

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG SỚM ĐIỀU TRỊ I-131 Ở BỆNH NHÂN VI UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ SAU PHẪU THUẬT CẮT TOÀN BỘ TUYẾN GIÁP

Trần Văn Giang¹, Nguyễn Thị Nhung², Lê Ngọc Hà²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá kết quả điều trị I-131 và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị ở bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp thể nhú sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.

Đối tượng và phương pháp: Bệnh nhân được chẩn đoán là vi ung thư tuyến giáp thể nhú đã được phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ, điều trị I-131 ít nhất 01 lần từ 1/2020 đến 3/2022 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng I-131 với liều từ 30 - 150mCi, đánh giá đáp ứng sau điều trị lần 01 từ 6 - 12 tháng theo tiêu chuẩn của ATA 2015. Phân tích số liệu sử dụng phần mềm SPSS 20.0, so sánh hai số trung bình bằng t-test, so sánh 2 tỷ lệ, kiểm định tính độc lập hay phụ thuộc bằng test χ^2 , Fisher' Exact test và phân tích hồi quy đơn biến.

Kết quả: Trong 216 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (39 bệnh nhân là nam, 177 bệnh nhân là nữ, độ tuổi trung bình $45,3 \pm 11,5$ năm). Thời gian theo dõi trung bình là 12,7 tháng (7 - 20 tháng) bao gồm 61 (28,2%) bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 47 (21,6%) bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 35 (16,5%) bệnh nhân không đáp ứng về mặt cấu trúc và 73 (33,8%)

bệnh nhân đáp ứng không xác định. Phân tích đơn biến cho thấy đặc điểm kích thước u, kết quả xét nghiệm Tg kích thích trước điều trị và liều điều trị là yếu tố dự báo đến đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng không hoàn toàn với $p < 0.05$.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn còn thấp. Đặc điểm kích thước u, kết quả Tg kích thích trước điều trị và liều điều trị là yếu tố dự báo đáp ứng điều trị I-131 sớm.

Từ khóa: Vi ung thư tuyến giáp thể nhú, điều trị I-131, đáp ứng điều trị.

SUMMARY

SHORT – TERM I-131 TREATMENT RESPONSE OF POST–TOTAL THYROIDECTOMY PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA

Objectives: Evaluating the short – term first I-131 treatment response and determine the factors that influence treatment response of papillary thyroid micro carcinoma (PTMC).

Subjects and methods: PTMC patients were diagnosed papillary thyroid microcarcinoma by pathology and underwent total thyroidectomy, I-131 treatment at least 1 time from January 2020 to March 2022, at the 108 Military Central Hospital. All patients were treated with I-131 with 30 - 150mCi, assessed the response after the first I-131 treatment from 6 - 12 months according to the ATA treatment response criteria 2015.

Results: A total of 216 patients (39 male, 177 females, mean age 45.3 ± 11.5 years) were included in the study. Median follow-up was 12.71 months (7 - 20 months) including 61

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Giang

Email: trangiangub@gmail.com

Ngày nhận bài : 06/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

(28.2%) PTMC patients with excellent response (ER), 47(21.6%) patients with biochemical incomplete response (BCIR), 35 (16.5%) patients with structural incomplete response (SIR) and 73 (33.8%) patients with indeterminate response (IR). Univariate analysis showed that tumor size, pretreatment stimulated Tg and I-131 treatment dose were predictive factors for excellent response; $p < 0.05$.

Conclusions: In our analysis, the rate of complete treatment response is still low. Tumor size, pretreatment Tg stimulation and I-131 treatment dose are predictive factors for excellent response.

Keywords: Papillary thyroid microcarcinoma, radioiodine therapy, treatment response.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, số lượng bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp (UTTG) gia tăng rõ rệt trên thế giới. Điều này được giải thích bởi tiến bộ trong các biện pháp chẩn đoán và sử dụng rộng rãi xét nghiệm tế bào học bằng chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm. Các nghiên cứu thống kê tại Hoa Kỳ năm 2021 cho thấy hàng năm có khoảng 48.020 trường hợp mắc mới và 2.620 ca tử vong do UTTG trong đó ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma: PTC) chiếm 85 – 90%[1,2]. Theo hệ thống phân loại u tuyến giáp của WHO, vi ung thư tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid microcarcinoma: PTMC) là PTC có kích thước u lớn nhất $\leq 10\text{mm}$ [3]. Tần suất chẩn đoán PTMC ngày càng gia tăng. Tại Hoa Kỳ, ung thư tuyến giáp tăng từ 4.9/100000 dân lên đến 14.7/100000 dân trong 3 thập kỷ qua[4].

Từ định nghĩa của WHO dường như nhấn mạnh vào vai trò của kích thước khối u đến

tiên lượng đồng thời bỏ qua các đặc điểm xâm lấn của khối u đến tiên lượng. Điều này dẫn đến tranh cãi về lựa chọn phẫu thuật và điều trị I-131 sau phẫu thuật[5]. Nhiều yếu tố tác động đến đáp ứng điều trị (ĐUĐT) của PTC gồm: Tuổi tại thời điểm chẩn đoán, giới, kích thước u nguyên phát, đặc điểm mô bệnh học, tổn thương di căn hạch hoặc di căn xa và các biện pháp điều trị[6]. Phiên bản ATA 2015 đã đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ và điều trị I-131 là đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng không hoàn toàn. Cũng theo ATA 2015, những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn tỷ lệ tái phát sau 10 năm là 1 - 4% và tỷ lệ tử vong sau 10 năm nhỏ hơn 1% so với nhóm đáp ứng không hoàn toàn, tỷ lệ tử vong ở nhóm đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc là 11 - 50% và tỷ lệ tái phát từ 50 - 85%[5]. Mục đích nghiên cứu này của chúng tôi nhằm đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp thể nhú sau điều trị I-131 và đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu trên 216 bệnh nhân PTMC đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, điều trị I-131 tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Những bệnh nhân này có đầy đủ các thông tin để đánh giá giai đoạn sau phẫu thuật từ 1/2020 đến 3/2022 và đã hoàn thành điều trị I-131 ít nhất một lần.

Những bệnh nhân không xác định được kích thước tổn thương, không đầy đủ thông tin lâm sàng để chẩn đoán giai đoạn bệnh, có anti-Tg dương tính và những bệnh nhân

không đồng ý điều trị bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Các đặc điểm được sử dụng đánh giá trong nghiên cứu gồm giới, tuổi tại thời điểm phẫu thuật, kích thước, số lượng, vị trí, đặc điểm xâm lấn và phá vỡ vỏ u nguyên phát, đặc điểm di căn hạch, đặc điểm di căn xa, xét nghiệm Tg kích thích trước điều trị, liều I-

131 điều trị, hình ảnh xạ hình I-131 chẩn đoán và sau điều trị, đặc điểm nguy cơ tái phát và đáp ứng điều trị.

Phân loại giai đoạn theo AJCC phiên bản VIII 2017[7]. Các đặc điểm về liều I-131 điều trị, xạ hình chẩn đoán, sau điều trị, nguy cơ tái phát và đáp ứng điều trị được phân tích theo tiêu chuẩn của hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) 2015[5].

Bảng 1. Đánh giá đáp ứng điều trị theo ATA 2015

	Phương pháp điều trị ban đầu
	Cắt tuyến giáp toàn bộ và điều trị xóa mô
Đáp ứng hoàn toàn	Tg không kích thích < 0,2ng/mL hoặc Tg kích thích < 1ng/mL và Anti – Tg (-) và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không phát hiện tổn thương.
Đáp ứng không hoàn toàn sinh hóa	Tg không kích thích > 1ng/mL hoặc Tg kích thích > 10ng/mL hoặc Anti – Tg tăng và các biện pháp chẩn đoán hình ảnh không phát hiện tổn thương.
Đáp ứng không hoàn toàn cấu trúc	Bằng chứng tổn thương cấu trúc hoặc chức năng bất kể Tg và Anti – Tg.
Đáp ứng không xác định	Tổn thương không đặc hiệu trên hình ảnh. Hoặc tăng nhẹ hoạt tính phóng xạ ở giường tuyến giáp trên xạ hình. Hoặc Tg không kích thích 0,2 - 1ng/mL. Hoặc Tg kích thích 1 - 10ng/mL. Hoặc Anti – Tg ổn định hoặc giảm và không phát hiện tổn thương cấu trúc hoặc chức năng.

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích sử dụng phần mềm SPSS 20.0, tính trị số trung bình của mẫu nghiên cứu, tính độ lệch chuẩn, so sánh hai số trung bình bằng t-test, so sánh 2 tỷ lệ, kiểm định tính độc lập hay phụ thuộc bằng test χ^2 , Fisher' Exact test và phân tích hồi quy đơn biến.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và các yếu tố nguy cơ sau phẫu thuật ở các bệnh nhân vì UTTGBH sau phẫu thuật

	Số lượng n (tỷ lệ %)	Trung bình
Tuổi		45,3 ± 11,2 (20 - 76)
≥ 55	44 (20,4)	
< 55	172 (79,6)	
Giới		
Nam	39 (18,1)	

Nữ	177 (81,9)	
Kích thước u		6,68 ± 2,4 (2 - 10)
≤ 5	90 (41,7)	
>5	126 (58,3)	
Đa ổ		
Không	153 (70,8)	
Có	63 (29,2)	
Xâm lấn vỏ		
Không	67 (31)	
Có	149 (69)	
Phá vỡ vỏ		
Không	162 (75)	
Có	54 (25)	
Di căn hạch		
Không	109 (50,5)	
Nhóm trung tâm	52 (24,1)	
Hạch cổ bên	55 (25,5)	
Di căn xa		
Không	212 (98,1)	
Có	4 (1,9)	
Giai đoạn bệnh		
I	192 (88,9)	
II	20 (9,3)	
III	3 (1,4)	
IVb	1 (0,5)	

Tổng số 216 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 45,3 ± 11,2 năm; tỷ lệ nữ giới chiếm 81,9%; kích thước u trung bình là 6,68 ± 2,4mm, u phá vỡ vỏ 25%, di căn hạch chiếm 49,5%. Giai đoạn I chiếm 88,9%.

Bảng 2. Đánh giá đáp ứng điều trị sau điều trị I-131 lần 1

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 216)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn (excellent response: ER)	61	28,2
Đáp ứng không hoàn toàn sinh hóa (biochemical incomplete response: BCIR)	47	21,8
Đáp ứng không hoàn toàn cấu (structural incomplete response: SIR)	35	16,2
Đáp ứng không xác định (indeterminate response: IR)	73	33,8

Trong 216 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, 61 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau điều trị I-131 đợt đầu (28,2%), 47 bệnh nhân (21,8%) đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, 35 bệnh nhân chiếm 16,2% đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và 73 bệnh nhân chiếm 33,8% đáp ứng không xác định.

Bảng 3. So sánh các đặc điểm chung giữa các nhóm đáp ứng điều trị

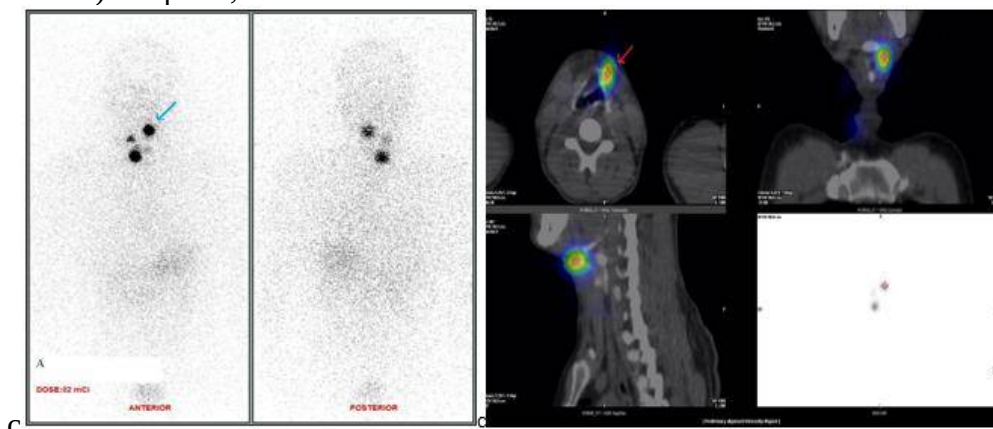
Đặc điểm		N(%)				Tổng số	p
		ER	BCIR	SIR	IR		
<i>Giới</i>	Nữ	54 (25,0)	37(17,1)	26 (12,0)	60 (27,8)	177 (81,9)	0,32
	Nam	7(3,2)	10 (4,6)	9 (4,2)	13 (6,0)	39 (18,1)	
<i>Tuổi</i>	≥ 55	14 (6,5)	6 (2,8)	4 (1,9)	20 (9,3)	44 (20,4)	0,118
	< 55	47 (21,8)	41(19,0)	31(14,4)	53 (14,4)	172 (79,6)	
<i>Kích thước</i>	$\leq 5\text{mm}$	32 (14,8)	19 (8,8)	7 (3,2)	32 (14,8)	90 (41,7)	0,02
	$>5-10\text{ mm}$	29 (13,3)	28 (13)	28 (13)	41(19)	116(48,3)	
<i>Đa ổ</i>	Không	46 (21,3)	32(14,8)	23 (10,6)	52 (21,7)	153(70,8)	0,743
	Có	15(6,9)	15(6,9)	12(5,6)	21(9,7)	63 (29,2)	
<i>Xâm lấn vỏ</i>	Không	19 (8,8)	13 (6,0)	11(5,1)	24 (11,1)	67 (31)	0,947
	Có	42(19,4)	34(15,7)	24 (11,1)	49 (22,7)	149 (69)	
<i>Phá vỡ vỏ</i>	Không	47 (21,8)	31(14,4)	25 (11,6)	59 (27,9)	162 (75)	0,29
	Có	14 (6,5)	16(7,4)	10(4,6)	14(6,5)	54 (25)	
<i>Di căn hạch</i>	Không	33 (15,3)	18 (8,3)	10 (4,6)	48 (22,2)	109 (50,5)	0,00
	- Hạch trung tâm	18 (8,3)	10 (4,6)	9(4,2)	15 (6,9)	52 (24,1)	
	- Hạch cổ bên	10 (4,6)	19 (8,8)	16 (7,4)	10 (4,6)	55 (25,4)	
<i>Di căn xa</i>	Không	61 (28,2)	46(21,3)	32 (14,8)	73(33,8)	212 (98,1)	0,01
	Có	0	1 (0,5)	3(1,3)	0	4 (1,9)	
<i>Tg kích thích</i>							0,00
	≤ 1	23 (10,6)	0	2 (0,9)	15(6,9)	40 (18,5)	
	$1 < \text{tg} < 10$	32 (14,8)	6 (2,8)	12 (5,6)	44 (20,4)	94 (43,5)	
	≥ 10	6 (2,8)	41(19)	21(9,7)	14(6,5)	82 (38)	
<i>Nguy cơ tái phát</i>							0,03
	Thấp	8 (3,7)	3 (1,4)	2 (0,9)	16 (7,4)	29 (7,4)	
	Trung bình	38 (17,6)	26(12)	20(9,3)	44 (20,4)	128 (59,3)	
	Cao	15 (6,9)	18 (8,3)	13 (6)	13 (6)	59(27,3)	

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng như kích thước u nguyên phát, tình trạng di căn hạch, di căn xa và nguy cơ tái phát có mối liên quan tới kết quả điều trị I-131 ở bệnh nhân vi UTTG thể nhú.

Bảng 4. Các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng dự báo đáp ứng hoàn toàn điều trị I-131 lần 1

Đặc điểm	Số bệnh nhân (%)		OR (95% CI)	p
	ER	NER		
Giới			2 (0,83 – 4,83)	0,11
Nữ	54 (30,5)	123(69,5)		
Nam	7 (17,9)	32 (82,1)		
Kích thước u			1,84 (1,01 – 3, 35)	0,04
≤ 5 mm	32 (35,6)	58 (64,4)		
>5 - 10mm	29 (23)	97 (77)		
Đa ổ			1,33 (0,67 - 2,62)	0,35
Không	46 (30,1)	107(69,9)		
Có	15(23,8)	48(76,2)		
Xâm lấn vỏ			1,04 (0,54 – 1,98)	0,89
Không	19(28,4)	48(71,6)		
Có	42(28,2)	107(71,8)		
Phá vỡ vỏ			1,13 (0,56 – 2,27)	0,72
Không	47(29)	115(71)		
Có	14 (25,9)	40 (74,1)		
Di căn hạch				
Không	33 (30,3)	76 (69,7)		0,15
Hạch trung tâm	18 (34,6)	34 (65,4)	0,78 (0,38-1,58)	0,5
Hạch cổ bên	10 (18,2)	45 (81,8)	1,87 (0,84- 4,16)	0,12
Tg kích thích				
≤ 1	23 (57,5)	17(42,5)		0,00
1<Tg<10	32 (34)	62 (66)	2,75 (1,28 - 5,88)	0,00
≥ 10	6 (7,3)	76 (92,7)	17,13 (6,05 - 48,53)	0,00
Liều điều trị (mCi)			0,63 (0,57 - 0,72)	0,00
≤ 100	61 (36,3)	105(63,7)		
>100	0	50		

Một số đặc điểm lâm sàng như kích thước u, Tg kích thích và liều I-131 điều trị có ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng hoàn toàn (excellent response: ER) hay không đáp ứng hoàn toàn (NER: non-ER) với $p < 0,05$.

**Hình 1. Hình ảnh xạ hình I-131 toàn thân trước điều trị (bên trái) và SPECT/CT (bên phải) vùng cổ ở bệnh nhân vi UTTG thể nhú**

Phát hiện bắt xạ bất thường tại vị trí hạch cổ bên trái trước khi điều trị trên xạ hình toàn thân (A) I-131 liều 2mCi trước điều trị (bắt xạ bất thường vùng cổ trên trái (mũi tên) và hình ảnh cắt lớp SPECT/CT (B) định vị tổn thương bắt xạ bất thường trên xạ hình toàn thân thường quy (mũi tên).

IV. BÀN LUẬN

Ung thư tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma: PTC) là tổn thương ác tính có nguồn gốc từ tế bào nang giáp thường gặp nhất trong UTTG. Các kết quả nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy, trong vòng 3 thập kỉ trở lại đây, tỷ lệ mắc bệnh đã tăng gấp đôi do sử dụng rộng rãi siêu âm, FNA dưới hướng dẫn siêu âm trong đánh giá, sàng lọc bệnh lý tuyến giáp. Trong nhóm PTC được chẩn đoán mới, chủ yếu là PTMC (trên 45%, trong một số nghiên cứu có thể lên đến 55 - 60%)[1,2]. Mặc dù ban đầu được cho là có tiên lượng tương đối tốt, tuy nhiên, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân này có di căn hạch, thậm chí di căn xa làm thay đổi tiên lượng bệnh[6,8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian theo dõi ngắn hạn khoảng 1 năm, trung bình là 12,71 tháng (7- 20 tháng), khoảng cách giữa 2 lần điều trị (chụp xạ hình chẩn đoán) là 8 tháng (6 - 12 tháng). Kết quả nghiên cứu cho thấy có 31 bệnh nhân (14,35%) được chẩn đoán có hạch cổ di căn hoặc nhân ung thư di căn bằng FNA sau phẫu thuật 3 tháng hoặc sau điều trị RAI 3 tháng. Trong nhóm này liều sử dụng trung bình là 117mCi, liều cao > 100mCi được sử dụng ở 21 bệnh nhân (chiếm 60%). Một số nghiên cứu trước đây cho thấy rằng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khá cao. Theo Jingjia Cao et al (2021) nghiên cứu trên 206 bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp (59 nam và 147 nữ) với

thời gian theo dõi trung bình là 6 tháng cho thấy đáp ứng hoàn toàn ở 139 bệnh nhân chiếm 67,4%. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị bằng liều 100mCi[9]. Một nghiên cứu khác năm 2019 nghiên cứu ở 158 bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp thời gian theo dõi trung bình là 18 tháng cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 76,58% (21 bệnh nhân)[10]. Theo O. Ben Hamid và cs (2021) phân tích ở 73 bệnh nhân ung thư tuyến giáp đánh giá sau 1 năm cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 74%[11]. Như vậy, mặc dù đối tượng nghiên cứu là nhóm bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp thể nhú nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Điều này có thể lý giải do số bệnh nhân có di căn hạch cổ ở bệnh nhân vi UTTG khá cao trong số bệnh nhân của chúng tôi so với các nghiên cứu khác. Hơn nữa, các bệnh nhân được phẫu thuật ở các bệnh viện khác nhau đến điều trị I-131 nên kỹ thuật cắt tuyến giáp toàn bộ và vét hạch chưa đồng nhất giữa các trung tâm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 28,2% và đáp ứng không hoàn toàn (bao gồm đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, đáp ứng không hoàn toàn về mặt cấu trúc, đáp ứng không xác định) chiếm 71,8%. Trong đó, kích thước khối u có thể ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị với OR = 1,84, 95% CI: 1,01 - 3,35; p= 0,04. Ngoài ra, xét nghiệm Tg kích thích trước điều trị là yếu tố dự báo đáp ứng điều trị (p = 0.00, OR = 17,13 ở nhóm Tg > 10ng/ml). Một số nghiên cứu trước đây cho thấy một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng ban đầu sau điều trị I-131. Nghiên cứu của Fernanda Nascimento Faro và cộng sự trên 517 bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp thể nhú đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, 75% bệnh nhân

được chỉ định điều trị I-131 thì có 20,7% bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn và có mối liên quan đến tổn thương đa ổ ($p = 0,041$; OR = 1,619) và di căn hạch cổ ($p = 0,041$; OR = 1,868). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu chưa xác định được ngưỡng tiên đoán của kích thước u nguyên phát với tình trạng đáp ứng không hoàn toàn[12]. Một nghiên cứu khác ở 206 bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp có các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng hoàn toàn và không hoàn toàn là viêm tuyến giáp Hashimoto, Tg kích thích trước điều trị lần 1 và số lượng hạch cổ di căn, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [9].

V. KẾT LUẬN

Vi ung thư tuyến giáp nhìn chung có tiên lượng tốt, tuy nhiên, kết quả đáp ứng điều trị I-131 lần đầu phụ thuộc vào các đặc điểm lâm sàng, nguy cơ tái phát như di căn hạch cổ. Tỷ lệ đáp ứng phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kích thước u, Tg kích thích và liều I-131 điều trị đợt 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Key Statistics for Thyroid Cancer.** 2021; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/about/key-statistics.html>.
2. **Davies, L. and H.G. Welch,** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*, 2006. 295 (18): p. 2164-2167.
3. **Baloch, Z.W. and S.L. Asa,** Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. 2022. 33 (1): p. 27-63.
4. **Davies, L. and H.G. Welch,** Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014. 140 (4): p. 317-22.
5. **Haugen, B.R., et al.,** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2016. 26 (1): p. 1-133.
6. **Giordano, D., et al.,** Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma. *Clinical Otolaryngology*, 2010. 35(2): p. 118-124.
7. **Faro, F.N., et al.,** Prognostic factors for incomplete response in thyroid microcarcinoma: an analysis of initial response to therapy in 517 patients. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 2021. 65: p. 579-587.
8. **Cao, J., et al.,** Clinical Analysis of the Short-Term Outcome of Papillary Thyroid Micro Carcinoma After (131) Treatment. *Cancer Manag Res*, 2021. 13: p. 4691-4698.
9. **Gao, R., et al.,** Papillary Thyroid Micro Carcinoma: The Incidence of High-Risk Features and Its Prognostic Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: p. 74 .
10. **Ben Hamida, O., et al.,** Preablative stimulated thyroglobulin in predicting dynamic risk stratification after 1 year in patients with differentiated thyroid cancer. *Médecine Nucléaire*, 2021. 45(1): p. 46-49.
11. **Faro, F.N., et al.,** Prognostic factors for incomplete response in thyroid microcarcinoma: an analysis of initial response to therapy in 517 patients. *Arch Endocrinol Metab*, 2021. 65(5): p. 579-587.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ GEMCITABIN- CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ DẪN ĐẦU UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN III - IVA TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Quang Trung¹, Nguyễn Viết Bình²,
Lê Thị Sương³, Nguyễn Thị Hoài Thương⁴, Nguyễn Thị Hiếu⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ Gemcitabin-Cisplatin trong điều trị dẫn đầu ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA từ 1/2020 - 3/2022 tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu 36 bệnh nhân thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVA được điều trị dẫn đầu phác đồ Gemcitabin - Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 1/2020 - 3/2022.

Kết quả: 36 bệnh nhân: nam 63,9%; nữ 36,1%; nam/nữ: 2/1. Độ tuổi hay gặp 40 - 60 chiếm 50%. Giai đoạn III, IVA lần lượt chiếm 16,7%; 83,3%. Mô bệnh học gặp chủ yếu: ung thư biểu mô vảy không sừng hóa typ không biệt hóa 91,7%. 94,4% (34/36) bệnh nhân hoàn thành cả 3 đợt dẫn đầu. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên, tiến triển lần lượt là 8,3%; 83,3%; 5,6%; 2,8%. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt

độ 3; 4 tương ứng là 25%; 5,6%, tỉ lệ sốt hạ bạch cầu chiếm 5,6%. Hạ tiểu cầu độ 3/4 là 8,4%. Tăng men gan độ 3 chiếm 16,7%, không có tăng độ 4. Tỷ lệ suy thận độ 3 là 2,8%. Các độc tính khác chủ yếu độ 1/2.

Kết luận: Phác đồ Gemcitabin - Cisplatin trong điều trị dẫn đầu ung thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVA cho tỉ lệ đáp ứng bệnh tốt và tác dụng không mong muốn kiểm soát được.

Từ khóa: Ung thư biểu mô vòm mũi họng giai đoạn III - IVA, hóa chất dẫn đầu, Gemcitabin - Cisplatin.

SUMMARY

ASSESSING THE TUMOR RESPONSE AND TOXICITIES OF GEMCITABINE-CISPLATIN INDUCTION CHEMOTHERAPY WITH STAGE III - IVA NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Background: The purpose of this study was to evaluate initially the response and toxicities of Gemcitabine-Cisplatin induction chemotherapy with stage III - IVA nasopharyngeal carcinoma (NPC) at Nghe an Oncology Hospital from 1/2020 to 3/2022.

Methods: A retrospective combine prospective, 36 patients with previously untreated stage III - IVA nasopharyngeal carcinoma (NPC) received Gemcitabine-Cisplatin induction chemotherapy at Nghe An Oncology Hospital from 1/2020 to 3/2022.

¹PGS.TS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

²ThS.BS. Phó Giám đốc Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

³ThS.BS. Phó Trưởng khoa Nội 1 - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

⁴BS. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Sương

Email: bs.lethisuong@gmail.com

Ngày nhận bài : 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 31/10/2022

Results: Among 36 NPC patients: male (63.9%), female (36.1%), male/female: 2/1. The age range was 40 - 60: 50%. Stage III: 16.7%; IVA: 83.3%. The most common histology is undifferent nonkeratinizing squamous cell carcinoma: 91.7%. A total of 94.4% of patients (34/36) completed three cycles of induction chemotherapy. The rates of complete response, partial response, stable disease, progress disease were: 8.3%; 88.3%; 5.6%; 2.8%. Neutropenia grade 3/4 were: 25%; 5.6%. Febrile neutropenia was 5.6%. Thrombocytopenia grade 3/4 was 8.4%. Acute kidney injury grade 3/4 was 2.8%. The other toxicity was relatively low.

Conclusion: Gemcitabine - Cisplatin induction chemotherapy with stage III - IVA NPC reveals a good response outcome with a manageable toxicity profile.

Keywords: Stage III - IVA of NPC, induction chemotherapy, Gemcitabine-Cisplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một trong những ung thư vùng đầu cổ có sự phân bố đặc biệt theo vùng địa lí. Theo GLOBOCAN 2020, tỉ lệ ca mắc mới trên thế giới là 130.354; trong đó tỉ lệ mắc cao nhất xảy ra ở vùng Nam Trung Quốc, Đông Nam Châu Á, Bắc Châu Phi[1]. Tại Việt Nam, UTVMH là một trong mười loại ung thư thường gặp. Virus Epstein Barr Virus (EBV) có vai trò đặc biệt quan trọng trong việc hình thành UTVMH và thường kết hợp mạnh với loại mô bệnh học ung thư biểu mô vảy không sừng hóa typ biệt hóa và không biệt hóa (WHO 2005). Hơn 70% bệnh nhân UTVMH được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển tại vùng và tiên lượng xấu, điều trị hóa xạ trị đồng thời cùng với platinum vẫn là xương sống cho giai đoạn này, trong đó hóa chất tăng nhạy cảm của tia xạ. Tuy nhiên, di căn xa trong UTVMH vẫn chiếm tỉ lệ cao và là

nguyên nhân gây tử vong cho khoảng 70% bệnh nhân[2].

Thêm hóa chất dẫn đầu trong điều trị UTVMH đã chỉ ra cải thiện tỉ lệ sống thêm trong thử nghiệm pha III với phác đồ TCF (Docetaxel, cisplatin, 5FU), tuy nhiên chỉ khuyến cáo mạnh đối với nhóm UTVMH có EBV(+)[3]. Những năm gần đây, phác đồ Gemcitabin-Cisplatin đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm phase 2, 3 trong điều trị dẫn đầu UTVMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng. Khuyến cáo mức 1 hiện nay trong điều trị dẫn đầu UTVMH giai đoạn tiến triển vùng là phác đồ Gemcitabin-Cisplatin dựa trên nghiên cứu phase III cập nhật năm 2019. Nghiên cứu này đã chứng minh tỉ lệ đáp ứng cao, cải thiện sống thêm bệnh không tái phát và sống thêm toàn bộ khi sử dụng phác đồ Gemcitabin-Cisplatin trong điều trị dẫn đầu UTVMH giai đoạn III - IVB khi so sánh với hóa xạ trị đồng thời tiêu chuẩn, với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau hóa chất dẫn đầu là 10%, đáp ứng một phần là 84,5%[4].

Tại Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về điều trị hóa chất dẫn đầu UTVMH giai đoạn III - IVA với kết quả khả quan. Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An chúng tôi cập nhật phác đồ điều trị UTVMH trên thế giới và theo hướng dẫn NCCN. Từ năm 2020, chúng tôi bắt đầu tiến hành điều trị dẫn đầu bằng phác đồ Gemcitabin-Cisplatin cho bệnh nhân UTVMH giai đoạn tiến triển vùng và chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả của phác đồ này. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVA được điều trị hóa chất dẫn đầu bằng phác đồ Gemcitabin-Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 1/2020-3/2022.

2. Đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ Gemcitabin-Cisplatin trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu bao gồm 36 bệnh nhân UTMH giai đoạn III - IVA được điều trị hóa chất dẫn đầu phác đồ Gemcitabin - Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ năm 1/2020 - 3/2022.

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Chẩn đoán UTMH theo phân loại của AJCC 2017 giai đoạn III – IVA.

- Có mô bệnh học xác định là: Ung thư biểu mô vòm họng.

- Chỉ số toàn trạng PS 0, 1, 2. Không mắc ung thư khác ngoài UTMH.

- Được điều trị phác đồ hóa chất dẫn đầu Gemcitabin-Cisplatin ít nhất 1 chu kỳ.

- Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn bình thường.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

* Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chọn lựa

- Bệnh nhân UTMH T3N0M0. Bệnh nhân đã điều trị UTMH trước đó.

- Mắc các bệnh lý nội khoa nghiêm trọng. Bệnh nhân có thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- Các bước tiến hành: Thu thập số liệu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị (tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, giai đoạn bệnh TNM, mô bệnh học).

***Điều trị phác đồ hóa chất:** Chu kỳ 21 ngày, tối thiểu 1 chu kỳ, tối đa 3 chu kỳ.

+ Gemcitabin 1000mg/m² da/ngày 1, 8 pha trong 250ml Natriclorid 0,9% và truyền tĩnh mạch trên 2 giờ.

+ Cislatin 80mg/m² da/ngày, ngày 1 pha trong 800ml Natriclorid 0,9% và truyền tĩnh mạch liên tục trên 2 giờ.

*Đánh giá kết quả điều trị

+ Đánh giá trước điều trị

Đánh giá chỉ số toàn trạng (PS), cân nặng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, điện giải đồ trước mỗi đợt điều trị hóa trị.

+ Đánh giá đáp ứng với điều trị: Sau 3 chu kỳ hóa trị, hoặc khi có dấu hiệu bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân phải dừng hóa chất dẫn đầu do độc tính, chụp cộng hưởng từ hàm mắt để đánh giá lại tổn thương.

Dựa theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng dành cho khối u đặc (RECIST) chia làm 4 mức độ dựa vào khám lâm sàng đánh giá tổn thương và xét nghiệm cận lâm sàng: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển.

* Đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ Gemcitabin - Cisplatin (theo tiêu chuẩn phân loại các độc tính thường gặp theo phiên bản 5.0 của Hoa Kỳ)

+ Tác dụng không mong muốn trên huyết học, gan, thận.

+ Tác dụng không mong muốn khác: Buồn nôn, nôn.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- **Tuổi:** Tuổi mắc trung bình là 50,6 ± 13,9, tuổi thấp nhất là 14, cao nhất là 75.

Độ tuổi hay gặp nhất là 40-60 chiếm 50%.

- **Giới:** Tỷ lệ nam chiếm 23/36 (63,4%), nữ là 13/36 (36,1%). Nam/nữ 2/1.

Bảng 1. Một số đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm		n = 36	
		N	%
Phân loại T	T1	4	11,1
	T2	12	33,3
	T3	5	13,9
	T4	15	41,7
Phân loại N	N0	5	13,9
	N1	8	22,2
	N2	6	16,7
	N3	17	47,2
Giai đoạn	III	6	16,7
	IVA	30	83,3
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô vảy sừng hóa	1	2,8
	Ung thư biểu mô không sừng hóa typ không biệt hóa	33	91,7%
	Ung thư biểu mô không sừng hóa typ biệt hóa	2	5,6

Nhận xét: Tỷ lệ u T4, T2 chiếm nhiều nhất là 41,7%; 33,3%. Tỷ lệ hạch N3, N1 là chủ yếu 47,2%; 22,2%. Giai đoạn IVA, III chiếm lần lượt 83,3%; 16,7%. Mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư biểu mô không sừng hóa typ không biệt hóa chiếm gần 92%.

3.2. Kết quả điều trị

- **Số đợt hóa chất:** Hầu hết bệnh nhân hoàn thành 3 đợt Gemcitabin - Cisplatin được hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Cisplatin ngày 1, 22, 43 chiếm 34/36 (94,4%), chỉ 2/36 (5,6%) hoàn thành 1 đợt hóa chất do suy thận hoặc suy tủy nặng được xạ trị đơn thuần sau đó.

- Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị

Đáp ứng cả u và hạch	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Hoàn toàn	3	8,3
Một phần	30	83,3
Giữ nguyên	2	5,6
Tiến triển	1	2,8
Tổng	36	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cả u và hạch sau hóa chất là 8,3%, đáp ứng 1 phần chiếm hơn 83%, bệnh không đáp ứng chiếm 8,4%. Trong 2 bệnh nhân hoàn thành 1 chu kỳ hóa chất Gemcitabin-Cisplatin 1 bệnh nhân có bệnh giữ nguyên và 1 bệnh nhân có bệnh đáp ứng 1 phần.

- Tác dụng không mong muốn

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn của phác đồ Gemcitabin - Cisplatin

Độc tính	n = 36			
	Độ 3		Độ 4	
	N	%	N	%
Hạ bạch cầu trung tính	9	25	2	5,6
Hạ bạch cầu có sốt	0	0	2	5,6
Suy thận	1	2,8	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3;4 lần lượt là 25%; 5,6% trong đó sốt hạ bạch cầu chiếm 5,6%. Tỷ lệ suy thận độ 3 chiếm 2,8%. Các độc tính thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng men gan, ít gặp hơn và ở mức nhẹ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi mắc trung bình là $50,6 \pm 13,9$, tuổi thấp nhất là 14, cao nhất là 75, tỷ lệ giới nam/nữ: 2/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Zhang, nghiên cứu của Zhang chia ra hai nhóm, nhóm nhận hóa chất Gemcitabin - Cisplatin dẫn đầu sau đó hóa xạ trị so có tuổi trung bình là 46, tuổi nhỏ nhất là 18, tuổi lớn nhất 64, nhóm chỉ nhận hóa xạ trị có tuổi trung bình là 45, tuổi nhỏ nhất 20, tuổi lớn nhất 64[4]. Một nghiên cứu mới cũng đã chỉ ra yếu tố dinh dưỡng và tuổi tại thời điểm điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập bên cạnh giai đoạn bệnh, yếu tố dinh dưỡng thấp và tuổi cao tiên lượng sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ xấu hơn so với chỉ số dinh dưỡng tốt và tuổi trẻ trên bệnh nhân UTMH được điều trị hóa chất dẫn đầu[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi loại mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư biểu mô không sừng hóa typ không biệt hóa chiếm gần 92%. Tỷ lệ u T4, T2 chiếm nhiều nhất là 41,7%; 33,3%. Tỷ lệ hạch N3, N1 là chủ yếu 47,2%; 22,2%. Giai đoạn IVA, III chiếm lần lượt 83,3%; 16,7%. Bệnh nhân của chúng tôi giai đoạn IVA hay gặp hơn so Zhang, trong nghiên cứu của Zhang có tỷ lệ

giai đoạn III là 45,9%, giai đoạn IV là 54,2% có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi đã cập nhật chẩn đoán giai đoạn TNM theo phiên bản 8 UICC-AJCC, còn trong nghiên cứu của Zhang Y bệnh nhân vẫn được phân loại theo giai đoạn TNM theo phiên bản 7 UICC - AJCC và trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu lựa chọn giai đoạn hạch N3 (nguy cơ di căn xa cao) và u T4 là chủ yếu khi mà trường chiếu xạ khó bao phủ che chắn cho cơ quan nguy cấp. Giai đoạn bệnh là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân UTMH[6].

4.2. Kết quả nghiên cứu: Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn thành 3 đợt Gemcitabin - Cisplatin được hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Cisplatin ngày 1, 22, 43 chiếm 34/36 (94,4%), chỉ 2/36 (5,6%) hoàn thành 1 đợt hóa chất do suy thận hoặc suy tủy nặng được xạ trị đơn thuần sau đó. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cả u và hạch sau hóa chất là 8,3%, đáp ứng 1 phần hơn 83%, bệnh không đáp ứng chiếm 8,4%. Tỷ lệ bệnh tiến triển là 2,8%. Trong 2 bệnh nhân hoàn thành 1 chu kỳ hóa chất Gemcitabin - Cisplatin, 1 bệnh nhân có bệnh giữ nguyên và 1 bệnh nhân có bệnh đáp ứng 1 phần. Chúng tôi mới bước đầu triển khai nghiên cứu phác đồ Gemcitabin - Cisplatin dẫn đầu trong

UTVMH nên số lượng còn hạn chế, tuy nhiên đã cho thấy phác đồ có tính khả thi cao về tỉ lệ đáp ứng bệnh. Trong nghiên cứu của Zhang là nghiên cứu phase 3, ngẫu nhiên, đa trung tâm trên 480 chia thành hai nhóm, 242 bệnh nhân nhận hóa chất dẫn đầu phác đồ Gemcitabin-Cisplatin (Gemcitabin 1000mg/m² da ngày 1, 8, Cisplatin 80mg/m² da ngày 1, chu kì 3 tuần x 3 đợt tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời Cisplatin 100mg/m² da N1, 22, 43), 238 bệnh nhân nhận hóa xạ trị đồng thời, kết quả đáp ứng hoàn toàn, một phần, giữ nguyên và bệnh tiến triển ở nhánh hóa chất dẫn đầu lần lượt là 10%, 84,5%, 4,2%, 1,3%[4]. Các nghiên cứu trên thế giới về hóa chất dẫn đầu Gemcitabin - Cisplatin đã khẳng định vai trò của phác đồ này trong điều trị dẫn đầu UTMH. Một nghiên cứu của Zeng và cộng sự so sánh vai trò dẫn đầu trong UTMH giữa hai phác đồ Docetaxel-Cisplatin-5FU và phác đồ Gemcitabine - Cisplatin sau đó hóa xạ trị, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về sống thêm giữa hai phác đồ, trong khi đó phản ứng phản vệ độ 3/4, rụng tóc và giá thành đều cao hơn ở phác đồ Docetaxel - Cisplatin-5FU so với Gemcitabin-Cisplatin[6].

- Trong 36 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 lần lượt là 25%; 5,6%, trong đó sốt hạ BC chiếm 5,6%. Tỉ lệ suy thận độ 3 chiếm 2,8%. Các độc tính thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng men gan, buồn nôn, nôn ít gặp hơn và ở mức nhẹ, không có bệnh nhân độ 3; 4.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi với số lượng còn hạn chế và chỉ mới bước đầu đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ Gemcitabin - Cisplatin trong UTMH giai đoạn tiến triển tại vùng, tuy

nhưng đã cho thấy tỉ lệ kiểm soát u và hạch cao cũng như độc tính kiểm soát tốt. Cần đánh giá thêm các bước sau cũng như theo dõi thời gian sống thêm để đánh giá toàn diện hơn hiệu quả của phác đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Freddie Bray BSc, MSc, PhD, et al** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021, 71(3), 209–249.
2. **Lai SZ, Li WF, Chen L, et al** (2011). How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80, 661–668.
3. **Zhang QH, Luo W, Zhou QC, Yu Z, Ma J, Liu MZ, et al** (2009). TPF induction chemotherapy followed by intensity-modulated radiotherapy and concomitant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer Prev Treat*, 16, 625–628.
4. Zhang Y., Chen L., Hu G.-Q. et al. (2019). Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*, 381(12).
5. He Q., Huang Y., Wan G. và cộng sự. (2019). A novel prognostic marker based on risk stratification with prognostic nutritional index and age for nasopharyngeal carcinoma patients who received neoadjuvant chemotherapy. *Biomarkers in Medicine*, 13(12), 1013–1023.
6. Zeng Z., Yan R.-N., Tu L. và cộng sự. (2018). Assessment of Concurrent Chemoradiotherapy plus Induction Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel versus Gemcitabine and Cisplatin. *Sci Rep*, 8(1), 15581.

KHẢO SÁT NGUY CƠ ÁC TÍNH CỦA HẠT GIÁP NHÓM BETHESDA III/ IV SAU PHẪU THUẬT

Nguyễn Thị Thu Quỳnh¹, Diệp Bảo Tuấn²,
Âu Nguyệt Diệu³, Võ Duy Phi Vũ⁴

TÓM TẮT

Giới thiệu: Bethesda nhóm III/ IV được xem là “vùng xám” trong tế bào học của hạt giáp. Nguy cơ ác tính của nhóm này dao động khá rộng giữa các nghiên cứu trên những chủng tộc và vùng địa lý khác nhau. Tuy nhiên còn khá ít dữ liệu về nhóm này trên dân số Việt Nam.

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm siêu âm và nguy cơ ác tính của hạt giáp nhóm Bethesda III/ IV được phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên tất cả bệnh nhân đến khám vì hạt giáp có kết quả FNA thuộc nhóm Bethesda III/ IV tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong khoảng thời gian từ tháng 01/2020 đến hết tháng 12/2021. Trong số đó, 158 bệnh nhân với 160 hạt giáp có thực hiện phẫu thuật được thu nhận vào nghiên cứu.

Kết quả: Trên siêu âm, các yếu tố bờ không đều, giới hạn không rõ, echo kém và vi vôi hóa là

các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ ác tính của hạt giáp. Trong số đó, bờ không đều là yếu tố tiên lượng độc lập ($p = 0,01$). Điểm TIRADS từ 6 điểm trở lên có giá trị gợi ý ác tính với $AUC = 0,836$. Nguy cơ ác tính sau mổ của nhóm Bethesda III là 26,6%, Bethesda IV là 27,5% và Bethesda III/ IV là 26,9%.

Kết luận: Nguy cơ ác tính của Bethesda III là 26,6% và Bethesda IV là 27,5%, và siêu âm đóng vai trò quan trọng trong việc gợi ý hạt giáp lành tính hay ác tính.

SUMMARY

EVALUATION OF RISK OF MALIGNANCY OF OPERATED THYROID NODULES CLASSIFIED AS BETHESDA III/ IV

Introduction: The cases classified as Bethesda III/IV are seemed to be a “gray zone” in thyroid cytopathology. Many previous studies have shown a wide variation in malignancy rates of Bethesda III/ IV thyroid nodules in different regions and institution across the world.

Objectives: To evaluate the ultrasonographic features and risk of malignancy of thyroid FNAs categorized as Bethesda III/ IV operated at Ho Chi Minh City Oncology.

Patients and methods: A retrospective research was performed on all patients with thyroid nodules proven Bethesda category III and IV who presented to Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 01/2020 to 12/2021. 158 patients with 160 thyroid nodules that underwent surgery were included in the study.

¹BSNT. Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²TS.BS. Phó Giám đốc bệnh viện - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³TS.BS. Phó Trưởng khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Chủ nhiệm Bộ môn Giải phẫu bệnh ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

⁴Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Quỳnh
Email: thuquynh.nttq@gmail.com

Ngày nhận bài : 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Results: Ultrasonographic features as irregular margin, irregular contour, hypoechoic and microcalcification are associated with malignant rate of thyroid nodules. Irregular margin is an independent prognostic factor

($p = 0,01$). TIRADS score at least 6 points could be suspicious of malignancy with AUC = 0,836. Risk of malignancy of Bethesda III thyroid nodules is 26,6%, of Bethesda IV is 27,5% and Bethesda III/IV is 26,9%.

Conclusion: Risk of malignancy of Bethesda III is 26,6%, of Bethesda IV is 27,5%, and ultrasound plays a vital role to differentiate benign and malignant thyroid nodule.

Keywords: risk of malignancy, thyroid nodules, Bethesda III, Bethesda IV.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán các tổn thương tuyến giáp, với độ nhạy 78%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên đoán dương 100% và giá trị tiên đoán âm 92%[7]. Kết quả FNA tuyến giáp phân loại theo hệ thống Bethesda 2017, trong đó có một nhóm đáng chú ý gọi chung là nhóm tế bào học không xác định, bao gồm Bethesda nhóm III (tế bào không điển hình chưa xác định ý nghĩa hoặc tổn thương dạng nang chưa xác định ý nghĩa) và Bethesda nhóm IV (tân sinh dạng nang hoặc nghi ngờ tân sinh dạng nang). Theo nhiều nghiên cứu khác nhau trên thế giới, tỉ lệ ác tính sau mổ của nhóm này phân bố khá rộng, dao động từ 10 – 40%[1],[3],[8],[9]. Khuyến cáo điều trị hiện chưa thống nhất giữa các tổ chức trên thế giới, phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đặc điểm lâm sàng, đặc điểm hạt giáp trên siêu âm,...[4],[6]. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát nguy cơ ác tính và các đặc điểm siêu âm ở hạt giáp nhóm Bethesda III/ IV, nhằm gợi ý phương hướng

quản lý điều trị cho nhóm hạt giáp tế bào học không xác định.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân có kết quả FNA hạt giáp là Bethesda nhóm III/ IV, được siêu âm và phẫu thuật tại BVUB TP. HCM được lựa chọn vào nghiên cứu. Loại trừ những bệnh nhân có tiền căn phẫu thuật tuyến giáp, tiền căn can thiệp tuyến giáp không phẫu thuật, hồ sơ thất lạc hoặc ghi nhận không đầy đủ, và thất lạc lame FNA.

Chúng tôi ghi nhận được có 651 bệnh nhân có kết quả FNA là Bethesda III/ IV, trong đó có 411 trường hợp không phẫu thuật do các lý do chính: kích thước hạt giáp nhỏ, hình ảnh siêu âm không nghi ngờ ác tính, và bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Sau khi khảo sát 240 bệnh nhân có phẫu thuật dựa trên tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ, và tiến hành đọc lại lame FNA lần 2, chúng tôi thu nhận được vào nghiên cứu 158 bệnh nhân với 160 hạt giáp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang mô tả trên những bệnh nhân có hạt giáp nhóm Bethesda III/ IV đến khám, nhập viện và phẫu thuật tại BVUB TP. HCM từ tháng 01/2020 đến hết tháng 12/2021. Việc thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án và tiêu bản tế bào học tuyến giáp được nhuộm theo phương pháp Papanicolaou. Tiến hành đọc lại lame FNA lần 2 bởi bác sĩ chuyên khoa Giải phẫu bệnh.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0. Khảo sát mối tương quan giữa các biến bằng phép kiểm Chi bình phương. Tương quan được xem là có ý nghĩa khi phép kiểm có giá trị $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân được khảo sát

Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu của chúng tôi trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Yếu tố	Dân số chung (n = 158)
Tỉ lệ nam: nữ	1:5,08
Tuổi lúc chẩn đoán	42,77 ± 1,075 tuổi
Lý do nhập viện	Khối vùng cổ trước (49,37%) Tình cờ phát hiện qua khám sức khỏe (42,41%)
Kích thước trên lâm sàng	3,03 ± 0,177cm

3.2. Đặc điểm siêu âm

Trong số 160 hạt giáp được khảo sát, kích thước hạt giáp trung bình là 2,4 ± 0,1189cm, kích thước nhỏ nhất là 0,4cm, lớn nhất là 8cm, và 1 trường hợp bướu chiếm hoàn toàn 2 thùy tuyến giáp, không được đánh giá kích thước trên siêu âm. Trong số đó, có 29 trường hợp hạt giáp kích thước ≤ 1cm, chiếm 18,1%. Các đặc điểm siêu âm đối chiếu với giải phẫu bệnh sau mổ được trình bày tại Bảng 2.

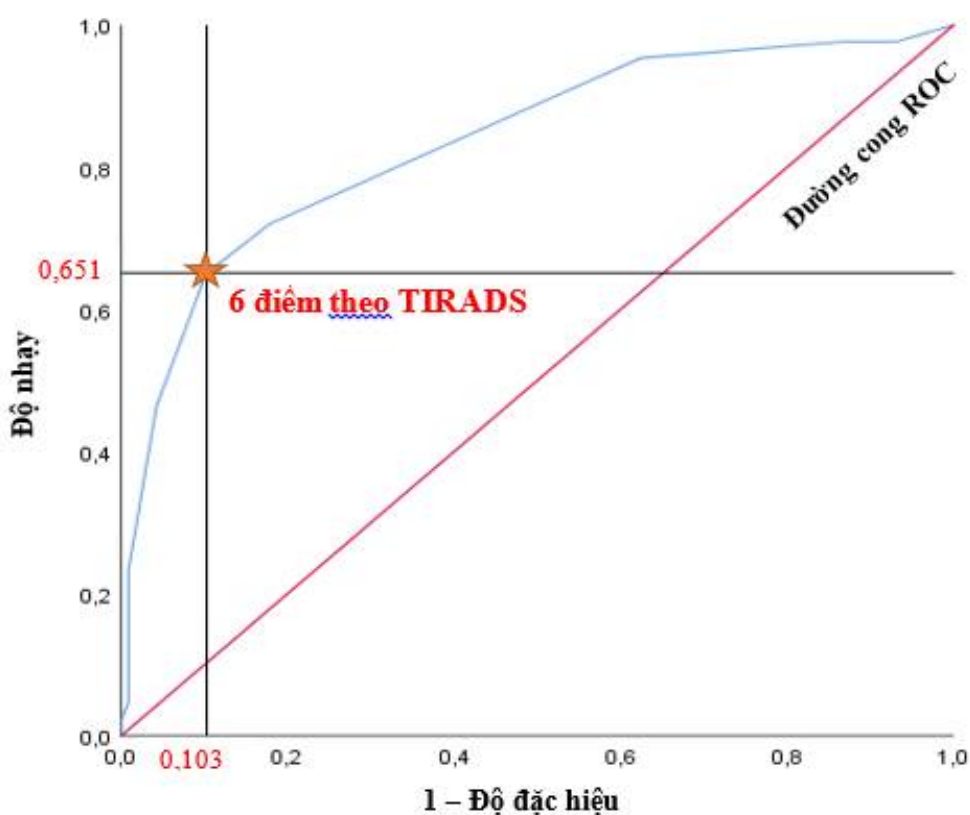
Bảng 2. Đối chiếu đặc điểm siêu âm với giải phẫu bệnh sau mổ

		Kết quả GPB sau mổ		p đơn biến	p đa biến
		Lành tính	Ác tính		
		Số ca (Tỉ lệ %)	Số ca (Tỉ lệ %)		
Bờ	Đều	20 (95,2%)	1 (4,8%)	p = 0,000	p = 0,01
	Không đều/ đa cung	8 (27,6%)	21 (76%)		
Giới hạn	Không rõ	6 (46,2%)	7 (53,8%)	p = 0,02	p = 0,935
Echo	Dày	2 (100,0%)	0 (0,0%)	p = 0,003	p = 0,330
	Đồng âm	31 (93,9%)	2 (6,1%)		
	Kém	73 (64,6%)	40 (35,4%)		
Thành phần	Đặc	65 (65,0%)	35 (35,0%)	p = 0,081	
	Hỗn hợp	10 (90,9%)	1 (9,1%)		
Vi vôi hóa	Có	3 (27,3%)	8 (72,7%)	p = 0,000	p = 0,268
Tăng sinh mạch máu	Có	21 (65,6%)	11 (34,4%)	p = 0,308	
Trục dọc	Có	0 (0,0%)	3 (100,0%)		
ACR – TIRADS	TIRADS 1	8 (88,9%)	1 (11,1%)	p = 0,000	
	TIRADS 2	7 (100,0%)	0 (0,0%)		
	TIRADS 3	28 (96,6%)	1 (3,4%)		
	TIRADS 4	69 (76,7%)	21 (23,3%)		
	TIRADS 5	5 (20,0%)	20 (80,0%)		

Khi phân tích đơn biến, xác định được các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ ác tính sau mổ bao gồm: Bờ không đều, giới hạn không rõ, echo kém và vi vôi hóa. Sau khi phân tích đa biến, xác định được yếu tố bờ không đều là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến nguy cơ ác tính sau mổ ($p = 0,01$).

Giá trị tiên đoán hạt giáp ác tính của thang điểm TIRADS được thể hiện qua AUC

là 0,836 (0,761 - 0,911), với $p < 0,001$. Điểm TIRADS từ 6 điểm trở lên có giá trị tiên đoán ác tính sau mổ của hạt giáp nhóm Bethesda III/IV với độ nhạy 65,1% và độ đặc hiệu 89,7% (Biểu đồ 1). Vì vậy, trong nhóm hạt giáp tế bào học không xác định, mặc dù cùng kết luận là TIRADS 4, nhưng trong trường hợp 4 - 5 điểm thì nguy cơ ác tính sẽ thấp hơn hẳn so với 6 điểm.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của điểm TIRADS tiên đoán hạt giáp ác tính

Trong số 109 trường hợp Bethesda III, có 27 trường hợp TIRADS đạt từ 6 điểm trở lên, trong đó 21 trường hợp có GPB sau mổ là ác tính. Trong số 51 trường hợp Bethesda IV, có 13 trường hợp TIRADS từ 6 điểm trở lên, và 7/13 trường hợp thật sự là ác tính.

3.3. Đặc điểm phẫu thuật ở dân số nghiên cứu

Bảng 3. Phương pháp phẫu thuật

	Bethesda III (n = 109)	Bethesda IV (n = 51)
Cắt 1 thùy tuyến giáp	40 (36,7%)	22 (43,1%)
Cắt gần toàn bộ tuyến giáp	20 (18,3%)	5 (9,8%)
Cắt toàn bộ tuyến giáp	49 (45,0%)	24 (47,1%)

Trong số 98 trường hợp cắt gần toàn bộ và toàn bộ tuyến giáp, có 18 trường hợp kích thước hạt giáp dưới 1cm, chiếm 18,4%. Đối với hạt giáp được đánh giá TIRADS từ 1 đến 3, phương pháp phẫu thuật thường được lựa chọn là cắt 1 thùy tuyến giáp (chiếm 51,1%), trong khi đó, ở nhóm TIRADS 4 - 5 thường được cắt gần toàn bộ hay toàn bộ tuyến giáp (chiếm 66,1%).

3.4. Nguy cơ ác tính của hạt giáp nhóm Bethesda III/ IV

Trong số 109 trường hợp Bethesda III, có 29 trường hợp sau mổ có GPB là ác tính. Do đó, nguy cơ ác tính của nhóm Bethesda III là 26,6%. Có 51 trường hợp thuộc nhóm Bethesda IV, trong đó có 14 trường hợp sau mổ là ác tính. Nguy cơ ác tính của nhóm Bethesda IV là 27,5%. Nguy cơ ác tính chung của nhóm tế bào học không điển hình là 26,9%.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm Bethesda III được xem là “vùng xám” trong hệ thống phân loại Bethesda. Một số nghiên cứu đáng tin cậy được sử dụng trong cập nhật của hệ thống Bethesda 2017 như phân tích gộp của tác giả Sheffield năm 2014, hay phân tích gộp của tác giả Straccia năm 2015 cho thấy tỉ lệ ác tính của nhóm Bethesda III lần lượt là 19 - 38% và 27%[9],[10]. Kết quả này gần tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi là 26,6%. Ngược lại, nghiên cứu của tác giả Godoi Cavaleiro năm 2017 có tỉ lệ ác tính thấp hơn hẳn, chỉ đạt 15,7%[3]. Sự khác biệt rõ rệt này là do sai số khi chọn mẫu. Nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả Sheffield hay Straccia thực hiện trên bệnh nhân có hạt giáp Bethesda III đã qua chọn lọc dựa trên một số yếu tố như tuổi tác, lâm lý bệnh nhân, kích thước hạt giáp, đặc điểm

siêu âm,... sau đó mới được phẫu thuật. Trong khi đó, ở nghiên cứu của tác giả Godoi Cavaleiro, toàn bộ bệnh nhân có hạt giáp Bethesda III đều được phẫu thuật. Chính vì vậy, cập nhật của hệ thống Bethesda 2017 đưa ra độ rộng nguy cơ ác tính của nhóm Bethesda III là từ 10% đến 30% - một khoảng dao động khá rộng.

Trái lại với nhóm Bethesda III, nguy cơ ác tính của nhóm Bethesda IV dường như đạt được sự tương đồng nhiều hơn giữa các nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của tác giả Bongiovanni, Sheffield và Straccia, tỉ lệ ác tính của nhóm Bethesda IV lần lượt là 26,1%, 27 - 40% và 31%, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi là 27,5%[1],[8],[9]. Thuật ngữ “tân sinh” (“neoplasm”) đã tác động không hề nhỏ lên quyết định điều trị, do đó, trong các nghiên cứu trên, hơn 70% số bệnh nhân có kết quả FNA hạt giáp là Bethesda IV đã được phẫu thuật.

Siêu âm là công cụ hữu ích để dự đoán hạt giáp ác tính và giúp lựa chọn hạt giáp nào cần được FNA. Một số yếu tố siêu âm gợi ý nghi ngờ ác tính, như echo kém, bờ không đều, vi vôi hóa, trục dọc, xâm lấn ngoài tuyến giáp. Mặc dù không yếu tố riêng lẻ nào đủ độ tin cậy để nghi ngờ ác tính, tuy nhiên, việc kết hợp giữa các yếu tố này làm tăng độ chính xác của chẩn đoán. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bờ không đều là một yếu tố tiên lượng độc lập, với $p = 0,01$. Điều này tương tự với các nghiên cứu của tác giả Chng và tác giả Maia, khi họ chứng minh rằng bờ không đều là yếu tố tiên lượng mạnh nhất, với giá trị tiên đoán dương lên đến 100%[2],[5]. Ngoài ra các yếu tố vi vôi hóa, echo kém trong nghiên cứu của chúng tôi là những yếu tố có ảnh hưởng đến nguy cơ ác tính sau mổ.

Đối với nhóm tổn thương dạng nang nói chung, kết quả TIRADS có mối tương quan chặt chẽ với nguy cơ ác tính sau mổ. Điểm TIRADS càng cao thì nguy cơ ác tính càng cao, và lên đến 100% khi có đủ 5 yếu tố nghi ngờ ác tính, theo tác giả Chng[2]. Một nghiên cứu khác của tác giả Maia cho thấy rằng TIRADS 3/4A đạt giá trị tiên đoán âm cao trong nhóm Bethesda III, và nên cân nhắc phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân có TIRADS 4B/5 kết hợp với kết quả FNA hạt giáp là Bethesda III/ IV[5]. So sánh với các nghiên cứu trên, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thang điểm ACR-TIRADS 2017, phiên bản mới hơn với cập nhật trong việc loại bỏ đi vai trò của tăng sinh mạch máu. Dù có sự khác biệt như vậy, nhưng nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa đến kết luận tương tự như các nghiên cứu trên, điểm TIRADS càng cao thì nguy cơ ác tính sau mổ càng cao. Giá trị cut-off theo nghiên cứu của chúng tôi là 6 điểm, với AUC = 0,836.

Việc quản lý điều trị cho nhóm này cũng cần chú ý. Theo khuyến cáo của NCCN 2021 hay ATA 2015[4],[6], đối với hạt nhóm Bethesda III/ IV, nếu không có yếu tố nguy cơ cao thì có thể cân nhắc giữa theo dõi sát mỗi 3 – 6 tháng, lặp lại FNA lần 2, thực hiện xét nghiệm sinh học phân tử, hoặc phẫu thuật. Nếu lựa chọn phẫu thuật thì nên cắt 1 thùy tuyến giáp, mục đích vừa để chẩn đoán vừa để điều trị. Bên cạnh đó, theo khuyến cáo của NCCN 2021, riêng trường hợp Bethesda IV nhóm tân sinh dạng tế bào Hurthle, cân nhắc ưu tiên lựa chọn cắt toàn bộ tuyến giáp[6]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của chúng tôi, có đến trên 60% số bệnh nhân được phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp và cắt toàn bộ tuyến giáp. Kết luận TIRADS có ảnh hưởng đến quyết định phẫu thuật, khi có đến 66,1% bệnh nhân nhóm TIRADS 4 -

5 được cắt gần toàn bộ hoặc toàn bộ tuyến giáp. Không những vậy, một số bệnh nhân có viêm giáp kèm theo, hoặc có phình giáp đa hạt ở thùy còn lại, dẫn đến việc không đảm bảo được vai trò tuyến giáp. Vì vậy, việc quyết định độ rộng phẫu thuật không chỉ phụ thuộc vào đặc điểm của hạt giáp được khảo sát, mà còn liên quan đến phần tuyến giáp còn lại, cũng như nguyện vọng của bệnh nhân.

Dựa trên kết quả nghiên cứu của chúng tôi, một số đề xuất về quản lý điều trị có thể đưa ra như sau: Những trường hợp siêu âm kết luận hạt giáp TIRADS 1 - 3 hay TIRADS 4 (4 - 5 điểm), FNA là Bethesda III/ IV, có thể lựa chọn theo dõi sát hoặc FNA lần 2 do nguy cơ ác tính thấp. Nếu hạt giáp kích thước lớn ảnh hưởng chất lượng cuộc sống hay ảnh hưởng thẩm mỹ hoặc bệnh nhân nguyện vọng muốn phẫu thuật, phẫu thuật được ưu tiên là cắt 1 thùy tuyến giáp[2]. Khi siêu âm kết luận hạt giáp TIRADS 4 (6 điểm) hay TIRADS 5, FNA là Bethesda III/ IV, cân nhắc phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp hay cắt toàn bộ tuyến giáp nếu bướu kích thước > 4cm (tương tự như chỉ định ở hạt giáp được xác định là ác tính[6]) hoặc khi có đa nhân giáp 2 thùy. Nếu hạt giáp đơn độc kích thước nhỏ, ưu tiên lựa chọn cắt 1 thùy tuyến giáp.

Tuy nhiên, hạn chế lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là đây là nghiên cứu hồi cứu, dẫn đến tồn tại sai số lựa chọn, vì nguy cơ ác tính chỉ được tính trên những bệnh nhân có được phẫu thuật, làm cho việc đánh giá có thể quá mức. Do đó kết quả nghiên cứu chỉ làm tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo, mà chưa đủ đặc hiệu để đưa ra hướng dẫn điều trị chung cho dân số Việt Nam. Cần có nghiên cứu chuyên sâu trên dân số rộng hơn để có thể xây dựng một khuyến cáo chung.

V. KẾT LUẬN

Nguy cơ ác tính của Bethesda III là 26,6% và Bethesda IV là 27,5%. Siêu âm đóng vai trò quan trọng trong việc gợi ý hạt giáp lành tính hay ác tính. Việc quản lý điều trị ở nhóm bệnh nhân có tế bào học không xác định cần được cân nhắc kỹ dựa trên lâm sàng, kết quả FNA và siêu âm để tránh việc can thiệp quá mức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W. C., et al.** (2012). "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis". *Acta cytologica*, 56(4), pp333–339.
2. **Chng, C. L., Kurzwinski, T. R., & Beale, T.** (2015). Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clinical endocrinology*, 83(5), pp711–716.
3. **Godoi Cavaleiro B., Kober Nogueira Leite A., Luongo de Matos L., et al** (2017). "Malignancy Rates in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Categories III and IV: Retrospective Data from a Tertiary Center". *International journal of endocrinology and metabolism*, 16(1), e12871.
4. **Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., et al** (2016). "2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer". *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(1), pp1–133.
5. **Maia, F. F., Matos, P. S., Pavin, E. J., et al.** (2015). Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. *Clinical endocrinology*, 82(3), 439–444.
6. **National Comprehensive Cancer Network.** (2021). Thyroid carcinoma (version 1.2021). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
7. **Nguyễn Trúc Dung, Trần Quang Nam** (2019). "Đặc điểm tế bào học và giải phẫu bệnh bướu giáp nhân đã phẫu thuật". *Tạp chí Y học TPHCM, Phụ bản tập 23* (1), tr.209–2014.
8. **Sheffield, B. S., Masoudi, H., Walker, B., et al.** (2014). Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a comprehensive review and meta-analysis. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 9(2), 97–110.
9. **Straccia, P., Rossi, E. D., Bizzarro, T., et al.** (2015). A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated?. *Cancer cytopathology*, 123(12), 713–722.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI QUA ĐƯỜNG MIỆNG TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Xuân Hậu², Nguyễn Xuân Hiền¹,
Phạm Thái Dương², Lê Văn Quảng^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp bằng phẫu thuật nội soi qua đường miệng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2018 – 2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu trên 865 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được điều trị bằng phẫu thuật TOETVA tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2018 đến hết tháng 9/2022.

Kết quả: Nữ giới chiếm 96%, độ tuổi trung bình là $36,1 \pm 9,1$ tuổi. Cắt tuyến giáp toàn bộ 137 trường hợp (15,9%), cắt thùy và eo tuyến giáp ở 728 (84,1%) trường hợp. Vết hạch cổ trung tâm được tiến hành ở tất cả trường hợp với 745 trường hợp (86,1%) vết hạch cổ 1 bên và 120 trường hợp (13,9%) vết hạch cổ trung tâm 2 bên. Số lượng hạch vét được là $5,98 \pm 4,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,04 \pm 1,7$ hạch. 345 bệnh nhân (39,9%) có tình trạng di căn hạch sau mổ. Suy tuyến cận giáp tạm thời: 27 trường hợp (3,1%). Tổn thương thần kinh thanh quản ngược tạm thời: 24 bệnh nhân (2,7%), tê bì vùng cằm 10 trường hợp (1,1%). Không ghi nhận trường hợp nào tổn thương tuyến cận giáp, nói khàn và tê bì vùng cằm kéo dài hơn 6 tháng.

Không có trường hợp nào nhiễm trùng sau mổ. Về mức độ hài lòng sau mổ: 745 bệnh nhân (86,2%) bệnh nhân đạt mức độ rất hài lòng, 110 trường hợp (12,8%) hài lòng, 10 trường hợp đánh giá trung bình (1%) sau phẫu thuật. Với trung vị thời gian theo dõi là 30 (1 - 51) tháng, có 3 trường hợp (0,3%) bệnh tái phát sau mổ. Không ghi nhận trường hợp nào tái phát tại giường tuyến giáp hoặc vị trí hạch cổ trung tâm cùng bên.

Kết luận: Phẫu thuật TOETVA trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa với chỉ định phù hợp đem lại hiệu quả cao về mặt ung thư học và có ưu điểm vượt trội về mặt thẩm mỹ.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi, ung thư tuyến giáp.

SUMMARY

THE RESULTS OF TRANSORAL ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY VESTIBULAR APPROACH IN THE TREATMENT OF THYROID CANCER AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Objective: To evaluate the efficacy and safety profile of transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) procedure in patients with differentiated thyroid cancer.

Patients and method: Prospective description study of 865 patients with differentiated thyroid cancer who received TOETVA surgery at Hanoi Medical University hospital from 6/2018 to 9/2022.

¹Khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Hậu

Email: drnguyentuanhau@gmail.com

Ngày nhận bài : 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Results: The mean age is $36,1 \pm 9,1$, 96% female. Total thyroidectomy: 137 cases (15,9%); lobectomy and isthmusectomy: 728 cases (84,1%). Central neck dissection was performed in all cases: unilateral CND in 745 case (86,1%), bilateral CND in 120 cases (13,9%), The number of harvested and metastatic lymph node is $5,98 \pm 4,1$ nodes and $1,04 \pm 1,7$ nodes, respectively. 39,9% patients had lymph node metastatic in post-operative pathology results. Transient hypoparathyroidism: 27 cases (3,1%); transient vocal cord palsy: 24 cases (2,7%); numb chin: 10 patients (1,1%). There were no cases of permanent hypoparathyroidism, permanent vocal cord palsy and numb chin. Infection complications did not occur in our patients. 255 (29,5%) case were satisfied, 609 (70,5%) were extremely satisfied with the outcomes of operations. With median follow-up time was 30 (1 - 51) months, local and regional recurrence was detected in 3 patients (0,3%).

Conclusions: With appropriate indications, TOETVA surgery in differentiated thyroid cancer brings high efficiency in oncology aspects and has outstanding advantages in terms of aesthetics.

Keywords: thyroid cancer, endoscopic surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật tuyến giáp mở mổ hiện là lựa chọn phẫu thuật tiêu chuẩn cho các bệnh lý tuyến giáp nói chung và ung thư tuyến giáp nói riêng. Tuy nhiên, phương pháp này để lại vết sẹo ở vùng cổ làm giảm sự tự tin và chất lượng sống của bệnh nhân. Nhiều phương pháp phẫu thuật đã được phát triển để giảm kích thước của sẹo cổ, bao gồm phẫu thuật tuyến giáp mở xâm lấn tối thiểu và cắt tuyến giáp có hỗ trợ video (MIVAT). Một số phương pháp khác nhằm di chuyển sẹo mổ

đến các vùng kín của cơ thể như vùng nách, vú hoặc sau tai. Tuy nhiên, các phương pháp này vẫn để lại sẹo mổ trên da. Hơn nữa, những cách tiếp cận này đòi hỏi việc phẫu tích da rộng và chưa thực sự phù hợp với khái niệm phẫu thuật xâm lấn tối thiểu.

Gần đây, phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua đường miệng với hai đường tiếp cận đã được mô tả, bao gồm (1) tiếp cận qua đường dưới lưỡi, gây tổn thương mô nghiêm trọng với tỷ lệ biến chứng cao và (2) tiếp cận qua đường tiền đình miệng (TOETVA) đã được Anuwong tiến hành trên gần 500 trường hợp đầu tiên gồm cả u lành tuyến giáp và ung thư tuyến giáp, cho kết quả đáng khích lệ với biến chứng tối thiểu[2]. Từ đó đến nay, rất nhiều tác giả đã báo cáo những kết quả khả quan của phương pháp này để điều trị các bệnh lý tuyến giáp và đặc biệt là ung thư tuyến giáp giai đoạn sớm.

Tại Việt Nam, phẫu thuật TOETVA dùng để điều trị các bệnh lý tuyến giáp bao gồm cả u lành và ung thư thể biệt hóa giai đoạn sớm đã được áp dụng từ năm 2018, tuy nhiên chưa có nhiều các nghiên cứu về đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp này trên nhóm bệnh nhân ung thư với cỡ mẫu đủ lớn. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **“Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp bằng phẫu thuật nội soi qua đường miệng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2018 - 2022”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu được thực hiện trên 865 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được phẫu thuật TOETVA tại Khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6 năm 2018 đến tháng 9 năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chỉ định tiêu chuẩn
- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư tuyến giáp thể nhũ bằng FNA.
- Kích thước u dưới 2cm.
- Chưa có di căn hạch cổ.
- Chỉ định mở rộng
- Ung thư tuyến giáp xâm lấn cơ trước giáp.

- Ung thư tuyến giáp hai thùy, kích thước u dưới 2cm.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có di căn hạch cổ trên lâm sàng và cận lâm sàng.

- Không dung nạp thuốc gây mê.

- Tiền sử xạ trị vùng cổ.

- Tiền sử phẫu thuật vùng cổ trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu.

2.3. Cách thức tiến hành

Quy trình phẫu thuật của TOETVA tương tự như quy trình được mô tả trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi về ung thư biểu mô tuyến giáp[6]. Phẫu thuật cắt thùy và eo, vét hạch cổ trung tâm dự phòng một bên được áp dụng cho tất cả các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa giai đoạn sớm (cT1N0M0). Trong nhóm T3b trong phẫu thuật, cắt toàn bộ tuyến giáp và cắt bỏ một phần cơ bị khối u xâm lấn, vét hạch cổ trung tâm hai bên được chỉ định. Sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, bệnh nhân được bổ sung canxi đường uống (2000g canxi mỗi ngày) với vitamin D3 (0,5µg mỗi ngày) và levothyroxine sau phẫu thuật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 865 bệnh nhân. Nữ chiếm 831 bệnh nhân (chiếm 96%). Độ tuổi trung bình là $36,1 \pm 9,1$ tuổi (13 đến 67 tuổi). Các bệnh nhân hầu hết ở giai đoạn

sớm với 791 bệnh nhân (91,4%) u ở giai đoạn T1 và có 74 trường hợp (8,6%) chẩn đoán xâm lấn cơ trước giáp trong mô (T3b). Có 10 bệnh nhân có tiền sử Basedow từ trước chiếm (1,15%). Cắt tuyến giáp toàn bộ 137 trường hợp (15,9%), cắt thùy và eo tuyến giáp ở 728 (84,1%) trường hợp. Vết hạch cổ trung tâm được tiến hành ở tất cả trường hợp với 745 trường hợp (86,1%) vét hạch cổ 1 bên và 120 trường hợp (13,9%) vét hạch cổ trung tâm 2 bên. Số lượng hạch vét được là $5,98 \pm 4,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,04 \pm 1,7$ hạch. Tỷ lệ bệnh nhân có hạch di căn là 39,9%. Thời gian trung bình phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ là $121,5 \pm 21,4$ phút; cắt thùy và eo giáp là $90,7 \pm 15,5$ phút.

Suy tuyến cận giáp tạm thời xảy ra ở 27 trường hợp (3,1%). Tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược tạm thời ở 24 bệnh nhân (2,7%), tê bì vùng cằm 10 trường hợp (1,1%). Không ghi nhận trường hợp nào tổn thương tuyến cận giáp, nói khàn và tê bì vùng cằm kéo dài hơn 6 tháng. 17 trường hợp tự dịch sau mổ (2%). 40 trường hợp xuất huyết dưới da vùng cằm (4,6%) dấu hiệu này thối lui nhanh và không cần can thiệp gì thêm. Không có trường hợp nào nhiễm trùng sau mổ. Thời gian điều trị nội trú sau phẫu thuật trung bình là $5,4 \pm 1,3$ ngày (2 – 7 ngày). Khi đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS10, mức độ đau ngày thứ nhất, ngày thứ 4 và ngày thứ 7 sau mổ tương ứng là $4,5 \pm 0,8$ (1 - 6) điểm; $1,4 \pm 1,1$ (0 – 3) điểm; $0,5 \pm 0,4$ (0 – 1) điểm. Khi đánh giá về mức độ hài lòng sau phẫu thuật, 745 bệnh nhân (86,2%) bệnh nhân đạt mức độ rất hài lòng, 110 trường hợp (12,8%) hài lòng, 10 trường hợp đánh giá trung bình (1%) sau phẫu thuật.

Trung vị thời gian theo dõi là 30 (1 - 51) tháng, có 3 trường hợp (0,3%) bệnh tái phát sau mổ. Không ghi nhận trường hợp nào tái phát tại giường tuyến giáp hoặc vị trí hạch cổ trung tâm cùng bên.

Bảng 1. Các đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (Trung bình - Min max)	36,1 ± 9,1 (13 – 67)
Giới	
Nam	35(4%)
Nữ	830 (96%)
Thùy ung thư	
Phải	290 (33,6%)
Trái	455 (52,6%)
Eo	58 (6,7%)
Cả 2 thùy	62 (7,1%)
Kích thước u	7,6 ± 3,7 (2,6 - 20)
Phân loại khối u	
T1a	668 (77,2%)
T1b	123 (14,2%)
T3b	74 (8,6%)
Basedow	10 (1,15%)

Bảng 2. Biến số phương pháp phẫu thuật

Quy trình phẫu thuật	n (%)
Cắt tuyến giáp toàn bộ	137 (15,9)
Cắt thùy và eo tuyến giáp	728 (84,1)
Vết hạch cổ trung tâm	
1 bên	745 (86,1)
2 bên	120 (13,9)
Thời gian phẫu thuật (phút)	
Cắt tuyến giáp toàn bộ	121,5 ± 21,4
Cắt thùy và eo tuyến giáp	90,7 ± 15,5
Thời gian điều trị sau phẫu thuật (ngày)	5,4 ± 1,3 (2 – 7)

Bảng 3. Biến chứng sau phẫu thuật

Biến chứng	n (%)
Suy tuyến cận giáp	
Tạm thời	27 (3,1)
Vĩnh viễn	0 (0)
Tổn thương TKTQQN	
Tạm thời	24 (2,7)
Vĩnh viễn	0 (0)
Tổn thương thần kinh cảm	

Tạm thời	10 (1,1)
Vĩnh viễn	0 (0)
Tự dịch	17 (2)
Nhiễm trùng vết mổ	0 (0)

Bảng 4. Kết quả sau mổ

Số lượng hạch cổ trung tâm	
Vết được	5,98 ± 4,1 (0 – 24)
Di căn	1,04 ± 1,7 (0 – 10)
Di căn hạch cổ trung tâm	
Có	345 (39,9%)
Không	520 (60,1%)
Di căn hạch cổ trung tâm theo giai đoạn	
T1a	245 (36,7%)
T1b	65 (52,8%)
T3b	35 (47,3%)

Bảng 5. Điểm đau sau mổ

Điểm đau VAS10	Mức độ
Ngày 1	4,5 ± 0,8 (1 - 6)
Ngày 4	1,4 ± 1,1 (0 - 3)
Ngày 7	0,5 ± 0,4 (0 - 1)

Bảng 6. Mức độ hài lòng sau phẫu thuật

Mức độ	n (%)
Rất hài lòng	745 (86,2)
Hài lòng	110 (12,8)
Trung bình	10 (1)
Không hài lòng	0 (0)
Rất không hài lòng	0 (0)

Bảng 7. Thông tin theo dõi chung

Tình trạng hiện tại	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bệnh ổn định	862/865	99,7
Bệnh tái phát	3/865	0,3
Thời gian theo dõi trung vị	30 tháng	
Thời gian theo dõi dài nhất	51 tháng	
Thời gian theo dõi ngắn nhất	1 tháng	

Trong số 3 bệnh nhân tái phát, kích thước u trung bình là $11,3 \pm 5,7$ mm. Đánh giá siêu âm trước mổ vị trí u nằm ở 1/3 giữa, không phát hiện hạch bất thường gần cổ trung tâm và cổ bên. 1 bệnh nhân xuất hiện u đối bên, 2 bệnh nhân xuất hiện hạch cổ bên trong quá trình theo dõi.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi báo cáo 865 trường hợp ung thư tuyến giáp được điều trị bằng phẫu thuật TOETVA tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội nhằm chứng minh tính an toàn và tính khả thi của phương pháp này trên nhóm bệnh nhân UTTG. Kỹ thuật này phát triển từ mong muốn chung của bệnh nhân và phẫu thuật viên về một phương pháp mổ không để lại sẹo, xâm lấn tối thiểu, với mục tiêu tối ưu hóa thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật, đồng thời tránh được nhiều hạn chế của các phương pháp tiếp cận từ vùng khác khác đi vào vùng cổ trung tâm.

Chỉ định cắt tuyến giáp nội soi đường miệng ngày càng được mở rộng, kể cả với những u giáp lành kích thước lớn từ 6 – 8cm và cả các BN ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Đối với ung thư tuyến giáp, kích thước u nên được giới hạn ≤ 2 cm cho chỉ định TOETVA. Các nghiên cứu gần đây trên thế giới và tại Việt Nam đã cho tính tính an toàn về mặt ung thư học của TOETVA trong điều trị khối u ác tính^[4]. Hiện nay, chỉ định phẫu thuật TOETVA được mở rộng thêm cho những trường hợp ung thư tuyến giáp xâm lấn cơ trước giáp. Một trong những lợi thế của TOETVA trong điều trị ung thư tuyến giáp đó là việc tiếp cận hạch cổ trung tâm cả 2 bên thông qua 1 đường phẫu tích duy nhất với tư thế bộc lộ rất thuận tiện cho việc vét hạch cổ. Do đó, tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, chúng tôi thực hiện vét hạch cổ trung tâm cho tất cả các trường hợp UTTG và trong nghiên cứu này ở 865 bệnh nhân có 745 trường hợp (86,1%) vét hạch cổ 1 bên và

120 trường hợp (13,9%) vét hạch cổ trung tâm 2 bên, với 345 trường hợp có tình trạng di căn hạch (39,9%). Trung bình số lượng hạch vét được là $5,98 \pm 4,1$ (0 - 24) và số lượng hạch di căn là $1,04 \pm 1,7$ (0 - 10). Kết quả này của chúng tôi cao hơn kết quả của Ahn và cs., với số lượng hạch vét được là 3.67 ± 3.05 và tương đồng với kết quả của Chen với kết quả là $6,8 \pm 3,9$ hạch^{[1][3]}. Cũng trong 2 nghiên cứu này, các tác giả đã chứng minh được hiệu quả vét hạch của TOETVA và mổ mở là tương đương. Vì vậy, chúng tôi cho rằng hiệu quả vét hạch trong UTTG của TOETVA là rất khả quan và đem lại kết quả tương đương với mổ mở.

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được phẫu thuật khi u còn giai đoạn sớm, kích thước u nhỏ, tuy nhiên 74 trường hợp (8,6%) đánh giá trong mổ là T3b do có tình trạng xâm lấn cơ trước giáp đại thể. Các trường hợp này được chỉ định cắt toàn bộ tuyến giáp cùng với cắt bỏ phần cơ bị u xâm lấn và vét hạch cổ trung tâm 2 bên. Tình trạng xâm lấn cơ trước giáp đại thể không gây trở ngại cho phẫu thuật TOETVA và không phải là chống chỉ định, nhất là khi khối u có kích thước nhỏ hơn 10mm do tổn thương cơ trước giáp bị u xâm lấn có thể dễ dàng kiểm soát bằng dao siêu âm. Tất cả các bệnh nhân này đều được chỉ định điều trị I131 sau đó và được theo dõi định kỳ.

Các trường hợp u giai đoạn T1 được chỉ định phẫu thuật bảo tồn với cắt 1 thùy tuyến giáp và eo, vét hạch cổ trung tâm 1 bên. Nhóm bệnh nhân này cũng có tiên lượng tương đối tốt, với trung vị thời gian theo dõi là 30 (1 - 51) tháng thì tỉ lệ tái phát là 0,3%. Các kết quả này cũng tương đương với kết

quả của phẫu thuật mở trong nghiên cứu của Matsuzu và cs. trên 1088 bệnh nhân^[5]. Do vậy, chúng tôi cho rằng khả năng kiểm soát bệnh của TOETVA và mổ mở truyền thống là tương đương nhau.

Một điều quan trọng đối với bất kỳ cuộc phẫu thuật cắt tuyến giáp nào là xác định và bảo tồn TKTQQN. Nhìn chung, tỷ lệ tổn thương TKTQQN tạm thời và vĩnh viễn trong phẫu thuật cắt tuyến giáp mổ mở lần lượt là 2,11 đến 11,8% và 0,2 đến 5,9%^[8]. Trong nghiên cứu này, tổn thương RLN tạm thời và vĩnh viễn lần lượt chiếm 2,7% và 0%, tương đương so với mổ mở.

Xác định và bảo tồn các tuyến cận giáp cũng vô cùng quan trọng trong phẫu thuật cắt tuyến giáp. TOETVA cho phép dễ dàng xác định các tuyến cận giáp, được hỗ trợ bởi chế độ xem nội soi phóng đại, độ nét cao. Sau khi cắt bó mạch giáp trên và nâng thùy trên tuyến giáp sang bên đối diện, thường thấy được tuyến cận giáp trên. Trong quá trình phẫu tích mặt bên của tuyến giáp có thể quan sát thấy tuyến cận giáp dưới. Tỷ lệ suy tuyến cận giáp tạm thời và vĩnh viễn lần lượt là 3,1% và 0% tương đương với mổ mở cắt tuyến giáp tiêu chuẩn (lần lượt là 0 – 11% và 0 – 5,7%)^[7].

Khác với phương pháp mổ mở, TOETVA được coi là phẫu thuật sạch – gây nhiễm^[9]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả không ghi nhận bất kỳ trường hợp nhiễm trùng sau mổ nào các báo cáo của mình, điều này có thể là do sự chuẩn bị cẩn thận vùng miệng và sử dụng kháng sinh dự phòng trước phẫu thuật.

Tụ dịch là một biến chứng nhỏ của phẫu thuật cắt tuyến giáp nội soi, đặc biệt ở bệnh

nhân nhiều mỡ vùng cổ, cắt tuyến giáp toàn bộ và tuyến giáp viêm. 13 bệnh nhân tụ dịch cần tiến hành chọc hút dịch sau mổ (2%).

Dây thần kinh cảm thoát ra khỏi các lỗ cầm giữa răng tiền cối thứ nhất và thứ hai. Dây thần kinh này chỉ phối cảm giác vùng cằm và môi dưới. Các báo cáo trước về phương pháp tiếp cận đường miệng ghi nhận tỷ lệ biến chứng tổn thương thần kinh cằm cao. Trái ngược với các nghiên cứu trước đây, chúng tôi ghi nhận một tỷ lệ thấp (1,1%) tổn thương dây thần kinh tạm thời, hoàn toàn phục hồi trong vòng 2 – 4 tháng. Kết quả này cũng đồng thuận với các công bố khác về TOETVA. Sự khác biệt này do thay đổi vị trí đặt trocar 5 sang phía bên và ra trước hơn.

Đánh giá về mức độ đau sau phẫu thuật, đa số bệnh nhân không đau sau phẫu thuật ngày thứ 4 với điểm VAS $10,4 \pm 1,1$ (0 – 3) điểm. Không có bệnh nhân nào cần sử dụng thuốc giảm đau sau phẫu thuật. 86,2% bệnh nhân đánh giá rất hài lòng sau mổ.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật TOETVA trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa với chỉ định phù hợp đem lại hiệu quả cao về mặt ung thư học và có ưu điểm vượt trội về mặt thẩm mỹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ahn, Jong-hyuk, and Jin Wook Yi.** 2020. “Transoral Endoscopic Thyroidectomy for Thyroid Carcinoma: Outcomes and Surgical Completeness in 150 Single-Surgeon Cases.” *Surgical Endoscopy* 34 (2): 861–67. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06841-8>.
2. **Anuwong, Angkoon.** 2016. “Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: A Series of the First 60 Human

- Cases.” *World Journal of Surgery* 40 (3): 491–97. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3320-1>.
3. **Chen, Zhen-Xin, Ya-Min Song, Jing-Bao Chen, Xiao-Bo Zhang, Feng-Shun Pang, Zhan-Hong Lin, Li-Ming Yang, Bei-Yuan Cai, and You Qin.** 2022. “Safety and Feasibility of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach with Neuroprotection Techniques for Papillary Thyroid Carcinoma.” *BMC Surgery* 22 (1): 270. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01707-8>.
 4. **Kim, Soo Young, Seok-Mo Kim, Özer Makay, Hojin Chang, Bup-Woo Kim, Yong Sang Lee, Cheong Soo Park, and Hang-Seok Chang.** 2020. “Transoral Endoscopic Thyroidectomy Using the Vestibular Approach with an Endoscopic Retractor in Thyroid Cancer: Experience with the First 132 Patients.” *Surgical Endoscopy*, January. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07336-2>.
 5. **Matsuzu, Kenichi, Kiminori Sugino, Katsuhiko Masudo, Mitsuji Nagahama, Wataru Kitagawa, Hiroshi Shibuya, Keiko Ohkuwa, et al.** 2014. “Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Cancer: Long-Term Follow-up Study of 1,088 Cases.” *World Journal of Surgery* 38 (1): 68–79. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2224-1>.
 6. **Nguyen, Hau Xuan, Hien Xuan Nguyen, Hung Van Nguyen, Long Thanh Nguyen, Thao Thi Phuong Nguyen, and Quang Van Le.** 2020. “Transoral Endoscopic Thyroidectomy by Vestibular Approach with Central Lymph Node Dissection for Thyroid Microcarcinoma.” *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. Part A*, July. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0411>.
 7. **Selberherr, Andreas, Christian Scheuba, Philipp Riss, and Bruno Niederle.** 2015. “Postoperative Hypoparathyroidism after Thyroidectomy: Efficient and Cost-Effective Diagnosis and Treatment.” *Surgery* 157 (2): 349–53. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.007>.
 8. **Song, Chang, Joo Jung, Yong Ji, Hyun Min, You Ahn, and Kyung Tae.** 2014. “Relationship between Hypoparathyroidism and the Number of Parathyroid Glands Preserved during Thyroidectomy.” *World Journal of Surgical Oncology* 12 (1): 200. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-200>.
 9. **Yang, Ching-Hsiang, Khong-Yik Chew, Joseph S. Solomkin, Pao-Yuan Lin, Yuan-Cheng Chiang, and Yur-Ren Kuo.** 2013. “Surgical Site Infections among High-Risk Patients in Clean-Contaminated Head and Neck Reconstructive Surgery: Concordance with Preoperative Oral Flora.” *Annals of Plastic Surgery* 71 Suppl 1 (December): S55–60. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000046>.

UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ DI CĂN NÃO CA LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108 VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Lê Quốc Khánh¹, Mai Hồng Sơn¹,
Nguyễn Thị Phương¹, Ngô Thị Minh Hạnh², Lê Ngọc Hà¹

TÓM TẮT

Di căn não ít gặp trong ung thư tuyến giáp, đặc biệt là ung thư tuyến giáp biệt hóa. Ung thư tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma) hiếm khi di căn não, tỷ lệ khoảng tỷ lệ chỉ khoảng 0.15% - 1.3%. Di căn não từ ung thư tuyến giáp thể nhú thường kết hợp ở nhiều vị trí khác như phổi, xương... và có tiên lượng xấu. Tuy nhiên, rất ít bệnh nhân có triệu chứng thần kinh khu trú ban đầu gợi ý tổn thương di căn não mà chủ yếu được phát hiện qua các chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân. Phương pháp điều trị tổn thương di căn não của ung thư tuyến giáp thể nhú cho đến nay vẫn chưa được chuẩn hóa mà chủ yếu dựa vào hướng dẫn điều trị ung thư tuyến giáp, di căn não và kinh nghiệm lâm sàng. Chúng tôi giới thiệu các trường hợp các ung thư tuyến giáp thể nhú di căn não được phát hiện trong quá trình điều trị và quản lý bệnh nhân ung thư tuyến giáp tại khoa Y học hạt nhân, bệnh viện Trung ương Quân đội (TUQĐ) trong giai đoạn 5 năm gần đây và có một số bàn luận về các biểu hiện lâm sàng, đặc điểm chẩn đoán hình ảnh, y học hạt nhân trong chẩn đoán, cách tiếp cận điều trị bệnh lý hiếm gặp này.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp thể nhú, di căn não, MRI

SUMMARY

BRAIN METASTASIS FROM PAPILLARY THYROID CARCINOMA: A CASE SERIES IN MILITARY CENTRAL HOSPITAL 108 AND MEDICAL LITERATURE REVIEW

The brain is an unusual site for distant metastases of papillary thyroid carcinoma, with a frequency of about 0.15% - 1.3%. The metastases from PTC often occur in lungs, bones,... leading to a poor prognosis. However, few of those patients have initial neurological symptoms suggestive of metastatic brain damage. CT, nuclear medicine assays (I-131 whole-body scan, SPECT/CT, and 18F-FDG PET/CT), especially MRI contrast, create favorable conditions for early brain metastasis detection. There are no standardized therapy strategies for metastatic brain lesions from PTC but mainly rely on brain metastatic cancer treatment guidelines and clinical experiences. We present three brain metastasis patients from papillary thyroid carcinoma detected in Nuclear Medicine Department, Central Military Hospital 108 in 5 years from 2016 - 2022. This paper also discusses clinical and radiological features, diagnostic and treatment approaches in those rare patients.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, brain metastasis, MRI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) thể nhú (papillary thyroid carcinoma) có tỷ lệ gặp

¹Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quốc Khánh
Email: lequockhanh108@gmail.com

Ngày nhận bài : 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

cao nhất trong ung thư tuyến giáp Bệnh thường tiến triển chậm và tiên lượng tốt nếu được phát hiện sớm. Tuy nhiên, ung thư tuyến giáp cũng có di căn xa và thường xuất hiện ở phổi, xương, mô mềm,... Trong đó, di căn não có tỷ lệ rất thấp trong ung thư tuyến giáp thể nhú, chiếm 0,15% - 1,3% theo y văn[10]. UTTG thể nhú di căn não thường đi cùng với di căn phổi, xương... và có tiên lượng kém, thời gian sống thêm ngắn. Chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân có vai trò quan trọng trong phát hiện sớm di căn não để điều trị hiệu quả hơn ở những bệnh nhân này[3]. Hướng dẫn của Hội tuyến giáp Hoa

Kỳ (American Thyroid Association: ATA) 2015 khuyến cáo phẫu thuật và xạ phẫu là phương pháp điều trị chính cho BN UTTG di căn não. Bên cạnh đó I-131 có thể coi là phương pháp điều trị bổ trợ cho một số bệnh nhân di căn não có tổn thương bất giữa I-131[4]. Trong bài viết này, chúng tôi xin giới thiệu một số trường hợp UTTG thể nhú di căn não tại khoa Y học hạt nhân, bệnh viện TƯQĐ để bàn luận về các biểu hiện lâm sàng, dấu hiệu chẩn đoán hình ảnh, y học hạt nhân cũng như cập nhật cách tiếp cận điều trị ở những bệnh nhân này.

II. CA LÂM SÀNG BỆNH UNG THƯ TUYẾN GIÁP DI CĂN NÃO DI CĂN NÃO

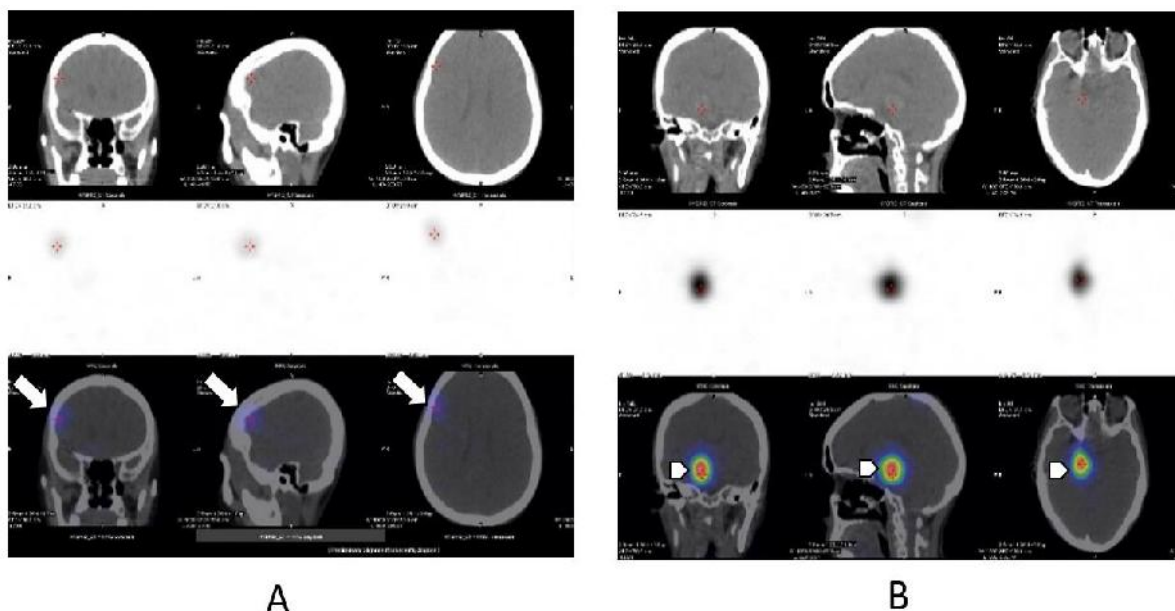
Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng và điều trị ở 03 bệnh nhân UTTG thể nhú di căn não

Bệnh nhân		1	2	3	4	5
Năm sinh		1953	1976	1985	1956	1973
Giới		Nữ	Nữ	Nữ	Nữ	Nam
Giai đoạn sau phẫu thuật ban đầu (TNM)		T2N1bMx	T4bN1bM1	T4aN1bM1	TxNxM1	T1N1M1
Thời gian phát hiện di căn não sau phẫu thuật lần đầu (tháng)		1	1	21	12	63
Vị trí di căn xa khác phát hiện trong quá trình điều trị		Phổi Xương	Phổi	Phổi	Phổi	Mô mềm
Triệu chứng thần kinh gợi ý di căn não		Có	Không	Không	Có	Có
Phát hiện tổn thương di căn não	XH chẩn đoán	Có	Không	Không	Không	Không
	XH sau điều trị	Có	Có	Không	Không	Không
	MRI	Có	Có	Có	Có	Có
	PET/CT	Chưa làm	Chưa làm	Có	Chưa làm	Có
	Mô bệnh học tổn thương di	Không	Không	Có	Có	Không

	căn não					
Các biện pháp điều trị tổn thương di căn	Phẫu thuật	Không	Không	Có	Có	Không
	Xạ trị toàn não	Không	Không	Không	Không	Có
	Xạ phẫu	Có	Có	Không	Không	Không
Thời gian theo dõi từ khi phát hiện di căn não (tháng)		37	65	15	15	15

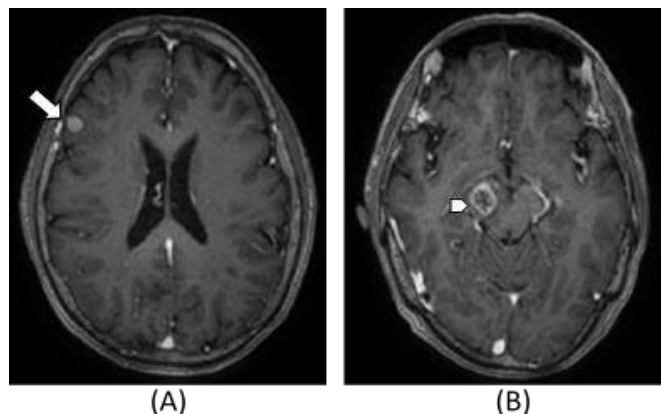
Ca lâm sàng 1: Bệnh nhân (BN) nữ 66 tuổi được chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú di căn hạch cổ, hai phổi (pT2N1bM1). Sau phẫu thuật 1 tháng, bệnh nhân xuất hiện yếu ½ người trái (sức cơ độ 3/5), chụp xạ hình toàn thân với I-131 liều 2mCi phát hiện tăng hoạt tính phóng xạ khu trú tại não, giường tuyến giáp, hạch cổ nhóm III trái, nhiều vị trí ở 2 phổi và xương (hình 1). BN được điều trị I-131 liều 150mCi kết hợp

dexamethasone, đáp ứng tốt. Hình ảnh MRI sọ não sau 3 tháng có tổn thương vỏ não thùy trán và cuống đại não (hình 2). BN được chỉ định điều trị xạ phẫu (stereotactic radiosurgery: SRS) tổn thương di căn vùng trán phải và cuống đại não. Sau điều trị 3 tháng, tổn thương di căn não giảm ngấm thuốc, không tăng kích thước, phù não ổn định. BN tiếp tục được điều trị I-131 thêm 2 lần với liều 150mCi, bệnh ổn định.



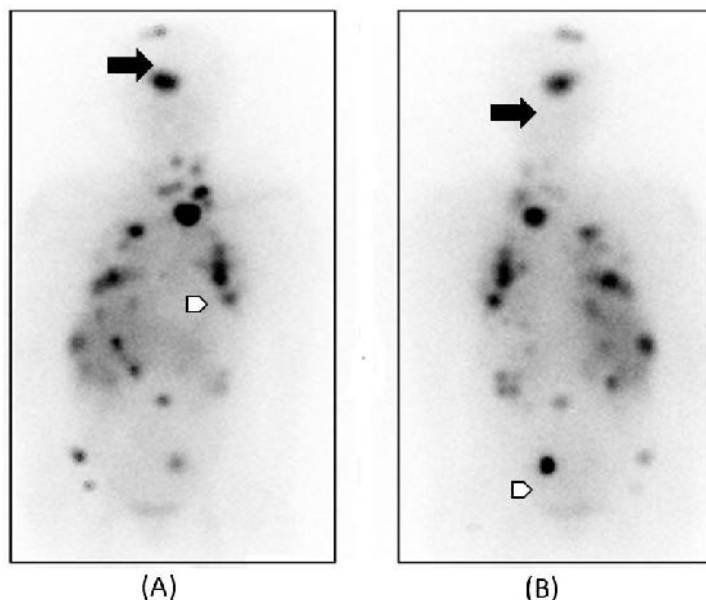
Hình 1. Hình ảnh di căn não trên SPECT/CT 2mCi I-131 vùng đầu cổ (BN 1)

Hàng trên: hình ảnh CT liều thấp, không tiêm thuốc cản quang. Hàng dưới: Hình ảnh SPECT/CT liều chẩn đoán 2mCi I-131 trước điều trị. A. Tổn thương di căn vỏ não tăng hoạt tính phóng xạ khu trú ở thùy trán phải (mũi tên). B. Tổn thương di căn tăng hoạt tính phóng xạ khu trú ở cầu cuống não phải (đầu mũi tên)



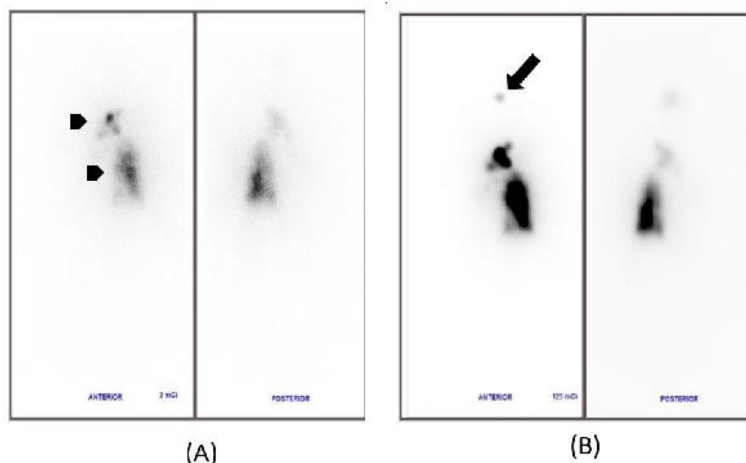
Hình 2. Hình ảnh MRI tổn thương di căn não (BN 1)

A. Tổn thương vỏ não thùy trán phải (mũi tên) B. Tổn thương cuống não phải (đầu mũi tên)



Hình 3. Xạ hình toàn thân sau điều trị I-131 (BN 1)

Các tổn thương tăng hoạt tính phóng xạ vùng giường tuyến giáp, di căn ở não (mũi tên), phổi, xương (đầu mũi tên) A. Hình ảnh chụp mặt trước; B. Hình ảnh chụp mặt sau

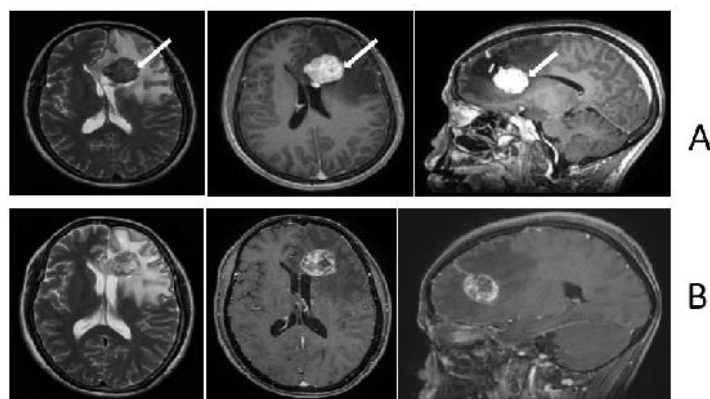


Hình 4. Xạ hình toàn thân chẩn đoán (A) và xạ hình sau điều trị I-131 (B)

A. Xạ hình toàn thân chẩn đoán phát hiện tổn thương tăng hoạt tính phóng xạ khu trú ở vùng cổ và phổi trái (đầu mũi tên). B. Xạ hình toàn thân sau điều trị phát hiện thêm tổn thương tăng hoạt tính phóng xạ khu trú ở vùng não (mũi tên)

Sau điều trị liều 150mCi, hình ảnh xạ hình toàn thân I-131 (hình 4 – bên phải) phát hiện thêm tổn thương ở vùng sọ não. Hình

ảnh MRI phát hiện tổn thương di căn não đơn ổ vùng trán trái có kích thước 3,3 x 3,1cm, phù não xung quanh và đè đẩy não thất và mô não lân cận (hình 5). BN được xạ phẫu tổn thương di căn não với liều 1800cGy/1fx. Sau điều trị, tổn thương di căn não đáp ứng một phần, biểu hiện giảm kích thước, giảm tăng sinh mạch. BN tiếp tục điều trị I-131 cho đến nay.

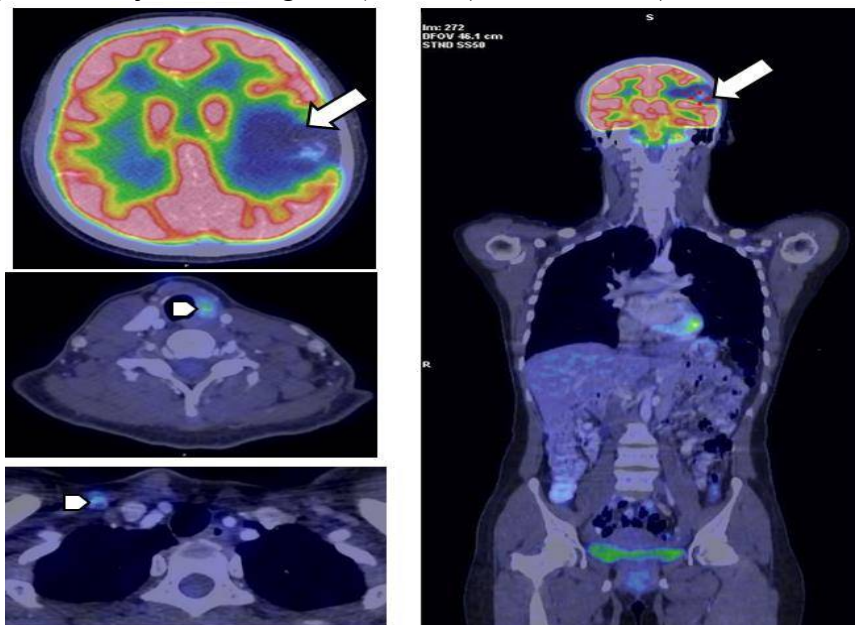


Hình 5. Hình ảnh MRI tổn thương di căn não trước và sau xạ phẫu (BN 2)

A. Hình ảnh MRI trước xạ phẫu: tổn thương di căn não ngấm mạnh thuốc ở vùng trán trái trước SRS (hàng trên). B. Tổn thương sau 3 tháng SRS (hàng dưới): tổn thương không thay đổi đáng kể kích thước nhưng giảm ngấm thuốc và xuất hiện nhiều ổ hoại tử trong tổn thương

Ca lâm sàng 3: BN nữ, 36 tuổi được chẩn đoán UTTG thể nhú di căn hạch cổ, phổi (T4aN1bM1) đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, vét hạch cổ tháng 8/2018 và điều trị I-131 3 lần, nồng độ Tg huyết thanh tăng cao > 500ng/mL, xạ hình toàn thân sau điều trị I-131 lần 3 âm tính. Hình ảnh 18F - FDG

PET/CT tháng 10/2020 cho thấy tổn thương tái phát tại giường tuyến giáp trái, hạch sau hầu, hạch cổ (nhóm IIA, IIB trái, nhóm III phải), hạch thượng đòn trái và khối tổn thương giảm tỷ trọng kích thước 50 x 46mm, giảm chuyển hóa FDG, ngấm thuốc cản quang không đều ở thùy thái dương trái (hình

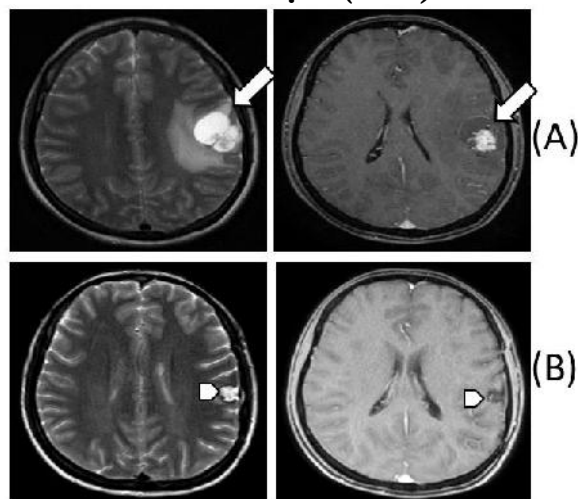


Hình 6. Hình ảnh FDG PET/CT toàn thân di căn nhiều vị trí (BN 3)

Tổn thương di căn, giảm chuyển hóa FDG ở thùy thái dương trái (mũi tên) và tổn thương tái phát ở giường thùy trái tuyến giáp và di căn hạch thượng đòn phải (đầu mũi tên)

BN đã được phẫu thuật khối tổn thương vùng thái dương trái, cắt bỏ tổn thương giường thùy trái tuyến giáp, vét hạch cổ nhóm III, IV phải và IIA trái. Kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tổn thương phù hợp ung thư biểu mô nhú tuyến giáp di căn não (hình 8). Sau phẫu thuật, không xạ trị bổ trợ. BN được điều trị hormone giáp liều ức chế TSH. Kết quả các biện pháp chẩn đoán hình ảnh theo dõi tổn thương vùng cổ; giường tuyến giáp và sọ não cho đến nay chưa phát hiện tổn thương tái phát/ di căn mới.

6). Hình ảnh MRI cho thấy khối tổn thương có kích thước 38 x 33mm ở nhu mô não vùng thái dương trái, tăng tín hiệu trên T2W, giảm tín hiệu trên T1W, ngấm thuốc đối quang từ, phù não, đẩy đường giữa sang phải 6mm, chèn ép các buồng não thất cùng bên (Hình 7 A và B).

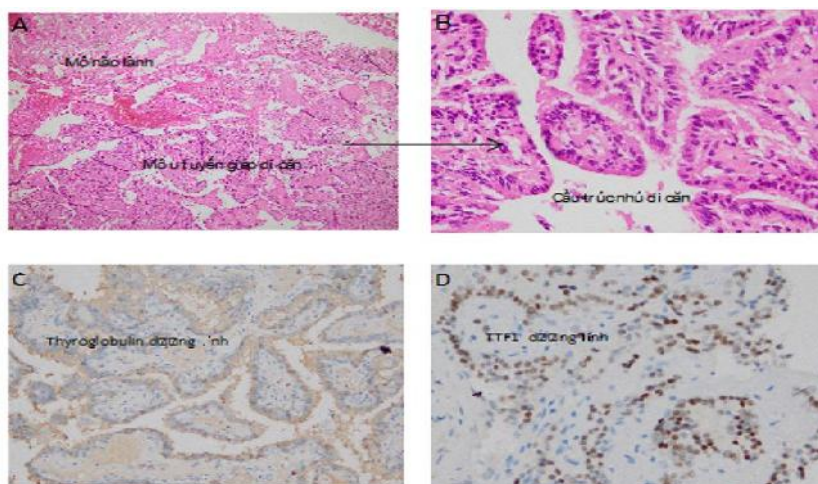


Hình 7. Hình ảnh MRI tổn thương di căn não vùng thái dương trái trước và sau phẫu thuật (bệnh nhân số 3)

Hình ảnh MRI trước điều trị: tổn thương di căn não vùng thái dương trái, tăng tín hiệu

trên T2, giảm tín hiệu T1, ngấm thuốc sau tiêm và vùng phù não rộng quanh u (mũi tên – hàng trên). B. Hình ảnh MRI sau phẫu thuật 3 tháng (hàng dưới): Kích thước tổn thương

giảm, tăng tín hiệu trên T2, giảm tín hiệu trên T1 và không ngấm thuốc sau tiêm (đầu mũi tên).



Hình 8. Hình ảnh mô bệnh và hóa mô miễn dịch tổn thương UTTG thể nhú di căn não

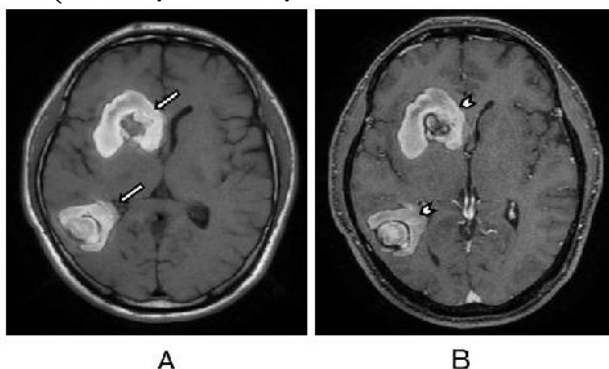
A và B Hình ảnh mô bệnh học ung thư tuyến giáp thể nhú di căn não (A: HE x 40, B: HE x 400). C và D. Hình ảnh hóa mô miễn dịch ung thư tuyến giáp thể nhú dương tính với dấu ấn Thyroglobulin và TTF1 (x 200)

Ca lâm sàng 4: Bệnh nhân nữ 65 tuổi được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (pT3bN1bM0). Xạ hình toàn thân sau điều trị I-131 lần 2 cho kết quả âm tính. Sau 12 tháng, bệnh nhân đến khoa cấp cứu do lên cơn co giật. Kết quả MRI sọ não cho thấy tổn thương 23 x 25mm tăng tín hiệu T2W và đồng tín hiệu với vỏ não trên T1W ở thùy trán phải, không có vùng phù não quanh u khả năng là di căn não. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương thùy trán phải, chẩn đoán di căn từ ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Bệnh nhân được theo dõi sau phẫu thuật, không xạ phẫu bổ trợ và cho đến nay không có bằng chứng tổn thương tái phát, tiến triển.

Ca lâm sàng 5: Bệnh nhân nam 48 tuổi được chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể nhú đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, vét hạch cổ di căn và điều trị I-131 từ 2015. Sau lần điều trị lần thứ ba, xạ hình toàn thân sau điều trị cho kết quả âm tính với mức thyroglobulin là 300ng/ml. Kết quả 18F-FDG PET/ CT cho thấy tổn thương tái phát ở giường tuyến giáp và hạch di căn nhóm VI kích thước nhỏ. Bệnh nhân được điều trị bằng levothyroxine ức chế TSH và theo dõi. Tháng 3/2021, bệnh nhân đau đầu dữ dội, CT sọ não không cản quang cho thấy tổn thương tăng mật độ ở nhân đuôi phải, cạnh chẩm phải, xung quanh có phù não phù hợp tổn thương di căn xuất huyết. MRI não phát hiện tổn thương ở các vị trí tương tự tăng tín hiệu trên T1W, ngấm mạnh thuốc đối quang từ, có vùng hoại tử trung tâm và vùng xuất huyết quanh tổn thương (hình 9). BN được khởi trị Dexamethasone 4mg x 2 lần/ ngày, cùng kiểm soát đau. 18F-FDG PET/CT phát hiện tổn thương di căn não (giảm tỷ trọng, giảm

chuyển hóa FDG), tổn thương vùng giường tuyến giáp, di căn hạch vùng cổ nhóm VI và di căn mô mềm. Bệnh nhân được xạ trị tổn thương di căn não và điều trị thuốc kháng tyrosine kinase. Sau 12 tháng, tổn thương di căn não tiếp tục tiến triển (xuất hiện thêm vị

trí tổn thương mới), tổn thương tái phát ở giường tuyến giáp và di căn hạch cổ ổn định. Sau đó, bệnh nhân được xạ trị toàn não và điều trị levatinib. Tại thời điểm viết báo này, bệnh nhân vẫn đang trong giai đoạn điều trị Lenvatinib.



Hình 9. Tổn thương di căn não trên MRI tiêm đối quang từ (bệnh nhân số 5)

A. Tổn thương tăng tín hiệu trên T1 ở thùy trán và thái dương phải (mũi tên). B. Tổn thương ngấm mạnh thuốc đối quang từ ở trung tâm (đầu mũi tên)

III. BÀN LUẬN

UTTG thể nhú là thể bệnh thường gặp nhất của UTTG biệt hóa và nhìn chung có tiên lượng tốt. Vị trí di căn của UTTG thể nhú thường gặp là hạch cổ hoặc trung thất trên, tỷ lệ di căn xa thấp và thường gặp ở phổi và xương, mô mềm. Phát hiện sớm tổn thương di căn xa trong điều trị là vô cùng quan trọng. UTTG di căn não rất hiếm gặp với tỷ lệ theo nhiều báo cáo khoảng 0,1 – 5% nên ít được đề cập trong y văn. McConahey và cs hồi cứu 859 BN UTTG thể nhú được điều trị tại Mayo Clinic từ 1946 – 1970 phát hiện có 11 BN (1,3%) di căn não^[9]. Tuổi trung bình phát hiện di căn não ở BN UTTG vào khoảng 61 - 63 tuổi và thời gian từ khi chẩn đoán UTTG ban đầu đến khi phát hiện di căn não từ 4 - 10 năm^[6]. Hầu hết bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa di căn não đã được phát hiện di căn xa vị trí khác như xương, phổi trước khi phát hiện tổn thương di căn não.

3.1. Triệu chứng lâm sàng gợi ý tổn thương di căn não

Theo y văn, phần lớn bệnh nhân di căn não không có triệu chứng; chỉ một số ít có biểu hiện lâm sàng gợi ý, bao gồm đau đầu, rối loạn chức năng thần kinh khu trú, rối loạn chức năng nhận thức, co giật và đột quỵ. UTTG biệt hóa di căn não rất hiếm gặp và nhiều trường hợp không có triệu chứng thần kinh khu trú do kích thước nhỏ, vị trí không gây ảnh hưởng đến chức năng thần kinh, tiến triển chậm... thường chưa có triệu chứng lâm sàng. Đối với một số tổn thương di căn não thường biểu hiện các triệu chứng như đau đầu, buồn nôn, yếu cơ, mất cảm giác hoặc giảm khả năng nhận thức. BN UTTG biệt hóa có triệu chứng thần kinh như trên nên nghi ngờ có di căn não. Tuy vậy, nghiên cứu của Chiu và cs trên 47 trường hợp BN UTTG di căn não, 23% trong số đó không có triệu chứng và chỉ được xác định thông qua khám nghiệm tử thi. Trong số các trường hợp

của chúng tôi, bệnh nhân # 1, 4 và 5 có các dấu hiệu thần kinh ban đầu. Trong các trường hợp khác, xạ hình toàn thân với iod phóng xạ, FDG PET/CT gợi ý tổn thương cần phải chụp MRI để xác định, và cả năm bệnh nhân đều có di căn não trên MRI. Do đó, việc kết hợp nhiều phương pháp chẩn đoán khác nhau, bao gồm khám lâm sàng, xạ hình toàn thân với iod phóng xạ, CT, MRI, PET/CT là rất cần thiết trong chẩn đoán di căn não do ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.

3.2. Xạ hình toàn thân với iod phóng xạ

Nghiên cứu của Chiu và cs cho thấy xạ hình toàn thân với I-131 chỉ phát hiện khoảng 17% BN UTTG biệt hóa di căn não, thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh tiến triển. Điều này được lý giải là do tổn thương di căn, đặc biệt di căn não có thể mất tính biệt hóa (dedifferentiated thyroid carcinoma), không còn khả năng tập trung I-131 ở vị trí tổn thương. Kết quả nghiên cứu của Gomes-Lima, Cristiane J cho thấy chỉ có 1/24 (4,1%) BN có tổn thương di căn não bắt xạ trên xạ hình chẩn đoán. 2/24 (8,3%) BN có tổn thương di căn não bắt xạ trên xạ hình sau điều trị^[2]. Việc phát hiện di căn não trên xạ hình với iod phóng xạ toàn thân có lẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kích thước tổn thương, tính biệt hóa, khả năng bắt giữ và liều lượng iod phóng xạ. Việc sử dụng SPECT/CT và xạ hình I-131 sau điều trị đã cho phép phát hiện di căn não ở trường hợp BN thứ 1 và thứ 2. Việc tổn thương di căn não có đặc tính bắt giữ I-131 không chỉ có ý nghĩa trong chẩn đoán bằng xạ hình iốt phóng xạ toàn thân mà còn có ý nghĩa về tính biệt hóa, tiên lượng đáp ứng với điều trị I-131.

3.3. Xạ hình 18-F-FDG PET/CT

18-F-FDG PET/CT là phương pháp chẩn đoán có độ nhạy cao trong phát hiện tổn thương di căn ngoài não ở bệnh nhân có Tg cao và xạ hình toàn thân I-131 âm tính. Tuy nhiên, 18F-FDG PET/CT không có độ phân giải đủ tốt để đánh giá tổn thương não di căn so với MRI. Hình ảnh gợi ý tổn thương di căn não là tổn thương giảm tỷ trọng và giảm chuyển hóa 18F-FDG. Trong trường hợp của chúng tôi, 18F-FDG PET/CT cho thấy tổn thương não di căn não ở bệnh nhân # 3, 5. Bệnh nhân thứ ba của chúng tôi đã trải qua chụp PET/CT 18F-FDG mà không có các triệu chứng gợi ý do mức độ thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân âm tính. Kết quả PET / CT đã làm thay đổi chiến lược chẩn đoán, điều trị là cần phải phẫu thuật tổn thương di căn não.

3.4. MRI sọ não tiêm đối quang từ

MRI có độ nhạy cao nhất và được ưu tiên trong phát hiện tổn thương di căn não. Chụp MRI tiêm đối quang từ nhạy hơn MRI hoặc CT không tiêm tương phản trong việc phát hiện các tổn thương nghi ngờ di căn não. Một số đặc điểm gợi ý di căn não gồm tổn thương đa ổ, khu trú ở phần tiếp giáp của chất xám và chất trắng, và vùng phù não rộng quanh tổn thương. MRI tiêm đối quang từ đã phát hiện di căn não ở tất cả năm bệnh nhân. Bệnh nhân có các triệu chứng nghi ngờ di căn não nên được xem xét chụp MRI. Thyroglobulin huyết thanh tăng nhiều khi được giải thích được do đa số bệnh nhân có di căn ở các vị trí khác ngoài não nên bác sỹ lâm sàng không chỉ định chụp MRI một cách thường qui. Tuy nhiên, một số tác giả cho rằng di căn não thường tồn tại cùng với tổn thương di căn xa khác nên có thể cân nhắc chụp MRI não thường quy ở BN lớn tuổi và có di căn xa^[6].

3.5. Chiến thuật điều trị

Tiền lượng BN UTTG di căn não thường xấu với thời gian sống toàn bộ trung bình sau chẩn đoán di căn não khoảng 7-21 tháng. Nghiên cứu của Cristiane J. Gomes-Lima và cs gần đây đã thấy thời gian sống thêm trung bình sau khi phát hiện di căn não là 19 tháng với tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 12, 24 và 60 tháng lần lượt là 92,7%, 87,5% và 70%^[2]. Một số tác giả cho rằng tiền lượng của BN di căn não do UTTG phụ thuộc vào các yếu tố tiền lượng chủ yếu bao gồm tuổi, tình trạng toàn thân, số lượng tổn thương di căn não và di căn ở các vị trí khác. Nghiên cứu của Chiu AC và cs cho thấy thời gian sống thêm trung bình 12,4 tháng ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa di căn não. Các yếu tố tiền lượng tốt cho thời gian sống thêm của BN gồm tình trạng toàn thân tốt, tuổi < 65 tuổi và kiểm soát tốt đi căn ngoài sọ^[7].

Tỷ lệ UTTG biệt hóa di căn não rất thấp nên việc điều trị vẫn chưa được chuẩn hóa mà chủ yếu dựa vào hướng dẫn điều trị ung thư di căn não và kinh nghiệm của bác sĩ lâm sàng. Các biện pháp điều trị tích cực được chỉ định trong các trường hợp thời gian sống toàn bộ dự kiến đủ dài để bệnh nhân có thể hưởng lợi từ các biện pháp điều trị đó. Bệnh nhân có tổn thương di căn não tập trung iốt phóng xạ có tiên lượng tốt hơn và đôi khi đây cũng là yếu tố gợi ý chẩn đoán tổn thương di căn não (trường hợp bệnh nhân thứ 1 và 2). Phẫu thuật, xạ trị, điều trị iốt phóng xạ và điều trị đích bằng các thuốc ức chế tyrosine kinase (trong trường hợp kháng iốt phóng xạ) là những biện pháp điều trị chính hiện đang được áp dụng. Tùy vào bệnh cảnh lâm sàng mà các bác sĩ sẽ có chiến thuật điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân cụ thể. Tiên lượng thời gian sống kéo dài hơn khi tổn thương khu trú có thể can thiệp phẫu thuật

cắt bỏ hoặc xạ phẫu với di căn ít vị trí và toàn trạng tốt^[6].

3.6. Phẫu thuật loại bỏ tổn thương

Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương di căn là phương pháp điều trị truyền thống để cải thiện thời gian sống được chỉ định với di căn não ổ đơn độc hoặc dưới 3 tổn thương, kích thước tổn thương di căn lớn, gây chèn ép và phù não lan rộng. Nghiên cứu của Linskey và cs cho thấy thời gian sống thêm trung bình của nhóm phẫu thuật tăng lên gần 5 lần so với nhóm không phẫu thuật (16,7 so với 3,4 tháng) và được ưu tiên lựa chọn cho bệnh nhân có tổn thương di căn đường kính > 3cm^[5]. Bên cạnh đó, phẫu thuật cung cấp thêm thông tin chẩn đoán về mô bệnh học do di căn từ ung thư tuyến giáp hay ung thư khác và giải quyết phù não cấp nếu corticoid liều cao vẫn không hiệu quả. Chỉ định này phù hợp với bệnh nhân thứ ba và thứ tư trong loạt trường hợp của chúng tôi. Phẫu thuật cho phép loại bỏ tổn thương làm giảm chèn ép và khẳng định chẩn đoán di căn não vì tổn thương này hoàn toàn không bắt I-131 trên xạ hình toàn thân. Tuy nhiên, phẫu thuật đòi hỏi thời gian phục hồi trước và sau xuất viện, tiềm ẩn nhiều nguy cơ và có thể không thích hợp với BN có tiên lượng thời gian sống thêm ngắn do di căn toàn thân tiến triển nhanh hoặc toàn trạng kém. BN sau phẫu thuật nên được xạ trị bổ trợ giảm nguy cơ tái phát tại chỗ.

3.7. Xạ trị

SRS được xem là liệu pháp thay thế điều trị bổ trợ sau phẫu thuật tổn thương ung thư tuyến giáp di căn não ở hầu hết bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy SRS tăng khả năng kiểm soát tại chỗ tổn thương và giảm đáng kể nguy cơ suy giảm nhận thức so với WBRT. Xạ phẫu là lựa chọn thay thế cho phẫu thuật khi tổn thương di căn có kích

thước nhỏ hoặc nằm ở một số vị trí không thể phẫu thuật được. SRS phù hợp nhất ở bệnh nhân di căn não có đường kính u < 3cm, đè đẩy não tối thiểu và toàn trạng tốt. Một số nghiên cứu trên thế giới còn cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tổn thương di căn não có đường kính lên đến 3cm của SRS có thể lên đến 70%^[8]. Thời gian phục hồi sau điều trị nhanh chóng, tổn thương hoại tử mô não xung quanh u thường ít gặp và không có triệu chứng do liều xạ SRS tập trung tại u cao. Nhiều tác giả cho rằng những di căn não có đặc điểm tổn thương như trên có thể điều trị bằng SRS đơn thuần. Trong báo cáo của chúng tôi, đặc điểm vị trí và kích thước tổn thương não của bệnh nhân số 1, 2 phù hợp với chỉ định điều trị SRS.

WBRT chỉ nên áp dụng khi bệnh nhân có toàn trạng tốt nhưng không đủ điều kiện cho SRS hoặc phẫu thuật do có nhiều khối u hoặc kích thước lớn. Bệnh nhân đang điều trị WBRT vì di căn não nên được kết hợp điều trị bằng memantine trong thời gian WBRT và cho đến sáu tháng sau đó.

3.8. Điều trị triệu chứng

Điều trị triệu chứng là một phần quan trọng trong điều trị ung thư di căn não bao gồm điều trị kiểm soát phù não quanh u bằng corticosteroid và điều trị các biến chứng khác liên quan đến u (động kinh, huyết khối tĩnh mạch). BN được sử dụng dexamethasone liều khởi đầu 10mg sau đó là 4mg x 4 lần/ngày hoặc 8mg x 2 lần/ngày hoặc liều thấp hơn phụ thuộc triệu chứng và hình ảnh tổn thương^[12]. Điều trị dự phòng động kinh được khuyến cáo cho bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc được phẫu thuật tổn thương di căn não^[1]. Bên cạnh đó, các BN này nên được duy trì hormon giáp liều ức chế TSH (nếu không có chống chỉ định) để làm chậm quá trình phát triển của tổn thương di căn. Tuy

nhien, các bằng chứng nghiên cứu về hiệu quả thực sự của phương pháp này vẫn chưa thực sự đầy đủ. Gần đây, các biện pháp điều trị toàn thân ngày càng được phát triển, có khả năng không chỉ kiểm soát bệnh hệ thống mà còn kiểm soát một tổn thương nội sọ. Theo hướng dẫn của ATA 2015, có thể tiến hành điều trị I-131 đối với những tổn thương di căn não có tập trung iốt phóng xạ^[4]. BN số 1 và số 2 trong báo cáo của chúng tôi thuộc chỉ định này. Nghiên cứu hồi cứu trên 24 BN UTTG biệt hóa di căn não điều trị tại trung tâm Medstar từ 2002 đến 2016 cho thấy số lần điều trị I-131 trung bình là $2,8 \pm 1,6$. Liều I-131 tích lũy trung bình là $635,9 \pm 415,9\text{mCi}$ ^[2]. Kể cả khi tổn thương di căn não không tăng hoạt tính phóng xạ thì việc tiến hành điều trị toàn thân bằng I-131 vẫn cần thiết khi tổn thương ngoài sọ vẫn bắt giữ I-131. Việc điều trị này giúp kiểm soát tổn thương di căn ngoài sọ góp phần cải thiện tiên lượng ở BN UTTG di căn não. Cần tối ưu hóa việc điều trị ưu tiên phẫu thuật hoặc xạ phẫu và kết hợp với điều trị I-131 với corticoid để giảm thiểu ảnh hưởng phù não xung quanh tổn thương di căn.

3.9. Điều trị toàn thân bằng thuốc ức chế tyrosine kinase

Điều trị toàn thân với TKIs tác động thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân DTC di căn não nói chung và ung thư thể nhú nói riêng. Các bệnh nhân thường có di căn ngoài sọ khi được chẩn đoán là di căn não. Điều trị TKIs cho bệnh nhân DTC kháng iod phóng xạ đã cải thiện đáng kể thời gian sống bệnh không tiến triển. Thống kê tại các trung tâm chăm sóc sức khỏe thuộc hệ thống Medstar cho thấy 12 bệnh nhân đã được điều trị bằng các loại TKI khác nhau. Không có trường hợp nào có xuất huyết nội sọ. TKI là phương pháp điều trị duy nhất có ý nghĩa thống kê về

cải thiện thời gian sống sót chẩn đoán di căn não. Hiện tại, ở Việt Nam, chỉ có Sorafenib và Lenvatinib đang được lưu hành. Bệnh nhân thứ 5 đang trong giai đoạn đầu điều trị Levatinib. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị ở bệnh nhân này.

IV. KẾT LUẬN

Ung thư tuyến giáp thể nhú di căn não rất hiếm gặp. Việc phát hiện và chẩn đoán sớm tổn thương di căn não chủ yếu nhờ vào MRI. Xạ hình iốt phóng xạ trước và sau điều trị và PET/CT là phương pháp bổ sung khi cần thiết để tiên lượng và định hướng chiến lược điều trị phù hợp. Chưa có hướng dẫn cụ thể về điều trị ung thư tuyến giáp thể nhú di căn não nên các biện pháp điều trị ung thư di căn não thường được tiến hành phù hợp tình trạng lâm sàng và điều kiện thực tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Drappatz, Jan, Avila, Edward K, and Wen, Patrick Y** (2018), "Seizures in patients with primary and metastatic brain tumors".
2. **Gomes-Lima, Cristiane J, et al.** (2019), "Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes", *Journal of the Endocrine Society*. 3(2), pp. 359-371.
3. **Hardesty, Douglas A and Nakaji, Peter** (2016), "The current and future treatment of brain metastases", *Frontiers in surgery*. 3, p. 30.
4. **Haugen, Bryan R** (2017), "2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed?", *Cancer*. 123(3), pp. 372-381.
5. **Linskey, Mark E, et al.** (2010), "The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline", *Journal of neuro-oncology*. 96(1), pp. 45-68.
6. **Chiu, A. C., Delpassand, E. S., and Sherman, S. I.** (1997), "Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma", *J Clin Endocrinol Metab*. 82(11), pp. 3637-42.
7. **Gaspar, L., et al.** (1997), "Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 37(4), pp. 745-51.
8. **Kocher, M., et al.** (2011), "Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study", *J Clin Oncol*. 29(2), pp. 134-41.
9. **McConahey, W. M., et al.** (1986), "Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome", *Mayo Clin Proc*. 61(12), pp. 978-96.
10. **Parker, L. N., et al.** (1986), "Recurrence of papillary thyroid carcinoma presenting as a focal neurologic deficit", *Arch Intern Med*. 146(10), pp. 1985-7.
11. **Soffietti, R., Trevisan, E., and Rudà, R.** (2012), "Targeted therapy in brain metastasis", *Curr Opin Oncol*. 24(6), pp. 679-86.
12. **Vecht, C. J., et al.** (1994), "Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day", *Neurology*. 44(4), pp. 675-80.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHẪU THUẬT CẮT THANH QUẢN BẢO TỒN TÁI TẠO DÂY THANH BẰNG BĂNG THANH THẤT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Văn Liên¹, Huỳnh Kim Hồng Văn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sau phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng thanh thất.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang mô tả 18 bệnh nhân ung thư thanh quản được phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng thanh thất tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 01/2015 đến 09/2022.

Kết quả: Phẫu thuật cắt ung thư thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng thanh thất phục hồi được khuyết hồng thanh môn, cải thiện chức năng phát âm, bệnh nhân ăn uống được ngay sau mổ, thời gian rút được canuyn ngắn, chất lượng giọng nói chủ quan theo VHI-10 tốt, nội soi thanh quản có 38,9% trường hợp đóng thanh quản hoàn, tất cả đều di động sụn phễu tốt. Di chứng sau phẫu thuật là dính mép trước, mô hạt quá phát, 1 trường hợp tái phát.

Từ khóa: Phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn, cắt dây thanh, cắt thanh quản bán phần dọc trán bên, tái tạo bằng băng thanh thất (dây thanh âm giả), chỉ số đánh giá chất lượng giọng nói chủ quan theo VHI-10.

SUMMARY

EVALUATE THE RESULTS OF CONSERVATIVE LARYNGECTOMY

¹BSCCKII. Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

²BSNT. Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Kim Hồng Văn

Email: bshongvan2016@gmail.com

Ngày nhận bài : 12/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

SURGERY WITH THE FALSE VOCAL FOLD FLAP RECONSTRUCTION AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: To evaluate the effects of conservative laryngectomy surgery with the false vocal fold flap reconstruction at Da Nang Oncology hospital.

Materials and method: Cross-sectional descriptive study 18 cases conservative laryngectomy surgery with the false vocal fold flap reconstruction was treated at Da Nang Oncology Hospital from 01/2015 to 09/2022.

Results: Conservative laryngectomy surgery with the false vocal fold flap reconstruction fill the defect space, improved vocal function, patients could eat and drink immediately after surgery, cannula withdrawal time was short, good voice handicap index-10. Laryngeal closure was considered complete in 38,9% of cases. Arytenoid movement was symmetrical in 100% of the case. Postoperative sequelae are anterior glottic web, granuloma, 1 case of cancer recurrence.

Keywords: conservative laryngectomy surgery, cordectomy, frontolateral laryngectomy, vestibular flap (false vocal fold flap) reconstruction, voice handicap index-10 (VHI-10).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thanh quản giai đoạn sớm T1a, T1b được phẫu thuật bằng phương pháp cắt thanh quản bảo tồn bao gồm cắt dây thanh, cắt thanh quản bán phần dọc trán bên. Sau khi cắt bỏ khối u và rìa an toàn cách u ít nhất

0,5cm; các khuyết hồng còn lại trải qua quá trình tự lành thương bằng mô hạt, tuy nhiên khuyết hồng còn lại vẫn còn lớn và không đạt được chất lượng giọng nói tốt. Réthi là người đầu tiên sử dụng vật băng thanh thất để tái tạo khuyết hồng sau khi cắt dây thanh. Vật băng thanh thất có ưu điểm là vật tại chỗ, đảm bảo đủ đường kính của lòng thanh quản để hô hấp dễ dàng, vật có thể tích thích hợp để che lấp khuyết hồng và mật độ mô mềm phù hợp để phục hồi giọng nói, đảm bảo nuốt an toàn và tránh hít sặc[4].

Mục tiêu:

Đánh giá kết quả lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư thanh quản.

Đánh giá kết quả sau phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng băng thanh thất.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân ung thư thanh quản được phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng băng thanh thất tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 01/2015 đến 09/2022.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Lấy tất cả các ca thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian thu thập số liệu.

Cách tiến hành

Bệnh nhân ung thư thanh quản được đánh giá lâm sàng bao gồm giọng nói khàn, hạch cổ, khối vùng cổ, đánh giá nuốt; cận lâm sàng bao gồm nội soi tai mũi họng đánh giá u thanh quản, sự di động của dây thanh, CTscan hàm mặt, lồng ngực, nội soi dạ dày thực quản. Bệnh nhân được đánh giá giai đoạn TNM, có chỉ định phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng

thanh thất. Sau phẫu thuật đánh giá di chứng sau mổ, hô hấp, chất lượng giọng nói chủ quan theo VHI-10, nội soi thanh quả đánh giá đóng thanh quản, di động sụn phễu, rối loạn nuốt qua 3 đậm độ thức ăn (lỏng (nước), bán đặc (bánh bông lan mềm), đặc (bánh quy).

Mô tả kỹ thuật sử dụng vật băng thanh thất tái tạo thanh môn

Bệnh nhân được phẫu thuật mở sụn giáp theo chiều dọc, cắt u thanh quản và dây thanh đến sát mặt trong sụn giáp. Tạo vật băng băng thanh thất bằng cách bóc tách băng thanh thất khỏi sụn thanh quản, kéo trượt niêm mạc băng thanh thất khâu vào hạ thanh môn bằng chỉ Vicryl 4.0. Khâu cố định mép trước dây thanh vào sụn thanh quản bằng chỉ Vicryl 4.0. Đóng sụn thanh quản, màng nhĩ giáp bằng chỉ Vicryl 3.0. Dẫn lưu dịch và khí vùng mổ. Đóng vết thương theo từng lớp.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 18 trường hợp ung thư thanh quản được phẫu thuật cắt thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng thanh thất.

Đặc điểm chung

Tuổi và giới

Tuổi trung bình: 60 ± 9 (44 - 73) tuổi.

Nam giới 94,4%, nữ 5,6%.

Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh

Bệnh nhân nhập viện vì khàn tiếng 100%. Carcinôm tế bào gai là 100%.

Giai đoạn ung thư thanh quản

Giai đoạn	TNM	n=18 (%)
I	T1aN0M0	77,8%
	T1bN0M0	22,2%

Phương pháp phẫu thuật

Vị trí ung thư	Phương pháp phẫu thuật	n=18 (%)
U ở 1 bên 1/3 giữa dây thanh (T1a)	Cắt dây thanh	77,8%
U dây thanh xâm lấn mép trước và < 1/3 dây thanh đối diện (T1b)	Cắt bán phần dọc thanh quản trên bên	22,2%

Có 17 trường hợp tái tạo băng thanh thất 1 bên, 1 trường hợp T1b tái tạo băng thanh thất 2 bên.

Các di chứng sau phẫu thuật

Di chứng	n=18 (%)
Màng mép trước thanh quản	5,9%
Mô hạt viêm quá phát	5,9%
Tái phát	5,9%

Đánh giá hô hấp

Thời gian rút canuyn trung bình: $5,7 \pm 5$ (1 - 15) ngày.

Không trường hợp nào khó thở sau rút canuyn.

Đánh giá nuốt

Thời gian bắt đầu ăn đường miệng trung bình: $4,6 \pm 5$ (1 - 15) ngày.

Không trường hợp nào hít sặc, khó nuốt khi ăn 3 loại thức ăn lỏng, bán đặc, đặc.

Đánh giá giọng nói**Đánh giá chủ quan theo chỉ số đánh giá chức năng giọng nói VHI-10**

Bệnh nhân hoàn thành bảng câu hỏi.

Thời điểm: Sau phẫu thuật 2 tháng - 1 năm.

Điểm số:

0 = không bao giờ, 1 = hầu như không, 2 = đôi khi, 3 = thường gặp, 4 = luôn luôn.

VHI-F (Chức năng)	Điểm số				
	0	1	2	3	4
1. Người đối diện khó nghe khi tôi nói					
2. Mọi người khó nghe tôi nói trong môi trường có tiếng ồn					
3. Người trong gia đình khó nghe khi tôi gọi họ khi ở trong nhà					
4. Tôi sử dụng điện thoại ít thường xuyên hơn					
5. Tôi căng thẳng khi nói chuyện với người khác vì giọng nói					
6. Tôi ít nói chuyện với bạn bè, họ hàng hơn vì giọng nói					
7. Mọi người yêu cầu tôi lặp lại lời khi tôi đang nói chuyện với họ					
8. Cuộc sống cá nhân và xã hội của tôi bị hạn chế vì giọng nói					
9. Tôi cảm thấy ở ngoài cuộc nói chuyện vì giọng nói					
10. Giọng nói là nguyên nhân tôi mất đi thu nhập					

VHI-P (Vật lý)	Điểm số				
	0	1	2	3	4
1. Giọng thoát hơi					
2. Giọng nói thay đổi trong ngày					
3. Mọi người hỏi “giọng nói của tôi bị sao thế?”					
4. Giọng nói của tôi khàn và khô					
5. Tôi căng thẳng khi cố để nói					
6. Giọng nói tôi thay đổi không thể đoán trước được					
7. Tôi cố gắng thay đổi giọng nói để nghe khác đi					
8. Tôi cố gắng để nói					
9. Giọng nói của tôi tệ hơn vào buổi tối					
10. Tôi mất giọng khi đang nói					

VHI-E (Cảm xúc)	Điểm số				
	0	1	2	3	4
1. Tôi căng thẳng khi nói chuyện với người khác					
2. Mọi người khó chịu vì giọng nói của tôi					
3. Tôi cảm thấy người khác không hiểu khi tôi nói					
4. Giọng nói khiến tôi khó chịu					
5. Tôi ít ra ngoài vì giọng nói					
6. Giọng nói khiến tôi cảm thấy tàn tật					
7. Tôi cảm thấy phiền vì mọi người yêu cầu lặp lại					
8. Tôi xấu hổ vì mọi người yêu cầu tôi nói lặp lại					
9. Giọng nói khiến tôi thấy kém cỏi					
10. Tôi xấu hổ vì giọng nói					

VHI trung bình: $69,7 \pm 10$ (59 - 101).

VHI-F trung bình: $23,5 \pm 3,7$ (19 - 32).

VHI-P trung bình: $23,4 \pm 5,1$ (16 - 35).

VHI-E trung bình: $22,8 \pm 3,7$ (16 - 34).

Nội soi thanh quản

Nội soi thanh quản	n=18 (%)
Đóng thanh quản hoàn toàn	7 (38,9%)
Sụn phễu di động tốt 2 bên	18 (100%)

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi nghiên cứu 18 trường hợp có tuổi trung bình 60 tuổi, nam giới chiếm đa số 94,4%, nữ 5,6%, tất cả đều nhập viện vì khàn tiếng, giải phẫu bệnh là Carcinôm tế bào gai là 100%.

Bệnh nhân đều được phẫu thuật ở giai đoạn I, T1a chiếm 77,8%, T1b chiếm 22,2% điều này phù hợp với chỉ định cắt thanh quản bán phần dọc ở giai đoạn sớm T1. Trường hợp T1a u ở 1/3 giữa dây thanh phẫu thuật là cắt 1 dây thanh, T1b u xâm lấn mép trước và dây thanh đối diện, phẫu thuật cắt bán phần dọc thanh quản trán bên. Có 17 bệnh nhân được tái tạo dây thanh 1 bên; có 1 trường hợp khối u ở mép trước xâm lấn hơn 1/3 trước bề mặt niêm mạc dây thanh 2 bên, được tái tạo 2 dây thanh bằng băng thanh thất. Chông chỉ định của phẫu thuật tái tạo bằng băng thanh thất là khối u xâm lấn lên hố thanh thất, xuống hạ thanh môn vì vật sẽ không đủ mô để tái tạo thanh quản.

Về di chứng sau phẫu thuật chúng tôi có 1 trường hợp có mô hạt viêm ở mép trước gây khàn tiếng sau phẫu thuật 2 tháng, sau đó bệnh nhân được nội soi sinh thiết cắt khối mô viêm. Brasnu[1] nghiên cứu thấy 18,1% mô hạt viêm trên vật gấp tiền đình và 3,7% mô hạt ở mép trước. Trong nghiên cứu của Ricz H[4] không phát hiện mô hạt viêm sau phẫu thuật có thể do vết mổ đóng hoàn toàn. Như vậy mô hạt viêm sau phẫu thuật hình thành do niêm mạc không được khâu đóng hoàn toàn trong lúc phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp có màng mép trước thanh quản, bệnh nhân u dây thanh phải xâm lấn mép trước, được phẫu thuật cắt bán phần trán bên, chấn thương mép trước dây thanh và mép trước nếp tiền đình thanh quản lúc phẫu thuật

có thể là nguyên nhân gây sẹo xấu mép trước thanh quản.

Có một trường hợp tái phát sau phẫu thuật 2 tháng, bệnh nhân u dây thanh xâm lấn sát mép trước nhưng được phẫu thuật cắt dây thanh, bệnh nhân được cắt thanh quản toàn phần sau đó. Như vậy tầm quan trọng của đánh giá sự di động dây thanh, vị trí khối u để lựa chọn phương pháp phẫu thuật.

Tất cả những bệnh nhân của chúng tôi đều rút được canuyn sớm sau phẫu thuật. Rút canuyn khi kiểm soát được vấn đề chảy máu và đảm bảo thông khí đường thở tự nhiên qua nội soi thanh quản kiểm tra. Điều này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Ricz H[4] đều rút được canuyn sau mổ, thời gian trung bình 6,2 (2 - 15) ngày, thậm chí trong nghiên cứu tác giả có 1 trường hợp dây thanh lành tính bị liệt khép 1 bên thì vật gấp tiền đình tái tạo vẫn duy trì chức năng thở, như vậy độ dày và mật độ nhu mô vật gấp tiền đình không làm che lấp đường thở. Chúng tôi nội soi họng đánh giá thấy vật di chuyển khép mở theo sụn phễu. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp cắt bán phần thanh quản trán bên được tái tạo cả 2 dây thanh bằng băng thanh thất, sau mổ bệnh nhân thông khí tốt, băng thanh thất 2 bên di chuyển theo sụn phễu. Như vậy vật gấp tiền đình đảm bảo được chức năng thở và tạo rung động âm thanh.

Về chức năng nuốt, chúng tôi cho bệnh nhân ăn đường miệng ngay sau mổ ngày thứ 1 sau khi cho bệnh nhân ăn thử thức ăn từ đặc (bánh quy), bán đặc (bánh bông lan mềm), lỏng (nước) không thấy sặc và khó nuốt, bệnh nhân sẽ được rút sonde dạ dày và ăn đường miệng. Theo tác giả Ricz H[4] đánh giá nuốt qua nội soi video đánh giá nuốt thấy chức năng nuốt và cơ vòng thanh quản hoạt động bình thường, điều này phù hợp với

nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Cetin ZE[2] nghiên cứu chức năng nuốt ở bệnh nhân cắt dây thanh không có tái tạo ghi nhận 20% khó nuốt thức ăn đặc và bán đặc mức độ nhẹ trung bình. Vậy tái tạo dây thanh bằng băng thanh thất che lấp khuyết hồng vùng dây thanh đã cắt hỗ trợ cho quá trình đóng kín thanh quản khi nuốt làm giảm nguy cơ hít sặc khi nuốt.

Về đánh giá chức năng giọng nói VHI trung bình 69,7, VHI-F 23,5, VHI-P 23,4, VHI-E 22,8. theo tác giả Ricz H[4] nghiên cứu 10 trường hợp cắt 1 dây thanh tái tạo bằng băng thanh thất kết luận rằng sau phẫu thuật tạo ra giọng nói bình thường (tần số cơ bản của 205Hz, rung động 0,13%, nhấp nháy 1,16%), sự tham gia của vật băng thanh thất như cấu trúc rung thanh quản trong 90% trường hợp. Theo Kandogan T[3] đánh giá chỉ số VHI ở bệnh nhân cắt thanh quản bán phần ghi nhận tổng điểm VHI 0-30 nằm ở ảnh hưởng giọng nói mức độ thấp, 31 - 60 trung bình, 61 - 120 nặng, tác giả nghiên cứu 11 trường hợp cắt thanh quản bán phần dọc trán bên tái tạo dây thanh bằng băng thanh thất có điểm số trung bình VHI 60,45, VHI-F 24, VHI-P 19,73, VHI-E 16,73 với so sánh P lần lượt < 0,05 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê có thể giải thích do nghiên cứu của chúng tôi có những trường hợp có di chứng sau phẫu thuật bệnh nhân có đánh giá chỉ số VHI > 61 là nặng.

Về nội soi thanh quản có 38,9% đóng thanh quản hoàn toàn, 100% sụn phễu hoạt động khép mở tốt. Theo tác giả Saltürk Z[5] nghiên cứu 8 trường hợp cắt thanh quản trán bên có tái tạo ghi nhận 7 trường hợp đóng không hoàn toàn, 1 đóng hoàn toàn. Theo Ricz H[4] 7 trường hợp đóng không hoàn toàn, 3 đóng hoàn toàn.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt ung thư thanh quản bảo tồn tái tạo dây thanh bằng băng thanh thất được thực hiện ở giai đoạn I, vật băng thanh thất phục hồi được khuyết hồng thanh môn, cải thiện chức năng phát âm, bệnh nhân ăn uống được ngay sau mổ, thời gian rút được canuyn ngắn, chất lượng giọng nói chủ quan theo VHI-10 tốt. Đề hạn chế di chứng sau phẫu thuật cần cải thiện kỹ thuật mổ tránh thiếu mô, tổn thương niêm mạc mép trước và đánh giá chính xác vị trí khối u, sự di động của dây thanh để lựa chọn phương pháp phẫu thuật thích hợp tránh nguy cơ tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brasnu D, Laccourreye O, Weinstein G, Fligny I, Chabardes E** (1992) "False cord reconstruction of the glottis following vertical partial laryngectomy: a preliminary analysis", *Laryngoscope*, 102:717- 719.
2. **Cetin ZE, Eyigor S, Ozturk K, Turhal G, Akyildiz S, Yavuzer A** (2021) "Comparison of swallowing in different types of partial laryngectomies" *Turkish National Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery Congress* (36) 10-17.
3. **Kandogan T, Sanal A** (2005) "Voice Handicap Index (VHI) in partial laryngectomy patients" *KBB-Forum*, 4(1).
4. **Ricz H, Mamede C. M R, Lillian A R** (2004) "Functional analysis of post-cordectomy larynx reconstructed with vestibular fold flap", *Rev. Bras. Otorrinolaringol*, 70 (6), 727-733.
5. **Saltürk Z, Üstün O, et all...** (2020) "Vocal Function Following Frontolateral Laryngectomy" *Eur Arch Med Res*, 36 (2): 98-101.

UNG THƯ BIỂU MÔ THỂ NHÚ NANG ỐNG GIÁP LƯỠI: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Trần Minh Tuấn¹, Hà Hiếu Trung²

TÓM TẮT

Giới thiệu: Nang ống giáp lưỡi được hình thành do bất thường của phôi thai trong quá trình tạo thành tuyến giáp. Ung thư biểu mô thể nhú (carcinôm dạng nhú) xuất phát từ nang ống giáp lưỡi rất hiếm gặp, phần lớn các trường hợp được phát hiện sau phẫu thuật. Mặc dù có tiên lượng tốt nhưng việc xử trí loại bệnh lý này vẫn chưa được thống nhất.

Trình bày ca bệnh: Một phụ nữ 37 tuổi có một khối vùng trước cổ không đau, không có các triệu chứng chèn ép cơ quan lân cận. Siêu âm vùng cổ cho thấy một tổn thương cùng trước cổ, phía trên sụn giáp trước xương móng kèm theo nhân giáp. FNA cho kết quả là carcinôm tuyến giáp dạng nhú ở hai sang thương. Bệnh nhân được phẫu thuật cùng lúc cắt toàn bộ tuyến giáp và cắt u nang giáp lưỡi (phẫu thuật Sistrunk). Giải phẫu bệnh sau mổ có sự tương hợp với kết quả của FNA.

Kết luận: Carcinôm dạng nhú là loại giải phẫu bệnh thường gặp nhất của bướu ác nang ống giáp lưỡi. Phẫu thuật Sistrunk là điều trị tiêu chuẩn cho nguy cơ thấp. Cần phối hợp đa mô thức với những trường hợp nguy cơ cao.

SUMMARY

PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROGLOSSAL DUCT CYST: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Background: Thyroglossal duct cyst appears in abnormally embryologic development of the thyroid gland. Papillary carcinoma arising in a thyroglossal cyst is rare and mainly detected after surgery. Despite an favorable prognosis, its management remains controversial.

Case report: A 37- year – old woman presented with a painless cystic mass in the front of neck. She had no history of compressive symptoms. Neck ultrasound revealed a cystic lesion inferior to the hyoid bone, with a peripheral solid component, and a thyroid nodule. A fine needle aspiration (FNA) of two lesions showed papillary thyroid carcinoma. Surgical excision of the thyroglossal duct cyst (the Sistrunk's procedure) and total thyroidectomy were performed concomitantly. Postoperative pathology was compatible with the results of the previous FNA.

Conclusion: Thyroglossal duct carcinoma, most commonly papillary carcinoma, is a rare condition that should be considered in patients presenting with cystic midline neck masses. The Sistrunk's surgery is the main treatment for low – risk patients. Multidisciplinary consultation is required for high-risk cases.

I. MỞ ĐẦU

Nang ống giáp lưỡi (NOGL) là bệnh lý tuyến giáp bẩm sinh thường gặp nhất, chiếm

¹BSCKII. Phó Trưởng khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²BSCKI. Phó Trưởng phòng Kế hoạch tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Hà Hiếu Trung

Email: hieutrungha1207@gmail.com

Ngày nhận bài : 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

khoảng 75% các bệnh lý có khối vùng cổ ở trẻ em[2]. Khoảng 1% các nang ống giáp lưỡi hóa ác dưới dạng carcinôm nang ống giáp lưỡi. Lâm sàng thường gặp với một khối vùng trước cổ phát triển nhanh hoặc không có triệu chứng. Từ khi Brentano báo cáo ca bệnh carcinôm nang ống giáp lưỡi đầu tiên vào năm 1911, cho đến nay, đã có 300 trường hợp được công bố[2][9]. Phần lớn bướu có kích thước nhỏ (0,2cm đến 1,5cm) và khu trú trong nang giáp lưỡi. Carcinôm tuyến giáp dạng nhú là loại mô học phổ biến nhất[8]. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 40 tuổi và thường gặp ở nữ giới[11]. Vì triệu chứng lâm sàng không khác biệt so với nang ống giáp lưỡi lành tính nên hầu hết các trường hợp carcinôm nang ống giáp lưỡi chỉ được chẩn đoán sau phẫu thuật[2].

Người ta vẫn còn tranh cãi carcinôm nang ống giáp lưỡi xuất nguồn từ tuyến giáp, từ nang ống giáp lưỡi hay cả hai. Việc hiểu rõ nguồn gốc của bướu có vai trò quan trọng

trong quyết định độ rộng phẫu thuật, bao gồm cắt thêm toàn bộ tuyến giáp thay vì chỉ cắt bỏ nang ống giáp lưỡi[12]. Hiện tại, chưa có đồng thuận rõ ràng về việc quản lý loại bệnh lý này[5]. Chúng tôi trình bày một trường hợp carcinôm dạng nhú của nang ống giáp lưỡi, đồng thời tổng hợp lại ý văn về việc xử trí loại bướu hiếm gặp.

II. CA LÂM SÀNG

Một phụ nữ 37 tuổi được nhập Khoa Điều trị tổng hợp, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM vì có khối vùng trước cổ xuất hiện trong vòng 1 năm nay mà không thay đổi kích thước. Bệnh nhân không có triệu chứng chèn ép các cơ quan vùng cổ. Trước đây, bệnh nhân chưa từng bị nhiễm xạ hoặc gia đình có bệnh lý tương tự. Khám lâm sàng ghi nhận một khối trước cổ có kích thước 20 x 20mm, chắc và hơi mềm, di chuyển lên khi nuốt và lè lưỡi. Hạch cổ bên không sờ thấy.

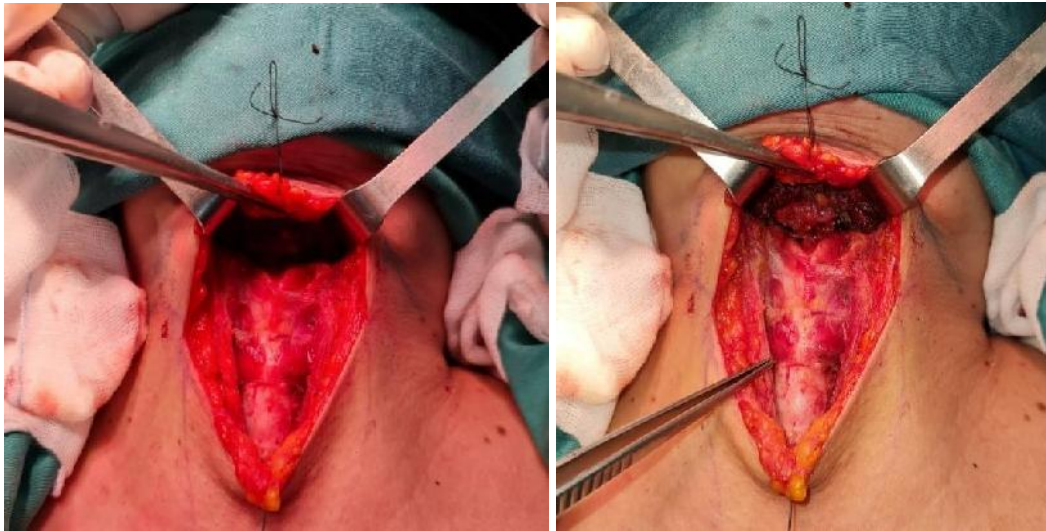


Hình 1. Hình ảnh siêu âm nang ống giáp lưỡi

Siêu âm vùng cổ cho thấy khối phần mềm vùng trước cổ kích thước 25 x 25 x 13mm nằm phía trên sụn giáp, trước xương móng, cấu trúc tương tự mô giáp, giới hạn rõ, bờ đa cung, không vôi hóa, không tăng sinh mạch máu. Kèm theo có một nhân giáp thùy phải 5 x 4mm, sát vỏ bao, nhân đặc, echo

kém, bờ không đều, không vôi hóa, không tăng sinh mạch máu. Chức năng tuyến giáp trong giới hạn bình thường.

Chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) nhân giáp và khối vùng trước cổ có kết quả chung là carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

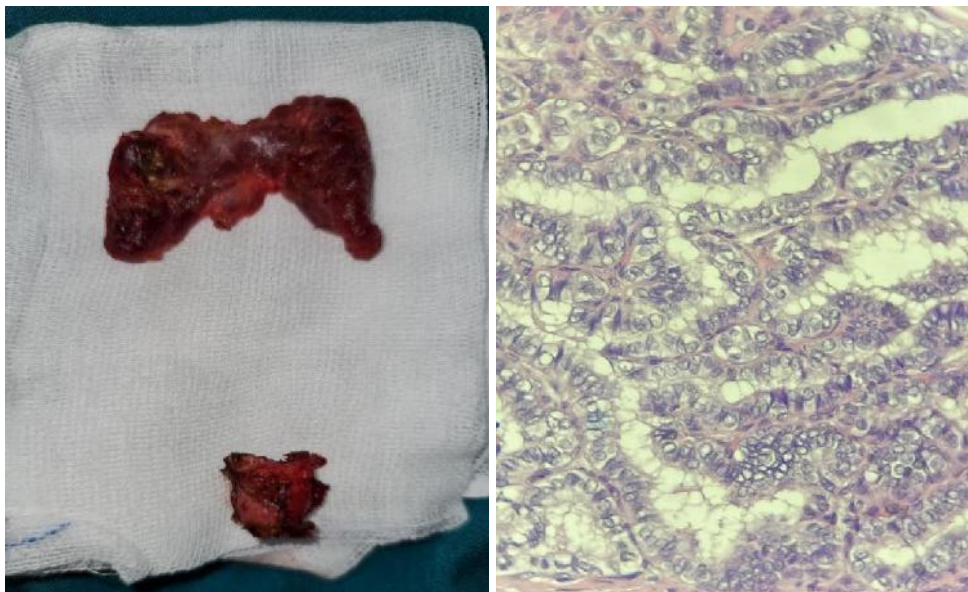


Hình 2. Phẫu trường của phẫu thuật Sistrunk và cắt giáp toàn phần

Bệnh nhân được thực hiện cùng lúc phẫu thuật Sistrunk (cắt toàn bộ nang ống giáp lưỡi) và cắt toàn bộ tuyến giáp. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp được chỉ định phụ thuộc vào kích thước của carcinôm nang ống giáp lưỡi, tuổi bệnh nhân và khả năng cao phải điều trị bằng iốt phóng xạ sau mổ. Nạo hạch cổ không được thực hiện do không có bằng chứng di căn hạch cổ trên hình ảnh học. Về đại thể, khối bờ trên xương móng kích

thước 20mm, xâm lấn cơ trước móng, được cắt bỏ hoàn toàn cùng với xương móng. Ngoài ra, còn có một nhân giáp thùy phải 5mm, cứng, xâm lấn vỏ bao và cơ trước giáp. Giải phẫu bệnh của cả hai sang thương đều là carcinôm tuyến giáp dạng nhú, giai đoạn pT3bN0M0.

Không ghi nhận biến chứng trong thời gian hậu phẫu. Bệnh nhân được cân nhắc điều trị iốt phóng xạ sau mổ.



Hình 3. Hình ảnh đại thể và vi thể của carcinôm dạng nhú nang ống giáp lưỡi

III. BÀN LUẬN

Carcinôm nang ống giáp lưỡi có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, phổ biến nhất ở độ tuổi 40, với tỷ lệ mắc bệnh ở nữ cao gấp rưỡi nam giới[6]. Lâm sàng thường biểu hiện bằng một khối mềm ở vùng trước cổ lớn nhanh[7], đôi khi có thể là một khối không triệu chứng[6]. Đáng chú ý, bệnh thường được chẩn đoán xác định sau phẫu thuật[5].

Nhìn chung, tỉ lệ ác tính trong các trường hợp nang ống giáp lưỡi là 1%. Bệnh nhân trong ca lâm sàng vừa trình bày có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Đây cũng là loại mô học phổ biến nhất, chiếm khoảng 80%. Ngoài ra, còn có hỗn hợp carcinôm dạng nhú và dạng nang (8%), carcinôm tế bào vảy (6%) và các loại hiếm gặp khác (6%) bao gồm tế bào Hurthle, dạng nang, carcinôm không biệt hóa[2].

Carcinôm dạng nhú có thể xuất hiện đồng thời tại nang ống giáp lưỡi và tuyến giáp[2]. Di căn hạch cổ của carcinôm ống giáp lưỡi dao động từ 7% đến 15%, ít hơn so với carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Di căn xa hiếm gặp. Bệnh có tiên lượng tốt với tỷ lệ tử vong rất thấp[2].

Có hai giả thuyết về sự phát triển của carcinôm trong nang ống giáp lưỡi: Bướu phát triển tại chỗ (thuyết de novo) và di căn từ tuyến giáp đến ống giáp lưỡi. Hai giả thuyết này được đề ra dựa trên các thống kê lâm sàng. Có 1/3 số trường hợp xuất hiện sang thương ác tính đồng thời ở tuyến giáp và nang ống giáp lưỡi, gợi ý về mối quan hệ bướu nguyên phát và di căn. Trong khi đó, các trường hợp bướu chỉ xuất hiện đơn độc ở

nang ống giáp lưỡi lại củng cố cho giả thuyết nguồn gốc của bướu là do sự biến đổi tại chỗ của các tế bào trong nang[4].

Về chẩn đoán hình ảnh, siêu âm cổ là phương tiện đầu tay chẩn đoán nang ống giáp lưỡi và các đặc tính của tuyến giáp. Các đặc điểm gợi ý carcinôm nang ống giáp lưỡi bao gồm vôi hóa, phì đại hạch vùng và các thành phần đặc (dạng chồi)[7]. Ngược lại, chụp cộng hưởng từ (MRI) và CT-scan vùng cổ có thể thấy hình ảnh một nốt đặc bên trong nang, kèm theo thành nang dày, có vôi hóa hoặc giới hạn không rõ[2]. Trên bệnh nhân này, chúng tôi không ghi nhận các đặc điểm gợi ý ác tính trên siêu âm cổ.

Tiềm năng chẩn đoán bằng FNA trong carcinôm nang ống giáp lưỡi vẫn còn tranh cãi. Tỷ lệ chẩn đoán dương tính của FNA là 53%, tỷ lệ này có thể cải thiện nếu lấy đúng phần mô đặc trong nang[7]. Trong ca lâm sàng, kết quả FNA ở khối nang giáp lưỡi là carcinôm tuyến giáp dạng nhú, tương hợp với giải phẫu bệnh sau mổ.

Phẫu thuật Sistrunk được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay, với tỷ lệ chữa khỏi lên đến 95% đối với carcinôm dạng nhú nang ống giáp lưỡi[2][6]. Patel và cộng sự thấy rằng cắt toàn bộ tuyến giáp không có ảnh hưởng đáng kể đến kết cục khi thực hiện cùng lúc với phẫu thuật Sistrunk. Trong một nghiên cứu khác, mức độ của cuộc phẫu thuật ban đầu là yếu tố dự báo quan trọng duy nhất về khả năng sống còn toàn bộ, dựa trên phân tích đơn biến[11]. Hơn nữa, một số tác giả cho rằng chỉ cần phẫu thuật Sistrunk là đủ, mà không cần cắt toàn bộ tuyến giáp,

trong các trường hợp sau: bệnh nhân < 45 tuổi, không có tiền sử xạ trị vùng cổ, bướu < 1 – 1,5cm hoặc 4cm, tuyến giáp bình thường về mặt lâm sàng hoặc hình ảnh học, vỏ bao rõ và không có di căn hạch cổ[2],[6].

Ngược lại, các tác giả khác - dựa trên giả thuyết 33 – 45% trường hợp carcinôm nang ống giáp lưỡi có liên quan đến tuyến giáp - ung thư cắt toàn bộ tuyến giáp đi kèm với phẫu thuật Sistrunk, để tạo điều kiện cho điều trị diệt giáp bằng iod phóng xạ (RAI) và theo dõi sau mổ bằng định lượng thyroglobulin[6],[10]. Theo một nghiên cứu gần đây, phối hợp giữa phẫu thuật Sistrunk, cắt toàn bộ tuyến giáp, nạo hạch cổ và iod phóng xạ được khuyến cáo là phương pháp tiếp cận lý tưởng cho bệnh nhân có nguy cơ cao (tuổi > 45, bướu xâm lấn mô mềm xung quanh, bướu > 4cm, di căn hạch, di căn xa, nam giới và nốt lạnh ở tuyến giáp trên xạ hình tuyến giáp)[3]. Các nhà nghiên cứu đã khuyến cáo điều trị iod phóng xạ sau phẫu thuật, một liều ức chế của liệu pháp levothyroxine, và xạ hình toàn thân là cách tiếp cận tốt nhất để theo dõi[2].

Cắt toàn bộ tuyến giáp được chấp nhận rộng rãi khi bệnh nhân có bướu ở cả tuyến giáp và nang ống giáp lưỡi[6]. Không có khuyến cáo rõ ràng về thời điểm thực hiện điều trị RAI. Nên cân nhắc RAI nếu bướu lớn và hạch xâm lấn hoặc bệnh nhân có bướu ác tính ở cả nang ống giáp lưỡi và tuyến giáp[6]. Nguy cơ di căn hạch thấp, do đó, nạo hạch cổ chỉ thực hiện khi bệnh nhân có hạch cổ dương tính trên lâm sàng[1].

Carcinôm nang ống giáp lưỡi đạt tỉ lệ sống còn cao, lần lượt là 100% và 95,6% sau 5 năm và 10 năm. Các trường hợp nguy cơ cao có tiên lượng xấu hơn, bao gồm tuổi trên 45, bướu có đường kính lớn hơn 1,5cm, có tiền căn tiếp xúc phóng xạ, tồn tại hạch vùng, xâm lấn vách nang, rìa giải phẫu bệnh dương tính và có bướu tại tuyến giáp trên hình ảnh học[13].

Trong ca lâm sàng của chúng tôi, khi thăm sát trong lúc mổ, có nang giáp lưỡi kích thước 2cm, nằm ở bờ trên xương móng, xâm lấn cơ dưới xương móng. Ngoài ra còn có nhân giáp thùy phải, kích thước 5mm, cứng, sượng, xâm lấn vỏ bao, xâm lấn cơ trước giáp. Vì vậy, chúng tôi đã quyết định cắt toàn bộ tuyến giáp cùng lúc với cắt nang ống giáp lưỡi.

Là một bệnh hiếm gặp, việc quản lý carcinôm nang ống giáp lưỡi vẫn còn nhiều bàn cãi. Do đó, chỉ định điều trị cần phải cá thể hóa trên từng người bệnh trong bối cảnh điều trị đa mô thức. Trong tương lai, cần có những nghiên cứu lớn hơn để giải đáp những thách thức đang gặp phải trong điều trị carcinôm nang ống giáp lưỡi.

IV. KẾT LUẬN

Phần lớn các trường hợp carcinôm ống giáp lưỡi được chẩn đoán xác định sau phẫu thuật. Bệnh có tiên lượng tốt. Ở những bệnh nhân nguy cơ thấp, phẫu thuật Sistrunk là đủ. Đối với nguy cơ cao, cần có những cách tiếp cận điều trị mạnh tay hơn. Các nghiên cứu trong tương lai sẽ góp phần giải quyết các vấn đề còn đang tranh cãi về loại bệnh lý này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **C Burton Wood, et al.** (2018), "Papillary-type carcinoma of the thyroglossal duct cyst: the case for conservative management", *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 127(10), pp. 710-716.
2. **César P. Ramírez Plaza, et al.** (2006), "Management of well-differentiated thyroglossal remnant thyroid carcinoma: time to close the debate? Report of five new cases and proposal of a definitive algorithm for treatment", *Annals of Surgical Oncology*. 13, pp. 745-752.
3. **Davide Lancinia, Davide Lombardia, and Cesare Piazzaa** (2021), "Evidence and controversies in management of thyroglossal duct cyst carcinoma", *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 29, pp. 113-119.
4. **Ernest L. Mazzaferri** (2004), "Thyroid Cancer in Thyroglossal Duct Remnants: A Diagnostic and Therapeutic Dilemma", *Thyroid*. 14(5), pp. 335-336.
5. **Gabriella Pellegriti, et al.** (2013), "Thyroid cancer in thyroglossal duct cysts requires a specific approach due to its unpredictable extension", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 98(2), pp. 458-465.
6. **H.M. Rayess, et al.** (2017), "Thyroglossal duct cyst carcinoma: a systematic review of clinical features and outcomes," *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 156, pp. 794-802.
7. **J. Van Beck and S.F. Khaja** (2019), "Thyroglossal duct cyst carcinoma in a young female: case report and review of literature", *Case Rep. Otolaryngol.* 4069375.
8. **Mehala Tharmabala and Rani Kanthan** (2013), "Incidental thyroid papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst - management dilemmas", *International Journal of Surgery Case Reports*. 4(1), pp. 58-61.
9. **Mihail A. Boyanov, et al.** (2020), "Thyroglossal duct cyst carcinoma", *Endokrynologia Polska*. 71(3), pp. 275-276.
10. **P. Miccoli, et al.** (2004), "Extent of surgery in thyroglossal duct carcinoma: reflections on a series of eighteen cases", *Thyroid* 14, pp. 121-123.
11. **S. G. Patel, et al.** (2002), "Management of well-differentiated thyroid carcinoma presenting within a thyroglossal duct cyst", *Journal of Surgical Oncology*. 79(3), pp. 134-139.
12. **V. Gebbia, C. Di Gregorio, and M. Attard** (2008), "Thyroglossal duct cyst carcinoma with concurrent thyroid carcinoma: a case report", *Journal of Medical Case Reports*. 2.
13. **Yun Mi Choi, et al.** (2013), "Papillary thyroid carcinoma arising from a thyroglossal duct cyst: a single institution experience", *Endocrine Journal*. 60(5), pp. 665-770.

HÓA TRỊ UNG THƯ PHỔI TRONG KỶ NGUYÊN CÁ THỂ HÓA ĐIỀU TRỊ

Võ Thị Ngọc Diệp¹

TÓM TẮT

Mặc dù những tiến bộ gần đây trong liệu pháp nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch đã tạo ra một cuộc cách mạng trong lĩnh vực điều trị ung thư phổi, nhưng hóa trị vẫn là một thành phần thiết yếu của điều trị ung thư phổi. Nhiều bằng chứng đã chứng minh lợi ích lâm sàng của hóa trị đối với sống còn và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phổi. Hóa trị được khuyến cáo như một tiêu chuẩn điều trị ở những bệnh nhân đã tiến triển sau khi dùng thuốc ức chế tyrosine kinase hoặc thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

SUMMARY

CHEMOTHERAPY FOR NON - SMALL CELL LUNG CANCER IN THE ERA OF PERSONALIZED MEDICINE

Although recent advances in molecular targeted therapy and immuno - oncology have revolutionized the landscape of lung cancer therapeutics, chemotherapy remains an essential component of lung cancer treatment. Extensive evidence has demonstrated the clinical benefit of chemotherapy on survival and quality of life of lung cancer patients. Chemotherapy is recommended as a standard of therapy in patients whom the tumor have progressed after tyrosine

kinase inhibitors or immune checkpoint inhibitors.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Nhiều nỗ lực đã được thực hiện để giảm tỷ lệ tử vong của căn bệnh quái ác này như liệu pháp nhắm trúng đích bao gồm thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) - tyrosine kinase (TKIs) và thuốc ức chế kinase lymphoma anaplastic (ALK), đã cải thiện sống còn cho bệnh nhân. Ngoài ra, các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI) ức chế PD-1 hoặc các phối tử (ligand) của PD-1 (PD-L1) cũng đã cho thấy lợi ích sống còn trong các nhóm nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, chỉ có khoảng 15% đến 40% tổng số bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR hoặc tái sắp xếp ALK và chỉ khoảng 30% EGFR âm tính và bệnh nhân ALK âm tính có PD-L1 (TPS) từ 50% trở lên, có nghĩa là những bệnh nhân còn lại vẫn là hóa trị bước một với bộ đôi platinum. Hơn nữa, trong trường hợp TKIs hoặc ICIs thất bại, hóa trị được khuyến cáo như một phương pháp điều trị tiếp theo.

II. SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HÓA TRỊ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

Trước kỷ nguyên hóa trị, thời gian sống thêm trung bình (OS) của ung thư phổi giai

¹BSCKII. Phó Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Diệp

Email: vongocdiiep69@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/7/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

đoạn tiến xa, chỉ là 2 đến 4 tháng nếu được chăm sóc hỗ trợ tốt nhất. Mặc dù các tác nhân hóa trị thể hệ đầu, bao gồm methotrexate và doxorubicin, đã được sử dụng để điều trị ung thư phổi vào những năm 1970, nhưng lợi ích lâm sàng rất khiêm tốn. Lợi ích sống còn đáng kể ở bệnh nhân ung thư phổi chỉ được thấy rõ sau khi phát triển và đưa vào sử dụng platin và các thuốc độc tế bào thể hệ mới, như vinorelbine, gemcitabine, taxane trong suốt những năm 1980 và 1990. Nghiên cứu ECOG 1594 so sánh bốn bộ đôi hóa trị có platin cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa đã cho thấy thời gian sống còn không khác nhau giữa các phác đồ khác nhau với OS trung bình là 7,9 tháng[1]. Từ nghiên cứu này, hóa trị kết hợp bộ đôi có platin đã được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tiên cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bất kể phân nhóm mô học của bướu.

Vào đầu những năm 2000, pemetrexed đã được phổ biến như một tác nhân hóa trị thể hệ mới khác với hiệu quả đã được chứng minh trong bệnh ung thư màng phổi. Trong thử nghiệm JMDB pha III, pemetrexed đã chứng minh lợi ích lâm sàng rõ rệt đối với mô học ung thư phổi không phải tế bào vảy, bổ sung khái niệm rằng típ mô học có vai trò quan trọng trong điều trị ung thư phổi. Thử nghiệm JMEN pha III tiếp theo đã chứng minh lợi ích lâm sàng của việc điều trị duy trì bằng pemetrexed trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. Trong thử nghiệm đó, OS trung bình cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị duy trì bằng pemetrexed sau 4 chu kỳ bộ đôi platin so với những người

không điều trị duy trì (13,4 tháng so với 10,6 tháng)[2].

Các thuốc kháng sinh mạch như bevacizumab, và các thuốc mới như nab-paclitaxel cũng đã cho thấy lợi ích lâm sàng về hiệu quả và khả năng dung nạp vào giữa những năm 2000 và đầu những năm 2010. Các thuốc đó đã được FDA phê duyệt. Trong những năm gần đây, các phương pháp kết hợp hóa trị và TKI hoặc ICI đã cho thấy lợi ích sống còn so với hóa trị đơn thuần. Các tác dụng phụ của hóa trị do thuốc tấn công vào những tế bào đang phân chia nhanh chóng như độc tính trên đường tiêu hóa, thận, thần kinh, độc tai và suy tủy. So với cisplatin, carboplatin ít liên quan đến các độc tính này hơn một chút nhưng lại suy tủy nhiều hơn, và hiệu quả điều trị ung thư phổi cũng có phần kém hơn. Trong một phân tích tổng hợp, hóa trị dựa trên cisplatin cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) tốt hơn nhưng không có lợi cho OS so với hóa trị dựa trên carboplatin. Tuy nhiên, phân tích dưới nhóm cho thấy rằng sự kết hợp của cisplatin và các tác nhân thể hệ mới mang lại 11% lợi ích OS so với carboplatin với cùng các tác nhân mới. Phối hợp cisplatin nên là phác đồ ưu tiên, đặc biệt là kết hợp với các thuốc thể hệ mới. Tuy nhiên, xem xét lợi ích OS khiêm tốn của cisplatin so với carboplatin, và mục đích của hóa trị trong bệnh tiến triển, nơi mục tiêu không phải là chữa bệnh mà là kiểm soát triệu chứng, carboplatin vẫn là một lựa chọn thích hợp. Việc lựa chọn platin trong thực tế được cá thể hóa không chỉ dựa trên tuổi của bệnh nhân mà còn dựa trên các bệnh đi kèm có thể

liên quan đến nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến thuốc như thế nào[3].

III. SỐ CHU KỲ TỐI ƯU CỦA HÓA TRỊ

Số chu kỳ hóa trị lý tưởng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa từ lâu đã là một vấn đề lâm sàng[4]. Các hướng dẫn khuyến cáo rằng bệnh nhân có bệnh đáp ứng hoặc ổn định có thể được tiếp tục điều trị tổng cộng 4 đến 6 chu kỳ hóa trị bước một, và không nên vượt quá 6 chu kỳ hóa trị. PFS ở nhóm điều trị 6 chu kỳ cao hơn nhóm điều trị 3 - 4 chu kỳ nhưng OS của hai nhóm thì không khác biệt. Điều thú vị là OS trung bình kéo dài hơn ở những bệnh nhân được điều trị với cisplatin so với những người được điều trị với carboplatin (tương ứng là 10,9 tháng và 7,0 tháng, ở những bệnh nhân điều trị 3 hoặc 4 chu kỳ)(5). Các quan sát cho thấy sự gia tăng PFS ở những bệnh nhân được điều trị kéo dài, mặc dù các tác dụng ngoại ý nhiều hơn, đã cung cấp các cơ sở cơ bản của khái niệm “điều trị duy trì” với các tác nhân ít độc hơn, sau 4 hoặc 6 chu kỳ hóa trị chính thức.

IV. HÓA TRỊ DUY TRÌ

Mục đích chính của điều trị duy trì là cải thiện sống còn bằng cách kéo dài thời gian đáp ứng của bướu, sử dụng một loại thuốc dung nạp tốt ở những bệnh nhân không có tiến triển trong các đợt điều trị đầu tiên. Tiên phong trong chiến lược điều trị mới này là pemetrexed. Lợi ích lâm sàng của điều trị duy trì bằng pemetrexed được chứng minh trong nghiên cứu JMEN pha 3. Nghiên cứu PARAMOUNT pha 3 đánh giá vai trò của

pemetrexed như một phương pháp điều trị duy trì tiếp tục ở những bệnh nhân không có tiến triển sau 4 chu kỳ pemetrexed/ cisplatin. Cả PFS (4,1 tháng so với 2,8 tháng) và OS (13,9 tháng so với 11,0 tháng) đều kéo dài trong nhóm duy trì pemetrexed so với nhóm giả dược. FDA phê duyệt điều trị duy trì vào năm 2009.

Trong các nghiên cứu về điều trị duy trì nói trên, các đối tượng nghiên cứu không có xét nghiệm đột biến gen EGFR. Sau này có xét nghiệm đột biến gen nên những trường hợp không có đột biến EGFR mới được hóa trị và điều trị duy trì. Một nghiên cứu hồi cứu gần đây đã báo cáo OS trung bình dài hơn đáng kể trong nhóm duy trì pemetrexed (23,3 tháng so với 11,0 tháng). Các hướng dẫn hiện tại đề nghị duy trì liên tục với bevacizumab, pemetrexed, bevacizumab cộng với pemetrexed (đối với carcinôm tuyến) và gemcitabine (đối với carcinôm tế bào vảy).

V. CÁC THUỐC HÓA TRỊ MỚI VÀ PHỐI HỢP THUỐC

5.1. Nab-paclitaxel. Nab-paclitaxel là một công thức hạt nano liên kết với albumin của paclitaxel được thiết kế để khắc phục tính không hòa tan của paclitaxel trong dung môi thông thường. Nab-paclitaxel có ưu điểm là thời gian truyền ngắn hơn (30 phút so với 3 giờ), và có thể tránh phản ứng quá mẫn, vì không chứa Cremophor EL. Mặc dù có thể kém thuận tiện hơn khi dùng nab-paclitaxel mỗi tuần thay vì 3 tuần một lần, nhưng nó có thể có lợi khi tránh được các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Một nghiên cứu pha 3 đã chứng minh ORR, PFS và OS của nab-paclitaxel/ carboplatin cao hơn đáng kể so với kết hợp paclitaxel. Điều thú vị là sự khác biệt về ORR nổi bật hơn ở những bệnh nhân có mô học tế bào vảy. Nhóm nab-paclitaxel có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, bệnh thần kinh ngoại biên, đau khớp và đau cơ thấp hơn, mặc dù có liên quan đến thiếu máu cấp độ 3 và giảm tiểu cầu. Trong một nghiên cứu tiếp theo, kết hợp nab-paclitaxel/ carboplatin đã cho thấy lợi ích về OS ở bệnh nhân tuổi cao trên 70. Lợi ích này được thấy ở bệnh nhân cao tuổi có thể liên quan đến ít độc tính hơn và hoàn thành điều trị theo kế hoạch nhiều hơn. Ngoài ra, lịch dùng thuốc nab-paclitaxel hàng tuần có thể góp phần vào hiệu quả điều trị tốt hơn[6]. Các hướng dẫn hiện tại khuyến cáo kết hợp nab-paclitaxel/ carboplatin như một phác đồ đầu tay ở cả mô học vảy và không vảy. Theo hướng dẫn NCCN nab-paclitaxel có thể thay thế cho paclitaxel hoặc docetaxel ở những bệnh nhân quá mẫn sau khi dùng paclitaxel hoặc docetaxel.

5.1. Kết hợp với thuốc kháng sinh mạch. Trong nghiên cứu ECOG 4599 pha 3, bevacizumab (với liều 15mg/kg) kết hợp với paclitaxel/ carboplatin đã chứng minh lợi ích lâm sàng đáng kể về RR (35% so với 15%, $p < 0,001$), PFS (6,2 tháng so với 4,5 tháng, $p < 0,001$), và OS (12,3 tháng so với 10,3 tháng, $p = 0,003$), so với paclitaxel/ carboplatin đơn thuần. Ở châu Âu, nghiên cứu AVAiL pha 3 cũng xác nhận lợi ích của bevacizumab kết hợp với cisplatin/

gemcitabine ở hai liều khác nhau (7,5mg/kg và 15mg/kg)[7].

Ramucirumab, một kháng thể đơn dòng đối với thụ thể VEGF 2, và nintedanib, một chất ức chế nhiều kinase, là những chất kháng sinh mạch khác với lợi ích sống còn đã được chứng minh ở điều trị bước hai. Nghiên cứu REVEL pha 3 so sánh sự kết hợp ramucirumab cộng với docetaxel và docetaxel đơn lẻ. Đáng chú ý là trong nghiên cứu này, những bệnh nhân đã dùng bevacizumab trước đây và những bệnh nhân có mô học tế bào vảy bị loại trừ. OS và PFS cải thiện ít. NCCN đề nghị sử dụng kết hợp ramucirumab với docetaxel, nhưng việc sử dụng phác đồ này dường như chưa được áp dụng rộng rãi, có thể do lo ngại về độc tính và chi phí cao. Hiện nay, phác đồ kết hợp bevacizumab và bộ đôi platin được chấp thuận nhiều hơn.

5.3. Kết hợp với liệu pháp nhắm trúng đích. Mặc dù liệu pháp nhắm trúng đích đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống còn của bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ có đột biến EGFR hoặc tái sắp xếp ALK nhưng không thể phủ nhận rằng lợi ích về OS một phần là do việc sử dụng hóa trị tiếp theo sau khi TKI thất bại. Theo quan điểm này, kết hợp TKI và hóa trị như một phương pháp điều trị cho ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa đang được xem xét về tính khả thi. Nghiên cứu INTACT-1 kết hợp gefitinib và gemcitabine/ cisplatin. Mặc dù không có tác dụng phụ nhiều nhưng cũng không có lợi ích lâm sàng nào ở nhóm phổi hợp. Một nghiên cứu pha 3 khác, erlotinib cộng với gemcitabine/ cisplatin cũng không chứng minh được lợi

ích lâm sàng so với nhóm đối chứng. Nghiên cứu này ghi nhận một phân nhóm nhỏ không bao giờ hút thuốc có OS và PFS tăng lên trong nhóm kết hợp thuốc.

Nghiên cứu FASTACT-2 lần đầu tiên đã chứng minh lợi ích tiềm năng của kết hợp hóa trị cộng với EGFR-TKI. Trong nghiên cứu này, sự kết hợp xen kẽ giữa hóa trị và erlotinib (150mg/ ngày vào các ngày 15 – 28) có liên quan đến PFS tốt hơn (16,8 tháng so với 6,9 tháng) và OS tốt hơn (31,4 tháng so với 20,6 tháng) khi chỉ hóa trị ở bệnh nhân đột biến gen EGFR. Mặc dù có những phát hiện tích cực này, kết hợp erlotinib với hóa trị vẫn chưa được khuyến cáo trong các hướng dẫn, có thể do các vấn đề về lịch trình dùng thuốc, cách xen kẽ chưa tối ưu.

5.4. Kết hợp với liệu pháp miễn dịch

Hóa trị có thể giúp bước nhảy hơn với ICI bằng cách giải phóng các kháng nguyên đặc hiệu bướu, tăng tế bào lymphô gây độc tế bào thành tế bào T điều hòa và ức chế các tế bào có nguồn gốc từ dòng tủy. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cũng cho thấy tác dụng hiệp đồng của kết hợp hóa trị và ICI. Nghiên cứu KEYNOTE-021G pha 2 là một nghiên cứu chứng minh tính ưu việt của việc kết hợp hóa trị và liệu pháp miễn dịch trong ung thư phổi tế bào nhỏ tiến xa. Trong nghiên cứu này, pemetrexed/ carboplatin kết hợp với pembrolizumab cho thấy RR tốt hơn đáng kể và PFS dài hơn so với hóa trị đơn thuần ở những bệnh nhân chưa được điều trị trước đó, không có đột biến EGFR hoặc tái sắp xếp ALK. Dựa trên những dữ liệu đó, sự kết hợp này đã được FDA Hoa Kỳ cấp tốc phê duyệt vào tháng 5 năm 2017.

Lợi ích lâm sàng của kết hợp hóa trị và ICI đã được nghiên cứu trong KEYNOTE-189 pha 3, trong đó điều trị duy trì bằng pemetrexed được cho phép ở nhánh đối chứng. Pembrolizumab kết hợp với pemetrexed/carboplatin cho thấy sự cải thiện đáng kể trong cả PFS và OS ở 12 tháng (69,2% so với 49,4%). Ngoài ra, lợi ích lâm sàng được tìm thấy ở tất cả các phân nhóm được kiểm tra, bao gồm cả những người có PD-L1 TPS dưới 1%. Các tác dụng ngoại ý từ độ 3 trở lên xảy ra tương tự ở cả hai nhóm (67,2% ở nhóm kết hợp pembrolizumab và 65,8% ở nhóm kết hợp giả dược. Việc bổ sung pembrolizumab dường như không làm tăng tác dụng ngoại ý thường liên quan đến pemetrexed/ carboplatin. Nghiên cứu KEYNOTE-407 pha 3 (NCT02775435) cũng cho thấy đáp ứng tốt hơn và PFS và OS kéo dài hơn trong pembrolizumab kết hợp với carboplatin/ paclitaxel (hoặc nab-paclitaxel) so với hóa trị đơn thuần ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy di căn[8].

VI. HÓA TRỊ UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN SỚM

Lợi ích sống còn của hóa trị hỗ trợ đối với ung thư phổi giai đoạn sớm đã được phẫu thuật cắt bỏ được chứng minh trong nhiều nghiên cứu trước đây. Một phân tích tổng hợp gần đây đã chỉ ra rõ ràng lợi ích của hóa trị sau phẫu thuật cắt bỏ (HR, 0,86;

$p < 0,0001$) với sự gia tăng tuyệt đối thời gian sống thêm 4% sau 5 năm. Lợi ích là nhất quán bất kể phác đồ hóa trị hoặc phân nhóm bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có bướu T2ab-N0, hóa trị hỗ trợ có thể được xem xét ở những bệnh nhân có các đặc điểm

nguy cơ cao bao gồm bướu biệt hóa kém, kích thước bướu 4cm hoặc lớn hơn, dính màng phổi nội tạng, xâm lấn mạch máu, cắt bỏ kiểu hình chêm và tình trạng hạch không rõ.

Ở những bệnh nhân N2 được cắt bỏ hoàn toàn, hóa xạ trị sau phẫu thuật mang lại lợi ích sống còn khi so sánh với hóa trị đơn thuần. Hóa xạ trị sau phẫu thuật có thể đồng thời hoặc tuần tự tùy thuộc vào loại cắt bỏ và tình trạng hạch. Hóa - xạ trị đồng thời cũng đã chứng minh lợi ích sống còn đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn III không thể cắt bỏ được so với xạ trị đơn thuần. Các phác đồ được khuyến nghị để hóa trị là etoposide/ cisplatin, vinblastine/ cisplatin, paclitaxel/ carboplatin (cho cả mô học tế bào vảy và không vảy), và pemetrexed/ cisplatin hoặc pemetrexed/ carboplatin (cho mô học không vảy). Nghiên cứu PROCLAIM pha 3 so sánh hiệu quả và độ an toàn của pemetrexed/ cisplatin và etoposide/ cisplatin, sau đó là hóa trị củng cố ở những bệnh nhân giai đoạn III không thể cắt bỏ được. Cả hai phác đồ đều tương tự nhau về tỷ lệ sống còn nhưng phác đồ pemetrexed/ cisplatin giảm bạch cầu ít hơn (24,4% so với 44,5%) và ít tác dụng phụ hơn (64,0% so với 76,8%)(8).

VII. DẤU ẤN SINH HỌC TIỀM NĂNG

Việc phát hiện và ứng dụng lâm sàng các dấu ấn sinh học là rất quan trọng không chỉ để phát hiện sớm bệnh mà còn để xác định những bệnh nhân được mong đợi để có đáp ứng tốt nhất với liệu pháp. Mặc dù có nhiều nghiên cứu, cho đến nay không có dấu ấn sinh học nào được tìm thấy có ý nghĩa lâm

sàng đối với việc dự đoán kết quả sau hóa trị. Đột biến KRAS đã được chứng minh là có liên quan đến khả năng sống còn kém của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ trong một số nghiên cứu nhưng nó cũng không dự đoán về hiệu quả hóa trị.

Thymidylate synthase (TS) là nhắm đích chính của pemetrexed và sự biểu hiện của nó có liên quan đến đáp ứng với điều trị antifolate trong các bệnh ung thư khác nhau, bao gồm ung thư dạ dày, thực quản và đại trực tràng. Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, biểu hiện protein TS cao có liên quan đến tiên lượng xấu sau khi cắt bỏ phổi và mức mRNA TS cao có liên quan đến đáp ứng kém với điều trị pemetrexed/ gemcitabine hỗ trợ. Trong thử nghiệm JMDB pha 3, sự kết hợp pemetrexed/ cisplatin cho thấy tỷ lệ sống sót tốt hơn ở những bệnh nhân có mô bệnh học không vảy, trong khi gemcitabine/ cisplatin có tỷ lệ sống sót tốt hơn ở những bệnh nhân có mô học vảy. Đáp ứng kém của ung thư biểu mô tế bào vảy với pemetrexed được cho là có liên quan đến mức TS cao trong mô học này. Do đó, TS có thể là một dấu hiệu tiên đoán trong hóa trị liệu dựa trên pemetrexed[9].

VIII. KẾT LUẬN

Trong những thập kỷ qua, chúng ta đã nhận thấy sự tiến bộ vượt bậc trong phương pháp điều trị ung thư phổi. Mặc dù sự phát triển của hóa trị không quá ấn tượng so với liệu pháp nhắm trúng đích và thuốc miễn dịch, nhưng bằng chứng cho thấy rõ ràng rằng hóa trị vẫn là một phần thiết yếu của điều trị ung thư phổi, bất kể giai đoạn, mô

học, loại đột biến và tình trạng miễn dịch. Việc đưa ra các chiến lược điều trị mới, bao gồm điều trị duy trì, thuốc mới và kết hợp với các nhóm thuốc chống ung thư khác, đã cho thấy sự cải thiện rõ ràng về tỷ lệ sống và độc tính, so với phương pháp điều trị thông thường. Nhìn chung, hóa trị vẫn hoạt động ngay cả trong thời đại y học chính xác này. Các nghiên cứu trong tương lai phải tập trung vào việc phát triển các phương pháp hóa trị mới với hiệu quả cao và ít độc tính hơn, đồng thời xác định các dấu ấn sinh học dự đoán hoặc tiên lượng tiềm năng để giảm thiểu độc tính và tối ưu hóa hiệu quả của hóa trị, bằng cách chọn một chế độ tối ưu cho từng bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Schiller JH, Krook J, et al.** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002.
2. **Ciuleanu T, Laack E, et al.** Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009.
3. **Rossi A, Di Maio M.** Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016.
4. **Soon YY, Boyer MJ.** Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009.
5. **Rossi A, Barata F, et al.** Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014.
6. **Blair HA, Deeks ED.** Albumin-bound paclitaxel: a review in non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2015.
7. **Reck M, Hirsh V, et al.** Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009.
8. **Ramakrishnan R, Gabrilovich DI.** Novel mechanism of synergistic effects of conventional chemotherapy and immune therapy of cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2013.
9. **Monica V, Scagliotti GV, Ceppi P, Righi L, Cambieri A, Lo Iacono M, et al.** Differential thymidylate synthase expression in different variants of large-cell carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res*. 2009.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV BẰNG PHÁC ĐỒ PEMETREXED – CARBOPLATIN

Nguyễn Quang Trung¹, Nguyễn Khánh Toàn¹,
Phạm Thị Hường¹, Nguyễn Văn Nhật¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Pemetrexed - Carboplatin trên bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi tiến cứu trên 45 BN UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị hóa chất phác đồ Pemetrexed – Carboplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 8/2018 đến tháng 8/2021.

Kết quả: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $59,2 \pm 7,4$, tỷ lệ nam/nữ = 5,4/1. 39/45 (86,7%) BN hoàn thành bốn chu kỳ và 30/45 (66,7%) BN hoàn thành sáu chu kỳ hóa trị. Tỷ lệ đáp ứng chung 37,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 66,7%. Thiếu máu gặp đa số BN (66,7%), chủ yếu độ 1 và độ 2. Tỷ lệ hạ bạch cầu là 31,1%, chủ yếu là hạ bạch cầu độ 1 và độ 2 và không có BN hạ bạch cầu độ 4. Hạ tiểu cầu gặp ở 4 BN (8,9%), không có BN nào độ 3, 4. Các độc tính không liên quan đến huyết học nói chung ở mức độ nhẹ độ 1, 2: Nôn - buồn nôn (26,7%), tăng men gan (24,4%), tăng creatinin máu (6,7%), ỉa chảy (4,4%).

Kết luận: Phác đồ Pemetrexed Carboplatin an toàn và hiệu quả tốt trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

Từ khóa: Pemetrexed Carboplatin, ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn IV.

SUMMARY

EVALUATING OF PEMETREXED AND CARBOPLATIN IN STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER

Aims: To evaluate response and side effects of patients with stage IV Non-small-cell lung cancer who were treated first-line by Pemetrexed and Carboplatin.

Patients and method of study: Retrospective and prospective study on 45 non-small cell lung cancer patients in stage IV treated by Pemetrexed and Carboplatin from August 2018 to August 2021.

Results: Median of age $59,2 \pm 7,4$, male/female: 5,4/1. 39/45 (86,7%) patients completed four cycles, and 30/45 (66,7%) completed six cycles of chemotherapy. Partial response was achieved in 17 patients (37,8%) and the rate of disease control is 66,7%. Anemia occurs in most patients, mainly grade 1, 2. The percentage of leukopenia is 31,1%, and there are no patients with grade 4 leukopenia, mostly grade 1, 2. Thrombocytopenia were observed in 4 (8,9%) patients, and no case of grade 3, 4. Non-hematologic toxicities were generally mild with grade 1, 2: vomiting – nausea (26,7%), stomatitis (24,4%), An increased level of creatinine in blood (6,7%), diarrhea (4,4%).

Conclusion: Our finding shows that Pemetrexed and Carboplatin regimen was safe and effective in grade IV non-small cell lung cancer.

¹Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Hường

Email: Bshuonngn2ub@gmail.com

Ngày nhận bài : 12/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Keywords: Pemetrexed Carboplatin, non-small cell lung cancer, stage IV.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Theo thống kê của tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (Globocan 2020), ước tính có khoảng 2,21 triệu người mắc mới (chiếm 11.4%) và 1,79 triệu người tử vong do UTP (chiếm 18%). Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỷ lệ sống thêm 5 năm với BN ung thư phổi chỉ chiếm 4 - 17% tùy theo giai đoạn và sự khác biệt khu vực. Tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong hàng năm do UTP là 20.710 ca chiếm 19,2% số ca tử vong do ung thư nói chung[1].

Điều trị UTP là điều trị đa mô thức, kết hợp giữa các phương pháp điều trị tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Biện pháp điều trị chính đối với UTPKTBN giai đoạn di căn là điều trị toàn thân nhằm cải thiện triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm. Cho đến nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị nhóm BN này nhưng hóa trị vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị UTP, đặc biệt ở những BN không biết hoặc tình trạng đột biến gen EGFR, ALK âm tính và PDL1 âm tính. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh hiệu quả phác đồ hóa chất có chứa platinum giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển[2],[3]. Tuy Cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn carboplatin nhưng lại có nhiều tác dụng phụ trên thận, hệ tạo huyết, nôn, buồn nôn nhiều hơn, trong khi Carboplatin cùng nhóm ít tác dụng phụ hơn, phù hợp với các BN thể trạng yếu, cao tuổi hoặc dung nạp kém cisplatin[2].

Pemetrexed là một thuốc kháng folate được áp dụng trong điều trị UTPKTBN giai

đoạn muộn. So với các thuốc khác, pemetrexed có hiệu lực mạnh hơn và hoạt tính chống khối u mạnh hơn 5-FU, metotrexate hoặc raltitrexed[2],[3],[4].

Trên thế giới, phác đồ Pemetrexed kết hợp với carboplatin đã được khuyến cáo trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn muộn. Cho đến nay, ở nước ta và trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ này với tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm kéo dài và ít tác dụng không mong muốn. Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, phác đồ Pemetrexed – Carboplatin cũng đã được sử dụng từ nhiều năm nay nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị của phác đồ này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá đáp ứng của phác đồ Pemetrexed Carboplatin trên BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.
2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ Pemetrexed Carboplatin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 45 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị hóa chất phác đồ Pemetrexed – carboplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 8/2018 đến tháng 8/2021.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IV (Theo phân loại của AJCC năm 2017).
- Có kết quả mô bệnh học là ung thư phổi biểu mô tuyến.
- Điều trị tối thiểu 3 đợt hóa chất pemetrexed – carboplatin.
- Chỉ số toàn trạng PS 0-2.
- Không mắc bệnh ung thư khác.

- Đột biến gen EGFR, ALK, ROS 1, BRAF âm tính hoặc không biết.
- Xét nghiệm PDL1 âm tính hoặc không biết.
- Có các tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.
- Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường.
- Không dị ứng với pemetrexed và carboplatin.
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu.
- Hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các BN không thỏa mãn các tiêu chuẩn trên.
- BN từ chối hợp tác, không theo dõi được.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.3.2. Thu thập thông tin: Mỗi BN được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, dựa trên các thông tin hồi cứu từ bệnh án được lưu trữ.

2.3.3. Các bước tiến hành

Đánh giá lâm sàng (LS), cận lâm sàng (CLS) trước điều trị.

- Đánh giá TNM từ đó phân loại giai đoạn theo AJCC 8th, chẩn đoán mô bệnh học theo WHO.

- Điều trị hóa chất theo phác đồ:

Pemetrexed 500mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1.

Carboplatin AUC = 5 truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày.

- Các thời điểm đánh giá:

Sau mỗi chu kỳ điều trị BN được khám lại để đánh giá LS, tác dụng không mong muốn.

+ Các BN có triệu chứng lâm sàng (TCLS) thuyên giảm hoặc ổn định được làm các XN đánh giá mỗi 3 chu kỳ/lần (chụp CLVT lồng ngực, siêu âm hoặc chụp cắt lớp ổ bụng, CT sọ não, MRI sọ não, xạ hình xương).

- Các chỉ số đánh giá:

+ Đánh giá đáp ứng thực thể: Dựa theo tiêu chuẩn RECIST.

+ Tác dụng không mong muốn của Pemetrexed Carboplatin: dựa vào phân độ của WHO và Viện Ung thư Hoa Kỳ NCI – CTCAE.

2.3.4. Phương pháp xử trí phân tích số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng chương trình SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 40	1	2.2
	40 - 49	3	6.7
	50 - 59	14	31.1
	60 - 69	26	57.8
	≥ 70	1	2.2
Tiền sử hút thuốc	Không hút thuốc	11	24.4
	Hút thuốc lá	12	26.7
	Hút thuốc lòn	10	22.2

	Hút thuốc lá, thuốc lào	12	26.7
Tình trạng BN theo ECOG	PS = 0	17	37.8
	PS = 1	19	42.2
	PS = 2	9	20

Tuổi là một yếu tố quan trọng trong các nghiên cứu về ung thư nói chung và UTP nói riêng. Tuổi phản ánh quá trình tích lũy tiếp xúc với các yếu tố phơi nhiễm ung thư. Theo hầu hết các thống kê về UTP, tuổi thường gặp 35 - 75, đỉnh cao từ 55 - 75 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ UTP cao nhất ở nhóm tuổi 60 - 69 (57,8%). Tuổi mắc bệnh trung bình là $59,2 \pm 7,4$; cao nhất là 70 tuổi, thấp nhất là 37 tuổi.

Về giới theo số liệu ghi nhận về ung thư trên thế giới, tỷ lệ mắc UTP ở nam cao hơn nữ, do nam giới có nhiều yếu tố nguy cơ hơn. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc UTP ở nam ngày càng có xu hướng giảm xuống trong khi tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở nữ giới lại có xu hướng gia tăng. Như vậy tỷ lệ mắc và tử vong do UTP giữa nam và nữ đang dần thu hẹp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ là 5,4/1.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ hút thuốc là 75,6%, không ghi nhận trường hợp nữ hút thuốc. Tại Việt Nam, các nghiên cứu dịch tễ về tiền sử hút thuốc với bệnh UTP, tỷ lệ này khá cao 70-85%, tỷ lệ hút thuốc của tác giả Trần Thanh Hà (2018) là 64,3%[5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số BN có chỉ số toàn trạng PS = 0 và PS = 1 chiếm tỷ lệ lần lượt là 37,8% và 42,2%. Chỉ có 20% số BN có PS = 2. Chỉ số toàn trạng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Theo Scagliotti GV và CS (2008) (1725 BN giai đoạn IIIB – IV), tỷ lệ BN có PS = 1 là 64,3%, PS = 0 là 35,7[3].

3.2. Đáp ứng điều trị

3.2.1. Số chu kỳ hóa chất

Bảng 2. Số chu kỳ hóa chất

Số chu kỳ hóa chất	Số BN	Tỷ lệ %
3 chu kỳ	6	13.3
4 chu kỳ	4	8.9
5 chu kỳ	5	11.1
6 chu kỳ	30	66.7
Tổng	45	100

Có 30/45 số BN được điều trị 6 chu kỳ chiếm tỷ lệ 66.7%. Có 6 BN (13.3%) điều trị 3 chu kỳ, 4 BN (8.9%) dùng hóa trị sau 4 chu kỳ và 5 BN (11.1%) dùng điều trị sau 5 chu kỳ do thể trạng kém, bệnh tiến triển.

3.2.2. Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	17	37.8

Bệnh giữ nguyên	13	28.9
Tiến triển	15	33.3
Tổng	45	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong tổng số 45 BN điều trị, không có BN nào đáp ứng hoàn toàn, có 17 BN đạt đáp ứng một phần (chiếm 37,8%), có 13 BN bệnh giữ nguyên (chiếm 28,9%), có 15 BN có bệnh tiến triển (chiếm 33,3%) và không có BN nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Như vậy, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR – Disease Control Rate, bao gồm tỷ lệ BN có đáp ứng một phần và tỷ lệ BN có bệnh ổn định) trong nghiên cứu của chúng tôi là 66,7%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Wang W., Shang và cộng sự (2011), tỷ lệ kiểm soát chung là 66,7% (42/63 BN với $p = 0,017$), trong đó có một BN được ghi

nhận là đáp ứng hoàn toàn[6]. Masaru Ito, Nobuyuki Horita và cộng sự (2018) đã thực hiện nghiên cứu bao gồm 285 BN. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 34,0% (CI 95%, 27,5 - 40,5)[2].

Các tác giả trong nước, điều trị UTP trên nhóm BN có giai đoạn IV bằng các phác đồ hóa chất khác cho kết quả tương tự. Tác giả Trần Thanh Hà (2018), điều trị bằng phác đồ Pemetrexed – carboplatin, tỷ lệ đáp ứng là 35,7%. Tác giả Lê Thu Hà (2009), điều trị bằng phác đồ Paclitaxel – carboplatin, tỷ lệ đáp ứng là 31,7%[7].

3.2.3. Liên quan đáp ứng đối với một số yếu tố

Bảng 4. Liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố

Tình trạng đáp ứng Yếu tố		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		P
		n	%	n	%	n	%	
Giới	Nam	26	68.4	12	31.6	38	100	0.429
	Nữ	4	57.1	3	42.9	7	100	
Tuổi	≤ 60	10	50	10	50	20	100	0.036
	> 60	20	80	5	10	25	100	
Tiền sử hút thuốc	Không	6	54.5	5	45.5	11	100	0.266
	Có	24	70.6	10	29.4	34	100	
PS	≤ 1	28	77.8	8	22.2	36	100	0.003
	2	2	22.2	7	77.8	9	100	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN có PS = 0 hoặc 1 cao hơn nhóm BN có PS = 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Theo Katirtzoglou N. (2010) kết quả cũng tương tự, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN có PS = 0 hoặc 1 cao hơn nhóm BN có PS = 2[8].

Về tuổi: trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN trên 60 tuổi cao hơn nhóm BN dưới 60 tuổi với $p = 0,036$ có

ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên cỡ mẫu trong nghiên cứu chưa đủ lớn nên chưa mang tính đại diện cho nhóm đối tượng BN này được.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa nam và nữ, cũng như tiền sử hút thuốc. Điều này cũng tương tự kết quả của một số tác giả khác[9].

3.3. Một số tác dụng không mong muốn

3.3.1. Trên hệ tạo huyết

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

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết	Độ									
	0		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Giảm bạch cầu	31	68.9	9	20	3	6.7	2	4.4	0	0
Giảm bạch cầu hạt	34	75.6	3	6.7	4	8.9	3	6.7	1	2.2
Giảm huyết sắc tố	15	33.3	19	42.2	8	17.8	3	6.7	0	0
Giảm tiểu cầu	41	91.1	3	6.7	1	2.2	0	0	0	0

Điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến triển và di căn ngoài mục tiêu kéo dài thời gian sống thêm cho BN, chất lượng cuộc sống của BN là một mục tiêu hết sức quan trọng. Khi điều trị hóa trị, hóa chất không chỉ tiêu diệt các tế bào ung thư mà cũng tiêu diệt luôn những tế bào lành, do đó với những BN dung nạp thuốc kém do nhiều tác dụng không mong muốn, bác sĩ lâm sàng cần phải cân nhắc việc giảm liều và trì hoãn liệu trình điều trị, thậm chí phải chuyển sang một phác đồ hóa chất khác. Nghiên cứu của chúng tôi trên BN UTP giai đoạn IV, mục đích của điều trị là cải thiện triệu chứng và nâng cao chất lượng sống cho BN, vì vậy việc cân nhắc giữa hiệu quả và tác dụng không mong muốn phải được đặt lên hàng đầu. Phác đồ hóa chất kết hợp Pemetrexed với Carboplatin là một trong những phác đồ được chứng minh là có hiệu quả và an toàn cho BN UTP giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạ

bạch cầu gặp ở 31,1% số BN, chủ yếu là hạ bạch cầu độ 1 và độ 2. Hạ bạch cầu độ 3 chiếm 4,4%, không có BN hạ bạch cầu độ 4. Thiếu máu gặp đa số BN (66,7%), chủ yếu độ 1 và độ 2. Hạ tiểu cầu gặp ở 8,9% số BN, trong đó chủ yếu là hạ tiểu cầu đều ở độ 1. Hầu hết các tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ, và không ảnh hưởng đến liệu trình và liều điều trị cho BN. Điều này cũng rất phù hợp với các nghiên cứu khác đã được công bố ở nước ngoài về độc tính nhẹ khi kết hợp Pemetrexed với Carboplatin trong điều trị UTP. Theo Zinner (2009) nghiên cứu trên 427 BN UTP giai đoạn muộn, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3; 4 là 4,8%, hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 là 15,1%, thiếu máu độ 3; 4 là 5,6%, hạ tiểu cầu độ 3; 4 là 4,1%[4]. Trong nghiên cứu của Scagliotti, tỷ lệ hạ bạch cầu là 26%, 8% số BN có thiếu máu trên cận lâm sàng, 18% BN hạ tiểu cầu[5].

3.3.2. Ngoài hệ tạo huyết

Bảng 6. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết	Độ									
	0		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tăng SGOT, SGPT	34	75.6	11	24.4	0	0	0	0	0	0
Tăng Creatinin máu	42	93.3	3	6.7	0	0	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	33	73.3	10	22.2	2	4.4	0	0	0	0
Ỉa chảy	43	95.6	2	4.4	0	0	0	0	0	0

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tăng men gan gặp ở 24,4% số BN, đều ở mức độ nhẹ (độ 1). Tăng creatine máu gặp ở 3 BN, chiếm 6.7% số BN (độ 1). Nôn, buồn nôn gặp ở 26.7% số BN, đều ở mức độ nhẹ (độ 1; 2). Ỉa chảy gặp ở 1 BN (chiếm 4.4%) ở mức độ 1. Một trong các tác dụng phụ hay gặp nhất khi hóa trị là tình trạng buồn nôn và nôn do tác dụng phụ của hóa chất trên hệ tiêu hóa trong vòng 48 giờ đầu. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt nhiều so với các kết quả nghiên cứu cùng phác đồ của một số tác giả nước ngoài. Trong nghiên cứu của Scagliotti (2005), các tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết cũng rất ít và gặp rải rác: mệt mỏi 8%, rối loạn tiêu hóa 3%, viêm miệng 3%, chán ăn 4,8%[5].

IV. KẾT LUẬN

Tiến hành nghiên cứu trên 45 BN UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ Pemetrexed Carboplatin chúng tôi rút ra một số kết luận như sau: Tuổi trung bình là $59,2 \pm 7,4$, tỷ lệ nam/nữ = 5,4/1. Có 39/45 BN hoàn thành bốn chu kỳ hóa trị chiếm tỷ lệ 86,7% và 30 (66,7%) BN hoàn thành sáu chu kỳ hóa trị. Tỷ lệ đáp ứng chung là 37,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 66,7%. Thiếu máu gặp đa số BN (66,7%), chủ yếu độ 1 và độ 2. Tỷ lệ hạ bạch cầu là 31,1% , chủ yếu là hạ bạch cầu độ 1 và độ 2. Không có BN hạ bạch cầu độ 4. Tỷ lệ hạ tiểu cầu gặp ở 8,9%, không có BN nào độ 3, 4. Các độc tính không liên quan đến huyết học nói chung là nhẹ độ 1, 2: Nôn - buồn nôn (26,7%), tăng men gan (24,4%), tăng creatinin máu (6,7%), ỉa chảy (4,4%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel R L** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 71 (3), 209-249.
2. **Ito M, Horita N** (2019). Carboplatin plus pemetrexed for the elderly incurable chemo-naive nonsquamous non-small cell lung cancer: Meta-analysis. 15 (2), e3-e10.
3. **Scagliotti G V, Parikh P, von Pawel J, et al** (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 26 (21), 3543-3551.
4. **Zinner R G, Fossella F V, Gladish G W, et al** (2005). Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer, 104 (11), 2449-2456.
5. **Scagliotti G V** (2005). Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol, 32 (2 Suppl 2), S5-8.
6. **Wang W, Shang L, Li X, et al** (2011). [Pemetrexed combined with cisplatin or carboplatin regimen in the treatment of advanced recurrent or metastasis non-small cell lung cancer: analysis of 63 cases]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 14 (1), 54-57.
7. **Lê Thị Hà** (2009). Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel - Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, et al** (2010). Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. Clin Lung Cancer, 11 (1), 30-35.
9. **Metro G, Chiari R, Mare M, et al** (2011). Carboplatin plus pemetrexed for platinum-pretreated, advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study with pharmacogenetic evaluation. Cancer Chemother Pharmacol, 68 (6), 1405-1412.

ỨNG DỤNG PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ U TRUNG THẤT TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Đào Quang Minh¹, Bùi Văn Bình¹,
Lê Tiến Tuấn¹, Cao Văn Hà¹

TÓM TẮT

Từ tháng 5/2019 đến tháng 9/2020 có 11 trường hợp u trung thất được phẫu thuật nội soi cắt u tại Bệnh viện Thanh Nhàn (Hà Nội). Trong đó, có 7 bệnh nhân nam, 4 bệnh nhân nữ; tuổi thấp nhất là 24 tuổi, cao nhất là 73 tuổi; đường kính u lớn nhất : 8x12cm; thời gian mổ trung bình: 117 ± 55 phút; thời gian hậu phẫu trung bình: 5,6 ± 2,1 ngày; không có biến chứng tử vong. Mô bệnh học: U tuyến ức 5 trường hợp, u quái 3 trường hợp, u thần kinh 2 trường hợp và u nang màng tim 1 trường hợp. Điều trị bệnh lý u trung thất bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực là phương pháp an toàn, hiệu quả và kết quả tốt.

Từ khóa: U trung thất, phẫu thuật nội soi lồng ngực.

SUMMARY

THE APPLICATION OF THORACOSCOPIC SURGERY TREATMENT OF MEDIASTINAL TUMOR AT THANH NHAN HOSPITAL

The application of thoracoscopic surgery treatment of mediastinal tumor at Thanh Nhan Hospital

From May 2019 to September 2020, we performed thoracoscopic surgery for 11 cases of

mediastinal tumors at Thanh Nhan Hospital, Ha Noi. There were 7 males, 4 females; with the highest age was 73 years old; the largest size of tumors was: 8x12cm; the average time of operation was: 117 ± 55 minutes; the mean postoperative hospital stay was 5,6 ± 2,1 days; the Morbidity- Mortality was none. Histopathology: Thymoma: 5 cases, Neuroma: 2 cases, Teratoma: 3 cases and Pericardial cyst: 1 case. Thoracoscopic surgery in management of mediastinal tumors is a safe and effective procedure.

Keywords: Mediastinal tumors; thoracoscopic surgery.

I. MỞ ĐẦU

U trung thất bao gồm tất cả các khối u lành tính hoặc ác tính ở trung thất. Trong đó 60% là các u tuyến ức, u thần kinh và các nang lành tính; 30% là u tế bào lympho, u quái trung thất, bệnh u hạt. Trong các phương pháp điều trị thì cho đến nay phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị cơ bản và hiệu quả. Có nhiều đường mổ để tiếp cận và cắt u trung thất. Tùy thuộc vào kích thước, vị trí hay tính chất u mà chọn đường mổ phù hợp. Phẫu thuật nội soi lồng ngực điều trị u trung thất đã nhanh chóng được chấp nhận và phổ biến trong hơn một thập niên qua do nó mang lại nhiều lợi ích như giảm đau sau mổ, sẹo mổ thẩm mỹ, thời gian nằm viện ngắn, người bệnh phục hồi nhanh chóng trở lại làm việc[1],[2],[3]. Bệnh viện Thanh Nhàn là bệnh viện đa khoa hạng I, tuyến cuối của

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Văn Bình

Email: binhbv34@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

thành phố Hà Nội trong nhiều năm qua đã triển khai phẫu thuật nội soi lồng ngực điều trị các bệnh lý lồng ngực: kén khí phổi, cắt hạch giao cảm ngực, cắt thùy phổi do ung thư và các khối u trung thất... Từ tháng 5 năm 2019 đến tháng 9 năm 2020 chúng tôi đã thực hiện phẫu thuật nội soi lồng ngực cho 11 trường hợp u trung thất và bước đầu đã cho kết quả tốt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm tất cả những trường hợp đã được thực hiện phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt u trung thất tại Đơn nguyên phẫu thuật Lồng ngực - Tim mạch, Bệnh viện Thanh Nhân trong khoảng thời gian từ tháng 5/2019 đến tháng 9/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả hồi cứu.
- Thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án vào bệnh án nghiên cứu.
- Chỉ số nghiên cứu: tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả phẫu thuật, biến chứng trong và sau mổ, thời gian nằm viện sau mổ, kết quả sau mổ.

2.3. Quy trình phẫu thuật

- Tư thế bệnh nhân, cách thức gây mê và vị trí chọn đặt trocar vào lồng ngực để tiếp cận u và thực hiện thao tác phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí của u nằm ở trung thất trước hay trung thất sau; ở bên phải hay bên trái...
- Phương tiện, dụng cụ phẫu thuật: Dàn phẫu thuật nội soi và bộ dụng cụ phẫu thuật nội soi lồng ngực.
- Phương pháp vô cảm: Gây mê nội khí quản 2 nòng, thông khí một phổi.
- Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân có thể được nằm nghiêng 450 hoặc 900 sang bên

đổi diện.

- Vị trí đặt trocar: Thông thường đặt 3 trocar theo nguyên tắc “tam giác dụng cụ” - trocar thứ nhất đặt ở khoang liên sườn V - VI đường nách giữa để đưa camera vào lồng ngực quan sát; trocar thứ hai đặt ở khoang liên sườn III đường nách trước - giữa; trocar thứ ba đặt ở khoang liên sườn IV đường giữa đòn - nách trước. Trocar thứ hai và ba để thực hiện thao tác phẫu thuật.

- Đánh giá vị trí, kích thước, tính chất và liên quan của khối u với những tổ chức, cơ quan lân cận như mạch máu, thần kinh, khí phế quản, tim... Tiến hành phẫu tích và cắt u, lấy u ra ngoài lồng ngực bằng túi nylon kết hợp với mở ngực nhỏ vị trí đặt trocar. Kiểm tra và cầm máu diện phẫu thuật. Dẫn lưu khoang màng phổi bằng 1 ống silicon 32F hoặc 18F hút với áp lực âm 20cm H₂O. Nở phổi và đóng các lỗ trocar. Khối u lấy ra được gửi làm giải phẫu bệnh lý.

- Sau phẫu thuật bệnh nhân được theo dõi tình trạng lâm sàng, dẫn lưu màng phổi, các biến chứng và lý liệu pháp hô hấp...

2.4. Đánh giá kết quả sớm sau mổ

- Kết quả tốt: Thực hiện thành công phẫu thuật nội soi, không có biến chứng.
- Kết quả trung bình: Thực hiện thành công phẫu thuật nội soi với tai biến được xử trí tốt bằng nội soi, biến chứng sau mổ nhưng không phải mổ lại, không cắt được toàn bộ u mà phải để lại một phần mô khối u do dính vào các cấu trúc lân cận.
- Kết quả xấu: Không thực hiện được phẫu thuật nội soi mà phải mở ngực để cắt u, hoặc xử trí các biến chứng như chảy máu... Các biến chứng sau mổ như chảy máu, xẹp phổi, nhiễm trùng khoang màng phổi... phải mổ lại để xử trí biến chứng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

- Có 11 bệnh nhân với 7 nam và 4 nữ; thấp nhất là 24 tuổi, cao nhất là 73 tuổi.

- Đặc điểm lâm sàng:

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân
Mệt mỏi, ăn uống kém	3
Nuốt nghẹn	0
Khó thở	2
Khàn tiếng	0
Nhược cơ	2
Tức ngực	5
Không có triệu chứng	4

3.2. Vị trí khối u: Có 5 trường hợp khối u nằm ở trung thất trước, giữa; 3 trường hợp nằm ở trung thất trước lệch trái; 1 trường hợp u nằm ở trung thất sau, trên bên phải, 1 trường hợp u trung thất sau, trái; 1 trường hợp u nằm trung thất giữa phải.

3.3. Kích thước khối u

Tất cả bệnh nhân được chụp X-quang và CT-scanner lồng ngực xác định. Kích thước khối u trung thất đo được trên phim chụp

CT-scanner lồng ngực: kích thước nhỏ nhất là: 2x3cm và lớn nhất là: 8x12cm

3.4. Quá trình phẫu thuật

- Tất cả 11 trường hợp được gây mê nội khí quản 2 nòng.

- Có 10 trường hợp được phẫu thuật cắt u hoàn toàn, 1 trường hợp cắt u tối đa, không có biến chứng xảy ra trong mổ.

- Thời gian phẫu thuật trung bình là 117 ± 55 phút.

3.5. Kết quả giải phẫu bệnh lý

Bảng 2. Kết quả giải phẫu bệnh lý

Giải phẫu bệnh khối u	Số bệnh nhân
U tuyến ức (Thymoma)	5
U thần kinh (Neuroma)	2
U quái (Teratoma)	3
U nang màng tim (Pericardial cyst)	1

3.6. Thời gian dẫn lưu ngực

Thời gian rút dẫn lưu ngực trung bình là 3,2 ± 1,5 ngày.

3.7. Các biến chứng sau mổ

Không có biến chứng trong và sau mổ như chảy máu, suy hô hấp, nhiễm trùng khoang màng phổi, tràn dịch tràn khí khoang màng phổi...

3.8. Thời gian nằm viện trung bình sau mổ

Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là $5,6 \pm 2,1$ ngày.

3.9. Kết quả sau mổ

Các bệnh nhân được hẹn khám lại định kỳ sau mổ, tình trạng lâm sàng tốt, không đau vết mổ, không có biến chứng và hài lòng với thẩm mỹ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chỉ định phẫu thuật nội soi điều trị u trung thất

Phẫu thuật nội soi lồng ngực trong bệnh lý u trung thất đem lại nhiều lợi ích trong việc chẩn đoán cũng như điều trị bệnh. Trong chẩn đoán, phương pháp này có thể tiếp cận được tất cả các vùng của trung thất như trung thất sau, đỉnh phổi... Phẫu thuật nội soi còn đánh giá được mức độ xâm lấn, giai đoạn và khả năng phẫu thuật triệt căn, lấy được bệnh phẩm đủ lớn để làm xét nghiệm định danh và phân biệt các loại u trung thất. Trong điều trị, phẫu thuật nội soi đem lại nhiều lợi ích như ít đau sau mổ, ít nguy cơ nhiễm trùng vết mổ, có tính thẩm mỹ cao, người bệnh phục hồi sớm do đó góp phần giảm chi phí điều trị[1],[2],[4],[5],[6].

U trung thất rất đa dạng, chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm u đặc là u thần kinh và thường nằm ở trung thất sau. U tuyến ức, u lympho và tiếp đến là u tế bào mầm thường xuất phát ở trung thất trước, trên. U nang thường xuất phát từ màng tim, từ phế quản, màng phổi và thường ở trung thất giữa[2],[3].

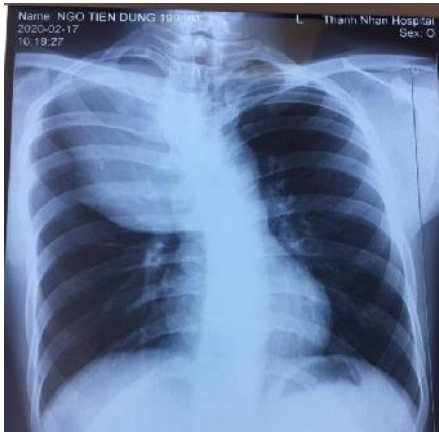
Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng: phẫu thuật nội soi điều trị u trung thất nên được chỉ định trong những trường hợp u lành tính hoặc những tổn thương ác tính giai đoạn sớm. Với những u trung thất nói chung nên chỉ định phẫu thuật nội soi khi u có kích thước dưới hoặc bằng 8cm. Các tác giả khuyến cáo khi phẫu thuật không được làm vỡ u, phải cắt bỏ trọn u, lấy u ra ngoài trong túi nylon tránh gieo rắc tế bào ung thư trong lồng ngực và vết mổ. Với u tuyến ức nên chỉ định khi u ở giai đoạn I theo phân loại Masaoka. Mục đích của phẫu thuật là cắt bỏ được hết tuyến và phần mỡ trung thất trước[7],[8],[9].

Nói chung cho đến nay, phẫu thuật nội soi lồng ngực đã được ứng dụng để cắt bỏ u trung thất: U thần kinh, u tuyến ức, u quái, các nang màng tim, nang phế quản... Cũng như mổ nội soi các bệnh lý khác, khi kíp mổ được đào tạo và có trang thiết bị hiện đại thì các bệnh lý ngoại khoa trong lồng ngực đều có thể thực hiện được qua phẫu thuật nội soi bao gồm cả những phẫu thuật nội soi bằng Robốt.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10/11 trường hợp phẫu thuật nội soi hoàn toàn. Trong đó, 5 trường hợp u tuyến ức được cắt u và tổ chức mỡ trung thất trước, giải phẫu bệnh có 2 trường hợp thymoma tuýp AB, 2 trường hợp thymoma tuýp B1 và 1 trường hợp tuýp B2. Có 3 trường hợp u quái, 1 trường hợp u thần kinh trung thất sau bên trái và 1 trường hợp u nang màng tim cũng được cắt bỏ hoàn toàn. Có 1 trường hợp u thần kinh kích thước lớn 8x12cm nằm ở trung thất sau trên bên phải, khối u phát triển

ôm quanh tĩnh mạch chủ trên, qua cột sống sang bên khoang màng phổi trái, chúng tôi sử dụng phẫu thuật có nội soi hỗ trợ (VATS) cắt

tối đa u và tránh tổn thương các cấu trúc xung quanh.



A)



B)

Hình 1. Hình ảnh U trung thất: XQ ngực thẳng (A) và trong mổ (B)

4.2. Kết quả điều trị

Các tác giả đều cho rằng, trong trường hợp u có kích thước lớn, hoặc xâm lấn vào các tổ chức như mạch máu, thần kinh hay phế quản, hoặc trường hợp có biến chứng chảy máu khó kiểm soát được bằng nội soi thì phải chuyển mổ mở sớm để thực hiện phẫu thuật cho an toàn[1],[2]. Có 10 trường

hợp trong nghiên cứu của chúng tôi thực hiện phẫu thuật nội soi hoàn toàn và không gặp nhiều khó khăn trong quá trình phẫu tích và cắt trọn khối u, 1 trường hợp phẫu thuật cắt u có nội soi hỗ trợ có kích thước lớn và phát triển xung quanh nhiều cấu trúc mạch máu nhưng cũng không xảy ra biến chứng chảy máu trong và sau phẫu thuật.



Hình 2. Khối u quái trung thất được cắt bỏ hoàn toàn qua PTNS

Tất cả 11 trường hợp quá trình điều trị hậu phẫu diễn biến thuận lợi, thời gian phẫu thuật trung bình là 117 ± 55 , thời gian trung bình rút dẫn lưu ngực là $3,2 \pm 1,5$ ngày; thời gian nằm viện sau mổ trung bình là $5,6 \pm 2,1$ ngày. Sau mổ bệnh nhân được khám lại định kì, không có biến chứng, sẹo mổ đẹp, rất ít đau sau mổ.

V. KẾT LUẬN

PTNSLN là một phương pháp phẫu thuật rất tốt trong điều trị các bệnh lý u trung thất. Kích thước, tính chất và độ xâm lấn u là các tiêu chí quan trọng để chọn lựa bệnh nhân. Ít đau sau mổ thời gian nằm viện ngắn và sẹo mổ thẩm mỹ là các ưu điểm cơ bản của phương pháp này. Vì vậy, PTNSLN cắt u trung thất là một phẫu thuật an toàn, có thể áp dụng rộng rãi, không có tử vong, ít tai biến và biến chứng, kết quả tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huỳnh Quang Khánh** (2015). Nghiên cứu kết quả điều trị u trung thất nguyên phát bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực. Luận án Tiến sĩ Y học, trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
2. **Phạm Hữu Lư** (2015). Nghiên cứu điều trị u trung thất bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực tại bệnh viện Việt Đức. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Beau V. Duwe, Daniel H. Tenman và Ali I. Musani** (2005). Tumors of the Mediastinum. Chest 128, 2893-2900.
4. **Trần Minh Bảo Luân** (2007). Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi lồng ngực trong chẩn đoán và điều trị u trung thất. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 11 (phụ bản số 1), nghiên cứu Y học chuyên đề ngoại khoa 356.
5. **Văn Tàn** (2010). Phẫu thuật bướu trung thất qua nội soi lồng ngực. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Tập số 4, Phụ bản số 14.
6. **Alberto de Hoyos, Amit Patel và Ricardo S.Santos** (2005). Video asisisted thoracic surgery for mediastinal tumors and other diseases within the mediastinum. General Thoracic Surg, 2, 2455-2476.
7. **Nguyễn Công Minh** (2012). Hiệu quả ung thư học trong phẫu thuật cắt rộng tuyến ức qua nội soi - điều trị bệnh nhược cơ - có u (Nghiên cứu đa trung tâm: Bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh viện Y dược, bệnh viện cấp cứu Trung Vương). Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Tập 16, phụ bản số 1.
8. **J. Huang, N. P. Rizk, W. D. Travis và cộng sự** (2009). Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg, 138 (1), 26-31.
9. **Huỳnh Quang Khánh** (2008). Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt tuyến hung trong điều trị bệnh nhược cơ. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Tập 13 (phụ bản số 1), Nghiên cứu chuyên đề ngoại khoa: 75-80.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP BƯỚU CHU BÀO PHỔI TRÁI TÁI PHÁT XEM LẠI CÁC TRƯỜNG HỢP TƯƠNG TỰ ĐÃ BÁO CÁO VÀ ĐĂNG TRÊN THẾ GIỚI (HEMANGIOPERICYTOMA-LIKE FEATURES)

Văn Tàn¹, Văn Hùng Dũng², Nguyễn Văn Việt Thành¹,
Đoàn Hùng Dũng¹, Dương Thanh Hải¹ Và CS¹

TÓM TẮT

Bướu mạch máu chu bào phổi (Hemangiopericytoma) rất hiếm. Chúng tôi gặp TH đầu tiên. Định bệnh ban đầu là bướu máu lành tính ở phổi, sau mổ cho bệnh nhân về. Hơn 10 năm sau, bướu phổi tái phát, bệnh nhân nhập viện lại.

Bệnh nhân Trần Thị Kim H, sinh năm 1970, có chồng và 4 con, làm ruộng ở An Thới Đông, huyện Cần Giờ, nhập viện ngày 26/9/019 vì bướu phổi trái tái phát. BN có triệu chứng nhức đầu, chóng mặt 2 năm gần đây sau 10 năm mổ phổi tại BV Bình Dân (GS Văn Tàn). Khám không thấy gì lạ, ngoài bướu phổi trái. Các xét nghiệm đều bình thường, ngoài ra thiếu máu nhẹ.

Khoa lồng ngực chuẩn bị mổ, ban đầu tính mổ nội soi, không thành vì gây mê, phổi trái không xẹp.

1 tuần sau quyết định mổ lại, lần này mổ mở (GS Văn Tàn). Lúc mổ thấy bướu dính thành ngực và phổi, nên sau khi gỡ dính, bướu vỡ, cắt bỏ bướu. Khâu cầm máu bằng vicryl 000. Đóng ngực và dẫn lưu màng phổi. Sau mổ, diễn tiến bình thường và nằm viện 15 ngày.

Mô bướu:

Lần đầu sinh thiết qua CT, mô bướu là ung thư không tế bào nhỏ, biệt hóa kém.

Lần mổ, mô bướu là lympho tế bào lớn.

Lần tiếp, sau khi hóa mô miễn dịch thấy bướu mạch chu bào phổi (hemangiopericytoma-like feature).

Chúng tôi có nên hóa trị hay không. Nếu có hóa trị thì chỉ có thể dùng Imatinib.

Từ khóa: Bướu mạch chu bào phổi (hemangiopericytoma-like features).

SUMMARY

A CASE OF RECURRENT HEMANGIOPERICYTOMA OF THE LUNG. A REVIEW OF THE SAME CASES, ILLUSTRATED IN THE WORK

Hemangiopericytoma, of the lung is seldom ever benign or malignant. We meet a hemangiopericytoma firstly in the lung. The diagnosis at that time is vascular tumor, it is benign so no chemotherapy. About over 10 years, the tumor recur, so the patient come back.

Patient Tran Thi Kim H, date of naissance 1970, wedding with 4 children, farmer, An Thoi Dong, Can Gio district. Admitted 26/9/019, by recurrent tumor of the left lung. Patient has symptom of headache and vertigo in 2 recent years after 10 years of lung operation. At Binh Dan hospital, in examination, no is abnormal except the tumor of the inferior left lung. Labo data is normal, except a little anemia.

In the Dpt of Thoracic and mediastinal surgery, firstly, we decide remove the tumor by thoracostomy, but the left lung is no collapse, the

¹GS. Bệnh viện Bình Dân

²Viện Tim TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Văn Tàn

Email: hoinghibvbd@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

operation is referred. A week after, a left thoracotomy (Prof Van Tan), we see the tumor adhere to the thoracic wall and to the left lung; we remove the fibrous, the tumor break. We remove all of tumor with a partial left inferior lung. The vascular control by vicryl 000. We drain and close the thorax. After operation, patient fill good and discharge 15 days after.

Diagnosis no 1:

Biopsy with CT, the diagnosis is cancer cell no cytology of small cell, no differentiated.

But at opened operation, the diagnosis is lymphocyte with big cell B.

After that, the diagnosis is hemangiopericytoma-like feature of the lung.

We hesitate the chemotherapeutic treatment or not, if chemotherapy, may we use Imatinib.

Keyword: Hemangiopericytoma-like features.

I.

Bướu mạch máu chu bào phổi rất hiếm. Chúng tôi gặp đầu tiên trường hợp (TH) trên. Định bệnh ban đầu là bướu mạch máu lành, mổ xong, cho bệnh nhân về. Hơn 10 năm sau, bướu tái phát bệnh nhân nhập viện lại.

Trần Thị Kim H, 1970, số lưu trữ 2019/24341. Ở An Thới Đông, Cần Giờ, TP. HCM. N/v ngày 26/9/2019, vì bướu thùy

dưới phổi trái tái phát. Đã mổ cắt bướu phổi trái năm 2009 tại BV BD (GS Tần). BN đã điều trị tại BV Ung Bướu, TP. HCM 20 ngày, CT phát hiện bướu mạch máu nên chuyển BV Bình Dân.

Bệnh sử: Trong khoảng 2 năm, BN bị chóng mặt, nhức đầu, sụt cân, đau lưng. Chụp CT tại Hòa Hảo, phát hiện bướu ở phổi, dạng mạch máu. BN sanh 4 con, mổ triệt sản năm 30 tuổi.

Ở BV Bình Dân, đã mổ ngực trái, cắt bướu (GS Văn Tần), nằm viện 14 ngày. Giải phẫu bệnh: Bướu lành nên cho về, không hóa trị. Từ lúc về đến nay, không triệu chứng. 2 năm gần đây, người hay nóng lạnh, 2 tháng nay, thường bị cảm sốt, không đau ngực.

Nay bướu tái phát ở thùy dưới, trên 10 năm, không đau, chỉ khó chịu ngực bên trái. Khám bệnh huyện Cần Giờ, BS Cần Giờ khuyên lên BV Bình Dân nhập viện để mổ.

Là phụ nữ vóc dáng vừa phải, ngực trái có sẹo vết mổ qua liên sườn 5 - 6 dài từ đường ngực trước ra đường ngực sau, có gãy xương sườn 6 do đặt dụng cụ banh ngực. Hồi đó, mổ ngực trái, cắt bướu từng mảnh, lấy sạch, rửa xoang màng phổi, đóng ngực, đặt dẫn lưu. 3 ngày sau mổ rút dẫn lưu, vết mổ lành, phổi nở tốt. 7 ngày sau, cho biết mô bướu lành tính nên không cho hóa trị.



Hình 1. X quang phổi năm 2008



Hình 2A. MSCT scan

MSCT: Khối bướu rất lớn ở phổi trái, chón hết lồng ngực trái. Hình 1: Khối bướu đầy trung thất qua phải. Khối bướu đậm độ không đều, có mạch máu lớn gần kề bên trong nên nghĩ là bướu mạch máu (Hemangioma).

Hơn 10 năm, bệnh nhân không có triệu chứng gì về phổi nên không tái khám.

2 năm gần đây, người bệnh thấy nhức đầu, chóng mặt và 1 tuần trước, vì khó chịu



Hình 2B. MSCT Scan

ngực trái nên đến khám bệnh BV huyện Cần Giò, chụp phổi thấy bướu ở đáy phổi trái, BV Bình Dân. CT 1 - 32 dây có tiêm thuốc cản quang, thực hiện các lớp cắt liên tục dày 03mm qua vùng ngực. Vùng đáy phổi trái có tổn thương đậm độ mô D = 17 x 22mm, tăng quang mạnh sau tiêm cản quang vùng màng phổi đáy phổi trái. Không có tổn thương khác. Theo dõi bướu màng phổi đáy phổi trái (BS Nguyễn Chí Phong).



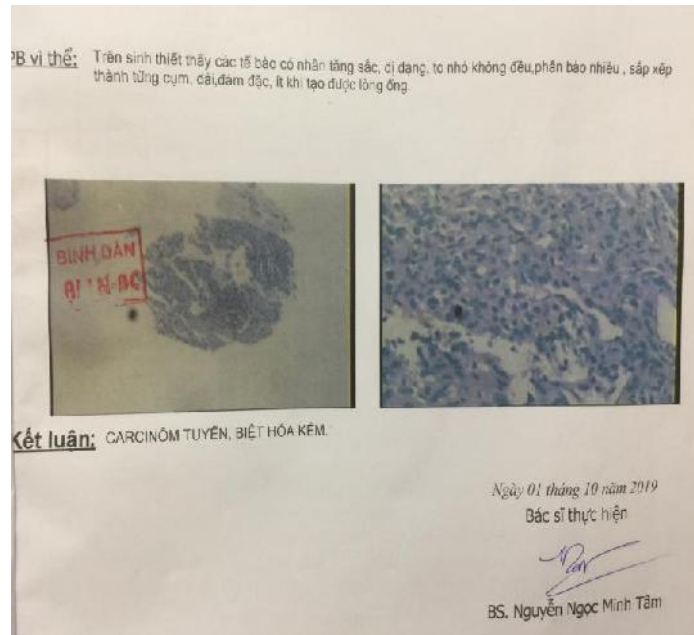
Hình 3. X quang ngực thẳng và MSCT Scan tái phát ở ngực trái

Khoa Lồng ngực đã cho làm xét nghiệm, không thấy các tổn thương khác, trừ bướu ở dưới thành ngực trái. Thử máu: Máu B, Hct 37,2%, HGB 11,1g/dL, Bạch cầu 12,24, PLT 265K/uL, (9/10/019). Hct 31,8%, HGB 9,7g/dl, Sau mổ bạch cầu 18,32K/ul, PLT 313K/ul (10/10/019). Ion đồ Na⁺ 134, K⁺ 4,1, Cl⁻ 100, Ca⁺⁺ 106mmol/L. Nước tiểu: bình thường. Đàm: không thấy trực trùng kháng acid aLcooL (27/9/019). Chức năng

phổi: bình thường, SA: bình thường, SA doppler Tim EF 74%. X quang ngực: Mờ không đồng nhất đáy phổi trái, gây củ xương sườn 5 - 6 trái, nghĩ là u.(7/10/019) (Nguyễn Thành Nhân). ECG Nhịp xoang.

Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CT Scan (Đoàn Hùng Dũng).

GPB: Carcinom tuyến biệt hóa kém (BS Nguyễn Ngọc Minh Tâm).



PP vô cảm: Mê NKQ.

GS phẫu thuật: GS. Văn Tần.

BS phụ mổ: ThS. Nguyễn Văn Việt Thành, ThS. Đoàn Hùng Dũng.

Gây mê: BS Nguyễn Cao Thúy Hằng + BS. Tôn Thất Hùng.

Lý do phẫu thuật: Cắt bướu và 1 phần thùy dưới phổi trái.

Tư thế BN: Nằm nghiêng phải 90 độ.



Rạch da: Đường bên dài 12cm theo đường cũ.

Mở khoang liên sườn 5 - 6, vào ngực. Phổi dính nhiều vào thành ngực và phổi trái.

Xử trí: Gỡ dính phổi vì bướu dính chặt vào thành ngực, vỡ bướu.

Cắt trộn bướu và 1 phần thùy dưới phổi trái. Cầm máu cẩn thận, Khâu bằng vicryl 000. Đặt dẫn lưu. Đóng ngực, khâu da.

Thời gian phẫu thuật 100 phút, mất máu 100ml.

qua kim theo CT), lần sau là bướu lympho B tế bào lớn, hóa mô miễn dịch là bướu mạch chu bào phổi. Vấn đề là sau mổ có hóa trị hay không, cần xem lại mô bướu.

Bướu này có thể có ở tuổi từ mới sinh đến 60, trên lý thuyết, bướu ở đâu có vi quản[7,11,13,14], rất hiếm. Bướu xuất phát từ mô quanh mạch máu. Tế bào là tế bào cơ trơn thay đổi và có tính co giãn làm giãn nở vi quản. Khi xem lại 197 BN, bướu ở khắp nơi, Stout chứng minh rằng, bướu thường ban đầu ở mô ngoại biên[5,15]. Bướu này phát xuất đầu tiên ở phổi thì thật là hiếm. Nhiều TH không có triệu chứng khi dưới 5cm đường kính và tìm thấy nhờ chụp hình phổi.

Từ lâm sàng đến hình ảnh, không thể biết là lành hay ác vì tính chất ác không rõ. Sau khi phát hiện 24 TH ở phổi trong lịch sử thế giới với 4 TH riêng của các ông, Meale và cs[16] mới biết bướu không có lâm sàng và hình ảnh khác với các bướu khác. Phẫu thuật với mô bướu mới là điều trị tận gốc.

Stout AF và Murray MR, năm 1942 người đầu tiên nhận thấy khi mổ và định bệnh là hemangiopericytoma, với mô gốc từ tế bào quanh mạch máu Zimmerman. Họ mô tả 9 TH chung quanh mao mạch[15,16], đã nắm được từ 1923.

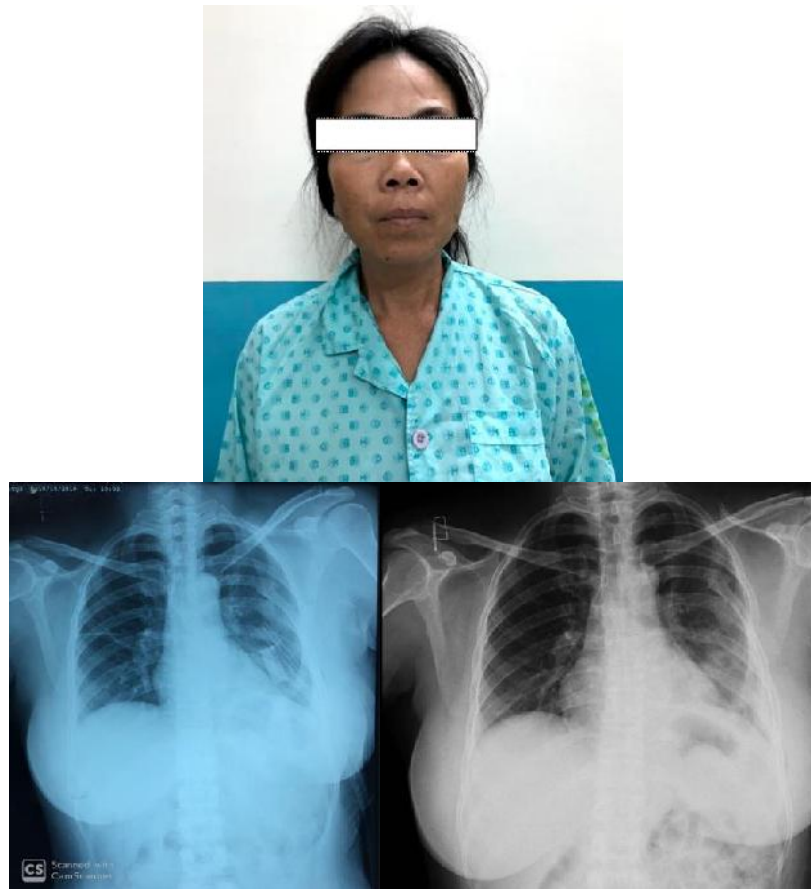
Ensinger FM, Smith BH[9,7,11,14] chia bướu thành 2 nhóm, nhóm trẻ và nhóm người lớn. Nhóm trẻ thường tìm thấy ở đầu và cổ, các chi và thân, thường lành tính, ở người già thường ở trong hốc mũi và trong xoang mũi và các nơi khác. Ung thư gặp 1% ở mạch máu và 5% ở các sarcom[14]. Bướu ở phổi rất hiếm, khoảng 145 TH trong y văn từ năm 1954 đến 2007[4,12,15,18]. Ở phổi thường tuổi 50 - 60, nam nữ giống nhau. Triệu chứng chính là đau ngực, khó thở, ho và ho ra máu[5]. X quang phổi sẽ thấy bướu, có ít

trần dịch màng phổi. Mô bướu là một nhóm tế bào bao quanh các vi quản. Tế bào thì nhỏ với ít tế bào chất, nhân tròn. Nhuộm bạc thấy tế bào nằm ngoài mạch máu[12]. Căn cứ trên mô bướu, tác giả đã xếp nhóm I, nhóm II và nhóm III trong năm 2016. Nhóm I xem như lành tính vì tế bào không thay đổi; Nhóm III gồm tế bào phát triển cao (> 5 per hp); nhóm II có tiêu chuẩn anaplastic HPC, gần giống nhóm III. Tuổi TB 42,5 (60 bệnh nhân)[5].

Căn cứ theo WHO, tác giả (thấy nhóm I sau theo dõi 42,9 tháng, không tái phát vì tế bào không sinh mới, không có nhiều tế bào, và không có nhân bất thường[7,8]. Nhóm II, điều trị có 8 tái phát (29,6%), nhóm III cũng có 8 tái phát (61,5%), nhưng không có ý nghĩa trên thống kê. Cũng theo tác giả, tử vong gồm có 1 TH di căn ngoài sọ, 4 TH di căn trong não, 1 TH chảy máu trong não, 1 TH chảy máu ở mô còn sót. Như vậy di căn ngoài sọ 5 TH (12,5%). Guthrie và CS báo cáo di căn ngoài sọ là kết quả của tăng tỉ lệ tử vong[3,10]. Ngoài ra, di căn ngoài sọ của nhóm tác giả tử vong 3 trên 6 bệnh nhân[10]. Di căn sớm nhất của nhóm tác giả là 7 đến 20 năm. Thời kỳ di căn dài nhất là 182,3 tháng. Do đó, nhóm I là không di căn, Nhóm III phát triển di căn rất nhanh. Nhóm II di căn trung bình[17].

Nguồn gốc thật của bướu không biết rõ, có thể bướu từ tế bào mesenchyme kém phân biệt, vấn đề còn tranh cãi[5,7,11].

Riêng TH của chúng tôi có thể thuộc nhóm II vì chúng tôi tìm thấy bướu di căn ở đáy phổi trái khoảng 8 năm. Về hóa trị, có thể sử dụng imatinib theo (Rosi et al) vì nguyên nhân có thể từ tyrosine kinase inhibitors[19].



Hình 4. X quang phổi sau mổ và sau mổ 1 tháng

III. KẾT LUẬN

Bướu có tế bào quanh mạch máu thật khó biết. Chúng tôi ước lượng bà H ở nhóm II. Nhóm II ở phổi di căn chậm cho nên sau 10 năm mới thấy bướu. Thật ra người bệnh cảm thấy nhức đầu, chóng mặt khoảng 2 năm trước nên chúng tôi nghĩ là sau 8 năm, có thể đã tái phát, di căn và thời kỳ đó bướu còn nhỏ, nên không biết ví lâm sàng khó phân biệt và nhất là không làm CT phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Briselli M, Mark EJ, Dikerson GR:** Solitary fibrous tumor of the pleura, eight new cases and review of 360 cases in the literature. Cancer 1981; 47:2678-2689.
2. **Chnaris A, Barberaki N, Efstarhieu A et al:** Primary mediastinal hemangiopericytoma. World J Surg Oncol 2006, 4-23.
3. **Damodaran O, Robbins P, Knuckey et al:** Primary intracranial hemangiopericytoma, comparison of survival outcomes and metastatic potential in WHO grade II and III variants. J clin Neurosci 21:1310-1314, 2014.
4. **Fujita A, Minase T, Takabatake H et al:** A case of primary malignant hemangiopericytoma of the lung with marked response in combination chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and gentamycin 2001; 28:373-376.

5. **Fletcher CDM:** Diagnosis histopatology of tumor. 2nd ed London, UK Churchill Livingstone, 2000:77-80.
6. **Ensinger FM, Smith BH:** Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. Hum pathol 1976, 7:61-82.
7. **Gengler C, Guillon I:** Solitary fibrous tumor and hemangiopericytoma evolution of a concept. Histopathology 2006; 48:63-74.
8. **Guthrie BL, Ebersold MJ, Scheithauer BW et al:** Meningeal hemangiopericytoma histopathological feature, treatment, and long-term follow up of 44 cases. Neurosurgery 25:514-522, 1989.
9. **Ghose A, Guha G, Kundu R et al:** CNS hemangiopericytoma: a systemic review of 523 patients. Am J clin 40:223-227, 2017.
10. **Hallen M, Parada LA, Goeunova L et al:** Cytogenic abnormalities in a hemangiopericytoma of the spleen. Cancer Genet Cytogenet 2002, 136: 62-65.
11. **Hugle WP:** Malignant hemangiopericytoma. A clinical overview and case study. Clin J Oncol 2003;7:57-62.
12. **Kaminska I, S-Wojcik E, Kudsinski P et al:** Primary lung hemangiopericytoma: a rare neoplasm with a long course of recurrence over many years: Pneumonol Alergol Pol 2001, 69: 290-294.
13. **Lee SJ, Kim ST, Park SH et al:** Successful use of pazopanib for treatment of refractory metastatic hemangiopericytoma. Division of Hematology-Oncology, dpt of Medecine Samsung, Seoul 135-710, Korea.
14. **Marec-Berard P:** Malignant hemangiopericytoma. Scientific Editor: Pr Thierry Philip, 28 rue Laennec, 69373 Lyon Cedex 8, France.
15. **Radulescu D, Pripon S, Ciuleanu TE, et al:** Malignant primary tumor with hemangiopericytoma-like feature: conventional hemangiopericytoma versus solitary fibrous tumor. Clinical lung cancer, vol 8, No 8, 504-508, 2007.
16. **Stout AP and Murray MR:** Hemagiopericytoma a vascular tumor featuring Zimmerman's pericytes. Ann Surg 1942, 116:26-32.
17. **Sung KS, Moon JH, Kim EH et al:** Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma. Treatment results based on the 2016 WHO classification. J Neurosury, March 9, 2018.
18. **Van de Rijn M, Lombard CM, Rouse RV:** Expression of CD34 by solidary fibrous tumors of pleura, mediastinum and lung. Am J Surg Pathol 1994, 18:815-820.
19. **Penal, N, Amela EY, Dacanter G et al:** Solitary fibrous tumor and so-called hemangiopericytoma. Vol 2012, Article ID 690251, 6 pages, doi: 10,1155/2012/690251.

KẾT QUẢ TRUNG HẠN CỦA PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT PHỔI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ - GIAI ĐOẠN I TRƯỚC PHẪU THUẬT VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

Nguyễn Lê Doan¹, Phạm Đức Nhật Minh², Hoàng Thành Trung³,
Đặng Huy Quốc Thắng⁴, Phạm Hùng Cường⁵

TÓM TẮT

Mục đích: Xác định tỉ lệ tái phát, tỉ lệ sống còn và các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) - giai đoạn I trước phẫu thuật, được điều trị bằng phẫu thuật nội soi (VATS) tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu – mô tả 34 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn I trước phẫu thuật (theo hệ thống phân loại TNM của AJCC 8) được phẫu thuật cắt phổi tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 1/2018 đến 12/2020. Tỉ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 2 năm được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier.

Kết quả:

Tỉ lệ tái phát là 44,1%. Trong đó, tỉ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng là 8,8% và tỉ lệ di căn xa là 29,4%,

tỉ lệ vừa tái phát tại chỗ + di căn là 5,9%.

Tỉ lệ sống còn không bệnh (SCKB) 2 năm là 56,6% với thời gian SCKB trung bình là $35,6 \pm 3,8$ tháng.

Tỉ lệ sống còn toàn bộ (SCTB) 2 năm là 83,9% với thời gian SCTB trung bình là $46,2 \pm 3,2$ tháng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến SCTB bao gồm: chỉ số ECOG trước mổ, hạch vỡ vỏ bao, có hạch vùng di căn.

Các yếu tố ảnh hưởng đến SCKB gồm: nhóm tuổi trên hoặc dưới 40, nồng độ CEA trước phẫu thuật, bướu xâm nhiễm màng phổi tạng, hạch vỡ vỏ bao. Trong đó nhóm tuổi, nồng độ CEA trước phẫu thuật và bướu xâm nhiễm màng phổi tạng là yếu tố tiên lượng độc lập đối với SCKB.

Kết luận: VATS hiện đang là điều trị tiêu chuẩn điều trị UTPKTBN giai đoạn sớm tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Bệnh nhân tái phát sau mổ chủ yếu là di căn xa (35,4%). Chẩn đoán giai đoạn bệnh trước mổ thiếu sự chính xác cần thiết.

Từ khóa: Ung thư phổi; Phẫu thuật nội soi lồng ngực; VATS, Giai đoạn I trước phẫu thuật.

SUMMARY

MID-TERM OUTCOMES OF VIDEO- ASSISTED THORACOSCOPIC ANATOMICAL LUNG RESECTION

¹ThS.BS. Khoa Ngoại ngực, bụng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²BSCCKII. Phó Trưởng khoa Ngoại ngực, bụng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ThS.BSCCKII. Phó Trưởng khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴BSCCKII. Trưởng khoa Ngoại ngực, bụng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵PGS.TS.BS. Nguyên Trưởng khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Giảng viên Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lê Doan

Email: nguyenedoan1995@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH CLINICAL STAGE I AND PROGNOSTIC FACTORS

Purpose: To determine the recurrence rate, survival rate and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with clinical stage I, undergoing video-assisted thoracoscopic anatomical lung resection at HCMC Oncology Hospital.

Study methodology: We used a descriptive retrospective study to describe patients with non-small cell lung cancer who underwent lung resection from January 2018 to December 2020. 3-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) rates were estimated by the Kaplan-Meier method.

Results:

The recurrence rate was 44,1%, with the range of local recurrence being 8,8%, and the distant metastasis rate was 35,9%, while local recurrent + distant metastasis was 5,9%.

The 2-year DFS rate was 56,6%, with the mean DFS period of $35,6 \pm 3,8$ months.

The 2-year OS rate was 83,9%, with the mean OS period of $46,2 \pm 3,2$ months.

The prognostic factors for OS were: preoperative ECOG score, extranodal extension, regional lymph node metastasis, and tumour grade.

The prognostic factors for DFS were: age groups below or above 40, preoperative CEA serum, visceral pleural invasion, and extranodal extension; among those, age groups, preoperative CEA serum, and visceral pleural invasion were independent prognostic factors.

Conclusions: VATS has been the standard treatment for the early stage of NSCLC at HCM Oncology Hospital. In recurrent patients, the most common is distant metastasis (35,4%). Preoperative staging lacked sufficient accuracy.

Keywords: Lung cancer; Video-assisted thoracoscopic surgery; clinical stage I.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật nội soi lồng ngực (VATS) đã và đang được nhiều trung tâm lớn về lồng ngực trên thế giới áp dụng từ nhiều năm nay thay thế cho mổ hở, phương pháp này đã chứng sự an toàn về phẫu thuật ung thư học, xâm lấn tối thiểu và giảm tối đa các biến chứng cho người bệnh.

Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã bắt đầu thực hiện kỹ thuật VATS cắt phổi trong điều trị ung thư phổi từ 2016, qua nhiều năm điều trị chúng tôi đã thực hiện VATS cho một số lượng khá lớn bệnh nhân, trong số đó có nhiều bệnh nhân tình cờ phát hiện ung thư phổi giai đoạn sớm qua khám sức khỏe định kỳ, tái khám sau nhiều năm đã điều trị ổn ung thư. Điều này đặt ra cho chúng tôi câu hỏi, kết quả điều trị của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I trước phẫu thuật như thế nào.

Nghiên cứu này thực hiện với mục tiêu: Xác định tỉ lệ tái phát, tỉ lệ sống còn và các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I trước phẫu thuật được điều trị VATS tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Có 34 bệnh nhân UTPKTBN - giai đoạn I trước phẫu thuật, được làm VATS tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2020 thỏa điều kiện nghiên cứu.

Định nghĩa trong nghiên cứu

Giai đoạn I trước phẫu thuật được định nghĩa (theo AJCC 8) là bệnh nhân có bướu phổi ghi nhận bằng hình ảnh học trước mổ (CT-scan hoặc PET/CT hoặc siêu âm); Kích

thước bướu $\leq 4\text{cm}$, không phát hiện hạch vùng, hoặc hạch vùng được xác định âm tính trên giải phẫu bệnh và không có di căn xa. Giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư phổi loại không tế bào nhỏ.

Kết quả trung hạn về sống còn trong nghiên cứu này của chúng tôi được xác định với mốc thời gian là 2 năm.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca.

Phương pháp thu thập số liệu: Tiến hành thu thập số liệu qua hồ sơ bệnh án, cơ sở dữ liệu tại khoa Ngoại ngực, bụng, thông tin các lần tái khám được lưu trên phần mềm E-hospital, gọi điện thoại trực tiếp với bệnh nhân hoặc thân nhân bệnh nhân với các nhóm nội dung:

- Đặc điểm nhóm nghiên cứu: Tuổi, lâm sàng và chẩn đoán.

- Phương pháp điều trị
- Đánh giá kết quả điều trị, thời gian sống còn

Xử lý số liệu

- Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0 (dùng cho Window).

- Ước lượng tỉ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh bằng phương pháp Kaplan-Meier.

- Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn bằng phép hiểm Log-rank; giá trị có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$ với độ tin cậy 95%.

- Các biến số được xác định có ý nghĩa thống kê qua phân tích đơn biến sẽ được đưa vào phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox để tìm ra các biến số có giá trị tiên lượng độc lập.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ, bệnh học

Bảng 1. Các đặc điểm dịch tễ và bệnh học

Tuổi	60,9 (35 – 90)
Giới	
Nam	18 (52,9%)
Nữ	16 (47,1%)
ECOG	
0	2 (5,9%)
1	30 (88,2%)
2	2 (5,9%)
Bệnh đồng mắc	
COPD	0
Tăng huyết áp	9 (26,5%)
Bệnh mạch vành	1
Đái tháo đường	3
Phát hiện bướu tình cờ	12 (35,2%)
Hút thuốc lá	
Không hút	17 (50%)

FEV1	2,06
FEV1 %	96,8
Vị trí bướu	
Thùy trên phải	12
Thùy giữa phải	3
Thùy dưới phải	7
Thùy trên trái	5
Thùy dưới trái	6
Thùy trên + dưới trái	1
CEA trước mổ (ng/ml)	14,6 ± 35,9
>5	7
≤ 5	17
Loại phẫu thuật	
Cắt thùy	30
Cắt nhiều hơn 1 thùy	3
Cắt phổi hình nêm	1

Có hút	8 (23,5%)		
Không ghi nhận	9 (26,5%)		

Đặc điểm về điều trị**Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân phẫu thuật**

Kích thước khối u (cm)	3,2 ± 1
Số hạch nạo vét (khoảng)	8 (0 – 18)
Số hạch N1	4 ± 2
Số hạch N2	4 ± 4
Thời gian mổ	183 ± 52
Lượng máu mất	130 ± 100
Thời gian dẫn lưu màng phổi	4 ± 2
Thời gian chuyển ngoại trú	5,4 ± 2
Giai đoạn trước mổ	
IA	26 (76,5%)
IB	8 (23,5%)
Điều trị bổ túc sau mổ	
Điều trị toàn thân	20
Hóa – xạ trị	4
Không	10

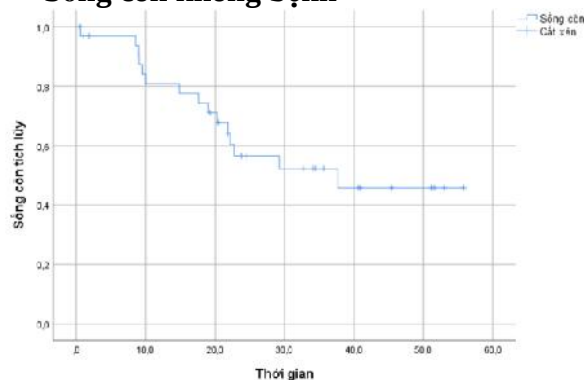
Giải phẫu bệnh	
Carcinoma tuyến	32 (94,1%)
Carcinôm tế bào gai	1 (2,9%)
Carcinôm gai – tuyến	1 (2,9 %)
Grade mô học	
Grade 1	3
Grade 2/3	30
Diện cắt phế quản (+)	0
Giai đoạn sau mổ	
IA	4 (11,8%)
IB	10 (29,4%)
IIB	7 (20,6%)
IIIA	12 (35,3%)
IIIB	1 (2,9%)
Hạch vỡ vỏ bao	3

Tỉ lệ tái phát

Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi trung bình là 31 tháng và trung vị thời gian theo dõi là 33,4 tháng.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 3 trường hợp mất dấu và 7 trường hợp tử vong (chiếm 20,6%). Trong đó 01 trường hợp tử vong ngày 28 hậu phẫu do đột quy và 01 trường hợp tử vong trong thời gian hóa trị sau mổ, 05 trường hợp tử vong do bệnh tái phát, tiến triển.

Tỉ lệ tái phát tính chung là 44,1%. Có 3 trường hợp tái phát tại chỗ - tại vùng (chiếm 8,8%), 10 trường hợp di căn xa (chiếm 29,4%), 2 trường hợp phát hiện tái phát và di căn xa cùng lúc (5,9%). Trong đó vị trí di căn thường gặp nhất là não với 5 trường hợp (14,7%) và xương 5 trường hợp (14,7%).

Sống còn không bệnh**Biểu đồ 1. Sống còn không bệnh 2 năm tính chung**

Thời gian sống còn không bệnh (SCKB) trung bình đến khi kết thúc nghiên cứu là $35,6 \pm 3,8$ tháng. Tỉ lệ sống còn không bệnh 2 năm là 56,6% (biểu đồ 1).

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn không bệnh được trình bày trong (bảng 3).

Bảng 3. Tỷ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ theo các yếu tố ảnh hưởng

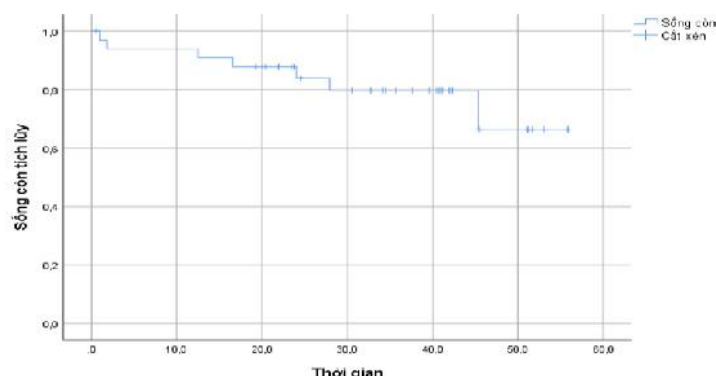
Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 34)	Tỷ lệ SCKB 2 năm (%)	P	Tỷ lệ SCTB 2 năm (%)	P
Tuổi					
≥40	33	58,5	0	87,5	0,04
< 40	1	0		0	
ECOG					
0	2	100	0,59	100	0
1	30	54,1		85,7	
2	2	50		0	
Hạch					
pN0	18	69,7	0,12	100	0,01
pN1/2	16	39,6		66,7	
Hạch xâm lấn vỏ bao					
Có	3	0	0,003	33,3	0
Không	31	63,2		90	
Bướu xâm nhiễm màng phổi tạng					
Có	18	39,4	0,04	83,3	0,843
Không	16	77,1		84,8	
Nồng độ CEA trước mổ					
>5	7	17,1	0,01	71,4	0,27
≤ 5	17	65,3		90,9	

Khi phân tích đơn biến, các yếu tố ảnh hưởng đến SCKB gồm: Nhóm tuổi trên hoặc dưới 40, nồng độ CEA trước phẫu thuật, bướu xâm nhiễm màng phổi tạng, hạch vỡ vỏ bao. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn không bệnh 2 năm khi phân tích các yếu tố giới tính, bệnh đồng mắc, tiền sử mắc ung thư, hút thuốc lá, chỉ số ECOG, nồng độ CYFRA 21.1, NSE trước mổ, giai đoạn T trước và sau mổ, giai đoạn bệnh trước và sau mổ, có hạch di căn, loại giải phẫu bệnh, grade mô học sau mổ.

Các yếu tố ảnh hưởng đến SCKB được đưa vào tính toán hồi quy Cox, trong đó nhóm tuổi, nồng độ CEA trước phẫu thuật và bướu xâm nhiễm màng phổi tạng là yếu tố tiên lượng độc lập đối với SCKB với HR (95% CI) và p lần lượt là: 0,001 (0 – 0,15) 0,009 và 30,8 (3,1 – 301) 0,003 và 26 (1,65 – 412) 0,021, tương ứng.

Sống còn toàn bộ

Thời gian sống còn toàn bộ (SCTB) trung bình đến khi kết thúc nghiên cứu là 46,1 ± 3,2 tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm là 83,9% (biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Sống còn toàn bộ 2 năm tính chung

Các yếu tố ảnh hưởng đến SCTB bao gồm: Chỉ số ECOG trước mổ, hạch vỡ vỏ bao, có hạch vùng di căn. Khi phân tích hồi quy Cox không có yếu tố tiên lượng độc lập với SCTB.

IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ tái phát

Tỉ lệ tái phát bệnh trong vòng 2 năm ở nghiên cứu của chúng tôi là 44,1% cao hơn các nghiên cứu của tác giả Paul và cs. (2013) (AJCC 7) với tỉ lệ tái phát 3 năm là 22,3% và 5 năm là 38,9%. Nguyên nhân của tỉ lệ tái phát cao sau 2 năm điều trị gồm các lý do sau: Mức độ chính xác của chẩn đoán trước mổ thấp khi chẩn đoán chính xác giai đoạn IA, và IB trước mổ là 15,4% và 25% so với nghiên cứu của chính tác giả Paul và cs. là từ 70,5 tới 81,6% cho giai đoạn IA, không có số liệu cho giai đoạn IB. Tỉ lệ chẩn đoán sót hạch di căn cho giai đoạn IA và IB trong nghiên cứu của chúng tôi là 42,3% và 62,5%. cao hơn nghiên cứu của tác giả Mitsunori Higuchi và cs (2014) cho giai đoạn IA là 9,6 – 17,4%, không có số liệu của giai đoạn IB. Nguyên nhân dẫn tới tỉ lệ chẩn đoán trước mổ có độ chính xác thấp bao gồm: phim chụp CLVT không đạt chuẩn khi nhiều bệnh nhân được chụp CT-scan tại các bệnh viện tuyến dưới (>44% số trường hợp), bề rộng các lát cắt khi in phim lớn từ 1 – 2cm, chỉ có 1 bệnh nhân được làm PET/CT trước phẫu

thuật (trường hợp này chẩn đoán đúng giai đoạn trước và sau mổ), tuy bệnh viện chúng tôi đưa máy PET/CT vào hoạt động từ 1/2020 nhưng nhiều bệnh nhân lựa chọn không làm PET/CT vì giá thành còn cao.

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu bị di căn xa khi tái phát bệnh là 35,4% trong khi tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng chỉ là 14,7%. Di căn xa chiếm tỉ lệ lớn tương tự các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới như của Mitsunori Higuchi và cs nghiên cứu 114 bệnh nhân VATS và 46 bệnh nhân mổ hở (giai đoạn IA trước mổ) có tỉ lệ di căn/ tái phát là 10,5% và 0,9% so với 17,4% và 13%; nghiên cứu của tác giả Paul và cs (2013) với >90% bệnh nhân trong nghiên cứu có giai đoạn I trước mổ (AJCC 7) thì tỉ lệ di căn xa sau mổ cũng nhiều hơn tái phát tại chỗ tại vùng 62% so với 48% (gộp cả tái phát và di căn xa đồng thời).

Tỉ lệ sống còn

Tỉ lệ SCKB và SCTB 2 năm trong nghiên cứu là 56,6% và 83,9% thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Paul và cs (2013) ở giai đoạn I trước mổ (AJCC 7) với SCKB và SCTB 3 năm; 5 năm là 77,7% - 87,4% và

61,1% - 76,5% (dù thời gian trong nghiên cứu của tác giả là dài hơn chúng tôi). Dù sau phẫu thuật bệnh nhân sẽ được hóa trị - xạ trị bổ túc theo phác đồ được cập nhật thường xuyên, tuy nhiên độ chính xác của chẩn đoán trước mổ thấp đã làm giảm sống còn của người bệnh.

Có 3 trường hợp phát hiện hạch vỡ vỏ bao khi mổ, sau mổ các bệnh nhân đều được điều trị hóa trị và xạ trị bổ túc, tuy nhiên tất cả đều tái phát và tử vong tại thời điểm 3 năm.

Các yếu tố ảnh hưởng

Trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa pT, pN và giai đoạn sau phẫu thuật có ảnh hưởng đến sống còn, trong khi điều này đã được khẳng định trong dữ liệu của hệ thống phân loại AJCC.

Nồng độ CEA huyết thanh trước mổ >5ng/ml trong nghiên cứu của chúng tôi là yếu tố tiên lượng độc lập với SCKB với HR 30,8 (95% CI 3,1 – 301) $p = 0,003$. Chúng tôi tìm thấy trong nghiên cứu của tác giả Katsunari Matsuoka và cs (2007) với dân số nghiên cứu là bệnh nhân châu Á ở giai đoạn I sau phẫu thuật (AJCC 7), nồng độ CEA >5ng/ml là yếu tố tiên lượng độc lập với tái phát bệnh với HR 3,3 (95% CI 1,5 – 7,2) $p = 0,0027$, tác giả cũng gợi ý rằng nhóm bệnh nhân nên được xem xét hóa trị hỗ trợ sau mổ. Tuy có sự khác biệt trong nhóm bệnh nhân so với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng nồng độ CEA tăng trước mổ cũng gợi ý nguy cơ tái phát cao sau mổ, do đó cần có thời gian nghiên cứu dài hơn cũng như đánh giá nhiều bệnh nhân hơn để những bệnh nhân này được hưởng lợi từ các điều trị hỗ trợ sau mổ, với mục đích làm giảm tái phát bệnh.

V. KẾT LUẬN

Sau khi hồi cứu 34 trường hợp UTPKTBN được điều trị bằng phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2018 đến 31/12/2020, chúng tôi ghi nhận:

Tỉ lệ tái phát là 44,1%. Trong đó, tỉ lệ tái phát tại chỗ-tại vùng là 8,8% và tỉ lệ di căn xa là 29,4%, tỉ lệ vừa tái phát tại chỗ + di căn là 5,9%.

Tỉ lệ sống còn không bệnh (SCKB) 2 năm là 56,6% với thời gian SCKB trung bình là $35,6 \pm 3,8$ tháng.

Tỉ lệ sống còn toàn bộ (SCTB) 2 năm là 83,9% với thời gian SCTB trung bình là $46,2 \pm 3,2$ tháng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến SCTB bao gồm: Chỉ số ECOG trước mổ, hạch vỡ vỏ bao, có hạch vùng di căn.

Các yếu tố ảnh hưởng đến SCKB gồm: Nhóm tuổi trên hoặc dưới 40, nồng độ CEA trước phẫu thuật, bướu xâm nhiễm màng phổi tạng, hạch vỡ vỏ bao. Trong đó nhóm tuổi, nồng độ CEA trước phẫu thuật và bướu xâm nhiễm màng phổi tạng là yếu tố tiên lượng độc lập đối với SCKB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Demmy Todd L.** (2001), "Overview and General Considerations for Video-Assisted Thoracic Surgery", In: Video-assisted thoracic surgery (VATS), Landes Bioscience, Georgetown, TX, pp. 1-24.
2. **Han KN, Kim HK, Choi YH** (2017) Midterm outcomes of single port thoracoscopic surgery for major pulmonary resection. PLoS ONE 12(11): e0186857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186857>
3. **Higuchi, M., Yaginuma, H., Yonechi, A. et al.** Long-term outcomes after video-assisted

- thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg* 9, 88 (2014). <https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-88>.
4. **Lee, P. C., Kamel, M., Nasar, A., Ghaly, G., Port, J. L., Paul, S., Stiles, B. M., Andrews, W. G., & Altorki, N. K.** (2016). Lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted Thoracic Surgery: Effects of cumulative institutional experience on adequacy of lymphadenectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(3), 1116–1122. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.09.073>.
 5. **Lee, P. C., Nasar, A., Port, J. L., Paul, S., Stiles, B., Chiu, Y.-L., Andrews, W. G., & Altorki, N. K.** (2013). Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted Thoracic Surgery Versus thoracotomy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 96(3), 951–961. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.04.104>.
 6. **LoCicero Joseph, Feins Richard H., Colson Yolonda L., Rocco Gaetano** (2019), "Cacinoma of the Lung", In: Shields' general thoracic surgery, Wolters Kluwer, Philadelphia.
 7. **Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, Nakajima D, Misaki N.** Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Sep; 32(3):435-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.014. Epub 2007 Jul 3. PMID: 17611117.
 8. **Network National Comprehensive Cancer, NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer, 4/2021:** National Comprehensive Cancer Network.
 9. **Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S.** (2017), "Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*, 28, pp. iv1-iv21.
 10. **SJ Swanson, JE Herndon, TA D'Amico, al et** (2007), "Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802—a prospective, multi-institution feasibility study". *J Clin Oncol*, 25 (31), pp. 4993–4997.
 11. **Wu, C. F., Fernandez, R., de la Torre, M.** (2018). Mid-term survival outcome of single-port video-assisted thoracoscopic anatomical lung resection: A two-centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 54(2), 252–259. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy067>

BÁO CÁO CA BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO DẠNG SARCOMA Ở PHỔI

Lê Tú Linh¹, Đặng Văn Khiêm², Đinh Ngọc Việt²

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào dạng sarcoma ở phổi (Pulmonary carcinosarcoma: PCS) là một loại ung thư phổi rất hiếm gặp và mức độ ác tính cao. Những khối u này thường cấu thành bởi cả yếu tố trung mô và yếu tố biểu mô. Tỷ lệ PCS trước đây là 0,1 - 0,3% của tất cả các khối u ác tính của phổi[1],[2]. Nhìn chung, PCS xảy ra ở những bệnh nhân nam giới và người hút thuốc, độ tuổi trung bình là 60 và một điều rất quan trọng là tiên lượng kém với điều trị. Trong bài này, chúng tôi báo cáo 1 bệnh nhân PCS 57 tuổi, nhập viện với ho, đau ngực, khó thở, và sụt cân. Các đặc điểm lâm sàng và hóa mô miễn dịch sẽ được thảo luận trong bài báo cáo.

SUMMARY

PULMONARY CARCINOSARCOMA: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Pulmonary carcinosarcoma (PCS) is a rare and highly malignant lung neoplasm. These tumors are often composed of epithelial and mesenchymal elements. The incidence of PCS in previous is from 0.1 to 0.3% of all lung malignancies[1],[2]. In general, these neoplasms occur a prevalence of males and smokers, with an

average age of 60 years and the important thing is a poor prognosis. Herein, we report a 57-year-old male patient with PCS, who was admitted to our hospital with complaints of cough, chest pain, dyspnea, shortness of breath and weight loss. The clinical and immunohistochemical (IHC) features of this case are discussed with a review of the literature.

Keywords: Pulmonary Carcinosarcoma; Treatment; Sarcomatoid carcinoma.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư biểu mô tế bào dạng sarcoma (PCS) là một khối u phổi hiếm gặp được đặc trưng bởi hình ảnh mô bệnh học kết hợp cả các yếu tố biểu mô ác tính và sarcoma. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán loại ung thư này là người đã từng hoặc đang hút thuốc. Tuy nhiên điều đáng nhớ là một nhóm bệnh nhân trong số này được ghi nhận có tiếp xúc với a-mi-ăng, do đó người ta tin rằng có thể có mối liên hệ giữa phân nhóm ung thư này với a-mi-ăng. Phân loại gần đây của WHO 2021 đã xác định carcinosarcoma là một loại phụ của ung thư biểu mô sarcomatoid kém biệt hóa[3]. Trong ca bệnh này, các đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh đã cho thấy sự tràn dịch màng phổi trái kết hợp với hóa mô miễn dịch (HMMD) là hình ảnh carcinosarcoma với 2 thành phần là adenocarcinoma và chondrosarcoma. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng tốt với phác đồ điều trị hóa chất. Tiên lượng ở những bệnh nhân PCS vẫn còn kém.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Tú Linh

Email: Letulinh1810@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

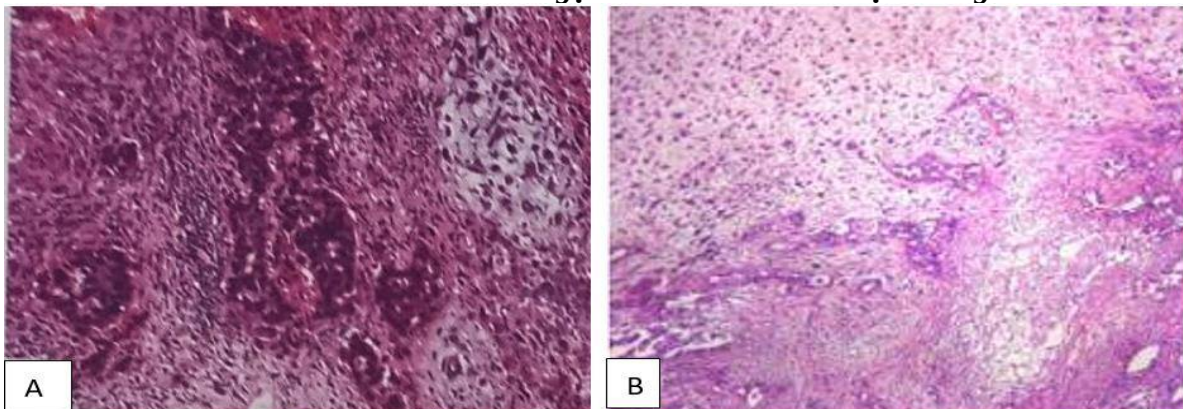
II. CA BỆNH LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 57 tuổi vào viện vì đau ngực trái, ho khan, khó thở, thở nhanh nông và giảm cân. Bệnh nhân trước đây không có tiền sử hút thuốc lá hay tiếp xúc với khói bụi a-mi-ăng. Chúng tôi tiến hành khám sức khỏe và lấy máu làm các xét nghiệm cần thiết. Kết quả huyết học cho thấy không có sự thay đổi đáng kể nào. Chụp cắt lớp vi tính thấy tràn dịch toàn bộ màng phổi trái, hạch trung thất và giảm thể tích nhu mô phổi trái. Nội soi phế quản với tế bào học chải cho thấy tình trạng viêm không có ác tính. Bệnh nhân được chọc hút dịch màng phổi làm xét nghiệm cell block, nhưng số lượng tế bào ít không đủ làm xét nghiệm HMMD. Xét

NGHIỆM TẾ BÀO DỊCH MÀNG PHỔI: Protein: 3,36mg%, Glucose: 75mg%, Total cell: 1300/mm³, Adenosine Deaminase: 22,5U/L. Nội soi màng phổi ống mềm sinh thiết được chỉ định ở bệnh nhân này. Kết quả mô bệnh học sau nội soi màng phổi là carcinosarcoma ở phổi (PCS). Phân tích kết quả HMMD cho thấy hình ảnh dương tính với các thành phần vimentin, SMA, S100 và carcinoma với CK. Bệnh nhân được hội chẩn đa chuyên khoa đưa ra phác đồ điều trị hóa chất Pemetrexed - carboplatin - bevacizumab sau đó tiếp tục duy trì Pemetrexed. Bệnh nhân đáp ứng tốt với phác đồ, không có dấu hiệu tái phát sau 10 tháng điều trị



Hình 1. Hình ảnh CLVT ngực trước và sau điều trị 6 tháng



Hình 2. A: Ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa với hình ảnh tân tạo sụn chưa trưởng thành. B: Mô bệnh học của khối u cho thấy một hỗn hợp của ung thư biểu mô tuyến khác biệt và các yếu tố dị loại của sarcoma

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM HÓA MÔ MIỄN DỊCH

1. THÔNG TIN NGƯỜI BỆNH:
 Họ và tên: XXXXXXXXXX Tuổi: 58 Giới: NAM
 Địa chỉ: THÁI BÌNH

2. THÔNG TIN VỀ BÁC SĨ CHỈ ĐỊNH: BS Linh- Khoa Ung bướu

3. MÃ SỐ BỆNH PHẨM:

4. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM
 (Tất cả mỗi dấu ấn được nhuộm đều có chứng dương kèm theo Chứng dương: Dương tính mạnh)

1.	S100: Các tế bào u dương tính (+)
2.	CD56: Các tế bào u dương tính (+)
3.	SMA: Các tế bào u dương tính (++)
4.	Vimentin: Các tế bào u dương tính (+)
5.	CK: Các tế bào u dương tính (+)
6.	CD31: Các tế bào u âm tính
7.	MDM2: Các tế bào u âm tính
8.	CD117: Các tế bào u âm tính
9.	CD1a: Các tế bào u âm tính

Kết luận: Hình ảnh mô bệnh học và sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch phù hợp với Carcinosarcoma (Ung thư biểu mô dạng Sarcoma).

Hình 3. Kết quả HMMD của bệnh nhân

III. THẢO LUẬN

PCS là một khối u ác tính hiếm chiếm khoảng 0,1 - 0,3% tất cả các khối u ác tính ở phổi, được chia thành 2 dạng thường gặp là dạng trung tâm (loại vảy) và dạng ngoại vi (dạng tuyến). Thường gặp ở bệnh nhân nam giới lớn tuổi, có độ tuổi trung bình là 60 tuổi và tiền sử thường xuyên sử dụng thuốc lá[4][5].

Những triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào kích thước, khu trú hay xâm lấn của khối u với mô xung quanh. Bệnh nhân thường có triệu chứng như ho, đau ngực, sốt, khó thở, sụt cân và thỉnh thoảng ho ra máu do khối u tắc nghẽn đường thở. Thông thường, bệnh nhân đến viện ở giai đoạn muộn, các triệu chứng ho, đau ngực, là những triệu chứng thường gặp nhất[6][7][8].

Chẩn đoán hình ảnh cho thấy hình ảnh khối u một bên hoặc khối nằm ở vị trí trung tâm xâm lấn phế quản gốc hoặc màng phổi. Trong trường hợp này, bệnh nhân bị tràn

dịch màng phổi một bên. PCS hiếm khi được chẩn đoán trước phẫu thuật. Sinh thiết qua soi phế quản hoặc chọc hút dịch màng phổi đôi khi có lợi ích trong một số trường hợp, những phẫu thuật cắt bỏ u là quan trọng nhất cho việc chẩn đoán. Ngay cả khi sarcoma được cắt bỏ không hoàn toàn và tổn thương vi thể diện cắt còn tồn tại tế bào u, thì tỷ lệ tái phát tại chỗ có thể giảm xuống 15% bằng xạ trị tại chỗ[9].

Dựa theo phân loại u phổi năm 2021 của WHO, HMMD thành phần của khối u thông thường gồm có: TTF1 và napsin A trong ung thư biểu mô tuyến và p40 trong ung thư biểu mô vảy. Các biến thể của sarcoma có thể được đánh dấu bằng desmin hoặc myogenin đối với u cơ vân hoặc bằng S100 đối với sarcoma nguồn gốc từ xương[3].

Điều trị PCS hiện nay vẫn còn nhiều bàn cãi trên thế giới. Nếu khối u chỉ giới hạn ở một vị trí và chưa gieo rắc, nhiều khả năng bạn sẽ được điều trị phẫu thuật loại bỏ khối

u. Nếu khối u đã di căn, điều trị theo phác đồ hóa chất có chứa platinum là ưu tiên trong những trường hợp này. Gần đây các nghiên cứu ban đầu cho thấy một loại protein là c-Met thúc đẩy sự phát triển của ung thư biểu mô tế bào dạng sarcoma. Các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến loại khối u này đang được tiến hành. Các thử nghiệm đều đang nhắm đến một liệu pháp mới là nhắm vào c-Met ở những BN PCS[8].

Trong ca lâm sàng này, bệnh nhân ở giai đoạn IV và không thể thực hiện phẫu thuật. Phác đồ được lựa chọn thông qua hội chẩn đa chuyên khoa và thống nhất điều trị bằng Pemetrexed - Carboplatin - Bevacizumab mỗi chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ, sau đó duy trì tiếp tục bằng Pemetrexed. Bệnh nhân được lựa chọn phác đồ này dựa trên 2 cơ sở: thứ nhất HMMD ở bệnh nhân này mang đồng thời 2 thành phần là ung thư biểu mô và sarcoma nguồn gốc từ xương, phác đồ hóa chất có chứa platinum đã được chứng minh có hiệu quả trên nhóm BN ung thư biểu mô giai đoạn muộn, thứ hai BN này không phẫu thuật được, nên việc lựa chọn điều trị hóa chất là phù hợp trong trường hợp này. Tràn dịch màng phổi giảm 50% và các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt sau 1 tháng điều trị. Bệnh nhân đã được điều trị hết 6 chu kỳ, đánh giá bệnh đáp ứng một phần, sau đó tiếp tục duy trì thêm 6 chu kỳ với Pemetrexed[6].

IV. KẾT LUẬN

Tóm lại, tiên lượng xấu của PCS chủ yếu là do đặc điểm mô học (do có sự phối hợp giữa sarcoma và carcinoma) và khả năng kháng trị cao với liệu pháp điều trị cổ điển đầu tay là hóa trị[10]. Tuy nhiên, điều trị hóa chất có platinum là một trong những phác đồ điều trị PCS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shum E., Stuart M., Borczuk A., et al.** (2016). Recent advances in the management of pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Expert Rev Respir Med*, 10(4), 407–416.
2. **Olobatoke A.O., David D., Hafeez W., et al.** (2010). Pulmonary carcinosarcoma initially presenting as invasive aspergillosis: a case report of previously unreported combination. *Diagn Pathol*, 5, 11.
3. **Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al.** (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*, 23(8), 1231–1251.
4. **Koss M.N., Hochholzer L., and Frommelt R.A.** (1999). Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol*, 23(12), 1514–1526.
5. **Manzotti G., Torricelli F., Benedetta D., et al.** (2019). An Epithelial-to-Mesenchymal Transcriptional Switch Triggers Evolution of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma (PSC) and Identifies Dasatinib as New Therapeutic Option. *Clin Cancer Res*, 25(7), 2348–2360.
6. **Vieira T., Girard N., Ung M., et al.** (2013). Efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol*, 8(12), 1574–1577.
7. **Sim J.K., Chung S.M., Choi J.H., et al.** (2018). Clinical and molecular characteristics of pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Korean J Intern Med*, 33(4), 737–744.
8. **Hou J., Xing L., and Yuan Y.** (2018). A clinical analysis of 114 cases of sarcomatoid carcinoma of the lung. *Clin Exp Med*, 18(4), 555–562.
9. **Qin Z., Huang B., Yu G., et al.** Gingival metastasis of a mediastinal pulmonary sarcomatoid carcinoma: a case report. *Cardiothorac Surg* 2019; 14 :161.
10. **Li X., Wu D., Liu H., et al.** (2020). Pulmonary sarcomatoid carcinoma: progress, treatment and expectations. *Ther Adv Med Oncol*, 12.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT BƯỚU TRUNG THẤT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Phan Việt Anh¹, Nguyễn Minh Quân²,
Nguyễn Tuấn Hưng², Phạm Đức Nhật Minh³

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá những kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Bệnh nhân và phương pháp: Hồi cứu các trường hợp bướu trung thất được phẫu thuật nội soi cắt bướu tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Từ tháng 2 năm 2019 đến tháng 2 năm 2022, 42 bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất, gồm có 14 nam và 28 nữ, trong đó 15 bệnh nhân không có triệu chứng. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $48,4 \pm 16,0$ tuổi. Dựa trên chụp cắt lớp điện toán, 28 trường hợp có bướu thuộc trung thất trước, 2 trường hợp thuộc trung thất giữa, 10 trường hợp thuộc trung thất sau và 2 trường hợp ở ngoài trung thất. Trung bình của kích thước lớn nhất là $6,2 \pm 4,1$ cm. Bướu vỏ bao thần kinh, bướu tuyến ức và bướu quái là những loại bướu phổ biến. Trong số 42 bệnh nhân, 34 trường hợp được phẫu thuật theo kiểu nhiều cổng và 8 trường hợp theo kiểu một cổng. Thời gian phẫu thuật trung bình là $109 \pm 54,6$ phút và lượng máu mất trung bình là

$123,7 \pm 184,4$ mL. Sau phẫu thuật, thời điểm rút ống dẫn lưu trung bình là $2,6 \pm 1$ ngày và thời gian nằm viện là $3,8 \pm 1$ ngày. Không có trường hợp chuyển sang phẫu thuật mở, có biến chứng và tử vong sau phẫu thuật.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất tại Bệnh viện Ung Bướu bước đầu cho thấy tính khả thi và an toàn.

SUMMARY

RESECTION OF MEDIASTINAL TUMORS BY VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: This study assessed the early results of resection mediastinal tumors with the use of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) at HCMC Oncology Hospital.

Patients and methods: This study included patients with mediastinal tumor operated by VATS at HCMC Oncology Hospital. Clinical characteristics, radiological and histopathological characteristics, approaches, perioperative outcomes were collected and analysed retrospectively.

Results: Between February 2019 and February 2022, forty-two patients with mediastinal tumors were treated by VATS. The mean age of the patients was 48.4 ± 16.0 years. Of 14 men and 28 women, 15 patients were asymptomatic. According to computerized tomography, 28 tumors involved the anterior compartment, 2 the middle compartment, 10 the posterior compartment and 2 tumors arised outside the mediastinum. The average of maximal dimension was 6.2 ± 4.1 cm.

¹ThS.BSCKI. Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²BSCKI. Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³BSCKII. Phó Trưởng Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Việt Anh

Email: vietanhphan2809@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Schwannoma, thymoma and teratoma are the common tumors. Among 42 patients, 34 underwent three-port VATS and 8 underwent single-port VATS. The mean operation time was 109 ± 54.6 minutes and the average blood loss was 123.7 ± 184.4 mL. The chest tube duration was 2.6 ± 1 days and the postoperative stay was 3.8 ± 1 days. There were no open conversions, complications, and postoperative deaths.

Conclusion: Resection of mediastinal tumors by video-assisted thoracoscopic surgery at HCMC oncology Hospital initially demonstrated feasibility and safety with regard to short-term clinical outcome.

Keywords: Video-assisted thoracoscopic surgery, mediastinal tumors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu trung thất không phải là một bệnh lý thường gặp. Nghiên cứu của Henschke CI và cộng sự, trên 9000 trường hợp được chụp cắt lớp điện toán để tầm soát ung thư phổi, tỉ lệ phát hiện khối ở trung thất là 0,77 % [2].

Chẩn đoán và điều trị bệnh lý trung thất là mối quan tâm đặc biệt của các phẫu thuật viên lồng ngực. Đối với nhiều bệnh nhân, phẫu thuật cắt bỏ tổn thương là phương pháp cho cơ hội điều trị tốt nhất.

So với phẫu thuật mở, phẫu thuật xâm lấn tối thiểu mang lại nhiều lợi ích như rút ngắn thời gian phẫu thuật, giảm lượng máu mất và thời gian nằm viện ngắn hơn [3].

Tại BV Ung Bướu TP. HCM, phẫu thuật nội soi điều trị các bệnh lý về phổi và trung thất được triển khai từ năm 2016. Chúng tôi thực hiện công trình này nhằm mục tiêu: Nhận định về phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 02/2019 đến 02/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán bướu trung thất dựa trên hình ảnh chụp cắt lớp điện toán hoặc chẩn đoán trong mổ.

Được phẫu thuật cắt bướu trung thất bằng phẫu thuật nội soi.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền căn phẫu thuật hoặc chấn thương liên quan đến lồng ngực.

Bướu tiến triển xâm lấn nhiều hoặc đã di căn xa.

Kết quả giải phẫu bệnh là hạch trung thất di căn hoặc lymphôm.

Hồ sơ bệnh án không ghi nhận đầy đủ thông tin cần thiết.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

+ Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

+ Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án.

+ Các biến số được thu thập bao gồm:

- Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, thời gian khởi bệnh, các triệu chứng thường gặp.

- Đặc điểm cận lâm sàng:

- o Chẩn đoán hình ảnh: Vị trí, kích thước và tính chất của bướu dựa trên hình ảnh chụp cắt lớp điện toán (CLĐT).

- o Loại mô học.

Đặc điểm điều trị: Kiểu phẫu thuật nội soi (một cổng hay nhiều cổng), thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, biến chứng, thời điểm rút ống dẫn lưu, thời điểm xuất viện.

+ Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

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

Mối tương quan giữa hai biến số định lượng được kiểm định bằng phép kiểm t.

+ Bàn luận và so sánh với y văn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 02/2019 đến 02/2022 đã có 42 bệnh nhân có bướu trung thất được phẫu thuật nội soi cắt bướu. Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Các đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm			
Tuổi			Tuổi trung bình 48,4,6 ± 16 (nhỏ nhất 17, lớn nhất 72 tuổi)
Giới tính	Nam		14 (33,3%)
	Nữ		28 (66,7%)
Thời gian khởi bệnh	≤ 3 tháng		31 (73,8%)
	> 3 tháng		11 (26,2%)
Triệu chứng	Có		27 (64,3%)
	Không		15 (35,7%)
Đặc điểm bướu/ Chụp cắt lớp điện toán	Trung bình của kích thước lớn nhất		6,2 ± 4,1cm
	Vị trí	TT trước	28 (66,7%)
		TT giữa	2 (4,75%)
		TT sau	10 (23,8%)
		Không thuộc TT	2 (4,75%)
Đặc điểm mô học	Bướu VBTK		13 (31%)
	Bướu tuyến ức		11 (26,2%)
	Bướu quái trưởng thành		9 (21,3%)
	Các loại kén		4 (9,5%)
	Các loại khác		5 (12%)

Về điều trị phẫu thuật, 34 trường hợp được phẫu thuật theo kiểu nhiều cổng và 8 trường hợp theo kiểu một cổng. Các kết quả sớm liên quan đến phẫu thuật của các bệnh nhân trong nghiên cứu nói chung được trình bày trong Bảng 2 và khi phân tầng theo kích thước bướu, đặc điểm mô học và kiểu phẫu thuật được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 2. Các kết quả sớm liên quan đến phẫu thuật

Thông số	Kết quả
Thời gian phẫu thuật (phút)	109 ± 54,6 (35 - 255)
Lượng máu mất trung bình (mL)	123,7 ± 184,4 (0 - 1000)
Chuyển mổ mở	0
Thời điểm rút ống dẫn lưu (ngày)	2,6 ± 0,96 (2 - 6)
Thời điểm xuất viện (ngày)	3,85 ± 1,1 (2 - 7)
Biến chứng sau mổ	0

Bảng 3. Các kết quả sớm liên quan đến phẫu thuật được phân tầng

	Kích thước bướu		Mô học		Kiểu phẫu thuật	
	≤ 5cm (n = 19)	> 5cm (n = 23)	Lành tính (n = 30)	Ác tính (n = 12)	Nhiều cổng (n = 34)	Một cổng (n = 8)
Thời gian PT (phút)	81,8 ± 39,1	132,5 ± 55,9	92,9 ± 43,9	147,9 ± 60	115,4 ± 57,5	77,9 ± 17,8
Lượng máu mất (mL)	96,7 ± 121,8	146,5 ± 225,3	120,6 ± 207,9	130,9 ± 119,6	129,7 ± 195	97,8 ± 138,5
Thời điểm rút ống dẫn lưu (ngày)	2,58 ± 0,9	2,65 ± 1	2,37 ± 0,8	3,25 ± 1,1	2,6 ± 0,9	2,6 ± 1,1
Thời điểm xuất viện (ngày)	4 ± 1,1	3,73 ± 1,1	3,66 ± 1,1	4,33 ± 1,1	3,9 ± 1,2	3,8 ± 0,7

Khi phân tầng bệnh nhân, những trường hợp có kích thước bướu lớn hơn 5cm, loại mô học ác tính hoặc được phẫu thuật theo kiểu nhiều cổng có thời gian phẫu thuật kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chỉ định phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất

Cho đến nay vẫn chưa có sự thống nhất trong chỉ định của phẫu thuật nội soi về kích thước và vị trí bướu. Một giới hạn cụ thể sẽ tùy thuộc vào nhận định, kinh nghiệm và kỹ thuật của phẫu thuật viên. Trong báo cáo của

nhiều trung tâm, giới hạn trên của kích thước bướu được cắt bằng phẫu thuật nội soi có thể là 5,6 hoặc 8cm[5],[6],[10]. Bên cạnh đó vị trí bướu thuận lợi nhất là ở trung thất sau và trung thất giữa[8]. Những trường hợp không nên áp dụng phẫu thuật nội soi bao gồm bướu tuyến ức giai đoạn III và IV hoặc có kích thước trên 5cm[6].

Trong nghiên cứu này (theo Bảng 3), những trường hợp có kích thước bướu lớn hơn 5cm hoặc loại mô học ác tính có thời gian phẫu thuật kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nhưng không có trường hợp nào phải chuyển sang mổ mở hoặc có biến

chúng sau mổ. Tuy vậy để có thể xác lập những tiêu chí cụ thể và hợp lý về mặt chỉ định chúng ta cần thực hiện những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để thuận lợi cho việc phân tầng bệnh nhân, đồng thời cần có thời gian theo dõi để biết được các kết quả dài hạn như tái phát, sống còn.

4.2. Tính an toàn và khả thi của phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất

Từ thập niên cuối của thế kỷ XX, nhiều nghiên cứu đã cho thấy tính khả thi của phẫu thuật nội soi cắt các khối bướu trung thất

lành tính[1]. Hiện tại hầu hết bướu lành tính và một số bướu ác tính có thể cắt bằng phẫu thuật nội soi[4].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận trường hợp phải chuyển sang phẫu thuật mở hoặc có biến chứng sau mổ. Bên cạnh đó, các kết quả sớm về thời gian phẫu thuật, lượng máu mất, thời điểm rút ống dẫn lưu và thời điểm xuất viện trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt nhiều so với báo cáo của các tác giả trong và ngoài nước (Bảng 4).

Bảng 4. So sánh các kết quả sớm của phẫu thuật giữa các nghiên cứu

Đặc điểm \ NC	Demmy TL[1]	Wu CF[9]	N.Q. Trung[7]	NC này
Thời gian PT (phút)	129 ± 61	97.3 ± 31,2	124,77 ± 7	109 ± 54,6
Lượng máu mất (mL)		34.1 ± 45,7		123,7 ± 184,4
Thời điểm rút ÔDL (ngày)	1,7 ± 1,4		4 ± 1,18	2,6 ± 0,96
Thời điểm xuất viện (ngày)	3,2 ± 2,8	3,75 ± 1,53		3,85 ± 1,1

Về kiểu phẫu thuật nội soi, trước năm 2004, phẫu thuật nội soi với 3 trocar là kiểu phổ biến nhất để cắt bướu trung thất. Nghiên cứu của Wu CF và cộng sự cho thấy tính an toàn và kết cục tốt trong ngắn hạn của kiểu phẫu thuật nội soi một cổng[9]. Trong nghiên cứu này, những trường hợp được thực hiện phẫu thuật nội soi theo kiểu một cổng có thời gian mổ ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với kiểu nhiều cổng, không có sự khác biệt về lượng máu mất, thời điểm rút ống dẫn lưu và thời điểm xuất viện cho thấy đây là một cách

tiếp cận khả thi với các phẫu thuật viên tại trung tâm của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 42 trường hợp được phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 02/2019 đến 02/2022, chúng tôi rút ra kết luận như sau: Phẫu thuật nội soi cắt bướu trung thất bước đầu cho thấy tính khả thi và an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Demmy T. L. (1998). Multicenter VATS

- experience with mediastinal tumors. The Annals of thoracic surgery, 66(1), 187–192.
2. **Henschke C. I.** (2006). CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. Radiology, 239(2), 586–590.
 3. **Hess N. R.** (2016). Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. Annals of cardiothoracic surgery, 5(1), 1–9.
 4. **Heyndrickx M.** (2018). Video-Assisted Thoracic Surgery for Mediastinal Tumors and Cysts and Other Diseases Within the Mediastinum. In F. R. LoCicero III J, Shields' General Thoracic Surgery (8th ed., pp. 3972–4009). United States of America: Lippincott Williams & Wilkins.
 5. **Jurado J.** (2012). Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. The Annals of thoracic surgery, 94(3), 974–982.
 6. **Kimura T.** (2013). The oncological feasibility and limitations of video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymomas. European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 44(3), e214–e218.
 7. **Nguyễn Quang Trung** (2017). Đánh giá kết quả phẫu thuật u trung thất tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An giai đoạn 2014-2017. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 4, 184-187.
 8. **Takeda S.** (2004). Intrathoracic neurogenic tumors--50 years' experience in a Japanese institution. European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 26(4), 807–812.
 9. **Wu C. F** (2015). Single-port video-assisted thoracoscopic mediastinal tumour resection. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 21(5), 644–649.
 10. **Ye B.** (2014). Surgical techniques for early-stage thymoma: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 147(5), 1599–1603.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN VỚI PHÁC ĐỒ PLATINUM-ETOPOSIDE TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Phạm Thuyên¹, Nguyễn Kim Thông¹, Hồ Việt Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của phác đồ Platinum - Etoposide trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.

Đối tượng – phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc trên 36 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, điều trị bước 1 với Platinum - Etoposide tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2018 đến tháng 09/2022.

Kết quả: Độ tuổi trung bình 64,5. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 69,4%, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, 25 % bệnh ổn định, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 94,6%, chỉ có 5,6% bệnh tiến triển. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển 5,97 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 9,1 tháng. Tác dụng phụ phổ biến nhất là trên hệ huyết học với 88,9% bệnh nhân bị giảm bạch cầu hạt (độ 1-3 chiếm 81,3%), giảm hemoglobin 80,6% (độ 3: 5,6%, độ 4: 0%), giảm tiểu cầu 19,4% (chủ yếu giảm độ 1: 71,4%).

Kết luận: Phác đồ Platinum - Etoposide có hiệu quả tốt trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ, tác dụng phụ phổ biến nhất là giảm bạch cầu hạt.

Từ khóa: Ung thư phổi tế bào nhỏ, lan tràn, cisplatin, carboplatin, etoposide.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF PLATINUM PLUS ETOPOSIDE IN TREATMENT OF EXTENSIVE - STAGE SMALL CELL LUNG CANCER AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: Determine response rate and adverse events of first line platinum plus etoposide in treatment of extensive-stage small cell lung cancer.

Method: From January 2018 till September 2022, 36 patients were enrolled in the study at Da Nang Oncology Hospital. All patients had histologically confirmed small-cell lung cancer. All patients were chemotherapy naïve.

Results: Median age was 64.5. Overall response rate was 69.4%, 0% of complete response, 69.4% of partial response, disease control rate was 94.4% and progressive disease was 5.6%. Median progression-free survival was 5.97 months, median overall survival was 9.1 months. The most common side effects were neutropenia (88.9%), anemia (80.6%).

Conclusions: The Platinum - Etoposide regimen had good efficacy and acceptable toxicity for patient with extensive-stage small cell lung cancer.

Keywords: extensive-stage small cell lung cancer, cisplatin, carboplatin, etoposide.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những ung thư gây tử vong nhiều nhất cho cả hai giới nam và nữ. Theo thống kê của Globocan năm

¹Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thuyên

Email: phamthuyenptt92@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

2020, trên thế giới có khoảng 2,2 triệu ca mới mắc ung thư phổi (đứng thứ 2) và khoảng 1,79 triệu ca tử vong (đứng đầu) ở cả hai giới[3]. Tại Việt Nam ung thư phổi đứng thứ 2 về số ca mới mắc và tử vong, lần lượt là 26262 và 23797 ca[4], do vậy ung thư phổi là một vấn đề nhức nhối cho ngành y tế và cho cả xã hội ở các quốc gia trên thế giới cũng như Việt Nam.

Ung thư phổi được chia làm 2 nhóm mô học chính: Ung thư phổi tế bào nhỏ (khoảng 15%) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (khoảng 85%). Ung thư phổi tế bào nhỏ được đặc trưng bởi sự tăng trưởng nhanh, tỉ lệ đáp ứng cao với cả hóa trị liệu và xạ trị nhưng nhanh chóng phát triển kháng trị và di căn. Do đó ung thư phổi tế bào nhỏ là một căn bệnh nguy hiểm với các đặc điểm lâm sàng, bệnh lý và phân tử khác biệt với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Trong lâm sàng ung thư phổi tế bào nhỏ được chia thành 2 giai đoạn: khu trú và lan tràn. Tuy nhiên phần lớn (60 - 70%) bệnh nhân khi được chẩn đoán đều là khi đã có biểu hiện của giai đoạn lan tràn và mục tiêu điều trị là giảm nhanh các triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm, trong đó phương pháp điều trị chính là hóa trị bộ đôi dựa trên platinum như cisplatin hoặc carboplatin kết hợp với etoposide được xem là điều trị chuẩn trong nhiều năm qua.

Tại Việt Nam hiện có rất ít các công trình nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phác đồ này, nên chúng tôi tiến hành đề tài nhằm hai mục tiêu như sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.*

2. *Đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của phác đồ Platinum - Etoposide.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

36 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn điều trị bước 1 bằng phác đồ cisplatin hoặc Carboplatin - Etoposide tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng trong thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2018 đến ngày 8/9/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Những bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTPTBN (bằng mô bệnh học) giai đoạn lan tràn. PS ECOG $\leq$ 2, không mắc bệnh ung thư khác. Có các tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST, chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường, không dị ứng với Cisplatin, carboplatin hoặc etoposide, không mắc các bệnh cấp tính, mạn tính trầm trọng trong thời gian gần. Điều trị tối thiểu 3 đợt hóa chất.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.1. Giới

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới tính	Số bệnh nhân	Tỉ lệ
Nam	27	75%
Nữ	9	25%
Tổng	36	100 %

Trong 36 đối tượng nghiên cứu, số lượng nam giới là 27 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 75% nhiều hơn so với nữ giới chỉ có 9 bệnh nhân chiếm 25%, tỉ lệ nam/nữ = 3/1.

3.1.2. Tuổi

Bảng 2. Tuổi trung bình ở hai giới

Tuổi	Chung	Nam	Nữ
Max	89	78	89
Min	50	50	53
Trung bình	63,50 ± 8,17	62,26 ± 7,12	67,22 ± 10,32
		p > 0,05	

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	< 40	40 - 49	50 - 59	60 - 69	≥ 70	Tổng
Số lượng	0	0	13	15	8	36
Tỉ lệ(%)	0	0	31,6	41,7	22,2	100

Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 63,50 ± 8,17 tuổi, lứa tuổi hay gặp nhất 60 - 69 (41,7%). Tuổi nhỏ nhất là 50, lớn nhất là 89. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình giữa nam và nữ.

3.1.3. Tình trạng di căn

Bảng 4. Vị trí di căn

Vị trí di căn	Phổi	Màng phổi	Xương	Não	Màng tim	Gan	Thượng thận	Hạch ổ bụng	Khác
Số lượng	4	15	6	6	2	9	2	2	2
Tỉ lệ (%)	11,1	41,7	16,7	16,7	5,6	25	5,6	5,6	5,6

Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn có thể di căn đến nhiều cơ quan trong cơ thể, hay gặp nhất là màng phổi (41,7%) và xương (16,7%), não (16,7%).

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng điều trị

Bảng 5. Số chu kỳ hóa chất

Số chu kỳ hóa chất	Số BN	Tỉ lệ %
3 chu kỳ	0	0
4 chu kỳ	6	16,7
5 chu kỳ	8	22,2
6 chu kỳ	22	61,1
Tổng	36	100

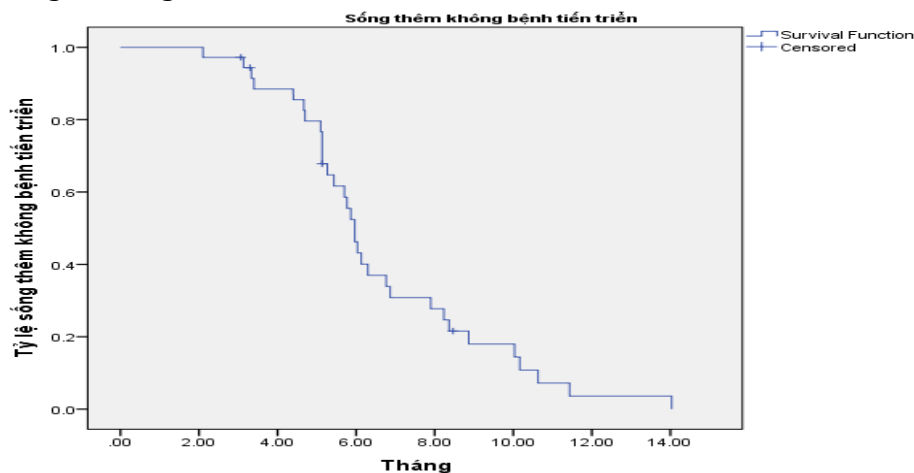
Số bệnh nhân đủ 6 chu kỳ chiếm phần lớn với 22 bệnh nhân tương ứng 61,1%.

Bảng 6. Đáp ứng khách quan

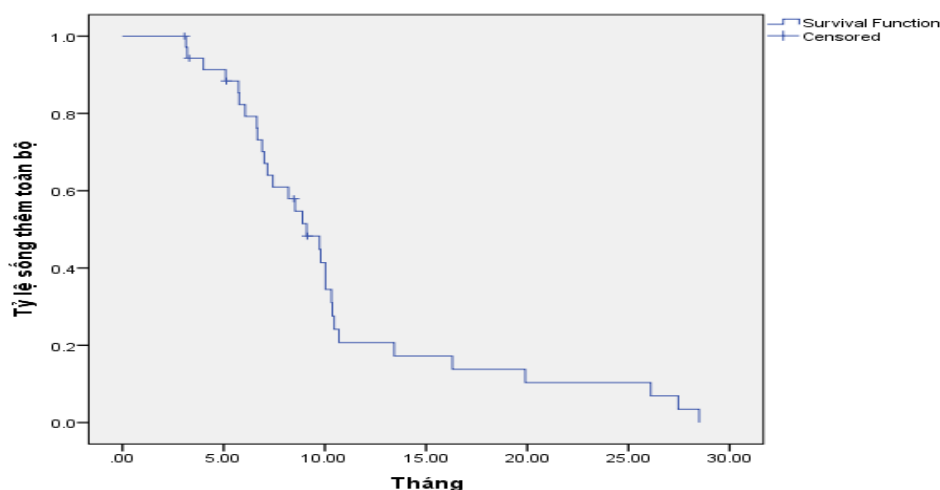
Đáp ứng	n	Tỉ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	25	69,4
Bệnh ổn định	9	25
Tiến triển	2	5,6
Tổng	36	100

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 69,4%, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, 25% bệnh ổn định, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 94,6%, chỉ có 5,6% bệnh tiến triển.

3.2.2. Thời gian sống thêm



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển $5,97 \pm 0,19$ tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là $9,1 \pm 1,03$ tháng

3.3. Phân tích các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm

Bảng 7. So sánh các yếu tố liên quan đến PFS, OS

Yếu tố		PFS	p	OS	p
Phác đồ	Cisplatin	$5,43 \pm 0,56$	0,03	$7,43 \pm 1,53$	0,25
	Carboplatin	$6,77 \pm 1,21$		$10,33 \pm 0,5$	
Giới	Nam	$6,03 \pm 0,34$	0,63	$9,8 \pm 0,69$	0,32
	Nữ	$5,87 \pm 0,15$		$8,2 \pm 1,94$	
Nhóm tuổi	50 - 59	$5,87 \pm 0,53$	0,60	$7,43 \pm 0,4$	0,64
	60 - 69	$6,30 \pm 0,69$		$10,03 \pm 0,49$	

	≥ 70	$5,77 \pm 0,5$		$8,2 \pm 1,08$	
Đáp ứng	Đáp ứng	$6,03 \pm 0,29$	0,00	$9,73 \pm 0,64$	0,002
	Ổn định	$5,87 \pm 0,50$		$6,67 \pm 2,03$	
	Tiến triển	2,1		3,2	

+ Trung vị PFS nhóm sử dụng carboplatin dài hơn nhóm cisplatin ($p = 0,03$).

+ Trung vị PFS, OS khác nhau giữa các nhóm đáp ứng của khối u ($p < 0,05$).

+ Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian PFS, OS giữa hai giới và giữa các nhóm tuổi.

3.4. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

3.4.1. Trên hệ tạo huyết

Bảng 8. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết	Độ								Tổng	
	1		2		3		4			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm bạch cầu	9	25	7	1	1	2,8	3	8,3	20	55,6
Giảm bạch cầu hạt	3	8,3	11	30,6	12	33,6	6	16,7	32	88,9
Giảm huyết sắc tố	14	38,9	13	36,8	2	5,6	0	0	29	80,6
Giảm tiểu cầu	5	13,9	1	2,8	1	2,8	0	0	7	19,4

+ Giảm bạch cầu hạt là tác dụng trên huyết học thường gặp nhất với 88,9% bệnh nhân có ít nhất 1 lần bị giảm bạch cầu hạt, trong đó chủ yếu là độ 2 và độ 3 lần lượt là 30,6% và 33,6%.

+ Giảm huyết sắc tố cũng rất thường gặp

(80,6%), phần lớn là độ 1, 2 lần lượt là 38,9% và 36,8%. Không có bệnh nhân nào bị giảm độ 4.

+ Giảm tiểu cầu ít gặp nhất chỉ 19,4% chủ yếu độ 1 (13,9%).

3.4.2. Ngoài hệ tạo huyết

Bảng 9. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết	Độ								Tổng	
	1		2		3		4			
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Tăng AST, ALT	7	19,4	2	5,6	1	2,8	0	0	10	27,8
Hạ Natri máu	8	22,2	0	0	7	19,4	2	5,6	17	47,2
Hạ Canxi máu	9	25,0	3	8,3	0	0	0	0	12	33,3
Hạ Kali máu	0	0	7	19,4	2	5,6	1	2,8	10	27,8
Nôn, buồn nôn	8	22,2	1	2,8	1	2,8	0	0	10	27,8
Tiêu chảy	6	16,7	2	5,6	0	0	0	0	8	22,2

+ Hạ natri máu là tác dụng ngoài hệ huyết học thường gặp nhất với 47,2% bệnh nhân có ít nhất 1 lần bị giảm natri máu, trong đó chủ yếu là độ 1 có 8 bệnh nhân chiếm 22,2%. Các tác dụng phụ khác xếp lần lượt giảm dần là hạ canxi máu (33,3%), hạ kali máu và tăng AST,ALT (cùng 27,8%).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu có 36 bệnh nhân, tỉ lệ nam/nữ là 3/1, độ tuổi trung bình là 63,5, hay gặp nhất lứa tuổi 60 - 69 (41,7%), cho thấy bệnh thường gặp ở nam và tuổi phát hiện bệnh ở giai đoạn lan tràn thường đã cao. Tổng cộng đã điều trị gồm 196 chu kỳ hóa chất, trong đó có 22 bệnh nhân hoàn thành đủ 6 chu kỳ chiếm 61,1%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 94,6%, trong đó tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 69,4%, 25% bệnh ổn định, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn trong khi đó chỉ có 2 bệnh nhân tiến triển chiếm tỉ lệ rất nhỏ là 5,6%. Trong nghiên cứu của Mark A. Socinski và cộng sự tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 52%[5], nghiên cứu của Dong-Wan Kim và cs có tỉ lệ đáp ứng là 48,2% và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 75,2%[2], cho thấy phác đồ EP có tỉ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh cao, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn. Thời gian trung vị PFS, OS trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,97 tháng và 9,1 tháng, so sánh với nghiên cứu của Dong-Wan Kim và cs lần lượt là 5,8 và 10,3 tháng hay nghiên cứu của Shiyu Jiang và cs là 5,7 và 9,6 tháng cho thấy kết quả gần tương tự[1]. Nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ Cisplatin - Etoposide có trung vị thời gian PFS và OS thấp hơn nhóm Carboplatin - Etoposide, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tác dụng phụ phổ biến nhất là trên hệ tạo huyết đặc biệt là giảm bạch cầu hạt và giảm huyết sắc tố gặp rất thường xuyên với tỉ lệ lần lượt là 88,9% và 80,6%, cao hơn so với nghiên cứu của Dong-Wan Kim lần lượt là 71%, 17,5%. Tuy nhiên phần lớn là ở độ nhẹ và vừa và có thể dự phòng và điều chỉnh được.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 36 bệnh nhân của chúng tôi cho thấy phác đồ Platinum - Etoposide đem lại hiệu quả cao trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, các tác dụng phụ thường gặp nhất là trên hệ tạo huyết do vậy cần theo dõi sát xét nghiệm huyết học trước và sau mỗi chu kỳ hóa trị và cần có phương án dự phòng giảm tác dụng phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shiyu Jiang et al.** "Carboplatin versus cisplatin in combination with etoposide in the first-line treatment of small cell lung cancer: a pooled analysis." BMC cancer vol. 21.
2. **Dong-Wan Kim et al.** "Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin versus Etoposide Plus Cisplatin in Chemotherapy-Naïve Korean Patients with Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer." Cancer research and treatment vol. 51,1 (2019): 119-127.
3. **International Agency for Research on Cancer (IARC)** (2020), Global Cancer Observatory-Lung fact sheet, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
4. **International Agency for Research on Cancer (IARC)** (2020), Global Cancer Observatory—Vietnam Population fact sheets., <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-factsheets.pdf>.
5. **M. A. Socinski et al.** (2009), "Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer", J Clin Oncol. 27 (28), pp. 4787-4792.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG TKIS SAU 3 THÁNG TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Lê Chí Hiếu¹, Lê Thị Khánh Tâm²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIB - IV điều trị TKIs bước 1 tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

Đánh giá đáp ứng, độc tính sau 3 tháng, thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ sau điều trị TKIs thế hệ 1 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIB - IV tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

Đối tượng phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 45 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIB - IV điều trị TKIs thế hệ 1 tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị từ 6/2015 đến 9/2022.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 62,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 93,3%, trung vị PFS 12,9 tháng, trung vị OS 21,56 tháng. Các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 2 - 4 tuần bắt đầu điều trị và tiếp tục giảm thêm sau đó. Các tác dụng phụ thường gặp: ban trên da, viêm móng, tăng men gan, mệt mỏi ở mức độ nhẹ,

tỷ lệ gặp tác dụng phụ mức độ nặng cần giảm liều hay đổi thuốc thấp.

Kết luận: Điều trị TKIs bước 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến

gen EGFR nhạy cảm với TKIs cho kết quả đáp ứng tốt, độc tính có thể chấp nhận được.

Từ khóa: TKIs, Erlotinib, Gefitinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ, tiến xa, di căn.

SUMMARY

RESULT OF FIRSTLINE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR -TKIS AN HUU NGHI HOSPITAL

Objective: Clinical and complementary characteristics of advanced or metastasis Non-small cell lung cancer.

Response, PFS, OS and toxicity of first-line treatment TKIs on mutated EGFR Non-small cell lung cancer patients.

Patients and methods: Retrospective describe method, 45 mutated EGFR Non-small cell lung cancer patients, stage IIIB or IV get first-line treatment with TKIs (Erlotinib or Gefitinib) at Huu Nghi Hospital from 6/2015 to 9/2022.

Results: ORR: 62,2%; disease control rate: 93,3%; median PFS 12.9 months; median OS 21,56 months. Clinical systems withdrew after 2 - 4 weeks of treatment. Most common side effects include: rash, transamin elevated, fatigue; all side effect at low grade.

Conclusion: First-line treatment with TKIs on stage IIIB – IV mutated EGFR non-small cell lung cancer has good response rate and well tolerable toxicity.

Keywords: TKIs, Erlotinib, Gefitinib, Advanced lung cancer, metastased.

¹ThS.BS. Bệnh viện Hữu Nghị

²TS.BS. Bệnh viện Hữu Nghị

Chịu trách nhiệm chính: Lê Chí Hiếu

Email: dr.lehieus@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một ung thư thường gặp nhất ở nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân phổ biến gây tử vong trên toàn cầu. Ung thư phổi có xu hướng tăng nhanh, tỷ lệ mắc đứng hàng thứ nhất và tử vong đứng hàng thứ hai ở nam giới³. Theo Globocan 2020, ước tính có khoảng 2,2 triệu trường hợp mới mắc trong năm 2020 chiếm 11,4% tổng số các loại ung thư, trong đó 58% xảy ra ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, ước tính mỗi năm có hơn 26.000 bệnh nhân mới. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỉ lệ tử vong do ung thư phổi hiện nay còn khá cao. Do ở giai đoạn sớm triệu chứng bệnh thường nghèo nàn và không đặc hiệu, nên có khoảng 2/3 số bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn. Từ vài năm trở lại đây, ngày càng nhiều bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được tiếp cận các TKIs (Gefitinib, Erlotinib) để điều trị bước 1 đã cho kết quả khả quan⁶ đặc biệt trong trường hợp có di căn não. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy hiệu quả của TKIs khi điều trị đơn lẻ hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị tại vùng như xạ trị toàn não, xạ phẫu, phẫu thuật,...^{8,4}. Các nghiên cứu trong nước về hiệu quả cũng như tác dụng phụ của TKIs đã được nghiên cứu nhưng chưa nhiều đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân tuổi cao như bệnh nhân của Bệnh viện Hữu Nghị, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu ngày với mục tiêu:

- Đặc điểm bệnh lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIB - IV điều trị TKIs bước 1 tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

- Đánh giá đáp ứng, độc tính sau 3 tháng, thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ khi điều trị TKIs thế

hệ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIB - IV tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

II. ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 45 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi giai đoạn IIIB – IV có xét nghiệm gen EGFR đột biến nhạy cảm với thuốc ức chế Tyrosin kinase (TKIs). Điều trị bước 1 với TKIs (Erlotinib hoặc Gefitinib) từ tháng 6/2015 đến 9/2022.

2.2. Tiêu chuẩn chọn lựa

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn IIIB – IV (theo AJCC 7). Các bệnh nhân giai đoạn IIIB không phù hợp để điều trị hóa xạ đồng thời hoặc tia xạ do cao tuổi, thể trạng yếu hoặc có bệnh lý nặng nề kèm theo.

- Giải phẫu bệnh lý: Ung thư phổi không tế bào nhỏ. Xét nghiệm gen EGFR có đột biến nhạy thuốc. Các bệnh nhân có đột biến T790M tiên phát cùng đột biến gen EGFR nhạy TKIs cũng được chọn lựa (thời điểm quyết định điều trị TKI thế hệ 3 chưa khả dụng và ngoài khả năng chi trả của người bệnh).

- Có các tổn thương đo được.

- Chưa điều trị hóa chất trước đó.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả hồi cứu.

- Tất cả bệnh nhân được sử dụng liệu TKIs theo liều khuyến cáo của nhà sản xuất (Erlotinib 150mg/ngày hoặc Gefitinib 250mg/ngày). Theo dõi độc tính thường xuyên 1 - 2 tuần/lần bằng khám lâm sàng và xét nghiệm máu nếu cần thiết.

- Tất cả các bệnh nhân được đánh giá trước điều trị và thời điểm điều trị TKIs được 3 tháng về lâm sàng, cận lâm sàng (CT scan toàn thân, hoặc CT ngực bụng + MRI sọ não,

xét nghiệm máu đánh giá chức năng gan thận, tổng phân tích máu ngoại vi, nồng độ CEA). Các tổn thương di căn và tổn thương nguyên phát được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.12.

- Theo dõi trong quá trình điều trị và đánh giá độc tính theo bảng phân loại độc tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2003, mỗi 2 tuần.

- Ghi nhận thời gian bệnh tiến triển từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc đến khi ngừng điều trị. Thời gian sống còn toàn bộ tính từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc đến thời điểm bệnh nhân tử vong.

2.4. Xử lý số liệu: Các số liệu được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Nhóm tuổi hay gặp nhất là trên 70 tuổi chiếm trên 80% số bệnh nhân, tuổi cao nhất là 87 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nam: 73,4%, nữ là 26,6%.

- Các triệu chứng đầu tiên xuất hiện theo mức độ phổ biến nhất bao gồm: Mệt mỏi, ho kéo dài, đau tức ngực, khó thở, ho máu.

- Tình trạng bệnh lý kèm theo: 57,8% bệnh nhân có bệnh mạn tính kèm theo, hay gặp nhất là tim mạch sau đó là tiểu đường và các bệnh lý khác.

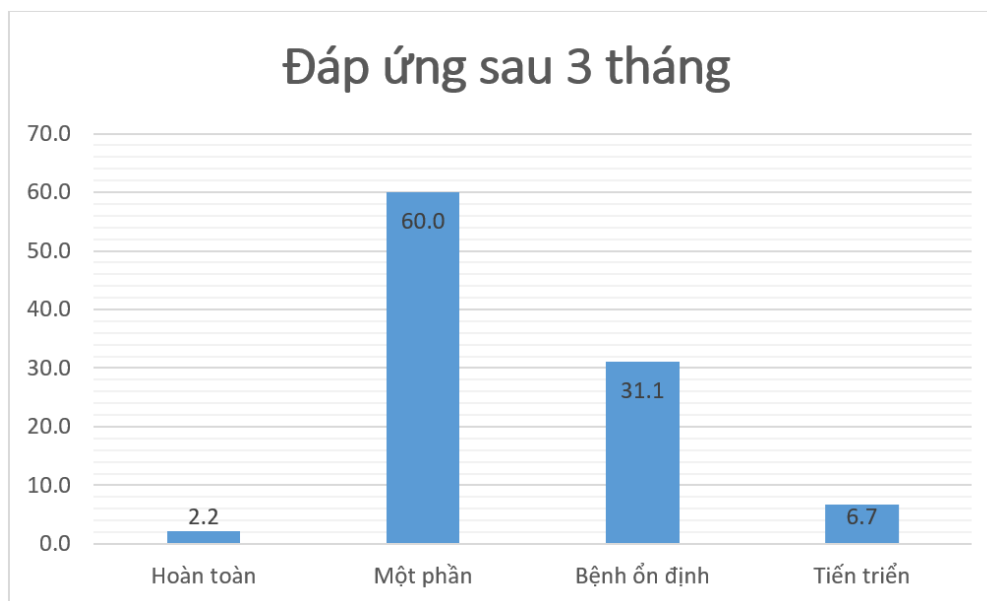
- Các vị trí đột biến gen EGFR hay gặp nhất là exon 19: 55,6% (chủ yếu đột biến mất đoạn), exon 21: 42,2% (chủ yếu đột biến L858R) và có 1 trường hợp đột biến exon 18: (G719C).

- Các tạng thường gặp di căn: phổi: 60%; xương: 33,33%; não: 13,33%; gan: 8,89%. Trong đó 95,56% có ít nhất 1 tổn thương di căn, 53,33% có ít nhất 2 tổn thương di căn và 11,11% có 3 tổn thương di căn.

- Thuốc điều trị: Erlotinib: 24,4%; Gefitinib: 75,6%.

3.2. Đáp ứng điều trị trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh sau 3 tháng, PFS và OS

3.2.1. Đáp ứng chung sau 3 tháng điều trị



Hình 1. Đáp ứng sau 3 tháng điều trị

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ : 62,2%.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh: 93,3%.

3.2.2. Đánh giá về lâm sàng sau 3 tháng điều trị

Bảng 1. Đáp ứng lâm sàng sau điều trị 3 tháng

Triệu chứng lâm sàng	Ho		Dịch màng phổi		Khó thở	
	n	%	n	%	n	%
Ổn định	18	40,0	31	68,9	37	82,2
Tăng	1	2,2	2	4,4		
Giảm	26	57,8	12	26,7	8	17,8
Tổng	45	100,0	45	100,0	45	100

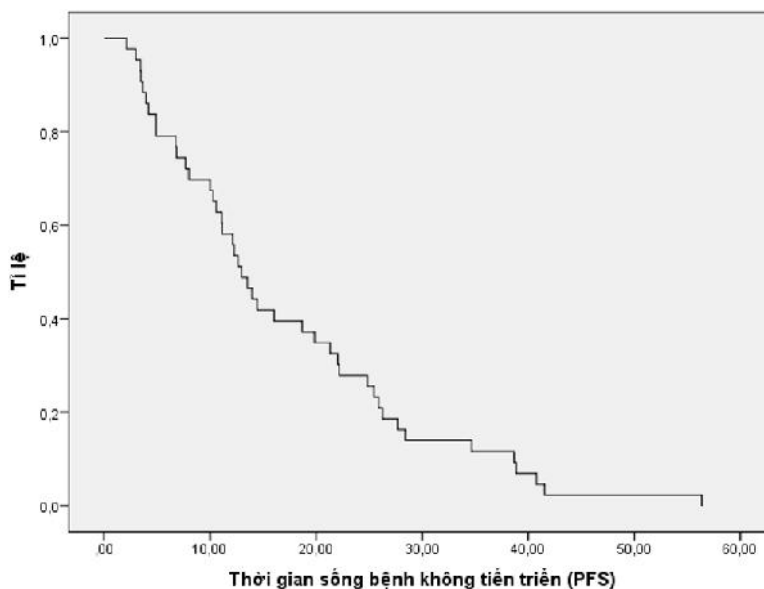
3.2.3. Đánh giá tổn thương theo tiêu chuẩn RECIST trên chẩn đoán hình ảnh

Bảng 2. Đáp ứng của tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh

Tổn thương đích	Khối u chính		Tổn thương di căn	
	n	%	n	%
Hoàn toàn	1	2,2	1	2,2
Một phần	27	60,0	21	46,7
Bệnh ổn định	14	31,1	18	40,0
Tiến triển	3	6,7	5	11,1
Tổng	45	100,0	45	100,0

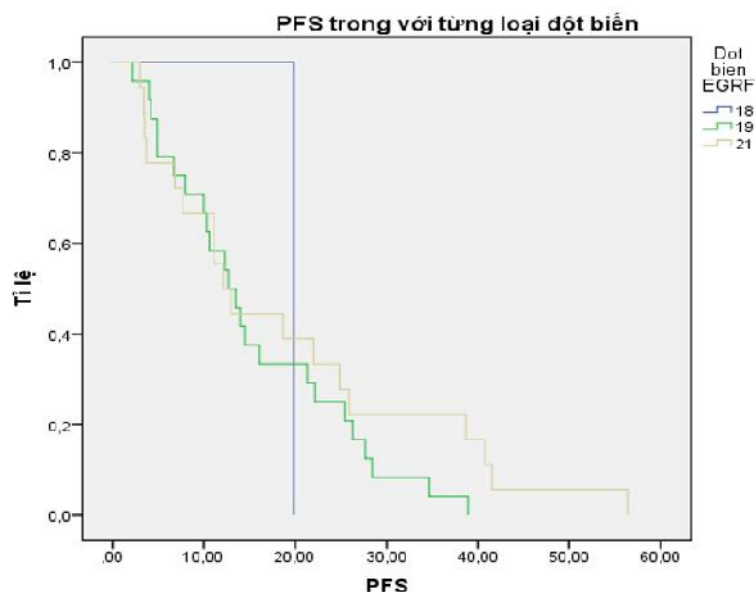
3.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (OS)

- Thời gian sống bệnh không tiến triển



Hình 2. Thời gian sống bệnh không tiến triển

- Trung vị PFS theo Kaplan-Meier: 12,9 tháng.



Hình 3. PFS trên từng nhóm đột biến gen EGFR

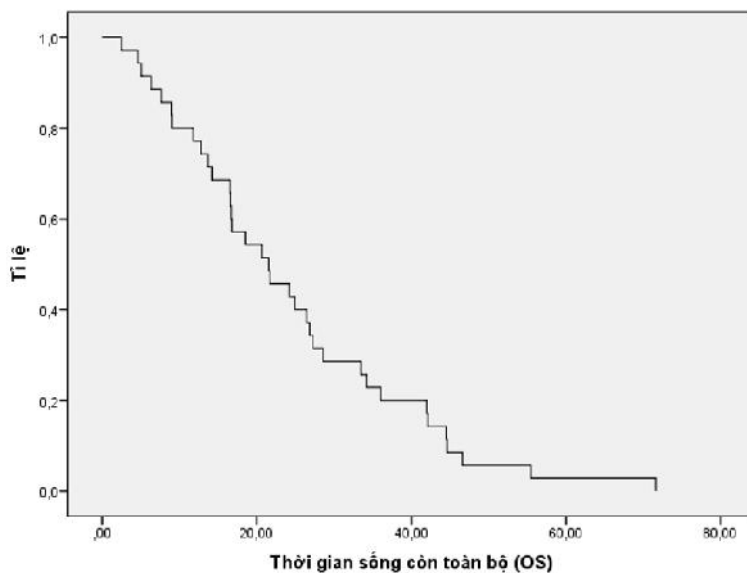
- PFS trên các nhóm đột biến gen EGFR.

	Exon 19	Exon 21
Số lượng (n)	24	18
Trung vị PFS (tháng)	12,6	12,1

Bảng 3. Trung vị PFS trên từng nhóm đột biến gen EGFR

- Sự khác biệt PFS trên nhóm bệnh nhân mang đột biến exon 19 và 21 không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,322$.

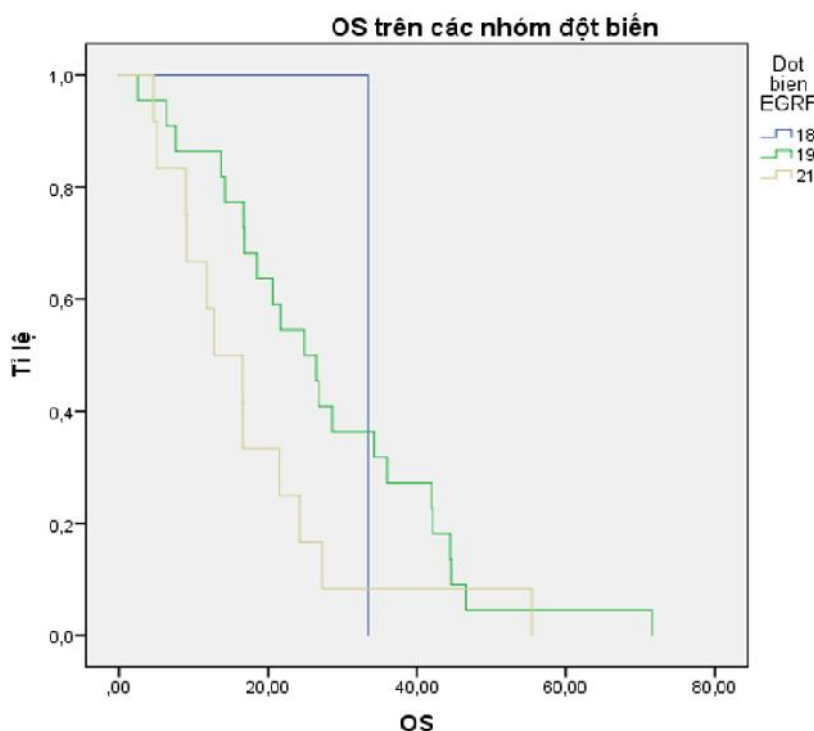
3.4. Thời gian sống còn toàn bộ (OS)



Hình 4. Thời gian sống còn toàn bộ

- Trung vị OS theo Kaplan – Meier: 21,56 tháng.

- OS trên các nhóm đột biến gen EGFR.



Hình 5. Thời gian sống còn toàn bộ trên các nhóm đột biến gen EGFR

Bảng 4. Trung vị OS trên các nhóm đột biến gen EGFR

	Exon 19	Exon 21
Số lượng (n)	24	18
Trung vị PFS (tháng)	24,9	12,8

- Sự khác biệt về OS ở nhóm bệnh nhân mang đột biến gen EGFR exon 19 và 21 không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,092$.

3.5. Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng phụ thường gặp mức độ vừa trở lên

Bảng 5. Tác dụng phụ mức độ vừa – nặng thường gặp

Tác dụng phụ	Tất cả mức độ %(n)	Mức độ vừa – nặng %(n)
Ban đỏ trên da	66,6 (30)	20 (9)
Viêm móng	55,5 (25)	17,8 (8)
Tiêu chảy	22,2 (10)	4,4 (2)
Khô da	48,8 (22)	15,6 (7)
Mệt	71,1 (32)	8,9 (4)
Nôn	6,6 (3)	2,2 (1)
Viêm dạ dày	11,1 (5)	4,4 (2)
Gầy sút	17,7 (8)	4,4 (2)
Viêm kết mạc	20 (9)	4,4 (2)
Tăng men gan	28,8 (13)	20 (20)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi và tình trạng bệnh lý kèm theo: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu ở mức cao: trung bình 75 tuổi, với số bệnh nhân trên 70 tuổi lớn hơn 80% so với các nghiên cứu của các tác giả khác^{7,1}. Cũng do đặc điểm cao tuổi nên số lượng bệnh nhân có bệnh kèm theo cũng rất cao tới gần 60% số bệnh nhân có bệnh kèm theo chủ yếu là bệnh lý tim mạch, nội tiết. Đây là một đặc điểm làm cho việc theo dõi tác dụng phụ cũng như tần suất xuất hiện tác dụng phụ nhiều hơn so với bệnh nhân trong các nghiên cứu khác⁷.

Các triệu chứng đầu tiên xuất hiện hay gặp nhất là mệt mỏi, ho kéo dài hoặc đau ngực, các triệu chứng này không đặc hiệu và mơ hồ, dễ bị nhầm lẫn với các tình trạng bệnh lý khác⁶. Cũng do đó, phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán khi bệnh ở giai đoạn 4 (gần 90%) chỉ có một tỉ lệ nhỏ (10%) bệnh nhân trong nghiên cứu được chẩn đoán ở giai đoạn 3. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác^{7,9}.

4.2. Kết quả điều trị

- Có 24,4% số trường hợp dùng Erlotinib và 75,6% dùng Gefitinib, tuy nhiên sự khác biệt về kết quả điều trị của hai thuốc này không khác biệt^{10,5}. Sự chọn lựa thuốc dựa trên thảo luận với người bệnh về tác dụng phụ thường gặp hơn với mỗi thuốc.

- Đáp ứng chung sau 3 tháng điều trị: Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 62,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 93,3%, kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước^{7,1}.

Trong số các bệnh nhân trong nghiên cứu có một bệnh nhân mang đột biến gen EGFR exon 18 là đột biến EGFR-G719C thuộc nhóm đột biến exon 18 có đáp ứng một phần với các EGFR-TKI với OS đạt 17.9 tháng⁴.

Do đó bệnh nhân vẫn được chỉ định dùng Gefitinib để điều trị.

- Các triệu chứng: Ho, tràn dịch màng phổi, khó thở là các triệu chứng phổ biến của bệnh ở giai đoạn muộn, các triệu chứng này thường giảm khá rõ trên những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng rầm rộ. Sự thuyên giảm các triệu chứng quan sát thấy trong khoảng 2 - 4 tuần sau khi dùng thuốc. Và tiếp tục giảm trong thời gian sau đó.

- Thời gian sống bệnh không tiến triển: Trung vị PFS 12,9 tháng tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước^{1,7}. Sự khác biệt về PFS của hai nhóm bệnh nhân mang hai đột biến gen phổ biến exon 19 và 21 không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,322$.

- Thời gian sống còn toàn bộ trung vị: 21,56 tháng, cao hơn so với các tác giả khác^{1,7}, kết quả này có thể lý giải bởi bác bước điều trị sau khi bệnh nhân tiến triển với thuốc thế hệ 1, một số lớn bệnh nhân được chuyển sang điều trị TKIs thế hệ 3. OS trên hai nhóm bệnh nhân mang đột biến gen exon 19 và 21 khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,092$.

- Tác dụng không mong muốn

• Tác dụng phụ thường gặp thấy trên hầu hết bệnh nhân đều là các tác dụng phụ của nhóm thuốc TKIs nhưng trong đa số trường hợp đều mức độ nhẹ không cần xử trí và bệnh nhân vẫn có thể tiếp tục dùng thuốc. Các tác dụng phụ này thường sẽ giảm bớt theo thời gian dùng thuốc.

• Có khoảng 20% số trường hợp xuất hiện độc tính độ vừa – nặng phải giảm liều hoặc đổi thuốc. Nhưng không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị vì độc tính của thuốc.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn ở độ tuổi cao với số bệnh nhân trên 70 chiếm

hơn 80% số bệnh nhân nghiên cứu, 57,8% số bệnh nhân có bệnh kèm theo. Đáp ứng điều trị với TKIs trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến xa di căn có đột biến gen EGFR nhạy với TKIs sau 3 tháng: tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 62,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 93,3%. Thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị là 12,9 tháng, thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 21,56 tháng. Các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 2 - 4 tuần bắt đầu điều trị và tiếp tục giảm thêm sau đó. Các tác dụng phụ thường gặp ở mức độ nhẹ, tỉ lệ gặp tác dụng phụ mức độ nặng cần giảm liều hay đổi thuốc thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bai H, Xiong L, Han B.** The effectiveness of EGFR-TKIs against brain metastases in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *OncoTargets Ther.* 2017;10:2335-2340. doi:10.2147/OTT.S129809.
2. **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.
3. **Globocan 2020.**
4. **Li K, Yang M, Liang N, Li S.** Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution. *Oncol Rep.* 2017;37(3):1347-1-358. doi:10.3892/or.2017.5409.
5. **Lim SH, Lee JY, Sun JM, Ahn JS, Park K, Ahn MJ.** Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2014;9(4):506-511. doi:10.1097/JTO.0000000000000095.
6. **Nguyễn Văn H, Lê Chính Đ, Lê Văn Q.** Ung Thư Học. Nhà xuất bản Y học; 2015.
7. **Phạm Mai Thủy T, Phạm Như H, Phan Cảnh D, Nguyễn Thanh Á, Phan Thị Đỗ Q, Nguyễn Thị Diệu M.** Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKIs). *Tạp chí học lâm sàng.* 2018;50:60-67.
8. **Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al.** Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J.* 2011;37(3):624-631. doi:10.1183/09031936.00195609.
9. **Wu YL, Chu DT, Han B, et al.** Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8(3):232-243. doi:10.1111/j.1743-7563.2012.01518.x.
10. **Xie Y, Liang J, Su N.** [Gefitinib versus Erlotinib as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015;35(3):446-449.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN IIIB ĐẠT ĐƯỢC ĐÁP ỨNG HOÀN TOÀN SAU HÓA XẠ TRỊ VÀ ĐIỀU TRỊ CÙNG CỐ VỚI DURVALUMAB

Bùi Lê Phước Thu Thảo¹, Lê Tấn Đạt¹,
Fernando Martinez², Tô Kim Sang¹, Đoàn Thái Cang¹

TÓM TẮT

Bài viết này chúng tôi xin chia sẻ ca lâm sàng bệnh nhân nam 51 tuổi ung thư phổi giai đoạn IIIB không mổ được, đã được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời và điều trị cùng cố với nhóm thuốc ức chế PD-L1 durvalumab. Trong quá trình điều trị bệnh nhân dung nạp điều trị tốt, các độc tính điều trị chỉ ở độ 1 và 2. Sau khi kết thúc liệu trình điều trị bệnh nhân được đánh giá lại bằng PET CT scan và ghi nhận đạt được đáp ứng hoàn toàn. Số bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn sau điều trị ung thư phổi giai đoạn rất ít gặp theo các mô tả từ các nghiên cứu của các tác giả trước đây. Chúng tôi cũng xem lại y văn về điều trị hiện hành dành cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được.

SUMMARY

DURVALUMAB AFTER CHEMORADIOOTHERAPY IN STAGE III NON-SMALL-CELL LUNG CANCER:

¹Bác sĩ điều trị Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Vinmec Central Park

²Giám đốc Y khoa Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Vinmec Central Park

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Phước Thu Thảo
Email: v.thaoblpt@vinmec.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

A CASE REPORT WITH COMPLETE RESPOND AFTER TREATMENT

Here, we present the case of a 51-year-old man with unresectable non-small-cell lung cancer stage IIIB who received concurrent chemoradiotherapy and PD-L1 inhibitor durvalumab. The patient had tolerated the treatment well with grade 1 - 2 treatment toxicities were seen. Post-treatment evaluation was done by PET-CT scan confirmed that the patient had got the complete respond. There was few patient who had complete respond after treatment was described in previous trials. We also reviewed medical literature and updated the current standard treatment for unresectable non-small-cell lung cancer stage III.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư phổi là ung thư thường gặp hàng đầu và cũng là loại ung thư gây tử vong hàng đầu. 50 - 60% ung thư phổi mới chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển tại chỗ - tại vùng hoặc di căn xa. Trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm đa số, phần còn lại là ung thư phổi tế bào nhỏ. Trong bài viết này chúng tôi xin phép chỉ trình bày về ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Điều trị phẫu thuật kết hợp với hóa và xạ trị là điều trị có thể trị khỏi dành cho ung thư phổi. Đáng tiếc là chỉ khoảng 15 - 20% bệnh nhân ung thư phổi mới chẩn đoán có thể phẫu thuật được. Do đó vai trò của kết hợp

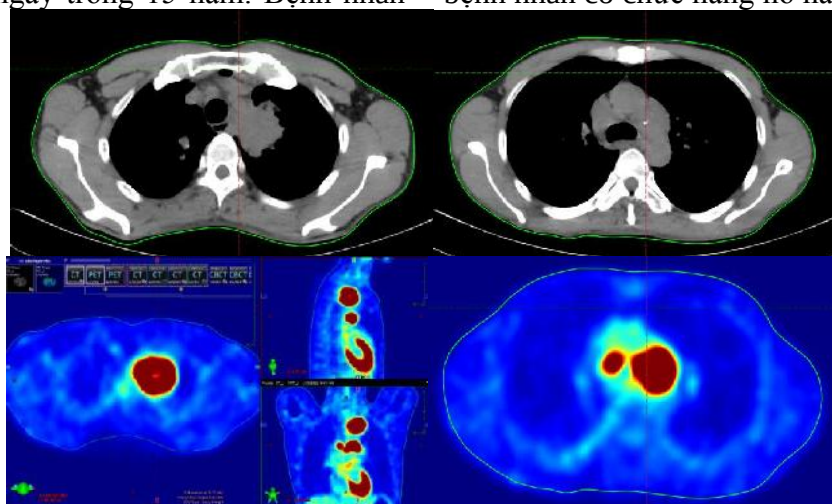
điều trị toàn thân và xạ trị càng trở nên rõ rệt đối với điều trị ung thư phổi.

Đối với ung thư phổi giai đoạn III không thể phẫu thuật được. Các nghiên cứu đã cho thấy kết hợp hóa xạ trị cho kết quả tốt hơn xạ trị đơn thuần. Trong đó hóa xạ trị đồng thời được xem là điều trị tiêu chuẩn đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được. Thế nhưng kết quả khi phối hợp hóa xạ trị đến thời điểm này cũng không thực sự khả quan. Chỉ khoảng 15% bệnh nhân đạt được sống còn 5 năm.

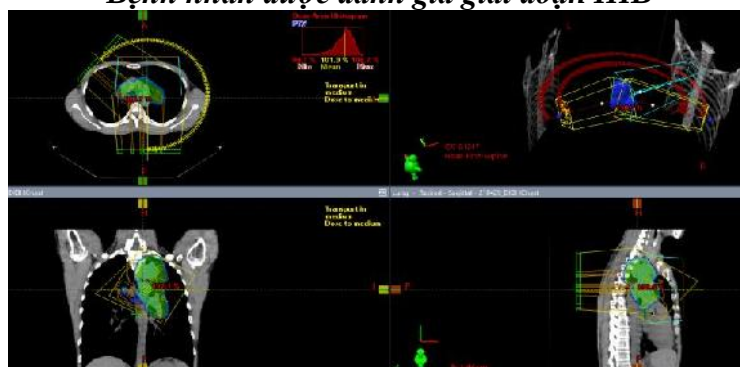
II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 51 tuổi, tiền căn hút thuốc 1 gói/ ngày trong 15 năm. Bệnh nhân

có triệu chứng ho kéo dài trong 1 tháng, điều trị nội khoa không cải thiện. Bệnh nhân được chỉ định chụp CT scan và phát hiện khối u tại phổi. PET CT scan ghi nhận khối tổn thương ác tính thùy trên phổi phải, bờ đa cung, tua gai, tiếp xúc với mang phổi trung thất, kích thước 50 * 55mm, SUV max 53,4. Nhiều hạch cạnh khí quản, hạch cửa sổ phế chủ, hạch dưới carina, và hạch rốn phổi trái kích thước dmax 25mm, SUV max 39,5. Bệnh nhân được làm sinh thiết xuyên thành sang thương phổi. Giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến biệt hóa vừa grad 2 không có đột biến EGFR, bệnh nhân không làm khảo sát PD-L1. Đánh giá chức năng hô hấp ghi nhận bệnh nhân có chức năng hô hấp bình thường.



Hình 1. Tổn thương bướu và hạch ghi nhận trên CT scan và PET scan trước điều trị. Bệnh nhân được đánh giá giai đoạn IIIB



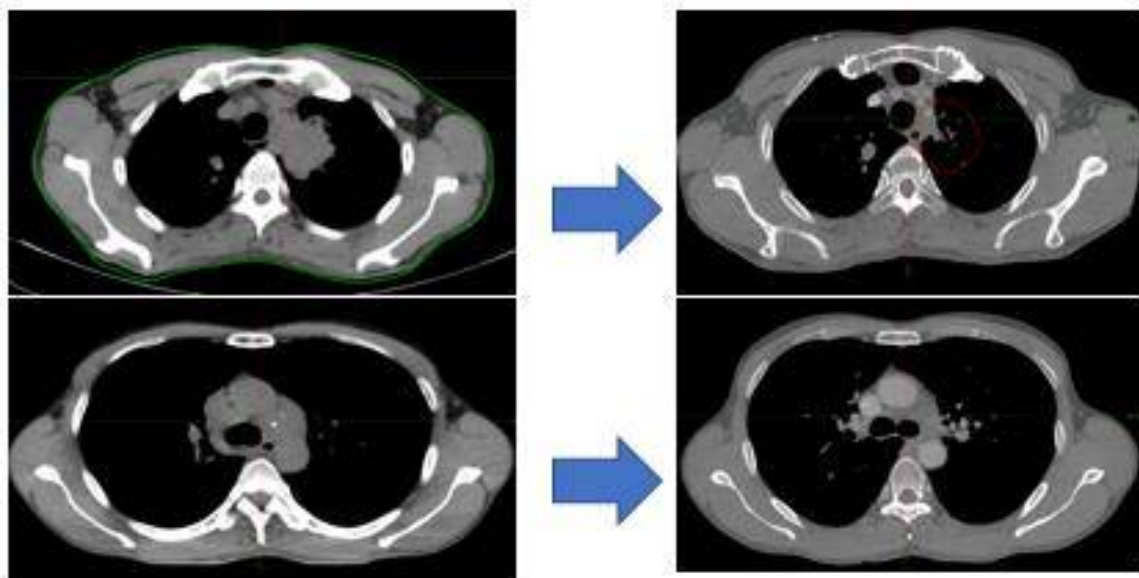
Hình 2. Kế hoạch xạ trị và phân bố liều của bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ T3N2M0 (giai đoạn IIIB).

Bệnh nhân đã được điều trị với phác đồ hóa xạ trị đồng thời với Carboplatin + Paclitaxel mỗi tuần trong 6 tuần đồng thời với xạ trị 60Gy/30 lần trong 6 tuần bắt đầu từ 5/2021 và kết thúc vào cuối tháng 6/2021.

Bệnh nhân đã được xạ trị bằng kỹ thuật VMAT.

Ngay sau hóa xạ trị đồng thời bệnh nhân được đánh giá đáp ứng 1 phần. Bệnh nhân kết thúc xạ trị vào ngày 30/6/2021 và bắt đầu truyền durvalumab vào ngày 4/7/2021 (5 ngày sau xạ trị).



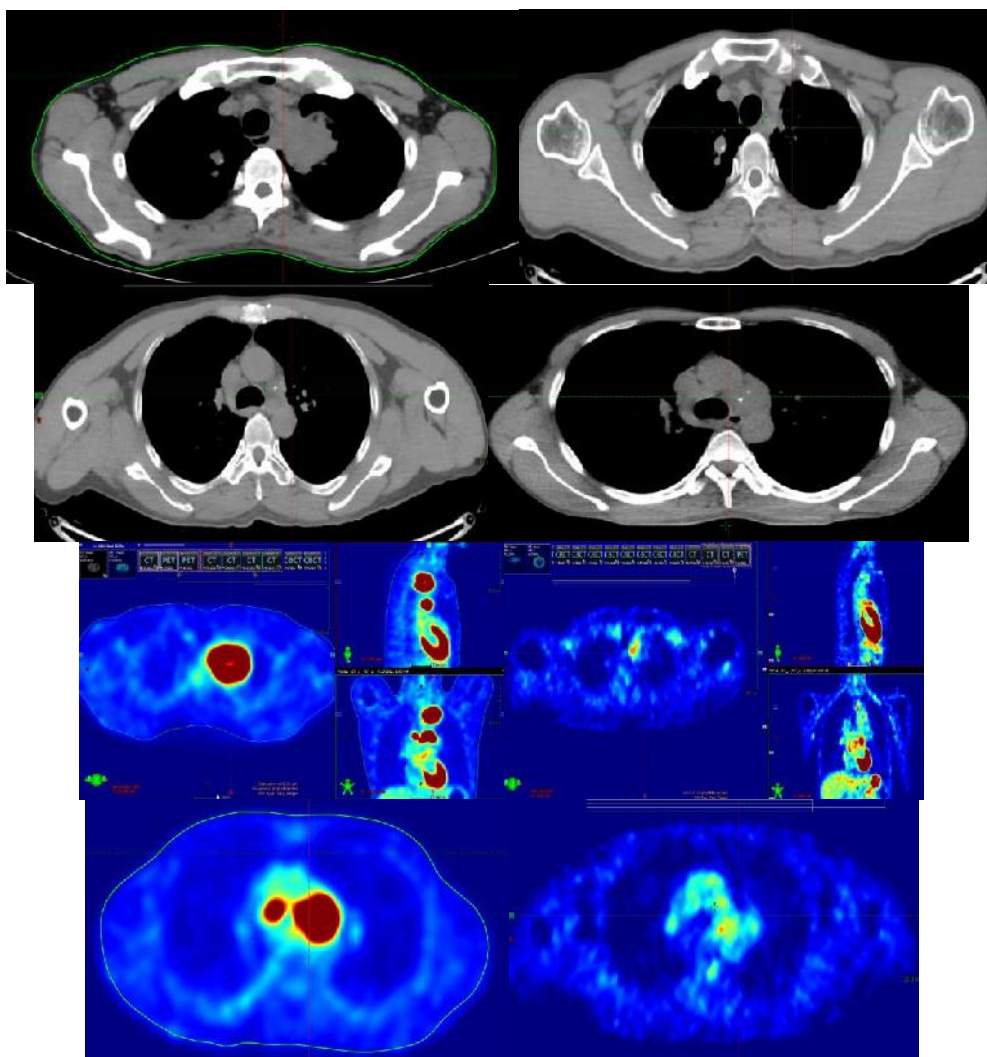
Hình 3. Đánh giá đáp ứng một phần sau khi kết thúc phác đồ hóa xạ trị đồng thời

Bệnh nhân được điều trị duy trì với durvalumab trong 24 đợt kéo dài đến 05/8/2022 bệnh nhân kết thúc đợt hóa trị thứ 25.

Đánh giá lại bằng PET CT ngày 30/7/2022 ghi nhận đáp ứng hoàn toàn trên PET CT như bảng 1. Đánh giá đáp ứng hoàn toàn theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0.

Bảng 1. So sánh tổn thương trước và sau điều trị bằng PET CT scan

Tổn thương	PET/CT ngày 15/4/2021 SUVmax gan = 2,50	PET CT ngày 11/7/2022 SUL max gan = 2,58
Bướu thùy trên phổi T áp sát màng phổi trung thất	50 × 55 × 46mm, SUL max = 16,56	Chỉ còn cấu trúc đặc – xơ kèm khí phế thũng, không hấp thu FDG
Vài nốt mờ thùy trên phổi phải	8 - 16mm, tăng hấp thu FDG nhẹ	Không thay đổi cấu trúc
Khối hạch trung thất nhóm IV trái - V	31 × 33mm, SULmax 12,45	Mất cấu trúc chỉ còn vài dải xơ, không tăng hấp thu FDG
Hạch trung thất nhóm IV phải	18mm, SUL max 9,66	8mm, không tăng hấp thu FDG



Hình 4. Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn sau khi kết thúc điều trị đánh giá trên CT và PET CT

III. BÀN LUẬN

3.1. Lựa chọn điều trị

Vai trò của hội đồng chuyên môn ung thư đa chuyên khoa rất quan trọng trong việc chọn lựa điều trị phù hợp đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III.

Vai trò của hội đồng này đã được chứng minh trong một số nghiên cứu khi cho thấy nhóm bệnh nhân được thảo luận kế hoạch điều trị trong MDT có sống còn cải thiện hơn nhóm bệnh nhân không được trình ở MDT.

Điều này đúng cho cả bệnh nhân ung thư phổi mô được và ung thư phổi không mô được[1,2,3].

Riêng đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mô được, tỉ lệ bệnh nhân nhận được điều trị đa mô thức cũng cao hơn so với không hội chẩn, tỉ lệ bệnh nhân được hóa và xạ trị cao hơn đáng kể ở nhóm được hội chẩn MDT. Vai trò của hội chẩn MDT không chỉ giúp cải thiện thời gian sống còn, cải thiện chất lượng sống, một số tiêu

chí phụ khác cũng cải thiện như: thời gian chờ, sự hài lòng với chất lượng điều trị, việc sử dụng các nguồn lực điều trị hợp lý và kinh tế hơn[1].

Trường hợp ca lâm sàng này đã được thảo luận trong hội đồng chuyên môn ung thư tại BV Vinmec bao gồm bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh can thiệp, bác sĩ giải phẫu bệnh và các bác sĩ chuyên khoa ung bướu. Bệnh nhân được đánh giá giải phẫu bệnh và tình trạng đột biến gene, đánh giá giai đoạn bằng hình ảnh học đầy đủ trước khi có quyết định điều trị. Đã có sự đồng thuận của hội đồng về kế hoạch điều trị cho bệnh nhân.

3.2. Các vũ khí điều trị dành cho ung thư phổi giai đoạn III không mổ được

3.2.1. Phối hợp hóa xạ trị

Phối hợp hóa và xạ trị được coi là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư phổi giai đoạn III không mổ được (unresectable or inoperable). Xạ trị giúp kiểm soát tại chỗ tại vùng, hóa trị giúp giảm hoặc ngăn ngừa những di căn vi thể và còn đóng vai trò tăng nhạy xạ để tăng hiệu quả của xạ trị. Hóa trị đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị ung thư phổi giai đoạn này, khi kết hợp hóa trị với xạ trị giúp tăng sống còn so với bệnh nhân chăm sóc giảm nhẹ hoặc bệnh nhân chỉ xạ trị đơn thuần.

Hóa trị tuần tự hay hóa xạ trị đồng thời

Hóa xạ trị đồng thời đã được chứng minh là hiệu quả hơn hóa xạ trị tuần tự đối với ung thư phổi giai đoạn này và đang là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư phổi giai đoạn III. Nghiên cứu RTOG 9410[3] năm 2011 là nghiên cứu then chốt chứng minh vai trò của hóa xạ đồng thời so với hóa xạ trị tuần tự. Trong đó,

nhóm bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời với phân liều tiêu chuẩn cho kết quả sống còn toàn bộ 5 năm cao hơn nhóm bệnh nhân hóa xạ trị tuần tự với cisplatin/ vinblastine (16% so với 10%). Nhóm bệnh nhân hóa xạ đồng thời cũng cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn (đạt được 70%). Về độc tính, độc tính cấp độ 3 và các độc tính ngoài huyết học cao hơn so với hóa xạ tuần tự (đặc biệt viêm thực quản cấp) nhưng độc tính muộn không khác biệt giữa 2 nhóm.

Từ nghiên cứu này, hiệu quả của hóa xạ đồng thời sau đó còn được khẳng định trong nhiều thử nghiệm sau đó, và trong cả phân tích hậu kiểm gồm 7 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên[4]. Tóm lại, hóa xạ đồng thời làm tăng tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm thêm 4,5%, giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng.

Mặc dù tỉ lệ sống còn cải thiện nhưng vẫn chưa như kì vọng, hóa xạ đồng thời chưa làm giảm tỉ lệ di căn xa so với hóa xạ tuần tự. Và thực tế cho thấy điều trị ung thư phổi giai đoạn III vẫn còn là một thách thức. Một số thử nghiệm nhằm cải thiện sống còn cho điều trị ung thư phổi giai đoạn này như hóa trị dẫn đầu sau đó hóa xạ đồng thời hay hóa trị củng cố sau hóa xạ đồng thời[5,6] nhưng kết quả không như mong đợi, sống còn toàn bộ lẫn sống còn trung bình không cải thiện.

Tóm lại, hóa xạ đồng thời hiện tại vẫn là điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn III, tuy nhiên cần chọn lựa những bệnh nhân ít bệnh lý đi kèm, thể trạng khá. Đối với những bệnh nhân có khả năng không dung nạp được hóa xạ đồng thời, hóa xạ trị tuần tự vẫn được ưu tiên lựa chọn vì lợi thế của nó so với xạ trị đơn thuần (sống còn

toàn bộ 5 năm đạt 10% so với 5% của xạ trị đơn thuần).

Ca bệnh báo cáo ở trên đã được điều trị với phác đồ hóa xạ trị đồng thời, được đánh giá là phác đồ lựa chọn ưu tiên ở nhóm bệnh nhân thể trạng khá. Trước khi điều trị bệnh nhân được đánh giá chức năng hô hấp, chức năng tim mạch, chức năng gan và thận đầy đủ.

3.2.2. Vai trò của xạ trị trong phác đồ hóa xạ trị

Xạ trị có vai trò trong kiểm soát bướu tại chỗ tại vùng, tuy nhiên tỉ lệ này đạt được vẫn còn rất thấp. Tăng liều xạ so với liều tiêu chuẩn (60Gy - 63Gy) đã được thử nghiệm cho thấy không cải thiện sống còn mà còn làm tăng độc tính xạ trị. Nghiên cứu RTOG 0617[7] đã cho thấy khi tăng liều xạ lên 74Gy, sống còn trung bình đạt 20.3 tháng so với nhóm xạ trị liều tiêu chuẩn 28.7 tháng kèm theo đó là tỉ lệ độc tính viêm thực quản nặng tăng lên 21% so với 7%. Liều xạ lên tim cao hơn ở nhóm xạ liều cao và đây là một trong những nguyên nhân quan trọng ảnh hưởng đến sống còn ở nhóm nhận liều xạ cao.

Các kĩ thuật xạ trị hiện đại

Xạ trị điều biến cường độ chùm tia (IMRT/VMAT) hiện được áp dụng rộng rãi trong điều trị ung thư phổi. Một số lo ngại đã đặt ra khi bắt đầu áp dụng kĩ thuật này, trong đó đáng kể là lo ngại vùng liều thấp khi thực hiện kĩ thuật này tăng lên, thể tích phổi lành nhận liều xạ (dù là liều thấp) sẽ tăng lên và nguy cơ viêm phổi do xạ sẽ cao hơn. Tuy nhiên, các dữ liệu sau đó đã chứng minh cho thấy xạ trị điều biến cường độ chùm tia cải thiện phân bố liều đáng kể, từ đó cải thiện

độc tính điều trị. Xạ trị điều biến cường độ chùm tia cũng góp phần cải thiện sống còn và chất lượng sống.

Tuy nhiên, xạ trị ung thư phổi là một thách thức với các bác sĩ xạ trị vì tính di động theo nhịp thở của khối u phổi. Trước đây, để đảm bảo việc phát tia xạ chính xác vào khối u, trường chiếu xạ trị phải mở rộng để đảm bảo xạ trị trúng khối u đang di động. Điều này làm tăng thể tích mô phổi lành bị xạ vào và tăng độc tính của điều trị. Với các phương tiện hiện đại, có thể theo dõi được sự di động lồng ngực và của khối u khi xạ, giúp việc phát tia chính xác, tránh phát tia vào mô lành kế cận.

Kĩ thuật điều trị áp dụng cho ca lâm sàng này là xạ trị cung tròn điều biến thể tích - VMAT kết hợp kiểm soát nhịp thở. Bệnh nhân được hướng dẫn hít thở sâu và giữ nhịp thở trong thời gian khoảng 20s, các thể tích xạ được xác định với hình ảnh mô phỏng khi bệnh nhân đang hít sâu nín thở. Khi xạ trị bệnh nhân cũng được theo dõi nhịp thở, và tia xạ phát ra khi bệnh nhân đang hít sâu và giữ nhịp thở, hay còn gọi là xạ trị hít sâu nín thở (Deep Inspiration Breath Hold). Kĩ thuật VMAT giúp giảm liều xạ lên mô phổi lành tim và các cơ quan lân cận, cải thiện sự phân bố liều vào khối u. Kết hợp với việc kiểm soát nhịp thở, giúp giảm thể tích phổi lành nằm trong thể tích đích, tăng tính chính xác của xạ trị. Tại Vinmec chúng tôi còn sử dụng hệ thống kiểm soát quang học bề mặt (OSMS Optical Surface Monitor System) giúp theo dõi sự di lệch trên bề mặt da bệnh nhân theo thời gian thực trong lúc đang xạ trị, nhằm tăng tính chính xác của chùm tia xạ giúp tăng chất lượng và hiệu quả điều trị. Trong thời

gian hóa xạ trị không ghi nhận độc tính điều trị độ 3 - 4, bệnh nhân có tình trạng viêm thực quản độ 2, nuốt đau nhẹ làm ảnh hưởng đến chế độ ăn. Bệnh nhân có triệu chứng của viêm phổi do xạ độ 2. Bệnh nhân có giảm bạch cầu và tiểu cầu trong quá trình hóa xạ trị độ 1.

3.2.3. Điều trị gì sau hóa xạ trị để cải thiện sống còn?

Có thể thấy mặc dù đã có rất nhiều cố gắng nhưng các nhà lâm sàng vẫn chưa giúp bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn này cải thiện đáng kể sống còn. Tỷ lệ sống còn sau 5 năm với hóa xạ trị đồng thời chỉ đạt được khoảng 15% - 20%.

Các phương pháp hóa trị cùng cố sau hóa xạ đồng thời cũng không chứng minh cho thấy cải thiện sống còn. Ở những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIA có thể phẫu thuật được sau hóa xạ trị đồng thời cho thấy phẫu thuật có cải thiện không đáng kể tỷ lệ sống còn toàn bộ, và một trong những lý do được các tác giả đưa ra liên quan đến biến chứng sau mổ cắt phổi (pneumonectomy) gây các vấn đề hô hấp cho bệnh nhân[10].

3.2.4. Vai trò của liệu pháp miễn dịch sau hóa xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III

Tính đến hiện tại, phác đồ điều trị chuẩn cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn III không phẫu thuật được có thể trạng khá là hóa xạ trị đồng thời. Kết quả vẫn còn chưa như mong đợi, chỉ khoảng 15 - 30% bệnh nhân đạt được sống còn sau 5%, với trung vị thời gian sống còn chưa khi nào vượt quá 28 tháng.

Liệu pháp điều trị ức chế thụ thể PD-1 và PD-L1 (immune checkpoint inhibitor

targeting programmed death 1 và programmed death ligand 1) cho thấy hiệu quả trong một số loại ung thư, trong đó có cả ung thư phổi không tế bào nhỏ. Durvalumab là kháng thể đơn dòng có ái lực và tính chọn lọc cao, gắn kết vào thụ thể PD-L1, ngăn không cho PD-L1 đến gắn kết và PD-1 và CD80, giúp lympho T sẽ nhận ra và tiêu diệt tế bào khối u.

Một số nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy quá trình hóa xạ trị có thể điều hòa tăng biểu hiện PD-L1 trên bề mặt khối u và việc khóa thụ thể này bằng thuốc có thể duy trì phản ứng miễn dịch kéo dài của cơ thể với tế bào khối u.

Nghiên cứu PACIFIC[11] là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên phase 3 đánh giá vai trò của nhóm thuốc ức chế PD-L1 durvalumab trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, không mổ được, bệnh không tiến triển sau hóa xạ trị đồng thời. Nghiên cứu này thực hiện trên những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được có thể trạng khá, ECOG 0-1. Bệnh nhân sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời với liều xạ 60 - 66Gy, nếu không tiến triển sẽ được phân nhóm ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm điều trị duy trì với durvalumab và nhóm chứng điều trị với giả dược, việc truyền thuốc sẽ được thực hiện trong vòng 42 ngày sau khi kết thúc xạ trị và kéo dài trong 12 tháng sau đó.

Theo kết quả mới nhất được công bố vào tháng 4/2022 sau thời gian theo dõi 5 năm, sống còn toàn bộ sau 5 năm đạt được 42,9% ở nhóm dùng durvalumab so với 33,4% ở nhóm giả dược, trong đó sống còn không bệnh tiến triển đạt 33% so với 19%[12].

Nghiên cứu này đã trở thành nghiên cứu then chốt và có thể giúp thay đổi điều trị tiêu chuẩn cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được.

Khi phân tích dưới nhóm ghi nhận durvalumab có lợi cho bệnh nhân về sống còn toàn bộ OS cho tất cả các nhóm bất kể tình trạng bộc lộ thụ thể PD-L1 ngoại trừ nhóm bệnh nhân có PD-L1 < 1%. Tuy nhiên durvalumab vẫn mang lại lợi ích về sống còn không bệnh tiến triển cho nhóm bệnh nhân này.

Về độc tính của phác đồ điều trị với durvalumab, độc tính độ 3 - 4 gặp ở 29% bệnh nhân. Trong đó độc tính độ 3 - 4 thường gặp nhất là viêm phổi (gặp ở 4,4% bệnh nhân điều trị với durvalumab và 3,8% bệnh nhân điều trị giả dược). Tiêu chảy cũng là một độc tính thường gặp tuy nhiên đa số ở grad 1 - 2.

Quay trở lại ca lâm sàng đã mô tả phía trên. Sau khi kết thúc liệu trình hóa xạ trị bệnh nhân được bắt đầu ngay với phác đồ điều trị hỗ trợ với thuốc kháng PD-L1 durvalumab. Trong thời gian điều trị bệnh nhân không ghi nhận độc tính nào độ 3 - 4. Bệnh nhân có tình trạng viêm phổi độ 2, chán ăn độ 1. Sau khi chấm dứt điều trị hỗ trợ với durvalumab, bệnh nhân được đánh giá đáp ứng bằng PET CT scan, so sánh kết quả với phim PET trước điều trị bệnh nhân được đánh giá đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đạt được đáp ứng hoàn toàn trong các nghiên cứu điều trị durvalumab sau hóa xạ trị đồng thời cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn III khá thấp. Trong nghiên cứu PACIFIC đáp ứng hoàn toàn sau phác đồ điều trị chỉ gặp ở 9/473 bệnh nhân. Do đó trường hợp đáp ứng

hoàn toàn này của chúng tôi được xem là ít gặp.

IV. KẾT LUẬN

Điều trị ung thư phổi giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng thực sự là một thách thức cho các bác sĩ ung thư học, cả bác sĩ xạ trị và bác sĩ hóa trị ung thư. Việc kết hợp hóa xạ trị là tiêu chuẩn điều trị cho những trường hợp ung thư phổi giai đoạn III không mổ được. Việc điều trị hỗ trợ sau khi kết thúc hóa xạ trị bằng nhóm thuốc kháng PD-L1 mở ra một cơ hội mới cho bệnh nhân, khi phác đồ này cho thấy cải thiện sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển. Ca lâm sàng được mô tả ở trên cho thấy bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị, dung nạp điều trị tốt. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị không nhiều ở các nghiên cứu, do đó ở trường hợp này hi vọng đây là tín hiệu tiên lượng thuận lợi cho bệnh nhân về mặt sống còn dù thời gian theo dõi chưa đủ lâu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bydder S.** The impact of case discussion at a multidisciplinary team meeting on the treatment and survival of patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Internal Medicine Journal* 39(2009) 838–848.
2. **Boxer, M.M., Vinod, S.K., Shafiq, J. and Duggan, K.J.** (2011), Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer?. *Cancer*, 117: 5112-5120.
3. **Curran WJ, Paulus R, et al.** Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452–1460.

4. **Aupérin A, Le Péchoux C, et al.** Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2181–2190.
5. **Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al.** Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007;25:1698–1704.
6. **Belani CP, Choy H, et al.** Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23:5883–5891
7. **Bradley JD, Paulus R, et al.** Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:187–199.
8. **Mauguen A, Le Péchoux C, et al.** Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30:2788–2797.
9. **Jegadeesh N, Liu Y, et al.** Evaluating Intensity-Modulated Radiation Therapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer.* 2016;17:398–405.
10. **Albain KS et al.** Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–86.
11. **Scott J. Antonia, M.D., Ph.D., Augusto Villegas, M.D et al.** Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.
12. **David R Spigel, Corinne Faivre – Finn et al.** Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1301-1311.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THẾ HỆ 2 AFATINIB TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Võ Thị Huyền Trang¹, Phạm Cẩm Phương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 2 Afatinib tại Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 59 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR giai đoạn tiến xa và di căn được điều trị bằng thuốc Afatinib tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 4/2021.

Kết quả nghiên cứu: 76,2% bệnh nhân đạt đáp ứng toàn bộ, 13,6% bệnh nhân ổn định bệnh; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 89,8%. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR thường gặp đạt 70,3% và ở nhóm hiếm gặp đạt 66,7%. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy (88,9%) và ban mụn trên da (87,1%) chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Không có bệnh nhân nào tử vong do tác dụng phụ không mong muốn.

Kết luận: Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV có đột biến gen EGFR điều trị bằng Afatinib cho tỷ lệ đáp ứng cao, dung nạp tốt.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR, Afatinib.

¹Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Huyền Trang

Email: bsubvohuyentrang@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR GENE MUTATION WITH THE 2ND GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITOR AFATINIB AT BACH MAI HOSPITAL

Objective: Evaluation of the results of first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with EGFR gene mutation with the 2nd generation tyrosine kinase inhibitor Afatinib at Bach Mai Hospital.

Patients and methods: 59 advanced and metastatic non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations were treated with afatinib at the Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital from January 2019 to April 2021.

Results: 76.2% of patients achieved a complete response, 13.6% of patients stabilized; disease control rate reached 89.8%. The response rate in the group of patients with common EGFR mutations was 70.3% and in the rare group was 66.7%. The most common adverse effects were diarrhea (88.9%) and acne skin rash (87.1%) mainly in grade 1 and grade 2. No patient died from unwanted side effects.

Conclusions: Patients with advanced stage non-small cell lung cancer with EGFR gene mutations treated with Afatinib have a high response rate and good tolerability.

Keywords: Non Small Cell Lung Cancer, EGFR, Afatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2020[1], ước tính có khoảng 2.2 triệu trường hợp mắc mới ung thư phổi, chiếm 11.4% tổng số các trường hợp mắc ung thư mới. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan, ước tính năm 2020 có hơn 23 000 ca mắc mới, chiếm 14.4% và hơn 16 700 ca tử vong, chiếm 18.4%[1]. Những năm gần đây, với những tiến bộ mới trong nghiên cứu con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào cũng như các đích phân tử nhất là 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 không tiến triển của những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn. Hơn nữa, tỷ lệ đột biến gen EGFR ở người châu Á chiếm tỷ lệ khá cao so với người châu Âu và châu Mỹ La tinh nên vai trò của các thuốc ức chế tyrosin kinase (TKIs) lại càng được khẳng định Afatinib là một trong những thuốc TKIs được chấp thuận trong điều trị ung thư phổi. Đây là thuốc TKIs thế hệ 2, được FDA Hoa Kỳ chấp thuận cho chỉ định điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa di căn có đột biến gen EGFR từ tháng 7/2013. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: **Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 2 Afatinib tại Bệnh viện Bạch Mai.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR giai đoạn tiến xa và di căn được điều trị bằng thuốc Afatinib tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 4/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN loại ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn IIIB và giai đoạn IV (AJCC 2018).

- Có đột biến EGFR loại nhạy cảm với thuốc Afatinib.

- Được điều trị bước một bằng Afatinib 40mg, uống 01 viên/ngày trong thời gian ít nhất 03 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG): 0, 1, 2.

- Tuổi ≥ 18 .

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đáp ứng một trong các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Có ung thư khác phổi 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.

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

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 cho các phân tích thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới bệnh nhân

Nhóm tuổi (n = 59)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình	62,0 ± 8,7
Nam	50,8%
Nữ	49,2%

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 62 tuổi, tỷ lệ nam/ nữ trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 1,03.

3.2. Lý do vào viện

Bảng 2. Lý do vào viện và vị trí di căn

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Vị trí di căn	Số bệnh nhân/ 59 bệnh nhân (n)
Ho kéo dài	10 (16,9%)	Màng phổi	12 (20,3%)
Ho ra máu	7 (11,8 %)	Phổi đối bên	21 (35,6%)
Đau ngực	20 (33,8 %)	Não	12 (20,3%)
Khó thở	9 (15,2 %)	Xương	21 (35,6%)
Gầy sút cân	7 (11,8 %)	Thượng thận	6 (10,2%)
Khác	6 (10,5 %)	Gan	7 (11,9%)
Tổng	59 (100 %)		

Nhận xét: Bệnh nhân vào viện với lý do đau ngực chiếm tỷ lệ cao nhất 33,8%, tiếp đến là ho kéo dài chiếm 16,9%, khó thở chiếm 15,2%. Tỷ lệ di căn xương và di căn phổi đối bên chiếm tỷ lệ cao nhất là 35,6%, tiếp đến là di căn màng phổi, di căn não chiếm 20,3%, tỷ lệ di căn thượng thận tỷ lệ thấp nhất chiếm 10,2%.

3.3. Xét nghiệm đột biến

Bảng 3. Xét nghiệm đột biến gen

Tình trạng đột biến EGFR	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đột biến xóa đoạn exon 19	25	42,4
Đột biến L858R trên exon 21	19	32,2
Đột biến G719X trên exon 18	4	6,8
Đột biến S768I trên exon 20	3	5,1
Đột biến L861Q trên Exon 21	3	5,1
Đột biến G719S trên exon 18	5	8,4
Tổng	59	100

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu đột biến xóa đoạn trên exon 19 là phổ biến nhất chiếm 42,4%, tiếp đến là đột biến L858R trên exon 21 chiếm 32,2%. Còn lại là các đột biến hiếm gặp.

3.4. Kết quả điều trị



Biểu đồ 1. Thời gian đến khi điều trị thất bại

Nhận xét: Thời gian sử dụng thuốc trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 12,5 tháng, thời gian ngắn nhất là 7,2 tháng, dài nhất là 27,5 tháng.

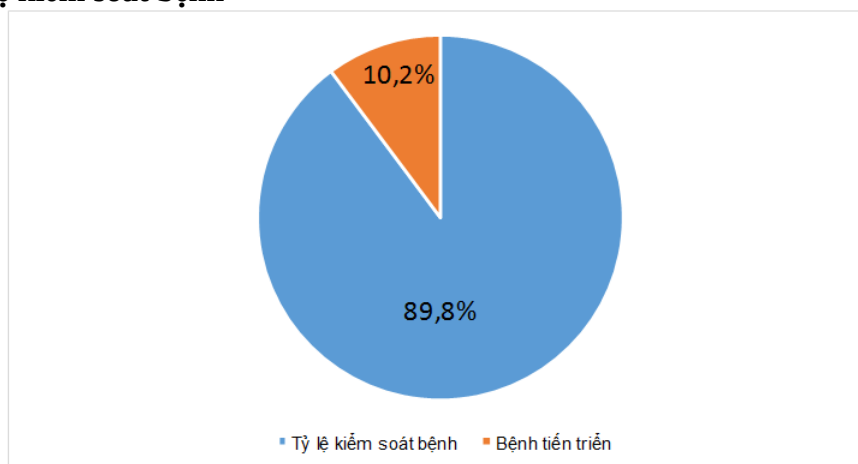
3.5. Đánh giá đáp ứng khách quan

Bảng 4. Đáp ứng khách quan

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	12	20,3
Đáp ứng một phần	33	55,9
Bệnh giữ nguyên	8	13,6
Bệnh tiến triển	6	10,2
Tổng	59	100

Nhận xét: 76,2% bệnh nhân đạt đáp ứng chung, trong đó đáp ứng hoàn toàn 20,3%, đáp ứng một phần 55,9%.

3.6. Tỷ lệ kiểm soát bệnh



Biểu đồ 2. Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 89,8%, có 10,2% bệnh nhân bệnh tiến triển.

3.7. Đáp ứng liên quan tới tình trạng đột biến gen EGFR

Bảng 5. Đáp ứng theo tình trạng đột biến gen EGFR

Yếu tố liên quan	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng	
	n	%	n	%		%
Đột biến thường gặp	35	79,5	9	20,5	44	100
Đột biến hiếm gặp	10	66,7	5	33,3	15	100
Tổng (N = 59)	45	76,2	14	23,8	59	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng trên nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR thường gặp là 79,5% với 35/44 bệnh nhân có đáp ứng. Tỷ lệ đáp ứng trên nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR hiếm gặp là 66,7%, với 10/15 bệnh nhân có đáp ứng.

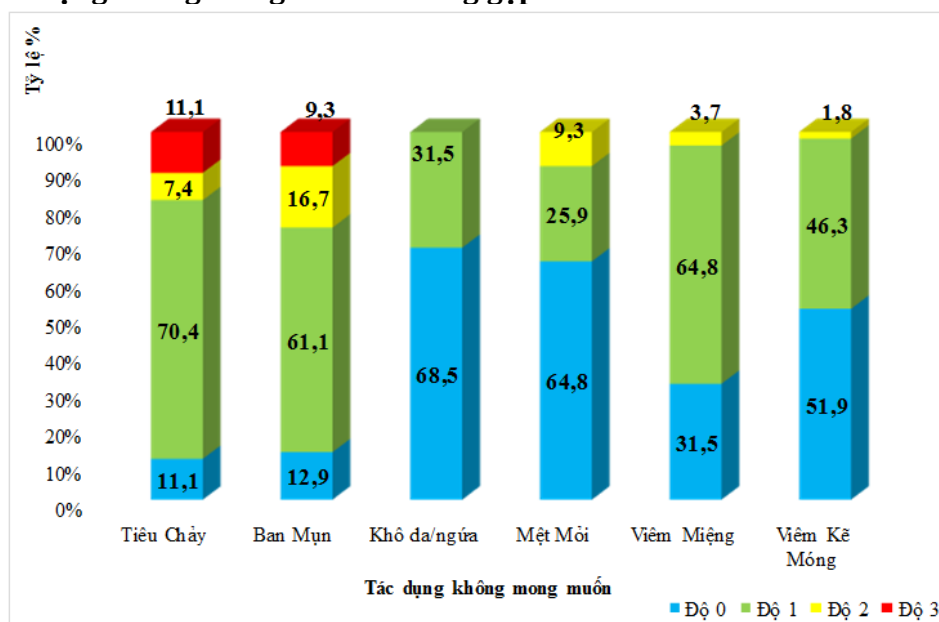
3.8. Đáp ứng liên quan tới nhóm đột biến EGFR thường gặp

Bảng 6. Tỷ lệ đáp ứng tại Exon 19 DEL và Exon 21 L858R

Yếu tố liên quan	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Đột biến Exon 19 DEL	22	88	3	22	25	100	0,406
Đột biến Exon 21 L858R	13	68,4	6	31,6	19	100	
Tổng (N = 44)	35	79,5	9	20,5	44	100	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng tại vị trí đột biến Exon 19 DEL là 88% cao hơn tại Exon 21 L858R (68,4%) là có sự khác biệt, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,406$.

3.9. Tác dụng không mong muốn thường gặp



Biểu đồ 4. Tác dụng không mong muốn thường gặp

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy với 88,9% tiếp đến là ban da dạng mụn chiếm 87,1%, viêm kẽ móng chiếm 46,3%. Đa số các tác dụng phụ đều ở độ 1, và độ 2.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 59 bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV có đột biến gen EGFR được điều trị bằng thuốc Afatinib. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 62 tuổi, và nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm từ 51 đến 70 tuổi, chiếm tỷ lệ 71,2%. Tỷ lệ nữ là 49,2% nam là 50,8%. Các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận rằng, nam giới có tỷ lệ mắc UTP cao hơn nữ giới. Tỷ lệ nam/nữ dao động từ 2,5 - 4/1. Nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy số bệnh nhân nam nhiều hơn nữ nhưng không quá chênh lệch. Điều này có thể giải thích do nữ giới có tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn ở nam giới, đặc biệt là nhóm nữ không hút thuốc, phổ biến tại các nước phương Đông trong đó có Việt Nam[3]. Biểu hiện lâm sàng của ung thư phổi rất đa dạng. Các triệu chứng giai đoạn đầu của ung thư phổi rất nghèo nàn, ít đặc hiệu. Do đó bệnh nhân thường đi khám khi đã có triệu chứng, trong nghiên cứu của chúng tôi lý do đến khám phổ biến nhất là đau ngực chiếm 33,8%, tiếp theo là ho kéo dài 16,9% và ho ra máu chiếm 11,8%. Khi phân tích các đặc điểm di căn cho thấy: di căn phổi đối bên gặp nhiều nhất với 21 bệnh nhân chiếm 35,6%, các vị trí thường gặp tiếp theo là di căn xương với tỷ lệ 35,6% tiếp đến là di căn màng phổi chiếm 20,3%. Kết quả này tương đương với tỷ lệ gặp di căn của một số nghiên cứu của Lê Thu Hà với tỷ lệ di căn phổi, màng phổi và xương vẫn là phổ biến nhất với

các tỷ lệ lần lượt là 49,4%, 46,5% và 43%[4]. Các vị trí di căn ít gặp hơn trong nghiên cứu này gồm có não (18,5%), gan (13,0%), thượng thận (16,7%). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 25 bệnh nhân mang đột biến gen thường gặp là exon 19 DEL chiếm tỷ lệ 42,4% và exon 21 L858R chiếm tỷ lệ 32,2%. Không có trường hợp bệnh nhân nào mang đột biến gen trên cả 2 exon 19 và 21. Kết quả này tương tự như kết quả của nhiều nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Lê Thu Hà cho thấy tỷ lệ đột biến gen của exon 19 là 67,1%[4]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh và Tạ Thành Văn (2014) cho thấy tỷ lệ đột biến của exon 19 là cao nhất, chiếm 53,2%. Theo nghiên cứu Pioneer tỷ lệ đột biến gen EGFR tại Việt Nam là 64,2% trong đó 47,8% là đột biến tại exon 19 và 45,1% có đột biến tại exon 21, còn lại là các đột biến hiếm gặp khác Tỷ lệ đột biến gen EGFR gặp cao hơn ở Châu Á, ở nhóm ung thư biểu mô tuyến, nữ giới và ko hút thuốc[3]. Việc đánh giá điều trị dựa vào theo dõi lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm cận lâm sàng và cách đánh giá dựa theo tiêu chuẩn Recist 1.1. Cũng giống như việc đánh giá điều trị hóa chất với ung thư phổi, đánh giá hiệu quả điều trị Afatinib được đánh giá thông qua tỷ số kiểm soát bệnh (tỷ lệ đáp ứng + tỷ lệ bệnh giữ nguyên). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 59 bệnh nhân, thì tỷ lệ đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất với 33 bệnh nhân (55,9%), 8 bệnh

nhân bệnh giữ nguyên (13,6%), 12 bệnh nhân bệnh đáp ứng hoàn toàn (20,3%), 6 bệnh nhân bệnh tiến triển (10,2%). Qua đó giúp xác định: Tỷ lệ bệnh đáp ứng với điều trị (bệnh đáp ứng hoàn toàn + đáp ứng một phần) là 76,2%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn + đáp ứng một phần + bệnh giữ nguyên) là 89,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu LUXLUNG 3, LUXLUNG 6 và LUXLUNG 7 với tỷ lệ đáp ứng (ORR) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) lần lượt là 56% và 90%[5]; 67% và 93%[6]; 70% và 91,3%. Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu ngoài đời thực về tỷ lệ đáp ứng (ORR) như nghiên cứu của tác giả Liang và CS (2018) là 69,5%[7]; nghiên cứu của Liu và CS (2017) là 71,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đáp ứng của nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR thường gặp đạt 79,5%. Trong đó nhóm bệnh nhân có vị trí đột biến ở exon 19 DEL có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm bệnh nhân có vị trí đột biến ở exon 21 L858R (88% so với 68,4%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,406$. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu LUXLUNG 3, 6, 7 với tỷ lệ đáp ứng lần lượt 56%, 67%, 70%. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự như tác giả Lê Thu Hà (2017)[4] khi tỷ lệ đáp ứng với bệnh nhân có đột biến gen exon 19 cao hơn đột biến gen exon 21 (42,6% so với 29%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,157$ [8]. Trên thế giới kết quả nghiên cứu

LUXLUNG 7 về tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có vị trí đột biến exon 19 DEL và exon 21 L858R cũng cho kết quả tương tự với kết quả lần lượt là 75% và 69%. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 15 bệnh nhân đột biến gen EGFR hiếm gặp. Trong đó số bệnh nhân có đáp ứng là 10 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 66,7%. Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Yang và CS (2015). Nhìn chung khi phân tích các tác dụng không mong muốn của Afatinib thường gặp nhất là các độc tính đường tiêu hóa, trên da, niêm mạc và do thuốc thải trừ qua gan, thận nên cũng cần lưu ý các tác dụng phụ lên 2 cơ quan này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy tác dụng không mong muốn hay gặp nhất khi điều trị Afatinib là tiêu chảy chiếm tỷ lệ 88,9% ở tất cả các độ, trong đó độ 3 chiếm 11,1%, không gặp độ 4. Ban da dạng mụn chiếm tỷ lệ 87,1% trong đó độ 3 chiếm 9,3%, không gặp độ 4. Tác dụng không mong muốn khác như khô da, mệt mỏi, viêm miệng và viêm kẽ móng chiếm tỷ lệ lần lượt là: 31,5%, 38,8%, 27,8%, 68,5% và 48,1%. Các tác dụng không mong muốn hầu hết ở mức độ nhẹ, độ III và IV là rất ít gặp. Như vậy, nhìn chung điều trị bằng Afatinib cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ là an toàn, ít tác dụng phụ.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng chung toàn bộ là 76,2%; bệnh giữ nguyên là 13,6%; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 89,8%. Tác dụng không mong

muốn thường gặp nhất là tiêu chảy (88,9%) và ban mụn trên da (87,1%) chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Không có bệnh nhân nào tử vong do tác dụng phụ không mong muốn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. và cộng sự.** (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 144(8), 1941–1953.
2. **Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn, và CS.** Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010,. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* số 2, 7.
3. **Mai Trọng Khoa, Ngô Thùy Trang, Nguyễn Thị Lan Anh và CS** (2016), Nghiên cứu tiến cứu, dịch tễ học phân tử, đánh giá tình trạng đột biến gen EGFR ở các bệnh nhân Việt Nam mắc ung thư phổi dạng biểu mô tuyến, giai đoạn tiến triển. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2/2016, 30-36.
4. **Lê Thu Hà, Trần Văn Thuấn** (2016). Đáp ứng thuốc erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, *Tạp chí Y học thực hành*, 993, 53-55.
5. **Kato T., Yoshioka H., Okamoto I. và cộng sự.** (2015). Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Sci*, 106(9), 1202–1211.
6. **Wu Y.-L., Zhou C., Hu C.-P. và cộng sự.** (2014). Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(2), 213–222.
7. **Liang S.-K., Lee M.-R., Liao W.-Y. và cộng sự.** (2018). Prognostic factors of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a real-world, large cohort study. *Oncotarget*, 9(34), 23749–23760.
8. **Lê Thu Hà.** Đánh giá hiệu quả của thuốc Erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn, *Nghiên cứu sinh tiến sĩ năm 2017, đại học Y Hà Nội.*
9. **Yang J.C.-H., Sequist L.V., Geater S.L. và cộng sự.** (2015). Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 16(7), 830–838.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN IV BẰNG OSIMERTINIB BƯỚC 1 TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Đặng Văn Khiêm¹, Phương Ngọc Anh¹, Cấn Xuân Hạnh¹,
Đinh Ngọc Việt¹, Hoàng Thị Bích Việt¹

TÓM TẮT

Mục tiêu:

(1) Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển.

(2) Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Mô tả, hồi cứu, tiến cứu 21 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR dương tính từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 8 năm 2022 được điều trị bước 1 tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Kết quả: Tuổi trung bình là: $63,6 \pm 10,6$ tuổi trong đó trẻ nhất là 40 tuổi và cao nhất là 85 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 1,1/1; triệu chứng vào viện phổ biến nhất là ho với 13 bệnh nhân. Vị trí di căn phổ biến nhất là màng phổi với 12 trường hợp. Đột biến exon 19 phổ biến hơn, tỷ lệ gặp đột biến exon 19/ exon 21 là 14/6, có 1 trường hợp xuất hiện T790M ngay từ đầu. Đáp ứng điều trị (ORR) là 80,9%, trong đó chủ yếu là đáp ứng một phần với 66,7%. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình là $17,3 \pm 3,0$ tháng, PFS trung vị là 14,2 tháng, trong đó nhỏ nhất là 2,8 tháng và cao nhất là 32,7 tháng. Điều trị phổi hợp phổ biến nhất là thuốc chống hủy xương (Zoledronic acid) với 8 bệnh nhân. Ghi nhận tác

dụng phụ thì nổi ban trên da chiếm tỉ lệ cao nhất với 43,9% trong đó chủ yếu là độ I. Trên chức năng gan thận thì tăng men gan với 5 bệnh nhân chiếm 23,8%, trong đó chỉ là tăng độ I, không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng phụ độ III và IV cho tất cả các tác dụng phụ được ghi nhận.

Kết luận: Điều trị thuốc nhắm trúng đích Osimertinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen dương tính cho tỷ lệ đáp ứng cao: 80,9%, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị là 14,2 tháng. Tác dụng phụ ghi nhận thường mức độ nhẹ. Ngoài ra thuốc sử dụng đường uống, dễ sử dụng, an toàn cho người bệnh. Do vậy, nên điều trị thuốc Osimertinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen dương tính nhạy cảm với thuốc nhất là với bệnh nhân lớn tuổi hay toàn trạng không cho phép điều trị hóa trị toàn thân.

Từ khóa: Osimertinib, Tagrisso, Ung thư phổi, đột biến gen EGFR, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, tác dụng không mong muốn.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULT OF TREATMENT ADENOCARCINOMA LUNG CANCER PATIENTS STAGE IV AT LINE 1 BY OSIMERTINIB AT NATIONAL LUNG HOSPITAL

Objectives:

(1) To evaluate the rate of response and the period time of progression-free survival.

(2) To evaluate side effects of Osimertinib.

¹Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Phương Ngọc Anh

Email: phuongngocanhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Target population and method: Cross-sectional descriptive study 21 adenocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations patients at National Lung Hospital, from December 2019 to August 2022.

Results: The mean of age is: $63,6 \pm 10,6$ age, the youngest is 40 and the oldest is 85 age, female/ male is 1,1/1, the most common symptom is cough with 13 patients. the most common location metastasis is pleural with 12 patients. EGFR mutations at exon 19 is the common than at exon 21 with rate 14/6, one patient harbor T790M mutation. Overall response rate (ORR) is 80,9% with 66,7% is partial response. The mean progression-free survival is $17,3 \pm 3,0$ months, median PFS is 14,2 months with minimum is 2,8 months and maximum is 32,7 months. The most common treatment accompanied is Zoledronic acid with 8 patients. Recording side effects, rash on skin is the most common with rate is 43,9%, most of them are grade I. Side effects with increasing aspartat transaminase and alanin transaminase grade I with 5 patients (23,8%) and all side effects: No patients with grade III or grade IV.

Conclusion: Treatment by target drug as Osimertinib with patients adenocarcinoma lung cancer stage IV harboring EGFR mutations has high overall response rate: 80,9%, median progression-free survival is 14,2 months. Side effects are often mild. So with adenocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations, we should treatment by Osimertinib, special in old patients, who has not good performance status, can not treatment with chemotherapy.

Keywords: Osimertinib, Tagrisso Lung cancer, EGFR mutations, Progression-free survival, side effects, Overall survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ cao trong ung thư và tỷ lệ tử vong cao, tiên lượng kém. Phần lớn ung thư phổi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi đã có di căn. Điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn có nhiều tiến bộ với sự ra đời ngày càng nhiều các phương pháp do sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật giúp ta hiểu sâu hơn về bản chất ung thư. Từ những năm đầu thế kỉ 21, nhiều loại đột biến gen liên quan tới ung thư phổi được tìm thấy, nhiều thuốc đích phân tử đã được áp dụng và cho nhiều kết quả tích cực.

Thụ thể các yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được biết đến là một đích phân tử quan trọng trong điều trị ung thư phổi. Đột biến gen EGFR được chứng minh có vai trò trong sinh bệnh học và dự báo đáp ứng điều trị với các thuốc ức chế thụ thể tyrosin kinase của EGFR. Đây là một đích được sử dụng phổ biến nhất.

Osimertinib là thuốc dùng đường uống ức chế tyrosin kinase receptor (TKI) thế hệ 3 của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được chứng minh đem lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR với một loạt thử nghiệm lâm sàng AURA3, FLAURA, AURA4 cho thấy lợi ích sống thêm không bệnh tiến triển rất khả quan.

Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, thuốc đích Osimertinib được sử dụng từ khi thuốc bắt đầu có ở Việt Nam nhưng hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc trên đối tượng này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm hai mục tiêu:

1. *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển.*
2. *Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Gồm 21 bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 8 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu, tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu: Chọn mẫu có chủ đích.

2.2.3. Các bước tiến hành

a. Thu thập thông tin chẩn đoán và trước điều trị.

b. Thu thập thông tin trong và sau điều trị.

- Đánh giá đáp ứng khách quan.
- Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.
- Đánh giá các tác dụng không mong muốn.

Đánh giá độc tính trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn độc tính của NCI phiên bản 2.0.

2.3. Phương pháp xử lý, phân tích số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm		Đặc điểm	
		N	%
Tuổi	≤ 40	1	4,8
	41 - 60	7	33,3
	61 - 80	11	52,4
	> 80	2	9,5
	Tổng	21	100
Giới	Nam	10	47,6
	Nữ	11	52,4
	Tổng số	21	100
Triệu chứng		N	%
Triệu chứng tại cơ quan hô hấp	Ho	13	61,9
	Khó thở	5	23,8
	Đau ngực	8	38,1
Triệu chứng toàn thân	Sốt	1	4,76
	Không triệu chứng	5	23,8
	Chán ăn, gầy sút	16	76,2
Triệu chứng di căn hạch, di căn xa	Hạch ngoại vi	2	9,5
	Cơ quan khác	9	42,9
Đặc điểm		N	%
Vị trí khối u	Thùy trên phải	2	9,5
	Thùy giữa phải	2	9,5
	Thùy dưới phải	5	23,8

	Thùy trên trái	4	19,0
	Thùy dưới trái	6	28,6
	Không xác định	2	9,5
Đặc điểm di căn	Phổi đối bên	9	42,9
	Màng phổi	12	57,1
	Hạch N0	4	19,0
	Hạch N1	1	4,8
	Hạch N2	11	52,4
	Hạch N3	5	23,8
	Não	8	38,1
	Gan	3	14,3
	Xương	7	33,3
Tình trạng đột biến gen EGFR	Đột biến exon 19	14	66,7
	Đột biến exon 21	6	28,6
	Đột biến T790M	1	4,7

Nhận xét: Tuổi trung bình là: 63,6 tuổi, trong đó trẻ tuổi nhất là 40 tuổi và cao nhất là 85 tuổi. Trong đó chủ yếu là nhóm 41 - 80 tuổi chiếm 85,7%. Giới: tỷ lệ nữ/nam, tỉ lệ 1,1/1. Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất tại cơ quan hô hấp là ho với 13 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 61,9%. Triệu chứng toàn thân thì chán ăn, gầy sút là biểu hiện hay gặp nhất.

Vị trí khối u phân bố giữa 2 phổi trong đó có 9 trường hợp bệnh nhân u bên phải và

10 bên trái. Cơ quan di căn phổ biến nhất là màng phổi đối với 12 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 57,1% sau đó lần lượt đến phổi đối bên, não, xương... Phân bố tình trạng đột biến gen đột biến exon 19 chiếm tỉ lệ cao với 66,7%.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng điều trị

• Đáp ứng điều trị và các phương pháp điều trị phối hợp

		Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	3	19,0
	Đáp ứng một phần	14	66,7
	Bệnh giữ nguyên	4	14,3
	Bệnh tiến triển	0	0
	Tổng	21	100
Điều trị phối hợp	Xạ trị toàn não	2	9,5
	Xạ phẫu não	2	9,5
	Thuốc chống hủy xương	8	38,1

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng điều trị (ORR) là khá cao với 17 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 80,9% trong đó chủ yếu là đáp ứng 1 phần. Điều trị phối hợp thì nhiều nhất là thuốc chống hủy xương với 8 bệnh nhân.

- Tương quan giữa đáp ứng điều trị với một số yếu tố

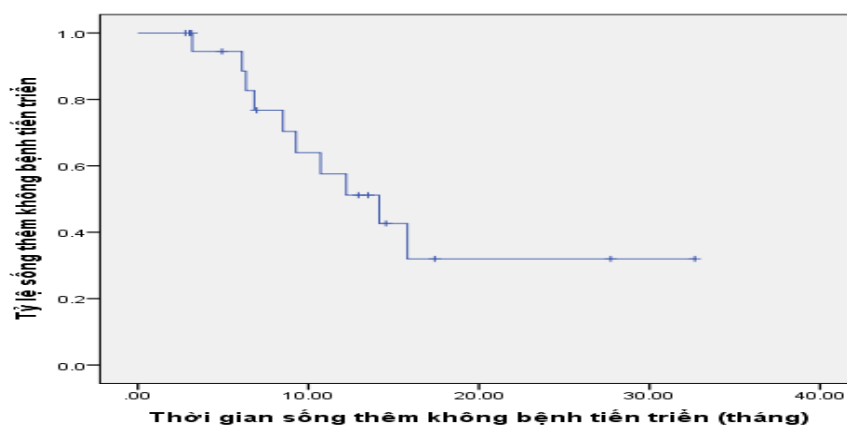
Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		P
		N	%	N	%	N	%	
Yếu tố liên quan	Giới							
	Nam	8	80	2	20	10	100	0,916
	Nữ	9	81,8	2	18,2	11	100	
Đột biến gen EGFR	Exon 19	12	85,7	2	14,3	14	100	0,329
	Exon 21	4	66,7	2	33,3	6	100	

Nhận xét: Qua việc phân tích tương quan giữa các yếu tố: giới, loại đột biến gen với việc có hay không đáp ứng điều trị với thuốc Osimertinib cho thấy 2 yếu tố này là khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

- Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Thời gian sống bệnh không tiến triển	Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
	17,2 ± 3,0	14,2	2,8	32,7



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện thời gian PFS của nhóm bệnh nhân điều trị Osimertinib

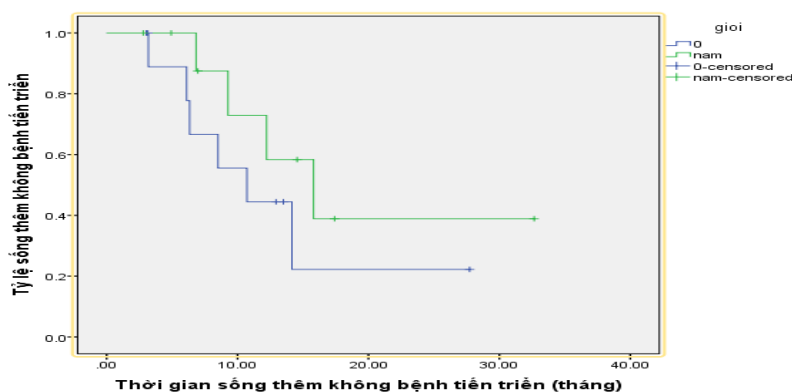
Nhận xét: Biểu đồ cho thấy tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian. Theo đó PFS trung vị là 14,2 tháng.

- Tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với một số yếu tố

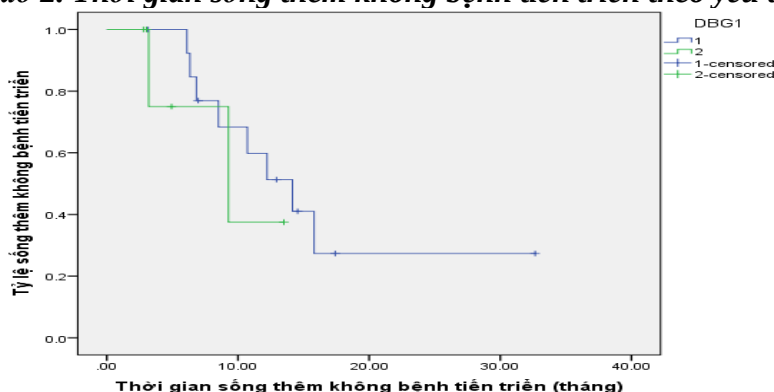
Đặc điểm		N	PFS (tháng)			P
			Min	Max	Trung vị	
Giới	Nam	10	2,8	32,7	10,7	0,295
	Nữ	11	3,0	27,7	15,8	
Loại đột biến gen	Exon 19	14	3,2	32,7	14,2	0,487
	Exon 21	6	2,8	13,03	9,3	

Nhận xét: Qua việc phân tích tương quan giữa các yếu tố: giới, loại đột biến gen với thời gian sống thêm không bệnh tiến triển khi điều trị với thuốc Osimertinib cho thấy: Giới, loại đột biến gen là các yếu tố thống kê tạo ra sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

• Biểu đồ Kaplan-Meier đánh giá các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh tiến triển



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo yếu tố giới



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo đột biến gen

3.3. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hạ huyết sắc tố	19	90,5	2	9,5	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu	20	95,2	1	4,8	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu trung tính	20	95,2	1	4,8	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	16	76,2	5	23,8	0	0	0	0	0	0
Nổi ban da	12	57,1	8	38,1	1	4,8	0	0	0	0
Khô da	19	90,5	2	9,5	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	20	95,2	1	4,8	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Đánh giá tác dụng không mong muốn: Trên hệ huyết học các tác dụng phụ khá nhẹ nhàng; trên chức năng gan - thận thì gặp nhiều nhất là tăng men gan với 5 bệnh nhân (23,8%) trong đó tất cả đều là độ 1; trên da thì nổi ban là triệu chứng hay gặp nhất chiếm 42,9%.

IV. BÀN LUẬN

Osimertinib là thuốc ngấm trúng đích EGFR thế hệ 3, đã được chứng minh vai trò điều trị với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR dương tính thông qua một loạt nghiên cứu nổi bật: AURA3[1], FLAURA[2] hay ADAURA[3] dựa theo kết quả nghiên cứu này Osimertinib đã được cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép chỉ định sử dụng cho những bệnh nhân có đột biến T790M[4], bước 1 cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR[5] hoặc nhóm bệnh nhân giai đoạn IB - IIIA sau phẫu thuật có đột biến gen EGFR(+)[6]. Hiện nay, Osimertinib cũng là thuốc duy nhất được FDA cấp phép sử dụng cho nhóm bệnh nhân có đột biến gen T790M. Quần thể bệnh nhân nghiên cứu gồm các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR là yếu tố đã được chứng minh giúp tăng đáp ứng với Osimertinib. Tỷ lệ đáp ứng bệnh cao đạt chiếm 80,9%, tỷ lệ này tương tự kết quả nghiên cứu FLAURA với 80% số bệnh nhân nhánh điều trị Osimertinib có đáp ứng. Một điều thú vị cho thấy hiệu quả của thuốc là trong nghiên cứu này chỉ có 4 bệnh nhân không được đánh giá có đáp ứng nhưng cả 4 bệnh nhân này đều giữ được bệnh ở mức bệnh ổn định và đến thời điểm kết thúc nghiên cứu chưa có bệnh nhân nào trong nhóm này bị đánh giá bệnh tiến triển. Khi so với các nhóm thuốc TKI thế hệ 1 thì ưu thế lại càng thấy rõ ràng với 1 trường hợp bệnh nhân có đột biến T790M ngay khi bắt đầu điều trị với mức đánh giá đáp ứng được đánh giá là hoàn toàn và cho đến thời điểm kết

thúc nghiên cứu thời gian PFS là 27,7 tháng và chưa có dấu hiệu bệnh tiến triển. Phân tích dưới nhóm 2 yếu tố: Loại đột biến gen (L858R trên exon 21 và Del trên exon 19) và giới cho thấy 2 yếu tố này không làm ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng với mức có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Thời gian bệnh không tiến triển trung vị trong nghiên cứu là 14,2 tháng, kết quả này thấp hơn so với kết quả PFS của nghiên cứu FLAURA là 18,9 tháng nhưng theo chúng tôi lại khá phù hợp: thứ nhất là ngay trong nghiên cứu FLAURA thì với nhóm dân số châu Á thì PFS trung vị chỉ là 16,5 tháng[7], thứ hai có lẽ là do thời gian nghiên cứu theo dõi của chúng tôi chưa đủ dài và số lượng bệnh nhân còn khiêm tốn nên thời gian PFS trung vị chưa đầy đủ. Khi phân tích dưới nhóm các yếu tố ảnh hưởng đến PFS: giới, loại đột biến gen (L858R với Del exon 19) thì cho thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu này, tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là nổi ban chiếm tỉ lệ 43,9% nhưng chủ yếu là độ I, ít gây ảnh hưởng đến cuộc sống sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân. Tác dụng trên hệ huyết học và chức năng gan thì nhiều nhất là tăng men gan với 23,8%, nhưng chỉ là tăng độ I, không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng độ III và IV cũng như không cần can thiệp gì.

Qua những đặc điểm trên khẳng định rõ ràng hơn hiệu quả của thuốc Osimertinib trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn.

V. KẾT LUẬN

Osimertinib là thuốc kháng Tyrosin kinase cho tỷ lệ đáp ứng cao đồng thời có ý nghĩa kéo dài PFS với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn, đặc biệt khi so sánh với các thuốc thế hệ 1 thì lợi ích trên các bệnh nhân có đột biến T790M là rất rõ rệt. Ngoài hiệu quả rõ ràng thì đường dùng qua đường uống thuận lợi, an toàn cho người bệnh đồng thời tránh được các độc tính tích lũy, nên điều trị bằng Osimertinib là liệu pháp rất triển vọng cho bệnh nhân, đặc biệt bệnh nhân lớn tuổi hoặc có thể trạng kém không cho phép hóa trị toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. và cộng sự. (2017). Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376(7), 629–640.
2. Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. và cộng sự. (2018). Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378(2), 113–125.
3. Wu Y.-L., Tsuboi M., He J. và cộng sự. (2020). Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383(18), 1711–1723.
4. **FDA Approves Tagrisso (osimertinib) for EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.** *Drugs.com*, <<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-tagrisso-osimertinib-egfr-t790m-mutation-positive-non-small-cell-lung-cancer-4297.html>>, accessed: 29/09/2022.
5. **FDA Approves Tagrisso (osimertinib) as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer.** *Drugs.com*, <<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-tagrisso-osimertinib-first-line-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer-4727.html>>, accessed: 24/09/2022.
6. **Tagrisso Approved in the US for the Adjuvant Treatment of Patients with Early-Stage EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer.** *Drugs.com*, <<https://www.drugs.com/newdrugs/tagrisso-approved-us-adjuvant-patients-early-stage-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer-5411.html>>, accessed: 29/09/2022.
7. Onoi K., Kaneko Y., và Uchino J. (2019). Osimertinib in first line setting: for Asian patients. *Transl Lung Cancer Res*, 8(4).

AFATINIB ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR

Nguyễn Minh Hải¹, Phạm Văn Luận¹,
Nguyễn Văn Sơn¹, Thi Thị Duyên¹, Bùi Thị Thanh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mục tiêu nghiên cứu là đánh giá kết quả điều trị bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính bằng Afatinib.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, có đột biến gen EGFR dương tính được điều trị bước 1 bằng thuốc Afatinib, theo dõi và đánh giá đáp ứng mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), tỉ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tiêu chuẩn phụ là thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tác dụng không mong muốn.

Kết quả: Tỉ lệ đáp ứng khách quan là 92,6%, trung vị PFS 14 tháng, trung vị OS 20 tháng, tỉ lệ OS ước tính 1 năm và 2 năm lần lượt là 93,3% và 39,1%. Trung vị PFS ở bệnh nhân không có di căn não là 14 tháng, dài hơn ở bệnh nhân di căn não (12 tháng), $p > 0,05$. Trung vị PFS ở bệnh nhân mang đột biến gen nhạy thuốc là 14 tháng, dài hơn bệnh nhân mang đột biến hiếm (11 tháng), $p > 0,05$; trung vị OS ở bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 32 tháng, dài hơn trung vị OS ở bệnh nhân mang đột biến điểm

L858R và đột biến hiếm lần lượt là 20 tháng và 17 tháng, $p > 0,05$. Tác dụng không mong muốn gặp ở 82,9% bệnh nhân, chủ yếu là nổi ban (80,5%) đều là độ 1, độ 2. Có 5% bệnh nhân bị tiêu chảy độ 3.

Kết luận: Afatinib có hiệu quả tốt trong điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR, đặc biệt, thời gian sống thêm toàn bộ có xu hướng dài hơn ở nhóm bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn ở exon 19.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen EGFR, Afatinib bước một.

SUMMARY

AFATINIB AS A FIRST LINE THERAPY IN ADVANCED STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH EGFR MUTATIONS

Background: The purpose was to evaluate the result of Afatinib as a first line therapy in advanced stage non-small cell lung cancer patients who have EGFR positive mutations.

Patients and methods: This was a prospective study, 41 patients with advanced stage non-small cell lung cancer with EGFR positive mutations were treated by Afatinib as a first line treatment, they were followed and evaluated every 3 months or when they have symptoms of progressive disease. The main endpoints were the Objective Response Rate (ORR) and Progression-Free Survival (PFS), the secondary endpoints were Overall survival (OS) and adverse events.

¹Khoa Nội Hô hấp – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Luận

Email: drluan108@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Results: The ORR was 92,6%, the median PFS was 14 months, and the median OS was 20 months. The estimated 1-year and 2-year OS rates are 93.3% and 39.1%, respectively. Median PFS in patients without brain metastases was 14 months, longer than in patients with brain metastases (12 months), $p > 0.05$. Median PFS in patients harboring activating EGFR mutations was 14 months, longer than in patients with uncommon mutations (11 months), $p > 0.05$; Median OS in patients carrying the exon 19 deletion mutation was 32 months, longer than the median OS in patients with EGFR mutation of L858R and uncommon mutations at 20 months and 17 months, respectively, $p > 0.05$. Adverse effects were seen in 82.9% of patients, mainly rash (80,5%), but all of them were grade 1, grade 2. There were 5% of patients had grade 3 diarrhea.

Conclusion: Afatinib was an effective option to treatment in patients with advanced stage non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Especially, overall survival tended to be longer in patients carrying exon 19 deletion mutation.

Keywords: non-small cell lung cancer, EGFR mutations, Afatinib first line.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Với những bước tiến vượt bậc trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi nói chung và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) nói riêng, tỉ lệ sống còn 5 năm của bệnh nhân (BN) ung thư phổi đã có những thay đổi đáng kể. Các BN được điều trị đích hoặc điều trị miễn dịch, tỉ lệ sống còn 5 năm khoảng 15 – 50% tùy thuộc vào loại dấu ấn sinh học[1]. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm trên Thế giới cho thấy, bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính đáp ứng tốt với các thuốc ức chế Tyrosin Kinase

(TKIs), trong đó TKIs thế hệ 2 Afatinib cũng có hiệu quả tốt hơn so với hóa trị ở nhóm BN này với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11 – 14 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ 23,2 – 28,2 tháng[2],[3]. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu đời thực ở các nước trong khu vực châu Á cho thấy, Afatinib mang lại hiệu quả điều trị tốt cho các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR với trung vị PFS chung là 11,8 – 19,1 tháng[4-6]. Đồng thời các nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, Afatinib cho hiệu quả tốt với các đột biến hiếm với trung vị PFS 11 – 19,7 tháng[7],[8]. Tại Việt Nam, các TKIs đã được sử dụng trong điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính, trong đó các TKIs thế hệ 1 và 2 vẫn là lựa chọn được ưu tiên hơn cả. Do đó, việc nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các TKIs trên bệnh nhân người Việt Nam là rất quan trọng. Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả của Erlotinib, Gefitinib trong điều trị bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại Việt Nam, tuy nhiên số lượng nghiên cứu về hiệu quả của Afatinib còn chưa nhiều và các nghiên cứu này đều là nghiên cứu hồi cứu[9],[10]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu là đánh giá kết quả điều trị bước 1 bằng Afatinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

41 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được điều trị đích bước 1 bằng thuốc Afatinib tại Khoa Nội Hô hấp – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1 năm 2019 đến 31 tháng 12 năm 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- + Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IIIC và IV theo phân loại giai đoạn phiên bản 8 của AJCC.
- + Bệnh nhân trên 18 tuổi.
- + Chưa được điều trị hóa chất trước đó.
- + Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm chốt số liệu.

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- + Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I – IIIA.
- + Bệnh nhân có bất cứ bằng chứng nào về dị ứng nặng với thuốc Afatinib.
- + Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện.

2.3. Các bước tiến hành

- Bệnh nhân được khám và chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR dương tính.

Thực hiện điều trị Afatinib bước 1.

2.4. Theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị:

- Thuốc điều trị: Afatinib (Giotrif) liều khởi đầu có thể 40mg, 30mg, mỗi ngày uống 1 viên.
- 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). Các bệnh nhân kháng thuốc Afatinib được xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để xác định các đột biến kháng thuốc. Sau đó, bệnh nhân sẽ được điều trị bằng thuốc thích hợp.

- Đánh giá về tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Mỹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) phiên bản 4.03 – 2010.

- 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 06 năm 2022.

2.5. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị

- Tiêu chuẩn chính: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression-Free Survival - PFS), tỉ lệ đáp ứng khách qua (Objective Response Rate - ORR).

- Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỉ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate), tỉ lệ sống thêm tại các điểm 12 tháng, 24 tháng sau điều trị và tác dụng không mong muốn.

2.5. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. 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**3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu****Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Các đặc điểm	Số lượng (n = 41)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình	62,3 ± 9,8 (33 - 75)	
≥ 60	28	68,3
< 60	13	31,7
Giới		
Nam	31	75,6
Nữ	10	24,4
Hút thuốc		
Có	27	65,9
Không	14	34,1

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 62,3 tuổi, cao nhất là 75 tuổi, thấp nhất là 33 tuổi, đa số bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 68,3%. Bệnh nhân nam và tiền sử hút thuốc lá chiếm tỉ lệ cao hơn, lần lượt là 75,6% và 65,9%.

Bảng 2. Vị trí đột biến gen EGFR

Vị trí đột biến gen	Số lượng (n = 41)	Tỷ lệ (%)
Xóa đoạn exon 19	22	53,7
Đột biến điểm L858R	12	29,3
Đột biến điểm L861Q	2	4,9
Đột biến G719X	2	4,9
Đột biến kép G719X và S768I	2	4,9
Đột biến kép exon 19 và 20	1	2,4

22 BN có đột biến gen EGFR loại xóa đoạn ở exon 19 chiếm 53,7%, tiếp theo là đột biến điểm L858R là 29,3%. Các đột biến hiếm bao gồm đột biến L861Q chiếm 4,9%, đột biến G719X là 4,9%, đột biến kép G719X và S768I là 4,9%, đột biến kép exon 19 và 20 là 2,4%.

3.2. Kết quả điều trị đích bằng thuốc Afatinib**Bảng 3. Thời gian theo dõi và tỉ lệ đáp ứng điều trị**

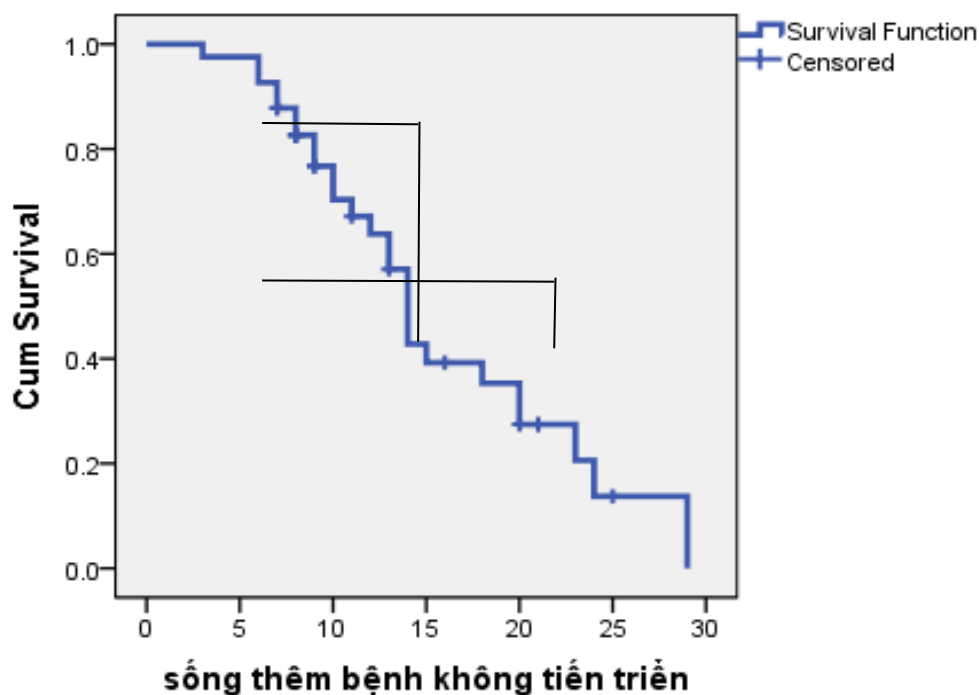
Trung vị thời gian theo dõi	16 ± 6,4 (7 – 32 tháng)	
Mức độ đáp ứng	Số lượng (n = 41)	Tỉ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	6	14,6
Đáp ứng một phần	32	78
Bệnh ổn định	2	4,9
Bệnh tiến triển	1	2,4
Tỉ lệ đáp ứng khách quan	92,6	

Trung vị thời gian theo dõi là 16 tháng, ngắn nhất 7 tháng, dài nhất 32 tháng. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 14,6%, đáp ứng 1 phần 78%, bệnh ổn định 4,9%, có 1 BN tiến triển bệnh (2,4%), tỉ lệ đáp ứng khách quan là 92,6%.

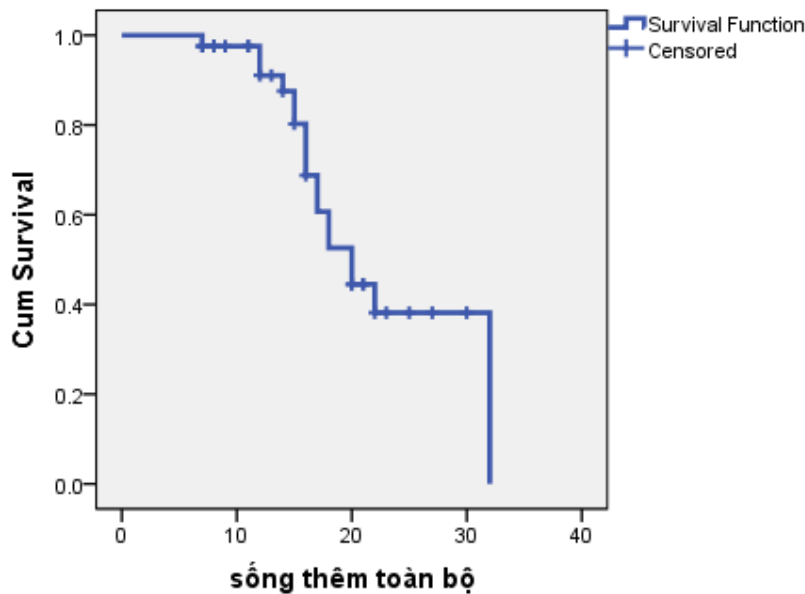
Bảng 4. Mức độ đáp ứng điều trị theo loại đột biến gen EGFR

Mức độ đáp ứng	Loại đột biến gen EGFR						p
	Xóa đoạn exon 19		L858R		Đột biến hiếm		
	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %	
Đáp ứng hoàn toàn	3	13,6	2	16,7	1	14,3	>0,05
Đáp ứng một phần	18	81,8	9	75	5	71,4	>0,05
Bệnh ổn định	1	4,5	1	8,3	0	0	
Bệnh tiến triển	0	0	0	0	1	14,3	
ORR	21	95,4	11	91,7	6	85,7	>0,05

BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 có 13,6% đáp ứng hoàn toàn, 81,8% đáp ứng 1 phần, tỉ lệ đáp ứng khách quan 95,4%. BN mang đột biến điểm L858R, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng 1 phần và đáp ứng khách quan lần lượt là 16,7%, 75% và 91,7%. BN mang đột biến hiếm, 14,3% đạt đáp ứng hoàn toàn, 71,4% đáp ứng 1 phần, đáp ứng khách quan đạt 85,7%.

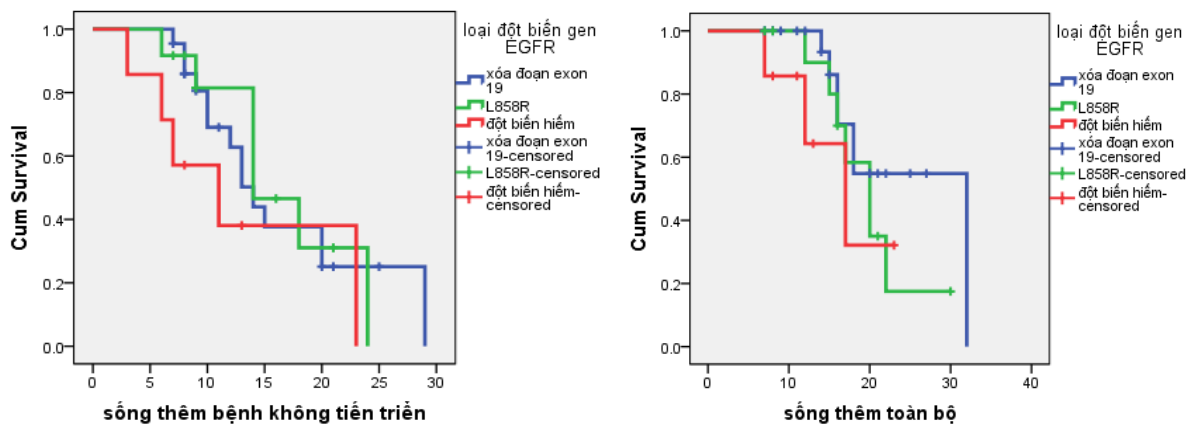
**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

Trung vị PFS là $14 \pm 0,62$ tháng (CI 95%: 12,7 – 15,2 tháng). Tỉ lệ PFS ước tính 1 năm là 63,8%, 2 năm là 13,7%.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

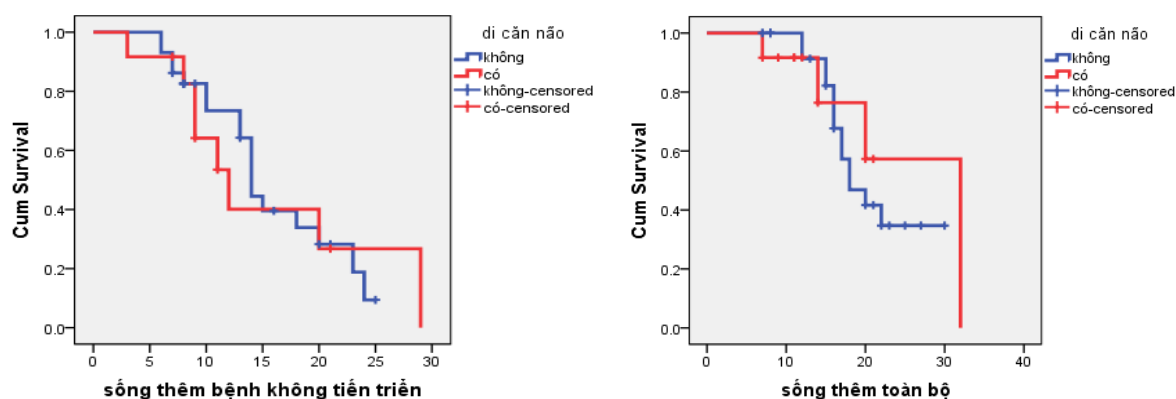
Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ: $20 \pm 1,8$ tháng (CI 95%: 16,4 – 23,5 tháng). Tỷ lệ sống còn ước tính 1 năm là 91,1%, 2 năm là 38,2%.



Biểu đồ 3, 4. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm và loại đột biến gen

Trung vị PFS ở BN có đột biến xóa đoạn exon 19 là $14 \pm 1,3$ tháng (CI 95%: 11,5 – 16,5 tháng), trung vị PFS ở BN có đột biến điểm L858R là $14 \pm 2,9$ tháng (CI 95%: 8,2 – 19,8 tháng), trung vị PFS ở BN có đột biến hiếm là $11 \pm 4,2$ tháng (CI 95%: 2,8 – 19,2 tháng), $p = 0,34$. Trung vị OS ở BN có đột

biến xóa đoạn exon 19 là 32 tháng (CI 95%: NR – NR tháng), trung vị OS ở BN có đột biến điểm L858R là $20 \pm 2,06$ tháng (CI 95%: 15,9 – 24 tháng), trung vị OS ở BN có đột biến hiếm là $17 \pm 3,9$ tháng (CI 95%: 9,4 – 23,5 tháng), $p = 0,29$.



Biểu đồ 5, 6. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với tình trạng di căn não

Trung vị PFS ở BN không có di căn não là $14 \pm 0,5$ tháng (CI 95%: 12,9 – 15 tháng), trung vị PFS ở BN có di căn não là $12 \pm 2,04$ tháng (CI 95%: 7,9 – 16 tháng), $p=0,8$. Trung vị OS ở BN không có di căn não là $18 \pm 2,1$ tháng (CI 95%: 13,8 – 22,2 tháng), trung vị OS ở BN có di căn não là 32 tháng (CI 95%: NR - NR), $p = 0,68$.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn		Số lượng (n = 41)	Tỉ lệ %
Chung		34	82,9
Nổi ban	Mọi mức độ	33	80,5%
	Độ 1	29	70,7
	Độ 2	4	9,8
Tiêu chảy	Mọi mức độ	13	31,7
	Độ 1	10	24,4
	Độ 2	1	2,4
	Độ 3	2	4,9
Viêm kẽ móng	Mọi mức độ	9	22
	Độ 1	5	12,2
	Độ 2	4	9,8
Tăng men gan	Mọi mức độ	0	0
Viêm phổi kẽ	Mọi mức độ	0	0

Tác dụng không mong muốn gặp ở 82,9% số BN, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 80,5%, tất cả đều là độ 1 và độ 2. Có 30% số BN bị tiêu chảy chủ yếu là độ 1, độ 2, có 5% độ 3. Có 9 BN chiếm 22% bị viêm kẽ móng, tất cả đều là độ 1, độ 2. Không có BN nào bị tăng men gan. Không phát hiện bệnh nhân bị phổi kẽ do thuốc Afatinib.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu trong nước và trên Thế giới cho thấy, ung thư phổi chủ yếu gặp ở

người tuổi cao, có tiền sử hút thuốc và nam giới[1-3]. Về vị trí đột biến gen, chúng tôi gặp đa số bệnh nhân mang đột biến gen EGFR loại xóa đoạn exon 19 và đột biến

điểm L858R ở exon 21 với tỉ lệ lần lượt là 53,7% và 29,3%. Các bệnh nhân còn lại mang đột biến hiếm và đột biến kép. Kết quả này cũng là xu hướng chung của các nghiên cứu trên Thế giới khi đột biến gen EGFR ở vị trí exon 19 chiếm tỉ lệ cao hơn exon 21[2-5].

Hiệu quả và tính an toàn của Afatinib đã được chứng minh bởi các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng Quốc tế, đa trung tâm như LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7[2],[3],[11]. Tuy nhiên, các nghiên cứu đòi hỏi thực đánh giá về hiệu quả thuốc này vẫn rất cần thiết. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 của Afatinib ở 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa với trung vị thời gian theo dõi là 16 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã đạt được tỉ lệ đáp ứng khách quan khá ấn tượng với 92,6% bệnh nhân, trong đó 15% đạt đáp ứng hoàn toàn. Phân tích theo loại đột biến gen EGFR chúng tôi thấy, BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 đạt đáp ứng tốt nhất với ORR 95,4%, tiếp theo là đột biến điểm L858R với ORR 91,7%, trong khi đó, ORR của BN mang đột biến hiếm là 85,7%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Hà Thanh và cộng sự tại Bệnh viện K với ORR là 75%, tuy nhiên, trong nghiên cứu này, các tác giả đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm 8 – 12 tuần, do đó chưa phản ánh hết được tỉ lệ đáp ứng trong suốt thời gian theo dõi điều trị. Tỉ lệ này có thể tăng lên với các BN bệnh ổn định chuyển thành đáp ứng 1 phần hoặc đáp ứng hoàn toàn trong những chu kỳ tiếp theo. Phân tích dưới nhóm cho thấy, ORR ở BN

mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 78,9%, đột biến điểm L858R là 87,5% và đột biến hiếm là 76,5%, bên cạnh đó, tỉ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của tác giả đạt đến 100%[10]. Trong một nghiên cứu hồi cứu tại Malaysia, ORR đạt được 76,5% và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 95,3%[12]. Phân tích gộp của Yang J.C. và cộng sự năm 2015 từ 3 nghiên cứu LUX-lung 2, LUX-lung 3 và LUX-lung 6 ở đối tượng BN mang đột biến hiếm, ORR lên đến 100% nếu có đột biến S768I, trong khi đó, BN mang đột biến S719X, ORR là 78%[13].

Đánh giá về thời gian sống thêm, các nghiên cứu đòi hỏi thực về hiệu quả của Afatinib ở BN UTPKTBN cho thấy trung vị PFS và OS cao hơn so với kết quả từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng LUX-lung[2],[3],[5],[6],[11]. Nghiên cứu tại Hàn Quốc của Kim Y. và cộng sự cho thấy, trung vị PFS ở nhóm BN được điều trị bằng Afatinib đạt tới 19,1 tháng, cao hơn trung vị PFS ở BN được điều trị bằng Gefitinib là 13,7 tháng và Erlotinib là 14 tháng[7]. Một nghiên cứu khác của Su P.L. và cộng sự tại Đài Loan cho kết quả ở BN điều trị bằng Afatinib với trung vị PFS là 14,1 tháng và trung vị OS là 39,3 tháng cao hơn so với nhóm BN được điều trị bằng TKI thế hệ 1 với kết quả trung vị lần lượt là 11,2 tháng và 26 tháng[5]. Trong nghiên cứu này, trung vị PFS chúng tôi đạt được là 14 tháng với tỉ lệ PFS ước tính 1 năm là 63,8%, 2 năm là 13,7%, kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Ho G.F. và cộng sự tại Malaysia[12], trung vị PFS đạt được là 14,2 tháng, tuy nhiên trung vị OS trong nghiên cứu này là 28,9 tháng, cao hơn so với

kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể được giải thích do nghiên cứu của chúng tôi được theo dõi trong thời gian ngắn hơn. Một nghiên cứu tại Đài Loan của Tu C.Y. và cộng sự cho kết quả trung vị PFS chung là 12,2 tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng điểm đặc biệt trong nghiên cứu của tác giả là trung vị PFS ở BN mang đột biến hiếm lên đến 19,7 tháng, đây là một kết quả rất ấn tượng đối với nhóm BN này[8]. Khi so sánh thời gian sống thêm giữa các BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19, đột biến điểm L858R và đột biến hiếm, chúng tôi ghi nhận trung vị PFS lần lượt là 14 tháng, 14 tháng và 11 tháng, trong khi đó trung vị OS là 32 tháng, 20 tháng và 17 tháng theo lần lượt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả trong nghiên cứu LUX-lung 3 với trung vị PFS ở BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 và đột biến điểm L858R là 13,6 tháng[2], trong nghiên cứu LUX-lung 6, kết quả này là 13,8 tháng[3]. Phân tích của Yang J.C. và cộng sự năm 2015 cũng cho thấy, BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 được điều trị Afatinib giúp cải thiện OS có ý nghĩa thống kê so với hóa trị[14]. Bên cạnh đó, nghiên cứu đời thực của Kim Y. và cộng sự cũng cho kết quả tương tự với trung vị PFS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 điều trị bằng Afatinib so với Gefitinib và Erlotinib với trung vị PFS lần lượt là 19,1 tháng, 15 tháng và 16,3 tháng[6]. Trên đối tượng BN mang đột biến hiếm, phân tích gộp từ 3 nghiên cứu LUX-lung 2, 3 và 6 cho thấy, ở BN mang đột biến G719X, L861Q và S768I, trung vị PFS đạt được là

8,2 – 14,7 tháng, còn trung vị OS là 16,9 – 26,9 tháng[13]. Nghiên cứu của Shen và cộng sự cũng cho trung vị PFS ở BN mang đột biến hiếm là 11 tháng[7]. Về hiệu quả của Afatinib đối với tổn thương di căn não, một nghiên cứu tại Hàn Quốc ở 198 BN UTPKTBN di căn não trong đó có 72 BN được điều trị bằng Afatinib cho kết quả trung vị PFS là 23,3 tháng[15]. Kết quả này cao gấp 2 lần so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi với trung vị PFS của BN di căn não là 12 tháng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận trung vị OS ở nhóm BN có di căn não dài hơn 12 tháng so với BN không có di căn não, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này được giải thích do tỉ lệ xảy ra biến cố tử vong ở BN có di căn não trong nghiên cứu của chúng tôi là 33,3% thấp hơn so với BN không có di căn não là 44,8%. Trong một nghiên cứu khác, Liang và cộng sự cho thấy, trung vị OS ở BN có di căn não được điều trị bằng Afatinib cũng đạt được trung vị OS là 33,8 tháng[16]. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm BN này.

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 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. Nghiên cứu LUX-lung 3 cho thấy, tiêu chảy và nổi ban sẩn là 2 tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở BN điều trị bằng Afatinib với tỉ lệ lần lượt là 95,2% và 89,1% cho mọi mức độ, 14,4% và 16,2% cho mức độ 3 trở lên[2]. Trong nghiên

cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn gặp ở 82,9% số BN, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 80,5%, tiêu chảy và viêm kẽ móng chỉ chiếm lần lượt là 31,7% và 22%, trong đó có 2 BN bị tiêu chảy độ 3. Tất cả các trường hợp còn lại đều là độ 1 và độ 2, các trường hợp này đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa. Chúng tôi không gặp trường hợp nào có giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và tổn thương phổi kẽ do thuốc Afatinib. Tỷ lệ tiêu chảy của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Vũ Hà Thanh và cộng sự với 32%, tuy nhiên, trong nghiên cứu của tác giả, chỉ có 30% BN xuất hiện nổi ban và có 3 BN bị viêm kẽ móng độ 3. Bên cạnh đó, tác giả cũng gặp BN có tăng men gan chiếm 7% số BN điều trị [10]. Kết quả từ nghiên cứu của Tu C.Y. và cộng sự cũng cho thấy, tỉ lệ BN xuất hiện tiêu chảy, nổi ban và viêm kẽ móng chiếm cao nhất, tuy nhiên, đa số là độ 1 và độ 2, tỉ lệ BN mắc độ 3 chiếm tỉ lệ thấp hơn 6% và không có BN nào có tác dụng không mong muốn độ 4 [8].

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cơ mẫu còn ít và thời gian theo dõi chưa dài, cũng như tỉ lệ bệnh nhân có di căn não ít. Các nghiên cứu tiếp theo cần tiếp tục được thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ sự khác biệt giữa thời gian sống thêm với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Afatinib là lựa chọn hiệu quả và an toàn trong điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR, đặc biệt, thời gian sống thêm toàn bộ

có xu hướng dài hơn ở nhóm bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn ở exon 19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **NCCN Guideline Insights.** Non – Small Cell Lung Cancer, version 3.2022, feature updates to the NCCN Guidelines.
2. **Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N., et al,** Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013;31: 3327 – 34.
3. **Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P., et al,** Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014;15: 213–222.
4. **Liang S.K., Hsieh M.S., Lee M.R., et al,** Real-world experience of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation positive lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(52): 90430 – 43.
5. **Su P.L., Chen C.W., Wu Y.L., et al,** First-line treatment with irreversible tyrosine kinase inhibitors associated with longer OS in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer, *Thoracic Cancer*, 12 (2021) 287–296.
6. **Kim Y., Lee S.H., Ahn J.S., et al,** Efficacy and safety of afatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer, compared with gefitinib or erlotinib. *Cancer Res Treat*, 2019; 51: 502 – 9.
7. **Shen Y.C., Tseng G.C., Tu C.Y., et al,** Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth

- factor receptor mutations, Lung Cancer, 2017 Aug;110: 56 – 62.
8. **Tu C.Y., Chen C.M., Liao W.C., et al**, Comparison of the effects of the three major tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy for non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations, Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 36): 24237 – 24247.
 9. **Trịnh Lê Huy, Trần Đình Anh**, Đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR bằng Afatinib, Tạp chí nghiên cứu Y học, 2022;155 (7): 75 – 83.
 10. **Thanh Hà Vu, Hoa Thai Thi Nguyen, Linh Khanh Dao, et al**, Effectiveness and Tolerability of First-Line Afatinib for Advanced EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Vietnam, Asian Pac J Cancer Prev, 2021;22 (5): 1581 – 1590.
 11. **Park K., Tan E.H., O’Byrne K., et al**, Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial, Lancet Oncol, 2016;17, 577-89.
 12. **Ho G.F., Chai C.S., Alip A., et al**, Real-world experience of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC: a multicenter observational study. BMC Cancer, 2019;19, 896.
 13. **Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. et al**, Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol, 2015; 16: 830-838.
 14. **Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M., et al**, Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol, 2015b;16, 141-51.
 15. **Jung H.A., Woo S.Y., Lee S.H., et al**, The different central nervous system efficacy among gefitinib, erlotinib and afatinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res, 2020;9:1749 – 58.
 16. **Liang S.K., Lee M.R., Liao W.Y., et al**, Prognostic factors of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a real-world, large cohort study, Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 34): 23749 – 23760.

NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA ^{18}F FDG-PET/CT TRONG CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Mai Huy Thông¹, Nguyễn Kim Lư¹,
Ngô Văn Đàn¹, Nguyễn Hải Nguyễn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh ^{18}F FDG-PET/CT của các tổn thương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ trước điều trị và vai trò của ^{18}F FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, phân tích mô tả trên 43 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được chụp ^{18}F FDG-PET/CT mới phát hiện tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 02/2017 – tháng 02/2022, trong đó có 32 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật sau chụp ^{18}F FDG-PET/CT mà chưa trải qua biện pháp điều trị đặc hiệu nào. +

Kết quả: Kích thước trung bình khối u phổi là $40,98 \pm 21,53\text{mm}$, có sự liên quan giữa chỉ số SUVmax và kích thước khối u nguyên phát. Giá trị SUVmax tăng theo giai đoạn T. Giá trị SUVmax trung bình của nhóm hạch $> 10\text{mm}$ là $10,59 \pm 6,12$ cao hơn của nhóm hạch $< 10\text{mm}$ là $5,56 \pm 2,47$. Sau chụp PET/CT n giai đoạn N0 chiếm 32,6%, giai đoạn N1 chiếm 23,3%, giai đoạn N2 chiếm 23,3%, giai đoạn N3 chiếm 20,9%. Giá trị SUVmax trung bình khối u ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M1 là $15,96 \pm 4,29$ cao hơn ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M0 là $14,57 \pm 8,26$. ^{18}F FDG-PET/CT phát hiện được 100% tổn thương u nguyên phát tại phổi, ^{18}F FDG-

PET/CT chẩn đoán chính xác giai đoạn T ở 71,88%, cao hơn so với CLVT với 68,75%, chẩn đoán chính xác giai đoạn N ở 81,25%, cao hơn so với CLVT với 75%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của ^{18}F FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn N lần lượt là: 100%; 68,42%; 68,42% và 100%.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, ^{18}F FDG-PET/CT, SUVmax.

SUMMARY

A STUDY ON THE IMAGING CHARACTERISTICS AND THE ROLE OF PET/CT IN THE STAGING DIAGNOSIS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objectives: Study on ^{18}F FDG-PET/CT imaging characteristics of lesions in non-small cell lung cancer before treatment and the role of ^{18}F FDG-PET/CT in the staging of patients with non-small cell lung cancer.

Methods: Retrospective study, descriptive analysis on 43 non-small cell lung cancer patients who were newly detected taken ^{18}F FDG-PET/CT at Military Hospital 103 from February 2017 to February 2022, including 32 patients were indicated for surgery after ^{18}F FDG-PET/CT scan without any specific treatment.

Results: The average size of lung tumor was $40.98 \pm 21.53\text{mm}$, there was a correlation between SUVmax index and primary tumor size. The SUVmax value increased with stage T. The mean SUVmax value of the lymph node group $> 10\text{mm}$ was 10.59 ± 6.12 higher than that of the node group $< 10\text{mm}$ was 5.56 ± 2.47 . After

¹Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân Y
Chịu trách nhiệm chính: Mai Huy Thông
Email: maihuythong27121995@gmail.com
Ngày nhận bài: 25/9/2022
Ngày phản biện: 30/9/2022
Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

PET/CT scan, the N0 stage accounted for 32.6%, the N1 stage accounted for 23.3%, the N2 stage accounted for 23.3%, and the N3 stage accounted for 20.9%. The mean SUVmax value of the tumor in the M1 group of patients was 15.96 ± 4.29 , which was higher than that of the M0 group of patients was 14.57 ± 8.26 . ^{18}F FDG-PET/CT detected 100% of primary tumor lesions in the lung, ^{18}F FDG-PET/CT accurately diagnosed stage T at 71.88%, higher than CT with 68.75%, accurately diagnosed stage T at 68.75%. N segment at 81.25%, higher than CT with 75%. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of ^{18}F FDG-PET/CT in the diagnosis of stage N are: 100%; 68.42%; 68.42% and 100%.

Keywords: Non - small cell lung cancer, ^{18}F FDG-PET/CT, SUVmax.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư chiếm vị trí hàng đầu về tỉ lệ mắc cũng như tỉ lệ tử vong trên toàn thế giới. Chỉ tính riêng năm 2020 trên thế giới có khoảng 2.206.771 trường hợp mới mắc, chiếm 11,4% tổng số ca mới mắc của tất cả các loại bệnh ung thư với số ca tử vong là 1.796.144[1]. Ở Việt Nam, theo GLOBOCAN 2020, ung thư phổi mới mắc là 26.262 ca (chiếm 14,4%), tử vong hơn 23.797 ca (chiếm 19,4%), chỉ sau ung thư gan. UTP đứng hàng đầu về tỉ lệ mới mắc ở nam giới (36,8/100.000 dân) chỉ sau ung thư gan và thứ 2 ở nữ giới sau ung thư vú (11,8/100.000 dân). Tỉ lệ tử vong ở nam và nữ là 20,6/100.000 dân[2].

Đánh giá khối u nguyên phát và giai đoạn bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) dựa vào khám lâm sàng, chụp XQ, siêu âm, MRI, cắt lớp vi tính (CLVT), nội soi phế quản... Đây là những phương pháp chẩn đoán thông thường, đã đóng góp

rất nhiều cho việc chẩn đoán giai đoạn nhưng giá trị chẩn đoán còn hạn chế. Chụp PET/CT sử dụng ^{18}F FDG kết hợp giữa hình ảnh chuyển hóa và hình ảnh giải phẫu cho người thầy thuốc cái nhìn chính xác hơn về tổn thương ác tính giúp xác định giai đoạn bệnh chính xác hơn, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân. Trên thế giới PET/CT đã chứng minh được vai trò trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về vai trò của PET/CT trong đánh giá giai đoạn của ung thư phổi không tế bào nhỏ. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và vai trò của ^{18}F FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

43 bệnh nhân UTPKTBN mới phát hiện, được chụp ^{18}F FDG-PET/CT toàn thân đánh giá giai đoạn bệnh tại khoa Y học hạt nhân - Trung tâm CDHA Bệnh viện Quân Y 103, trong thời gian từ 02/2017- 12/2021 trong đó có 32 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật sau chụp PET/CT mà chưa trải qua biện pháp điều trị đặc hiệu nào.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng mô bệnh học chưa được điều trị đặc hiệu.

- Được chỉ định chụp ^{18}F FDG-PET/CT, CLVT toàn thân.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mang thai, cho con bú, có bệnh nặng kết hợp: suy tim, suy thận,...

- Bệnh nhân có glucose máu $\geq 8,0\text{mmol/L}$.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

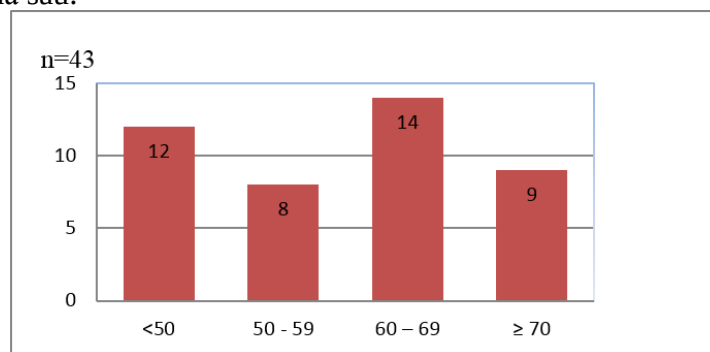
- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

- Cách thức tiến hành: Tất cả BN được làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh thông thường như CT, siêu âm, X quang ngực, xét nghiệm huyết thanh... Bệnh nhân được chụp ^{18}F -FDG-PET/CT toàn thân tại các thời điểm trước điều trị. Quy trình kỹ thuật chụp PET/CT theo hướng dẫn của Hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2010[3]. Dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG được sản xuất tại Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Chụp PET/CT bằng máy PET/CT

Discovery LightSpeed của hãng GE tại Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Quân Y 103. Quy trình kỹ thuật chụp ^{18}F -FDG-PET/CT: BN nhịn ăn 6 giờ, uống nước lọc và được kiểm tra glucose máu trước tiêm ^{18}F -FDG không được vượt quá 11,1mmol/l. Tiêm tĩnh mạch ^{18}F -FDG với liều 0,14 - 0,15mCi/kg. BN nằm trong phòng chờ nghỉ ngơi, sau 60 phút chụp CT định hướng và chụp CT liều thấp từ nền sọ đến giữa đùi. Chụp PET toàn thân với tốc độ 2,5 phút/bed. Kết quả ^{18}F -FDG PET/CT được phân tích và nhất trí bởi hai bác sỹ Y học hạt nhân. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 2.0.

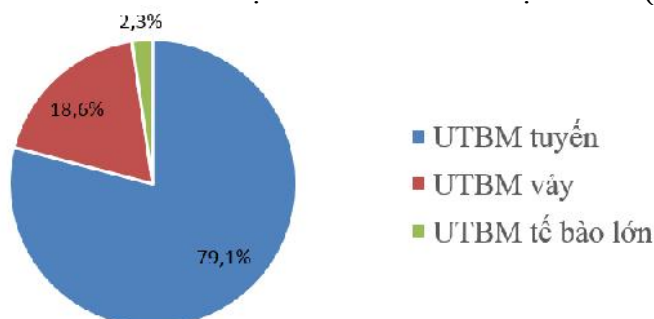
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 43 BN ung thư phổi không tế bào nhỏ, trong đó có 32 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật sau chụp PET/CT mà chưa trải qua biện pháp điều trị đặc hiệu nào, trong đó có 33 bệnh nhân nam (76,7%) và 10 bệnh nhân nữ (23,3%), tỉ lệ nam/nữ là ~ 3,3:1 chúng tôi thu được kết quả sau:



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Trong số tất cả 43 bệnh nhân trong nghiên cứu, tuổi trung bình là $58,67 \pm 12,09$. Trong đó độ tuổi 60 - 69 chiếm tỉ lệ nhiều nhất với 14 bệnh nhân (32,6%).



Biểu đồ 2. Đặc điểm typ mô bệnh học

Nhận xét: Trong số 43 bệnh nhân nghiên cứu, có 34 bệnh nhân giải phẫu bệnh là UTBM tuyến chiếm tỉ lệ 79,1%, 8 bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM vảy chiếm tỉ lệ 18,6%, 1 bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBMTKNT tế bào lớn chiếm 2,3%.

Bảng 1. Kích thước u phổi theo giới tính

Bệnh nhân	Số bệnh nhân (n)	Kích thước trung bình (mm)	p
Nam	33	44,27 ± 22,8	p > 0,05
Nữ	10	30,1 ± 11,99	
Tổng	43	40,98 ± 21,53	

Nhận xét: Kích thước trung bình khối u phổi ở BN nam là 44,27 ± 22,8mm. Kích thước trung bình khối u phổi ở BN nữ là 30,1 ± 11,99mm. Kích thước khối u trung bình là 40,98 ± 21,53mm. Tuy nhiên không có sự khác biệt về kích thước có ý nghĩa thống kê về giới tính với p > 0,05.

Bảng 2. Giá trị SUVmax theo kích thước khối u

Kích thước khối u (cm)	Số bệnh nhân (n)	Giá trị trung bình SUVmax	p
< 3cm (1)	13	10,89 ± 7,35	P1, 2, 3, 4 < 0,05
3 - 5cm (2)	21	14,54 ± 4,51	
5 - 7cm (3)	4	16,78 ± 6,63	
> 7cm (4)	5	23,88 ± 14,1	

Nhận xét: Nghiên cứu trên 43 bệnh nhân với các nhóm kích thước u phổi nguyên phát chúng tôi nhận thấy kích thước càng lớn, giá trị SUVmax càng cao, sự khác biệt giữa SUVmax đối với kích thước khác nhau có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 3. Giá trị SUVmax u nguyên phát theo giai đoạn T

Giai đoạn khối u nguyên phát	Số BN (n)	Tỉ lệ (%)	SUVmax u trung bình	p
T1b (1)	4	9,3%	8,75 ± 6,30	P1,2,3,4,5,6 < 0,05
T1c (2)	11	25,6%	11,77 ± 7,10	
T2a (3)	12	27,9%	14,39 ± 5,31	
T2b (4)	6	14%	15,13 ± 3,31	
T3 (5)	4	9,3%	16,78 ± 6,63	
T4 (6)	6	14%	23,05 ± 12,77	
SUVmax trung bình			14,73 ± 7,88	

Nhận xét: Giá trị trung bình SUVmax của giai đoạn T1b là 8,75 ± 6,30, của giai đoạn T1c là 11,77 ± 7,10, của giai đoạn T2a là 14,39 ± 5,31, của giai đoạn T2b là 15,13 ± 3,31, của giai đoạn T3 là 16,78 ± 6,63, của giai đoạn T4 là 23,05 ± 12,77. Nhận thấy giai đoạn T càng tăng lên thì SUVmax trung bình càng tăng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = < 0,05.

Bảng 4. Giá trị SUVmax hạch vùng theo kích thước hạch

Hạch vùng	Số lượng hạch	Tỉ lệ (%)	Giá trị SUVmax trung bình	p
< 10mm	21	48,8%	$5,56 \pm 2,47$	P < 0,05
> 10mm	22	51,2%	$10,59 \pm 6,12$	
Tổng	43	100%	$8,13 \pm 5,30$	

Nhận xét: SUVmax hạch vùng trung bình ở nhóm hạch có kích thước dưới 10mm và nhóm hạch trên 10mm có giá trị SUVmax trung bình lần lượt là $5,56 \pm 2,47$ và $10,59 \pm 6,12$. SUVmax trung bình của hạch vùng ở nhóm kích thước trên 10mm lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm hạch có kích thước dưới 10mm và tăng SUVmax, với $p < 0,05$.

Bảng 5. Giai đoạn N trên hình ảnh 18FDG PET/CT

Giai đoạn	Số BN (n = 43)	Tỉ lệ (%)
N0	14	32,6%
N1	10	23,3%
N2	10	23,3%
N3	9	20,9%

Nhận xét: Sau chụp PET/CT thấy giai đoạn N0 có 14 bệnh nhân chiếm 32,6%, giai đoạn N1 có 10 bệnh nhân chiếm 23,3%, giai đoạn N2 có 10 bệnh nhân chiếm 23,3%, giai đoạn N3 có 9 bệnh nhân chiếm 20,9%.

Bảng 6. Giá trị SUVmax hạch vùng theo giai đoạn N

Giai đoạn N	Số BN	SUVmax trung bình	p
N1 (1)	10	$8,59 \pm 2,87$	P1, 2, 3 > 0,05
N2 (2)	10	$7,46 \pm 7,82$	
N3 (3)	9	$10,62 \pm 5,71$	

Nhận xét: Giá trị SUVmax trung bình của bệnh nhân có giai đoạn N1 là $8,59 \pm 2,87$, của bệnh nhân có giai đoạn N2 là $7,46 \pm 7,82$, của bệnh nhân có giai đoạn N3 là $10,62 \pm 5,71$. Tuy nhiên không có sự khác biệt về SUVmax trung bình có ý nghĩa thống kê đối với các giai đoạn N ($p > 0,05$).

Bảng 7. Giá trị SUVmax trung bình của nhóm bệnh nhân M0 và M1

Giai đoạn	Số bệnh nhân (%)	Giá trị SUVmax trung bình	P
M0	38 (88,37%)	$14,57 \pm 8,26$	P > 0,05
M1	5 (11,63%)	$15,96 \pm 4,29$	
Tổng	43 (100%)	$14,73 \pm 7,88$	

Nhận xét: Nhận thấy đa số bệnh nhân chưa có di căn xa trên hình ảnh tại thời điểm ghi hình. Tuy nhiên cũng có 11,63% bệnh nhân ở giai đoạn M1. Giá trị SUVmax trung bình khối u ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M1 là $15,96 \pm 4,29$ cao hơn giá trị SUVmax trung bình khối u ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M0 là $14,57 \pm 8,26$. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 8. Giai đoạn T qua CLVT và PET/CT

		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T3	T4	Tổng	k
CLVT	n	0	4	11	12	4	4	8	43	k = 0,9
	%	0%	9,3%	25,6%	27,9%	9,3%	9,3%	18,6%	100%	
PET/CT	n	0	4	11	12	6	4	6	43	
	%	0%	9,3%	25,6%	27,9%	14%	9,3%	14%	100%	

Nhận xét: Trên CLVT và PET/CT nhận thấy đánh giá giai đoạn T trên 2 phương pháp rất tương đồng với $k > 0,81$, chỉ có 2 bệnh nhân chuyển giai đoạn từ T4 khi đánh giá giá trên CLVT sang giai đoạn T2b khi đánh giá trên PET/CT. Khối u giai đoạn T2a nhiều nhất với 12 BN chiếm tỉ lệ 27,9%, tiếp theo đó lần lượt là T1c, T4, T3, T2b, T1b, giai đoạn T1a không có bệnh nhân nào.

Bảng 9. Đánh giá di căn hạch vùng bằng CLVT và PET/CT

		N0	N1	N2	N3	Tổng	k
CLVT	n	28	7	3	5	43	k = 0,35
	%	65,1%	16,3%	7,0%	11,6%	100%	
PET/CT	n	14	10	10	9	43	
	%	32,6%	23,3%	23,3%	20,9%	100%	

Nhận xét: Sau chụp CLVT, có 28 BN được chẩn đoán giai đoạn N0, chiếm 65,1%, 7BN được chẩn đoán giai đoạn N1, chiếm 16,3%, 3 BN được chẩn đoán giai đoạn N2 chiếm 7%, 5 BN được chẩn đoán giai đoạn N3 chiếm 11,6%. Sau chụp PET/CT thấy giai đoạn N0 có 14 bệnh nhân chiếm 32,6%, giai đoạn N1 có 10 bệnh nhân chiếm 23,3%, giai đoạn N2 có 10 bệnh nhân chiếm 23,3%, giai đoạn N3 có 9 bệnh nhân chiếm 20,9%.

Bảng 10. So sánh độ chính xác trong chẩn đoán giai đoạn T giữa CLVT và 18FDG PET/CT

MBH sau PT Trước phẫu thuật		T1	T2	T3	T4	Tổng	Thay đổi
CLVT	T1	13	0	0	0	13	0
	T2	9	4	0	0	13	9
	T3	0	0	3	0	3	0
	T4	0	0	1	2	3	1
	Tổng	22	4	4	2	32	10
	CD đúng	13	4	3	2	22	Độ chính xác = $22/32 = 68,75\%$
18FDG PET/CT	T1	13	0	0	0	13	0
	T2	9	4	0	0	13	9
	T3	0	0	4	0	4	0
	T4	0	0	0	2	2	0
	Tổng	22	4	4	2	32	9
	CD đúng	13	4	4	2	23	Độ chính xác = $23/32 = 71,88\%$

Nhận xét: Đối chiếu kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật cho thấy chẩn đoán giai đoạn T bằng ^{18}F FDG PET/CT chính xác ở 71,88%; với 9 bệnh nhân chẩn đoán sai. Trong khi đó, CLVT chẩn đoán giai đoạn T chính xác ở 68,75%; với 10 bệnh nhân chẩn đoán sai giai đoạn T.

Bảng 11. So sánh độ chính xác trong chẩn đoán giai đoạn N giữa CLVT và ^{18}F FDG PET/CT

MBH sau PT		N0	N1	N2	N3	Tổng	Thay đổi
Trước phẫu thuật							
CLVT	N0	17	3	3	0	23	6
	N1	1	3	0	0	4	1
	N2	1	0	2	0	3	1
	N3	0	0	0	2	2	8
	Tổng	20	6	5	2	32	
	CD đúng	17	3	2	2	24	Độ chính xác = $24/32$ = 75,00%
^{18}F FDG PET/CT	N0	13	0	0	0	13	0
	N1	3	6	0	0	9	3
	N2	3	0	5	0	8	3
	N3	0	0	0	2	2	0
	Tổng	19	6	5	2	32	6
	CD đúng	13	6	5	2	26	Độ chính xác = $26/32$ = 81,25%

Nhận xét: Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật cho thấy chẩn đoán giai đoạn N bằng ^{18}F FDG PET/CT chính xác ở 81,25%, với 3 bệnh nhân tăng giai đoạn từ N0 lên N1 và 3 bệnh nhân tăng giai đoạn từ N0 lên N2. Trong khi đó, CLVT chẩn đoán giai đoạn N chính xác ở 75%, với 6 bệnh nhân hạ giai đoạn từ N1, N2 xuống N0 và 1 bệnh nhân tăng giai đoạn từ N0 lên N1, 1 bệnh nhân tăng giai đoạn từ N0 lên N2.

Bảng 12. Vai trò chẩn đoán giai đoạn N trên ^{18}F FDG PET/CT

MBH sau phẫu thuật	N (-)	N (+)	Tổng
^{18}F FDG PET/CT			
N (-)	13	0	13
N (+)	6	13	19
Tổng	19	13	32

Nhận xét: Độ nhạy và độ đặc hiệu của ^{18}F FDG PET/CT trong chẩn đoán di căn hạch vùng là 100% (13/13 bệnh nhân) và 68,42% (13/19), tương ứng. Giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của ^{18}F FDG PET/CT lần lượt là 68,42% (13/19 bệnh nhân) và 100% (13/13 bệnh nhân).

Bảng 13. Phân giai đoạn bệnh dựa trên CLVT và trên 18FDG PET/CT

Giai đoạn	CLVT		18FDG PET/CT		Thay đổi
	n	Tỉ lệ	n	Tỉ lệ	
IA	12	27,9%	9	20,9%	-3
IB	8	18,6%	6	14%	-2
IIA	6	14%	0	0%	-6
IIB	6	14%	6	14%	0
IIIA	3	7%	10	23,3%	+7
IIIB	5	11,6%	7	16,3%	+2
IIIC	0	0%	1	2,3%	+1
IVA	1	2,3%	1	2,3%	0
IVB	2	4,7%	3	7%	+1
Tổng	43	100%	43	100%	22

Nhận xét: Có 22 bệnh nhân thay đổi giai đoạn, trong đó có tất cả 22 bệnh nhân đều tăng giai đoạn chiếm tỉ lệ 51,16%, trong đó có 2 BN phải thay đổi phương pháp điều trị từ phẫu thuật được sang không phẫu thuật được (chuyển lên giai đoạn IIIC, IVB).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được kích thước trung bình của u là $40,98 \pm 21,53\text{mm}$ (14 - 119mm) (bảng 1). Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Dương Phú Triết Diễm[4] có kích thước u trung bình 46mm. Kích thước u được xem như yếu tố tiên lượng đối với UTPKTBN giai đoạn sớm, chưa xâm lấn tại chỗ và chưa di căn hạch[5]. CLVT hiện nay vẫn là kỹ thuật hình ảnh chính mô tả kích thước và sự tương quan giữa tổn thương với các cấu trúc xung quanh.

Về giá trị SUVmax trung bình theo kích thước khối u, chúng tôi nhận thấy, kích thước khối u càng lớn thì giá trị SUVmax trung bình càng tăng, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,012$. Đối với khối u kích thước $\leq 3\text{cm}$ thì giá trị SUVmax trung bình là $10,89 \pm 7,35$, đối với kích thước từ 3 - 5cm, giá trị SUVmax trung bình là $14,54 \pm 4,51$, kích thước 5 - 7cm thì giá trị SUVmax trung bình là $16,78 \pm 6,63$, với khối u kích thước $> 7\text{cm}$ thì giá trị SUVmax trung bình

là $23,88 \pm 14,1$. Nhận định kích thước u phối tăng thì giá trị SUVmax tăng tương đồng với nghiên cứu của FangFang Chen và cs (2015) trên 181 bệnh nhân[6]. Điều này có thể được giải thích do đối với các u có kích thước lớn có sự hiện diện của Glut 1 ở bề mặt u nhiều hơn nên tăng hấp thu FDG nhiều hơn và giá trị SUVmax sẽ cao hơn[7].

Về giá trị SUVmax trung bình theo giai đoạn T, chúng tôi nhận thấy giá trị trung bình SUVmax của giai đoạn T1b là $8,75 \pm 6,30$, của giai đoạn T1c là $11,77 \pm 7,10$, của giai đoạn T2a là $14,39 \pm 5,31$, của giai đoạn T2b là $15,13 \pm 3,31$, của giai đoạn T3 là $16,78 \pm 6,63$, của giai đoạn T4 là $23,05 \pm 12,77$. Nhận thấy giai đoạn T càng tăng lên thì SUVmax trung bình càng tăng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = < 0,05$. Điều này dễ dàng nhận thấy vì giai đoạn T tương quan với kích thước khối u. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Dương Phú Triết Diễm (2018) nghiên cứu trên 128 bệnh nhân[4].

Về giá trị SUVmax hạch vùng theo kích thước hạch, chúng tôi nhận thấy đối với nhóm hạch kích thước trên 10mm có 22 bệnh nhân, giá trị SUVmax trung bình là $10,59 \pm 6,12$, nhóm hạch kích thước dưới 10mm có 21 bệnh nhân, giá trị SUVmax trung bình là $5,56 \pm 2,47$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này chứng tỏ kích thước hạch di căn càng tăng thì giá trị SUVmax trung bình càng tăng. Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs (2012) kích thước hạch di căn cũng được chia làm 4 nhóm $\leq 1\text{cm}$; $> 1 - 2\text{cm}$; $> 2 - 3\text{cm}$; $> 3\text{cm}$, SUVmax trung bình tương ứng là 4,75; 5,72; 7,84; 7,92. Mối liên quan giữa kích thước hạch và SUVmax có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [8].

Về giá trị SUVmax theo giai đoạn N, chúng tôi nhận thấy sau chụp PET/CT giai đoạn N1 có 10 bệnh nhân chiếm 23,3%, giai đoạn N2 có 10 bệnh nhân chiếm 23,3%, giai đoạn N3 có 9 bệnh nhân chiếm 20,9%. Giá trị SUVmax trung bình của bệnh nhân có giai đoạn N1 là $8,59 \pm 2,87$, của bệnh nhân có giai đoạn N2 là $7,46 \pm 7,82$, của bệnh nhân có giai đoạn N3 là $10,62 \pm 5,71$. Tuy nhiên không có sự khác biệt về SUVmax trung bình có ý nghĩa thống kê đối với các giai đoạn N ($p > 0,05$). Điều này có thể giải thích đó là giai đoạn N liên quan đến vị trí hạch chứ không liên quan đến số lượng hay kích thước hạch, do đó giá trị SUVmax trung bình đối với giai đoạn N không có khác biệt thống kê.

Về giá trị SUVmax trung bình khối u giữa nhóm bệnh nhân có giai đoạn M0 và nhóm bệnh nhân giai đoạn M1, trong nghiên cứu của chúng tôi có 38 bệnh nhân nhóm M0 và 5 bệnh nhân nhóm M1, giá trị SUVmax trung bình khối u ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M1 là $15,96 \pm 4,29$ cao hơn giá trị

SUVmax trung bình khối u ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M0 là $14,57 \pm 8,26$. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Jing Gao, Xinyun Huang và cs (2020) nghiên cứu trên 17 bệnh nhân thấy nhóm bệnh nhân M0 có giá trị SUVmax trung bình là $4,5 \pm 2,0$, nhóm bệnh nhân M1 có giá trị SUVmax trung bình là $6,3 \pm 2,3$, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (0,216)[9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy về chẩn đoán giai đoạn T giữa CLVT và PET/CT nhận thấy đánh giá giai đoạn T trên 2 phương pháp rất tương đồng với hệ số kappa ($k > 0,81$), có 2 bệnh nhân chuyển giai đoạn từ T4 khi đánh giá giá trên CLVT sang giai đoạn T2b khi đánh giá trên PET/CT. Sự khác biệt này là do trên CLVT khó phân biệt được tổn thương xẹp phổi đi kèm với kích thước thật sự khối u, và PET/CT đã giải quyết được vấn đề này. Nhận định này tương đồng với kết quả nghiên cứu của FangFang Chao và Hong Zhang (2012)[10].

Kết quả sau phẫu thuật cho thấy, 18FDG PET/CT đã chẩn đoán chính xác giai đoạn của khối u nguyên phát ở 23/32 bệnh nhân, với độ chính xác là 71,88%, cao hơn so với độ chính xác là 68,75% của chụp cắt lớp vi tính, khác biệt 1 bệnh nhân giữa chụp cắt lớp vi tính và bệnh nhân chụp PET/CT là ở bệnh nhân có tổn thương xẹp phổi đi kèm, CLVT có tiêm thuốc cản quang khó phân biệt kích thước thật sự của khối u nguyên phát do tổn thương xẹp phổi đi kèm, và PET/CT đã giải quyết vấn đề này. Trong nghiên cứu của Sung Shine Shim và cs (2015) nghiên cứu trên 106 bệnh nhân nhận thấy PET/CT chẩn đoán giai đoạn T với độ chính xác 86% , CLVT chẩn đoán giai đoạn T với độ chính xác là 79%[11]. Trong nghiên cứu của

FangFang Chao và Hong Zhang (2012) nhận thấy PET/CT dự đoán chính xác về giai đoạn T ở bệnh nhân UTPKTBN ở 86% và CLVT là 68%[10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn bởi vì chúng tôi nhận thấy, sự sai khác về giai đoạn T sau chụp PET/CT và CLVT so với kích thước sau phẫu thuật sai khác chủ yếu ở giai đoạn T1 và T2, T2 và T3, điều này là do kích thước thay đổi từ T1c sang T2a, T2b sang T3 và ngược lại, hầu hết lấy mốc 3cm và 5cm xác định ngoài sự xâm lấn của khối u, do đó chỉ cần thay đổi vài mm đã xảy ra sự thay đổi giai đoạn khối u, mặt khác kích thước khối u sau phẫu thuật do phẫu thuật viên xác định cũng mang tính cảm quan nên dẫn đến sự sai lệch như vậy.

Về so sánh đánh giá giai đoạn N trên CLVT và PET/CT, trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy đánh giá giai đoạn N trên hai phương pháp có sự tương đồng nhưng thấp với $k = 0,35$. Điều này có thể giải thích do cỡ mẫu bé nên không thể đại diện cho số lượng bệnh nhân UTPKTBN, đánh giá hạch di căn trên CLVT chủ yếu dựa vào hình thái hạch: hình dạng, mật độ và kích thước. Trong đó kích thước hay được lấy làm tiêu chí để xác định hạch di căn nhất, với kích thước hạch $> 10\text{mm}$ thì nghi ngờ là hạch di căn[10]. Trong khi đó PET/CT ngoài dựa trên các cơ sở như CLVT thì còn dựa trên mức độ chuyển hóa, nên sẽ có độ nhạy cao hơn. Các nghiên cứu chỉ ra độ nhạy của CLVT không đồng nhất từ 52 - 69%, độ nhạy của PET/CT dao động từ 79 - 85%[12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của 18FDG PET/CT trong chẩn đoán di căn hạch vùng là 100% (13/13 bệnh nhân) và 68,42% (13/19), tương ứng. Giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của 18FDG PET/CT lần lượt là 68,42% (13/19 bệnh nhân) và 100%

(13/13 bệnh nhân). Trong nghiên cứu của mình, tác giả Fangfang Chao và cộng sự cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của 18FDG PET/CT trong chẩn đoán di căn hạch vùng ở bệnh nhân UTPKTBN là 73%, 91%, 71% và 90%, tương ứng[10]. Nhìn chung, do sự hạn chế trong việc CLVT không sử dụng thuốc cản quang trong quy trình chụp 18FDG PET/CT, cũng như số lượng bệnh nhân có đánh giá giai đoạn N sau phẫu thuật còn rất ít, nên kết quả của chúng tôi nhìn chung thấp hơn các nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 43 bệnh nhân sau chụp PET/CT nhận thấy bệnh nhân UTPKTBN trong nghiên cứu ở giai đoạn III và I chiếm tỉ lệ nhiều nhất (41,9% và 34,9%, tương ứng), cụ thể là giai đoạn IIIA và IA (23,3%, 20,9%, tương ứng). Có 4 bệnh nhân (9,3%) giai đoạn IV, trong đó có 3 bệnh nhân giai đoạn IVB(7%) và 1 bệnh nhân giai đoạn IVA (2,3%). Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân giai đoạn I chiếm tỉ lệ 34,9%, giai đoạn II chiếm 14%, giai đoạn III chiếm 41,9% và giai đoạn IV chiếm 9,3%. Kết quả này có khác biệt với nghiên cứu của Daniel Morgensztern và cs (2010) nghiên cứu trên 877518 bệnh nhân UTPKTBN thì giai đoạn IV chiếm nhiều nhất với 38,1%, sau đó là giai đoạn I và III chiếm lần lượt 26% và 27,6%, giai đoạn II chiếm 8,3%[13]. Điều này có thể giải thích là khả năng khách quan do đời sống ngày càng nâng cao, nhu cầu chăm sóc sức khỏe ngày càng tăng, người dân thường xuyên đi khám sức khỏe định kì nên phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm. Mặt khác do cỡ mẫu của chúng tôi ít và tỉ lệ bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật trong nghiên cứu chiếm đa số so với phần còn lại nên xảy ra sự khác biệt này.

V. KẾT LUẬN

Kích thước trung bình khối u phổi là $40,98 \pm 21,53\text{mm}$, có sự liên quan giữa chỉ số SUVmax và kích thước khối u nguyên phát. Giá trị SUVmax tăng theo giai đoạn T. Giá trị SUVmax trung bình của nhóm hạch $> 10\text{mm}$ là $10,59 \pm 6,12$ cao hơn của nhóm hạch $< 10\text{mm}$ là $5,56 \pm 2,47$. Sau chụp PET/CT giai đoạn N0 chiếm 32,6%, giai đoạn N1 chiếm 23,3%, giai đoạn N2 chiếm 23,3%, giai đoạn N3 chiếm 20,9%. Giá trị SUVmax trung bình khối u ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M1 là $15,96 \pm 4,29$ cao hơn ở nhóm bệnh nhân giai đoạn M0 là $14,57 \pm 8,26$. 18FDG PET/CT phát hiện được 100% tổn thương u nguyên phát tại phổi, 18FDG PET/CT chẩn đoán chính xác giai đoạn T ở 71,88%, cao hơn so với CLVT với 68,75%, chẩn đoán chính xác giai đoạn N ở 81,25%, cao hơn so với CLVT với 75%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của 18FDG PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn N lần lượt là: 100%; 68,42%; 68,42% và 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **15-Lung-fact-sheet.pdf**.
<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>>, accessed: 08/02/2022.
2. **704-viet-nam-fact-sheets.pdf**.
<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>>, accessed: 08/02/2022.
3. **Boellaard R., O'Doherty M.J., Weber W.A. et al.** (2010). FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(1), 181–200.
4. **Dương Phủ Triết Diễm** (2018). Đặc điểm của ung thư phổi không tế bào nhỏ trên hình ảnh PET/CT với 18F-FDG.
5. **Zhang J. et al.** (2015). Relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(4).
6. **FangFang C. et al.** (2015). Ratio of maximum standardized uptake value to primary tumor size is a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer.
7. **Ogawa J. et al.** (1997). Glucose-transporter-type-I-gene amplification correlates with sialyl-Lewis-X synthesis and proliferation in lung cancer. *International journal of cancer*, 74(2).
8. **Mai Trọng Khoa và cộng sự** (2011). Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ.
9. **Jing Gao,Xinyun Huang. Et al.** (2020). Performance of Multiparametric Functional Imaging and Texture Analysis in Predicting Synchronous Metastatic Disease in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients by Hybrid PET/MR: Initial Experience.
10. **FangFang Chao, Hong Zhang** (2012). PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer.
11. **Sung Shine Shim. et al.** (2015). Non-Small Cell Lung Cancer: Prospective Comparison of Integrated FDG PET/CT and CT Alone for Preoperative Staging.
12. **W. De Wever, S. Stroobants, J. Coolen and J.A. Verschakelen** (2009). Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration.
13. **Daniel Morgensztern.et al.** (2010). Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer A National Cancer Database Survey

ĐÁNH GIÁ MÔ HÌNH ĐIỀU TRỊ THỰC TẾ VÀ KẾT QUẢ LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG PHẢI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III: GÓC NHÌN TỪ NGHIÊN CỨU KINDLE - VIỆT NAM

Diệp Bảo Tuấn¹, Nguyễn Tuấn Khôi²,
Nguyễn Thùy Trang³ Võ Thị Ngọc Trâm³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề:

Ung thư phổi là bệnh ác tính phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới (18,0% tổng số ca tử vong do ung thư, GLOBOCAN 2020). Tại Việt Nam, hơn 80% trường hợp ung thư phổi là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) và phần lớn các trường hợp (khoảng 89%) được phát hiện ở giai đoạn trễ (IIIB hoặc IV). Với gánh nặng đáng kể của NSCLC dẫn đến tác động kinh tế gia tăng ở Việt Nam, cần có các chiến lược hiệu quả về chi phí và phạm vi bao phủ rộng rãi để quản lý các trường hợp NSCLC

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Dữ liệu hồi cứu từ những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn III (AJCC, ấn bản lần thứ 7) từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 12 năm 2017 với ít nhất 9 tháng theo dõi được thu thập từ 2 trung tâm ở Việt Nam (BV Ung Bướu TP. HCM và BV K).

Thông kê mô tả được sử dụng để tóm tắt nhân khẩu học, đặc điểm bệnh tật và phương thức điều trị. Phương pháp Kaplan-Meier đánh giá ước tính sống sót; Khoảng tin cậy 95% (KTC) 2 mặt được tính toán. Thông kê suy luận được sử dụng để đánh giá tương quan giữa các biến số lâm sàng và điều trị với trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển (mPFS) và trung vị thời gian sống còn toàn bộ (mOS).

Kết quả:

Tổng số 150 bệnh nhân (tuổi trung bình: 60 tuổi [thay đổi từ 26 - 82]) đã được tuyển tham gia nghiên cứu; 75,3% là nam, 62,0% có tiền sử hút thuốc, 56,4% mắc bệnh giai đoạn IIIB và 62,5% bị ung thư biểu mô tuyến. Phần lớn các trường hợp (97,3%) không được hội chẩn đa chuyên khoa.

Nhìn chung, hóa trị đơn thuần (43,3%), xạ trị đơn thuần (17,0%), hóa xạ trị tuần tự (13,5%) và hóa xạ trị đồng thời (12,8%) được ưu tiên dùng làm liệu pháp ban đầu. Điều trị dựa trên phẫu thuật được thực hiện ở một số ít bệnh nhân (giai đoạn IIIA: 10%; giai đoạn IIIB: 1,3%). Liệu pháp giảm nhẹ là phương pháp điều trị được sử dụng phổ biến nhất khi tái phát lần thứ hai và thứ ba. mPFS và mOS cho nhóm thuần tập Việt Nam lần lượt là 8,7 tháng (95% CI, 7,59-9,72) và 25,7 tháng (95% CI, 19,98 - 42,61). mPFS và mOS cho giai đoạn IIIA là 11,9 tháng (95% CI, 8,64 - 14,95) và 28,2 tháng (95% CI, 24,15 - không tính được) và cho giai đoạn IIIB là 7,8 tháng (95% CI, 6,64 - 8,71) và 20,0 tháng (KTC 95%, 13,01 - 42,61).

¹TS.BS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²BSCCKII. Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³Bác sĩ khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Diệp Bảo Tuấn

Email: tuandb154@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Kết luận: Nghiên cứu KINDLE - Việt Nam cung cấp thông tin chi tiết về các phát hiện lâm sàng của NSCLC giai đoạn III. Các chiến lược để cải thiện kết quả lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này bao gồm giáo dục bác sĩ, tổ chức hội chẩn đa chuyên khoa và tăng khả năng tiếp cận với các phương pháp điều trị mới như liệu pháp miễn dịch và liệu pháp nhắm đích.

Từ khóa: Ung thư phổi, NSCLCgiai đoạn III, hóa xạ trị tuần tự, hóa trị, hóa xạ trị.

SUMMARY

ASSESEMENT OF REAL - WORLD TREATMENT PATTERNS AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: RESULTS OF KINDLE - VIETNAM COHORT

Objective: Kindle - Vietnam was a part of a real - world Kindle study with an aim to characterise treatment patterns and clinical outcomes of patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods: Retrospective data from patients diagnosed with stage III NSCLC (American Joint Committee on Cancer, 7th edition) between January 2013 and December 2017 with at least 9 months of follow-up were collected from 2 centres in Vietnam. Descriptive statistics were used to summarise demographics, disease characteristics and treatment modalities. Kaplan-Meier methodology evaluated survival estimates; 2-sided 95% confidence intervals (CIs) were computed. Inferential statistics were used to correlate clinical and treatment variables with median progression-free survival (mPFS) and median overall survival (mOS).

Results: A total of 150 patients (median age: 60 years [range 26 - 82]) were enrolled; 75.3% were male, 62.0% had smoking history, 56.4% had stage IIIB disease and 62.5% had

adenocarcinoma. The majority of the cases (97.3%) were not discussed at a multidisciplinary team meeting. Overall, chemotherapy alone (43.3%), radiotherapy alone (17.0%), sequential chemoradiation (13.5%) and concurrent chemoradiation (12.8%) were preferred as initial therapy. Surgery-based treatment was administered in limited patients (stage IIIA, 10%; stage IIIB, 1.3%). Palliative therapy was the most commonly administered treatment upon relapse in the second - and third - line setting. The mPFS and mOS for the Vietnam cohort were 8.7 months (95% CI, 7.59 - 9.72) and 25.7 months (95% CI, 19.98 - 42.61), respectively. The mPFS and mOS for stage IIIA were 11.9 months (95% CI, 8.64 - 14.95) and 28.2 months (95% CI, 24.15 - not-calculable) and for stage IIIB were 7.8 months (95% CI, 6.64 - 8.71) and 20.0 months (95% CI, 13.01 - 42.61).

Conclusions: KINDLE-Vietnam offers insights into the clinical findings of stage III NSCLC. There is a high unmet need for identifying patients in the early stages of NSCLC. Strategies for improving clinical outcomes in this patient population include physician education, multidisciplinary management and catering to increased access to novel agents like immunotherapy and targeted therapy.

Keywords: Lung cancer, stage III NSCLC, sequential chemoradiation, chemotherapy, chemoradiotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh ác tính phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới (18,0% tổng số ca tử vong do ung thư, GLOBOCAN 2020)[11]. Gánh nặng của bệnh ung thư phổi vô cùng đa dạng ở các nước châu Á. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất được

quan sát thấy ở Nhật Bản, tiếp theo là các nước gần châu Âu hơn như Armenia, Thổ Nhĩ Kỳ và Kazakhstan cũng như Đông Nam Á và Hàn Quốc, trong khi tỷ lệ mắc bệnh thấp nhất được báo cáo ở các nước Tây Á bao gồm Yemen và Ả Rập Xê Út[1]. Mặc dù tỷ lệ mắc ung thư phổi ở Việt Nam cao hơn tỷ lệ mắc bệnh toàn cầu (14,4% so với 11,6%), nhưng tỷ lệ tử vong tương đương với phần còn lại của thế giới (18,4%)[8,23]. Tỷ lệ tử vong tính theo tuổi ước tính là 24,73 trên 100.000 cho cả hai giới tính, đưa Việt Nam lên vị trí thứ 37 trên thế giới về ung thư phổi[15].

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm khoảng 85% tổng số ca ung thư phổi mới[6]. Khoảng 25% đến 30% bệnh nhân NSCLC được chẩn đoán ở giai đoạn III, được mô tả là một bệnh không đồng nhất với sự lan rộng của khối u tiến triển tại chỗ và/hoặc sự liên quan đến hạch bạch huyết trung thất, không có bằng chứng lâm sàng về sự lan rộng ở xa[9,22]. Tỷ lệ sống còn toàn bộ nói chung là kém ở bệnh giai đoạn III, với trung vị tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm (mOS) tương ứng là 36%, 26% và 13% đối với giai đoạn IIIA, IIIB và IIIC[27]. Tại Việt Nam, hơn 80% trường hợp ung thư phổi là NSCLC và phần lớn các trường hợp (khoảng 89%) được phát hiện ở giai đoạn nặng (IIIB hoặc IV)[10]. Một nghiên cứu từ năm 2014 ước tính gánh nặng kinh tế của NSCLC tại Việt Nam là > 3.517 tỷ đồng Việt Nam, tương đương 150 triệu đô la[17]. Ở châu Á, tỷ lệ đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) ở bệnh nhân NSCLC cao với khoảng 47,0% ở Đông và Đông Nam Á. Việt Nam có tỷ lệ đột biến gen EGFR cao nhất là 64,0%[6].

Do tính không đồng nhất, việc quản lý tối ưu NSCLC giai đoạn III vẫn còn là một

thách thức. Phẫu thuật cắt bỏ, mặc dù là phương pháp điều trị ưu tiên, có thể không hợp lý ở tất cả bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn III[7]. Do đó, một cách tiếp cận quản lý đa mô thức liên quan đến phẫu thuật, xạ trị và các thuốc điều trị toàn thân thường được thực hiện. Đồng thời hóa trị dựa trên platinum (CT) và xạ trị (RT) là tiêu chuẩn chăm sóc cho bệnh giai đoạn III không thể cắt bỏ với mOS từ 15 đến 29 tháng[21]. Các nghiên cứu gần đây đã kết hợp liệu pháp miễn dịch với đồng thời CT và RT (cCRT), dẫn đến sự xuất hiện của các phương pháp tiếp cận kết hợp đa phương thức mới cho NSCLC giai đoạn III[20]. Liệu pháp củng cố Durvalumab cho bệnh nhân NSCLC giai đoạn III không thể cắt bỏ/ không thể phẫu thuật, những người không tiến triển trong ≥ 2 chu kỳ cCRT là tiêu chuẩn chăm sóc mới[27].

Với gánh nặng đáng kể của NSCLC dẫn đến tác động kinh tế gia tăng ở Việt Nam, cần có các chiến lược hiệu quả về chi phí và phạm vi bao phủ rộng rãi để quản lý các trường hợp NSCLC[17]. Phương pháp tiếp cận có hệ thống và dựa trên bằng chứng để chăm sóc bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư phổi, là một ưu tiên của hệ thống chăm sóc sức khỏe của Việt Nam[23].

Việt Nam là một phần của nghiên cứu đời thực KINDLE, được thực hiện tại 100 trung tâm từ 19 quốc gia trên khắp Châu Á, Châu Phi, Trung Đông và Châu Mỹ Latinh[13]. Mục tiêu chính của nghiên cứu KINDLE toàn cầu là xác định mô hình điều trị và kết quả lâm sàng của bệnh nhân NSCLC giai đoạn III, theo tiêu chí của Ủy ban Hỗn hợp về Ung thư Hoa Kỳ (AJCC) (ấn bản thứ 7) trong kỷ nguyên tiền ung thư.

Mục đích nghiên cứu này là nhằm đánh giá mô hình điều trị và kết quả sống còn đối với NSCLC giai đoạn 3 so với dân số thể giới bằng các dữ liệu xuất phát từ nghiên cứu Kindle.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu Kindle

Dữ liệu hồi cứu được thu thập trong khoảng 6 năm (2013 đến 2018) từ 2 bệnh viện ung thư lớn nhất Việt Nam (BV Ung Bướu TP. HCM và BV K) về bệnh nhân được chẩn đoán NSCLC giai đoạn III. Bệnh nhân người lớn (từ 18 tuổi trở lên) được chẩn đoán mắc bệnh NSCLC giai đoạn III tiến triển tại chỗ (theo AJCC phiên bản thứ 7) từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 12 năm 2017, với hồ sơ y tế có sẵn tối thiểu 9 tháng kể từ ngày lập chỉ mục (ngày chẩn đoán của NSCLC giai đoạn III). Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm những bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu là NSCLC giai đoạn I đến II, đã tiến triển đến giai đoạn III và những người bị ung thư đồng thời tại thời điểm hoặc trong vòng 5 năm được chẩn đoán NSCLC giai đoạn III (ngoại trừ ung thư da không phải khối u ác tính không di căn hoặc tại chỗ hoặc u lành tính).

Các dữ liệu sau đây được thu thập: Nhân khẩu học (tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể và tình trạng hút thuốc), đặc điểm lâm sàng (tình trạng hoạt động cơ thể theo ECOG, mô học NSCLC, giai đoạn theo AJCC phiên bản thứ 7, tình trạng EGFR và PD-L1) và các mô hình điều trị. Đối với những bệnh nhân được điều trị, phác đồ điều trị tuần tự được ghi lại trong mỗi khoảng tiến triển.

2.2. Phân tích thống kê

Thống kê mô tả được sử dụng để tóm tắt nhân khẩu học của bệnh nhân, đặc điểm bệnh tật và phương thức điều trị. Ước tính trung vị sống còn toàn bộ (mOS) và trung vị PFS (mPFS) bao gồm cả tỷ lệ bệnh nhân bị ảnh hưởng được đánh giá mô tả bằng cách sử dụng đường cong sống còn Kaplan-Meier và ước tính trung vị sống còn toàn bộ được ghi nhận cùng với khoảng tin cậy 95% (CI) 2 mặt.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tổng số 150 bệnh nhân Việt Nam đã được thu thập, trong đó 52,0% còn sống tại thời điểm thu thập dữ liệu. Thời gian theo dõi trung bình là $17,52 \pm 13,81$ tháng. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 60,0 tuổi; Thay đổi từ 26 - 82; 75,3% là nam giới và 62,0% có tiền sử hút thuốc hoặc hiện đang hút thuốc. Tổng cộng có 84 (56,4%) bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh ở giai đoạn IIIB (phân loại AJCC phiên bản thứ 7). Ung thư biểu mô tuyến là loại mô học phổ biến nhất (62,5%, 90/144), tiếp theo là ung thư dạng biểu mô hoặc tế bào vảy (26,4%, 38/144). Hầu hết (58,9%, 83/141) trường hợp được giới thiệu nhập viện bởi các bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu, trong khi 41,1% (58/141) bệnh nhân được tư vấn bởi các bác sĩ chuyên khoa. Tình trạng cơ thể theo ECOG không được ghi nhận đối với đa số bệnh nhân ($n = 106$); số còn lại thì ECOG ≤ 1 chiếm 75,0% (33/44). Đa số các trường hợp (97,3%) không được thảo luận tại cuộc họp nhóm đa chuyên khoa (MDT).

Bảng 1. Đặc điểm xã hội và lâm sàng của bệnh nhân NSCLC giai đoạn III ở Việt Nam

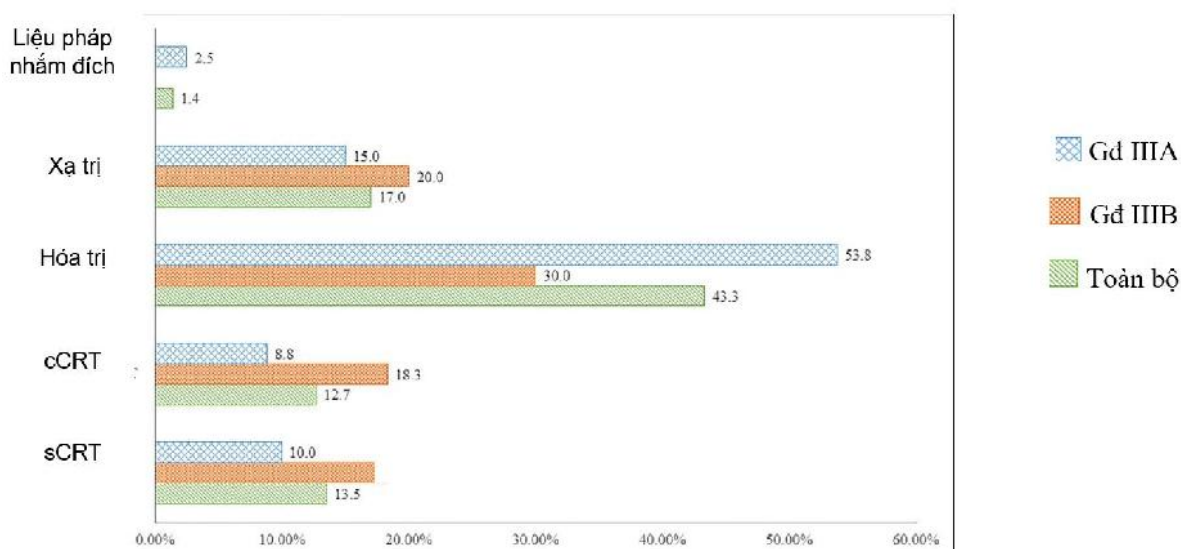
Chỉ số	Số bệnh nhân (N = 150)
Tuổi (năm), Trung vị [phạm vi]	60,0 (26,0 - 82,0)
Nam giới, n(%)	113 (75,3)
BMI (Kg/m ²), Trung vị (phạm vi)	20,5 (16,0 - 30,0)
Hút thuốc, n = 121, n (%)	
Hiện đang hút	75 (61,9)
Hút trước đây	12 (9,9)
Không hút bao giờ	34 (28,1)
Phân loại theo AJCC (phiên bản 7), n = 149, n (%)	
Giai đoạn IIIA	65 (43,6)
Giai đoạn IIIB	84 (56,4)
Loại mô học, n = 144, n (%)	
Carcinôm tuyến	90 (62,5)
Carcinôm dạng biểu bì hoặc Carcinôm tế bào vảy	38 (26,4)
Carcinôm tế bào lớn	9 (6,2)
Khác	4 (2,8)
Hỗn hợp	3 (2,1)
Giai đoạn T, n = 149, n (%)	
T1a	6 (4,0)
T1b	8 (5,3)
T2a	23 (15,4)
T2b	14 (9,3)
T3	51 (34,2)
T4	45 (30,2)
TX	2 (1,3)
Giai đoạn N, n = 150, n (%)	
N0	7 (4,7)
N1	11 (7,3)
N2	70 (46,7)
N3	61 (40,7)
NX	1 (0,7)
Xét nghiệm EGFR, n = 25, n (%)	
Không đột biến EGFR	19 (76,0)
Đột biến EGFR	5 (20,0)
Không rõ	1 (4,0)
Bác sĩ khám bệnh nhân đầu tiên, n = 141, n (%)	
BS khám ban đầu	83 (58,9)
BS Ung Bướu lâm sàng	17 (12,0)
Khác	41 (29,1)

Tình trạng sống còn, n = 150, n (%)	
Còn sống	78 (52,0)
Tử vong	72 48,0)

3.2. Các mô hình điều trị

Liệu pháp điều trị ban đầu bao gồm 14 phương thức điều trị, trong đó có hóa trị đơn thuần (43,3%, 61/141), xạ trị đơn thuần (17,0%, 24/141), hóa xạ trị tuần tự (sCRT) (13,5%, 19/141), hóa xạ trị đồng thời (cCRT) (12,8%, 18/141) và liệu pháp nhắm đích (1,4%, 2/141) đơn lẻ hoặc kết hợp với các liệu pháp khác. Trong số các phương thức điều trị phổ biến được báo cáo trong điều trị ban đầu ở bệnh giai đoạn IIIA và IIIB, hóa trị đơn thuần được sử dụng ở đa số bệnh nhân (30,0%, 18/60 và 53,8%, 43/80); Riêng xạ trị (20,0%, 12/60 và 15,0%, 12/80), sCRT (18,3%, 11/60 và 10,0%, 8/80) và cCRT (18,3%, 11/60 và 8,8% 7/80) là các phương thức phổ biến tiếp theo (Hình 1). Đối với các phân tích sâu hơn, các phương thức điều trị này thường được nhóm thành 3 loại là liệu pháp dựa trên phẫu thuật, liệu pháp dựa trên CRT và liệu pháp giảm nhẹ (hóa trị đơn thuần, xạ trị đơn thuần và liệu pháp nhắm

đích). Các mô hình điều trị được tóm tắt trong Bảng 2. Đối với bệnh ở giai đoạn IIIA và IIIB, liệu pháp giảm nhẹ được thực hiện ở đa số bệnh nhân (50,0% [30/60] và 71,3% [57/80]), tiếp theo là liệu pháp dựa trên CRT (40,0% [24/60] và 27,5% [22/80]) và liệu pháp dựa trên phẫu thuật (10,0% [6/60] và 1,3% [1/80]) như liệu pháp ban đầu. Sau khi điều trị ban đầu được thực hiện ở 141 bệnh nhân (giai đoạn IIIA: 60 và giai đoạn IIIB: 80), sự tái phát đã được ghi nhận ở 44 (73,0%) và 73 (91,0%) bệnh nhân ở giai đoạn IIIA và IIIB, tương ứng. Liệu pháp bậc hai được thực hiện ở 61 bệnh nhân (giai đoạn IIIA: 29 và giai đoạn IIIB: 32), trong khi liệu pháp bậc ba được thực hiện ở 26 bệnh nhân (giai đoạn IIIA: 10 và giai đoạn IIIB: 16). Liệu pháp giảm nhẹ là lựa chọn điều trị phổ biến nhất khi tái phát ở liệu pháp thứ hai và thứ ba (IIIA [96,6% và 100%] và IIIB [96,9% và 87,5%]).



Hình 1. Các Liệu pháp điều trị trong NSCLC giai đoạn III ở Việt Nam

3.3. Kết quả sống còn

mPFS cho toàn bộ dân số được đánh giá (N = 140) là 8,7 tháng (95% CI, 7,59 đến 9,72): giai đoạn IIIA, 11,9 tháng (95% CI, 8,64 đến 14,95) và giai đoạn IIIB, 7,8 tháng (95% CI, 6,64 đến 8,71). mOS cho toàn bộ dân số được đánh giá ở 139 bệnh nhân là 25,7 tháng (95% CI, 19,98 đến 42,61): Giai đoạn IIIA, 28,2 tháng (95% CI, 24,15 đến không tính được [NC]) và giai đoạn IIIB, 20,0 tháng (95% CI, 13,01 đến 42,61) (Hình 3). mPFS cao hơn về số lượng ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt bỏ (n = 18; 9,7 tháng [95% CI, 6,31 đến 13,57]) so với những bệnh nhân không cắt được (n = 91; 8,7 tháng [95% CI, 6,67 đến 12,19]). MOS là NC ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt bỏ (n = 18; NC [95% CI, 13,83 đến NC]), trong khi ở những bệnh nhân không cắt được thì có thể tính được (n = 90; 23,1 tháng; [95% CI, 14,65 đến 39,89]).

Kết quả sống còn theo liệu pháp ban đầu được mô tả trong Bảng 2. Trong giai đoạn IIIA, mPFS và mOS dài nhất được quan sát ở những bệnh nhân trải qua liệu pháp dựa trên CRT (n = 24; 13,7 tháng [95% CI, 8,31 đến 16,20] và 28,1 tháng [n = 23; KTC 95%, 20,76 đến 39,89]), tiếp theo là những bệnh nhân trải qua liệu pháp dựa trên phẫu thuật (n = 6; 9,7 tháng [KTC 95%, 4,14 đến 51,98] và 13,8 tháng [n = 6; KTC 95%, 9,10 đến NC]). Trong giai đoạn IIIB, mPFS dài nhất được quan sát thấy ở một bệnh nhân duy nhất trải qua liệu pháp dựa trên phẫu thuật (20,7 tháng [95% CI, NC đến NC]), tiếp theo là liệu pháp dựa trên CRT ở 22 bệnh nhân (8,6 tháng [95% CI, 6,70 đến 12,39]). Trong giai đoạn IIIB, mOS dài nhất là 23,1 tháng (n = 22; 95% CI, 8,21 đến 42,61) được quan sát đối với CRT, tiếp theo là liệu pháp giảm nhẹ (n = 57; 19,5 tháng [95% CI, 13,01 đến 42,61]).

Bảng 2. Kết quả sống còn đối với NSCLC giai đoạn II ở Việt Nam theo mô thức điều trị ban đầu và giai đoạn bệnh (theo AJCC phiên bản 7)

	mPFS (CI 95%), tháng		mOS (CI 95%), tháng	
	Giai đoạn IIIA (N = 60)	Giai đoạn IIIB (N = 80)	Giai đoạn IIIA (N = 59)	Giai đoạn IIIB (N = 80)
Phẫu thuật	9,7 (4,14 – 51,98)	20,7	13,8 (9,10 -)	-
CRT	13,7 (8,31 – 16,20)	8,6 (6,70 – 12,39)	28,1 (20,76 – 39,89)	23,1 (8,21 – 42,61)
Chăm sóc giảm nhẹ*	9,6 (6,31 – 12,58)	7,4 (5,95 – 8,71)	-	19,5 (13,01 – 42,61)

* Bao gồm hóa trị đơn thuần, xạ trị đơn thuần và điều trị nhắm đích

Phân tích đơn biến cho mPFS và mOS ưu tiên giai đoạn IIIA (tỷ lệ nguy cơ [HR], 0,53, 95% CI, 0,36 đến 0,78; p = 0,001) và (HR, 0,53, 95% CI, 0,31 đến 0,90; p = 0,016) so với giai đoạn IIIB. Chi tiết về phân tích đơn biến theo mPFS và mOS đối với bệnh giai đoạn IIIA và IIIB đối với các đặc điểm nhân khẩu học và phương thức điều trị lâm sàng

được đề cập trong Bảng 4. Theo các phân tích đơn biến, đối với giai đoạn IIIA, giới tính nữ và phẫu thuật như một phương thức điều trị có liên quan với mPFS tốt hơn, trong khi ung thư biểu mô tuyến có liên quan đến mOS tốt hơn (p < 0,05). Đối với bệnh giai đoạn IIIB, ung thư biểu mô tuyến có liên quan đến mOS tốt hơn (p < 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Đây là nghiên cứu thực tế đầu tiên báo cáo các mô hình điều trị và kết quả lâm sàng liên quan của chúng trên một nhóm bệnh nhân Việt Nam mắc NSCLC giai đoạn III. Nghiên cứu này cung cấp một cái nhìn tổng quan về xu hướng điều trị và sống sót của NSCLC giai đoạn III không thể cắt bỏ/không thể phẫu thuật. Thảo luận về MDT trong ung thư phổi được biết là có liên quan đến các quyết định điều trị tốt hơn, có khả năng cải thiện kết quả và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư phổi[5,15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn (97,3%) các trường hợp không được thảo luận tại các cuộc họp MDT. Mặc dù cả hai trung tâm tham gia đều là dịch vụ chăm sóc ung thư đa chuyên khoa (bao gồm bác sĩ chuyên khoa ung thư, bác sĩ X quang, bác sĩ giải phẫu bệnh và bác sĩ phẫu thuật lồng ngực), việc quản lý MDT đối với ung thư phổi không được thiết lập như một phần của thực hành lâm sàng thường quy ở Việt Nam trong suốt thời gian của nghiên cứu này.

Một nghiên cứu gần đây đánh giá kết quả lâm sàng thực tế ở bệnh nhân Medicare đã báo cáo tỷ lệ bệnh nhân được điều trị CRT cao hơn (61,0%) ở giai đoạn IIIA và 39,0% ở giai đoạn IIIB[2]. Với gần 14 phương thức điều trị được sử dụng như liệu pháp ban đầu, nghiên cứu của chúng tôi đã quan sát thấy sự khác biệt lớn trong các xu hướng điều trị. Hơn một nửa số bệnh nhân (61,7%) đã trải qua liệu pháp giảm nhẹ khi điều trị ban đầu. Các hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ khuyến nghị chăm sóc giảm nhẹ sớm để cải thiện các triệu chứng, chất lượng cuộc sống và tăng khả năng sống sót. Chăm sóc giảm nhẹ cho NSCLC được phân thành 2 nhóm chính, đó là chăm sóc hỗ trợ và điều trị theo hướng khối u (bao gồm CT

giảm nhẹ và RT)[16]. Khi điều trị ban đầu, CT đơn thuần là liệu pháp chiếm ưu thế (43,3%), cho thấy bệnh nhân được tiếp cận với RT hạn chế, chỉ dành cho 17,0% bệnh nhân. Năm 2017, xạ trị điều biến cường độ được sử dụng ít và tại Việt Nam chỉ có 36 máy tuyến tính để xạ trị ngoài bằng kỹ thuật xạ trị 3D trong nước dẫn đến tỷ lệ RT và CRT thấp[3]. Là liệu pháp thứ hai hoặc thứ ba khi tái phát, liệu pháp giảm nhẹ là lựa chọn ưu tiên nhất ở bệnh nhân Việt Nam và đúng hơn là lựa chọn duy nhất được áp dụng trong liệu pháp dòng thứ ba trong NSCLC giai đoạn IIIA, trong khi ở KINDLE toàn cầu, CT đơn thuần được ưa chuộng hơn cả liệu pháp thứ hai hoặc thứ ba sau khi tái phát, tiếp theo là RT đơn thuần ở > 20% bệnh nhân[13].

Dữ liệu tại Việt Nam của chúng tôi báo cáo mPFS dài hơn có ý nghĩa thống kê (11,9 so với 7,8 tháng; HR 0,53 [95% CI, 0,36 đến 0,78]; $p = 0,001$) và mOS (28,2 so với 20,0 tháng; HR 0,53 [95% CI, 0,31 đến 0,90]; $p = 0,016$) ở giai đoạn IIIA so với bệnh ở giai đoạn IIIB. Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trong nhóm thuần tập KINDLE toàn cầu, trong đó mPFS dài hơn (14,3 so với 10,2 tháng; HR 0,86 [95% CI, 0,77 đến 0,96]; $p < 0,01$) và mOS (43,8 so với 27,7 tháng; HR 0,78 [95% CI, 0,68 đến 0,90]; $p = 0,0005$) được quan sát thấy ở giai đoạn IIIA hơn so với giai đoạn IIIB[13]. Trong một nghiên cứu ở Việt Nam, 51 bệnh nhân NSCLC tiến triển được chụp CT phổi hợp đầu tay với pemetrexed và cisplatin, sau đó là duy trì pemetrexed; mPFS và mOS được báo cáo lần lượt là 7,8 tháng và 16,1 tháng[20,21]). Trong nghiên cứu của chúng tôi, liệu pháp dựa trên CRT kéo dài mPFS (13,7 và 8,6 tháng) và mOS (28,1 và 23,1 tháng) không phân biệt giai đoạn IIIA hay IIIB. Kết quả

tương tự cũng được thấy trong một nghiên cứu hồi cứu của Hàn Quốc, nơi những bệnh nhân giai đoạn III không thể cắt bỏ được điều trị bằng CRT có mOS tốt hơn (30,3 tháng) (KTC 95%, 26,6 đến 34,0) so với liệu pháp giảm nhẹ (14,7 tháng) (KTC 95%, 13,0 đến 16,4)[14,24].

Dữ liệu thực tế về việc tuân thủ các liệu pháp theo hướng dẫn và kết quả của bệnh nhân, đặc biệt là từ các nước có thu nhập thấp và trung bình còn hạn chế. Một số nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên cũng cho thấy tác dụng có lợi của cCRT so với sCRT hoặc RT đơn thuần ở những bệnh nhân không thể cắt bỏ được[5,10]. Trong một nghiên cứu hồi cứu từ Việt Nam, 5.220 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn III đã được phân tích trong 3 năm, trong đó 70 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn III có thông tin sống sót hợp lệ đã được xác định (11,7%). Xác suất sống thêm 3 năm của bệnh nhân được phẫu thuật và/ hoặc CRT là 34,3% (16,2% đến 72,4%), cao hơn (10,6%) so với CT hoặc RT đơn thuần (4,9% đến 23,2%; $p = 0,055$)[15]. Một nghiên cứu khác cho thấy lợi ích sống còn với cCRT có lợi ích sống sót tốt hơn so với liệu pháp toàn thân (14,7 so với 10,9 tháng) và RT (7,8 tháng)[16,25]. Các phát hiện sơ bộ của nghiên cứu PERTAIN cho thấy rằng việc thực hiện chụp cắt lớp phát xạ fluorodeoxyglucose-positron/ cCRT có hướng dẫn CT dẫn đến cải thiện đáng kể về mPFS và mOS cho bệnh nhân NSCLC giai đoạn III ở các nước có thu nhập thấp và trung bình[18]. Là một phương pháp điều trị đa phương thức, cCRT vẫn là tiêu chuẩn chăm sóc cho NSCLC giai đoạn III với những lợi ích đã được chứng minh so với các phương pháp điều trị đơn lẻ[38]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, việc sử dụng phác đồ cCRT là khá thấp (12,7%) trong điều

trị ban đầu so với CT đơn thuần (43,3%). Lý do có thể xảy ra nhất cho thực tiễn này là cách tiếp cận cuộc họp MDT được sử dụng để thảo luận về < 5% các trường hợp. MDT (bảng khối u ung thư phổi) đòi hỏi sự hợp tác chặt chẽ giữa các bác sĩ chuyên khoa ung thư, bác sĩ X quang và bác sĩ phẫu thuật lồng ngực để đưa ra quyết định sáng suốt dựa trên khả năng cắt lại của khối u khi coi cCRT là phương thức điều trị ban đầu. Nâng cao năng lực tiếp cận bức xạ cho bệnh nhân NSCLC giai đoạn III là một giải pháp quan trọng đối với Việt Nam. Mặc dù vai trò của MDT là xác định những bệnh nhân đủ điều kiện có thể dung nạp cCRT so với các phương pháp tiếp cận khác, khả năng sống sót của cCRT tích cực có thể bị phủ nhận do độc tính nghiêm trọng của nó[20].

Trong phân tích đơn biến, ung thư biểu mô tuyến là một yếu tố tiên đoán dương tính có ý nghĩa đối với mOS ở cả bệnh giai đoạn IIIA và IIIB. MOS được phát hiện là tốt hơn ở những bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,046$) so với những bệnh nhân bị ung thư biểu mô khác. Giới tính nữ có nguy cơ tử vong thấp hơn đáng kể ở cả giai đoạn IIIA và IIIB. Một số nghiên cứu đã chỉ ra giới tính nữ là một yếu tố tiên lượng tốt[3,4]. Tuy nhiên, trong một trong những nghiên cứu, không có sự khác biệt đáng kể nào được tìm thấy giữa các giới tính về khả năng sống sót (tỷ lệ sống sót sau 3 năm, 29% so với 24%). Điều này được cho là do tỷ lệ bệnh nhân là phụ nữ nhỏ hơn và điều này có thể ảnh hưởng đến sức mạnh thống kê[26]. Ung thư biểu mô tuyến có mối liên quan cao hơn với việc hút thuốc ở phụ nữ. Mức bổ sung DNA ở phụ nữ bị ung thư biểu mô tuyến cao hơn so với đồng nghiệp nam sau khi điều chỉnh liều hút thuốc, và do đó phụ nữ có nguy cơ cao hơn khi họ tiếp xúc với lượng chất gây

ung thư trong thuốc lá cao hơn nam giới[19]. Chỉ một số ít bệnh nhân có kết quả xét nghiệm EGFR ($n = 25$) và tỷ lệ hiện mắc là 20% ($n = 5$). Ung thư biểu mô tuyến là loại NSCLC mô học thường gặp nhất, chiếm khoảng một nửa số trường hợp NSCLC[26]. Ung thư biểu mô tuyến cũng được báo cáo là có tiên lượng tốt hơn so với các phân nhóm mô học khác của NSCLC.

Với tỷ lệ sống 1 năm là 42% và tỷ lệ sống 5 năm là 16%, tỷ lệ sống của bệnh nhân ung thư phổi vẫn còn thấp ở Việt Nam[6]. Tiên lượng xấu phản ánh khoảng trống điều trị hiện có trong quản lý bệnh ung thư phổi ở Việt Nam. Dữ liệu KINDLE - Việt Nam này cung cấp một tiêu chuẩn để hiểu các mô hình điều trị, điều này sẽ rất quan trọng để đánh giá hiệu quả của các liệu pháp mới hơn trong dân số này khi chúng trở thành một phần của hướng dẫn thực hành lâm sàng. Bằng chứng này cũng sẽ hỗ trợ khả năng tiếp cận của bệnh nhân ở Việt Nam vì phần lớn (gần 80%) dịch vụ chăm sóc (khám và điều trị) ung thư được chi trả bởi bảo hiểm y tế[12].

Những hạn chế trong nghiên cứu Kindle - Việt Nam bao gồm kích thước mẫu nhỏ và những thách thức đã biết của thiết kế nghiên cứu hồi cứu trong môi trường thực tế. Ngoài ra, việc thu thập dữ liệu bị hạn chế trong phạm vi sẵn có của các hồ sơ sức khỏe hiện có, dẫn đến thiếu dữ liệu, vì nhiều bệnh nhân có thể bị mất theo dõi lâm sàng định kỳ. Trong bối cảnh điều trị ban đầu, thời gian nghiên cứu bao gồm thời kỳ trước khi liệu pháp miễn dịch được chấp thuận. Do đó, dữ liệu về hiệu quả của các thuốc điều trị miễn dịch và nhắm mục tiêu chưa được thu thập trong nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của KINDLE - Việt Nam mô tả các mô hình điều trị trong NSCLC giai đoạn III và cung cấp những hiểu biết thực tế về bối cảnh trị liệu trong dân số Việt Nam. Mặc dù nghiên cứu lưu ý rằng việc tuân thủ các phác đồ điều trị đối với liệu pháp điều trị dựa trên hóa - xạ trị như là liệu pháp ban đầu ở hầu hết các bệnh nhân mắc bệnh không thể chữa khỏi, nhưng vẫn còn một khoảng cách nhất định trong việc lựa chọn tối ưu và trình tự các phương pháp điều trị khác nhau. Các phát hiện cũng nhấn mạnh sự cần thiết của các lựa chọn điều trị mới hơn như liệu pháp miễn dịch ở những bệnh nhân mắc bệnh không thể chữa khỏi sau hóa - xạ trị. Hóa - xạ trị đồng thời đã được chứng minh là tạo ra kết quả tốt hơn hóa - xạ trị tuần tự. Ngoài ra, thử nghiệm PACIFIC đã thiết lập hóa - xạ trị sau 1 năm sử dụng durvalumab làm tiêu chuẩn chăm sóc ở bệnh nhân NSCLC giai đoạn III không thể cắt bỏ. Tuy nhiên, nhu cầu xác định bệnh nhân trong giai đoạn đầu của NSCLC vẫn chưa được đáp ứng. Cần có các chiến lược để cải thiện kết quả của bệnh nhân, bao gồm áp dụng hướng dẫn, giáo dục bác sĩ và quản lý đa chuyên khoa, và phục vụ để tăng khả năng tiếp cận với các tác nhân mới như liệu pháp miễn dịch và liệu pháp nhắm mục tiêu. Dữ liệu thu được từ nghiên cứu này cũng sẽ đóng góp vào một khuôn khổ hợp nhất để giúp hiểu được các nhu cầu lâm sàng chưa được đáp ứng ở Việt Nam phù hợp với trọng tâm hiện tại là cung cấp dữ liệu cơ sở để xác định hiệu quả tiềm năng của liệu pháp điều trị NSCLC giai đoạn III ở nước ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP.** Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* (2019) 85:8. doi: 10.5334/aogh.2419.
2. **Bobbili P, Ryan K, Duh MS, Dua A, Fernandes AW, Pavilack M, et al.** Treatment Patterns and Overall Survival Among Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Future Oncol Lond Engl* (2019) 15:3381–93. doi: 10.2217/fon-2019-0282.
3. **Conibear JA, AstraZeneca UK Limited.** Rationale for Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Br J Cancer* (2020) 123(Suppl 1):10–7. doi: 10.1038/s41416-020-01070-6.
4. **Davidoff AJ, Gardner JF, Seal B, Edelman MJ.** Population-Based Estimates of Survival Benefit Associated With Combined Modality Therapy in Elderly Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* (2011) 6:934–41. doi: 10.1097/JTO.0b013e31820eed00.
5. **Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR.** Improved Survival in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Seven-Year Follow-Up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 Trial. *J Natl Cancer Inst* (1996) 88:1210–5. doi: 10.1093/jnci/88.17.1210.
6. **Duma N, Santana-Davila R, Molina JR.** Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* (2019) 94:1623–40. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
7. **Edge SB, Compton CC.** The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1471–4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
8. **Globocan.** Vietnam Factsheet. In: International Agency for Research on Cancer. France: Publisher International Agency for Research on Cancer City (2020). Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
9. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al.** The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* (2016) 11:39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
10. **Ha TV, Hoang MV, Vu MQ, Hoang N-AT, Khuong LQ, Vu AN, et al.** Willingness to Pay for a Quality-Adjusted Life Year Among Advanced NonSmall Cell Lung Cancer Patients in Viet Nam, 2018. *Med (Baltimore)* (2020) 99:e19379. doi: 10.1097/MD.00000000000019379.
11. **Hyuna Sung; Jacques Ferlay; Rebecca L. Siegel et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* (2021);0:1–41
12. **Hoa NT, Chung NT, Huy HQ.** The Role of Continuous Maintenance Therapy With Pemetrexed in non-Squamous Non-Small Cell Advanced Lung Cancer: A Prospective Cohort Study in Vietnam. *Med Sci* (2020) 24 (104):1930–5.
13. **Jazieh AR, Onal HC, Tan DSW, Soo RA, Prabhash K, Kumar A, et al.** RealWorld Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. *J Thorac Oncol* (2021) 16(10):1733–44. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.003.
14. **Jung HA, Sun J-M, Lee S-H, Ahn JS, Ahn M-J, Park K.** Ten-Year Patient Journey of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

- Patients: A Single-Center, Observational, Retrospective Study in Korea (Realtime Automatically Updated Data Warehouse in Health Care; UNIVERSE-ROOT Study). *Lung Cancer* (2020) 146:112–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.05.033.
15. **Khue PM, Thom VT, Minh DQ, Quang LM, Hoa NL.** Depression and Anxiety as Key Factors Associated With Quality of Life Among Lung Cancer Patients in Hai Phong, Vietnam. *Front Psych* (2019) 10:352. doi: 10.3389/fpsy.2019.00352.
16. **Li H, Li J.** Effectiveness of Palliative Care for Non-Small Cell Lung Cancer. *Exp Ther Med* (2016) 12:2387–9. doi: 10.3892/etm.2016.3621.
17. **Nguyen KD, Bui TO, Tran PT, Dao VT, Dang V.** EP1.01-16 Characteristics of Stage III Lung Cancer Patients in the Period 2014-2016 in Vietnam. *J Thorac Oncol* (2019) 14:S918–9. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.1993.
18. **Nguyen K-SH, Stehr H, Zhou L, Nguyen A-H, Hiep PN, Van Cau N, et al.** Comparison of Genomic Driver Oncogenes in Vietnamese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States and Vietnam. *J Glob Oncol* (2018) 4:1–9. doi: 10.1200/JGO.18.00086.
19. **Olak J, Colson Y.** Gender Differences in Lung Cancer: Have We Really Come a Long Way, Baby? *J Thorac Cardiovasc Surg* (2004) 128:346–51. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.05.025.
20. **Oh I-J, Ahn S-J.** Multidisciplinary Team Approach for the Management of Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Searching the Evidence to Guide the Decision. *Radiat Oncol J* (2017) 35:16–24. doi: 10.3857/roj.2017.00108.
21. **Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al.** Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* (2017) 28:iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
22. **Puri S, Shafique M, Gray JE.** Immune Checkpoint Inhibitors in Early-Stage and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol* (2018) 19:39. doi: 10.1007/s11864-018-0556-7.
23. **Pham T, Bui L, Kim G, Hoang D, Tran T, Hoang M.** Cancers in Vietnam Burden and Control Efforts: A Narrative Scoping Review. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent* (2019) 26:1073274819863802. doi: 10.1177/1073274819863802.
24. **Tan WL, Chua KLM, Lin C-C, Lee VHF, Tho LM, Chan AW, et al.** Asian Thoracic Oncology Research Group Expert Consensus Statement on Optimal Management of Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* (2020) 15:324–43. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.022.
25. **Triphuridat N, Henschke C.** Landscape on CT Screening for Lung Cancer in Asia. *Lung Cancer (Auckl)* (2019) 10:107–24. doi: 10.2147/LCTT.S192643.
26. **Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorky M.** Changing Trends in the Distribution of the Histologic Types of Lung Cancer: A Review of 4,439 Cases. *Ann Diagn Pathol* (2007) 11:89–96. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2006.04.006.
27. **Zemanova M, Pirker R, Petruzella L, Zbozinkova Z, Jovanovic D, Rajer M, et al.** Care of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Stage III – The Central European Real-World Experience. *Radiol Oncol* (2020) 54:209–20. Doi: 10.2478/raon-2020-0026.

TẠO HÌNH THỰC QUẢN BẰNG ĐẠI TRÀNG TRONG PHẪU THUẬT CẮT THỰC QUẢN: MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG VÀ NGHIÊN CỨU Y VẤN

**Vương Nhất Phương¹, Phạm Văn Bùng²,
Lại Minh Đức³, Phạm Trần Cao Nguyên⁴**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Qua 01 trường hợp phẫu thuật nội soi cắt thực quản và dạ dày, tạo hình thực quản bằng đại tràng bên trái, chúng tôi tham khảo ý kiến về kỹ thuật mổ, chỉ định và ưu điểm của kỹ thuật mổ này.

Bệnh nhân và phương pháp: Báo cáo 01 ca lâm sàng và tham khảo ý kiến.

Kết quả: Bệnh nhân nam, 51 tuổi, ung thư thực quản 1/3 giữa được phẫu thuật nội soi ngực và bụng cắt thực quản gần toàn phần và bán phần trên dạ dày, dùng đại tràng bên trái nghịch chiều nhu động tạo hình thực quản, mở hồng tràng ra da nuôi ăn. Thời gian bệnh nhân bị gây mê 600 phút, lượng máu mất 200ml, thời gian nằm phòng hồi sức đặc biệt 12 giờ, bệnh nhân trung tiện được ở ngày hậu phẫu 1, rút ống dẫn lưu màng phổi và cho ăn qua ống mở hồng tràng ra da ở ngày hậu phẫu 2, ngưng thở oxy qua ống mũi và tập vận động ở ngày hậu phẫu 3, tập uống

nước và sữa ở ngày hậu phẫu 5, rút ống dẫn lưu ổ bụng ở ngày hậu phẫu 7, tập ăn thức ăn lỏng và sệt từ ngày hậu phẫu 10, rút ống dẫn lưu vùng cổ ở ngày hậu phẫu 12 và bệnh nhân được xuất viện. Bệnh nhân bị khàn tiếng sau mổ và hết triệu chứng này sau 01 tháng. Bệnh nhân bị trào ngược sữa 01 lần. pTNM là T2N0M0. Hiện tại, mỗi lần bệnh nhân ăn được 300ml cơm hoặc hủ tiếu.

Kết luận: Phẫu thuật dùng mảnh ghép đại tràng thay thế thực quản là lựa chọn tốt khi không thể dùng dạ dày thay thế thực quản và là phẫu thuật dự phòng cho những trường hợp dùng ống dạ dày thay thế thực quản có biến chứng nặng. Mạch máu nuôi tốt là yếu tố quan trọng nhất trong việc chọn lựa loại mảnh ghép đại tràng. Phẫu thuật này giúp bệnh nhân có chất lượng cuộc sống tốt.

SUMMARY

ESOPHAGEAL RECONSTRUCTION BY LEFT COLON INTERPOSITION AFTER ESOPHAGECTOMY FOR CANCER: A CLINICAL CASE AND MEDICAL DOCUMENT REFERENCING

Purpose: On the case of esophageal cancer who was undergone thoracoscopic esophagectomy with esophageal reconstruction by left colon interposition, we have been referencing some medical documents in order to finding out the best surgical technique, indications and advantages of this procedure.

Patient and method: A clinical case report and medical document referencing.

¹TS.BSCKII. Bác sĩ Phẫu thuật viên chính

²TS.BSCKII. Trưởng khoa Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức 3

³Bác sĩ điều trị khoa Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức 3

⁴BSCKI. Bác sĩ điều trị khoa Ngoại tiêu hóa - Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức 3

Chịu trách nhiệm chính: Vương Nhất Phương

Email: phuongvuong1971@yahoo.com

Ngày nhận bài : 18/8/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Result: A male, 51 years old patient who was diagnosed middle one-third esophageal cancer was undergone thoracoscopic esophagectomy with esophageal reconstruction by anti-peristalsis left colon interposition. Jejunostomy was done in order to feeding patient early. Total anesthesia time was 600 minutes, blood loss was 200ml. Patient stayed 12 hours in ICU. He had gas on POD 1. Chest drainage tube was taken out on POD2. He was feeded through jejunostomy on POD2. Oxygen nasal cannula was stopped on POD3. He tried to swallow water and milk on POD5. Abdominal drainage tube was taken out on POD7. He tried to swallow porridge on POD10. On POD12, he went home after his cervical drainage had been taken out. He had gotten hoarseness in 1 month. He got food reflux 01 time. pTNM is T2N0M0. Now, he can eat 300ml rice or noodle each time.

Conclusion: Esophageal reconstruction by colon interposition is a good choice in case of stomach is not available for replacing esophagus in total esophagectomy. Moreover, it is a back up procedure of esophageal reconstruction by gastric pull up with severe leakage. Colon segment with good blood supply should be chosen. This procedure helps improving patients' quality of life.

I. MỞ ĐẦU

Phẫu thuật dùng đại tràng thay thế thực quản đã được thực hiện vào những năm đầu thế kỷ 20. Phẫu thuật này đã được Kelling và Vulliet[1] thực hiện trong những trường hợp thực quản bị mất chức năng. Ngày nay, dùng dạ dày thay thế thực quản trong phẫu thuật cắt thực quản là lựa chọn hàng đầu của các phẫu thuật viên. Tuy nhiên, số trường hợp không thể dùng dạ dày để thay thế thực quản cũng không phải hiếm gặp. Nhân 1 trường hợp ung thư thực quản 1/3 giữa được thực hiện cắt thực quản gần toàn phần và dùng đại

tràng bên trái thay thế thực quản chúng tôi tham khảo y văn để biết thêm về kỹ thuật mổ cũng như chỉ định của phương pháp phẫu thuật này.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 52 tuổi, được chẩn đoán K thực quản 1/3 giữa T3N1M0. Nội soi thực quản - dạ dày - tá tràng thấy bướu dạng sùi cách cung răng 30cm, đường kính 3cm, di động kém. CT scan ngực bụng ghi nhận bướu dạng sùi ở thực quản 1/3 giữa, xâm lấn lớp cơ. Hạch trung thất có đường kính 2cm, tròn, mật rỗng hạch, nghi di căn. Sẹo xơ do lao củ đỉnh phổi trái. Giải phẫu bệnh: carcinoma tế bào gai, grad 1.

Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi ngực và bụng cắt thực quản gần toàn phần và bán phần trên dạ dày, dùng đại tràng bên trái nghịch chiều nhu động tạo hình thực quản, mở hồng tràng ra da nuôi ăn. Thời gian bệnh nhân bị gây mê 600 phút, lượng máu mất 200ml, thời gian nằm phòng hồi sức đặc biệt 12 giờ, bệnh nhân trung tiện được ở ngày hậu phẫu 1, rút ống dẫn lưu màng phổi và cho ăn qua ống mở hồng tràng ra da ở ngày hậu phẫu 2, ngưng thở oxy qua ống mũi và tập vận động ở ngày hậu phẫu 3, tập uống nước và sữa ở ngày hậu phẫu 5, rút ống dẫn lưu ổ bụng ở ngày hậu phẫu 7, tập ăn thức ăn lỏng và sệt từ ngày hậu phẫu 10, rút ống dẫn lưu vùng cổ ở ngày hậu phẫu 12 và bệnh nhân được xuất viện. Bệnh nhân bị khàn tiếng sau mổ và hết triệu chứng này sau 01 tháng. Bệnh nhân bị trào ngược sữa 01 lần. Hiện tại (HP 45), bệnh nhân ăn 08 lần/ngày, mỗi lần khoảng 150ml thức ăn xây nhuyễn và đang tập ăn chuối. Ống mở hồng tràng ra da được rút sau phẫu thuật 45 ngày. pTNM là T2N0M0. Sau 04 tháng, mỗi lần bệnh nhân ăn được 300ml cơm hoặc hủ tiếu.



Hình 1. Hình ảnh của bướu trên kết quả nội soi thực quản-dạ dày - tá tràng

Nguồn: Bệnh viện Hồng Đức



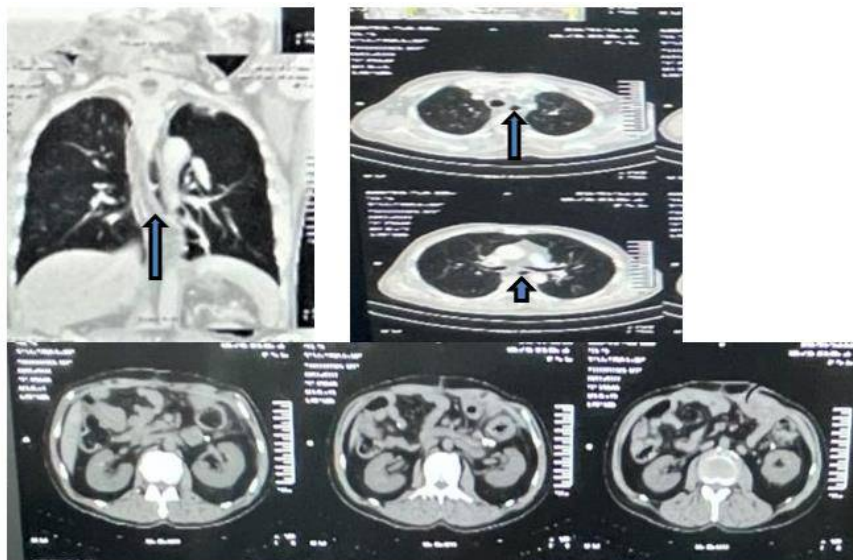
Hình 2. Kết quả chụp cắt lớp điện toán trước mổ

Nguồn: Bệnh viện Hồng Đức



Hình 3. Trung thất sau trong khi phẫu thuật và bệnh phẩm sau mổ

Nguồn: Bệnh viện Hồng Đức



Hình 4. CT scan ngực bụng 45 ngày sau phẫu thuật

Nguồn: Phòng khám BS Vương Nhất Phương

Chúng tôi chọn phương pháp thay thế thực quản bằng đại tràng vì phẫu thuật này giúp bệnh nhân có chất lượng cuộc sống tốt hơn phương pháp dùng ống dạ dày thay thế thực quản do có tỷ lệ bệnh nhân bị trào ngược, ợ ra thức ăn và viêm phổi hít ít hơn[3]. Bệnh nhân này còn trẻ, bệnh ung thư thực quản ở giai đoạn sớm nên khả năng điều trị khỏi bệnh cao. Do đó chúng tôi mong muốn giúp cho bệnh nhân có chất lượng sống tốt hơn.

Thời gian bệnh nhân chịu gây mê là 600 phút do chúng tôi chỉ có 01 kíp mổ và thực hiện phẫu thuật nội soi hoàn toàn thì ngực và thì bụng trong trường hợp này. Tuy thời gian gây mê kéo dài nhưng bệnh nhân phục hồi tình trạng hô hấp nhanh và không có biến chứng hô hấp nhờ vào lợi ích của phẫu thuật ít xâm lấn. Nghiên cứu của tác giả Peter A. Davis[2] cho thấy thời gian phẫu thuật mở của phương pháp dùng đại tràng thay thế thực quản chỉ dài hơn phương pháp dùng ống dạ dày thay thế thực quản 45 phút [270 phút so với 225 phút].

Chúng tôi chọn đoạn đại tràng bên trái nghịch chiều nhu động vì cuống mạch máu nuôi mạnh, dài (nhánh trái của động mạch đại tràng giữa), hằng định và có thể lấy được một đoạn đại tràng dài trên 50cm một cách dễ dàng.

III. KỸ THUẬT MỔ

3.1. Giải phẫu học mạch máu nuôi đại tràng

Các mạch máu nuôi đoạn cuối hồi tràng và đại tràng đến đoạn đại tràng xuống bao gồm: Động mạch hồi đại tràng (ICA), động mạch đại tràng phải (RCA), động mạch đại tràng giữa (MCA), động mạch đại tràng trái (LCA).

3.1.1. Động mạch hồi đại tràng (ICA)

- Có ở 100% trường hợp. 100% xuất phát từ động mạch mạc treo tràng trên (SMA).
- Thông nối giữa ICA và RCA chỉ xuất hiện trong 30% trường hợp[1].

3.1.2. Động mạch đại tràng phải (RCA)

- Không có ở 12,6% trường hợp.

- 38% trường hợp xuất phát từ SMA, 52% trường hợp xuất phát từ MCA.

- Nhánh quặt ngược hồi tràng không có trong 61% trường hợp.

- Thông nối manh-dại tràng không xuất hiện trong 10% trường hợp[1].

3.1.3. Động mạch đại tràng giữa (MCA)

- Có trong 90% trường hợp, xuất phát từ SMA. 52% trường hợp MCA có cùng gốc với RCA.

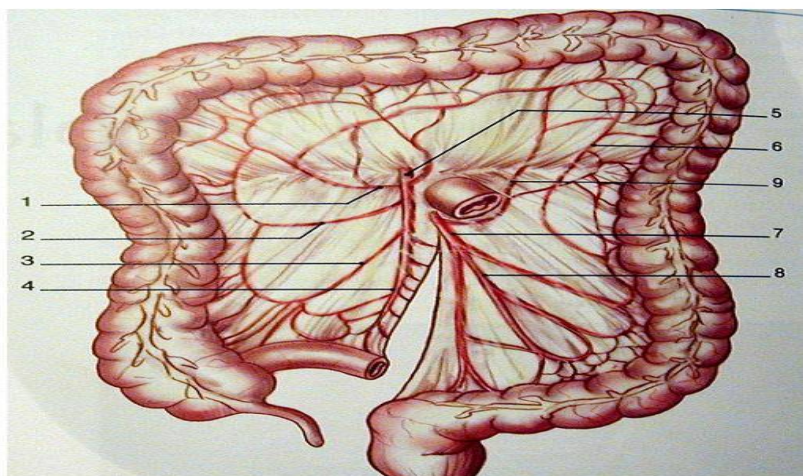
- Thông nối với LCA (Griffith point) không xuất hiện trong 7% trường hợp và không chắc chắn có trong 32% trường hợp[1].

3.1.4. Động mạch đại tràng trái (LCA)

- Xuất hiện trong 100% trường hợp.

- 100% xuất phát từ động mạch mạc treo tràng dưới (IMA).

- Thông nối giữa MCA và LCA nhiều hơn giữa MCA và RCA[1].



Hình 5. Giải phẫu học mạch máu đại tràng

Nguồn: Google images

1: MCA, 2: RCA, 3: ICA, 4: nhánh tận SMA, 5: Gốc SMA, 6: cung viền, 7: IMA, 8: nhánh nuôi đại tràng sigma, 9: LCA

3.2. Phân loại

- Đoạn đại tràng dùng thay thế thực quản được phân loại dựa theo cuống mạch máu nuôi, chiều nhu động của ruột.

- Đặc điểm của các đoạn đại tràng là yếu tố giúp phẫu thuật viên chọn lựa đoạn ghép phù hợp.

3.2.1. Hồi tràng – đại tràng

- Đường kính lòng hồi tràng bằng với đường kính lòng thực quản.

- Van hồi manh tràng giúp ngăn trào ngược thức ăn.

- Mạch máu nuôi đoạn cuối hồi tràng yếu.

- Cùng chiều nhu động.

3.2.2. Đại tràng lên–đại tràng ngang

- Đường kính lòng ruột to và dễ bị dẫn to.

- Mạch máu nuôi có nhiều biến thể.

- Chiều dài của đoạn ruột ngắn.

- Có thể thực hiện cùng chiều hoặc nghịch chiều nhu động.

3.2.3. Đại tràng ngang–đại tràng xuống

- Mạch máu nuôi tốt, ít biến thể.

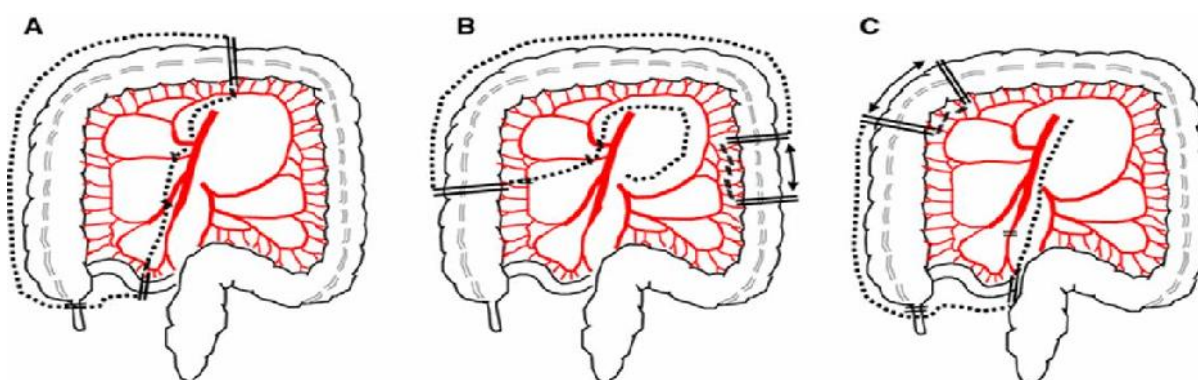
- Đường kính lòng ruột tương đương đường kính lòng thực quản và không bị dẫn to.

- Đủ dài để thay thế thực quản dễ dàng.

- Có thể thực hiện cùng chiều hoặc nghịch chiều nhu động.

Bảng 1. Phân loại mảnh ghép đại tràng[1]

Mạch máu nuôi	Đoạn đại tràng	Chiều nhu động
ICA	Đại tràng lên - Đại tràng ngang	Cùng chiều
RCA	Hồi tràng - đại tràng lên	Cùng chiều
RCA	Đại tràng lên - đại tràng ngang	Nghịch chiều
MCA	Hồi tràng - đại tràng ngang	Cùng chiều
MCA	Đại tràng ngang - đại tràng xuống	Nghịch chiều
LCA	Đại tràng ngang - đại tràng xuống	Cùng chiều

**Hình 6. Phân loại mảnh ghép đại tràng**

Nguồn: [1]

3.3. Chiều nhu động của mảnh ghép đại tràng

3.3.1. Cùng chiều nhu động:

- Thời gian thức ăn cứng đi qua mảnh ghép sau khi nuốt khoảng 35 phút[1].
- Biến chứng trào ngược thức ăn và viêm phổi hít do trào ngược dịch tiêu hóa thấp.
- Được nhiều phẫu thuật viên ưa thích.

3.3.2. Nghịch chiều nhu động

- Thời gian thức ăn cứng đi qua mảnh ghép sau khi nuốt khoảng 69 phút[1].
- Biến chứng trào ngược thức ăn và viêm phổi hít do trào ngược dịch tiêu hóa nhiều hơn.

3.4. Con đường mảnh ghép đại tràng đi qua lồng ngực

3.4.1. Trung thất sau

- Là đường đi ngắn nhất lên vùng cổ qua lồng ngực.
- Lối ra vùng cổ rộng nên mảnh ghép không bị chèn ép.
- Cuống mạch của đại tràng không bị xoắn vặn.
- Nguy cơ tử vong cao khi hoại tử mảnh ghép hoặc xì rò miệng nối thực quản - đại tràng.
- Thường được nhiều phẫu thuật viên lựa chọn.

3.4.2. Vùng sau xương ức

- Đường đi dài hơn ngã trung thất sau.
 - Lối ra vùng cổ hẹp, phải cắt 1 phần cán xương ức bên trái và đầu ức của xương đòn trái.

- Cuồng mạch máu của đại tràng dễ bị xoắn vặn.

- Được chọn lựa khi không thể sử dụng đường trung thất sau được: Không cắt được thực quản, ung thư thực quản xâm lấn tại vùng nguy cơ tái phát cao, sửa lại phẫu thuật tạo hình thực quản bằng dạ dày hoặc đại tràng có biến chứng hoại tử mảnh ghép hay xì rò miệng nối vùng cổ.

3.4.3. Vùng trước xương ức, dưới da

- Đường đi dài nhất.

- Mảnh ghép đại tràng bị gấp góc ở vùng bụng và cổ.

- Cuồng mạch máu đại tràng bị xoắn vặn nhiều.

- Mảnh ghép đại tràng có thể bị thủng do mổ mổ kiểm xương ức.

- Rất ít phẫu thuật viên chọn lựa đường này.

3.5. Chọn lựa mảnh ghép đại tràng

- Phải được thực hiện trong lúc mổ, phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

- Di động toàn bộ đại tràng. Quan sát mạch máu nuôi nuôi đại tràng dưới ánh sáng đèn mổ. Đánh giá tình trạng máu nuôi mảnh ghép đại tràng khi kẹp các nhánh mạch máu vào đại tràng ngoại trừ nhánh mạch máu chính nuôi mảnh ghép. Mảnh ghép đại tràng có máu nuôi mạnh là tiêu chuẩn quan trọng nhất để chọn mảnh ghép.

- Mảnh ghép đại tràng phải đủ dài để miệng nối thực quản - đại tràng không bị căng (50cm là đủ).

- Ưu tiên cho mảnh ghép đại tràng cùng chiều nhu động.

IV. CHỈ ĐỊNH CỦA PHẪU THUẬT DÙNG ĐẠI TRÀNG THAY THẾ THỰC QUẢN**4.1. So sánh phẫu thuật dùng dạ dày với dùng đại tràng thay thế thực quản****4.1.1. So sánh các thông số chu phẫu****Bảng 2. So sánh các thông số chu phẫu và thời gian sống còn trung bình[2]**

	Dùng dạ dày (959 ca)	Dùng đại tràng (42 ca)	P
Lượng máu mất	700ml	1000ml	< 0,001
Thời gian phẫu thuật	225 phút	270 phút	< 0,001
Rò miệng nối	3,9%	14,3%	< 0,007
Hoại tử mảnh ghép	0,5%	2,4%	
Nhiễm trùng ổ bụng	0,2%	9,5%	< 0,001
Tử vong	10,6%	16,7%	0,21
Thời gian sống còn trung bình	12,8 tháng	10,4 tháng	0,4

4.1.2. So sánh chức năng của mảnh ghép**Bảng 3. So sánh chức năng[3]**

	Dùng dạ dày (51 ca)	Dùng đại tràng (11 ca)	P
Trào ngược thức ăn	27%	0%	< 0,001
Viêm thực quản do trào ngược	25% (không mở rộng môn vị) 66% (có mở rộng môn vị)	0%	< 0,001

4.2. Chỉ định của phẫu thuật dùng đại tràng thay thế thực quản

Phẫu thuật dùng đại tràng thay thế thực quản được thực hiện trong những trường hợp sau:

4.2.1. Chỉ định tuyệt đối

- Những trường hợp không thể dùng dạ dày tạo hình thực quản như: Ung thư thực quản và dạ dày đồng thời, chít hẹp thực quản và dạ dày do phồng hóa chất, dạ dày đã bị cắt...

- Phẫu thuật dự phòng cho những trường hợp ống ghép dạ dày bị hoại tử, chít hẹp miệng nối dạ dày thực quản nặng, rò miệng nối dạ dày thực quản nặng...

4.2.2. Chỉ định tương đối

- Ung thư thực quản xâm lấn tại chỗ tại vùng (T4, N1,2): Dễ tái phát tại chỗ gây chèn ép mảnh ghép, cần xạ trị hỗ trợ sau mổ, không cắt được bướu.

- Bệnh nhân được tiên lượng có thời gian sống còn dài: Bệnh lý thực quản lành tính, bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn sớm, bệnh nhân còn trẻ.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật dùng mảnh ghép đại tràng thay thế thực quản là lựa chọn tốt khi không

thể dùng dạ dày thay thế thực quản và là phẫu thuật dự phòng cho những trường hợp dùng ống dạ dày thay thế thực quản có biến chứng nặng. Mạch máu nuôi tốt là yếu tố quan trọng nhất trong việc chọn lựa loại mảnh ghép đại tràng. Phẫu thuật này giúp bệnh nhân có chất lượng cuộc sống tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Boukerrouche A.** Colon Reconstruction and Esophageal Reconstructive Surgery. Med Clin Rev. 2016, 2:27. doi: 10.21767/2471-299X.1000036.
2. **Peter A. Davis, MA (Cantab), MB, MChir, FRCS; Simon Law, MS, MB, BChir, MA (Cantab), FRCS(Edin); John Wong, PhD, FRACS;** Colonic Interposition After Esophagectomy for Cancer; Arch Surg. 2003;138(3):303-308.doi:10.1001/archsurg.138.3.303.
3. **Panel Sadik Yildirim M.D. Hakan Köksal M.D.** Fevzi Celayir M.D. Levent Erdem M.D. Muharrem Oner M.D. Adil Baykan M.D; Colonic interposition vs. gastric pull-up after total esophagectomy; doi.org/10.1016/j.gassur.2004.03.007Get rights and content.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ BAN ĐẦU CỦA PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ CAPEOX KẾT HỢP BEVACIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN

Nguyễn Thị Lan Hương¹, Đoàn Anh Tuấn¹, Lê Thị Huyền Trang¹

TÓM TẮT

Ung thư đại trực tràng là nhóm bệnh phổ biến, xếp thứ 5 về tỉ lệ mắc mới ở cả 2 giới. Có khoảng 25% bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến xa, và 80% trong tổng số bệnh nhân sẽ tiến triển đến giai đoạn di căn không thể phẫu thuật được. Tại Việt Nam, phác đồ hóa trị CAPEOX kết hợp Bevacizumab đã được đưa vào điều trị từ những năm 2010, tuy nhiên hiện tại có rất ít báo cáo về hiệu quả điều trị cũng như tính an toàn của phác đồ điều trị này.

Mục tiêu: Xác định kết quả đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị CAPEOX kết hợp Bevacizumab trong điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn không phẫu thuật được.

Đối tượng – phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên 49 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn không phẫu thuật được, điều trị bước 1 với phác đồ CAPEOX kết hợp Bevacizumab tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2021.

Kết quả: Giới nam chiếm 61,2% (30), nữ 38,8% (19). Tình trạng hoạt động PS 0 chiếm 38,8% (19), PS 1 chiếm 49,0% (24), PS 2 chiếm 12,2% (6). Kết quả sau 4 chu kỳ (theo tiêu chuẩn RECIST 1.1): đáp ứng hoàn toàn 2,1% (1), đáp

ứng một phần 61,2% (30), bệnh ổn định 12,2% (6), bệnh tiến triển 24,5% (12). Kết quả sau 8 chu kỳ: đáp ứng hoàn toàn 12,2% (6), đáp ứng một phần 24,5% (12), bệnh ổn định 16,3% (8), bệnh tiến triển 22,5% (11). Tổng số chu kỳ hóa chất là 344. Tác dụng không mong muốn chủ yếu nhẹ nhàng ở độ 1 - 2, tỉ lệ chu kỳ phải trì hoãn do gặp tác dụng phụ nặng (độ 3 - 4) là 10,2% (35).

Kết luận: Phác đồ CAPEOX kết hợp Bevacizumab điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn cho tỉ lệ đáp ứng toàn bộ sau 4 chu kỳ là 63,3% và sau 8 chu kỳ là 36,7%, tính an toàn cao với tỉ lệ tác dụng phụ giới hạn liều là 10,2%.

Từ khóa: Bevacizumab và CAPEOX; Ung thư đại trực tràng di căn.

SUMMARY

EARLY RESPONSE OF FIRST-LINE CAPEOX PLUS BEVACIZUMAB FOR INOPERABLE METASTATIC COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer is one of the most 5 common cancers in both 2 sexual. 80% patient will experience inoperable advanced stage. In Vietnam, bevacizumab in combination with CAPEOX regimen has been indicated for metastatic colorectal cancer since 2010s, though we still lack adequate research on the efficacy and toxicity of the regimen.

Objectives: Determine response rate and adverse events of first line CAPEOX - Bevacizumab for inoperable metastatic colorectal cancer.

¹Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Lan Hương

Email: lanhuongc87@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Method: A retrospective study in 49 inoperable metastatic colorectal patients who was indicated first-line CAPEOX plus Bevacizumab at Da Nang Oncology Hospital from Jan 2019 to Dec 2021.

Results: There were 61,2% males, 38,8% females. Performance status (PS) level 0 is 38,8%, level 1 is 49,0%, level 2 is 12,2%. Response rate (RECIST 1.1) after 3 cycles (n = 49): Complete response 2,1%, partial response 61,2%, stable disease 12,2%, progression 24,5%. Response rate (RECIST 1.1) after 8 cycles: Complete response 12,2%, partial response 24,5%, stable disease 16,3%, progression 22,5%. Total cycle is 344, the rate of cycles having to be delayed was 10,2%.

Conclusions: The regimen of CAPEOX + Bevacizumab for the first-line treatment of inoperable colorectal cancer gave the disease control rate after 4 cycles of 63,3% and after 8 cycles of 36,7%, with relatively high safety. The rate of dose-limiting side effects was 10,2%.

Keywords: CAPEOX plus Bevacizumab, inoperable colorectal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong số những ung thư thường gặp nhất ở Việt Nam và cả thế giới. Theo số liệu của Globocan 2020[4], ung thư đại trực tràng đứng thứ 5 về số ca mắc mới ở cả 2 giới. Có khoảng 25% bệnh nhân ung thư đại trực tràng có di căn xa ở thời điểm chẩn đoán ban đầu và 50% bệnh nhân sẽ tái phát di căn sau đó. Ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, hóa trị toàn thân vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu, với mục đích kéo dài thời gian sống, nâng cao chất lượng cuộc sống và giảm nhẹ triệu chứng. Phương pháp điều trị bằng hóa chất xuất hiện từ những năm 1990 với đầu tiên là 5-FU giúp kéo dài thời gian sống được 12,6 tháng, sau đó ra đời những hóa chất khác như

Oxaliplatin, Irinotecan đã giúp kéo dài trung vị thời gian sống lên 18 - 20 tháng.

Bevacizumab (anti VEGF - vascular endothelial growth factor) – thuốc kháng tăng trưởng yếu tố nội mô mô mạch máu được chỉ định ngày càng nhiều vì thuốc gây được 1 sự đáp ứng nhất định, không phụ thuộc vào vị trí khối bướu cũng như kết quả đột biến gen và độc tính không quá nghiêm trọng. Tại Việt Nam, phác đồ hóa trị CAPEOX kết hợp Bevacizumab đã được đưa vào điều trị từ những năm 2010, tuy nhiên hiện tại có rất ít báo cáo về hiệu quả điều trị cũng như tính an toàn của phác đồ điều trị này.

Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá hiệu quả ban đầu của phác đồ Bevacizumab kết hợp CapeOx bước 1 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn” với các mục tiêu sau:

1. Đánh giá đáp ứng sau 4 và 8 chu kỳ của phác đồ Bevacizumab kết hợp CAPEOX bước 1 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được.
2. Đánh giá tác dụng không mong muốn và độc tính của phác đồ này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 49 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn không phẫu thuật được, điều trị bước 1 với phác đồ CAPEOX kết hợp Bevacizumab tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng giai đoạn IV không có khả năng phẫu thuật triệt căn được, có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

- Đã được hóa trị bước 1 Oxaliplatin - Bevacizumab đủ 8 chu kì hoặc đổi phác đồ chỉ với lý do bệnh tiến triển.

- Có đầy đủ các thông tin hình chính, khám xét lâm sàng, tiền sử và cận lâm sàng, kết quả CEA, CT, MRI.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không được đánh giá bằng CEA, CT, MRI sau 4 và 8 chu kỳ.

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc mất dấu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

- Nội dung nghiên cứu: Nghiên cứu đặc điểm chung của đối tượng với các biến số: tuổi, giới, tình trạng hoạt động, vị trí u nguyên phát, tiền sử liên quan đến tác dụng phụ của hóa trị. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và phân độ tác dụng phụ theo thang CTCAE v5.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu

	Số lượng (n = 49)	Tỉ lệ
Tuổi: Trung bình 57 (31;76)		
< 50	14	28,6
50 - 70	28	57,1
>70	7	14,4
Giới tính		
Nam	30	61,2
Nữ	19	38,8
Tình trạng hoạt động (PS)		
0	19	38,8
1	24	49,0
2	6	12,2
Vị trí u nguyên phát		
Đại tràng phải	8	16,3%
Đại tràng trái	15	30,6%
Trực tràng	26	53,1%
Tiền sử		
Tăng huyết áp	7	14,3
Viêm gan B mạn	4	8,2
Viêm gan C mạn	1	2,0

Nhận xét: Tuổi trung bình là 57, trẻ nhất là 31 tuổi, lớn nhất là 76 tuổi, nhóm tuổi chiếm nhiều nhất trong nghiên cứu là từ 50 - 70. Giới nam nhiều hơn giới nữ (nam chiếm 61,2%). Tình trạng hoạt động đa số tốt, PS 0-1 chiếm 87,8%. U nguyên phát đa số ở đại tràng trái và trực tràng chiếm 83,7%. Số bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp nhiều nhất với 7 bệnh nhân, chiếm 14,3%.

Bảng 2. Đáp ứng sau 4 và 8 chu kì (RECIST 1.1)

Đáp ứng	Sau 4 chu kì		Sau 8 chu kì	
	Số lượng (n = 49)	Tỉ lệ (%)	Số lượng (n = 37)	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1	2,1	6	12,2
Đáp ứng một phần	30	61,2	12	24,5
Bệnh ổn định	6	12,2	8	16,3
Bệnh tiến triển	12	24,5	11	22,5
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR)	63,3		36,7	
Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	76,5		53,0	

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ sau 4 chu kì là 63,3% và sau 8 chu kì là 36,7%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh sau 4 và 8 chu kì lần lượt là 76,5% và 53,3%.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

Độc tính	Tính trên chu kì		Tính trên bệnh nhân	
	Số lượng (n = 344)	Tỉ lệ (%)	Số lượng (n = 49)	Tỉ lệ (%)
Tác dụng không mong muốn				
Nôn độ 1 - 2	20	5,8	14	28,6
Nôn độ 3 - 4	4	1,7	2	2,1
Tiêu chảy độ 1 - 2	18	5,2	7	14,3
Tiêu chảy độ 3 - 4	7	2,0	4	8,2
Độc tính thần kinh độ 1 - 2	34	9,9	11	22,4
Độc tính thần kinh độ 3 - 4	2	0,6	2	4,1
Hội chứng bàn tay chân độ 1 - 2	22	6,4	9	18,4
Hội chứng bàn tay chân độ 3 - 4	4	1,2	3	6,1
Giảm bạch cầu				
Giảm độ 1 - 2	25	7,0	9	18,4
Giảm độ 3 - 4	9	2,6	6	12,2
Giảm tiểu cầu				
Giảm độ 1 - 2	22	6,4	9	18,4
Giảm độ 3 - 4	5	1,5	3	6,1
Thiếu máu				
Thiếu máu độ 1 - 2	15	4,4	6	12,2
Thiếu máu độ 3 - 4	4	1,2	2	4,1
Tăng men gan				
Tăng độ 1 - 2	22	6,4	9	18,4
Tăng độ 3 - 4	4	1,2	2	4,1

Nhận xét: Tác dụng phụ chủ yếu nhẹ ở độ 1 - 2. Trong đó, có 35 chu kì, chiếm 10,2% gặp tác dụng phụ nặng (độ 3 - 4).

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn liên quan đến Bevacizumab

	Số lượng (n = 49)	Tỉ lệ
Tăng huyết áp		
Không tăng huyết áp	38	77,6
Tăng do điều trị	4	8,2
Tăng không do điều trị	7	14,3
Chảy máu		
Không chảy máu	45	91,8
Chảy máu	4	8,2
Thủng tạng rỗng	0	0
Huyết khối	0	0

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình là 57, trẻ nhất là 31 tuổi, lớn nhất là 76 tuổi, nhóm tuổi chiếm đa số trong nghiên cứu là từ 50 - 70. Đây cũng là độ tuổi thường gặp nhất của ung thư đại trực tràng. Độ tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương tuổi trung bình trong nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga[3] là 55,96. Giới nam nhiều hơn giới nữ, chiếm 61,3%, cũng tương đồng với các nghiên cứu về ung thư đại trực tràng di căn khác, như của tác giả Nguyễn Hồng Hà[6] tỉ lệ giới nam là 63,3%. Tình trạng hoạt động đa số tốt, PS 0-1 chiếm 87,8%. Tỉ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga[3], có thể lý giải là nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá bệnh nhân điều trị bước 1, tức là mới phát hiện bệnh hoặc bệnh mới tiến triển di căn. U nguyên phát đa số ở đại tràng trái và trực tràng chiếm 83,7%. Số bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp nhiều nhất với 7 bệnh nhân, chiếm 14,3%. Khai thác tiền sử bệnh có tăng huyết áp hay viêm gan mạn giúp đánh giá tác độc tính trên bệnh nhân có do hóa trị hay có từ trước.

4.2. Tỉ lệ đáp ứng theo RECIST 1.1

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá đáp ứng chúng tôi chủ yếu dựa vào hình ảnh học và tiêu chuẩn được áp dụng là RECIST 1.1. Sau 4 chu kì, đáp ứng hoàn toàn 2,1% (1), đáp ứng một phần 61,2% (30), bệnh ổn định 12,2% (6), bệnh tiến triển 24,5% (12). Kết quả sau 8 chu kì: đáp ứng hoàn toàn 12,2% (6), đáp ứng một phần 24,5% (12), bệnh ổn định 16,3% (8), bệnh tiến triển 22,5% (11). Như vậy sau khi kết thúc điều trị, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 36,7%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 53,0%. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Antonnuzo L. (77,1%)[1] và nghiên cứu TREE-2 (46%)[5].

4.3. Tác dụng phụ và độc tính của phác đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 87,5% bệnh nhân gặp ít nhất 1 tác dụng không mong muốn, chủ yếu là độ 1 - 2 có thể kiểm soát được, chỉ có 10,2% gặp tác dụng phụ độ 3 - 4 và phải tạm hoãn hóa trị. Tác dụng phụ hay gặp nhất là độc tính thần kinh và hội chứng bàn tay bàn chân. Có 3 bệnh nhân gặp hội chứng bàn tay chân độ 3 - 4, trong đó có 1 bệnh nhân bị 2 lần, có chỉ định giảm liều Capecitabin.

Ngoài ra, độc tính trên gan cũng gặp với tỉ lệ 6,4%, độc tính hệ tạo huyết bao gồm giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và giảm

hồng cầu cũng gặp với tỉ lệ tương ứng là 9,6%, 7,9% và 5,6%. Giảm bạch cầu độ 3 - 4 là nguyên nhân chủ yếu của trì hoãn hóa trị ở 2,6% số chu kì, gần tương đương nghiên cứu của Bùi Văn Quyền[2] là 3,4%.

Độc tính liên quan đến Bevacizumab chủ yếu gặp là tăng huyết áp. Có 22,4% bệnh nhân có tăng huyết áp, nhưng tỉ lệ tăng liên quan đến điều trị (không có tiền sử) chỉ là 8,2%. Tác dụng phụ gây chảy máu cũng gặp ở 8,2% bệnh nhân. Không ghi nhận trường hợp bị thủng tạng hay huyết khối. Trong nghiên cứu của chúng tôi không nghiên cứu biến số tác dụng phụ là protein niệu do xét nghiệm này chưa được đưa vào protocol thường quy của điều trị, chỉ làm khi có triệu chứng gợi ý.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ CAPEOX kết hợp Bevacizumab điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng di căn cho tỉ lệ đáp ứng tương đối cao với toàn bộ sau 4 chu kì là 63,3% và sau 8 chu kì là 36,7%, tỉ lệ kiểm soát bệnh sau 4 chu kì là 77,5% và sau 8 chu kì là 53,0%.

Độc tính của phác đồ là thấp với tổng tỉ lệ tác dụng phụ giới hạn liều là 10,2%, trong đó tác dụng phụ phổ biến là nôn, độc tính thần kinh và hội chứng bàn tay chân, vì vậy cần có dự phòng, quan sát và chỉnh liều phụ hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Antonuzzo L.** Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The OBELIX study. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21.
2. **Bùi Văn Quyền** (2022). Đánh giá kết quả hóa chất hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II-III bằng phác đồ XELOX tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* số 1.2022. 3:136-142.
3. **Đỗ Huyền Nga** (2018). Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp Bevacizumab trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn. *Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.*
4. **Global cancer statistic** (2020). GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
5. **Howard S. Hochster** (2008). Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* volume 26.
6. **Nguyễn Hồng Hà** (2022). Đánh giá kết quả bước đầu của phác đồ FOLFOIRI – Bevacizumab trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn tại Bệnh viện Việt Tiệp. *Tạp chí Y học Việt Nam* số 1. 2022. 3:120-136.

ỐNG DẪN LƯU QUA HẬU MÔN TRONG PHẪU THUẬT UNG THƯ TRỰC TRÀNG

Võ Quang Hùng¹, Phạm Hùng Cường²,
Đặng Huy Quốc Thắng³, Nguyễn Tuấn Hưng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong những thập kỷ gần đây cùng với sự phát triển các dụng cụ khâu nối ruột, có sự gia tăng đáng kể tỷ lệ bảo tồn cơ vòng trong phẫu thuật ung thư trực tràng. Tuy nhiên tỷ lệ rò miệng nối (RMN) dường như không giảm và tiếp tục là biến chứng đáng sợ nhất của phẫu thuật trực tràng. Việc sử dụng ống dẫn lưu qua hậu môn (ODLQHM) để làm giảm áp lực ruột, thoát lưu dịch và phân với mục đích bảo vệ miệng nối đã được chứng minh là có hiệu quả trong một số nghiên cứu. Ở Việt Nam, việc sử dụng ODLQHM trong phẫu thuật ung thư trực tràng chỉ mới áp dụng tại một số trung tâm lớn và vẫn chưa được đánh giá đầy đủ. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá lợi ích của ODLQHM trong việc ngăn ngừa RMN sau phẫu thuật cắt trước. Ngoài ra, chúng tôi xác định các yếu tố nguy cơ RMN sau phẫu thuật ung thư trực tràng.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả trên 192 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật cắt đoạn trực tràng nối ngay với miệng nối

thấp (dưới túi cùng Douglas) trong khoảng thời gian từ tháng 01/2017 đến tháng 05/2021.

Kết quả: RMN xảy ra ở 16 bệnh nhân. Dựa trên sự phân nhóm ODLQHM, RMN xảy ra 4,7% (5/107) trong nhóm có ODLQHM, trong khi nó xảy ra ở 12,9% (11/85) nhóm không có ống ($p = 0,039$). Thời gian nằm viện trung bình của nhóm có ODLQHM ngắn hơn nhóm không có ống 7,33 ngày so với 7,55 ngày ($p = 0,032$). Các yếu tố nguy cơ RMN xác định được trong nghiên cứu gồm: thời gian phẫu thuật trên 2 giờ ($OR = 24,3$; KTC 95% 3,9 - 149,7; $p < 0,001$), truyền máu chu phẫu ($OR = 39,5$; KTC 95% 3 - 520,6; $p = 0,005$), ODLQHM được xác định là yếu tố bảo vệ miệng nối ($OR = 0,202$; KTC 95% 0,048 - 0,856; $p = 0,03$).

Kết luận: Đặt ODLQHM là một biện pháp hiệu quả để ngăn ngừa RMN sau phẫu thuật cắt trước đồng thời giúp rút ngắn thời gian nằm viện của bệnh nhân.

SUMMARY

TRANSANAL DRAINAGE TUBE IN RECTAL CANCER SURGERY

Introduction: In recent decades with the revolution of surgical stapling devices, there has been significant increase in the rate of sphincter preservation in rectal cancer surgery. However, the incidence of anastomotic leakage (AL) does not appear to be decreasing and continues to be the most dangerous complication of anterior resection. The use of a transanal drainage tube relieve bowel pressure, discharge of fluids and feces for protecting the anastomosis that has been shown to be effective in a number of studies. The

¹Bác sĩ điều trị Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²PGS.TS. Nguyễn Trường Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³BSCCKII. Trường Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Quang Hùng

Email: voquanghung9999@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

use of transanal drainage tube (TDT) in rectal cancer surgery has only been applied in a few large medical centers and has not been fully evaluated in Vietnam. The objective of this study was to evaluate the usefulness of a transanal drainage tube for the prevention of anastomotic leakage after an anterior resection for rectal cancer. In addition, we identified risk factors for anastomotic leakage after anterior resection.

Methods: A case-control review of 192 rectal cancer patients undergoing anterior resection with low anastomosis (under Douglas' sac) from January 2017 to May 2021.

Results: Anastomotic leakage occurred in 16 patients. Based on the transanal drainage tube grouping, AL occurred in 4.7% (5/107) of the TDT group, whereas it occurred in 12.9% (11/85) of the non-TDT group ($p = 0.039$). The mean hospital stay of the group with TDT was shorter than the group without the tube (7.33/7.55 days) ($p = 0.032$). The risk factors for AL in the study included: prolonged surgery (>2 hours) ($OR = 24.3$; 95% CI 3.9 - 149.7, $p < 0.001$), perioperative blood transfusion ($OR = 39.5$; 95% CI 3 - 520.6, $p = 0.005$), TDT was determined as a protective factor for the junction ($OR = 0.202$; 95% CI 0.048 - 0.856; $p = 0.03$).

Conclusion: TDT could be efficient to prevent AL after anterior resection and shortens the patient's hospital stay.

Keywords: transanal drainage tube; anastomotic leakage; rectal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan năm 2018, ung thư đại-trực tràng là ung thư thường gặp hàng thứ năm tại Việt Nam với 14.733 ca mới[15]. Theo kết quả ghi nhận ung thư quần thể tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2014, ung thư đại - trực tràng là ung thư thường gặp đứng hàng thứ hai (tính chung cả hai giới) với xuất

độ chuẩn theo tuổi là 21,3/100.000 dân; chỉ sau ung thư phổi[1].

Trong thập kỉ gần đây, phẫu thuật cắt trước thấp ngày càng trở nên phổ biến trong điều trị ung thư trực tràng giữa và dưới. Những nghiên cứu chuyên sâu về giải phẫu học, đặc điểm bệnh lý và cơ chế di căn hạch bạch huyết của ung thư trực tràng; phổ biến phương pháp cắt bỏ toàn bộ mạc treo trực tràng (TME); sự cải tiến các dụng cụ phẫu thuật và việc áp dụng hóa xạ trị tiền phẫu... đều đã góp phần vào kết quả điều trị ung thư: giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tăng tỷ lệ sống còn. Tuy nhiên, tương phản với sự gia tăng tỷ lệ bảo tồn cơ vòng[25] tỷ lệ RMN trực tràng dường như không giảm bớt và thậm chí tăng ở một số báo cáo lâm sàng. RMN tiếp tục là biến chứng nguy hiểm và đáng sợ nhất của phẫu thuật trực tràng, dẫn đến nhiều hậu quả: tăng tỷ lệ tái phát tại chỗ, chảy máu miệng nối, viêm phúc mạc và nhiễm trùng huyết phải phẫu thuật lại, tăng tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí điều trị đáng kể[14],[25].

Do nhu cầu lâm sàng về một quy trình thay thế với hiệu quả tương đương và ít biến chứng hơn, chiến lược dẫn lưu qua đường hậu môn để bảo vệ miệng nối sau phẫu thuật trực tràng được đề xuất và áp dụng trong một số trung tâm[2],[5],[11],[19],[23]. Nhiều dụng cụ khác nhau đã được phát triển nhằm mục đích bảo vệ miệng nối trực tràng chống lại sự rò rỉ mà không cần mở hậu môn nhân tạo. So với những loại này, ODLQHM dễ sử dụng, rẻ và sẵn có trong thực hành lâm sàng. Việc sử dụng ODLQHM có thể làm giảm áp lực ruột, thoát lưu dịch và phân, bảo vệ miệng nối và thúc đẩy nhu động đường tiêu hóa. Vị trí đặt ODLQHM đơn giản, an toàn và không xâm lấn[19],[23]. Một nghiên cứu của Yang và cộng sự[21] cho thấy tỷ lệ RMN

và tỷ lệ mổ lại thấp hơn đáng kể ở nhóm đặt ODLQHM so với nhóm không đặt ống sau khi phẫu thuật cắt trực tràng ung thư trực tràng. Do đó, họ kết luận rằng ODLQHM có thể là một biện pháp can thiệp hiệu quả và kinh tế trong việc ngăn ngừa RMN sau phẫu thuật cắt trực tràng.

Ở Việt Nam, việc sử dụng ODLQHM trong phẫu thuật ung thư trực tràng chỉ mới áp dụng tại một số trung tâm lớn và vẫn chưa được đánh giá đầy đủ. Trên cơ sở đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Ống dẫn lưu qua hậu môn trong phẫu thuật ung thư trực tràng” tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2017 - 2021 để trả lời câu hỏi: Đặt ODLQHM có làm giảm tỷ lệ RMN trong phẫu thuật ung thư trực tràng?

Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định và so sánh tỉ lệ RMN trực tràng của nhóm có ODLQHM và nhóm không có ống trong phẫu thuật ung thư trực tràng.

2. Xác định các yếu tố nguy cơ RMN trực tràng trước, trong và sau phẫu thuật ung thư trực tràng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả tất cả bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật cắt đoạn trực tràng nối ngay tận - tận bằng dụng cụ khâu nối ruột vòng 2 hàng ghim với miệng nối thấp (dưới túi cùng Douglas) trong khoảng thời gian từ tháng 01/2017 đến tháng 05/2021 tại Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh và được thông qua bởi Hội đồng đạo đức của bệnh viện.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân ung thư trực tràng được chẩn đoán bằng nội soi và giải phẫu bệnh; được phẫu thuật cắt đoạn trực tràng nối ngay thực hiện miệng nối thấp

dưới túi cùng Douglas, có sử dụng dụng cụ khâu nối ruột vòng 2 hàng ghim; được theo dõi, khám lại có đầy đủ các thông số cần nghiên cứu từ khi vào viện đến 30 ngày hậu phẫu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật vùng chậu, tăng sinh môn; hoặc được phẫu thuật trong tình trạng cấp cứu (tắc ruột, thủng ruột...); hoặc không có đầy đủ dữ liệu nghiên cứu, theo dõi và đánh giá; hoặc bị tuột ODLQHM trong hậu phẫu không do quyết định của bác sĩ điều trị; hoặc có ghi nhận tình trạng RMN trong phẫu thuật hoặc được làm hậu môn nhân tạo.

Các dữ liệu thu thập từ hồ sơ bệnh án đã được tổng hợp gồm các biến: giới tính, tuổi, điểm ASA, BMI, thói quen và bệnh lý kèm theo, Albumin máu, khoảng cách miệng nối đến bờ hậu môn, phẫu thuật nội soi, hóa xạ tiền phẫu, thời gian phẫu thuật, vị trí bướu, kích thước bướu, giai đoạn bướu, giai đoạn bệnh, truyền máu chu phẫu, biến chứng miệng nối (RMN, xuất huyết miệng nối), biến chứng y khoa khác, đặt ODLQHM, thời gian phục hồi trung - đại tiện, thời gian nằm viện.

Với mục đích của nghiên cứu này, 192 bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: Nhóm có ODLQHM và nhóm không đặt ODLQHM.

2.1. Kỹ thuật đặt ống dẫn lưu qua hậu môn

Từ năm 2020, tại Bệnh viện Ung Bướu triển khai đồng bộ đặt ODLQHM cho tất cả bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật cắt đoạn trực tràng nối máy với miệng nối thấp. Từ tháng 1/2020 đến tháng 5/2021, chúng tôi đã ghi nhận được 107 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, nhóm bệnh nhân này toàn bộ được đặt ODLQHM một cách đồng bộ, không chọn lọc, không

phụ thuộc vào ý muốn chủ quan của phẫu thuật viên. Chúng tôi tiến hành so sánh với nhóm chứng gồm 85 hồ sơ ung thư trực tràng được phẫu thuật cắt đoạn trực tràng nối máy với miệng nối thấp trong 2 năm 2017 và 2018, bệnh nhân không được đặt ODLQHM do thời điểm này chưa triển khai kỹ thuật trên.

Vùng hậu môn và tăng sinh môn được sát khuẩn bằng dung dịch betadine. Lỗ hậu môn được bôi trơn bằng Xylocain gel hoặc Vaselin và được nong bằng 2 ngón tay của phẫu thuật viên. ODLQHM được chọn là ống Pezzer 26 Fr, đầu ống được bôi trơn bằng Xylocain gel. ODLQHM được đặt qua hậu môn dưới hướng dẫn tay bên ngoài của phẫu thuật viên, vào trực tràng và được đưa qua cơ thắt. Khi đã xác định vào vị trí, ống được may cố định vào da cạnh hậu môn bằng silk 3.0. Đuôi ống được nối với túi chứa. Phân, hơi, chất nhầy, máu thoát ra qua ống được ghi nhận. Ống được rút bỏ sau 5 ngày.

2.2. Biến chứng rò miệng nối

Khái niệm RMN trực tràng được đề xuất bởi Nhóm Nghiên cứu Quốc tế về Ung thư Trực tràng (ISREC)[61]. ISREC định nghĩa RMN trực tràng là một sự thông thương giữa khoang trong và khoang ngoài trực tràng do một khiếm khuyết về tính toàn vẹn của thành ruột ở chỗ miệng nối giữa đại tràng và ống hậu môn.

Định nghĩa về RMN trong nghiên cứu này là rò lâm sàng, có một trong các tiêu chí sau:

- Mủ hoặc phân chảy ra từ ống dẫn lưu hoặc từ âm đạo; hoặc viêm phúc mạc phân (khu trú hoặc toàn thể).
- Không khí tự do hay chất cản quang xung quanh miệng nối hoặc áp xe vùng chậu phát hiện trên phim chụp cắt lớp vi tính với

chất cản quang tan trong nước được đưa vào qua hậu môn.

Bệnh nhân có viêm phúc mạc được chẩn đoán dựa trên tập hợp các triệu chứng: Đau bụng, bụng đề kháng, sốt trên 39°C, chướng bụng, buồn nôn - nôn, tiêu chảy hoặc bí trung - đại tiện, nặng hơn có thể có các triệu chứng của sốc nhiễm trùng (mạch nhanh, huyết áp tụt - kẹt, vã mồ hôi, lạnh chi...), xét nghiệm máu có tình trạng bạch cầu tăng và CRP tăng...

Tất cả các trường hợp nghi ngờ viêm phúc mạc do RMN được kiểm tra bằng chẩn đoán hình ảnh (chụp cắt lớp vi tính với chất cản quang tan trong nước được đưa vào qua hậu môn). Nghiên cứu này đã không thực hiện chẩn đoán hình ảnh thường quy sau khi phẫu thuật cắt trước để phát hiện một cách hệ thống các RMN ở những bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng.

Mức độ nghiêm trọng của rò miệng nối trực tràng trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá theo phân loại các biến chứng phẫu thuật của Daniel Dindo[6]:

- Độ I: Không cần can thiệp điều trị tích cực.
- Độ II: Yêu cầu can thiệp điều trị tích cực, nhưng có thể kiểm soát được không phẫu thuật mở ổ bụng.
- Độ III: Yêu cầu phẫu thuật mở ổ bụng.
 - IIIa: Can thiệp không gây mê.
 - IIIb: Can thiệp dưới gây mê toàn thân.
- Độ IV: Biến chứng đe dọa tính mạng, cần hồi sức tích cực ICU.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Thống kê phân tích được thực hiện với SPSS 20.0 dành cho Windows. So sánh đơn biến và phân tích hồi quy đa biến phương pháp ngược được áp dụng. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 192 bệnh nhân (112 nam/ 80 nữ) với độ tuổi trung bình là $58,9 \pm 0,8$ tuổi được phân tích về sự phục hồi sau phẫu thuật và tỷ lệ biến chứng trong tháng đầu hậu phẫu với thời gian nằm viện trung bình là 7 ngày.

Dữ liệu so sánh về đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm bệnh và đặc điểm phẫu thuật giữa nhóm có ODLQHM và nhóm không có ODLQHM được minh họa trong bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm.

Bảng 1. Các thông số nhân khẩu học nhóm không đặt ODLQHM và nhóm có ống

	Ống dẫn lưu qua hậu môn				Giá trị p
	Không		Có		
	n	%	n	%	
Số bệnh nhân	85	44,3	107	55,7	
Giới nam	56	65,9	56	52,3	0,059
Tuổi trung bình (tuổi)	60,14 (ĐLC 11,789)		57,95 (ĐLC 11,841)		0,204
ASA					0,835
1	11	12,9	14	13,1	
2	49	57,6	66	51,7	
3	23	27,1	26	24,3	
4	2	2,4	1	0,9	
BMI trung bình (Kg/m2 da)	21,516 (ĐLC 2,9238)		22,109 (ĐLC 3,1567)		0.260
Albumin trung bình (g/L)	41,631 (ĐLC 3,2454)		41,939 (ĐLC 2,7086)		0,474
Bước cách bờ hậu môn trung bình (cm)	10,73 (ĐLC 2.26)		10,27 (ĐLC 2,84)		0,169
Kích thước bướu trung bình (cm)	5,388 (ĐLC 18,12)		5,028 (ĐLC 1,546)		0,322
Miệng nối cách bờ hậu môn trung bình (cm)	5,54 (ĐLC 1,064)		5,32 (ĐLC 0,958)		0,134
Phẫu thuật nội soi	30	35,3	34	32,1	0,607
Hóa xạ tiền phẫu	13	15,3	25	23,4	0,163
Thời gian phẫu thuật trung bình (phút)	111,59 (ĐLC 36,93)		118,22 (ĐLC 41,20)		0,304

3.1. Tỷ lệ rò miệng nối

Trong 192 đối tượng nghiên cứu, RMN trực tràng xảy ra ở 16 trường hợp (8,3%). Ngày hậu phẫu trung bình xuất hiện RMN là $6,88 \pm 0,944$ ngày, sớm nhất là 3 ngày và trễ nhất là 20 ngày. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về ngày hậu phẫu trung bình xuất hiện RMN giữa 2 nhóm có/ không ODLQHM ($p = 0,678$). 9/16 trường hợp (56,25%) rò xảy ra ở ngày hậu phẫu 5 - 7.

Bảng 2. So sánh tỷ lệ biến chứng và thời gian nằm viện trung bình nhóm đặt ODLQHM và nhóm không đặt ống

	Ống dẫn lưu qua hậu môn				Giá trị p
	Không		Có		
	N	%	n	%	
Rò miệng nối	11	12,9	5	4,7	0,039*
Xuất huyết miệng nối	2	2,4	5	4,7	0,466
Thời gian nằm viện trung bình	7,58 (ĐLC 2,168)		7,33 (ĐLC 2,623)		0,032*

Nhận xét: Tỷ lệ RMN ở nhóm có ODLQHM (4,7%) thấp hơn đáng kể so với nhóm không có ODLQHM (12,9%) ($p = 0,039$). Thời gian nằm viện trung bình của nhóm có ODLQHM ngắn hơn nhóm không có ống ($p = 0,032$).

3.2. Mức độ rò miệng nối

Có 4 trường hợp rò mức độ II và đáp ứng tốt với điều trị nội khoa tích cực, 12 trường

hợp (75%) rò mức độ IIIb và cần can thiệp mổ lại dưới gây mê, dẫn lưu ổ mủ và mở hậu môn nhân tạo hồi tràng. RMN độ IIIb ở nhóm không đặt ODLQHM là 10/11 trường hợp (90,9%), trong khi ở nhóm có đặt ống chỉ 2/5 trường hợp (40%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,063$).

Bảng 3. Mối tương quan giữa các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn đối với rò miệng nối

	Tất cả BN		Rò miệng nối		Giá trị p
	n	%	n	%	
Số bệnh nhân	192	100	16	8,3	
Giới nam	112	58,3	9	8	0,86
BMI ≥ 25	29	15,1	2	6,9	1
ASA ≥ 4	3	1,6	0	0	1
Hút thuốc lá	34	17,7	3	8,8	1
Đái tháo đường	17	8,9	1	5,9	1
Sụt cân	39	20,3	5	12,8	0,326
Hóa xạ tiền phẫu	38	19,8	4	10,5	0,527
Phẫu thuật nội soi	64	33,3	4	6,3	0,460
Thời gian phẫu thuật >120 phút	64	33,3	12	18,8	<0,001*
Miệng nối cách bờ hậu môn ≤ 5 cm	102	53,1	8	7,8	0,794
Số stapler ≥ 2	51	26,6	4	7,8	1
Đặt ống dẫn lưu qua hậu môn	107	55,7	5	4,7	0,039*
Kích thước bướu > 6cm	28	14,6	6	21,4	0,016*
Bướu xâm lấn T4b	17	8,9	4	23,5	0,04*
Truyền máu chu phẫu	7	3,6	3	42,9	0,014*

Nhận xét: Phân tích đơn biến cho thấy 5 yếu tố có mối tương quan với RMN là: thời gian phẫu thuật kéo dài trên 2 giờ, kích thước bướu > 6cm, giai đoạn bướu xâm lấn T4b, truyền máu chu phẫu và đặt ống dẫn lưu qua hậu môn ($p < 0,05$).

Bảng 4. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn đối với rò miệng nối

	OR	KTC 95%		Giá trị p
Thời gian phẫu thuật >120 phút	24,322	3,950	149,766	0,001*
Đặt ống dẫn lưu qua hậu môn	0,202	0,048	0,856	0,03*
Truyền máu chu phẫu	39,517	2,999	520,632	0,005*

Nhận xét: Phân tích đa biến cho thấy chỉ còn lại 3 yếu tố: Đặt ODLQHM, truyền máu chu phẫu và thời gian phẫu thuật trên 2 giờ là các yếu tố độc lập liên quan đến RMN ($p < 0,05$). Trong đó: đặt ODLQHM là yếu tố bảo vệ làm giảm tỷ lệ RMN ($OR < 1$); truyền máu chu phẫu và thời gian phẫu thuật trên 2 giờ là các yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ RMN ($OR > 1$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Ống dẫn lưu qua hậu môn và tỷ lệ rò miệng nối

RMN sau phẫu thuật ung thư trực tràng là một trong những biến chứng nghiêm trọng dẫn đến tỷ lệ tử vong đáng kể. Tỷ lệ RMN khác nhau từ 6% đến 17% và thường cao hơn 10%, nguyên nhân là đa yếu tố.

Tỷ lệ RMN được báo cáo trong nghiên cứu này là 8,3%, tương đồng với các nghiên cứu đã xuất bản trước đây[2],[7],[14],[23].

Trong giai đoạn đầu sau phẫu thuật, cơ vòng hậu môn có thể bị co thắt chặt do đau, sợ hãi, viêm nhiễm và chấn thương và do đó áp lực trong lòng ruột ở miệng nối có thể tăng lên với nguy cơ rò rỉ nhiều hơn. Một nghiên cứu trước đây cho thấy áp lực nghỉ ngơi trực tràng trong giai đoạn đầu hậu phẫu ở nhóm đặt ống qua hậu môn thấp hơn so với nhóm chứng[19]. ODLQHM có thể làm giảm

áp lực lòng trực tràng và do đó hỗ trợ cung cấp máu tốt hơn cho thành ruột.

Từ thập niên 70, các nhà khoa học đã bắt đầu quan tâm đến dẫn lưu giải áp trực tràng trong phẫu thuật cắt trước thấp. Hàng loạt sản phẩm ống xuyên hậu môn được sáng chế và nghiên cứu: Indwelling rectal tube (Stewart WR 1968), transanal rubber drain, transanal stent, coloshield, Valtrac intracolonic bypass[22], C seal (Kolkert JL 2007)[8]... tuy nhiên các sản phẩm này đều chưa chứng minh được hiệu quả, và thậm chí một số còn được báo cáo gây ra biến chứng nghiêm trọng. Trước tình hình đó một số nhà nghiên cứu đã tìm đến một loại ống cao su đơn giản, dễ dàng đưa vào trực tràng và lấy ra an toàn mà không gây ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân gọi là ODLQHM. Được báo cáo lần đầu bởi Klein (1997), nghiên cứu đã đưa ra nhận định ODLQHM có khả năng làm

giảm biến chứng nặng và giảm tử vong ở bệnh nhân bị RMN.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận trường hợp nào có biến chứng do ống dẫn lưu gây ra, việc đặt ODLQHM thực sự nhẹ nhàng, tất cả bệnh nhân đều tuân thủ mang ống dẫn lưu trong 5 ngày hậu phẫu.

So sánh nhân khẩu học 2 nhóm có đặt ODLQHM và nhóm không đặt ống cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm này. Khi so sánh về biến chứng hậu phẫu giữa 2 nhóm, tỷ lệ RMN ở nhóm có ODLQHM (4,7%) thấp hơn đáng kể so với nhóm không có ODLQHM (12,9%) ($p = 0,039$). ODLQHM được xác định là yếu tố bảo vệ miệng nối ($OR = 0,202$; KTC 95% 0,048 - 0,856; $p = 0,03$). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu khác[9],[11],[17],[20].

Phân và máu cũ có thể thoát qua ODLQHM, làm giảm tải lượng vi khuẩn và giảm tổn thương vật lý trực tiếp đến miệng nối. Trong trường hợp bị RMN, yếu tố này có thể hạn chế mức độ nhiễm khuẩn. Vì vậy, một ODLQHM có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc lành miệng nối, hoặc khi RMN xảy ra ống này sẽ làm giảm mức độ nghiêm trọng của hiện tượng rò. Tuy nhiên, ODLQHM không thể tránh được các yếu tố nguy cơ đã biết chẳng hạn như căng mạc treo, cung mạch nuôi kém,...

Về mức độ rò miệng nối trong nghiên cứu của chúng tôi: Tỷ lệ RMN độ nặng IIIb ở nhóm có đặt ODLQHM có vẻ thấp hơn so với nhóm không đặt ống (40% so với

90,9%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,063$).

4.2. Các yếu tố nguy cơ rò miệng nối

Một số yếu tố như giới tính nam[13], truyền máu chu phẫu[13],[18], đái tháo đường[5], hút thuốc lá[3], BMI > 25[16], ASA 4 điểm[4],[10], thời gian phẫu thuật kéo dài[4], hóa xạ tiền phẫu[12],[13], kích thước bướu lớn > 5cm[10], giai đoạn bướu xâm lấn[12], miệng nối thấp[12] miệng nối sử dụng ≥ 3 stapler[24] được coi là các yếu tố nguy cơ độc lập của RMN trực tràng.

Các bệnh lý đi kèm và các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn đã được ghi nhận và phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả thời gian phẫu thuật trên 2 giờ ($p < 0,001$) và truyền máu chu phẫu ($p = 0,005$) là yếu tố nguy cơ độc lập đối với RMN, tương đồng với các nghiên cứu trước đây[3],[4],[12].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sử dụng ODLQHM làm giảm đáng kể tỷ lệ RMN và giảm thời gian nằm viện trên bệnh nhân phẫu thuật cắt trước thấp trong ung thư trực tràng. Đồng thời, nghiên cứu cũng chỉ ra thời gian phẫu thuật trên 2 giờ và truyền máu chu phẫu là yếu tố nguy cơ độc lập đối với RMN. Mặc dù chúng mình được lợi ích của đặt ống dẫn lưu trong việc bảo vệ miệng nối, thiết nghĩ nên có nghiên cứu tiến cứu can thiệp tiềm năng hơn nữa để bổ sung cho những nhận định trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, et al.** (2016). "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2014". Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 3, 13-21.
2. **Adamova Z.** (2014). "Transanal Tube as a Means of Prevention of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery". *Viszeralmedizin*, 30 (6), pp. 422-6.
3. **Bisgård A. S., Noack M. W., Klein M., et al.** (2013). "Perioperative statin therapy is not associated with reduced risk of anastomotic leakage after colorectal resection". *Dis Colon Rectum*, 56 (8), pp. 980-6.
4. **Buchs N. C., Gervaz P., Secic M., et al.** (2008). "Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study". *Int J Colorectal Dis*, 23 (3), pp. 265-70.
5. **Cong Z. J., Fu C. G., Wang H. T., et al.** (2009). "Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer". *World J Surg*, 33 (6), pp. 1292-7.
6. **Dindo D., Demartines N., Clavien P. A.** (2004). "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey". *Ann Surg*, 240 (2), pp. 205-13.
7. **Ito T., Obama K., Sato T., et al.** (2017). "Usefulness of transanal tube placement for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection". *Asian J Endosc Surg*, 10 (1), pp. 17-22.
8. **Kolkert J. L., Havenga K., ten Cate Hoedemaker H. O., et al.** (2011). "Protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable device: the C-Seal feasibility study". *Am J Surg*, 201 (6), pp. 754-8.
9. **Lee S. Y., Kim C. H., Kim Y. J., et al.** (2015). "Impact of anal decompression on anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis". *Langenbecks Arch Surg*, 400 (7), pp. 791-6.
10. **Nisar P. J., Lavery I. C., Kiran R. P.** (2012). "Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer". *J Gastrointest Surg*, 16 (9), pp. 1750-7.
11. **Nishigori H., Ito M., Nishizawa Y., et al.** (2014). "Effectiveness of a transanal tube for the prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery". *World J Surg*, 38 (7), pp. 1843-51.
12. **Park J. S., Choi G. S., Kim S. H., et al.** (2013). "Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group". *Ann Surg*, 257 (4), pp. 665-71.
13. **Park J. S., Huh J. W., Park Y. A., et al.** (2016). "Risk Factors of Anastomotic Leakage and Long-Term Survival After Colorectal Surgery". *Medicine (Baltimore)*, 95 (8), pp. e2890.
14. **Peeters K. C., Tollenaar R. A., Marijnen C. A., et al.** (2005). "Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer". *Br J Surg*, 92 (2), pp. 211-6.

15. **Pham T., Bui L., Kim G., et al.** (2019). "Cancers in Vietnam-Burden and Control Efforts: A Narrative Scoping Review". *Cancer Control*, 26 (1), pp. 1073274819863802.
16. **Rullier E., Laurent C., Garrelon J. L., et al.** (1998). "Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer". *Br J Surg*, 85 (3), pp. 355-8.
17. **Tanaka K., Okuda J., Yamamoto S., et al.** (2017). "Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial". *Surg Today*, 47 (10), pp. 1215-1222.
18. **Tortorelli A. P., Alfieri S., Sanchez A. M., et al.** (2015). "Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management". *Am Surg*, 81 (1), pp. 41-7.
19. **Xiao L., Zhang W. B., Jiang P. C., et al.** (2011). "Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study". *World J Surg*, 35 (6), pp. 1367-77.
20. **Yang C. S., Choi G. S., Park J. S., et al.** (2016). "Rectal tube drainage reduces major anastomotic leakage after minimally invasive rectal cancer surgery". *Colorectal Dis*, 18 (12), pp. O445-o452.
21. **Yang Y., Shu Y., Su F., et al.** (2017). "Prophylactic transanal decompression tube versus non-prophylactic transanal decompression tube for anastomotic leakage prevention in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis". 31 (4), pp. 1513-1523.
22. **Ye F., Wang D., Xu X., et al.** (2008). "Use of intracolonic bypass secured by a biodegradable anastomotic ring to protect the low rectal anastomosis". *Dis Colon Rectum*, 51 (1), pp. 109-15.
23. **Zhao W. T., Hu F. L., Li Y. Y., et al.** (2013). "Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer". *World J Surg*, 37 (1), pp. 227-32.
24. **Zhou S., Zhou H., Zheng Z., et al.** (2019). "Predictive risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer in elderly patients over 80 years old: an analysis of 288 consecutive patients". *World J Surg Oncol*, 17 (1), pp. 112.
25. **Zhou Z. G., Hu M., Li Y., et al.** (2004). "Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer". *Surg Endosc*, 18 (8), pp. 1211-5.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ FOLFOX4 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Bùi Thị Phương Thu¹, Đỗ Huyền Nga², Nguyễn Thành Vinh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị bổ trợ ung thư đại tràng (UTĐT) tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu trên 43 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật triệt căn, xếp giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III được hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

Kết quả: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 79,1%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 88,4%. Tác dụng không mong muốn thường ở mức độ 1 - 2, chỉ 14,0% độc tính ở độ 3 - 4, tác dụng phụ có thể kiểm soát được.

Kết luận: Phác đồ FOLFOX4 có hiệu quả điều trị cao và độc tính có thể kiểm soát được trong điều trị bổ trợ UTĐT.

Từ khóa: FOLFOX4, đại tràng, hiệu quả và an toàn.

Aim: To evaluate the results and the side-effects of the FOLFOX4 regimen in adjuvant treatment of the colon cancer in Thanh Nhan hospital.

Objects and methods: Retrospective description of 43 adenocarcinoma colorectal cancer patients were treated with FOLFOX4 regimen in Thanh Nhan hospital from January 2015 to December 2018.

Results: The 3-years disease-free survival (DFS) was 79,1%, the overall survival (OS) was 88,4%. The side-effects were general at the grade of 1 - 2, while there was only 14,0% at the grade of 3 - 4. The side-effects were manageable.

Conclusion: The FOLFOX4 regimen in adjuvant chemotherapy was highly effective in the colon cancer treatment. The side-effects were manageable during the treatment process using FOLFOX regimen.

Keywords: FOLFOX4, colorectal, efficacy and safety.

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH FOLFOX4 REGIMEN IN COLON CANCER AT THANH NHAN HOSPITAL

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

²TS.BS. Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Phương Thu

Email: thuphuongbui.tb@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng (UTĐT) là một bệnh hay gặp ở các nước phát triển, và đang có xu hướng tăng lên ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam ước tính năm 2020 trên cả nước có khoảng 6.448 người mới mắc đứng hàng thứ 5 ở cả hai giới, trong đó tỷ lệ mắc của nam đứng thứ 4 và nữ đứng hàng thứ 31. Trong điều trị UTĐT phẫu thuật vẫn là phương pháp chính để lấy bỏ khối u nguyên phát và vét hạch vùng. Đối với UTĐT sau phẫu thuật nếu không điều trị bổ trợ thì gần phân nửa trường hợp sẽ bị tái phát và di căn,

đặc biệt là nhóm có di căn hạch[2]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng chứng minh được lợi ích của hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật đối với UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III. Thử nghiệm lâm sàng MOSAIC, so sánh hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX với phác đồ FUFA trên bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III, kết quả sống thêm không bệnh 3 năm là 78,2% (FOLFOX) và 72,9% (FUFA), $p = 0,0023$. Tại Bệnh viện Thanh Nhàn đã tiến hành điều trị hóa trị hỗ trợ phác đồ có Oxaliplatin cho bệnh UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III từ năm 2015, đã cải thiện thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ. Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có một nghiên cứu nào đầy đủ về kết quả của hóa trị liệu hỗ trợ sau phẫu thuật UTĐT. Vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu áp dụng điều trị hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4 cho UTĐT sau phẫu thuật với mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị hỗ trợ UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đã được tiến hành trên 43 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III được hóa trị tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN chẩn đoán UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao và giai đoạn III theo AJCC (2018).

Bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao là có một trong các yếu tố nguy cơ cao như: (1) Ung thư biểu mô kém biệt hóa; (2) Có biến chứng do u như tắc ruột hoặc thủng ruột; (3) U T4; (4) U xâm lấn mạch lympho,

mạch máu trên vi thể; (5) Số lượng hạch lấy được để làm mô bệnh học ít hơn 12 hạch.

- Điều trị hóa chất hỗ trợ với phác đồ FOLFOX4, ít nhất 8 chu kỳ.

- Thời gian bắt đầu điều trị hóa chất trong vòng 8-12 tuần sau phẫu thuật.

- Điểm toàn trạng PS = 0 - 1.

- Chức năng gan thận, huyết học trong giới hạn cho phép để điều trị hóa chất.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

- Theo dõi sau điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không phù hợp các tiêu chuẩn trên.

- Có các bệnh ung thư khác đi kèm.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

- Bệnh nhân đã được phẫu thuật triệt căn, được đánh giá xếp giai đoạn II nguy cơ cao hoặc giai đoạn III và được hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4. Sau khi kết thúc điều trị bệnh nhân được hẹn tái khám mỗi 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu tiên để đánh giá về lâm sàng, cận lâm sàng. Những bệnh nhân không đến khám sẽ theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại, phiếu điều tra.

Các bước tiến hành như sau:

- Lập bảng thu thập số liệu.

- Tiến hành chọn bệnh nhân: những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được lựa chọn và thu thập số liệu theo một mẫu bệnh án chung.

- Thu thập thông tin trước điều trị:

+ Ghi nhận thông tin về tuổi, giới.

+ Thở trạng chung: Đánh giá chỉ số toàn trạng theo ECOG.

+ Thở mô bệnh học xếp độ biệt hóa.

+ Xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, ECG, Xquang tim phổi, siêu âm ổ bụng, nồng độ CEA.
- Điều trị: Hóa trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX4.

Tên thuốc	Ngày	Liều lượng	Dung dịch truyền	Số lượng dịch (ml)	TG truyền
Oxaliplatin	1	85mg/m ²	Glucose 5%	250	2 giờ
Leucovorin	1 + 2	200mg/m ²	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	250	2 giờ
5 FU	1 + 2	400mg/m ²	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	Vừa đủ	15 phút
5FU	1 + 2	600mg/m ²	Glucose 5%/ Natriclorua 0,9%	Vừa đủ	22 giờ

Chu kỳ 14 ngày x 12 chu kỳ.

Tất cả bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học, chức năng gan, chức năng thận trước mỗi chu kỳ hóa trị.

Sau 6 chu kỳ, 12 chu kỳ hóa trị, bệnh nhân được đánh giá qua siêu âm ổ bụng, chụp X-Quang phổi và xét nghiệm nồng độ CEA để đánh giá kết quả điều trị. Các thuốc chống nôn, chống sốt, thuốc nâng bạch cầu được chỉ định trong mỗi chu kỳ điều trị hóa chất. Độc tính của điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2010.

Hoàn thành tối đa 12 chu kỳ, bệnh nhân được theo dõi tái khám định kỳ tại phòng khám của bệnh viện mỗi 3 tháng 1 lần.

Đánh giá kết quả điều trị: Tái phát, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm, sống thêm

toàn bộ, các tác dụng phụ không mong muốn.

Đánh giá tình trạng bệnh lúc phát hiện tái phát:

- + Thời điểm phát hiện tái phát.
- + Xét nghiệm CEA.
- + Siêu âm bụng.
- + Chụp X quang phổi.
- + Hình ảnh nội soi đại trực tràng.
- + Vị trí tái phát đầu tiên.

Bệnh nhân tái phát: Ghi nhận hướng điều trị, phẫu thuật, hóa chất hay điều trị triệu chứng.

Độc tính của hóa trị được đánh giá theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO).

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

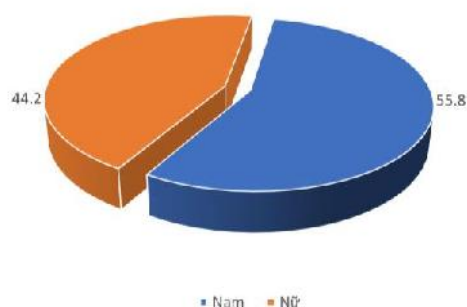
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi

Nhóm tuổi	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Dưới 30 tuổi	1	2,3
Từ 30 - 59 tuổi	18	41,9
Trên 60 tuổi	24	55,8
Tổng	43	100

Nhận xét: Nhóm tuổi hay gặp nhất là nhóm từ trên 60 tuổi chiếm 55,8%. Nhóm dưới 30 tuổi chỉ có 2,3%.

**Biểu đồ 1. Đặc điểm giới**

Nhận xét: Số bệnh nhân nam (55,8%) mắc nhiều hơn bệnh nhân nữ (44,2%).

Bảng 2. Các đặc điểm khối u

Mô tả	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Vị trí u		
Đại tràng trái	31	72,1
Đại tràng phải	12	27,9
Độ xâm lấn T		
T2	2	4,7
T3	18	41,9
T4a	19	44,2
T4b	4	9,3
Tổng	43	100

Nhận xét:

- Phần lớn u được xác định tại vị trí đại tràng trái chiếm 72,1%, vị trí đại tràng phải chiếm 27,9%.

- Phần lớn bệnh nhân có u xâm lấn chưa qua lớp thanh mạc chiếm 44,2%.

Bảng 3. Đặc điểm giải phẫu bệnh khối u

GPB	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đại thể u	n = 43	100
Thể sùi	18	41,9
Thể loét	15	34,9
Thể thâm nhiễm	6	14,0
Thể phối hợp	4	9,3
Vi thể	n = 43	100
Ung thư biểu mô tuyến	32	74,4
Ung thư biểu mô tuyến nhày	11	25,6
Độ biệt hóa	n = 43	100
Biệt hóa cao	3	7,0
Biệt hóa vừa	34	79,1
Biệt hóa thấp	6	13,9

Nhận xét:

- Phần lớn u của bệnh nhân thuộc loại thể sùi (41,9%) và thể loét (34,9%). Thể thâm nhiễm chiếm 14%. Thể phối hợp có ít nhất chiếm 9,3%.

- Phần lớn vi thể của khối u là ung thư

biểu mô tuyến chiếm 74,4%; ung thư biểu mô tuyến nhầy chiếm 25,6%.

- Các khối u đa phần ở độ biệt hóa vừa chiếm 79,1%; có 13,9% khối u có độ biệt hóa thấp và 7% khối u có độ biệt hóa cao.

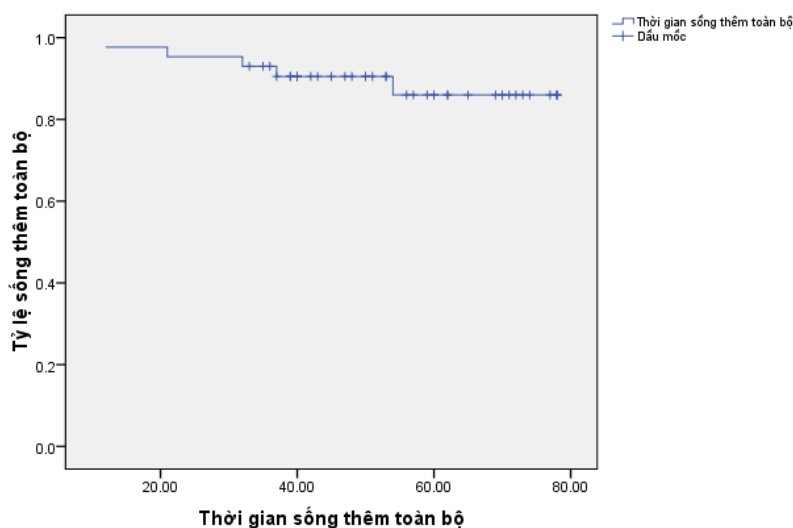
3.2. Kết quả điều trị**Bảng 4. Kết quả điều trị**

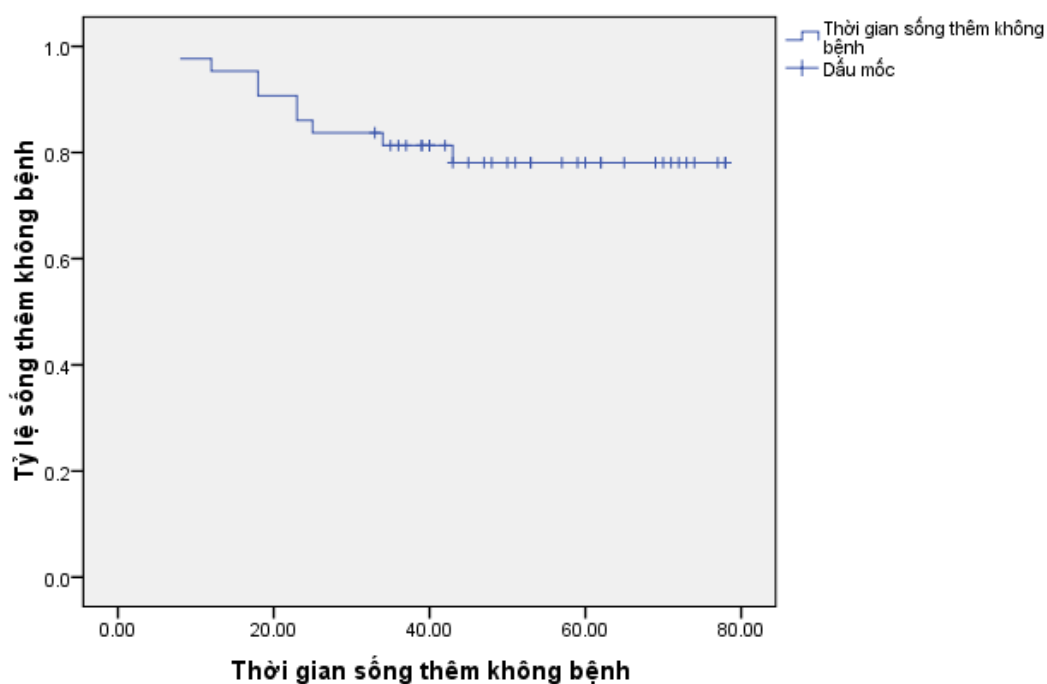
	Bệnh nhân	Tỉ lệ
Kết quả điều trị	(n = 43)	100%
Sống không bệnh	34	79,1
Sống có bệnh	4	9,3
Tử vong	5	11,6
Tái phát, di căn đầu tiên	(n = 9)	20,9%
Gan	5	55,6
Phổi	2	22,2
Ổ bụng	1	11,1
Vết mổ	1	11,1

Nhận xét: Thời điểm kết thúc nghiên cứu ghi nhận 5 trường hợp tử vong do tái phát, vị trí tái phát đầu tiên gặp cao nhất là gan chiếm 55.6%.

Bảng 5. Phân bố tỉ lệ và thời gian sống thêm theo tháng

Kết quả	n	Tỉ lệ	TB (tháng)
Sống thêm không bệnh 3 năm	34	79,1	66,1 ± 3,6
Sống thêm toàn bộ	38	88,4	71,9 ± 2,9

**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ**



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh

3.3. Độc tính hóa trị

Bảng 6. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc

Độc tính (n = 43)	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4	Tổng
Buồn nôn, nôn	27 (62,8%)	2 (4,7%)	29 (67,5%)
Ỉa chảy	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)
Viêm loét miệng	2 (4,7%)	0	2 (4,7%)
Đau thượng vị	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)
Viêm TK ngoại vi	10 (23,2%)	0	10 (23,2%)
Hội chứng tay, chân	11 (25,6%)	0	11 (25,6%)

Nhận xét: Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc chủ yếu ở độ 1 - 2; 4,7% bệnh nhân có độc tính ở độ 3 - 4.

Bảng 7. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan, thận

Độc tính	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4	Tổng
Giảm bạch cầu hạt	18 (41,9%)	4 (9,3%)	22 (51,2%)
Giảm bạch cầu có sốt	2 (4,7%)	0	2 (4,7%)
Giảm huyết sắc tố	9 (20,9%)	0	9 (20,9%)
Giảm tiểu cầu	10 (23,3%)	0	10 (23,3%)
Tăng SGOT/ SGPT	13 (30,2%)	0	13 (30,2%)
Tăng Ure/ Creatinin	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)

Nhận xét: Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1 - 2, độ 3 - 4 chỉ có 9,3%. Độc tính trên gan thận chủ yếu ở độ 1 - 2; không gặp độ 3 - 4.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là 60,02. Hay mắc nhất là nhóm tuổi trên 60 tuổi (55,8%). Trong nghiên cứu này, nam giới chiếm 55,8%, nữ giới chiếm 44,2%. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Trong 43 bệnh nhân chỉ có 2 bệnh nhân (4,7 %) có u xâm lấn đến lớp cơ (T2), còn lại 41,9% bệnh nhân có u đã xâm lấn qua lớp cơ tới sát thanh mạc, 44,2% bệnh nhân có u xâm lấn thâm nhiễm bề mặt thanh mạc (T4a) và 9,3% bệnh nhân có u xâm lấn vào tổ chức xung quanh đại tràng (T4b). Do đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân điều trị hỗ trợ nên chủ yếu các bệnh nhân đã có khối u xâm lấn sâu vào thành đại tràng và tổ chức xung quanh.

Thời gian nghiên cứu trung bình là 53,3 tháng. Chúng tôi đã tiến hành thu thập thông tin đến khi kết thúc theo dõi là 43 bệnh nhân. Các bệnh nhân đều sinh sống trên địa bàn Hà Nội nên thuận lợi cho quá trình đi khám định kỳ, tuy nhiên tình trạng mất thông tin về bệnh nhân trên hồ sơ tái khám thường xảy ra. Do vậy nghiên cứu về thời gian sống thêm bên cạnh dựa vào thu thập thông tin qua khám định kỳ chúng tôi còn thu thập thông tin qua điện thoại, lấy thông tin điền vào mẫu có sẵn.

So với thời gian theo dõi trung bình của 1 số nghiên cứu như của tác giả Andre T. là 37,9 tháng³, tác giả Võ Văn Kha (2016) là 40,6 tháng⁴, tác giả Từ Thị Thanh Hương (2019) là 59,2 tháng⁵. Tỷ lệ và thời gian theo dõi của chúng tôi đủ để đánh giá kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân còn sống không bệnh là 34 chiếm 79,1%, 3 trường hợp tái phát di căn chiếm 9,3%, 5 trường hợp tử vong chiếm 11,6%. Trong số bệnh nhân tái phát, di căn thì vị trí

xuất hiện đầu tiên gặp nhiều nhất là gan chiếm 55,6% các trường hợp tái phát di căn. Các bệnh nhân tái phát sẽ được điều trị tiếp bước 2 với các phác đồ chứa Irinotecan kết hợp với 5FU như FOLFIRI hay XELIRI hoặc điều trị Capecitabine đơn thuần.

Theo Andre T. tỷ lệ tái phát, di căn của UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau hóa trị phác đồ FOLFOX là 21,1%, phác đồ FUFA là 26,1%³. Tác giả Từ Thị Thanh Hương nghiên cứu bệnh nhân UTĐT giai đoạn III điều trị hỗ trợ phác đồ FOLFOX tỷ lệ tái phát di căn là 26,4%, trong đó di căn gan chiếm đa số 39,3%⁵ cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có thể là do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của tác giả tập trung ở giai đoạn III khối u có sự xâm lấn sâu và di căn hạch nhiều hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong các vị trí di căn thì gan là thường gặp nhất, kế đến là phổi, điều này có thể giải thích hệ thống dẫn lưu mạch máu từ tĩnh mạch cửa đến gan chiếm ưu thế. Phần lớn các tế bào ung thư theo tĩnh mạch cửa về gan, các tế bào ung thư sẽ bị giữ lại tại gan, còn số ít tế bào đến nơi khác.

4.1. Thời gian sống thêm

Nghiên cứu hóa trị hỗ trợ, một trong những tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của phác đồ là kết quả về thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh là 79,1%, có 4 bệnh nhân tái phát tại thời điểm theo dõi tháng, thời gian sống thêm không bệnh trung bình đạt 66,1 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 88,4%, có 5 bệnh nhân tử vong tại thời điểm theo dõi, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 71,9 tháng. Andre T. (2004)

nguyên cứu 2,246 bệnh nhân UTĐT đã được phẫu thuật giai đoạn II, III điều trị phác đồ FOLFOX4 và nhóm điều trị phác đồ FU/FA. Kết quả theo dõi 37,9 tháng, tỷ lệ STKB 3 năm ở phác đồ FOLFOX 4 là 78,2% và FU/FA là 72,9% ($p = 0,002$). Tỷ lệ STTB 3 năm ở phác đồ FOLFOX 4 là 87,7% FU/FA là 86,6% ($p > 0,05$)[3]. Jeon JH và cộng sự (2011) nghiên cứu 82 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II nguy cơ cao, III sau phẫu thuật triệt căn hóa trị phác đồ FOLFOX4 hoặc mFOLFOX6, thời gian theo dõi 37 tháng, tỷ lệ STKB 3 năm là 82,9% và nhóm sử dụng mFOLFOX6 là 80,8% ($p = 0,755$)[6]. Nghiên cứu Tsai YJ (2016) nghiên cứu 213 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ FOLFOX từ 7 đến 12 chu kỳ hóa chất; kết quả sống 5 năm STTB là 77,9% và 3 năm STKB là 76,7% với $p = 0,04$ và $p = 0,0487$.

Năm 2019 tác giả Từ Thị Thanh Hương nghiên cứu trên 106 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III đã phẫu thuật triệt căn điều trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 từ 2008 đến 2009, thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 74,5%, sống thêm 3 năm không bệnh đạt 73,6%[5]. Tác giả Nguyễn Quang Thái (2002) nghiên cứu trên 203 bệnh nhân UTĐT được phẫu thuật giai đoạn 1992 - 1997 tại bệnh viện K, sau đó hầu như bệnh nhân không được điều trị gì thêm, vì thời điểm đó vẫn chưa áp dụng điều trị bổ trợ cho UTĐT, sống thêm 5 năm toàn bộ cho tất cả các giai đoạn là 46,16%, sống thêm 5 năm toàn bộ cho nhóm bệnh nhân giai đoạn Duke B và Duke C là 53,28%. Điều này thể hiện vai trò quan trọng của hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật giúp cải thiện thời gian STKB cũng như STTB ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn II - III[8].

Bảng 1. Thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ

Tác giả	Thời gian theo dõi (tháng)	STKB 3 năm (%)	STTB (%)
Andre T (2004, n = 2,246) - FOLFOX4	37,9	78,2	87,7
Joon JH (2007, n = 82) - FOLFOX	37	82,9	87,5
Tsai YJ (2016, n = 213) - FOLFOX	60,5	76,7	77,9
Từ Thị Thanh Hương (2018, n = 106) - FOLFOX4	60,2	73,6	74,5
Nghiên cứu của chúng tôi (2021, n = 43) - FOLFOX4	53,3	79,1	88,4

4.2. Đánh giá một số độc tính của hóa trị

Hiệu quả điều trị là mục tiêu của các phác đồ tuy nhiên độc tính và các tác dụng không mong muốn cũng là một phần đánh

giá về kết quả điều trị của phác đồ. Chúng tôi ghi nhận các bệnh nhân thường có các độc tính ở độ 1 - 2 ảnh hưởng do hóa trị và chỉ có 9,3% bệnh nhân bị ảnh hưởng độc tính ở mức độ 3 - 4. Trong nghiên cứu không ghi

nhận trường hợp nào tử vong do độc tính của hóa trị.

4.3. Độc tính lên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc

Buồn nôn, nôn là hai triệu chứng hay gặp trong nghiên cứu, tỉ lệ nôn, buồn nôn ở độ 1 - 2 chiếm 62,8% không làm ảnh hưởng đến tình trạng ăn uống của bệnh nhân. Thời gian truyền hóa chất kéo dài hàng chục giờ có thể làm bệnh nhân mệt mỏi làm tăng cảm giác buồn nôn và nôn. Với các phác đồ chống nôn hiện nay tình trạng nôn và buồn nôn do hóa trị thường được kiểm soát tốt. Chúng tôi thường sử dụng thuốc chống nôn thế hệ 2 ondansetron 8mg trước và sau khi truyền hóa chất. Trong 1 số trường hợp bệnh nhân cần được dùng đến thuốc chống nôn thế hệ 3 như palonosetron kết hợp với corticoid. Nhóm bệnh nhân gặp tác dụng nôn, buồn nôn độ 3 - 4 chỉ gặp 2 bệnh nhân chiếm 4,7%. Không có bệnh nhân nào phải giảm liều hay dừng điều trị do nôn không kiểm soát. Ỉa chảy gặp chỉ 2,3% chủ yếu ở độ 1. Trong các trường hợp thường do 5 FU truyền tĩnh mạch nhanh gây ra. Đây là biến chứng dễ xử lý tuy nhiên nếu bệnh nhân và nhân viên y tế chủ quan có thể dẫn đến tình trạng mất nước, rối loạn điện giải. Bệnh nhân khi được xác định ỉa chảy do hóa trị được điều trị với loperamid 4mg sau lần đi ngoài đầu tiên và thường có đáp ứng điều trị ngay. Không có trường hợp bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính ỉa chảy. Viêm loét miệng chỉ gặp 4,7% ở độ 1 - 2, bệnh nhân chỉ xuất hiện viêm niêm mạc nhẹ, loét miệng chiếm tỉ lệ thấp. Đau thượng vị là triệu chứng gây viêm niêm mạc dạ dày,

bệnh nhân thường có biểu hiện ợ hơi, ợ chua, đau thượng vị, tác dụng phụ này chiếm tỉ lệ thấp chỉ có 2,3%. Các bệnh nhân thường gặp tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh ngoại vi được coi là tác dụng phụ của oxaliplatin. Triệu chứng thường gặp là tê bì, cảm giác kim châm và đau vùng đầu chi. Tỉ lệ độc tính thần kinh ngoại vi là 23,2% ở độ 1 - 2. Độc tính này thường gặp sau 4 - 5 đợt điều trị do mang tính tích lũy và có thể hồi phục sau 12 - 18 tháng, tuy nhiên tùy thuộc các bệnh lý phối hợp sẽ có sự hồi phục khác nhau của từng bệnh nhân. Hội chứng bàn tay bàn chân gặp 25,6% bệnh nhân chỉ gặp ở độ 1 - 2, bệnh nhân cảm giác khó chịu tăng dần ở các chu kì sau, triệu chứng giảm dần khi kết thúc điều trị và không có bệnh nhân nào gặp tác dụng phụ ở độ 3 - 4.

4.4. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp nhất là hạ bạch cầu hạt chiếm tỉ lệ 41,9%, trong đó 9,3% giảm độ 3 - 4. Phần lớn những bệnh nhân giảm độ 1 - 2 sau nghỉ 1 tuần tự hồi phục lại tiếp tục điều trị, những bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3 - 4 thường dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu Filgrastim 1 - 2 ngày bạch cầu sẽ tăng trở lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi hạ bạch cầu có sốt chiếm 1,6%, phải dùng thuốc kích thích tăng bạch cầu và kháng sinh phổ rộng theo đường truyền tĩnh mạch từ 5 - 7 ngày. Hạ tiểu cầu cũng là độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp chiếm 23,3% chỉ gặp ở độ 1 - 2, không gặp trường hợp nào hạ tiểu cầu độ 3 - 4. Oxaliplatin là nguyên nhân gây hạ tiểu cầu trong quá trình

điều trị. Các bệnh nhân đều tự hồi phục không cần truyền khối tiểu cầu. Giảm huyết sắc tố độ 1 - 2 gặp 19,2%, thông thường bệnh nhân tự hồi phục, không cần truyền khối hồng cầu hoặc dùng thuốc kích thích tăng hồng cầu. Độc tính ngoài hệ tạo huyết thường gặp được ghi nhận là độc tính gan với biểu hiện tăng men gan và độc tính thận biểu hiện tăng creatinin. Tỷ lệ tăng men gan độ 1 - 2 gặp 30,2% đa phần ở mức độ nhẹ, bệnh nhân tự hồi phục khi có điều trị thuốc bổ gan. Tăng ure, creatinin hiếm gặp, thường ở mức độ nhẹ, trong nghiên cứu tăng creatinin độ 1 là 2,3%. Mặc dù muối platinum thế hệ 1 và 2 (cisplatin và carboplatin) được ghi nhận là có nguy cơ gây suy thận do thuốc thải trừ 95% qua thận nhưng oxaliplatin thuộc thế hệ 3 lại rất ít độc tính với thận nên không khuyến cáo phải truyền nhiều dịch hoặc lợi tiểu vào ngày truyền oxaliplatin.

Nghiên cứu Phan Thị Hồng Đức trên 158 bệnh nhân UTĐT giai đoạn III điều trị phác đồ FOLFOX4 tác dụng thần kinh ngoại biên 92,8% có độ 3 chiếm 17,7%, nôn và buồn nôn chiếm 73,7% trong đó độ 3 - 4 là 5,1%, ỉa chảy chiếm 23,6% trong đó độ 3 - 4 là 5,6%, giảm bạch cầu 5,1% không có giảm độ 3 - 4 và 8% giảm tiểu cầu. Tác giả Trần Nguyên Bảo nghiên cứu 46 bệnh nhân UTĐTT hóa trị phác đồ FOLFOX4, ghi nhận độc tính thần kinh 39,2%, buồn nôn 34,8%, ỉa chảy 19,6%, giảm bạch cầu là 23,9%, giảm tiểu cầu 4,3%[10].

Andre T. và cộng sự (2004) nghiên cứu trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn II, III hóa trị

bổ trợ phác đồ FOLFOX4, giảm bạch cầu hạt là 78,9% độ 3 - 4 là 4,1%, sốt do giảm bạch cầu 1,8%, giảm tiểu cầu 77,4%, nôn 73,7%, tiêu chảy 56,3% trong đó tiêu chảy độ 3 - 4 là 10,8%[3].

Tác giả Từ Thị Thanh Hương nghiên cứu điều trị bổ trợ trên bệnh nhân UTĐT giai đoạn III phác đồ FOLFOX4 cho thấy tác dụng thần kinh ngoại biên 21,7%, nôn và buồn nôn chiếm 70,8%, ỉa chảy chiếm 1,9%, hội chứng bàn tay bàn chân chiếm 54,7%, giảm bạch cầu 42,4% trong đó giảm độ 3 - 4 chiếm 6,6% và 28,2% giảm tiểu cầu. Tăng men gan và tăng creatinin chiếm tỷ lệ ít, thường ở mức độ nhẹ[5]. Kết quả này cũng gần tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu gặp các tác dụng trên hệ tạo huyết như giảm bạch cầu, tác dụng gây nôn, buồn nôn, hội chứng bàn tay, bàn chân, các độc tính trên cơ quan gan thận không đáng kể.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III có kết quả sống thêm cao. Trong đó tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 79,1% và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 66,1 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 88,4% và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 71,9 tháng.

Hóa trị phác đồ FOLFOX4 có độc tính chấp nhận được. Các độc tính thường ở mức độ 1 - 2, chỉ có 14,0% độc tính ở độ 3 - 4. Độc tính nặng về huyết học như giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 là 9,3%, giảm bạch cầu có sốt là 1,6%, ảnh hưởng đến chức năng gan và

thận chủ yếu ở mức 1 - 2 tương ứng là 30,2% và 2,3%, bệnh nhân tự hồi phục trong quá trình điều trị. Độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh, da niêm mạc chủ yếu ở mức độ nhẹ: nôn, buồn nôn 61,2%, độc tính thần kinh ngoại vi 21,3%, hội chứng bàn tay bàn chân 25,6%. Các triệu chứng này giảm dần khi kết thúc điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO.** Globocan 2020-Viet Nam. "https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf."
2. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al.** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J cancer*. 2019;15(144(8)):1941-1953.
3. **André T, Boni C, Navarro M, et al.** Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-3116. doi:10.1200/JCO.2008.20.6771.
4. **Võ Văn Kha.** Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III. *Tạp chí Ung thư học*. 2016;2:104-110
5. **Từ Thị Thanh Hương.** Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ FOLFOX4 trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn III. Luận án Tiến sỹ Y học, trường Đại học Y Hà Nội. 2019.
6. **Jeon H-J, Woo J-H, Lee H-Y, Park K-J, Choi H-J.** Adjuvant Chemotherapy Using the FOLFOX Regimen in Colon Cancer. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(3):140. doi:10.3393/jksc.2011.27.3.140.
7. **Tsai Y-J, Lin J-K, Chen W-S, et al.** Adjuvant FOLFOX treatment for stage III colon cancer: how many cycles are enough? *Springerplus*. 2016; 5 (1):1318. doi:10.1186/s40064-016-2976-9.
8. **Nguyễn Quang Thái.** Nghiên cứu giá trị một số phương pháp chẩn đoán và kết quả sống 5 năm sau điều trị phẫu thuật ung thư đại tràng. Luận án Tiến sỹ Y học, trường Đại học Y Hà Nội, 2002.
9. **Phan Thị Hồng Đức.** Hóa trị hỗ trợ carcinoma đại tràng giai đoạn III với phác đồ FOLFOX4. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2013;4:239-250.
10. **Trần Nguyên Bảo.** Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ FOLFOX4 trên bệnh nhân ung thư ĐTT giai đoạn muộn. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2003; 2:97-101.

VAI TRÒ CỦA KHÁNG NGUYÊN CEA TRONG CARCINÔM TRỰC TRÀNG

Phan Việt Anh¹, Phạm Hùng Cường²

TÓM TẮT

Mục đích: Khảo sát vai trò của kháng nguyên CEA trong carcinôm trực tràng.

Bệnh nhân và phương pháp: Hồi cứu hồ sơ 54 trường hợp UT trực tràng loại carcinôm tuyến được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2016 đến 12/2017. Thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier.

Kết quả:

+ Lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao ($> 5\text{ng/mL}$) hầu như chỉ gặp ở bệnh nhân có giai đoạn muộn, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,322$).

+ Lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao có liên quan đến đáp ứng kém với hóa - xạ trị đồng thời trước mổ.

+ Lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao là yếu tố tiên lượng xấu ở các bệnh nhân carcinôm trực tràng. Tuy nhiên, lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao không phải là một yếu tố tiên lượng độc lập.

Kết luận:

Trong carcinôm trực tràng, lượng kháng nguyên CEA trước điều trị có thể dự báo đáp ứng

với hóa - xạ trị trước mổ. Bên cạnh đó, dấu ấn này còn có giá trị tiên lượng về sống còn, tuy nhiên đó không phải là một yếu tố tiên lượng độc lập.

SUMMARY

THE ROLE OF CEA IN RECTAL CARCINOMA

Purpose: To evaluate the role of high pretreatment CEA serum levels in patients with rectal carcinoma.

Patients and methods: Medical records of 54 cases of rectal carcinoma treated from 01/2016 to 12/2017 in HCMC Oncology Hospital were studied retrospectively. The overall and disease-free survival time was estimated by the Kaplan-Meier method.

Results:

+ High pretreatment CEA serum level ($>5\text{ng/mL}$) was almost only seen in advanced clinical stages, but there was no statistical significance.

+ High pretreatment CEA serum level was associated with poor response to concurrent preoperative chemoradiotherapy.

+ High pretreatment CEA serum level was an adverse prognostic factor in patients with rectal carcinoma. But high pretreatment serum CEA was not an independent prognostic factor.

Conclusion: In rectal carcinoma, pretreatment CEA serum level may be a predictor of response to preoperative concurrent chemoradiotherapy. Moreover, it has a prognostic value in survival, but it is not an independent prognostic factor.

Keywords: CEA, predictive value, rectal carcinoma.

¹ThS.BSCKI. Khoa Ngoại ngực, bụng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²PGS.TS. Nguyên Trưởng Khoa Ngoại ngực, bụng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Việt Anh

Email: vietanhphan2809@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ khi được Gold và Freedman khám phá vào năm 1965, kháng nguyên CEA đã được khảo sát rộng rãi để xác định giá trị lâm sàng trong xử trí các trường hợp carcinôm đại-trực tràng. Theo Hướng dẫn của Nhóm nghiên cứu Các chất đánh dấu bướu của Âu châu (EGTM) năm 2014[3], CEA có giá trị tiên lượng bệnh, theo dõi tái phát sau mổ và theo dõi điều trị các bệnh nhân giai đoạn tiến triển.

Bên cạnh đó, với mục đích xây dựng một toán đồ dự báo, nghiên cứu của tác giả Yanwun Sun và cộng sự đã cho thấy lượng CEA trước khi tiến hành hóa-xạ trị là một yếu tố ảnh hưởng độc lập đến đáp ứng hoàn toàn về mặt bệnh học[11].

Chúng tôi đã có một công trình nghiên cứu trên 162 bệnh nhân carcinôm trực tràng trong 5 năm (2000 - 2004) về vai trò của kháng nguyên CEA trong carcinôm trực tràng và đã ghi nhận: Lượng kháng nguyên CEA trước mổ có giá trị tiên lượng kém, cả trong dự đoán giai đoạn bệnh và tiên lượng sống còn[8]. Công trình này được thực hiện nhằm mục tiêu: Khảo sát vai trò của kháng nguyên CEA trong dự báo đáp ứng điều trị của hóa - xạ trị cũng như tiên lượng trong carcinôm trực tràng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư (UT) trực tràng loại carcinôm tuyến, được xếp giai đoạn trước điều trị từ giai đoạn I đến III, điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2017 (chỉ tính các trường hợp R0, không ghi nhận di căn xa lúc mổ phẫu thuật tận gốc).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

- Các biến số chính:

+ Lượng CEA trước điều trị: Biến định tính với hai giá trị (1) lượng CEA cao khi $> 5\text{ng/mL}$, (2) lượng CEA bình thường khi $\leq 5\text{ng/mL}$.

+ Giai đoạn bệnh: Biến định tính với ba giá trị I, II và III (theo hệ thống TNM của AJCC phiên bản thứ 8). Việc đánh giá giai đoạn bệnh của những bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật đầu tiên sẽ dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật (giai đoạn bệnh học). Đối với những bệnh nhân được điều trị bằng HXĐT trước phẫu thuật, giai đoạn bệnh được xác định dựa trên kết quả chẩn đoán hình ảnh (giai đoạn lâm sàng).

+ Đáp ứng với hóa - xạ trị trước mổ: Hiện tại trên thế giới chỉ có bảng đánh giá độ thoái triển của bướu trên mô học mà chưa có bản đánh giá độ đáp ứng cho hạch. Do vậy, chúng tôi đánh giá đáp ứng bằng cách so sánh sự thay đổi của yếu tố bướu và hạch dựa trên giải phẫu bệnh sau mổ so với kết quả chẩn đoán hình ảnh trước điều trị. Khi đó đáp ứng với hóa - xạ trị trước mổ là biến định tính với hai giá trị (1) đáp ứng khi độ xâm lấn của bướu hoặc sự di căn hạch dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau mổ giảm đi; (2) không đáp ứng khi không có sự thay đổi hoặc tăng lên của hai yếu tố trên so với trước điều trị.

+ Tái phát di căn được ghi nhận khi có tái phát tại chỗ (nền bướu, tầng sinh môn, miệng nối hoặc hạch vùng) hoặc di căn xa (gieo rắc ổ bụng, hạch sau phúc mạc, gan, phổi, xương,...). Phương tiện xác định tái phát di căn có thể bằng phẫu thuật, soi đại tràng, siêu âm bụng; X quang hoặc chụp cắt lớp điện toán. Thời gian tái phát di căn được tính từ ngày làm phẫu thuật tận gốc (R0) đến ngày có thông tin về tình trạng tái phát di căn.

- Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án, bệnh nhân tái khám tại phòng khám, kết hợp gọi điện thoại đến bệnh nhân và gia đình tìm hiểu tình trạng sống còn của bệnh nhân.

- Thời điểm kết thúc theo dõi là ngày 31/08/2020 hoặc vào thời điểm bệnh nhân tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, đây cũng là điểm cuối ghi nhận của thời gian sống còn toàn bộ.

- Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

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

Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2). Hồi qui đa biến logistics được dùng để xác định các biến số độc lập.

Thời gian sống còn không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ được tính bằng phương pháp Kaplan-Meier. Phép kiểm Log-rank được dùng để so sánh các kiểu phân bố thời gian sống còn theo các biến số. Hồi qui đa biến Cox được dùng để xác định các biến số độc lập.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân khảo sát

* Có 54 bệnh nhân trong nhóm khảo sát

Thời gian theo dõi trung bình 34,9 tháng và trung vị thời gian theo dõi là 36 tháng.

Trong thời gian theo dõi, đã có 06 ca tái phát di căn, 05 ca tử vong (01 trường hợp tử vong do biến chứng trong thời gian hậu phẫu và 04 trường hợp tử vong do bệnh tái phát, tiến triển) và 05 ca bị mất dấu.

* Các đặc điểm dịch tễ, bệnh học của nhóm bệnh nhân khảo sát là:

Tỉ lệ nam/nữ là 1,5/1. Độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán là $57,7 \pm 11,4$ tuổi, nhỏ nhất là 29 tuổi và lớn nhất là 78 tuổi.

Thời gian khởi bệnh trung bình là 3,6 tháng; ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 12 tháng; phần lớn các trường hợp có thời gian khởi bệnh ≤ 3 tháng (72,2%).

Vị trí bướu được xác định bằng khoảng cách từ bờ hậu môn đến bướu dựa trên nội soi đại - trực tràng ống mềm và phân chia thành 3 đoạn bao gồm UT trực tràng thấp (bướu nằm trong khoảng 0 - 5cm) 16 ca (29,6%), UT trực tràng giữa (bướu nằm trong khoảng > 5 - 10cm) 11 ca (20,4%) và UT trực tràng cao (bướu nằm trong khoảng >10 - 15cm) 27 ca (50%).

Kết quả giải phẫu bệnh:

- Carcinôm tuyến 44 ca (81,5%), carcinôm tuyến dạng nhầy 10 ca (18,5%).

- Grad mô học: Grad 1, 7 ca (13%); grad 2, 42 ca (77,8%); grad 3, 5 ca (9,2%).

Giai đoạn bệnh: Giai đoạn I, 5 ca (9,3%); giai đoạn II, 16 ca (29,6%); giai đoạn III, 33 ca (61,1%).

* Các đặc điểm về điều trị của nhóm bệnh nhân khảo sát là:

Tất cả các loại phẫu thuật cắt trực tràng tận gốc đều được thực hiện bằng phẫu thuật nội soi gồm có: Phẫu thuật cắt trước hoặc cắt trước thấp, 40 ca (74,1%); phẫu thuật Miles, 6 ca (11,1%); phẫu thuật cắt gian cơ thắt, 8 ca (14,8%).

Số hạch trung bình thu được là $8,2 \pm 3,8$ hạch. Có 1 trường hợp có diện cắt dương tính (diện cắt vòng), chiếm 1,9%.

Hóa - xạ trị đồng thời trước mổ được thực hiện trong 22 ca (40,7%); riêng trong nhóm bệnh nhân có bướu nằm ở 1/3 giữa hoặc 1/3 dưới, tỉ lệ hóa - xạ trị đồng thời trước mổ là 81,5%. Xạ trị sau mổ được thực hiện trong 22 ca (40,7%), 21 được thực hiện

hóa-xạ trị đồng thời và 1 ca được xạ trị đơn thuần. Tỷ lệ hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật là 59,3%.

3.2. Lượng kháng nguyên CEA trước điều trị và tương quan với giai đoạn lâm sàng

Bảng 1. Kết quả định lượng CEA trước điều trị

CEA	Số trường hợp
CEA ≤5ng/ml	32 (59%)
CEA >5ng/ml	22 (41%)
Tổng cộng	54

Gần phân nửa (41%) các bệnh nhân carcinôm trực tràng có lượng CEA trước điều trị cao (>5ng/ml).

Bảng 2. Tương quan giữa lượng CEA trước điều trị với giai đoạn lâm sàng

	GD I	GD II	GD III	Tổng cộng
CEA ≤ 5ng/ml	4 ca (7,4%)	11 ca (20,4%)	17 ca (31,5%)	32 ca
CEA >5ng/ml	1 ca (1,9%)	5 ca (9,3%)	16 ca (29,6%)	22 ca
Tổng cộng	5 ca	16 ca	33 ca	54 ca

($p = 0,315$)

Hầu hết (95%) các bệnh nhân có lượng CEA trước điều trị cao ở giai đoạn muộn, khi bướu đã xâm lấn ra khỏi thành ruột hoặc di căn hạch, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,322$).

3.3. Lượng kháng nguyên CEA trước điều trị và đáp ứng với hóa - xạ trị đồng thời (HXĐT) trước mổ

Bảng 3. Tương quan giữa lượng CEA trước điều trị và đáp ứng với HXĐT trước mổ

	Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng cộng
CEA ≤ 5ng/ml	13 ca	1 ca (7%)	14 ca
CEA >5ng/ml	1 ca	7 ca (87%)	8 ca
Tổng cộng	14 ca	8 ca	22 ca

Những bệnh nhân có lượng CEA trước điều trị cao (>5ng/mL) đáp ứng với hóa-xạ trị trước mổ kém hơn, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Khi xét đến các yếu tố khác liên quan đến đáp ứng với hóa - xạ trị trước mổ như độ xâm lấn của bướu, tình trạng di căn hạch, loại mô học, độ mô học và liều xạ trị, qua

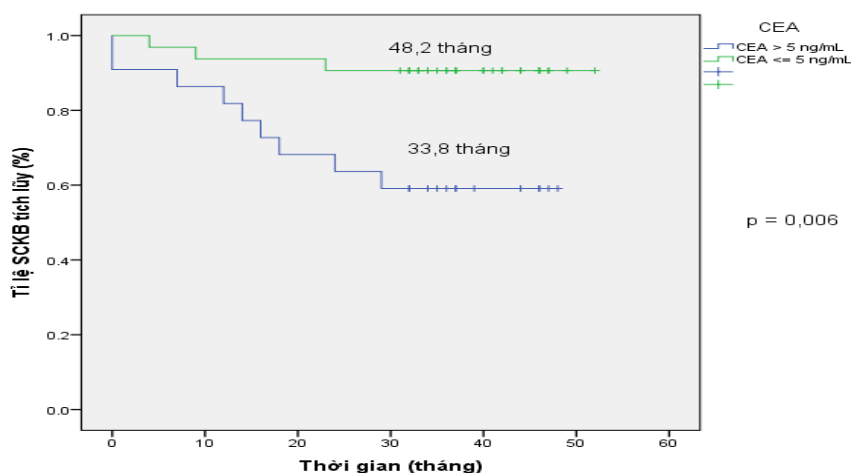
phân tích đa biến ghi nhận chỉ có lượng CEA là yếu tố ảnh hưởng độc lập đến đáp ứng với hóa-xạ trị trước mổ (tỉ số nguy cơ (OR) = 91; $p = 0,002$).

3.4. Lượng kháng nguyên CEA trước điều trị và thời gian sống còn

Trong 48 ca (với 17 ca có lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao) được theo

dôi đầy đủ, có 06 ca tái phát di căn với 02 ca có lượng kháng nguyên CEA trước điều trị bình thường (6,5%) và 04 ca có lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao (23,5%).

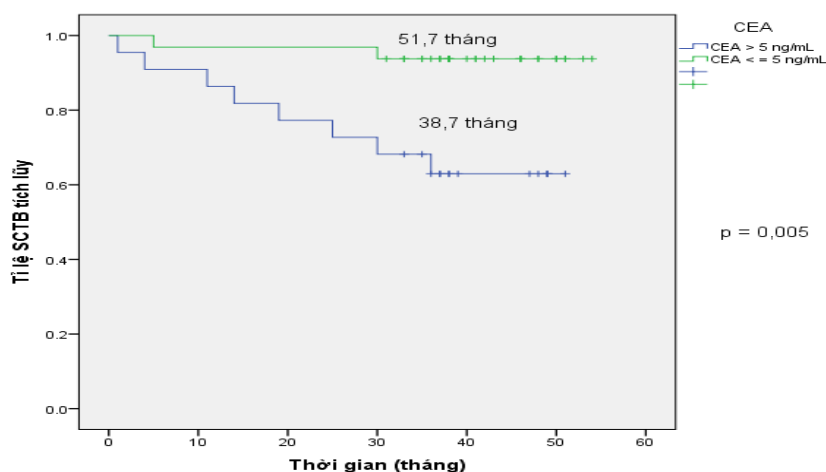
Tương ứng với lượng CEA cao và lượng CEA bình thường, tỉ lệ sống còn không bệnh 3 năm lần lượt là 59% và 91%.



Biểu đồ 1. Đường biểu diễn thời gian sống còn không bệnh theo lượng kháng nguyên CEA trước điều trị

Trong 48 ca được theo dõi đầy đủ, có 04 ca tử vong với 01 ca có lượng kháng nguyên CEA trước điều trị bình thường (3,2%) và 03 ca có lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao (17,6%).

Tương ứng với lượng CEA cao và lượng CEA bình thường, tỉ lệ sống còn toàn bộ 3 năm lần lượt là 63% và 94%.



Biểu đồ 2. Đường biểu diễn thời gian sống còn toàn bộ theo lượng kháng nguyên CEA trước điều trị

Từ Biểu đồ 1 và 2 cùng các số liệu đã nêu, có thể thấy lượng kháng nguyên CEA trước điều trị cao ($>5\text{ng/mL}$) là yếu tố tiên lượng xấu ở các bệnh nhân carcinôm trực tràng ($p < 0,05$).

Ngoài lượng kháng nguyên CEA, trong nghiên cứu này chúng tôi cũng ghi nhận các

yếu tố có ảnh hưởng đến sống còn không bệnh cũng như sống còn toàn bộ bao gồm: loại mô học, độ xâm lấn của bướu và tình trạng di căn hạch. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến, chỉ có độ xâm lấn của bướu là yếu tố tiên lượng độc lập.

Bảng 4. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn

Kết cục	Yếu tố	Tỉ số nguy cơ (HR)	p
Sống còn không bệnh	Lượng CEA trước điều trị	0,35 (0,08 - 1,52)	0,160
	Độ xâm lấn của bướu	0,23 (0,06 - 0,85)	0,028
	Loại mô học	0,58 (0,16 - 2,06)	0,395
	Tình trạng di căn hạch	0,46 (0,09 - 2,23)	0,333
Sống còn toàn bộ	Lượng CEA trước điều trị	0,32 (0,05 - 1,85)	0,203
	Độ xâm lấn của bướu	0,20 (0,05 - 0,84)	0,028
	Loại mô học	0,54 (0,13 - 2,24)	0,396
	Tình trạng di căn hạch	0,30 (0,03 - 2,54)	0,266

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chức năng của kháng nguyên CEA

CEA là thành viên được phát hiện đầu tiên trong tập hợp 12 phân tử kết dính tế bào liên quan đến kháng nguyên CEA (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules-CEACAMs) và có một danh pháp khác là CEACAM5. Tập hợp các phân tử này có nhiều chức năng trong kết dính tế bào, truyền tín hiệu trong tế bào hay giữa các tế bào, các tiến trình sinh học phức tạp như sự tiến triển của ung thư, phản ứng viêm, tân sinh mạch máu và di căn. Để thúc đẩy khối bướu tiến triển và di căn, CEA tạo nên mối liên kết với nhiều tế bào hoặc thụ thể thuộc nhóm miễn dịch cũng như không

thuộc nhóm này. CEA nằm trên màng của tế bào ung thư có thể gắn kết trực tiếp với thụ thể của tế bào đích (thuộc bướu hoặc mô đệm). Trong khi đó, CEA trong dòng tuần hoàn hoạt động như một chất cận tiết, kích thích sản xuất các cytokine liên quan đến sự sinh ung hoặc di căn[4].

4.2. Ngưỡng bệnh lý của kháng nguyên CEA

Theo Perkins G.L.[7], giá trị bình thường của CEA là $< 2,5\text{ng/ml}$ ở người không hút thuốc và $< 5\text{ng/ml}$ ở người hút thuốc. CEA có thể tăng khi có một số bệnh lý như viêm đường ruột, viêm tụy, suy giáp, tắc nghẽn đường mật và xơ gan; tuy nhiên hiếm khi $>10\text{ng/ml}$. Giá trị của kháng nguyên CEA trong huyết thanh được xác định là cao thay

đổi tùy theo các công trình, nhưng đại đa số là 5ng/ml[1],[6].

Trong khảo sát này, chúng tôi dùng ngưỡng bệnh lý của kháng nguyên CEA là 5ng/ml.

4.3. Lượng kháng nguyên CEA và đáp ứng với hóa-xạ trị đồng thời trước mổ

Những dấu ấn phân tử và đặc điểm lâm sàng của bướu đã được nghiên cứu về khả năng tiên đoán đáp ứng với hóa - xạ trị bao gồm lượng kháng nguyên CEA, chiều cao của bướu và độ lan rộng theo chu vi[2],[5]. Nghiên cứu gần đây của Probst và cộng sự[9] đã chứng minh rằng bệnh nhân UT trực tràng với lượng CEA trước điều trị tăng cao ít có khả năng đạt được đáp ứng hoàn toàn về bệnh học, sự thoái triển của bướu và hạ thấp giai đoạn bệnh, gợi ý rằng những bệnh nhân

này có thể không phù hợp với chiến lược "xem và chờ".

Trong khảo sát này, chúng tôi ghi nhận lượng CEA ban đầu cao liên quan đến đáp ứng kém với hóa - xạ trị trước mổ và là một yếu tố ảnh hưởng độc lập.

4.4. Giá trị tiên lượng của kháng nguyên CEA

Hiện nay, các công trình nghiên cứu đã chứng minh được CEA có giá trị tiên lượng độc lập trong ung thư đại - trực tràng[10],[12].

Theo Hướng dẫn của Nhóm nghiên cứu Các chất đánh dấu bướu của Âu châu (EGTM) năm 2014[3], CEA được khuyến dùng trong carcinôm đại - trực tràng để tiên lượng (đặc biệt là ở các bệnh nhân giai đoạn II), theo dõi sau mổ và theo dõi điều trị các bệnh nhân giai đoạn tiến triển (Bảng 5).

Bảng 5. Hướng dẫn của nhóm nghiên cứu các chất đánh dấu bướu của Âu châu năm 2014[3]

Công dụng của CEA	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyến cáo
Tiên lượng, đặc biệt là ở các bệnh nhân giai đoạn II	III	A
Theo dõi sau mổ	I	A
Theo dõi điều trị các bệnh nhân giai đoạn tiến triển	III	A

Trong khảo sát này, chúng tôi ghi nhận: Các bệnh nhân có lượng CEA cao (>5ng/mL) hầu như ở giai đoạn muộn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Hơn nữa, những trường hợp này có thời gian sống còn không bệnh cũng như sống còn toàn bộ ngắn hơn. Khi phân tích đơn biến sự khác biệt trên có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên khi phân tích đa biến, lượng CEA

không phải là một yếu tố tiên lượng độc lập.

V. KẾT LUẬN

Trong carcinôm trực tràng, lượng kháng nguyên CEA trước điều trị có thể dự báo đáp ứng với điều trị trước mổ. Bên cạnh đó, dấu ấn này còn có giá trị tiên lượng về sống còn, tuy nhiên đó không phải là một yếu tố tiên lượng độc lập.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Belluco C, N. D.** (2000). Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 7(2), 133-8.
2. **Das P, S. J.-B.** (2007). Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*, 109(9), 1750-5.
3. **Duffy MJ, L. R.** (2014). Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*, 134(11), 2513-22.
4. **Gebauer F, W. D.** (2014). Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAM) 1, 5 and 6 as biomarkers in pancreatic cancer. *PLoS One*, 9(11), e113023.
5. **Jayanand SB, S. R.** (2011). Signet ring cell histology and non-circumferential tumors predict pathological complete response following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers. *Int J Colorectal Dis*, 26(1), 23-7.
6. **Locker GY, H. S.** (2006). ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*, 24(33), 5313-27.
7. **Perkins GL, S. E.** (2003). Serum tumor markers. *Am Fam Physician*, 68(6), 1075-82.
8. **Phạm Hùng Cường, N. B.** (2015). Nhìn lại giá trị tiên lượng của kháng nguyên CEA trong carcinôm trực tràng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 4, 251-257.
9. **Probst CP, B. A.** (2016). Watch and Wait?--Elevated Pretreatment CEA Is Associated with Decreased Pathological Complete Response in Rectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 20(1), 43-52.
10. **Sun LC, C. K.** (2009). Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer*, 9, 288.
11. **Sun Y, C. P.** (2017). A nomogram predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: implications for organ preservation strategies. *Oncotarget*, 8(40), 67732-67743.
12. **Thirunavukarasu P, S. S.** (2011). C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J Natl Cancer Inst*, 103(8), 689-97.

ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN UNG THƯ TRỰC TRÀNG TRÊN CỘNG HƯỞNG TỪ

Phùng Anh Tuấn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bài tổng quan về vai trò cộng hưởng từ cũng như cách đánh giá chi tiết về khối u và hạch ở bệnh nhân ung thư trực tràng.

Cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán có giá trị nhất trong đánh giá giai đoạn tại chỗ ung thư trực tràng. Kết quả cộng hưởng từ giúp các phẫu thuật viên lựa chọn kỹ thuật phẫu thuật cũng như định hướng phẫu thuật đơn thuần hoặc có hóa xạ trị trước phẫu thuật. Cộng hưởng từ có nhược điểm khó phân biệt giai đoạn T1 với T2 cũng như có thể chẩn đoán quá giai đoạn T2 thành T3. Kết quả cộng hưởng từ ung thư trực tràng cần được báo cáo theo mẫu đã được các Hiệp hội thống nhất.

Từ khóa: cộng hưởng từ, ung thư trực tràng, giai đoạn tại chỗ.

SUMMARY

LOCAL STAGING OF RECTAL CANCER ON MRI

Objective: The overview about the role of MRI in T and N staging of rectal cancer.

MRI is the most accurate modality for local staging of rectal cancer. The decision whether patients with rectal cancer is candidate for TME

only or neoadjuvant therapy followed by TME, is made on the findings on MRI. It is difficult for MRI to differentiate T1 and T2 tumors. Sometimes, MRI has also overstaged T2 as T3. Reports the findings on MRI should conform to the templates given by radiological societies.

Keywords: Magnetic resonance imaging, rectal cancer, local staging.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng nói chung và ung thư trực tràng (UTTT) nói riêng là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở nước ta cũng như các nước trên thế giới. Theo số liệu ghi nhận của Tổ chức Y tế Thế giới báo cáo năm 2020, ung thư đại trực tràng chiếm khoảng 10% tổng số ung thư, đứng thứ 3 sau ung thư phổi và ung thư vú với khoảng gần 2 triệu người mắc mới và gần 1 triệu bệnh nhân chết.

Phẫu thuật là phương pháp quan trọng nhất trong bộ ba phương pháp điều trị UTTT gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị[1]. Phẫu thuật cắt trực tràng toàn bộ (total mesorectal excision – TME) do Richard John Heald đề xuất từ năm 1979 đã tạo ra một sự thay đổi lớn về kết quả điều trị với việc giảm tỷ lệ tái phát và tăng thời gian sống của bệnh nhân (BN). Kỹ thuật này bao gồm việc cắt bỏ toàn bộ khoang mạc treo trực tràng (MTTT) dựa theo các đường bờ giải phẫu không bị u xâm lấn. Chính vì vậy, các nghiên cứu đã cho thấy việc thực hiện phẫu thuật đơn thuần hay có hóa xạ trị kết hợp trước hoặc sau phẫu thuật phụ thuộc rất nhiều việc xâm lấn của

¹PGS.TS.BSCKII. Phó Chủ nhiệm Bộ môn, Phó Giám đốc Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Anh Tuấn

Email: phunganhtuanbv103@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

khối u và hạch lân cận vào các cấu trúc giải phẫu này[2]. Mặt khác, chiến thuật cụ thể của phẫu thuật cũng phụ thuộc rất nhiều vào tình trạng khối u. Tùy theo vị trí khối u thấp hoặc cao, có xâm lấn cơ thắt hay không mà có thể lựa chọn các kỹ thuật cắt trước thấp, cắt bụng chậu, cắt bụng chậu cơ thắt trong hoặc cắt bụng chậu cơ nâng hậu môn[2]. Như vậy, việc xác định chính xác giai đoạn UT TT là hết sức quan trọng, đặc biệt trong việc định hướng chiến lược điều trị ngoại khoa.

II. VAI TRÒ CỘNG HƯỞNG TỪ VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

Thứ tự áp dụng các phương thức chẩn đoán hình ảnh trong đánh giá UT TT đã được xác định rõ. Theo đó, việc xác định có hoặc không có UT TT luôn được khẳng định trên nội soi có sinh thiết[3]. Nội soi khẳng định có tổn thương, đồng thời xác định vị trí tổn thương ở trực tràng hay ở đại tràng xích ma (khoảng cách 15cm từ góc ống hậu môn được xác định là giới hạn trên của trực tràng). Kết quả giải phẫu bệnh khẳng định tổn thương là ung thư hay không. Đối với mục đích tầm soát ung thư đại trực tràng ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao, hướng dẫn đưa ra năm 2018 của Hiệp hội Điện quang Hoa Kỳ (American college of radiology – ACR) khẳng định ưu tiên hàng đầu luôn là nội soi ảo trên CLVT[4]. Chụp CHT chỉ là phương thức chẩn đoán hình ảnh đánh giá giai đoạn tại chỗ sau khi có chẩn đoán xác định UT TT. Phân tích hệ thống lại toàn bộ dữ liệu nghiên cứu về CHT trực tràng trong 12 năm (2000 - 2011), từ 1145 bài báo cáo tóm tắt và toàn văn, các tác giả đã rút được 21 nghiên cứu về vai trò của CHT trong đánh giá khối u, hạch và diện cắt UT TT. Dữ liệu gồm 19 nghiên cứu về khối u với 1986 bệnh

nhân, 12 nghiên cứu về hạch trên 1249 bệnh nhân và 10 nghiên cứu về diện cắt UT TT trên 986 bệnh nhân. Kết quả cho thấy CHT có độ đặc hiệu cao nhất trong đánh giá xâm lấn diện cắt UT TT 94%, 95% CI: 88% - 97%, tiếp theo là đánh giá khối u và hạch lần lượt 75%, 95% CI: 68% - 90% và 71%, 95% CI: 59% - 81%. Độ nhạy của CHT trong đánh giá xâm lấn diện cắt UT TT cao nhất 93%, 95% CI: 64% - 99% nhưng không khác biệt so với đánh giá khối u và hạch[5]. Lựa chọn từ 426 nguồn tài liệu cho tới năm 2014 về xâm lấn mạch máu của UT TT, các tác giả thu nhận được 14 nghiên cứu trên 7262 bệnh nhân. Kết quả phân tích cho thấy xâm lấn mạch máu liên quan với tiên lượng xấu ở bệnh nhân UT TT. CHT giúp chẩn đoán chính xác tình trạng xâm lấn mạch máu cả trước và sau hóa xạ trị hỗ trợ[6]. Từ những kết quả như vậy, hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Châu Âu (European society for medical oncology – ESMO) đưa ra từ năm 2002 và cập nhật lần cuối vào năm 2017 đánh giá giá trị của từng phương thức chẩn đoán lâm sàng và cận lâm sàng trong xác định vị trí, giai đoạn T, giai đoạn N, xâm lấn cơ thắt và di căn xa đã khẳng định CHT là công cụ chính xác nhất đánh giá tại chỗ UT TT và là công cụ rất quan trọng để lựa chọn điều trị thích hợp[3]. Quyết định phẫu thuật TME đơn thuần hoặc có hóa xạ sau phẫu thuật hoàn toàn dựa vào những đánh giá trên CHT.

III. ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN UNG THƯ TRỰC TRÀNG TRÊN CỘNG HƯỞNG TỪ

Chưa có sự đồng thuận giữa các tổ chức, các tác giả về quy trình chụp cũng như các tiêu chí đánh giá hình ảnh UT TT trên CHT. Tuy nhiên, được biết đến và sử dụng rộng rãi nhất là những đánh giá do Hiệp hội Điện

quang bụng và ống tiêu hóa châu Âu (European society of gastrointestinal and abdominal radiology – ESGAR) đưa ra vào năm 2012 và cập nhật năm 2016[7]. Hướng dẫn của Hội nghị là cơ sở để các nghiên cứu sau này xây dựng quy trình chụp và đánh giá hình ảnh UTTT.

3.1. Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ trực tràng

- Chuẩn bị bệnh nhân: Chưa có sự đồng thuận trong việc thống nhất quy trình chuẩn bị BN. Tuy nhiên, ESGAR gợi ý không nên thụt nước vào lòng trực tràng vì có thể gây sai lệch trong đánh giá khoảng cách từ khối u tới cân MTTT. Nếu cần bơm nước, không nên quá 60ml. Sử dụng thuốc giãn cơ trơn có thể có ích trong những trường hợp UTTT cao vì giúp giảm nhu động.

- Hệ thống máy CHT: Chỉ sử dụng các máy CHT có từ lực từ 1Tesla trở lên. Ngoài ra Hướng dẫn của ESGAR cũng khẳng định máy CHT 3Tesla không giúp đánh giá chính xác hơn so với các máy CHT 1.5Tesla.

- Quy trình chụp CHT:

+ Sử dụng coil bề mặt. Chụp CHT với coil nội trực tràng là phương pháp có độ chính xác cao tương đương siêu âm nội soi trong phân biệt giai đoạn T1 và T2 của khối u. Tuy nhiên kỹ thuật này có giá thành rất đắt, không thuận tiện cho BN và chỉ được nghiên cứu với số lượng ít ở các trung tâm lớn trên thế giới[1].

+ Chỉ cần sử dụng chuỗi xung T2W ở 3 bình diện và chuỗi xung khuếch tán. Các chuỗi xung T1W, T1W sau tiêm đối quang từ cũng như T1W động học không giúp cải thiện độ chính xác. Chuỗi xung khuếch tán nên sử dụng giá trị b cao ≥ 800 . Việc đo giá trị ADC là không cần thiết. Tuy vậy, việc thực hiện chụp T1W trước và sau tiêm đối quang từ những trường hợp UTTT thấp có

thể có ích trong đánh giá xâm lấn cơ thắt và ống hậu môn.

+ Thực hiện các lớp cắt trên bình diện axial cần phải vuông góc với khối u để đánh giá chính xác sự xâm lấn của khối u qua lớp thanh mạc. Tùy theo vị trí khối u ở trực tràng thấp hoặc cao mà bình diện coronal sẽ song song với ống hậu môn hoặc khối u.

+ Độ dày lớp cắt $\leq 3\text{mm}$.

3.2. Hình trực tràng bình thường trên cộng hưởng từ

- Trực tràng là đoạn cuối cùng của ống tiêu hóa tính từ cuối đại tràng xích ma đến góc ống hậu môn, dài khoảng 15cm. Trực tràng được chia làm ba đoạn thấp, giữa, cao, mỗi đoạn dài khoảng 5cm. Trên hình T2W có thể phân biệt 3 lớp thành trực tràng: Lớp trong cùng gồm niêm mạc và dưới niêm mạc tăng tín hiệu (không phân biệt được hai lớp này), lớp giữa giảm tín hiệu tương ứng lớp cơ và lớp ngoài cùng tăng tín hiệu tương ứng lớp mỡ quanh trực tràng. Chỗ tiếp giáp hậu môn trực tràng được xác định là vị trí chuyển tiếp từ tín hiệu T2W thấp (bờ trên cơ thắt và phúc bộ mu trực tràng) đến T2W trung gian (thành trực tràng và lớp niêm mạc) cũng như điểm gấp góc ra sau giữa trực tràng và ống hậu môn trên hình sagittal[8]. Trên hình coronal, vị trí này được xác định là nơi phân mu trực tràng của cơ nâng hậu môn gắn vào thành trực tràng[9].

- Trực tràng được bao quanh phía ngoài là cân MTTT. Giữa trực tràng và cân MTTT là lớp mỡ, các nhánh động tĩnh mạch trực tràng trên, thần kinh, hạch lympho. Cân MTTT bắt đầu từ mạc treo đại tràng xích ma, chỗ nối đại tràng xích ma trực tràng. Cân kéo dài hết trực tràng đến cơ nâng hậu môn. Phía trước tiếp giáp với cân Denonvillier ở dưới và nếp gấp phúc mạc trước ở trên. Phía sau hòa nhập với cân quanh xương cùng. Cân

MTTT phát triển về phía sau nhiều hơn phía trước. Ở trực tràng trên, cân MTTT chỉ có ở phía sau, trên lớp cắt axial có hình bán nguyệt. Cân MTTT ở trực tràng giữa to nhất, phát triển cả phía trước sau và phía phải trái, trước khi thuôn nhỏ dần đến góc trực tràng hậu môn, qua vòng cung cùng - trực tràng để liên tục với cơ thắt trong. Trên CHT, cân MTTT là một dải mỏng tín hiệu thấp bao quanh trực tràng, quan sát rõ ở phía sau và phía ngoài[9].

- Các cơ ống hậu môn:

+ Cơ thắt trong là lớp cơ dọc của thành trực tràng, đi liên tục từ trên xuống, đến hậu môn thì dãn lên và to ra.

+ Cơ thắt ngoài: Cơ vân, ôm phủ toàn bộ phía ngoài và vượt qua cơ thắt trong đi xuống sát tới da rìa hậu môn. Cơ thắt ngoài có vài thớ hòa lẫn với cơ nâng hậu môn, vài thớ bám vào trung tâm cân đáy chậu.

+ Cơ nâng hậu môn giống như một cái quạt xòe từ hậu môn tới xương chậu và xương cùng, có 3 phần là mu cụt, mu trực tràng và chậu cụt có tác dụng nâng và thắt hậu môn. Phần mu trực tràng bám vào mặt sau thân xương mu, các thớ chạy dọc ra sau, nối với bên đối diện, tạo nên một vòng phía sau, treo trực tràng ở chỗ nối ống hậu môn trực tràng. Một số sợi cơ nâng hậu môn hòa vào lớp cơ dọc của thành trực tràng và phần sâu cơ thắt ngoài hậu môn.

- Trực tràng được cấp máu bởi động mạch trực tràng trên và giữa. Ống hậu môn và các cơ thắt được cấp máu bởi động mạch trực tràng dưới. Đám rối tĩnh mạch trực tràng trong ở phía trên, áp sát vào lớp niêm mạc. Bên ngoài, áp sát lớp cơ là đám rối tĩnh mạch quanh cơ trực tràng. Đám rối tĩnh mạch trực tràng ngoài ở phía dưới, ngay dưới da hậu môn.

3.3. Đánh giá ung thư trực tràng trên cộng hưởng từ

- Đánh giá hình ảnh UT TT trên CHT bao gồm các nội dung: Đánh giá tình trạng khối u, đánh giá cân MTTT và nếp gấp phúc mạc trước, đánh giá hạch vùng và đánh giá xâm lấn mạch máu. Tùy theo UT TT là nguyên phát hoặc đã được điều trị hỗ trợ, những đánh giá này có khác nhau về khối u cũng như tình trạng hạch. Đối với UT TT nguyên phát, đánh giá hình ảnh trên CHT bao gồm:

+ Đánh giá khối u:

Hình thái: Chia 3 dạng là khối đặc, polip đặc và khối nhầy. Khối đặc có tín hiệu thấp trên T2W, bờ thường không đều. Khối nhầy thường bờ nhẵn, ranh giới rõ, tín hiệu cao trên T2W. UT TT nhầy thường có tiên lượng xấu hơn u không nhầy.

Vị trí: Chia 3 vị trí là trực tràng thấp, giữa và cao. Đánh giá vị trí liên quan đến dự báo mức độ xâm lấn của khối u vào các cơ quan xung quanh. UT TT thấp có nguy cơ xâm lấn vào các cơ thắt và cơ nâng hậu môn. UT TT cao có nguy cơ xâm lấn vào nếp gấp phúc mạc trước và các tạng ổ bụng.

Vị trí: Đánh giá vị trí khối u trên chu vi thành trực tràng. Vị trí bắt đầu và kết thúc khối u được xác định theo điểm giờ.

Đo kích thước chiều dài của khối u và khoảng cách từ bờ dưới khối u tới góc hậu môn trực tràng. Kích thước được đo bằng những đoạn thay đổi hướng theo đường đi của trực tràng[8].

Đánh giá giai đoạn T: Dựa trên mức độ phát triển của khối u tới lớp thanh mạc. Giai đoạn T1 (trong lớp niêm mạc) và T2 (lớp dưới niêm mạc) được đánh giá tốt hơn trên siêu âm nội soi. Trên CHT, giai đoạn T1 và T2 biểu hiện tín hiệu khối u giới hạn trong lớp cơ, chưa qua lớp thanh mạc, bảo toàn mặt ngoài lớp cơ và lớp mỡ xung quanh trực

tràng[10]. CHT phân biệt tốt khối u T2 với khối u T3 đã xâm lấn qua lớp thanh mạc với độ chính xác trên 80%[7]. Tuy nhiên CHT thường chẩn đoán quá mức T2 thành T3. Đó là do xung quanh khối ung thư thường có tổ chức xơ dính, tăng sản mô sợi do phản ứng và không phân biệt được trên CHT[1],[11]. Trên hình CHT, khối u T3 được xác định bởi lớp cơ mất tính chất giảm tín hiệu đồng nhất, xuất hiện các nốt, các gai gây gián đoạn mở rộng vào lớp mỡ mạc treo[10]. Tùy theo mức độ xâm lấn của khối u qua lớp thanh mạc đánh giá 4 mức độ của khối u T3, ký hiệu T3a – T3d. Khối u T3a vượt quá lớp thanh mạc $< 1\text{mm}$. Khối u T3b quá lớp thanh mạc từ $1 - < 5\text{mm}$. Khối u T3c quá lớp thanh mạc từ $5 - < 15\text{mm}$. Khối u T3d quá lớp thanh mạc 15mm trở lên. Đánh giá T4 khi khối u xâm lấn vào các cơ quan. T4a khi xâm lấn vào nếp gấp phúc mạc trước. T4b khi xâm lấn vào tạng.

Đánh giá xâm lấn của khối u với các cơ thất. Xác định vị trí xâm lấn ở 1/3 trong, giữa hoặc ngoài ống hậu môn.

+ Đánh giá xâm lấn cân MTTT và nếp gấp phúc mạc trước. Đo khoảng cách từ khối u tới cân. Xác định xâm lấn khi khoảng cách từ bờ ngoài khối u tới cân $\leq 1\text{mm}$. Đánh giá nghi ngờ khi khoảng cách $\leq 2\text{mm}$. Xác định không xâm lấn khi khoảng cách $> 2\text{mm}$. Xác định vị trí xâm lấn theo điểm giờ. Đối với nếp gấp phúc mạc trước, đánh giá khối u ở dưới hay đã vượt quá lên trên.

+ Đánh giá giai đoạn N:

Giai đoạn N được xác định đối với những hạch nằm trong MTTT, đoạn cuối đại tràng xích ma, khoang quanh xương cùng, quanh khoang bịt và động mạch chậu trong. Những hạch quanh động mạch chậu chung, động mạch chậu ngoài và hạch bẹn được xếp vào di căn xa.

Xác định có hạch hoặc không. Nếu có, đếm số lượng hạch.

Đối với hạch nghi ngờ ác tính, xác định số lượng và vị trí trong hay ngoài cân MTTT. Hạch trong cân MTTT được đánh giá dựa trên 2 tiêu chí về hình thái và kích thước. Có 3 đặc điểm hình thái nghi ác tính: bờ không xác định, tín hiệu không đồng nhất và hình tròn. Tiêu chí về kích thước được xác định theo trục ngắn của hạch. Với những hạch $< 5\text{mm}$, đánh giá là ác tính khi có cả 3 đặc điểm hình thái. Với những hạch $5 - 9\text{mm}$, đánh giá ác tính khi có 2 đặc điểm hình thái. Những hạch $> 9\text{mm}$ luôn được coi là ác tính. Đối với hạch ngoài cân MTTT, hạch được coi là ác tính khi có kích thước $\geq 7\text{mm}$ với bất kể hình thái nào[12].

Đánh giá giai đoạn: dựa trên số lượng hạch nghi ngờ ác tính. N0: không nghi ngờ có hạch. N1: 1 – 3 hạch. N2: ≥ 4 hạch.

+ Xác định khối u có xâm lấn vào các mạch máu hay không. Smith NJ xây dựng thang điểm đánh giá xâm lấn mạch máu từ độ 0 - 4, trong đó độ 3, 4 được xác định có xâm lấn. Đánh giá xâm lấn mạch máu khi tín hiệu lòng mạch tăng, đường bờ mạch máu bất thường hoặc các nốt tín hiệu khối u phát triển mở rộng qua mạch máu[13].

- Đối với những trường hợp UT TT ở giai đoạn T4 hoặc ở giai đoạn T3 nhưng xâm lấn MTTT hoặc có nhiều hạch vùng, cần hóa xạ trị hỗ trợ trước phẫu thuật. Sau đó, những bệnh nhân này cần được đánh giá lại giai đoạn để xác định có phẫu thuật cắt bỏ triệt để được hay không. Đánh giá những đặc điểm hình ảnh UT TT sau hóa xạ trị cũng tương tự như UT TT nguyên phát. Tuy nhiên do sau hóa xạ trị khối u có thể teo hoàn toàn, xơ hóa, các hạch mất các dấu hiệu ác tính nên có những thay đổi trong đánh giá. Những thay đổi này bao gồm:

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, et al.** (2009). Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 92(2):148-63.
2. **David Cunningham, Wendy Atkin, Heinz-Josef Lenz, Henry T Lynch, Bruce Minsky, Bernard Nordlinger, et al.** (2010). Colorectal cancer. *The Lancet* 375:1030-47.
3. **Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al.** (2017). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 28(suppl_4):iv22-iv40.
4. **Radiology ACo.** ACR Appropriateness Criteria Colorectal Cancer Screening. USA2018.
5. **Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al.** (2012). Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 19(7):2212-23.
6. **Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G** (2016). Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(4):1721-6.
7. **Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al.** (2018). Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *European radiology*, 28(4):1465-75.
8. **Gollub MJ, Maas M, Weiser M, Beets GL, Goodman K, Berkers L, et al.** (2013). Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI. *AJR American journal of roentgenology*, 200(1):97-101.
9. **afrate F, Laghi A, Paolantonio P, Rengo M, Mercantini P, Ferri M, et al.** (2006). Preoperative staging of rectal cancer with MR imaging: Correlation with surgical and histopathologic findings. *RadioGraphics*, 26:701-14.
10. **Iannicelli E, Di Renzo S, Ferri M, Pillozzi E, Di Girolamo M, Saporì A, et al.** (2014). Accuracy of high-resolution MRI with lumen distention in rectal cancer staging and circumferential margin involvement prediction. *Korean J Radiol*, 15(1):37-44.
11. **Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, Boven HV, Bruine AD, et al.** (2001). Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *The Lancet*, 357(9255):497-504.
12. **Ogura A, Konishi T, Beets GL, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, et al.** (2019). Lateral nodal features on restaging magnetic resonance imaging associated with lateral local recurrence in low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy or radiotherapy. *JAMA surgery*, 154(9):e192172.
13. **Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G** (2008). Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *The British journal of surgery*, 95(2):229-36.
14. **Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G** (2008). A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR American journal of roentgenology*, 191(6):1827-35.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC SORAFENIB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT GIAI ĐOẠN TIẾN XA

Nguyễn Thành Vinh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị, một số tác dụng không mong muốn của sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát giai đoạn tiến xa.

Đối tượng và phương pháp: 35 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gan giai đoạn tiến xa điều trị bằng sorafenib tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Thanh Nhàn từ 1/2018 đến 12/2021.

Kết quả: Thời gian sống toàn bộ trung vị là 7,2 tháng. Thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị 5,4 tháng. Tỷ lệ đáp ứng khối u một phần: 17,1%, bệnh giữ nguyên: 60,0%, bệnh tiến triển: 22,9%. Các độc tính thường gặp: phản ứng da tay chân (34,2%), mệt mỏi (28,6%), tăng men gan (28,5%).

Kết luận: Sorafenib có hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến xa.

Từ khóa: Sorafenib, ung thư gan nguyên phát.

SUMMARY

ASSESSMENT OF TREATMENT EFFICACY OF ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB

Objectives: Assessing the efficacy and

adverse events of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma patients.

Methods: 35 patients of advanced hepatocellular carcinoma treated by sorafenib at Thanh Nhan Hospital from 1/2018 to 12/2021.

Results: The median overall survival was 7.2 months. The median progression free survival (PFS) was 5.4 months. The partial response: 17.1%, stable disease: 60.0%, progressive disease: 22.9%. Common toxicities includes hand-foot skin reaction (34.2%), fatigue (28.6%) and elevated liver enzymes (28.5%).

Conclusion: Sorafenib has approved efficacy and safety for advanced hepatocellular carcinoma.

Keywords: Sorafenib, hepatocellular carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát hay ung thư biểu mô tế bào gan, đứng thứ 6 về tỷ lệ mắc, đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong trên toàn cầu. Theo Globocan 2018 mỗi năm trên thế giới có 841.080 ca mắc mới, tiên lượng bệnh xấu, tỷ lệ tử vong gần tương đương với tỷ lệ mắc[1]. Tại Việt Nam, ung thư biểu mô tế bào gan nằm trong ba loại ung thư phổ biến nhất, có tỷ lệ tử vong cao nhất.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị với ung thư gan giai đoạn sớm. Đối với giai đoạn trung gian không mổ được, điều trị tại chỗ bằng TACE, RFA... Hóa trị ung thư tế bào gan đến nay chưa cho thấy hiệu quả rõ rệt. Các nghiên cứu để tìm ra phương pháp điều

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Vinh

Email: dr.ntvinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

trị mới dựa trên đặc điểm sinh học phân tử được thực hiện từ những năm 1970. Đến năm 2007, sorafenib đã chứng minh được lợi ích làm tăng tỷ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm qua hai nghiên cứu SHARP và AP[2][3]. Tại Việt Nam, sorafenib với tên thương mại là Nexavar do công ty Bayer sản xuất, được Bộ Y tế cấp phép nhập khẩu và sử dụng cho những bệnh nhân ung thư tế bào gan từ 2009. Tuy nhiên cho đến nay có ít nghiên cứu về hiệu quả của thuốc. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Đánh giá kết quả điều trị của thuốc sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát” tại khoa Ung Bướu, Bệnh viện Thanh Nhàn, với hai mục tiêu nghiên cứu sau:

1. Đánh giá kết quả điều trị của sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 1/2018 đến 12/2021.

2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của thuốc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

35 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gan nguyên phát giai đoạn tiến xa điều trị bằng sorafenib tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Thanh Nhàn từ 1/2018 đến 12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Được chẩn đoán ung thư gan theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam[4].

+ Không còn chỉ định phẫu thuật hoặc sử dụng các phương pháp điều trị tại chỗ như nút mạch, đốt sóng cao tần.

+ Chức năng gan Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B.

+ Thể trạng chung còn tốt (chỉ số toàn trạng từ 0-2 điểm theo ECOG).

+ Chưa điều trị toàn thân trước đó.

+ Có đầy đủ thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (công thức máu, sinh hóa máu, chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh).

+ Chức năng hệ tạo máu, chức năng gan trong giới hạn cho phép.

Hemoglobin > 90g/l, số lượng bạch cầu hạt >1,0G/l, số lượng tiểu cầu >75G/l.

Bilirubin toàn phần ≤ 2 lần giới hạn trên của mức bình thường.

ALT và AST ≤ 5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

+ Có hồ sơ nghiên cứu đầy đủ, được theo dõi sau điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời gian nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

+ Khối u di căn từ nơi khác đến.

+ Thể trạng chung yếu (chỉ số toàn trạng từ 3 - 4 điểm theo ECOG).

+ Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc mất theo dõi trong thời gian trước khi nghiên cứu kết thúc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Phương pháp chọn mẫu

Lấy mẫu thuận tiện.

Kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

+ Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT): Tổn thương đích biến mất hoàn toàn sau điều trị.

+ Đáp ứng một phần (ĐUMP): Giảm trên 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương ban đầu.

+ Bệnh giữ nguyên (BGN): Không có đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến

triển so với tổng đường kính lớn nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị.

+ Bệnh tiến triển (BTT): Tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất

các tổn thương được ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị.

Đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

Đánh giá thời gian sống toàn bộ (OS).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới tính

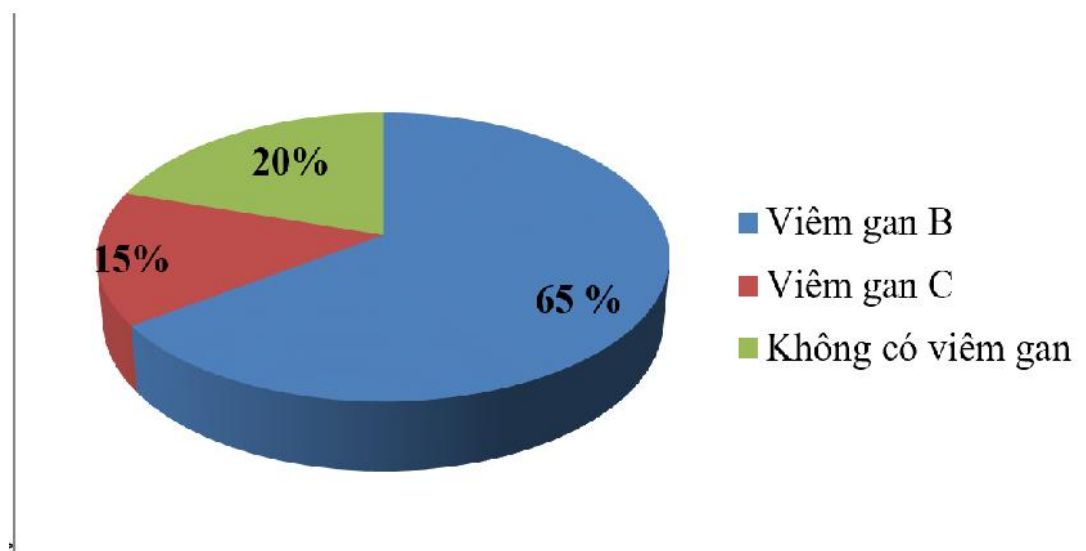
Tuổi, giới	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 60	7	20,0
≥ 60	28	80,0
Nam	27	77,1
Nữ	8	22,9
Tổng	35	100

Nhận xét: Tuổi mắc bệnh nhiều nhất là ≥60 tuổi với tỷ lệ 80,0%. Tuổi trung bình: 58,3 ± 11,8 tuổi, tuổi thấp nhất: 46 tuổi, cao nhất: 79 tuổi, tỷ lệ nam/ nữ: 3,4 /1.

Bảng 2. Phân bố bệnh theo phân độ Child-Pugh

Child-Pugh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
A	14	40,0
B	21	60,0
Tổng	35	100

Nhận xét: Bệnh nhân có Child-Pugh B nhiều hơn, chiếm tỷ lệ 60,0%.



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh theo tình trạng viêm gan

Nhận xét: 80% bệnh nhân có viêm gan, đa số là viêm gan B. 20% bệnh nhân không có viêm gan.

Bảng 3. Nồng độ AFP

AFP (ng/ml)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 400	13	37,1
≥400	22	62,9
Tổng	35	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có nồng độ AFP từ 400 ng/ml trở lên (62,9%).

Bảng 4. Kích thước u

Kích thước u (cm)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 5	11	31,4
≥ 5	24	68,6
Tổng	35	100

Nhận xét: Bệnh nhân u to chiếm tỷ lệ nhiều hơn. Có 68,6 % bệnh nhân u ≥5cm.

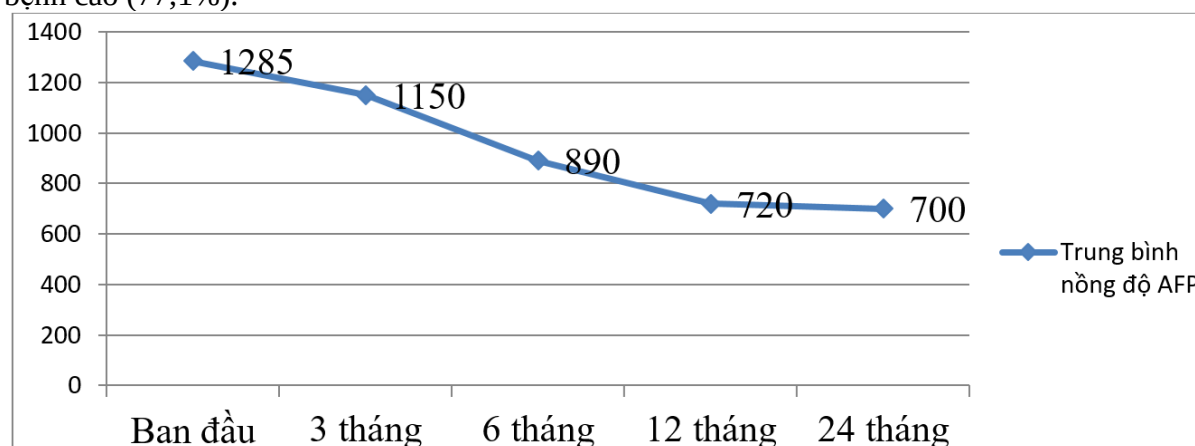
3.2. Kết quả điều trị

Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng khối u sau điều trị theo Recist 1.1

Đáp ứng (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn	0	0
Một phần	6	17,1
Bệnh giữ nguyên	21	60,0
Bệnh tiến triển	8	22,9
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	27	77,1
Tổng	100	100

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đáp ứng điều trị hoàn toàn sau điều trị. Có 17,1% bệnh nhân đáp ứng một phần.

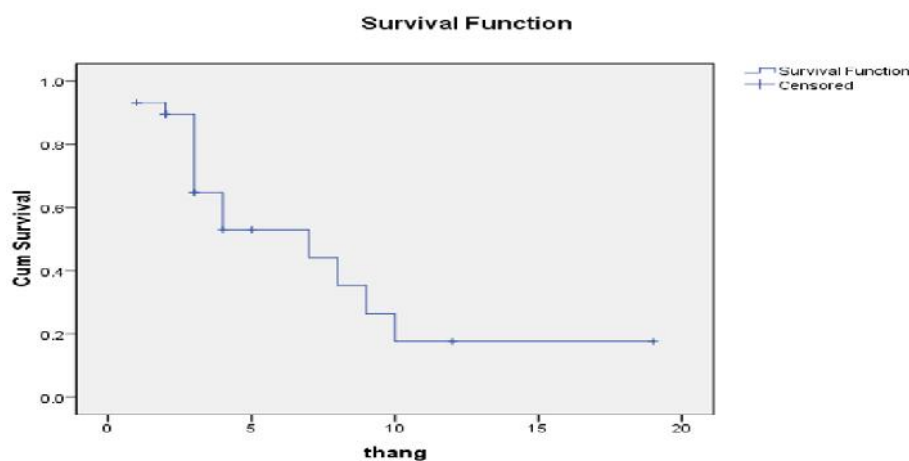
Bệnh giữ nguyên chiếm đa số (60,0%). Tỷ lệ bệnh tiến triển là 22,9%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh cao (77,1%).

**Biểu đồ 2. Thay đổi nồng độ AFP**

Nhận xét: Nồng độ AFP trung bình giảm dần qua các tháng. Thời điểm ban đầu điều trị nồng độ AFP là 1285ng/ml. Kết thúc điều trị nồng độ AFP trung bình là 700ng/ml.

Bảng 6. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

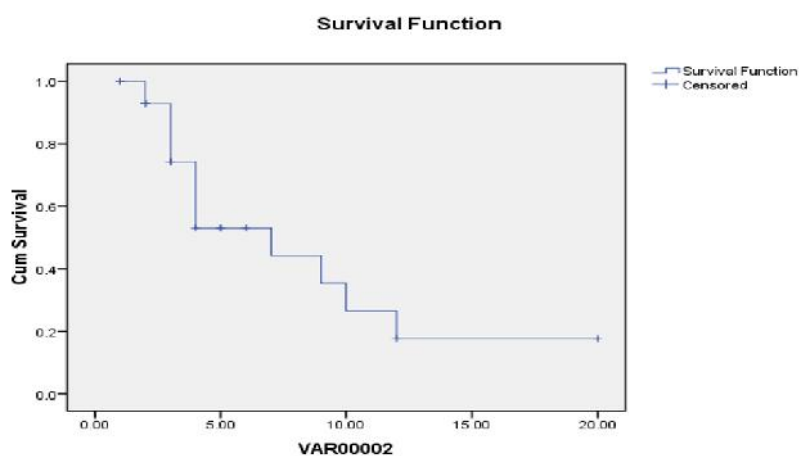
Thời gian sống bệnh không tiến triển						
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)
5,4	1	24	71,4	57,1	22,8	20,0

**Biểu đồ 3. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)**

Nhận xét: PFS trung vị là 5,4 tháng (ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 24 tháng). Tỷ lệ PFS tại các thời điểm 3 tháng là 71,4%, 6 tháng là 57,1 %, 12 tháng là 22,8 % và 18 tháng là 20%.

Bảng 7. Thời gian sống toàn bộ (OS)

Thời gian sống toàn bộ						
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)
7,2	2	25	76,6	60,0	28,6	20

**Biểu đồ 4. Thời gian sống toàn bộ (OS)**

Nhận xét: OS trung vị là 7,2 tháng (ngắn nhất 2 tháng, dài nhất 25 tháng). Tỷ lệ OS tại các thời điểm 3 tháng là 76,6%, 6 tháng là 60,0%, 12 tháng là 28,6% và 24 tháng là 20%.

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 8. Độc tính trên toàn thân

Triệu chứng	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	10	28,6	7	20,0	3	8,5	0	0	0	0
Sút cân	4	11,4	2	5,7	2	5,7	0	0	0	0
Tăng huyết áp	2	5,7	2	5,7	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính toàn thân gặp nhiều nhất là mệt mỏi (28,6%), tiếp đến là sút cân (11,4%), tăng huyết áp (5,7%). Các độc tính gặp ở mức độ 1, độ 2. Không gặp độc tính độ 3, độ 4.

Bảng 9. Độc tính trên da

Độc tính	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Khô da	2	5,7	2	5,7	1	2,8	0	0	0	0
Phản ứng da tay chân	12	34,2	8	22,8	3	8,5	1	2,8	0	0
Ngứa, rát da, nổi mụn	3	8,5	3	8,5	0	0	0	0	0	0
Ban đỏ	1	2,8	1	2,8	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Phản ứng da tay chân chiếm tỷ lệ cao nhất với 34,2 %, gặp chủ yếu độ 1 và độ 2, tỷ lệ gặp độc tính độ 3 thấp 2,8%, không có độc tính độ 4. Các độc tính trên da khác ít gặp.

Bảng 10. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Độc tính	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm miệng	4	11,4	3	8,5	1	2,8	0	0	0	0
Chán ăn	3	8,5	3	8,5	0	0	0	0	0	0
Ỉa chảy	2	5,7	0	0	2	5,7	0	0	0	0
Tăng men gan	10	28,5	5	14,2	3	8,5	2	5,7	0	0

Nhận xét: Độc tính trên hệ tiêu hóa gặp nhiều nhất là tăng men gan (28,5%), tiếp đến là viêm miệng (11,8%), chán ăn (8,5 %). Độc tính chủ yếu độ 1, 2, độc tính độ 3 gặp 5,7 % BN tăng men gan.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư gan thường lớn tuổi, gặp nhiều hơn ở nam giới. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 35 bệnh nhân, trong đó 77,1% là nam giới; 22,9% là nữ giới. Phần lớn các bệnh nhân đều ≥ 60 tuổi (80,0%), tuổi trung bình $58,3 \pm 11,8$ tuổi, tuổi thấp nhất: 46 tuổi, cao nhất: 79 tuổi. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đó trên thế giới và ở Việt Nam.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân Child-Pugh B chiếm tỷ lệ nhiều hơn (60,0%). Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã bước sang giai đoạn muộn, chức năng gan giảm. Có 65% bệnh nhân có tình trạng viêm gan B kèm theo. Nghiên cứu của Võ Văn Kha Child-Pugh B chiếm 50%, tỷ lệ bệnh nhân viêm gan B là 65%[5]. Viêm gan virus B chiếm ưu thế trong hầu hết các nghiên cứu về ung thư gan. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My có 86,5% bệnh nhân có viêm gan B, 29% bệnh nhân sử dụng rượu thường xuyên[6]. Nghiên cứu của tác giả Thái Doãn Kỳ có tỉ lệ nhiễm viêm gan B rất cao 90,5%. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự nghiên cứu AP ở quần thể châu Á, tỷ lệ viêm gan B là 73%[3], cao hơn nghiên cứu SHARP ở quần thể châu Âu, tỷ lệ viêm gan B là 18%.

AFP có giá trị trong chẩn đoán ung thư gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân có nồng độ AFP tăng cao. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ AFP ≥ 400 ng/ml là 62,9%. Kết quả này cũng tương tự như tác giả Nguyễn Thị Thu Hương trong nghiên cứu

trên 110 bệnh nhân ung thư gan điều trị bằng sorafenib, có 78,2% tỷ lệ bệnh nhân có AFP tăng cao[7]. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Võ Văn Kha đánh giá ở các bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến xa bằng sorafenib cũng có nồng độ AFP tăng cao, chiếm 60%[5].

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Kết quả đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Sorafenib là thuốc đầu tiên chứng minh hiệu quả làm tăng thời gian sống thêm toàn bộ cho bệnh nhân ung thư gan.

Yếu tố quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả điều trị là thời gian sống toàn bộ, tuy nhiên đáp ứng khối u và thời gian đến khi bệnh tiến triển cũng được xem như yếu tố nồng cốt đánh giá hiệu quả. Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn RECIST 1.1 để đánh giá đáp ứng. Kết quả thu được 6 trường hợp bệnh đáp ứng 1 phần (17,1%), 21 trường hợp bệnh giữ nguyên (60,0%), 8 trường hợp bệnh tiến triển (22,9%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77,1% (Bảng 5). Kết quả về tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả trong nghiên cứu SHARP (71%), cao hơn so với nghiên cứu AP (58,3%)[2],[3]. Đa số các nghiên cứu trên thế giới tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cực kỳ hiếm gần như bằng 0%, từ năm 2008 đến nay chỉ có 15 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn trong các ca lâm sàng được báo cáo[8]. Tỷ lệ đáp ứng một phần cũng rất thấp (dưới 5%)[2],[3].

Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác

giả Nguyễn Thị Thu Hương (đáp ứng một phần 4,5%, bệnh giữ nguyên 54,5%, bệnh tiến triển 41%)[7], Võ Văn Kha (sau 6 tháng đáp ứng một phần 10%, bệnh giữ nguyên 40%, bệnh tiến triển 20%)[5].

4.2.2. Thay đổi nồng độ AFP

AFP là một glycoprotein được tạo ra trong thời kỳ mang thai bởi gan thai nhi và túi noãn hoàng, nồng độ AFP không liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô tế bào gan như kích thước, giai đoạn. Hiện nay việc sử dụng AFP trong sàng lọc dần trở nên ít quan trọng, tuy nhiên vẫn có vai trò trong chẩn đoán, đặc biệt có giá trị tiên lượng trên những bệnh nhân phẫu thuật cắt gan và những người được xem xét để ghép gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm ban đầu nồng độ AFP là 1285ng/ml. Nồng độ AFP trung bình giảm dần qua các tháng. Trong nghiên cứu của Sherma đánh giá về vai trò AFP so sánh với tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh theo WHO, đáp ứng AFP được đánh giá khi giảm trên 50% so với ban đầu; kết quả cho thấy 65% có đáp ứng AFP (ở nhóm TACE 55%, RFA 70%, $p = 0,01$). Đáp ứng WHO gấp 53% ở nhóm có AFP đáp ứng, 24% ở nhóm AFP không đáp ứng, $p = 0,002$. Tác giả gợi ý sử dụng đáp ứng AFP khi điều trị các biện pháp tại chỗ như một phương tiện đánh giá đáp ứng và sống thêm, cũng như là tiêu chuẩn đánh giá sớm đáp ứng khách quan trên hình ảnh[9].

4.2.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

Như đã nói ở trên, thời gian sống bệnh không tiến triển PFS không phải là yếu tố quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả điều trị, song nó là tiêu chí quan trọng. Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển là 5,4 tháng. Thời gian ngắn nhất là 1 tháng, dài nhất là 24 tháng. Tỷ lệ PFS tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng lần lượt là 76,6%, 60,0%, 28,6% và 20,0% (bảng 6).

Thời gian đến khi bệnh tiến triển rất khác nhau trong các nghiên cứu trên toàn cầu, ví dụ trong nghiên cứu SHARP là 5,5 tháng, trong nghiên cứu AP là 2,8 tháng[2],[3]. Ngay cả khi so sánh với các nghiên cứu trong nước, kết quả PFS của chúng tôi cao hơn với kết quả Phạm Xuân Dũng (2011) là 4,2 tháng, Nguyễn Thị Thu Hương (2020) là 4,57 tháng[7], thấp hơn nghiên cứu của Võ Văn Kha (2016) trên 10 bệnh nhân là 7,2 tháng[5], tuy nhiên các nghiên cứu đánh giá hiệu quả sorafenib tại Việt Nam đa phần trên số lượng nhỏ nên kết quả dao động đáng kể. Sự khác nhau về kết quả PFS trong các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu.

Như vậy có thể nhận thấy đa số bệnh nhân tiến triển sau 6 - 12 tháng khi điều trị với sorafenib.

4.2.4. Thời gian sống toàn bộ (OS)

Trung vị thời gian thêm toàn bộ là 7,2 tháng. Thời gian ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 25 tháng. Tỷ lệ OS tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng lần lượt là 76,6%, 60,0%, 28,6% và 20,0% (bảng 7).

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả 2 nghiên cứu nền tảng SHARP

và AP, chúng tôi nhận thấy OS trung vị của chúng tôi cao hơn nghiên cứu AP (7,2 tháng so với 6,5 tháng), thấp hơn nghiên cứu SHARP (7,2 tháng so với 10,7 tháng). So sánh với một số nghiên cứu trong nước, kết quả OS trung vị của chúng tôi cao hơn kết quả công bố của Nguyễn Tuyết Mai 2012 (7,2 tháng so với 5 tháng), thấp hơn Võ Văn Kha năm 2016 (7,2 tháng so với 9,5 tháng)[5]. Sự khác nhau về kết quả OS qua các nghiên cứu đã đặt ra nhiều câu hỏi. Câu hỏi quan trọng chưa có sự trả lời đó là liệu có sự khác nhau về đáp ứng trong các quần thể khác nhau, có liên quan gì đến nguyên nhân gây bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi mặc dù có sự khác nhau nhưng không chênh lệch nhiều so với kết quả nghiên cứu AP thực hiện tại Châu Á, tuy nhiên đều thấp hơn nhiều so với nghiên cứu SHARP thực hiện tại Châu Âu. Những bệnh nhân Châu Á có tỷ lệ nhiễm viêm gan B cao hơn dân số Châu Âu, ngược lại viêm gan C chiếm tỷ lệ cao hơn ở dân số Châu Âu. Một số phân tích gợi ý rằng những bệnh nhân viêm gan C có thể đáp ứng tốt hơn với sorafenib so với những bệnh nhân ung thư gan do các nguyên nhân khác.

4.3. Tác dụng không mong muốn của sorafenib

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn khá cao, tuy nhiên hầu hết các độc tính ở mức độ nhẹ, không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính.

Độc tính gặp nhiều nhất khi điều trị sorafenib là phản ứng da tay chân (34,2%),

tiếp đến là tăng men gan (28,5%), mệt mỏi (28,6%). Các độc tính khác gặp tỷ lệ ít hơn bao gồm: viêm miệng (11,4%), chán ăn (8,5%), tăng huyết áp (5,7%), ỉa chảy (5,7%)... Đa số các tác dụng phụ ở độ 1, độ 2, riêng phản ứng da tay chân độ 3 gặp trên 1 bệnh nhân (2,8%), tăng men gan độ 3 gặp trên 2 BN (5,7%). Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ, thủng đường tiêu hóa, xuất huyết... Như vậy, độc tính khi điều trị sorafenib đa số trên da, toàn thân, đường tiêu hóa, rất ít gặp trên hệ tạo huyết, điều này đúng với tất cả các thuốc điều trị đích áp dụng trong lĩnh vực ung thư nói chung.

Tỷ lệ gặp độc tính cao cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu khác trên toàn cầu. Trong nghiên cứu GIDEON 83% BN xuất hiện độc tính trong đó 64% liên quan tới thuốc, đa số các độc tính gặp độ 1 - 2, chỉ 9% độc tính nghiêm trọng, các độc tính hay gặp là ỉa chảy, phản ứng da tay chân và mệt mỏi[10]. Đối với SHARP, 80% bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ ở mọi mức độ, tỷ lệ BN ỉa chảy chiếm 43,8%, phản ứng da tay chân 26,3%, mệt mỏi 21,9%, nổi mụn 17,5%, tăng huyết áp 19%; độc tính độ 3, độ 4 chiếm tỷ lệ dưới 10%[2]. Trong thử nghiệm AP (2009) độc tính hay gặp nhất là phản ứng da tay chân (45%), tiếp đến là tiêu chảy (26%), mệt mỏi (20%), nổi mụn (20%)[4].

Qua các nghiên cứu nhận thấy rằng, độc tính và các tác dụng không mong muốn có nhiều nhưng ở mức độ chấp nhận được.

V. KẾT LUẬN

Như vậy có thể thấy hiệu quả của sorafenib không cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn nhưng giúp duy trì, bệnh ổn định cao, giúp kéo dài thời gian sống thêm. Tuy thuốc có nhiều độc tính, tác dụng phụ nhưng có thể chấp nhận. Sorafenib giúp mang lại cơ hội sống thêm cho rất nhiều người bệnh ung thư gan giai đoạn cuối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al** (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394–424.
2. **Raoul JL, Sherman M, Nadel A, et al** (2010), “Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subgroup analyses of the SHARP trial by baseline transaminase, Alpha Fetoprotein and Bilirubin levels”, *J Clin Oncol* 2010; 28(suppl) Abstractt 4051.
3. **Chang A-L, Guan Z, Chen Z, et al** (2012), “Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to the baseline status: subset analyses of the phase III sorafenib Asia-Pacific trial”, *European Journal of cancer* 2012; xxx10: pp 1-14.
4. **Bộ Y tế Việt Nam** (2012), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát, Quyết định số 5250/QĐ-BYT.
5. **Võ Văn Kha** (2016), Đánh giá kết quả điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát giai đoạn tiến xa bằng Sorafenib, *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, 11, 133-142.
6. **Lê Thị My** (2014), Nghiên cứu hiệu quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt sóng cao tần tại khoa chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai, *Luận văn bác sỹ nội trú, Bệnh viện Bạch Mai*.
7. **Nguyễn Thị Thu Hoàng** (2020), Đánh giá kết quả điều trị của thuốc Sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, *Luận án Tiến sĩ Y học, trường Đại học Y Hà Nội*.
8. **Edeline J, Boucher E, Rolland Y et al** (2012), Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 118(1), 147–156.
9. **Sherman M.** (2010), The resurrection of alphafetoprotein, *J Hepatol*, 52(6), 939–940.
10. **Lencioni R, Kudo M, Ye S.L et al** (2014), GIDEON (Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib): second interim analysis, *Int J Clin Pract*, 68(5), 609–617.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT GAN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN - HÀ NỘI

Đào Quang Minh¹, Nguyễn Văn Trường¹,
Trần Mạnh Hiển¹, Đinh Văn Tập¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phẫu thuật và đánh giá một số yếu tố liên quan đến tai biến, biến chứng và tái phát sau mổ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc.

Kết quả nghiên cứu: Từ 01/2021 đến 06/2022 với 29 trường hợp HCC có chỉ định phẫu thuật, tỷ lệ nam/nữ là 84.4/1, tuổi gặp nhiều nhất 40 - 60 tuổi, 17.2% trường hợp phát hiện tình cờ. Tỷ lệ HBV là 69%, 41.4% trường hợp có AFP > 400ng/ml, 58.6% u > 5cm, độ biệt hóa khối u theo Edmondson-Steiner lần lượt là I, II, III, IV như sau: 0%, 58.6%, 37.9% và 3.5%. Thời gian mổ trung bình 157 ± 35.2 phút, 07 biến chứng sau mổ: chảy máu, suy gan, tràn dịch màng phổi, rò mật. Không có trường hợp tử vong do phẫu thuật. Tỷ lệ tái phát sau 24 tháng 24.1%.

Kết luận: Phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị triệt căn, hiệu quả với các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan - HCC.

Từ khóa: Ung thư tế bào gan, phẫu thuật điều trị ung thư tế bào gan, HCC.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE LIVER

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Trường

Email: quoctruongf@gmail.com

Ngày nhận bài : 14/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày duyệt bài: 25/10/2022

RESECTION TO TREAT HEPATOCELLULAR CANCER AT THANH NHAN - HANOI HOSPITAL

Aims: To evaluate the results of treatment of HCC by surgery and evaluate some factors related to complications, complications, and postoperative recurrence.

Research object and method: A descriptive study, longitudinal follow-up.

Research results: From 01/2021 to 06/2022 with 29 cases of HCC indicated for surgery, the male/ female ratio was 84.4/1, the most common age was 40 - 60 years old, and 17.2% of cases were detected in random. The rate of HBV was 69%, 41.4% of cases had AFP > 400ng/ml, 58.6% of tumors > 5cm, the tumor differentiation according to Edmondson-Steiner was I, II, III, IV, respectively: 0% , 58.6%, 37.9% and 3.5%. Average operative time 157 ± 35.2 minutes, 07 cases had complications after surgery: bleeding, liver failure, pleural effusion, and bile leak. There were no deaths due to surgery, 24.1% recurrence rate after 24 months.

Conclusion: Liver resection is a radical and effective treatment for hepatocellular carcinoma - HCC.

Keywords: Hepatocellular cancer, surgical treatment of hepatocellular carcinoma, HCC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào gan là bệnh lý ác tính, đứng hàng thứ sáu trong các loại ung thư trên thế giới và là nguyên nhân tử vong xếp thứ ba trong các nguyên nhân tử vong do ung

thư. Hàng năm, trên thế giới có khoảng 661,000 trường hợp ung thư tế bào gan mới được phát hiện và cũng khoảng 500,000 người tử vong vì bệnh lý này. Theo thống kê tỷ lệ mắc HCC hàng năm tại Việt Nam khoảng 25,000 - 30,000 ca/năm[1]. Điều trị HCC là điều trị đa mô thức, triệt căn và không triệt căn, trong điều trị triệt căn ung thư tế bào gan phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị cơ bản và hiệu quả. Phẫu thuật cắt gan hiện nay đã có nhiều tiến bộ giúp tăng khả năng cắt bỏ khối u với những trường hợp HCC[2]. Tuy vậy bên cạnh đó các biến chứng trong, sau mổ và tái phát sớm vẫn còn là vấn đề khó. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả của phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư tế bào gan

tại Bệnh viện Thanh Nhàn – Hà Nội trong 2 năm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: 27 trường hợp HCC được phẫu thuật cắt gan tại khoa Ngoại Tổng hợp BV Thanh Nhàn trong thời gian từ 01/2020 đến 06/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Các trường hợp được chẩn đoán HCC và được phẫu thuật.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả, không đối chứng.

Chỉ số nghiên cứu: Các chỉ số về đặc điểm chung, về lâm sàng và cận lâm sàng, kết quả phẫu thuật và theo dõi sau mổ. (Phương pháp mổ kiểm soát cuống gan theo Takasaki).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi và giới: Tuổi trung bình là $63,2 \pm 11,3$, trẻ nhất là 26 tuổi, già nhất là 83 tuổi, chủ yếu ở nhóm tuổi từ 40 - 60 với tỉ lệ 52%. Tỉ lệ nam:nữ là 4,4:1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n	%
Đau hạ sườn	18	62.1
Gầy sút	06	20.7
Ăn kém	11	37.9
Tình cờ	04	17.2

Nhận xét: Có 04 (17.2%) phát hiện tình cờ.

Bảng 2. Tình trạng viêm gan virus

Phân loại	Child A		Child B		Σ	
HBV (+)	17	58.6	03	10.3	20	69.0
Anti - HCV (+)	02	6.9	00	00	02	6.9
HBV (+) và Anti-HCV (+)	03	10.3	01	3.5	04	13.8
HBV(-) và anti-HCV (-)	03	10.3	00	00	03	10.3
Tổng	25	86.2	04	13.8	29	100

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm HBV chiếm 68.9%, Child A chiếm 86.2%.

Bảng 3. Alphafetoprotein- AFP trước mổ

Nồng độ (ng/ml)	Số BN	Tỉ lệ (%)
< 20	05	17.2
< 200	04	13.8
>200	08	27.6
> 400	12	41.4
Tổng	29	100

Nhận xét: 41.4% trường hợp có AFP > 400ng/ml.

Bảng 4. Đặc điểm khối u

Phân loại	Đơn độc		Đa u		Σ	
	n	%	n	%	n	%
< 5cm	09	31.1	03	10.3	12	41.4
> 5cm	13	44.8	04	13.8	17	58.6
Tổng	22	75.9	07	24.1	29	100

Nhận xét: 75.9% là u đơn độc (22/29).

Bảng 5. Loại phẫu thuật cắt gan

Phương pháp	n	Tỉ lệ (%)
Cắt gan P	04	13.9
Cắt gan T	03	10.3
Cắt gan thùy T	05	17.3
Cắt gan trung tâm	02	6.9
Cắt gan PT trước	05	17.3
Cắt gan PT sau	07	24.1
Cắt gan hạ phân thùy	03	10.3
Tổng	29	100

Nhận xét: cắt phân thùy sau chiếm 24.1%.

Thời gian phẫu thuật

- Thời gian phẫu thuật: Thời gian mổ trung bình: $140 \pm 41,1$ phút, nhanh nhất 40 phút, lâu nhất 250 phút.

- Số lượng máu mất: Lượng máu mất trung bình là 350 ± 147 ml.

- Tai biến trong mổ: trong nghiên cứu chỉ có 1 trường hợp rách tĩnh mạch gan phải trong quá trình kiểm soát cuống mạch vào ra trước khi tiến hành cắt nhu mô gan.

Bảng 6. Giai đoạn bệnh theo phân độ theo BCLC

BCLC	n	%
0	11	37.9
A	18	72.1
$\geq B$	00	00
Tổng	29	100

Nhận xét: Đa số trường hợp ở BCLC-A (72.1%).

Bảng 7. Giải phẫu bệnh sau mổ

Độ biệt hóa khối u	n	%
I	00	00
II	17	58.6
III	11	37.9
IV	01	3.5
Tổng	29	100

Nhận xét: 58.6% trường hợp có Edmondson-Steiner II.

Bảng 8. Biến chứng sau mổ

Biến chứng	n	%
Suy gan	1	3.5
TDMF	3	10.3
Rò mật	1	3.5
Cổ chướng	1	3.5
Chảy máu	1	3.5

Nhận xét: Tỷ lệ biến chứng chung trên 20%.

Thời gian nằm viện

- Thời gian nằm viện trung bình là $13,4 \pm 3,2$ ngày.
- Thời gian nằm viện ngắn nhất là 08 ngày.
- Thời gian nằm viện dài nhất là 26 ngày.

Bảng 9. Tỷ lệ tái phát và di căn

Thời gian	06 tháng	12 tháng	24 tháng
Tái phát	02 (6.9%)	05 (17.2%)	07 (19.6%)
Di căn	01 (3.4%)	02 (6.9%)	02 (6.9%)
Σ	03 (10.3%)	07 (24.1%)	09 (31.0%)

Nhận xét: 24.1% tái phát sau 2 năm.

Bảng 10. Liên quan AFP và tái phát - di căn

Tái phát	AFP	< 200	> 200	
Không		17 (58.6%)	03 (10.3%)	20 (69.0%)
Có		02 (6.9%)	07 (24.1%)	09 (31.0%)
Tổng		19 (65.5%)	10 (34.5%)	29 (100%)
P = 0,008				

Nhận xét: Có sự liên quan giữa tái phát và AFP (p = 0,008).

Bảng 11. Liên quan giai đoạn và tái phát - di căn

BCLC	Tái phát	Không	Có	Σ
0		09 (31.0%)	02 (6.9%)	11 (37.9%)
A		11 (37.9%)	07 (24.1%)	18 (62.1%)
Σ		20 (69.0%)	09 (31.0%)	29 (100%)

Nhận xét: Có sự liên quan giữa tái phát và TNM sau mổ ($p = 0.038$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi có 29 trường hợp với độ tuổi trung bình là 57.2 ± 11.3 , trẻ nhất là 26 tuổi, già nhất là 73 tuổi, kết quả tương đương với các nghiên cứu khác trong nước. Về giới tỷ lệ 4.4/1 thống kê dịch tễ cho thấy đa số bệnh này gặp ở nam giới với tỉ lệ nam:nữ từ 2 - 5 lần, tùy theo tần suất bệnh của mỗi khu vực.

Triệu chứng lâm sàng của UTBTBG thường xuất hiện ở giai đoạn muộn của bệnh do khả năng bù trừ tốt của gan. Ở giai đoạn sớm các triệu chứng thường mờ nhạt và không đặc hiệu nên việc chẩn đoán sớm rất khó khăn nếu không có chương trình sàng lọc các đối tượng nguy cơ. Kết quả NC cho thấy, các dấu hiệu khiến người bệnh phải đi khám chủ yếu là đau bụng (62.1%), ăn kém (37.9%) và sút cân (20.7%). Có 04 BN tình cờ phát hiện do đi khám sức khỏe định kỳ. Tỷ lệ này tương đương nghiên cứu của Lê Văn Thành (2018)[3].

Viêm gan virus là một trong những yếu tố nguy cơ chính của UTBTBG. Trong nghiên cứu này 69% trường hợp HBV (+), 13.8% trường hợp đồng nhiễm HBV và HCV. Nhiễm HBV là nguyên nhân chính dẫn tới xơ gan và ung thư gan, dù hiện nay thuốc ức chế virus đã có nhiều tiến bộ nhưng quan trọng vẫn là vaccine phòng lây nhiễm HBV, vaccine phòng HBV là cách gián tiếp phòng ung thư gan. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Thoa, HBV và rượu là nguyên nhân

hàng đầu của HCC tại Việt Nam[4].

AFP là chất chỉ điểm khối u quan trọng trong chẩn đoán UTBTBG. Chẩn đoán xác định khi có một trong ba yếu tố: Một là MSCT/MRI u có tính chất HCC và AFP > 400ng/ml, hai là MSCT/MRI u có tính chất HCC và AFP > 200ng/ml kết hợp với HBV/HCV, ba là có bằng chứng giải phẫu bệnh lý khối u là HCC. NC cho thấy, trường hợp có AFP trước mổ > 400ng/ml chiếm tỉ lệ 41.4%, 27.6% số trường hợp có AFP > 200ng/ml và 13.8% trường hợp AFP dưới 200 ng/ml, có 17.2% trường hợp AFP không tăng[5].

Khối u lớn với kích thước > 5cm khá thường gặp trong lâm sàng, đặc biệt trong điều kiện của Việt Nam, trong NC của chúng tôi, tỉ lệ này là 58.6%. Những trường hợp mắc u gan ngày càng trẻ hóa, với đặc tính phát triển thâm lặn, ít triệu chứng khi được chẩn đoán thì kích thước khối u đã lớn. Với những trường hợp này phẫu thuật cắt u triệt căn vẫn có thể thực hiện được nhưng làm tăng nguy cơ biến chứng sau mổ. Các NC gần đây cho thấy kích thước u không phải là chống chỉ định của cắt gan. NC của Schutte K và cs (2017) cho biết tỉ lệ sống và không tái phát sau 5 năm ở nhóm có kích thước u >10cm lần lượt là 45% và 43%. Ngoài ra khối u lớn còn có nguy cơ xâm lấn mạch gây huyết khối, xâm lấn mạch trên đại thể hoặc vi thể là yếu tố nguy cơ cao dẫn tới tái phát hoặc di căn theo mạch máu. Chỉ định phẫu

thuật với những trường hợp này hết sức dè dặt trên phương diện lâm sàng không chỉ vì tiên lượng kém mà còn bởi các khó khăn trong kỹ thuật mổ. Theo Rahbari NN và cộng sự (2011) thời gian sống trung bình của những trường hợp có huyết khối tĩnh mạch cửa không được điều trị chỉ là 2,7 tháng, nhưng thời gian sống thêm trung bình có thể lên tới 11 tháng nếu được điều trị cắt gan.

Trong nghiên cứu này có 31.1% trường hợp cắt gan lớn từ 3 hạ phân thùy trở lên, 58.9% cắt phân thùy gan – 2 hạ phân thùy gan, 10.3% trường hợp cắt thùy gan. Các trường hợp đều được cắt gan theo giải phẫu không chế cuống mạch, kiểm soát đường vào và ra với áp lực tĩnh mạch trung tâm thấp 1 - 2cm H₂O. Thời gian mổ trung bình là 157 ± 35.2 phút, ngắn nhất là 75 phút và dài nhất là 215 phút. Con số này theo tổng kết của các tác giả Lê Văn Thành có sự khác biệt giữa cắt gan lớn và cắt gan nhỏ lần lượt là 132 phút và 105 phút. Thời gian mổ của chúng tôi lâu hơn các tác giả trong nước do chuyên ngành phẫu thuật gan mật của bệnh viện đang từng bước phát triển và số lượng ca phẫu thuật còn thấp[3].

Lượng máu mất trung bình trong mổ khoảng 350 ± 147ml, tương đương với lượng máu mất trung bình của tác giả Lê Văn Thành là 300 ± 232ml, Tỷ lệ truyền máu sau mổ là 6.9%, trong đó có 1 trường hợp chảy máu sau mổ phải can thiệp nút mạch, không có trường hợp nào phải truyền máu trong mổ. Tác giả Nanashima A có 20.3% trường hợp cần truyền máu trong khi mổ cắt gan. Mất máu và truyền máu trong mổ đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập đối với biến chứng, tái phát và tử vong trong và sau mổ. Ảnh hưởng của truyền máu đối với nguy cơ tái phát khối u biểu hiện rõ nhất đối với các trường hợp giai đoạn sớm. Theo

Nanashima và cộng sự (2012), lượng máu mất trên 1500ml và thời gian sống thêm có liên quan tuyến tính với nhau. Do đó, vấn đề kiểm soát chảy máu và truyền máu đóng vai trò quan trọng trong phẫu thuật cắt gan. Về thời điểm tiến hành truyền máu, Nanashima và cộng sự (2012) cho rằng cần bắt đầu truyền máu khi lượng máu mất hơn 750ml[7].

Kỹ thuật cắt gan ngày càng được hoàn chỉnh, đặc biệt với sự ra đời của phẫu thuật ALPPS đã làm tăng cơ hội phẫu thuật triệt căn cho các trường hợp ung thư gan. Tuy vậy biến chứng sau phẫu thuật cắt gan vẫn dao động từ 10 - 25% tùy nghiên cứu. Do gan là tạng liên quan tới nhiều chu trình chuyển hóa, do đó các biến chứng sau mổ có nguy cơ gây suy gan rất cao, dù hiện nay lĩnh vực hồi sức đã có tiến bộ nhưng suy gan vẫn là tình trạng rất nặng và có nguy cơ tử vong cao. Có 07 trường hợp có biến chứng sau mổ, chiếm tỉ lệ 10.3% - tương đương với một số NC khác, biến chứng hay gặp nhất là tràn dịch màng phổi 3/7 trường hợp, rò mật (1 TH), cổ chướng kéo dài (1 TH). Nghiên cứu này có 01 trường hợp suy gan sau mổ; biểu hiện suy gan ngày thứ 5 sau mổ, tăng bilirubin trên 50μmol/l đồng thời Prothrombin giảm dưới 50%, bệnh nhân trải qua 3 tuần ICU và xuất viện sau 26 ngày. Suy gan là biến chứng sau mổ quan trọng nhất của phẫu thuật cắt gan. Tỷ lệ suy gan sau mổ dao động từ 1,2 - 32% tùy tác giả, trong những NC gần đây, tỉ lệ này vào khoảng 8% (16). Có 01 trường hợp chảy máu sau mổ: hậu phẫu ngày 3, dịch máu chảy qua ống dẫn lưu, vẫn giữ được huyết động, được bù máu và chỉ định làm can thiệp mạch xác định vị trí chảy máu, bơm tắc bằng spongel... Rò mật cũng là một biến chứng nặng của phẫu thuật cắt gan, tỉ lệ của biến chứng này vào khoảng 4 - 8%. Trong NC của chúng tôi có 1 trường hợp bị rò mật sau mổ, được điều trị bằng đặt

dẫn lưu qua da và dẫn lưu dịch ổ bụng qua siêu âm, không phải mổ lại. Tỷ lệ này tương đương với NC của Lê Văn Thành 2,5%, tác giả Yamashita khoảng 2%. Tràn dịch màng phổi là biến chứng thường gặp sau cắt gan. Cơ chế của hiện tượng này là quá trình giải phóng gan và phẫu tích các dây chằng trong cắt gan gây ảnh hưởng đến tuần hoàn bạch huyết khu vực này. Biến chứng này gặp nhiều hơn trong cắt gan phải là do dễ di động gan phải, PTV phải phẫu tích rộng hơn so với giải phóng gan trái. Một cơ chế nữa là thời gian kẹp mạch máu kéo dài gây ra rối loạn chức năng gan sau mổ, phù nề bào gan, do đó ảnh hưởng tới tuần hoàn bạch huyết và gây ra tràn dịch màng phổi. Chảy máu cũng là biến chứng hay gặp, nguyên nhân do rối loạn đông máu hoặc do cầm máu không tốt. Trong NC của chúng tôi, có 1 trường hợp (1,3%) chảy máu sau mổ, được chỉ định can thiệp mạch và điều trị nội ổn định.

Các trường hợp trong NC của chúng tôi được tái khám theo lịch hẹn. Đến thời điểm kết thúc NC, có 07 trường hợp tái phát chiếm tỉ lệ 24.1%. Theo tác giả Lê Văn Thành có 28.6% trường hợp tái phát trong năm 2 năm đầu, tỷ lệ tái phát dao động tùy từng nghiên cứu từ 25% - 45%. Với $p = 0.008$, và $p = 0.02$ cho thấy có liên quan giữa chỉ số AFP trước mổ và giai đoạn BCLC với tình trạng tái phát và di căn sau mổ. NC tổng hợp của tác giả Young AL, tỷ lệ tái phát trong năm đầu dao động từ 15 - 25% tùy báo cáo, và khó để phân định đâu là mức mới đâu là tái phát với các trường hợp HBV (+)[9].

V. KẾT LUẬN

Với 29 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan được thực hiện trong nghiên cứu, tỷ lệ viêm gan virus gần 90%, có 69% trường hợp tăng AFP đủ tiêu chuẩn chẩn đoán, khối u lớn trên 5cm chiếm 58.6%, phẫu thuật cắt gan lớn được thực hiện ở 31.1% trường hợp,

tỷ lệ biến chứng sau mổ 24.3%, tái phát sau mổ 24.1% tại thời điểm 24 tháng, di căn 6.9%. Có thể nói phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị hiệu quả với các trường hợp HCC tại BV Thanh Nhàn – Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **McGlynn KA, London WT** (2011). The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Dis Liver Dis*, 15(2): 223-243.
2. **Omata M, Lesmana LA, Tateishi R** (2010). Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*, 4(2):439-474.
3. **Lê Văn Thành** (2018). Kết quả 156 trường hợp cắt gan kết hợp phương pháp Tôn Thất Tùng và Lortat Jacob điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí Ngoại khoa tập*, 61(1-2-3): 43-49.
4. **Nguyễn Thị Kim Hoa, Võ Đặng Anh Thư** (2010). Tìm hiểu một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát tại bệnh viện trường đại học Y dược Huế. *Y học thực hành*, pp. 13-16.
5. **Schutte K, Bornschein J, Malfertheiner P** (2017). Hepatocellular carcinoma -- epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis*, 27(2): 80-92.
6. **Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al** (2011). Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*, 149:713-724.
7. **Nanashima A, Abo T, Hamasaki K** (2013). Predictors of intraoperative blood loss in patients undergoing hepatectomy. *Surg Today*, 43(5): 485-493.
8. **Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T et al** (2001). Bile leakage after hepatic resection. *Ann Surg*, 233: 45-50.
9. **Young AL, Malik HZ, Abu-Hilal M et al** (2007). Large hepatocellular carcinoma: time to stop preoperative biopsy. *J Am Coll Surg*, 205: 453-462.

KẾT QUẢ SỚM CỦA PHƯƠNG PHÁP NÚT MẠCH HÓA CHẤT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH CỬA TẠI BỆNH VIỆN K TÂN TRIỀU

Nguyễn Trung Kiên¹, Ngô Quốc Bộ¹,
Phùng Anh Tuấn², Nguyễn Xuân Khái²

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả sớm của phương pháp nút mạch hóa chất (TACE) ở bệnh nhân ung thư tế bào gan (UTTBG) có huyết khối tĩnh mạch cửa. Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm chứng tiến hành trên 38 bệnh nhân UTTBG. Đánh giá đáp ứng sau TACE theo thang điểm mRECIST tại các thời điểm 1 - 3 tháng và 6 tháng. Sau điều trị 1 - 3 tháng, tỷ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển lần lượt là 34,2%; 63,2% và 2,6%. Các kết quả này sau 6 tháng can thiệp tương ứng lần lượt là 44,4%; 16,7% và 33,3%; đáng chú ý có 5,6% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Kích thước u và huyết khối giảm có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm sau can thiệp TACE so với trước điều trị ($p < 0,01$). Hội chứng sau tắc mạch thường gặp như đau vùng gan, sốt, mệt mỏi và buồn nôn/ nôn nhưng phần lớn ở mức độ nhẹ. Tỷ lệ bệnh tiến triển thấp, có 2,6% có nốt mới trong gan; 2,6% thứ phát ngoài gan sau can thiệp 1 - 3 tháng. Không có trường hợp nào tử vong liên quan đến can thiệp tắc mạch. Như vậy, TACE là phương pháp tương đối an toàn và có hiệu quả ở bệnh nhân UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa.

Từ khóa: Ung thư tế bào gan (UTTBG), nút mạch hóa chất (TACE).

SUMMARY

PRELIMINARY OUTCOME OF TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS WITH PORTAL VEIN THROMBOSIS AT K HOSPITAL

This study aimed to evaluate short-term outcome of Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients with portal vein thrombosis. A quasi-experimental study was conducted in 38 patients with HCC. Treatment responses of TACE were evaluated by mRECIST at 1 to 3 month and 6 month post-intervention. After 1 - 3 months of TACE, the percentage of partial response, stable disease and progressive disease were 34.2%, 63.2%, and 2.6%, respectively. These figures for 6 months post-intervention were 44.4%, 16.7%, and 33.3%, respectively. Notably, 5.6% of patient response completely to the treatment. Tumor and thrombosis size decreased statistically significantly after TACE compared to before treatment ($p < 0.01$). Post-embolism syndromes are common such as liver pain, fever, fatigue and nausea and/or vomiting but are mostly mild. Low complication rate: 2.6% had new nodules in the liver; 2.6% had secondary to extrahepatic after 1 to 3 months of intervention. There were no

¹Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện K Tân Triều

²Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Học viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trung Kiên

Email: kienbsk@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

deaths related to TACE. In conclusion, TACE is relative safety and have efficacy in treatment of HCC patients with portal vein thrombosis.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), transarterial chemoembolization (TACE).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAL mới nhất năm 2020, ung thư gan là loại ung thư phổ biến nhất ở cả hai giới tại Việt Nam với 26,418 ca mới mắc, chiếm 14,5% trong các loại ung thư và 25,272 ca tử vong hằng năm¹. Ung thư tế bào gan (UTTBG) là loại ung thư có tiên lượng xấu, phần lớn số trường hợp phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn muộn, không phù hợp với các phương pháp điều trị triệt căn như phẫu thuật cắt gan, ghép gan, phá hủy khối u qua da.

Tắc mạch hóa chất (TACE) từ lâu đã được chấp nhận rộng rãi như là một phương pháp điều trị tạm thời cơ bản cho các bệnh nhân UTTBG không còn chỉ định phẫu thuật, với hiệu quả đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng về khả năng kiểm soát được sự phát triển của khối u cũng như kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân, khi so sánh với điều trị hóa chất toàn thân hoặc chỉ điều trị triệu chứng^[2]. Huyết khối tĩnh mạch cửa (PV) được một số nhà nghiên cứu coi là chống chỉ định tuyệt đối đối với điều trị nút mạch hóa chất và một số nhà nghiên cứu khác là chống chỉ định tương đối^[3]. Bất chấp các khuyến cáo của BCLC, một cuộc khảo sát của các bác sĩ can thiệp trong ung thư đã chứng minh rằng TACE được 52% bác sĩ lựa chọn khi điều trị UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa. Chiến lược điều trị lý tưởng cho bệnh nhân UTTBG tiến triển^[4]. Trong một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng của Llovet và cộng sự cho thấy tỷ lệ tử vong trong hai

năm giảm đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng TACE^[5].

Điều trị UTTBG ở Việt Nam hiện nay đã có nhiều tiến bộ, đặc biệt là nút mạch hóa chất đã được ứng dụng nhiều trong điều trị lâm sàng, song các phương pháp điều trị với u gan có huyết khối còn chưa được thống nhất và chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy, nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu: “Đánh giá kết quả sớm của phương pháp nút mạch hóa chất ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân UTTBG được chẩn đoán xác định bằng tế bào học và/ hoặc mô bệnh học. Người bệnh có huyết khối trên CLVT hoặc MRI và không có chỉ định phẫu thuật. Trên CLVT chẩn đoán có huyết khối chỉ có thể thực hiện một cách đáng tin cậy khi chụp có tiêm thuốc cản quang ở pha tĩnh mạch cửa. Huyết khối khối u trong giai đoạn động mạch/ tĩnh mạch cửa sớm cho thấy ngấm thuốc cản quang (tức là có tưới máu). Huyết khối đơn thuần không ngấm thuốc cản quang. Nên khi huyết khối ngấm thuốc thì gợi ý rõ ràng rằng huyết khối không lành tính mà đại diện cho huyết khối khối u, thường gặp nhất là từ UTTBG. Trên MRI, đây là phương thức có độ nhạy cao để chứng minh huyết khối tĩnh mạch cửa, MRIA có tiêm thuốc tương phản từ là chuỗi xung nhạy cảm nhất. Tuy nhiên phân biệt giữa huyết khối lành tính và huyết khối khối u cần phải phối hợp các chuỗi xung.

Người bệnh điều trị nội trú tại Bệnh viện K Tân Triều trong thời gian từ tháng 1/2021 đến tháng 7/2022. Nghiên cứu loại trừ những

người bệnh không làm can thiệp TACE được do dị ứng, bệnh nặng khác kết hợp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu, chọn mẫu

Nghiên cứu tiến hành trên 38 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa và được làm can thiệp tại Bệnh viện K trong thời gian tiến hành nghiên cứu. Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Biến số, chỉ số

- Nhóm biến số, chỉ số về diễn biến lâm sàng, cận lâm sàng sau can thiệp:

+ Hội chứng sau tắc mạch: Đau (cảm giác đau vùng gan mới xuất hiện hoặc tăng lên so với trước điều trị); sốt nhẹ (37 - 38°C), vừa (38,1 - 39°C), cao (>39°C); mệt mỏi nhẹ (vẫn đi lại sinh hoạt được), vừa (không muốn dậy đi lại, chỉ muốn nằm, vẫn tự chăm sóc được bản thân), nặng (không thể ngồi dậy đi lại được, phải chăm sóc tại giường).

+ Thay đổi các chỉ số xét nghiệm máu: Công thức máu, chức năng gan thận, enzyme gan, bilirubin, AFP (đánh giá tại các thời điểm 2 - 5 ngày sau can thiệp và 4 - 8 tuần sau can thiệp).

- Tỷ lệ đáp ứng khối u theo chỉ tiêu đánh giá đáp ứng khối u rắn cải tiến (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors- mRECIST) của Hội Gan Mật Hoa Kỳ (AASLD): Đáp ứng hoàn toàn (Complete Response-CR): Mất hoàn toàn các dấu hiệu tăng sinh mạch của tất cả các tổn thương mục tiêu. Đáp ứng một phần (Partial Response-PR): Giảm ít nhất 30% tổng đường kính của các tổn thương mà còn tăng sinh mạch so với trước điều trị. Bệnh tiến triển (Progressive Disease-PD): Tăng ít nhất 20%

tổng đường kính của các tổn thương tăng sinh mạch, so với trước điều trị. Bệnh ổn định (Stable Disease-SD): Không đáp ứng các tiêu chuẩn trên (không đáp ứng cũng không tiến triển).

- Nhóm biến số, chỉ số về biến chứng sau can thiệp: ghi nhận các biến chứng và tử vong liên quan đến kỹ thuật. Đánh giá tái phát u (tái phát tại chỗ, tái phát khối mới) và đánh giá di căn ngoài gan tại các thời điểm theo dõi (1 - 3 tháng và 6 tháng).

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

Hệ thống máy chụp mạch kỹ thuật số Philips đặt tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện K. Máy chụp CLVT 16 dãy của hãng GE Healthcare, máy chụp CLVT 128 dãy của hãng GE, Máy chụp cắt lớp vi tính 64 dãy của hãng Siemens đặt tại Bệnh viện K. Bộ ống thông chụp mạch: Kim chọc động mạch, ống mở thông động mạch 5Fr, ống thông nhỏ 3Fr, dây dẫn ái nước 0,035. Hóa chất doxorubicin, Epirubicin hàm lượng 50mg/1 lần can thiệp. Hóa chất Cisplatin hàm lượng 50mg/1 lần can thiệp. Hạt DC-Beads, Hepaphere, Tandem, Lipiodol, Spongel. Thuốc cản quang Xenetic của hãng Guerbet, Pháp. Lidocain 2%, và các thuốc giảm đau, cấp cứu khác.

2.2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập vào excel và xử lý, phân tích bằng phần mềm Stata 15.0. Thống kê mô tả đối với biến định tính: tần số, tỷ lệ phần trăm. So sánh tỷ lệ hai nhóm bằng kiểm định χ^2 khi tần số mong đợi của mỗi ô trên 5 và dùng kiểm định Fisher's exact test khi tần số mong đợi dưới 5. So sánh trước sau can thiệp với biến định lượng sử dụng paired t-test với phân bố chuẩn và Wilcoxon signed-rank test với biến phân bố không chuẩn.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Kỹ thuật tắc mạch hóa chất sử dụng hạt đã được thông qua Hội đồng xét duyệt Khoa học và Y đức của Bệnh viện K, được ký duyệt công nhận và cho phép triển khai tại bệnh viện. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là các bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện lựa chọn phương pháp điều trị sau khi được tư vấn về thực trạng bệnh tật, các chỉ định điều trị, tai biến, biến chứng kỹ thuật và quá trình theo dõi. Bệnh nhân có quyền yêu cầu giữ bí mật các thông tin sức khỏe bản thân, có quyền từ chối theo dõi điều trị và quyền lựa chọn bác sỹ thực hiện kỹ thuật điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 38 người bệnh UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa được

điều trị nút mạch hóa chất với độ tuổi trung bình là $56,5 \pm 12,8$ tuổi; 92,1% là nam giới. Có 79% có tiền sử viêm gan B và chỉ có 5,3% có tiền sử viêm gan C. 100% có chỉ số tổng trạng ECOG 1 - 2 điểm. Phần lớn số trường hợp ung thư tế bào gan ở giai đoạn Okuda I (89,5%) và CLIP từ 1 - 3 điểm; 100% ở giai đoạn tiến triển theo phân loại của BCLC. Chủ yếu bệnh nhân được can thiệp 1 - 2 lần hóa tắc mạch. Số lần can thiệp trung bình là $1,34 \pm 0,63$ lần. Về tỷ lệ vị trí tắc tĩnh mạch cửa, có 57,9% bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch cửa trong nhánh hạ phân thùy Vp1 và trong nhánh phân thùy Vp2; 23,7% huyết khối tĩnh mạch cửa thuộc Vp3 và 18,4% thuộc Vp4.

Bảng 1. Diễn biến lâm sàng sau can thiệp

Diễn biến lâm sàng	Mức độ			Số ngày bị trung bình
	Nhẹ	Vừa	Nặng	
Đau vùng gan	31 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	$5,5 \pm 3,9$
Sốt	36 (94,7)	1 (2,6)	1 (2,6)	$2,97 \pm 1,6$
Mệt mỏi	38 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	$4,9 \pm 2,8$
Nôn, buồn nôn	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	$0,05 \pm 0,3$

Phần lớn có các triệu chứng đau vùng gan mức độ nhẹ, sốt nhẹ và mệt mỏi mức độ nhẹ trong khoảng 3 - 5 ngày và chỉ có 1 trường hợp bị nôn, buồn nôn sau can thiệp.

Bảng 2. Biến đổi các xét nghiệm cận lâm sàng sau điều trị

Các chỉ số	Trước can thiệp (1) (n = 38)	2 - 5 ngày sau can thiệp (2) (n = 38)	4 - 8 tuần sau can thiệp (3) (n = 10)	p(1-2)	P(1-3)
Bạch cầu (G/l)	$8,4 \pm 3,3$	$8,1 \pm 2,8$	-	0,46b	-
Tiểu cầu (G/l)	$249,6 \pm 142,3$	$192,1 \pm 109,9$	-	0,0001b	-
INR	$1,07 \pm 0,1$	$1,14 \pm 0,12$	$1,096 \pm 0,1$	0,018b	0,76b
Albumin (g/l)	$37,7 \pm 4,96$	$34,9 \pm 4,2$	$33,2 \pm 5,1$	0,0015a	0,03a
AST (U/l)	$72,03 \pm 51,5$	$106,97 \pm 80,5$	$86,1 \pm 11,6$	0,000b	0,047b
ALT (U/l)	$55,5 \pm 35,9$	$82,6 \pm 68,9$	$118,1 \pm 185,6$	0,000b	0,14b

Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	$14,7 \pm 7,8$	$22,9 \pm 35,97$	$15,7 \pm 4,8$	0,005b	0,44b
Prothrombin (%)	$89,76 \pm 11,8$	$84,4 \pm 11,7$	$82,7 \pm 7,9$	0,009a	0,38a
AFP ng/mL	$1554,1 \pm 3899,5$	$2186,3 \pm 7134$	$5472,8 \pm 16654,9$	0,03 b	0,9 b

^apaired t-test ^bWilcoxon signed-rank test

Chỉ số bạch cầu không thay đổi giữa trước và sau can thiệp; Tiểu cầu và nồng độ AFP huyết thanh thay đổi có ý nghĩa thống kê giữa trước điều trị và sau điều trị 2 - 5 ngày với $p < 0,05$. Các chỉ số INR, ALT, Bilirubin và Prothrombin có khác biệt giữa trước và sau điều trị 2 - 5 ngày nhưng đều

hồi phục sau 4 - 8 tuần can thiệp. Chỉ số albumin và AST có sự khác biệt giữa trước điều trị và sau điều trị 2 - 5 ngày và 4 - 8 tuần; tuy nhiên chỉ số Albumin máu vẫn trong giới hạn bình thường và chỉ số AST có sự hồi phục sau 4 - 8 tuần so với thời điểm 2 - 5 ngày điều trị.

Bảng 3. Thay đổi kích thước u và huyết khối tại các thời điểm theo dõi

Kích thước trung bình	Trước điều trị (1) n = 38	Sau điều trị 1 tháng (2) n = 38	Sau điều trị 2 - 3 tháng (3) n = 9	Sau điều trị 6 tháng (4) n = 18
Kích thước u (cm)	$9,13 \pm 3,4$	$7,1 \pm 3,6$	$5,3 \pm 3,4$	$5,3 \pm 4,3$
p		P1-2 = 0,000	P3-1 = 0,01	P4-1 = 0,01
Kích thước HK (mm)	$12,2 \pm 4,8$	$10,1 \pm 5,1$	$6,56 \pm 3,8$	$7,7 \pm 6,1$
p		P1-2 = 0,0001	P3-1 = 0,017	P4-1 = 0,007

Kết quả nghiên cứu cho thấy kích thước u và kích thước huyết khối giảm có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm khác nhau so với trước khi điều trị ($p < 0,01$).

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng khối u sau điều trị tại các thời điểm theo dõi sớm

Đáp ứng khối u theo mRECIST cải tiến	Sau 1 tháng (1) (n = 38)		Sau 3 tháng (2) (n = 10)		Sau 6 tháng (3) (n = 18)	
	n	%	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	0	0,0	0	0,0	1	5,6
Đáp ứng 1 phần (PR)	13	34,2	7	70,0	8	44,4
Bệnh ổn định (SD)	24	63,2	3	30,0	3	16,7
Bệnh tiến triển (PD)	1	2,6	0	0,0	6	33,3
Tái phát sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn	0	0,0	0	0,0	0	0,0
p	P1-2 = 0,16				P1-3 = 0,02	

Sau 1 tháng, trong số 38 trường hợp điều trị tắc mạch hóa chất, có 13 trường hợp (34,2%) đáp ứng điều trị một phần theo phân loại của mRECIST; 63,2% trường hợp bệnh ổn định. Sau 3 tháng, có 10 ca nút mạch lần 2

thì có 7 ca (70,0%) là đáp ứng 1 phần và 3 ca (30,0%) bệnh ổn định. Sau 6 tháng, có 5,6% đáp ứng hoàn toàn; 44,4% đáp ứng một phần; 16,7% bệnh ổn định và 33,3% bệnh tiến triển.

Bảng 5. Tỷ lệ tái phát, di căn và tử vong sau can thiệp

Bệnh tiến triển	Sau can thiệp 1 - 3 tháng (n = 38)		Sau 6 tháng can thiệp (n = 18)	
	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nốt mới trong gan	1	2,6	6	33,3
Thứ phát ngoài gan	1	2,6	1	5,6
Tử vong sớm sau can thiệp	0	0,0	0	0,0

Kết quả cho thấy sau can thiệp 1 - 3 tháng, có 2,6% có nốt mới trong gan; 2,6% thứ phát ngoài gan (di căn phổi). Sau 6 tháng, có 18 trường hợp theo dõi lại, có 33,3% nốt mới trong gan, 5,6% thứ phát ngoài gan và không ghi nhận trường hợp nào tử vong.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hội chứng tắc mạch sau can thiệp TACE

Hội chứng tắc mạch là tác dụng thường gặp nhất sau can thiệp tắc mạch hóa chất với các biểu hiện triệu chứng cơ năng như đau vùng gan, sốt, mệt mỏi, nôn và buồn nôn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn người bệnh có triệu chứng đau nhẹ, sốt nhẹ và mệt mỏi mức độ nhẹ sau can thiệp với thời gian bị trung bình từ 3 - 5 ngày. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Đỗ Đăng Tân và cộng sự (2019) cho kết quả có 15 bệnh nhân (62,5%) có các triệu chứng sau nút mạch như đau bụng, sốt, nôn và các triệu chứng kéo dài thường trong 3 - 4 ngày, một số kéo dài 1 tuần[6]. Một nghiên cứu khác tiến hành trên 33 người bệnh UTTBG tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều cũng cho thấy các hội chứng sau tắc mạch bao gồm đau vùng gan, sốt, mệt mỏi và nôn/ buồn nôn. Trong đó, triệu chứng hay gặp nhất là đau vùng gan chiếm 75,76%[7]. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ

cho kết quả tỷ lệ đau vùng gan gặp ở 71,7% nhưng chủ yếu đau ở mức độ nhẹ (56,3%). Sốt gặp ở 68% số lần can thiệp và chủ yếu cũng là sốt nhẹ. Mệt mỏi chỉ xảy ra ở 54% số lần can thiệp và nôn, buồn nôn gặp ít (7,6%). Các triệu chứng này thường kéo dài 3 - 5 ngày sau can thiệp[8].

4.2. Thay đổi kích thước u gan sau điều trị

Về sự thay đổi kích thước u gan sau điều trị đánh giá trên hình ảnh cắt ngang trước đây được xem là một chỉ tiêu quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị. Kết quả cho thấy, kích thước khối u gan lớn nhất giảm dần qua các lần điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ cũng cho thấy tại các thời điểm 1 - 3 tháng, 4 - 6 tháng và 9 - 12 tháng sau can thiệp kích thước u trung bình ở nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa so với trước điều trị, mặc dù mức độ giảm không thực sự ấn tượng[8]. Thực tế là, sau can thiệp chỉ những trường hợp đạt hoại tử hoàn toàn u gan thì sự thu nhỏ kích thước u mới xảy ra rõ rệt. Nhiều

trường hợp phải sau 2 - 3 lần can thiệp hoặc điều trị bổ sung bằng các phương pháp can thiệp qua da mới đạt hoại tử hoàn toàn khối u và sau đó thu giảm kích thước.

4.3. Đáp ứng u theo phân loại mRECIST

Trong số 38 trường hợp điều trị tắc mạch hóa chất, có 13 trường hợp (34,2%) đáp ứng điều trị một phần theo phân loại của mRECIST; 63,2% trường hợp bệnh ổn định sau 1 - 3 tháng điều trị. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng khác nhau giữa các nghiên cứu do sự không đồng nhất về cỡ mẫu, kích thước u, huyết khối tĩnh mạch cửa, hoặc loại u, nồng độ AFP. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thùy Linh trên 46 người bệnh UTBM tế bào gan cho kết quả tỉ lệ có đáp ứng với TACE (hoàn toàn hoặc một phần) đối với tổn thương đích và đáp ứng chung khá cao ở 3 tháng đầu (59,5% và 54,8%), có xu hướng giảm dần theo thời gian (41,7% và 25% sau 12 tháng)[9]. Nghiên cứu của Đỗ Đăng Tân và cộng sự (2019) cho kết quả có 37,5% bệnh nhân có giảm chỉ điểm u, theo RECIST có 3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, hầu hết là tiến triển (45,8%)[6]. Một nghiên cứu khác của Nguyễn Duy Thịnh và cộng sự trên 33 người bệnh UTTBG (2021) cho kết quả sau 1 tháng điều trị, có 28/33 người bệnh có đáp ứng với điều trị, chiếm 84,85%. Trong đó, có 5/33 trường hợp đáp ứng hoàn toàn, chiếm 15,15%. Sau 3 tháng, tỷ lệ đáp ứng với điều trị giảm xuống còn 81,82%⁷. Diogiardi và cộng sự tiến hành TACE cho 82 tổn thương UTTBG, trong đó 62 (56%) u đáp ứng hoàn toàn, 7 (8%) đáp ứng một phần, 27 (33%) ổn định và 2 (2%) tiến triển, tỷ lệ đáp ứng cao hơn chúng tôi vì kích thước u trung bình của đối tượng nghiên cứu nhỏ hơn ($2,7 \pm 1,5\text{cm}$) và huyết khối tĩnh mạch cửa chỉ có ở 2/50 bệnh nhân, loại trừ các u dạng thâm

nhầm[10]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả đáp ứng điều trị theo mRECIST thấp hơn các nghiên cứu khác có thể là do nhiều yếu tố như nghiên cứu tiến hành trong giai đoạn dịch COVID-19 bùng phát mạnh nhất tại Việt Nam và Bệnh viện K Tân Triều cũng chịu ảnh hưởng chung dẫn đến phong tỏa bệnh viện, ảnh hưởng đến việc người bệnh đến khám, theo dõi và điều trị, thời gian kéo dài cũng gây giảm đáp ứng với điều trị. Đồng thời, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có 100% ở giai đoạn tiến triển theo BCLC – nặng hơn so với các nghiên cứu khác. Do đó, kết quả đầu ra về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần còn thấp so với các nghiên cứu khác.

4.4. Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng

Tổn thương gan là vấn đề cần lưu ý trong điều trị tắc mạch hóa chất cho UTTBG. Tăng transaminase và bilirubin tạm thời là biểu hiện thường gặp trong vòng tuần lễ đầu sau can thiệp. Sự thay đổi tạm thời các enzyme gan cũng được nhận thấy trong các báo cáo về tắc mạch hóa chất truyền thống cũng như các báo cáo về tắc mạch vi cầu. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ áp dụng phương pháp tắc mạch vi cầu cũng cho kết quả hàm lượng SGOT và SGPT tăng gấp khoảng 3 - 4 lần so với trước điều trị và hàm lượng bilirubin huyết thanh tăng gấp 1,2 lần. Tuy nhiên các chỉ số này đều hồi phục ở thời điểm xét nghiệm 4 - 8 tuần sau can thiệp khi so sánh với trước can thiệp[8]. Tỷ lệ prothrombin và hàm lượng albumin trung bình giảm có ý nghĩa sau can thiệp nhưng cũng hồi phục ở thời điểm xét nghiệm 4 - 8 tuần. Một nghiên cứu khác của Malagari và cộng sự trên 237 bệnh nhân UTTBG được điều trị tắc mạch vi cầu cũng thấy tăng enzym gan có ý nghĩa ở thời điểm 3-5 ngày sau can thiệp ($p < 0,05$) nhưng hồi phục ở thời điểm 1 tháng. Mức độ

tăng enzym gan có liên quan đến mức độ tắc mạch. Bilirubin cũng tăng nhẹ nhưng không khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm 1 tháng so với trước điều trị[11].

4.5. Đặc điểm tiến triển của ung thư sau can thiệp

Kết quả điều trị TACE trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 1 trường hợp (2,6%) có nốt mới trong gan và 2,6% thứ phát ngoài gan sau 1 - 3 tháng. Sau 6 tháng, có 18 trường hợp theo dõi lại, có 6/18 trường hợp (33,3%) có nốt mới trong gan, 5,6% thứ phát ngoài gan và không ghi nhận trường hợp nào tử vong sau 6 tháng can thiệp. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống trên 13 nghiên cứu với 1933 người bệnh TACE cũng chỉ ra kết quả sau can thiệp chỉ có 1% bị suy gan và 18% có biến chứng sau điều trị. Nghiên cứu cũng đưa ra kết luận TACE là một phương pháp điều trị an toàn cho một nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan với huyết khối tĩnh mạch cửa được lựa chọn[4]. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ cho kết quả có 7 trường hợp bị biến chứng (3,5%). Trong đó đáng chú ý có 2 trường hợp suy gan cấp, 1 trường hợp áp xe hóa khối u, 1 trường hợp bị áp xe hóa khối u kèm tràn dịch màng phổi, 1 trường hợp bị nhiễm khuẩn huyết và 1 trường hợp bị xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản. Nghiên cứu cũng không gặp trường hợp nào tử vong trong vòng 30 ngày sau can thiệp[8]. Tương tự, Uraki và cộng sự phân tích hồi cứu 61 bệnh nhân UTTBG kết hợp huyết khối tĩnh mạch cửa. Sau khi bệnh nhân trải qua TACE, khối u giảm thể tích $\geq 25\%$ chiếm 43%, thời gian sống thêm trung bình của nhóm điều trị nút hóa chất động mạch và hỗ trợ lần lượt là 7,49 tháng và 4,9 tháng, tỷ

lệ sống sót sau 1, 3 và 5 năm của họ lần lượt là 42%, 11% và 3%. Phù hợp với các kết quả trước đó, khẳng định thêm rằng nút hóa chất động mạch có thể kéo dài đáng kể thời gian sống thêm của bệnh nhân và được sử dụng cho bệnh nhân UTTBG kết hợp với huyết khối tĩnh mạch cửa[12].

Tuy nhiên, do nghiên cứu tiến hành trong thời gian đại dịch Covid-19 đang bùng phát tại Việt Nam, do đó việc theo dõi bệnh nhân sau 3 tháng và 6 tháng điều trị còn bị hạn chế, không đồng nhất về cỡ mẫu. Nhưng nhìn chung, bước đầu can thiệp TACE trên nhóm bệnh nhân UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa là an toàn, ít tác dụng phụ, biến chứng và có hiệu quả.

V. KẾT LUẬN

Kết quả sớm cho thấy, TACE bước đầu cho tỷ lệ đáp ứng lâm sàng, cận lâm sàng, AFP huyết thanh và đáp ứng khối u tốt sau can thiệp. Cụ thể, hơn 70% có giảm nồng độ AFP sau điều trị. Kích thước u và huyết khối giảm có ý nghĩa thống kê tại các lần nút mạch khác nhau so với trước điều trị ($p < 0,01$). Sau điều trị 1 - 3 tháng, có 34,2% đáp ứng một phần, 63,2% bệnh ổn định và 2,6% bệnh tiến triển. TACE trên bệnh nhân UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa là an toàn, ít tác dụng phụ, tỷ lệ biến chứng thấp và không có trường hợp nào tử vong liên quan đến can thiệp tắc mạch.

VI. KHUYẾN NGHỊ

TACE là một trong các phương pháp điều trị cho các trường hợp UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa nhánh phân thùy hoặc hạ phân thùy, huyết khối lan đến thân chung không hoàn toàn với thang điểm ECOG 1 - 2 điểm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO.** International Agency for Research on Cancer. Vietnam Source: Globocan 2020. Accessed March, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
2. **Crissien AM, Frenette C.** Current management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;10(3):153-61.
3. **Ajit Y, Sudarsan H, Saumya G, et al.** Transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a perspective on survival. *Oman Med J.* 2014;29(6):430-6.
4. **Silva JP, Berger NG, Tsai S, et al.** Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* 2017/08/01/2017;19(8):659-666. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.016>.
5. **Llovet J.M, Burroughs A, Bruix J.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 6(362(9399)):1907-1917.
6. **Đỗ Đăng Tân, Trịnh Hà Châu, Ngô Lê Lâm, Vũ Đăng Lưu, Phạm Minh Thông.** Đánh giá kết quả điều trị nút mạch hóa dầu kết hợp truyền Cisplatin trong ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch cửa. *Tạp chí Điện quang Việt Nam.* 2019;36(12/2019).
7. **Nguyễn Duy Thịnh, Bùi Văn Giang, Phạm Thế Anh, Vũ Lê Minh, Nguyễn Quang Toàn.** Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp nút mạch sử dụng cồn tuyệt đối và Lipiodol *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021;505(2):82-86.
8. **Thái Doãn Kỳ.** Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads. Luận án tiến sĩ Y học. Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược Lâm sàng 108; 2015.
9. **Nguyễn Thị Thùy Linh, Hoàng Anh Dũng, Huyền Tôn Nữ Hồng Hạnh, et al.** Đánh giá đáp ứng điều trị ung thư biểu mô tế bào gan sau nút mạch hóa chất (TACE) theo mRECIST *Tạp chí Y học lâm sàng.* 2021;74(6):34-39.
10. **Dioguardi Burgio M., Sartoris R., Libotean C., et al.** Lipiodol retention pattern after TACE for HCC is a predictor for local progression in lesions with complete response. *Cancer Imaging.* 2019;19:75.
11. **Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, et al.** Safety Profile of Sequential Transcatheter Chemoembolization with DC Bead™: Results of 237 Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients. *CardioVascular and Interventional Radiology.* 2010;34(4): 774-785.
12. **Uraki J, Yamakado K, Nakatsuka A, Takeda K.** Transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal veins: therapeutic effects and prognostic factors. *Eur J Radiol.* 2004;51(1):12-8.

KẾT QUẢ NÚT MẠCH CẦM MÁU UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN VỠ TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Đào Quang Minh¹, Vũ Duy Lâm¹, Nguyễn Thành Vinh¹,
Trần Quyết Thắng¹, Nguyễn Duy Thịnh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính, chụp mạch và kết quả nút mạch điều trị ung thư biểu mô tế bào gan vỡ cấp cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang đánh giá kết quả chụp và nút mạch cấp cứu trên 14 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan vỡ từ tháng 1/2018 đến tháng 5 năm 2022 tại Bệnh viện Thanh Nhân.

Kết quả: Nhận xét về 14 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan vỡ được nút mạch cầm máu chúng tôi thấy: Đường kính lớn nhất u là $106.5 \pm 30.2\text{mm}$. Trên phim chụp mạch có 10/14 (71.4%) có ổ chảy máu hoạt động, 2/14 trường hợp có ổ giả phình (14.3%), 2/14 (14.3%) không thấy tổn thương mạch. Vật liệu nút mạch được sử dụng chủ yếu là Lipiodol/ Doxorubicin có hoặc không kết hợp với Spongel 10/14 (71.4%) trường hợp, 4/14 (28.6%) trường hợp dùng Spongel đơn thuần. Cả 14/14 (100%) bệnh nhân đều cầm máu thành công, không có trường hợp nào chảy máu lại và phải can thiệp lần 2. Một bệnh nhân tử vong trong vòng 1 tháng sau can thiệp do suy gan phổi hợp với viêm phổi nặng.

Kết luận: Nút mạch cầm máu cấp cứu ung thư biểu mô tế bào gan vỡ là một trong những lựa chọn an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: Chụp mạch, nút mạch, ung thư biểu mô tế bào gan, u gan vỡ.

SUMMARY

RESULT OF EMBOLIZATION FOR CONTROLLING HEMORRHAGE OF RUPTURED HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE THANH NHAN HOSPITAL

Objectives: Evaluate the imaging characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) ruptured and the effectiveness of transcatheter arterial embolization for controlling hemorrhage.

Subjects and methods: Analyze retrospectively the outcomes of 14 patients who underwent abdominal CT scanner and urgent transarterial embolization for spontaneous ruptured HCC during the period from 01/2018 to 05/2022 in Thanh Nhan Hospital.

Results: Mean tumor size: 106.5mm (longest diameter). 10/14 patients (71.4%) exhibited contrast extravasation on angiography, 2/14 patients (14.3%) exhibited pseudoaneurysm, 2/14 (14.3%) showed no vascular injury. The embolization materials we used mostly was Lipiodol/ Doxorubicin with Spongel in 10/14 patients (71.4%), only Spongel 4/14 (28.6%). The success rate of embolization in angiography is 14/14 (100%). 1 patient die in one months after the procedure due to liver failure and pneumonia (7.2%).

Conclusion: Transarterial embolization is a safe and effective method for controlling spontaneous rupture of HCC.

¹Bệnh viện Thanh Nhân

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Thịnh

Email: saithanhvagabond2008@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Keywords: angiography, embolization, hepatocellular carcinoma, large tumors spontaneous rupture.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là bệnh lý thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao, theo thống kê từ Globocan, năm 2020 thế giới ghi nhận 905677 bệnh nhân bị ung thư gan, đứng thứ 6 (4.7%) trong số các bệnh ung thư với tỷ lệ tử vong đứng thứ 2 (8.3%) sau ung thư phổi (18%). Tại Việt Nam, ung thư gan đứng hàng đầu trong số các bệnh ung thư về tỷ lệ mắc (14.5%) cũng như tử vong (20.5%)[1].

Ung thư gan có nhiều biến chứng như: Suy gan, chảy máu tiêu hóa, vỡ u gan... Trong đó vỡ u gan là biến chứng cấp tính đòi hỏi xử trí cấp cứu và có tỷ lệ tử vong cao.

Điều trị u gan vỡ gồm các phương pháp: điều trị bảo tồn, phẫu thuật và nút mạch đường động mạch. Điều trị bảo tồn áp dụng trong trường hợp huyết động ổn định, tuy nhiên nguy cơ chảy máu tái phát hoặc tử vong còn cao. Phẫu thuật có thể cầm máu ngay lập tức thành công (70 - 100%) nhưng tỷ lệ tử vong còn cao (40 - 75%)[2].

Nút mạch đường động mạch là phương pháp hiệu quả, áp dụng trong cả trường hợp huyết động không ổn định. Phần lớn các bệnh nhân ung thư gan vỡ thường có kích thước lớn, trong tình trạng nặng. Trong trường hợp bệnh nhân không thể phẫu thuật được, nút mạch là phương pháp thích hợp và tỷ lệ tử vong trong 30 ngày thấp hơn so với phẫu thuật[3].

Tại Bệnh viện Thanh Nhàn, ung thư biểu mô tế bào gan rất thường gặp. Tại đây, bệnh nhân được điều trị theo nhiều phương pháp như phẫu thuật, đốt sóng cao tần, can thiệp nút mạch và điều trị đích. Trong đó can thiệp nút mạch điều trị ung thư gan vỡ được triển

khai đồng thời với điều trị ung thư biểu mô tế bào gan từ cuối năm 2017. Tuy nhiên chưa có báo cáo đánh giá về hiệu quả điều trị can thiệp nút mạch ung thư gan vỡ. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài là: **“Đánh giá về tính hiệu quả và an toàn của nút mạch điều trị ung thư gan vỡ tại Bệnh viện Thanh Nhàn”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 14 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan dựa theo các tiêu chuẩn của Bộ Y tế năm 2012 bao gồm: hình ảnh u gan vỡ chảy máu ổ bụng trên phim chụp cắt lớp vi tính ổ bụng hoặc chụp mạch số hóa xóa nền. Các bệnh nhân này đã được can thiệp và nút mạch điều trị từ tháng 1/2018 đến tháng 5/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy chụp mạch số hóa xóa nền J 630 của hãng GE.

- Máy chụp cắt lớp vi tính 128 dãy Revolution của GE.

- Các loại ống thông Yashiro 5F, Simmon 5F.

- Các loại vi ống thông từ 1.98F đến 2.7F.

- Các vật liệu can thiệp tắc mạch Gelfoam (Spongel), Lipiodol/ Doxorubicin, keo sinh học, hạt PVA, hạt Embozene đa kích cỡ.

2.4. Quy trình chụp và can thiệp nút mạch ung thư gan vỡ.

2.4.1. Quy trình chụp cắt lớp vi tính

Chụp gan ba pha, pha trước tiêm đánh giá máu tụ, chảy máu ổ bụng. Pha động mạch

đánh giá tính chất ngấm thuốc của khối u, bản đồ mạch máu và các hình thái tổn thương mạch máu: Ổ chảy máu hoạt động, giả phình hoặc các thông động tĩnh mạch. Pha tĩnh mạch đánh giá sự thải thuốc và huyết khối tĩnh mạch cửa.

2.4.2. Quy trình chụp và can thiệp nút mạch

Bước 1: Gây tê tại chỗ và mở đường vào động mạch đùi với dụng cụ mở đường vào động mạch đùi 5F hoặc 6F bằng kỹ thuật Seldinger.

Bước 2: Chụp động mạch thân tạng, động mạch mạc treo tràng trên xác định các nhánh mạch cấp máu trong gan và ngoài gan cho khối u, vị trí ổ chảy máu thể hoạt động hoặc giả phình mạch.

Bước 3: Dùng vi ống thông 1.98-2.7F tiếp cận siêu chọn lọc nhánh động mạch có ổ giả phình hoặc ổ chảy máu thể hoạt động.

Bước 4: Bơm vật liệu tắc mạch, tùy thương tổn cụ thể có thể chọn Gelfoam, keo sinh học hoặc Lipiodol gây tắc mạch.

Bước 5: Rút vi ống thông. Đánh giá hiệu quả tắc gây tắc mạch gan bằng ống thông 5F.

Bước 6. Rút ống thông, rút dụng cụ mở vào động mạch đùi, tiến hành băng ép cố định vị trí mở động mạch đùi.

2.5. Các chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, đặc điểm cận lâm sàng: công thức máu, huyết sắc tố, lượng máu truyền.

Đặc điểm hình ảnh tổn thương: Kích thước khối u, ổ giả phình, ổ thoát thuốc, thông động tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch cửa.

Đánh giá hiệu quả can thiệp: Vật liệu nút mạch, tỷ lệ cầm máu thành công, số lượng máu truyền, tỷ lệ tử vong. Biến chứng: tỷ lệ tử vong sau 1 tháng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 1 năm 2018 đến hết tháng 5/2022 chúng tôi có 14 bệnh nhân ung thư biểu mô gan vỡ, được chụp và nút mạch cầm máu.

Đặc điểm về tuổi: Trung bình 63.4 ± 14.2 tuổi, lớn nhất 87 tuổi, nhỏ nhất 42 tuổi.

Đặc điểm về giới: Tất cả bệnh nhân đều là nam giới.

3.2. Đặc điểm xét nghiệm

Công thức máu	Trước can thiệp	Sau can thiệp
Số lượng hồng cầu (T/l)	3.2 ± 0.87	3.7 ± 0.35
Hemoglobin máu (g/dl)	101.4 ± 29.6	± 13.2

3.3. Đặc điểm huyết động

Có 04/14 BN (28.6%) có biểu hiện sốc mất máu nhập viện trong tình trạng mạch nhanh (>100 lần/phút), huyết áp thấp ($<90/60$ mmHg) và 10/14 BN (71.4%) có huyết động ổn định.

3.4. Các phương pháp can thiệp trước đó

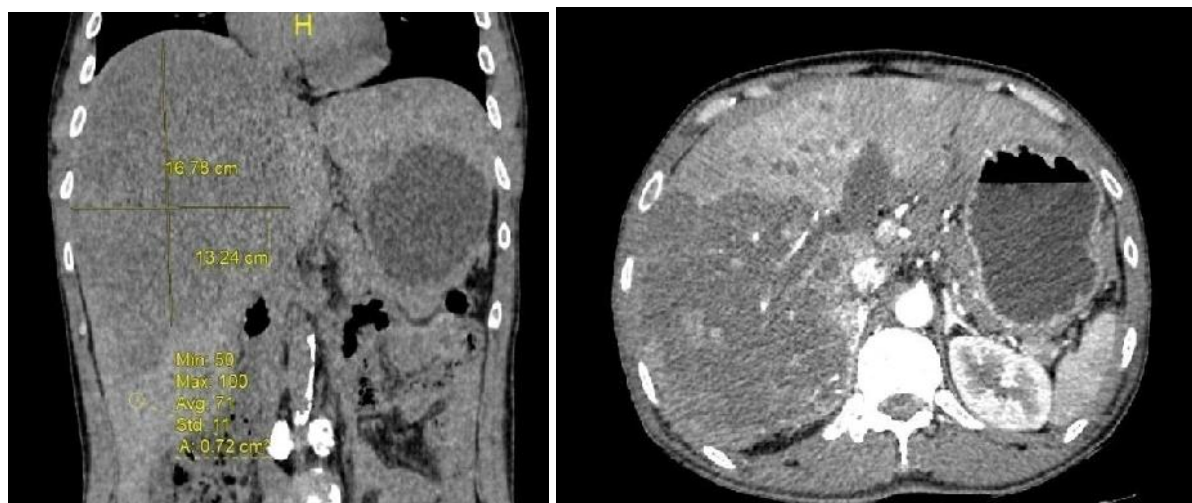
Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu chưa được điều trị bằng phương pháp nào trước đó với 10/14 bệnh nhân (71.4%), vào viện lần đầu phát hiện ung thư gan vỡ, chỉ có 4 BN (28.6%) đã được điều trị TACE tại Bệnh viện Thanh Nhàn trong đó có 01 bệnh

nhân kháng TACE và 03 BN bỏ điều trị giữa chừng.

3.5. Đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính

Đường kính trung bình lớn nhất của các khối u 106.5 ± 30.2 mm, u có kích thước lớn nhất là 121×161 mm, nhỏ nhất là 77×60 mm. Có 3 bệnh nhân (21.4%) có huyết khối tĩnh mạch cửa, 2 bệnh nhân huyết khối hoàn toàn nhánh phải và 1 bệnh nhân huyết khối nhánh nhánh phân thùy sau.

Đặc điểm tổn thương mạch máu trên CLVT: 2 trường hợp (14.3%) có ổ giả phình, 3 trường hợp có ổ thoát thuốc hoạt động (21.4%) và 9 trường hợp (64.3%) không phát hiện tổn thương mạch trên CLVT.



**Hình 1. Khối ung thư biểu mô tế bào gan vỡ có thoát thuốc trên phim CLVT
(BN Quách Đình T, 53 tuổi, mã bệnh án BNG00621016401)**

3.6. Đặc điểm hình ảnh chụp mạch số hóa xóa nền

Đặc điểm tổn thương trên hình ảnh DSA có 2 trường hợp (14.3%) có ổ giả phình, 10 trường hợp (71.4%) có hình ảnh ổ chảy máu

hoạt động, có 2 trường hợp (14.3%) không thấy tổn thương mạch và không có trường hợp nào có thông động tĩnh mạch.

3.7. Vật liệu can thiệp

Vật liệu nút mạch chủ yếu là dùng Lipiodol/ Doxoubicin có hoặc không kết hợp với Spongel 10/14 trường hợp (71.4%). Sử dụng Spongel đơn thuần 4 trường hợp (28.6%).

3.8. Hiệu quả sau can thiệp

Tỷ lệ nút mạch thành công về kỹ thuật là 100% (14/14 trường hợp), không có trường hợp nào nút mạch lần 2. Cả 14/14 bệnh nhân có huyết động ổn sau can thiệp, không có chảy máu tái phát. Số lượng máu truyền trung bình là 408ml.

Trong số các bệnh nhân nghiên cứu: Có 1/14 (7.2%) bệnh nhân tử vong trong vòng 1 tháng sau can thiệp do suy gan phổi hợp với viêm phổi nặng, 2/14 (14.3%) bệnh nhân tử vong trong vòng sáu tháng sau can thiệp trong đó 1 bệnh nhân có huyết khối hoàn toàn nhánh phải tĩnh mạch cửa, 1 bệnh nhân u kích thước lớn (122 x 161mm) kèm theo huyết khối nhánh phân thùy sau.

3.9. Biến chứng sau can thiệp



Không gặp các biến chứng sớm như tụ máu tại vị trí chọc mạch đùi, lóc tách thành động mạch chủ.

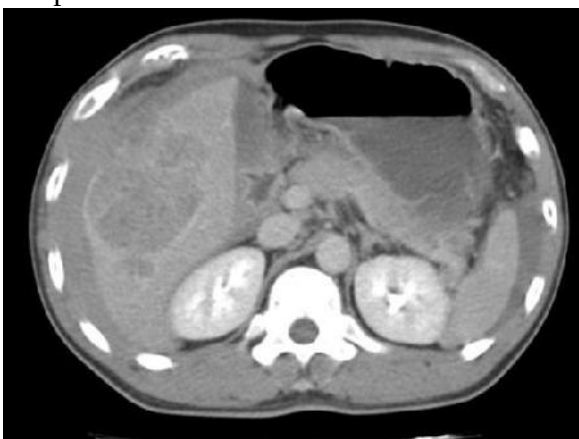
Hội chứng sau nút mạch: Đau bụng, sốt, tăng men gan gặp 14/14 bệnh nhân.

Không gặp biến chứng thuyên tắc động mạch phổi do dùng lipiodol sau nút mạch.

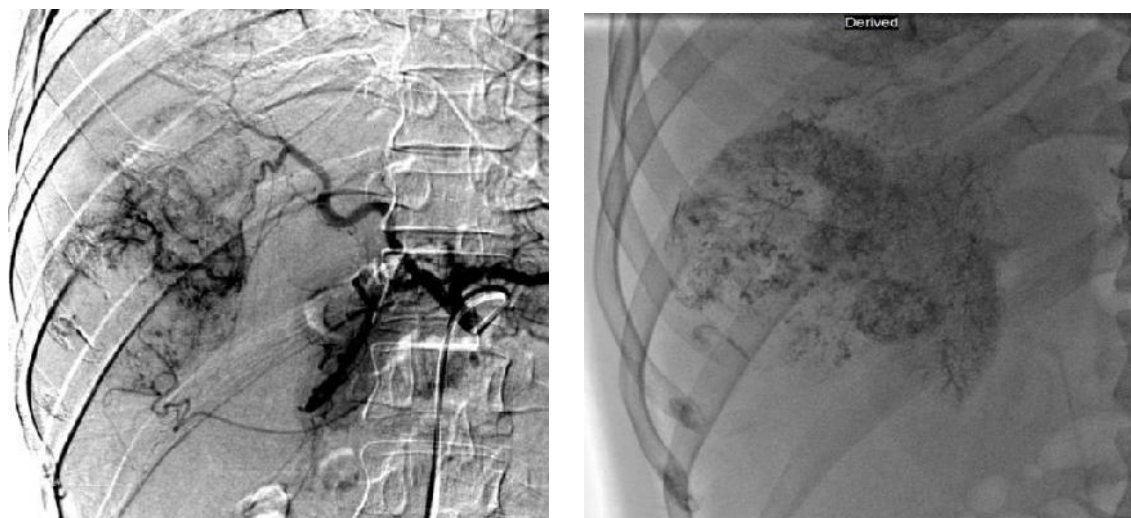
Không gặp biến chứng chảy máu tái phát hoặc áp xe gan sau nút mạch.

3.10. Ca lâm sàng

Bệnh nhân Trần Đức T, 42 tuổi, vào viện ngày 13/12/2020 với lý do đau tức hạ sườn phải. Bệnh nhân có tiền sử viêm gan virus B không điều trị, bệnh nhân vào viện trong tình trạng huyết động ổn định, huyết áp 100/60mmHg, mạch 95 lần/phút, số lượng hồng cầu 4.5T/l, Hb 125g/dl. Bệnh nhân được chụp CLVT phát hiện khối u gan phải kích thước 40x90mm vỡ thông ra ngoài bao gan, máu tụ dưới bao và trong khoang phúc mạc. Bệnh nhân được sử dụng vật liệu Lipiodol/ Doxorubicin để nút tắc.



Hình 2. Khối ung thư gan vỡ chảy máu (BN Trần Đức T, 42 tuổi, mã bệnh án BNG00620043749)



Hình 3. Hình chụp DSA và sau can thiệp (BN Trần Đức T, 42 tuổi, mã bệnh án BNG00620043749)

IV. BÀN LUẬN

Chụp cắt lớp vi tính là phương pháp chẩn đoán hình ảnh có giá trị cao trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan vỡ. Đặc điểm khối ung thư biểu mô tế bào gan điển hình là khối bất thuốc sớm thì động mạch, thải thuốc thì tĩnh mạch cửa và thì muộn. Khi khối u vỡ có thể dễ dàng phát hiện máu cục hoặc dịch máu ổ bụng. Tỷ lệ thấy được thoát thuốc trên chụp cắt lớp vi tính (21.4%) là khá thấp. Trên phim chụp mạch thấy được tỷ lệ thoát thuốc là 71.4%. Các trường hợp không thấy thoát thuốc trên phim chụp mạch cần dựa vào phim chụp cắt lớp vi tính đa dãy đầu dò có dựng hình mạch máu để xác định nhánh mạch máu thương tổn.

Biến chứng vỡ của ung thư biểu mô tế bào gan không thường gặp, việc lựa chọn vật liệu nút mạch cầm máu chưa có sự thống nhất. Theo Kung vật liệu nút mạch gồm

Spongel, Lipiodol và Coil dùng trong các trường hợp có thông động tĩnh mạch[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 71.4% trường hợp chúng tôi sử dụng Lipiodol/ Doxorubicin có hoặc không kết hợp với Spongel vừa cầm máu và kết hợp điều trị khối u cho bệnh nhân. Phương pháp này chỉ áp dụng cho bệnh nhân có chức năng gan còn tốt. Có 4 trường hợp (28.6%) chúng tôi sử dụng Spongel đơn thuần cho bệnh nhân có khối u lớn kèm huyết khối tĩnh mạch cửa để hạn chế biến chứng suy gan sau nút mạch.

Trong các bệnh nhân can thiệp có 14/14 bệnh nhân được nút tắc hoàn toàn các nhánh mạch tổn thương. Tình trạng huyết động của các bệnh nhân đều ổn định trong thời gian nằm viện. 4 bệnh nhân có biểu hiện sốc mất máu khi nhập viện đều có huyết động ổn định sau can thiệp, không có bệnh nhân nào chảy máu thì 2. Số lượng hồng cầu trước can

thiệt trung bình là 3.2T/l và 3.7T/l, nồng độ Hb trung bình trước và sau can thiệp là 101.4g/dl và 116.5g/dl sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ cầm máu cao cho thấy hiệu quả của nút mạch kiểm soát chảy máu u gan vỡ trong cấp cứu, điều này cũng được chứng minh trong nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài.

Các biến chứng sau nút mạch u gan hay gặp như suy gan, chảy máu tái phát. Suy gan là biến chứng nặng, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở các bệnh nhân vỡ u gan. Huyết khối tĩnh mạch cửa là yếu tố thuận lợi làm tăng tỷ lệ suy gan sau nút mạch. Trong nghiên cứu có 21.4% bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch cửa, trong đó có 14.3% bệnh nhân có huyết khối nhánh phải hoàn toàn. Mặc dù huyết khối tĩnh mạch cửa là chống chỉ định của nút mạch nhưng cần căn cứ vào tình trạng lâm sàng và vị trí huyết khối để lựa chọn chiến lược điều trị.

Huyết khối tĩnh mạch cửa trong ung thư biểu mô tế bào gan vỡ là yếu tố tiên lượng xấu. Theo nghiên cứu của Kung có 6 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan vỡ có huyết khối hoàn toàn thân chung tĩnh mạch cửa và được điều trị bảo tồn. Cả 6 bệnh nhân này đều tử vong (100%) trong vòng 30 ngày[4]. Vì vậy với các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan vỡ có huyết khối tĩnh mạch cửa chúng tôi vẫn tiến hành nút mạch cấp cứu và tiên lượng có biến chứng suy gan sau can thiệp. Có 1 trường hợp (7.3%) có suy gan và tử vong trong 30 ngày vì biến chứng suy gan và phối hợp với viêm phổi. Đây là bệnh nhân có khối u lớn kích thước 120 x 90mm, có

huyết khối hoàn toàn nhánh phải tĩnh mạch cửa được tiên lượng nặng từ trước can thiệp. Tỷ lệ tử vong sau 6 tháng trong nghiên cứu chúng tôi là 3/14 trường hợp (21.4%), đều là các bệnh nhân có khối u kích thước lớn, 2 trường hợp huyết khối hoàn toàn nhánh phải và một trường hợp có huyết khối nhánh phân thùy sau của tĩnh mạch cửa. Tỷ lệ này cao hơn một vài nghiên cứu, có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn và các bệnh nhân đến viện khi giai đoạn muộn, khối u kích thước lớn và có huyết khối tĩnh mạch cửa.

V. KẾT LUẬN

Nút mạch cầm máu là 1 trong những lựa chọn an toàn và hiệu quả trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan vỡ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Cancer Observatory. Globocan.** [Online] 2020. [Cited: 5 10, 2021.] <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
2. **Redvanly M P. and Fernandez R D** 1998 "Primary hepatic malignant neoplasms", Radiol Clin North Am 1998, Vol. 43. pp. 191-8.
3. **Ngan H, Tso W K, Lai C L.** 1998, "The role of hepatic arterial embolization in the treatment of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma". Clinical Radiology, Vol. 53, pp. 338-41.
4. **Kung C T, Liu B M,** 2008, "Transcatheter arterial embolization in the emergency department for hemodynamic instability due to ruptured hepatocellular carcinoma: analysis of 167 cases" American Journal of Roentgenology, Vol. 191, pp. 231-9.

GIÁ TRỊ CỦA ĐIỂM GALAD TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT TRÊN ĐỐI TƯỢNG VIÊM GAN, XƠ GAN

Nguyễn Thị Hoa Mai¹, Phạm Cẩm Phương¹, Mai Trọng Khoa¹,
Phạm Văn Thái¹, Nguyễn Quang Hùng¹, Nguyễn Thuận Lợi¹,
Võ Thị Thúy Quỳnh¹, Nguyễn Thành Trung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan trên đối tượng nguy cơ cao bằng điểm GALAD.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu trên các đối tượng có nguy cơ cao mắc ung thư gan nguyên phát tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 4 năm 2021.

Kết quả nghiên cứu: 26,2% bệnh nhân xơ gan do viêm gan B, viêm gan C; 73,8% bệnh nhân viêm gan virus không xơ gan hoặc xơ gan do các nguyên nhân khác. 136/572 bệnh nhân chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan (23,8%), Trung vị giá trị AFP; AFP-L3; PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG

là: 120,5ng/ml; 11,2%; 1233,0mAU/ml; cao hơn nhóm bệnh nhân không ung thư biểu mô tế bào gan là: 2,3ng/ml; 0%; 16mAU/ml ($p < 0,000$). Giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II tăng khi kích thước khối u tăng

($p < 0,001$). Giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II giai đoạn trung gian, muộn cao hơn bệnh giai đoạn sớm ($p < 0,000$). Giá trị AFP, PIVKA-II cao hơn ở nhóm có huyết khối tĩnh mạch cửa (p

$< 0,05$). Sử dụng thang điểm GALAD chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cho diện tích dưới đường cong tốt nhất so với xét nghiệm bộ 3 riêng lẻ với AUC = 0,94; độ nhạy 91,9%; độ đặc hiệu 81,7%.

Kết luận: Sử dụng thang điểm GALAD tăng tỷ lệ phát hiện ung thư biểu mô tế bào gan.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD.

SUMMARY

VALUE OF GALAD SCORE FOR PRIMARY LIVER CANCER DETECTION AMONG SUBJECTS WITH HEPATITIS, CIRRHOSIS

Objective: To evaluate the diagnostic value of GALAD score for hepatocellular carcinoma detection among high-risk subjects.

Patients and research methods: A prospective study was among high-risk subjects for primary liver cancer at Bach Mai Hospital from October 2019 to April 2021.

Results: 26.2% of patients had cirrhosis due to hepatitis B, hepatitis C; 73.8% of patients with viral hepatitis did not have cirrhosis or cirrhosis due to other causes. 136/572 patients were diagnosed with hepatocellular carcinoma (23.8%). Median AFP, AFP-L3 and PIVKA-II in the group of HCC patients were: 120.5ng/ml, 11.2% and 1233.0mAU/ml, respectively; these values is higher than the group of patients without hepatocellular carcinoma whose median AFP, AFP-L3 and PIVKA-II were 2.3ng/ml; 0%;

¹Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa Mai
Email: hoamai.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

16mAU/ml, respectively ($p < 0,000$). AFP, AFP-L3, PIVKA-II values increased with the growth of tumor size ($p < 0,001$). The values of AFP, AFP-L3, PIVKA-II in intermediate and late stage of HCC were higher than those in early stage ($p < 0,000$). AFP, PIVKA-II values were higher in the group with portal vein thrombosis ($p < 0,05$). With AUC = 0.94; sensitivity = 91.9% and specificity = 81.7%, the GALAD scale gave the best area under the curve compared with the single triple test in the diagnosis of HCC. Conclusion: Using the GALAD scale increases the detection rate of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, AFP, AFP-L3, PIVKA II, GALAD.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là loại ung thư phổ biến đứng thứ 6 trên thế giới và đứng thứ 3 trong các nguyên nhân gây tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, theo cơ quan ghi nhận ung thư quốc tế được công bố trên GLOBOCAN 2020, tỷ lệ mắc ung thư gan chuẩn theo tuổi ở nam giới đứng hàng thứ nhất, ở nữ giới đứng hàng thứ năm [1]. Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư phổ biến nhất chiếm 80 - 90% các trường hợp ung thư gan. Bệnh thường phát sinh trên nền tổn thương gan mạn tính thường là do viêm gan virus, rượu, nhiễm sắc tố sắt... nhất là khi gan đã bị xơ [2].

Việc khuyến cáo tầm soát phát hiện sớm ung thư gan ở nhóm đối tượng nguy cơ cao đã được nhiều tổ chức, hiệp hội trong lĩnh vực y tế khuyến cáo. Trên thế giới và đặc biệt trong 15 năm qua Nhật Bản đã sử dụng xét nghiệm AFP, AFP-L3 và PIVKA-II huyết thanh trong sàng lọc, chẩn đoán sớm ung thư gan từ đó mang lại hiệu quả cao

trong điều trị. Mô hình GALAD là một mô hình toán thống kê được sử dụng để đánh giá sự có mặt của UTBMTBG. GALAD được tính toán dựa trên 5 thông số, gồm ba dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và PIVKA-II cộng thêm với giới tính và tuổi. Sự kết hợp của các dấu ấn sinh học cho thấy giá trị trong phát hiện UTBMTG, đặc biệt khi kết hợp trong mô hình GALAD [3]. Nếu chỉ sử dụng xét nghiệm AFP để phát hiện sớm UTBMTBG thì chỉ đạt 40 - 69%, nhưng nếu phối hợp AFP, AFP-L3, PIVKA-II đặc biệt là thang điểm GALAD thì tỉ lệ này tăng lên là 85 - 95% [4], [5].

Tại Việt Nam việc sàng lọc, chẩn đoán, đặc biệt là chẩn đoán sớm ung thư gan còn hạn chế. Việc sử dụng bộ ba chỉ số PIVKA-II, AFP, AFP-L3 huyết thanh là rất cần thiết để bổ sung thêm phương pháp chẩn đoán bệnh ung thư gan nguyên phát. Tuy nhiên cho đến thời điểm hiện tại ở Việt Nam có rất ít công trình nghiên cứu vai trò bộ ba này kết hợp với siêu âm ổ bụng trong phát hiện ung thư gan. Từ những lí do trên chúng tôi tiến hành đề tài: “*Giá trị của điểm GALAD trong chẩn đoán ung thư gan nguyên phát trên đối tượng viêm gan, xơ gan*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các đối tượng có nguy cơ cao mắc ung thư gan nguyên phát tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 4 năm 2021.

- Đối tượng nguy cơ cao khi có 1 trong các tiêu chuẩn sau:

- + Mắc bệnh viêm gan B mạn tính.
- + Mắc bệnh viêm gan C mạn tính.
- + Xơ gan do viêm gan B, viêm gan C.
- + Xơ gan không do virus viêm gan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiên cứu.

Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân thuộc nhóm đối tượng có nguy cơ cao mắc ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát được tiến hành khám sàng lọc bao gồm: khai thác các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng đánh giá tình trạng viêm gan, chức năng gan, thực hiện xét nghiệm bộ ba chỉ số AFP, AFP-L3 và PIVKA-II sau đó được tiến hành siêu âm gan mật đánh giá. Khi trên siêu âm phát hiện nốt, khối u và/ hoặc xét nghiệm AFP tăng $\geq 20\text{ng/mL}$ và/ hoặc xét nghiệm AFP-L3 $\geq 10\%$ và/ hoặc xét nghiệm PIVKA II $\geq 40\text{mAU/ml}$ bệnh nhân được tiến hành chụp cắt lớp vi tính (CLVT) hoặc cộng hưởng từ (CHT) gan mật đánh giá vị trí khối u, kích thước khối u, tính chất khối u. Bệnh nhân được chẩn đoán là UTBMTBG nguyên phát theo hướng dẫn chẩn đoán ung thư gan nguyên phát của Bộ Y tế[3].

Mô hình GALAD là một mô hình toán thống kê được sử dụng để đánh giá sự có mặt của UTBMTBG. GALAD được tính toán dựa trên 5 thông số, gồm ba dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và DCP cộng thêm với giới tính (Gender) và tuổi (Age), sử dụng phương trình sau[6]:

$$Z = -10,08 + 0,09 \times \text{Tuổi} + 1,67 \times \text{Giới tính} + 2,34 \log_{10}(\text{AFP}) + 0,04 \times \text{AFP-L3} + 1,33 \times \log_{10}(\text{DCP})$$

Trong đó, giới tính nam = 1 và giới tính nữ = 0. Lấy số mũ (exponential) của yếu tố dự báo tuyến tính (Z), dự đoán UTBMTBG Pr (UTBMTBG) ở bệnh nhân (xếp từ 0 đến 1) được đánh giá bằng phương trình:

$$\text{Pr (UTBMTBG)} = \exp(Z) / (1 + \exp[Z])$$

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 cho các phân tích thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Phân nhóm đối tượng theo nguy cơ

Yếu tố nguy cơ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Viêm gan B	325	56,9
Viêm gan C	24	4,2
Viêm gan B và C	7	1,2
Xơ gan do viêm gan B	140	24,5
Xơ gan do viêm gan C	8	1,4
Xơ gan do viêm gan B và C	2	0,3
Xơ gan không do nhiễm virus	66	11,5
Tổng	572	100

Nhận xét:

Ở nhóm không có xơ gan, đa số bệnh nhân nhiễm viêm gan virus B chiếm 56,9%.

Ở nhóm xơ gan, đa số bệnh nhân xơ gan do nhiễm virus viêm gan B chiếm 24,5%.

Bảng 2. Tuổi, giới bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		UTBMTBG (n = 136)		Không UTBMTBG (n = 436)		p
		n	%	n	%	
Giới	Nam	126	92,6	306	70,2	0,000
	Nữ	10	7,4	130	29,8	
Tuổi	≤ 40	13	9,6	108	24,8	0,000
	41 – 55	35	25,7	189	43,3	
	56 – 70	70	51,5	110	25,2	
	>70	18	13,2	29	6,7	
	$\bar{X} \pm SD$	58,1 ± 11,4		49,9 ± 12,8		0,137

Nhận xét:

Có 136/572 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG (chiếm 23,8%). Bệnh nhân nam chiếm đa số ở cả hai nhóm ($p < 0,001$).

Độ tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG là $58,1 \pm 11,4$; độ tuổi trung bình của nhóm không ung thư là $49,9 \pm 12,8$ ($p = 0,137$).

Bảng 3. Nồng độ các chỉ số huyết học và đông máu, sinh hóa máu

Xét nghiệm	Không UTBMTBG	UTBMTBG	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
APTT (s)	$30,6 \pm 8,2$	$31,7 \pm 7,5$	0,364
PT%	$84,6 \pm 23,5$	$81,4 \pm 22,2$	0,312
INR	$1,3 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,2$	0,000
PLT (G/L)	$187,0 \pm 102,7$	$207 \pm 113,9$	0,163
GOT (U/L)	$115,7 \pm 303,1$	$114,0 \pm 136,6$	0,032
GPT (U/L)	$113,8 \pm 317,6$	$78,2 \pm 102,1$	0,001
Albumin (g/L)	$35,6 \pm 10,2$	$41,0 \pm 32,8$	0,36
BilirubinTP ($\mu\text{mol/L}$)	$39,3 \pm 84,8$	$34,8 \pm 63,1$	0,444

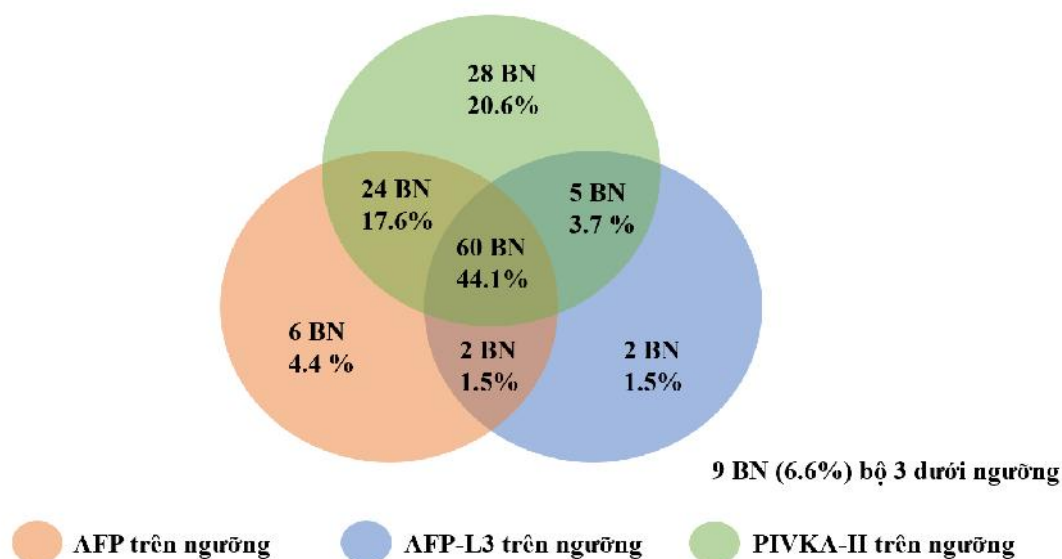
Nhận xét: Giá trị INR, GOT, GPT ở nhóm bệnh nhân không UTBMTBG cao hơn nhóm UTBMTBG có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của AFP, AFP-L3, PIVKA-II**4. Bảng 4. Giá trị AFP; AFP-L3%; PIVKA-II ở các nhóm bệnh nhân**

Xét nghiệm	Không UTBMTBG	UTBMTBG	p
	Trung vị (95% CI)	Trung vị (95% CI)	
AFP (ng/mL)	2,3 0,7 - 336,7	120,5 1,9 - 390869,5	0,000

AFP-L3 (%)	0,5 0 - 24,4	11,2 0 - 90,0	0,000
PIVKA-II (mAu/mL)	16,0 7,0 - 805,9	1233,0 11 - 572680,9	0,000

5. **Nhận xét:** Giá trị trung bình AFP; AFP-L3; PIVKA II ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm không ung thư rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân có các chỉ điểm ung thư tăng ở nhóm UTBMTBG

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân UTBMTBG có giá trị 3 chỉ điểm u đều tăng trên ngưỡng chiếm cao nhất 44,1%. Có 9 bệnh nhân (6,6%) UTBMTBG chỉ điểm u không tăng.

Bảng 5. Nồng độ AFP – L3, PIVKA II theo phân nhóm AFP

AFP (ng/mL)	AFP-L3 (%) Trung vị (95% CI)	PIVKA II (mAU/mL) Trung vị (95% CI)
AFP ≤20 (n = 44)	0,5 0 - 50,5	261,0 8,3 - 123173,3
20 < AFP < 400 (n = 43)	26,6 0 - 90,0	1360,0 20,2 - 864420,0
AFP ≥ 400 (n = 48)	23,7 0 - 90,5	9093,0 11,7 - 453057,5
p	0,000	0,000

Nhận xét: Giá trị trung vị của AFP-L3, PIVKA-II tăng theo giá trị AFP ($p < 0,001$). Có 44 BN UTBMTBG có tăng AFP-L3 và/ hoặc PIVKA-II mà không có tăng AFP.

Bảng 6. Giá trị trung vị AFP; AFP-L3; PIVKA II theo kích thước u

Kích thước u	AFP (ng/mL) Trung vị (95% CI)	AFP-L3 (%) Trung vị (95% CI)	PIVKA II (mAU/mL) Trung vị (95% CI)
u < 2cm	182,8 2,9 - 237563,5	4,8 0 - 90,4	93,0 10,0 - 207733,0
2 – 5cm	55,3 1,6 - 69741,1	7,4 0 - 86,3	293,5 9,4 - 864420,0
> 5cm	295,3 2,1 - 978964,4	24,5 0 - 91,0	8410,0 15,8 - 506875,8
p	0,009	0,016	0,000

Nhận xét: Giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II tăng khi kích thước khối u tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 7. Nồng độ AFP, AFP – L3, PIVKA II theo tính chất huyết khối

Tính chất huyết khối	AFP (ng/mL) Trung vị (95% CI)	AFP-L3 (%) Trung vị (95% CI)	PIVKA II (mAU/mL) Trung vị (95% CI)
Có huyết khối (n = 39)	514,1 2,5 - 448290,0	19,2 0 - 89,4	9339,0 14 - 864420
Không có huyết khối (n = 97)	92,7 1,7 - 492844,3	7,9 0 - 90,6	502,0 10,5 - 321570,0
p	0,001	0,068	0,000

Nhận xét: Trung vị của AFP, PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa. ($p = 0,001$).

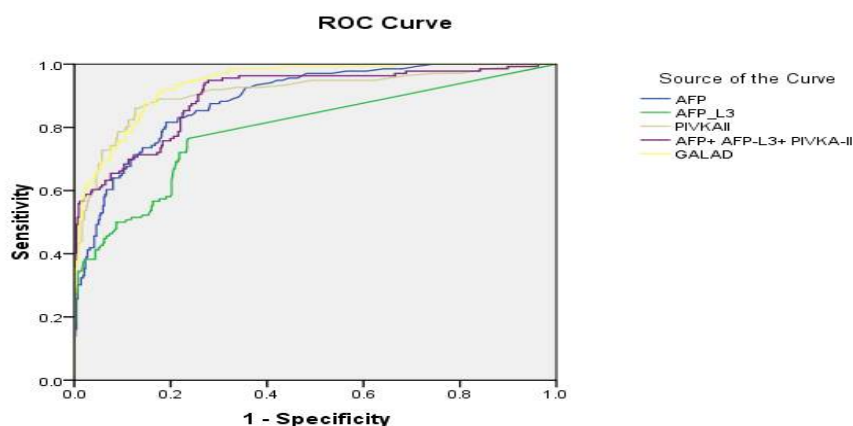
Trung vị của AFP-L3 ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa cao hơn nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 8. Giá trị trung vị AFP, AFP-L3 và PIVKA-II theo giai đoạn UTBMTBG

Xét nghiệm		BCLC 0 và A (n = 40)	BCLC B, C, D (n = 96)	P
AFP (ng/mL)	Trung vị (95% CI)	12,3 1,5 - 1680,1	296,2 2,7 - 633649,3	0,000
AFP-L3 (%)	Trung vị (95% CI)	2,1 0 - 51	21,3 0 - 90,6	0,000
PIVKA-II (mAu/mL)	Trung vị (95% CI)	136,0 8,1 - 72547,7	6600,5 12,3 - 774099,0	0,000

Nhận xét: Giá trị trung vị của 3 chỉ điểm AFP, AFP-L3, PIVKA-II ở nhóm UTBMTBG giai đoạn sớm thấp hơn nhóm UTBMTBG giai đoạn trung bình và muộn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của thang điểm GALAD



Đồ thị 2. Đường cong AUROC AFP; AFP-L3%; PIVKA II; GALAD chẩn đoán UTBMTBG

Bảng 9. Diện tích dưới đường cong, độ nhạy độ đặc hiệu bộ 3 chỉ điểm u, GALAD trong chẩn đoán UTBMTBG

Dấu ấn	Ngưỡng cắt	AUROC	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %
AFP (ng/mL)	7,1	0,888	81,6	81
AFP-L3 (%)	0,25	0,794	76,5	76,4
PIVKA-II (mAu/mL)	41,5	0,911	86	87,4
Bộ 3		0,90	94,9	72,2
GALAD	1,13	0,94	91,9	81,7

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong AUC của AFP là 0,888. Tại điểm cắt 7,1ng/mL cho độ nhạy 81,6%, độ đặc hiệu 81%.

- Diện tích dưới đường cong AUC của AFP-L3 là 0,794. Tại điểm cắt 2,5% cho độ nhạy 76,5%, độ đặc hiệu 76,4%.

- Diện tích dưới đường cong AUC của PIVKA II là 0,911. Tại điểm cắt 41,5mAu/mL cho độ nhạy 86%, độ đặc hiệu 87,4%.

- Diện tích dưới đường cong AUC kết hợp 3 chỉ điểm là 0,9; độ nhạy 94,9%, độ đặc hiệu 72,2%.

- Diện tích dưới đường cong AUC của GALAD là 0,94. Tại điểm cắt 1,13 cho độ nhạy 91,9%, độ đặc hiệu 81,7%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 572 đối tượng nguy cơ cao mắc ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát được sàng lọc tại Bệnh viện Bạch Mai. 26,2% bệnh nhân xơ gan do viêm gan B, viêm gan C; 73,8% bệnh nhân viêm gan virus không xơ gan hoặc xơ gan do các nguyên nhân khác. Có 136 bệnh nhân (chiếm 23,8%) được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan (tỷ lệ nam giới chiếm 92,6%). Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nhóm bệnh nhân UTBMTBG và nhóm còn lại. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị trung vị của AFP; AFP-L3, PIVKA II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG lần lượt là: 120,5 (1,9 - 390869,5)ng/ml; 11,2 (0 - 90,0)% và 1233 (11 -

572680,9)mAU/ml, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không ung thư là: 2,3 (0,7 - 336,7)ng/ml; 0 (0-24,4)% và 16 (7,0-805,9)mAU/ml ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Park và cs[7] cũng cho thấy trung vị của AFP, AFP-L3 và PIVKA II của nhóm bệnh nhân UTBMTBG cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm xơ gan ($p < 0,001$).

Đánh giá mối tương quan giữa giá trị AFP, AFP-L3 và PIVKA II với kích thước khối u, chúng tôi nhận thấy giá trị AFP, AFP-L3, PIVKA-II tăng khi kích thước khối u tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trung vị của AFP, PIVKA-II ở nhóm bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có huyết khối tĩnh mạch cửa ($p = 0,001$), tuy nhiên, giá trị AFP-L3 không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy giá trị trung vị của 3 chỉ điểm AFP, AFP-L3, PIVKA-II ở nhóm UTBMTBG giai đoạn sớm thấp hơn nhóm UTBMTBG giai đoạn trung bình và muộn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Yamamoto K., và cộng sự khi nghiên cứu 96 bệnh nhân UTBMTBG, nồng độ trung bình AFP ở nhóm có kích thước u dưới 2cm thấp hơn nồng độ trung bình u có kích thước từ 2 - 5cm và cũng thấp hơn u có kích thước lớn hơn 5cm với các nồng độ 5 (3 - 32)ng/mL; 7 (4 - 384)ng/mL và 17,5 (5,3 - 811,3)ng/mL[8]. Tác giả Fei Xu và cộng sự cho thấy giá trị PIVKA tăng cao là yếu tố nguy cơ độc lập có giá trị tiên đoán mạnh khả năng có huyết khối tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân UTBMTBG[9].

Việc khuyến cáo tầm soát phát hiện sớm ung thư gan đã được nhiều tổ chức, hiệp hội trong lĩnh vực y tế khuyến cáo. Khuyến cáo về chẩn đoán UTBMTBG của Hội Gan Mật

Hoa Kỳ (AASLD) và Hội Gan Mật Châu Âu (EASL) về cơ bản là tương tự nhau. Các khuyến cáo này đều chỉ sử dụng siêu âm để sàng lọc mà không sử dụng các dấu ấn ung thư gan. Khuyến cáo của Hội Gan Mật Nhật Bản sử dụng siêu âm ổ bụng và đo lường các dấu ấn ung thư AFP, AFP-L3, PIVKA-II. Tại Nhật Bản, hiện nay 60 - 65% bệnh nhân UTBMTBG nguyên phát được phát hiện ở giai đoạn sớm, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân UTBMTBG đạt 42,7%. Trong khi đó, tại Mỹ tỉ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm và tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt lần lượt là 17% và 11 - 15%[10].

Diện tích dưới đường cong PIVKA-II trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan ở nghiên cứu chúng tôi là 0,911 cao hơn so với AFP và AFP-L3 trong chẩn đoán UTBMTBG khi sử dụng các dấu ấn riêng rẽ ($p < 0,05$). Giá trị điểm cắt tối ưu của AFP, AFP-L3 và PIVKA II lần lượt là 7,1ng/mL; 2,5% và 41,5mAu/mL. Sử dụng mô hình hồi quy logistic, AUC kết hợp 3 dấu ấn trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan là 0,9. Sử dụng điểm GALAD chẩn đoán, chúng tôi ghi nhận diện tích dưới đường cong AUC là cao hơn so với các chỉ điểm đơn lẻ với giá trị 0,94; độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 91,9% và 81,7%. Nghiên cứu của Caviglia G.P. và cộng sự trên 54 bệnh nhân UTBMTBG và 44 bệnh nhân xơ gan, viêm gan cho thấy diện tích dưới đường cong AUC của AFP, AFP-L3, PIVKA II lần lượt là 0,891; 0,867; 0,870 với điểm cắt AFP 5,3ng/mL; AFP-L3 1% và PIVKA-II 0,4ng/mL. Khi kết hợp cả 3 chỉ điểm chẩn đoán bệnh cho diện tích AUC là 0,947.

Diện tích dưới đường cong khi sử dụng điểm GALAD chẩn đoán là tốt nhất với giá trị 0,976 với độ nhạy 96,3% và độ đặc hiệu 84,1%[11]. Theo nghiên cứu của Berhane và

cộng sự, sử dụng điểm GALAD chẩn đoán cho diện tích dưới đường cong AUC chẩn đoán UTBMTBG là cao nhất so với các dấu ấn riêng lẻ với giá trị lần lượt ở nhóm người Anh, Nhật Bản, Đức lần lượt là: 0,97; 0,93; 0,94[6]. Tác giả Yang và cộng sự nghiên cứu trên 111 bệnh nhân UTBMTBG và 180 bệnh nhân xơ gan, viêm gan B cho kết quả giá trị diện tích dưới đường cong ROC của điểm GALAD chẩn đoán bệnh là 0,95 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với AUC của siêu âm là 0,82 ($p < 0,01$)[12].

V. KẾT LUẬN

Sử dụng điểm GALAD chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan cho diện tích dưới đường cong tốt nhất so với xét nghiệm bộ 3 riêng lẻ với AUC = 0,94 tại điểm cắt 1,13; độ nhạy 91,9%; độ đặc hiệu 81,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer** today.
<<http://gco.iarc.fr/today/home>>, accessed: 16/05/2021.
2. **Galle P.R., Forner A., Llovet J.M. và cộng sự.** (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69 (1), 182–236.
3. **Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa** hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu, 2020, Nhà xuất bản Y học.
4. **Zhang B. và Yang B.** (1999). Combined α fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen*, 6(2), 108–110.
5. **Lim T.S., Kim D.Y., Han K.-H. và cộng sự.** (2016). Combined use of AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(3), 344–353.
6. **Berhane S., Toyoda H., Tada T. và cộng sự.** (2016). Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(6), 875–886.e6.
7. **Park S., Jang J., Jeong S.W. và cộng sự.** (2017). Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine*, 96, e5811.
8. **Yamamoto K., Imamura H., Matsuyama Y. và cộng sự.** (2010). AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of UTBMTBG. *J Gastroenterol*, 45(12), 1272–1282.
9. **Xu F., Zhang L., He W. và cộng sự.** (2021). The Diagnostic Value of Serum PIVKA-II Alone or in Combination with AFP in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients. *Dis Markers*, 2021, 8868370.
10. **Kudo M.** (2018). Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan as a World-Leading Model. *LIC*, 7(2), 134–147.
11. **Caviglia G.P., Abate M.L., Petrini E. và cộng sự.** (2016). Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection. *Hepatol Res*, 46(3), E130–135.
12. **Yang J.D., Addissie B.D., Mara K.C. và cộng sự.** (2019). GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 28(3), 531–538.

NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA ^{18}F FDG-PET/CT TRONG CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN UNG THƯ DẠ DÀY

Nguyễn Kim Lư¹, Nguyễn Hải Nguyên¹,
Ngô Văn Đàn¹, Ngô Vĩnh Điệp¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu vai trò của ^{18}F FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn của bệnh nhân ung thư dạ dày.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, phân tích mô tả trên 36 bệnh nhân ung thư dạ dày được chụp ^{18}F FDG-PET/CT mới phát hiện tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 03/2021 – tháng 08/2022, trong đó có 28 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật sau chụp ^{18}F FDG-PET/CT mà chưa trải qua biện pháp điều trị đặc hiệu nào.

Kết quả: ^{18}F FDG-PET/CT phát hiện được 94.44% tổn thương u nguyên phát tại dạ dày, ^{18}F FDG-PET/CT chẩn đoán chính xác giai đoạn T ở 78.57%, thấp hơn so với CLVT với 82.14%, chẩn đoán chính xác giai đoạn N ở 67.86%, cao hơn so với CLVT với 60.71%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của ^{18}F FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn N lần lượt là: 62.5%; 75%; 76.92% và 60%.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, ^{18}F FDG - PET/CT, SUVmax.

SUMMARY

THE ROLE OF PET/CT IN THE STAGING IN STOMACH CANCER

¹Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Kim Lư

Email: kim.luu.k71@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Objectives: To study the role of ^{18}F FDG-PET/CT in the staging of patients with stomach cancer.

Methods: Retrospective study, descriptive analysis on 36 stomach cancer patients who were newly detected taken ^{18}F FDG-PET/CT at Military Hospital 103 from March 2021 to August 2022, including 28 patients were indicated for surgery after ^{18}F FDG-PET/CT scan without any specific treatment.

Results: ^{18}F FDG-PET/CT detected 94.44% of primary tumor lesions in the stomach, ^{18}F FDG-PET/CT accurately diagnosed stage T at 78.57%, lower than CT with 82.14%. N segment at 67.86%, higher than CT with 60.71%. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of ^{18}F FDG-PET/CT in the diagnosis of stage N are: 62.5%; 75%; 76.92% and 60%.

Keywords: Stomach cancer, ^{18}F FDG - PET/CT, SUVmax.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong 4 loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo thống kê UTDD chiếm 10% các loại ung thư nói chung và chiếm khoảng 60 - 70% các loại ung thư đường tiêu hóa[1]. UTDD có tỷ lệ mắc cao nhất ở Nhật Bản, Hàn Quốc, tiếp đến là Đông Nam Á. Việt Nam có tỷ lệ mắc cao hơn tỷ lệ trung bình trên thế giới. Tỷ lệ mắc UTDD ở nam giới cao gấp hai lần so với nữ giới[2].

Đánh giá khối u nguyên phát và giai đoạn bệnh UTDD dựa vào khám lâm sàng, chụp XQ, siêu âm, MRI, CT, xạ hình xương, nội soi dạ dày... Đây là những phương pháp chẩn đoán thông thường, đã đóng góp rất nhiều cho việc chẩn đoán giai đoạn nhưng giá trị chẩn đoán còn hạn chế. Chụp PET/CT sử dụng 18FDG vừa ghi hình giải phẫu, vừa ghi hình chuyển hóa tổn thương, có độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao hơn. PET/CT giúp xác định giai đoạn bệnh chính xác hơn giúp người thầy thuốc quyết định chiến lược điều trị đúng và nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân. Trên thế giới PET/CT đã chứng minh được vai trò trong chẩn đoán giai đoạn ung thư dạ dày, tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu về vai trò của PET/CT trong đánh giá giai đoạn của ung thư dạ dày. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “Đánh giá vai trò của 18FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn của bệnh nhân ung thư dạ dày”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 bệnh nhân UTDD mới phát hiện, được chụp 18FDG-PET/CT toàn thân đánh giá giai đoạn bệnh tại khoa Y học hạt nhân - Trung tâm CDHA Bệnh viện Quân Y 103, trong thời gian từ 03/2021- 08/2022 trong đó có 28 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật sau chụp PET/CT mà chưa trải qua biện pháp điều trị đặc hiệu nào.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán xác định UTDD bằng mô bệnh học chưa được điều trị đặc hiệu.

Được chỉ định chụp 18FDG-PET/CT và các phương pháp chẩn đoán giai đoạn UTDD thông thường (CLVT toàn thân có tiêm thuốc

cản quang, MRI sọ não, XHX, nội soi dạ dày...).

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mang thai, cho con bú, có bệnh nặng kết hợp: Suy tim, suy thận...

Bệnh nhân có glucose máu $\geq 8,0\text{mmol/L}$. Không uống Metformin trong 48 giờ

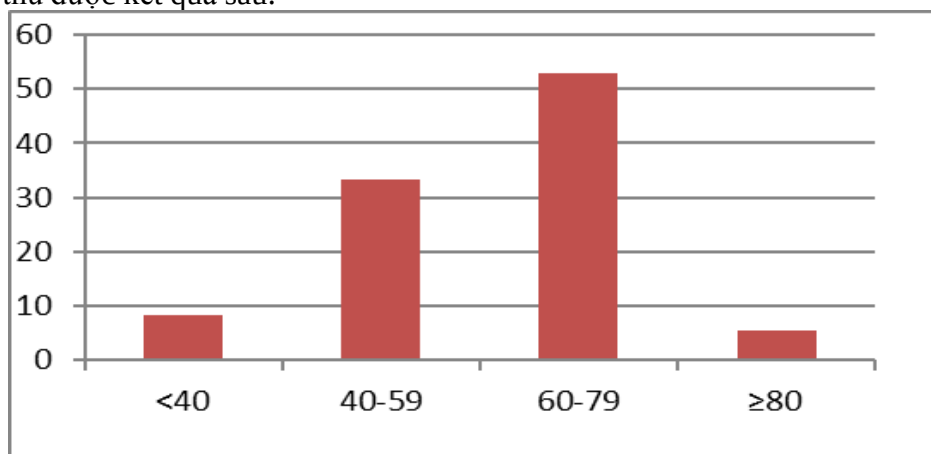
2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

- Cách thức tiến hành: Tất cả BN được làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh thông thường như CLVT toàn thân có tiêm thuốc cản quang, siêu âm, X quang ngực, xét nghiệm huyết thanh, xạ hình xương, nội soi dạ dày, MRI sọ não... Bệnh nhân được chụp 18FDG-PET/CT toàn thân tại các thời điểm trước điều trị. Quy trình kỹ thuật chụp PET/CT theo hướng dẫn của Hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2010[3]. Thuốc phóng xạ 18FDG được sản xuất tại Trung tâm Cyclotron, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Chụp PET/CT bằng máy PET/CT Discovery LightSpeed của hãng GE tại Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Quân Y 103. Quy trình kỹ thuật chụp 18FDG-PET/CT: BN nhịn ăn 6 giờ, uống nước lọc và được kiểm tra glucose máu trước tiêm 18FDG không được vượt quá $11,1\text{mmol/L}$. Tiêm tĩnh mạch 18F - FDG với liều $0,14 - 0,15\text{mCi/kg}$. BN nằm trong phòng chờ nghỉ ngơi, sau 60 phút chụp CT định hướng và chụp CT liều thấp từ nền sọ đến giữa đùi. Chụp PET toàn thân với tốc độ 2,5 phút/bed. Kết quả 18FDG - PET/CT được phân tích và nhất trí bởi hai bác sỹ Y học hạt nhân. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 36 BN ung thư phổi không tế bào nhỏ, trong đó có 28 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật sau chụp PET/CT mà chưa trải qua biện pháp điều trị đặc hiệu nào, trong đó có 29 bệnh nhân nam (80,56%) và 7 bệnh nhân nữ (19,44%), tỉ lệ nam/ nữ là ~ 4,14:1 chúng tôi thu được kết quả sau:



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Trong số tất cả 36 bệnh nhân trong nghiên cứu, tuổi trung bình là $61,61 \pm 11,89$. Trong đó độ tuổi 60 - 79 gặp nhiều nhất chiếm 52,78%.

Bảng 1. Phân loại theo Lauren

Typ mô bệnh học	n	%
Typ ruột	30	83,33
Typ lan tỏa	6	16,67
Tổng	36	100

Nhận xét: Typ ruột gặp nhiều nhất chiếm 83,33%, typ lan tỏa ít gặp chiếm 16,67%.

Bảng 2. Giá trị SUVmax u nguyên phát theo giai đoạn T

Giai đoạn T	Số BN(n)	Giá trị SUVmax trung bình	p
T1 (1)	1	7,8	$p_{1,2,3,4} > 0,05$
T2 (2)	8	$9,21 \pm 8,22$	
T3 (3)	6	$11,78 \pm 7,76$	
T4 (4)	19	$12,69 \pm 8,78$	
Tổng	34	$11,57 \pm 8,25$	

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị SUVmax theo giai đoạn T.

Bảng 3. Giá trị SUVmax hạch vùng theo giai đoạn N

Giai đoạn N	N	Tỉ lệ %	Giá trị SUVmax trung bình	p
N0	17	47,22	0	$p_{1,2,3} > 0,05$
N1 (1)	4	11,11	$3,5 \pm 1,12$	
N2 (2)	5	13,89	$6 \pm 7,06$	
N3 (3)	10	27,78	$7,52 \pm 4,64$	
Tổng	19	100	$3,31 \pm 4,77$	

Nhận xét: Giai đoạn N0 gặp nhiều nhất chiếm tỉ lệ 47,22%. Giai đoạn N1 gặp ít nhất chiếm tỉ lệ 11,11%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giá trị SUVmax với giai đoạn N.

Bảng 4. Giá trị SUVmax trung bình của tổn thương di căn xa theo vị trí

Đặc điểm		Tổn thương di căn xa		
		Số lượng BN	Tỉ lệ (%)	SUVmax cao nhất trung bình
Vị trí cơ quan di căn	Gan	5	13,89	10,32 ± 3,63
	Phổi - MP	1	2,78	13,3
	Xương	1	2,78	9,3
	Hạch trung thất	1	2,78	5,4
	Phúc mạc	1	2,78	19
	> 2 vị trí	2	5,56	
Tổng		7 BN (9 vị trí)		10,96 ± 4,45

Nhận xét: Có tất cả 9 cơ quan ở 7 bệnh nhân trong số 36 bệnh nhân nghiên cứu có tổn thương di căn xa trên hình ảnh 18FDG-PET/CT, với SUVmax cao nhất trung bình là 10,96 ± 4,45. Gan là vị trí hay gặp di căn xa nhất với tỉ lệ 13,89%. Có 2 bệnh nhân có di căn xa ở 2 cơ quan (5,56%).

Bảng 5. Giá trị SUVmax khối u theo nhóm bệnh nhân M0 và M1

Giai đoạn	N	Giá trị SUVmax trung bình khối u	p
M0	27	10,69 ± 8,2	p > 0,05
M1	7	14,97 ± 8,12	
Tổng	34	11,57 ± 8,25	

Nhận xét: Giá trị SUVmax trung bình khối u ở nhóm bệnh nhân M1 cao hơn ở nhóm bệnh nhân M0. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Bảng 6. So sánh độ chính xác trong chẩn đoán giai đoạn T giữa CLVT và 18FDG-PET/CT

MBH sau PT		T1	T2	T3	T4	Tổng	Thay đổi
Trước phẫu thuật							
Phương pháp thông thường	Tx	0	1	1	0	2	2
	T1	2	0	0	0	2	0
	T2	1	3	2	0	6	3
	T3	0	0	5	0	5	0
	T4	0	0	0	13	13	0
	Tổng	3	4	8	13	28	5
	CD đúng	2	3	5	13	23	Độ chính xác = 23/28 = 82,14%
18FDG-PET/CT	Tx	1	1	0	0	2	2
	T1	1	0	0	0	1	0
	T2	1	3	3	0	7	4
	T3	0	0	5	0	5	0

	T4	0	0	0	13	13	0
	Tổng	3	4	8	13	28	6
	CD đúng	1	3	5	13	22	Độ chính xác = $22/28 = 78,57\%$

Nhận xét: Đối chiếu kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật cho thấy chẩn đoán giai đoạn T bằng 18FDG-PET/CT chính xác ở 78.57%. Trong khi đó, CLVT chẩn đoán giai đoạn T chính xác ở 82.14%.

Bảng 7. So sánh độ chính xác trong chẩn đoán giai đoạn N giữa CLVT và 18FDG-PET/CT

MBH sau PT		N0	N1	N2	N3	Tổng	Thay đổi
Trước phẫu thuật							
Phương pháp thông thường	N0	10	3	4	0	17	7
	N1	2	1	0	2	5	4
	N2	0	0	1	0	1	0
	N3	0	0	0	5	5	0
	Tổng	12	4	5	7	28	11
	CD đúng	10	1	1	5	17	Độ chính xác = $17/28 = 60,71\%$
18FDG-PET/CT	N0	9	3	3	0	15	6
	N1	1	1	0	0	2	1
	N2	1	0	2	0	3	1
	N3	1	0	0	7	8	1
	Tổng	12	4	5	7	28	9
	CD đúng	9	1	2	7	19	Độ chính xác = $19/28 = 67,86\%$

Nhận xét: Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật cho thấy chẩn đoán giai đoạn N bằng 18FDG-PET/CT chính xác ở 67.86%, với 3 bệnh nhân hạ giai đoạn N, từ N1, N2, N3 xuống N0 và 3 bệnh nhân tăng giai đoạn từ N0 lên N1, 3 bệnh nhân từ N0 lên N2. Trong khi đó, các phương pháp thông thường chẩn đoán giai đoạn N chính xác ở 60,71%, với 9 bệnh nhân tăng giai đoạn (N0 lên N1 và N2, N1 lên N2) và 2 bệnh nhân hạ giai đoạn N (N1 xuống N0).

Bảng 8. Vai trò chẩn đoán giai đoạn N trên 18FDG-PET/CT

MBH sau phẫu thuật	N (-)	N (+)	Tổng
18FDG PET/CT			
N (-)	9	6	15
N (+)	3	10	13
Tổng	12	16	28

Nhận xét: Độ nhạy và độ đặc hiệu của 18FDG PET/CT trong chẩn đoán di căn hạch vùng là 62,5% (10/16 bệnh nhân) và 75% (9/12), tương ứng. Giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính của 18FDG-PET/CT lần lượt là 76,92% (10/13 bệnh nhân) và 60% (9/15 bệnh nhân).

Bảng 9. Phân giai đoạn bệnh dựa trên các phương pháp thông thường và trên 18FDG-PET/CT

Giai đoạn	PP thông thường (n = 36)	18FDG PET/CT (n = 36)	Thay đổi
Không xác định	2	2	0
I	8	6	2
II	9	9	0
III	8	12	4
IV	9	7	2

Nhận xét: Phân loại giai đoạn bệnh giữa 18FDG-PET/CT và các phương pháp thông thường có một số sự khác nhau, tuy nhiên số lượng bệnh nhân trong mỗi giai đoạn thay đổi không nhiều.

IV. BÀN LUẬN

Khả năng phát hiện tổn thương u nguyên phát tại dạ dày của 18FDG-PET/CT trong nghiên cứu của chúng tôi là 94,44%. Có 2 bệnh nhân ung thư dạ dày không phát hiện thấy tổn thương nguyên phát trên hình ảnh 18FDG-PET/CT. Nghiên cứu của Saadet Atay-Rosentha năm 2012 chỉ ra độ nhạy của 18FDG-PET/CT trong phát hiện u nguyên phát tại dạ dày dao động từ 58% đến 94%[4]. Nghiên cứu của Corinna Altini năm 2015 trên 45 bệnh nhân nhận thấy độ nhạy trong chẩn đoán u nguyên phát là 92,11%[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đã có một số sự khác nhau về xếp loại giai đoạn bệnh trước và sau khi chụp 18FDG-PET/CT. Tuy nhiên số lượng bệnh nhân trong mỗi giai đoạn bệnh thay đổi không nhiều.

Trong số 36 bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu, có 28 bệnh nhân được phẫu thuật sau khi chụp 18FDG-PET/CT. Trong đó, toàn bộ 28 bệnh nhân được xác định giai đoạn T, N. Phẫu thuật loại bỏ khối u nguyên phát không được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân có chẩn đoán di căn xa và cũng không thể đánh giá tổn thương di căn xa ở các cơ quan khác ngoài ổ bụng.

Kết quả sau phẫu thuật cho thấy, 18FDG-PET/CT đã chẩn đoán chính xác giai đoạn

của khối u nguyên phát ở 22/28 bệnh nhân, với độ chính xác là 78,57%, thấp hơn so với độ chính xác là 82,14% của các phương pháp thông thường. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. 18FDG-PET/CT đã chẩn đoán sai giai đoạn T ở 5 bệnh nhân, trong đó có 2 bệnh nhân âm tính giả trên 18FDG-PET/CT như đã trình bày ở trên và 1 bệnh nhân được 18FD-PET/CT đánh giá quá mức ở giai đoạn T2, so với giai đoạn T1 thực tế của khối u, 3 bệnh nhân đánh giá thấp giai đoạn T2 so với giai đoạn T3 thực tế của khối u. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Corinna Altini năm 2015 trên 45 bệnh nhân thấy độ chính xác của CECT trong chẩn đoán giai đoạn T cao hơn so với 18FDG-PET/CT (86,66% so với 82,22%)[5]. Như vậy, vấn đề chẩn đoán sai giai đoạn chủ yếu gặp ở giai đoạn T2-3 và T1-T2. Điều này có thể giải thích là do độ phân giải của CLVT liều thấp và không sử dụng thuốc cản quang trong quy trình chụp 18FDG-PET/CT đã gây nhầm lẫn trong việc xác định tổn thương ác tính đã xâm lấn mô liên kết dưới thanh mạc (T3) hay chỉ mới xâm lấn qua lớp cơ (T2), trong khi đó MRI và CECT sẽ giúp phân biệt tốt hơn. Có thể vấn đề này sẽ được cải thiện nếu thêm vào quy trình chụp PET/CT việc sử dụng thuốc cản quang trong chụp CLVT, và

cần những nghiên cứu mới để so sánh hiệu quả trong đánh giá giai đoạn khối u nguyên phát ở dạ dày giữa hai quy trình.

Trong số 28 bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh đánh giá hạch vùng di căn sau phẫu thuật, có 19 bệnh nhân mà 18FDG-PET/CT đã chẩn đoán đúng giai đoạn N, tỉ lệ 67,86%, cao hơn so với độ chính xác là 60,71% của các phương tiện thông thường. Có 9 bệnh nhân đã đánh giá sai giai đoạn N trên 18FDG-PET/CT, trong đó có 6 bệnh nhân có giai đoạn N thực tế tăng (3 bệnh nhân từ N0 lên N1 và 3 bệnh nhân từ N0 lên N2) và 3 bệnh nhân giảm giai đoạn N thực tế (1 bệnh nhân từ N1 về N0, 1 bệnh nhân từ N2 về N0 và 1 bệnh nhân từ N3 về N0) sau khi có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của Corinna Altini năm 2015 trên 45 bệnh nhân thấy độ chính xác trong chẩn đoán giai đoạn N của 18FDG-PET/CT là 75,55% cao hơn so với CT là 66,66%[5].

Thông qua các nghiên cứu chúng ta đều nhận thấy 18FDG-PET/CT trong chẩn đoán hạch vùng di căn đều có độ nhạy thấp và độ đặc hiệu cao, lý do cho độ nhạy thấp của 18FDG-PET/CT là loại mô học của khối u nguyên phát và kích thước của các hạch bạch huyết di căn có thể nhỏ hơn 3mm(22,35). Mặc dù độ nhạy thấp, 18FDG-PET/CT thường cho thấy độ đặc hiệu cao hơn hầu hết các phương thức hình ảnh khác, bao gồm cả CECT vì 18FDG-PET/CT chẩn đoán di căn hạch bạch huyết bằng cách sử dụng chuyển hóa glucose hơn là thay đổi kích thước[6]. Một báo cáo đối với 18FDG-PET/CT là việc phát hiện các hạch bạch huyết quanh dạ dày khó phân biệt vì hiệu ứng thể tích phóng xạ do khối u nguyên phát gần đó tạo ra[7].

V. KẾT LUẬN

18FDG-PET/CT phát hiện được 94.44% tổn thương u nguyên phát tại dạ dày,

18FDG-PET/CT chẩn đoán chính xác giai đoạn T ở 78.57%, thấp hơn so với CLVT với 82.14%, chẩn đoán chính xác giai đoạn N ở 67.86%, cao hơn so với CLVT với 60.71%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của 18FDG-PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn N lần lượt là: 62.5%; 75%; 76.92% và 60%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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. **Jiang M., Wang X., Shan X., et al.** (2019) "Value of multi-slice spiral computed tomography in the diagnosis of metastatic lymph nodes and N-stage of gastric cancer", *Journal of International Medical Research.*, 47(1):281-292. .
3. **Boellaard R., O'Doherty M.J., Weber W.A. et al.** (2010). FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(1), 181–200.
4. **Atay-Rosenthal S., Wahl R.L., và Fishman E.K.** (2012). PET/CT findings in gastric cancer: potential advantages and current limitations. *Imaging in Medicine*, 4(2), 241–250.
5. **Altini C., Asabella A.N., Palo A.D. và cộng sự.** (2015). 18F-FDG PET/CT Role in Staging of Gastric Carcinomas: Comparison with Conventional Contrast Enhancement Computed Tomography. *Medicine*, 94(20).
6. **Wu CX, Zhu ZH.** Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014; 20:4574–4585.
7. **Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al.** Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383–2390.

GIÁ TRỊ CỦA CẮT LỚP VI TÍNH 64 DÂY TRONG ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN TẠI CHỖ UNG THƯ DẠ DÀY

Nguyễn Văn Đàn¹, Phùng Anh Tuấn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định giá trị của chụp cắt lớp vi tính (CLVT) 64 dây trong chẩn đoán giai đoạn T và N của ung thư dạ dày.

Đối tượng và phương pháp: 35 bệnh nhân (BN) chẩn đoán xác định ung thư dạ dày (UTDD) bằng nội soi sinh thiết được đánh giá giai đoạn trước phẫu thuật bằng CLVT 64 dây, sau đó được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Quân Y 103 từ 1/2021 đến 1/2022.

Kết quả: Độ chính xác chung của CLVT chẩn đoán giai đoạn T là 62,9%. Chẩn đoán giai đoạn T1: Se 100%, Sp 96,5%, Acc 97,2%; giai đoạn T2: Se 25%, Sp 93,5%, Acc 85,6%; giai đoạn T3: Se 66,7%, Sp 68,9%, Acc 68,5%; giai đoạn T4: Se 57,9%, Sp 93,8%, Acc 74,2%. Độ chính xác chung của CLVT chẩn đoán giai đoạn N là 51,4%. Chẩn đoán giai đoạn N0: Se 50%, Sp 95,6%, Acc 80%; giai đoạn N1: Se 66,7%, Sp 75%, Acc 74,2%; giai đoạn N2: Se 50%, Sp 75,7%, Acc 74,2%; giai đoạn N3: Se 50%, Sp 100%, Acc 74,2%.

Kết luận: CLVT 64 dây có giá trị trong đánh giá mức độ xâm lấn của khối UTDD, tuy nhiên độ chính xác trong chẩn đoán di căn hạch vẫn còn thấp.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, cắt lớp vi tính, giai đoạn, độ chính xác.

SUMMARY

THE VALUE OF 64-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF LOCAL GASTRIC CANCER STAGING

Objectives: The aim of this study is to assess the value of 64-slice CT in T and N staging of gastric cancer.

Subjects and methods: From January 2021 to January 2022, 35 patients confirmed with gastric cancer by endoscopic biopsy underwent preoperative staging with 64-slice computed tomography followed by radical surgical treatment at 103 Military Hospital.

Results: The overall diagnostic accuracy of the T staging was 62.9%. The stage-specific sensitivity, specificity and accuracy for T staging of gastric cancers were Se 100%, Sp 96.5%, Acc 97.2% for T1, Se 25%, Sp 93.5%, Acc 85.6% for T2, Se 66.7%, Sp 68.9%, Acc 68.5% for T3, and Se 57.9%, Sp 93.8%, Acc 74.2% for T4. The overall diagnostic accuracy of the T staging was 62.9%. The stage-specific sensitivity, specificity and accuracy for N staging of gastric cancers were Se 50%, Sp 95.6%, Acc 80% for N0; Se 66.7%, Sp 75%, Acc 74.2% for N1; Se 50%, Sp 75.7%, Acc 74.2% for N2; Se 50%, Sp 100%, Acc 74.2% for N3.

Conclusion: 64-slice CT is a useful modality in the T staging of gastric cancer, however, the accuracy in the preoperative diagnosis of metastasis lymph nodes remains poor.

Keywords: Gastric cancer; Computed tomography; Oncologic staging; Accuracy.

¹Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Đàn

Email: nguyenvandan95dhv@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là loại ung thư thường gặp thứ 5 trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong thường gặp thứ 4 do ung thư[1]. Tiên lượng sống của BN chủ yếu phụ thuộc vào mức độ xâm lấn u và hạch ác tính[2]. Có nhiều phương pháp đánh giá giai đoạn UTDD trước phẫu thuật, trong đó CLVT đa dãy là phương tiện hiện nay đang được sử dụng rộng rãi. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu sử dụng máy CLVT 16, 64 và 128 dãy đã đánh giá giá trị và hạn chế của phương pháp trong chẩn đoán giai đoạn UTDD. Ở Việt Nam hiện nay máy chụp CLVT 64 dãy đã được trang bị ở nhiều bệnh viện lớn, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu về sử dụng máy CLVT 64 dãy đánh giá giai đoạn UTDD trước phẫu thuật. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: Xác định giá trị của CLVT 64 dãy trong đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

35 BN UTDD phẫu thuật tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 1/2021 – 1/2022.

* Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày bằng kết quả giải phẫu bệnh (GPB) trên mảnh bệnh phẩm lấy qua nội soi.

- BN được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn.

* Tiêu chuẩn loại trừ

- BN đã phẫu thuật dạ dày trước đó.

- BN đã được điều trị hỗ trợ hóa xạ trị trước phẫu thuật.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, số liệu lấy theo hình thức tiền cứu.

* Kỹ thuật chụp CLVT đánh giá UTDD

- Thực hiện trên máy CLVT 64 dãy, Ingenuity, hãng Philips, Hà Lan tại khoa Xquang chẩn đoán – Bệnh viện Quân Y 103.

- Chuẩn bị BN: Nhịn ăn trước 6 giờ, uống nước từ 500 - 800ml trước chụp 15 phút để làm căng dạ dày.

- Chụp xoắn ốc từ vòm hoành đến hết tiểu khung trước và sau tiêm thuốc cản quang. Độ dày lớp cắt 5mm, pitch 0,8:1. Sử dụng thuốc cản quang Xenetic 300mg/ml, liều 1,5ml/kg, tốc độ tiêm 3ml/giây.

* Phân tích hình ảnh

- Tái tạo độ dày lớp cắt 1mm. Sử dụng hình ảnh tái tạo đa bình diện MPR (multiplanar reconstruction) để đánh giá xâm lấn u và xác định đặc điểm hạch.

- Đánh giá lớp niêm mạc ở thì động mạch, đánh giá xâm lấn u ở thì tĩnh mạch.

* Các biến số nghiên cứu

- Đánh giá giai đoạn T: Sử dụng hình ảnh MPR, đánh giá theo AJCC 7[3]:

+ T1: Khối u ở lớp niêm mạc tăng tỷ trọng, ranh giới là lớp giữa giảm tỷ trọng.

+ T2: Lớp giữa bị gián đoạn (> 50% độ dày), tăng nhẹ tỷ trọng.

+ T3: Không phân biệt giữa tổn thương ngấm thuốc với lớp ngoài. Bờ ngoài đều hoặc có dải đặc nhỏ ở lớp mỡ cạnh thành dạ dày.

+ T4: Bờ lớp ngoài không đều hoặc có nốt hoặc thâm nhiễm lớp mỡ cạnh thành hình dải đặc. Mất giới hạn lớp mỡ giữa tổn thương dạ dày với tạng kế cận hoặc xâm lấn tạng kế cận.

- Vị trí hạch: Xác định hạch thuộc 16 nhóm theo phân loại của Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư dạ dày Nhật Bản (JRSJC). Nhóm hạch gần từ nhóm 1 - 6 nhóm xa là nhóm 7 - 16.

- Đánh giá giai đoạn N: Hạch được xem là di căn nếu đường kính trục ngắn trên hình

MPR ≥ 6 mm. Phân chia giai đoạn N theo AJCC 7[3]: N0: không có hạch ác tính. N1: 1 - 2 hạch ác tính. N2: 3 - 6 hạch ác tính. N3: > 7 hạch ác tính.

- Đánh giá giai đoạn T và N sau phẫu thuật: Do phẫu thuật viên và bác sỹ GPB xác định trên cả đại thể và vi thể.

* Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS 22.0. So sánh hai giá trị trung bình bằng Test T – Student. So sánh hai tỉ lệ bằng test chi bình phương (χ^2). Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Giá trị của CLVT được xác định bằng cách so sánh với kết quả sau phẫu

thuật, tính độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), độ chính xác (Acc).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

- 35 BN gồm 25 nam (71,4%) và 10 nữ (28,6%), tỷ lệ nam/nữ: 2,5/1.

- Tuổi trung bình $64,3 \pm 8,7$ tuổi. Nam $65,32 \pm 6,8$ tuổi, nữ $61,6 \pm 12,4$ tuổi.

- Trên CLVT, các tạng khác trong ổ bụng đều không phát hiện thấy tổn thương ở tất cả BN trong nghiên cứu.

3.2. Đặc điểm hình ảnh của tổn thương u và hạch UTDD

Bảng 1. Đặc điểm hình ảnh khối UTDD trên CLVT

Đặc điểm		n (%)	Đặc điểm		n (%)
Vị trí	1/3 trên	1 (2,9)	Dày (mm) $17,3 \pm 7,7$ (5 - 43)	< 10	6 (17,1)
	1/3 giữa	5 (14,3)		10 - < 15	5 (14,3)
	1/3 dưới	27 (77,1)		15 - < 20	11 (31,4)
	Toàn bộ	2 (5,7)		≥ 20	13 (37,2)
Dài (mm) $53,9 \pm 19,3$ (21 - 96)	< 40	9 (27,3)	Ranh giới	Không rõ	26 (74,3)
	40 - < 60	7 (21,2)		Rõ	9 (25,7)
	60 - < 80	14 (42,4)	Tỷ trọng (HU)	Trước tiêm	$39,9 \pm 9,3$
	≥ 80	3 (9,1)		Sau tiêm	$95,1 \pm 22,4$

Nhận xét: Phần lớn các khối UTDD ở vị trí 1/3 dưới, chiều dài từ 60 - 80mm, chiều dày từ 20 - 43mm. Sự khác biệt tỷ trọng trước tiêm và sau tiêm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 2. Đặc điểm hình ảnh hạch UTDD trên CLVT

Đặc điểm		n (%)	Đặc điểm		n (%)
Vị trí*	Nhóm gần	244 (82,6)	Kích thước (mm) $6,9 \pm 2,7$ (4 - 24)	4 - 6	138 (46,8)
	Nhóm xa	51 (17,4)		$> 6 - 8$	101 (34,2)
Hình dạng	Hình cầu	139 (47)		$> 8 - 10$	27 (9,2)
	Bầu dục	157 (53)		$> 10 - 24$	29 (9,8)

* $p (\chi^2) < 0,0001$

Nhận xét: Phần lớn các hạch phân bố ở nhóm gần, sự khác biệt về số lượng hạch ở nhóm gần và nhóm xa có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Đường kính trục ngắn của hạch từ 4 - 24mm.

3.3. Giá trị của CLVT 64 dãy đánh giá giai đoạn T và N ung thư dạ dày

Bảng 3. Đánh giá giai đoạn T trên CLVT và GPB

CLVT \ GPB	T1	T2	T3	T4	Tổng
T1	6	1	0	0	7
T2	0	1	2	0	3
T3	0	1	4	8	13
T4	0	1	0	11	12
Tổng	6	4	6	19	35

Nhận xét: CLVT 64 dãy chẩn đoán đúng xâm lấn T cho 22 BN tương ứng độ chính xác chung là 62,9% (22/35), chẩn đoán dưới mức 31,4% (11 BN) và chẩn đoán quá mức 5,7% (2 BN). Chẩn đoán giai đoạn T1: Se 100%, Sp 96,5%, Acc 97,2%; T2: Se 25%, Sp 93,5%, Acc 85,6%; T3: Se 66,7%, Sp 68,9%, Acc 68,5%; T4: Se 57,9%, Sp 93,8%, Acc 74,2%.

Bảng 4. Đánh giá giai đoạn N trên CLVT và GPB

CLVT \ GPB	N0	N1	N2	N3	Tổng
N0	6	1	0	0	7
N1	5	2	1	2	10
N2	1	0	1	7	9
N3	0	0	0	9	9
Tổng	12	3	2	18	35

Nhận xét: CLVT 64 dãy phân chia đúng giai đoạn N cho 18 BN tương ứng độ chính xác chung là 51,4% (18/35), chẩn đoán dưới mức 31,4% (11 BN) và chẩn đoán quá mức 17,2% (6 BN). Chẩn đoán giai đoạn N0: Se 50%, Sp 95,6%, Acc 80%; N1: Se 66,7%, Sp 75%, Acc 74,2%; N2: Se 50%, Sp 75,7%, Acc 74,2%; N3: Se 50%, Sp 100%, Acc 74,2%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm hình ảnh tổn thương u và hạch ung thư dạ dày

Qua nghiên cứu 35 BN ung thư biểu mô tuyến dạ dày, cho thấy: Vị trí UTDD chủ yếu ở hang vị, môn vị (1/3 dưới), đây là xu hướng chung của ung thư biểu mô tuyến dạ dày và cũng tương đồng với những nghiên cứu trong và ngoài nước[2,4,5]. Chiều dài trung bình của u là $53,9 \pm 19,3$ mm, bé nhất 21mm, dài nhất 96mm. Có 2 BN thể u lan tỏa không đo được chiều dài. Độ dày của u trên CLVT $17,3 \pm 7,7$ mm, bé nhất 5mm, dày nhất 43mm. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Sang cho thấy chiều dài trung bình của khối

u 34,5mm (từ 4 - 91mm), dày trung bình 11,5mm (từ 2 - 30mm)[4].

Ranh giới khối UTDD thể hiện sự lan rộng của u ra các tạng kế cận. Khối u còn rõ khi tổn thương chưa xâm lấn tới lớp thanh mạc. Ngoài ra, ranh giới khối u còn phụ thuộc vào thể u. Thể thâm nhiễm thì u còn giới hạn trong thành nhưng thường không rõ. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn các khối u có giới hạn không rõ (chiếm 74,3%). Do khối UTDD thường phát triển từ lớp niêm mạc, nên các khối u thường ngấm thuốc cản quang rất mạnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ trọng trung bình của các khối u sau tiêm thuốc cản quang là $95,1 \pm 22,4$ HU. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Sang:

Tỷ trọng trung bình sau tiêm của các khối UTDD $131,9 \pm 20,7\text{HU}$.

Về đặc điểm hạch, không có sự đồng thuận của các tác giả về tiêu chuẩn chẩn đoán di căn hạch bằng CLVT đa dãy. Tiêu chuẩn chính của di căn hạch trên CLVT là kích thước hạch, ngoài ra còn có một số tiêu chí khác gồm: hạch hình cầu, ngấm thuốc không đồng nhất, hoại tử hoặc mất cấu trúc mỡ rốn hạch, 3 hạch đứng cạnh nhau trở lên[3]. Do đó, chẩn đoán hạch vùng N là một hạn chế của CLVT đa dãy. Trong nghiên cứu, do không đạt được sự so sánh hạch một đối một giữa CLVT và phẫu thuật, GPB nên không xác định được mối liên hệ giữa các tính chất hạch với ác tính.

Trong nghiên cứu, chẩn đoán được 295 hạch ở 10 nhóm trên CLVT, đa phần các hạch phân bố ở nhóm gần (nhóm 1 - 6) với tỷ lệ 82,6%, các nhóm hạch xa (nhóm 7 - 16) ít gặp hơn 17,4%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Kích thước hạch trung bình trên CLVT là $6,9 \pm 2,7\text{mm}$, dao động từ 4 - 24mm. Các hạch có kích thước từ 4 - 6mm gặp nhiều nhất với 138 hạch chiếm 46,8%, có 101 hạch từ 6 - 8mm chiếm 34,2%, có 27 hạch từ 8 - 10mm chiếm 9,2% và 29 hạch trên 10mm chiếm 9,8%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Sang[4]: Chẩn đoán được 350 hạch trên 5mm chiếm 73,2%, hạch từ 6 - 8mm chẩn đoán được 116 hạch chiếm 25 %, hạch từ 8 - 10mm chẩn đoán được 98 hạch chiếm 21,1%, hạch trên 10mm có 50 hạch chiếm 10,8%. Về hình dạng hạch, hạch hình cầu do bị phá vỡ cấu trúc do các tế bào u di căn vào trong hạch, nên tỷ lệ ác tính vào nhóm hạch hình cầu cao hơn nhóm hạch bầu dục. Hạch bầu dục ác tính là những hạch mới bị xâm lấn bởi các tế bào u vì thế nên chưa phá vỡ

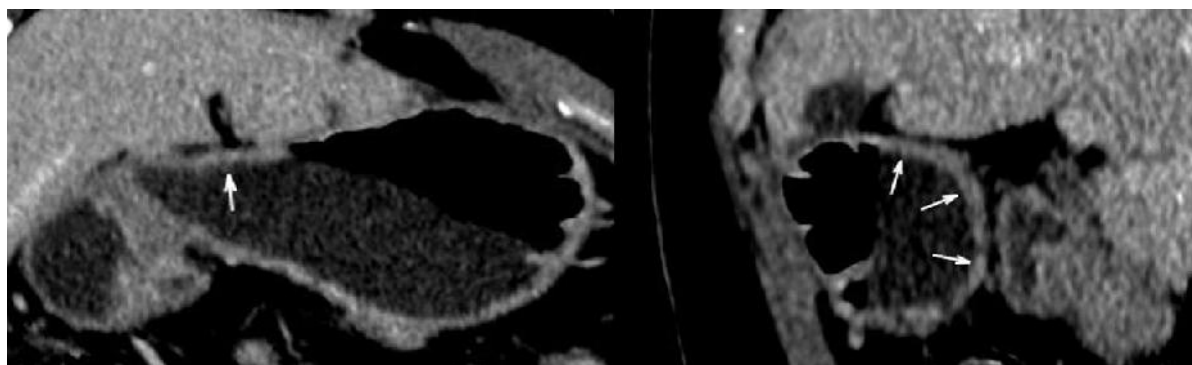
cấu trúc hạch. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định này, với hạch hình bầu dục chiếm cao hơn (53%), hạch hình cầu (47%). Tác giả Morgagni P[6] nghiên cứu trên 111 BN thấy rằng đối với hình dạng hạch có 46,1% các hạch hình cầu, 53,9% là hình bầu dục.

4.2. Giá trị của CLVT 64 dãy đánh giá giai đoạn T và N ung thư dạ dày

Trong đánh giá giai đoạn T trên CLVT, kết quả cho thấy giai đoạn T1: 20% (7 BN), T2: 8,6% (3 BN), T3: 37,1% (13 BN) và T4: 34,3% (12 BN). Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Sang [4] đánh giá trên 88 BN thì tỷ lệ các giai đoạn T trên CLVT là T1: 12,5% (11 BN), T2: 33% (29 BN), T3: 54,5% (48 BN). Nghiên cứu của Kim JW[3], tỷ lệ các giai đoạn T1, T2, T3 và T4 lần lượt là 57,4%, 13,4%, 13,4% và 15,7%. Như vậy, các nghiên cứu trong nước chủ yếu gặp bệnh nhân ở giai đoạn T3 và T4 trong khi nghiên cứu ở nước ngoài giai đoạn T1 gặp nhiều hơn cả. Điều này có thể lý giải là do ở Việt Nam, việc khám định kì chưa được chú trọng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chẩn đoán đúng 22/35 BN (62,9%), trong đó chẩn đoán quá mức 11/35 BN (31,4%) và dưới mức 2/35 BN (5,7%). Độ chính xác chung chẩn đoán giai đoạn T tương đồng với kết quả của Trần Thị Me Tâm[5] là 62,5%, nhưng thấp hơn so với các tác giả[2,4].

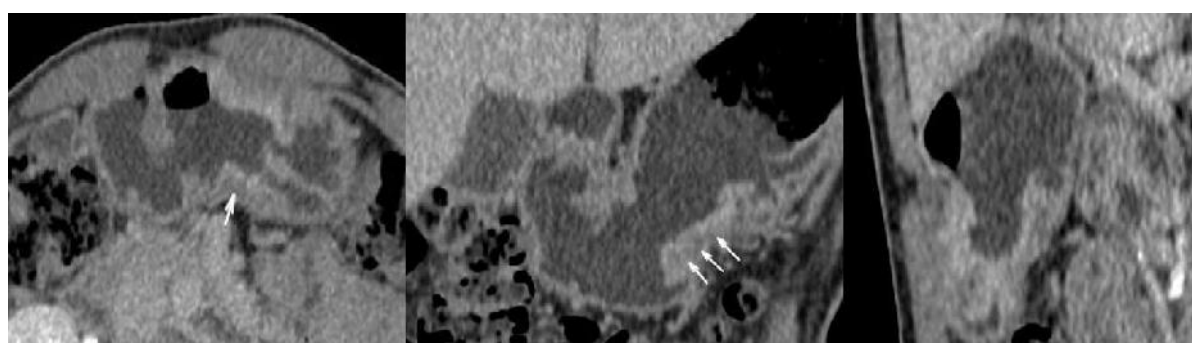
Trong nghiên cứu, chẩn đoán chính xác giai đoạn T1 là 97,2%. Nghiên cứu của tác giả Lorenzo B cho thấy chẩn đoán đúng ung thư sớm là 60% (3/5)[8], của Kim JW là 82,9% (63/76)[3]. Như vậy kết quả nghiên cứu chẩn đoán chính xác giai đoạn T1 cao hơn so với các tác giả, điều này được giải thích là do trong nghiên cứu chúng tôi có sử dụng chỉ điểm của nội soi và GPB trước mổ.



Hình 1. Xâm lấn T1. BN Phạm Thị P., 69 tuổi, MBN 210628B42: U vùng hậu vị phía bờ cong nhỏ, sau tiêm chỉ ngấm thuốc ở lớp niêm mạc (mũi tên). Chẩn đoán đúng T1 trên CLVT 64 dãy

Xâm lấn T2, nghiên cứu chẩn đoán được 3 BN chiếm 8,6%, trong đó có 2 BN trên CLVT chẩn đoán là T2 (5,7%) nhưng thực tế trên GPB là T3, cả 2 BN này đều phá vỡ dải giảm tỷ trọng phía ngoài trên 50% và bờ ngoài thanh mạc rõ. Độ nhạy đối với T2

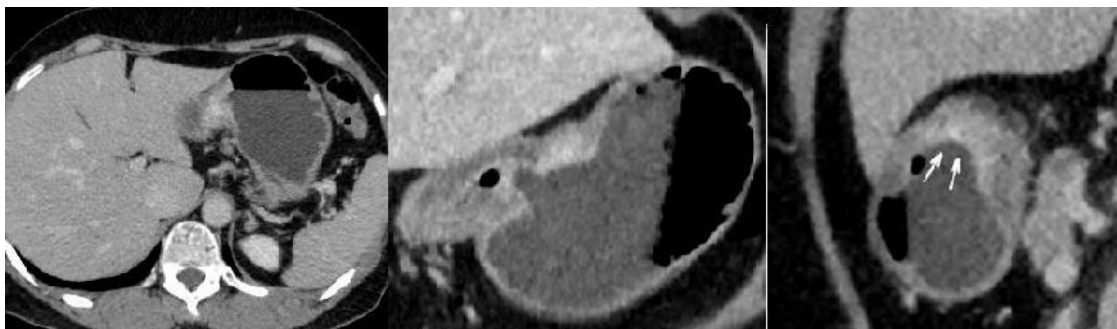
trong nghiên cứu là thấp chỉ 25%, so với Kim JW là 62,5%[3], Lorenzo B không phát hiện được trường hợp T2 nào[8]. Nhìn chung trong các nghiên cứu độ nhạy của CLVT đa dãy đối với T2 là thấp.



Hình 2. Xâm lấn T2. BN Nguyễn Đức D., 61 tuổi, MBN 210623E63: U vùng thân vị phía bờ cong lớn, sau tiêm thấy tổn thương phá vỡ gần toàn bộ dải giảm tỷ trọng phía ngoài (mũi tên). Chẩn đoán đúng T2 trên CLVT 64 dãy

Xâm lấn T3, nghiên cứu chẩn đoán được 13 BN, thực tế trên GPB có 6 BN được xác định là T3. Trong đó có 1 BN (2,8%) trên CLVT chẩn đoán T2 nhưng GPB là T3 và có 8 BN (22,8%) trên CLVT chẩn đoán là T3 nhưng GPB là T4. Lý giải cho việc một lượng lớn BN chẩn đoán dưới mức là nhiều bệnh nhân ổ bụng nhỏ, ít tổ chức mỡ do đó

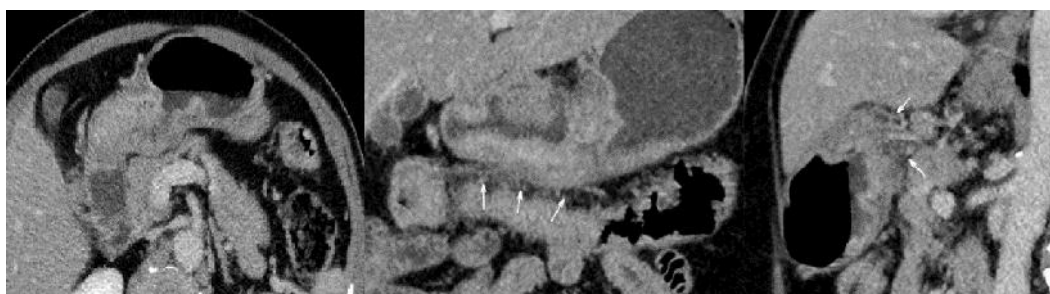
mặc dù tổn thương ngấm thuốc toàn bộ thành, nhưng khó đánh giá được bờ ngoài thanh mạc. Đối với các khối UTDD giai đoạn T3, CLVT có Se 66,7%, Sp 68,9%, Acc 68,5%. Nghiên cứu của Lorenzo B thì giá trị của CLVT là Se 81%, Sp 96,7%, Acc 86,5%[8].



Hình 3. Xâm lấn T3. BN Nguyễn Thị N., 58 tuổi, MBN 210705G74: U vùng hang vị phía bờ cong nhỏ, sau tiêm thấy tổn thương ngấm thuốc toàn bộ thành (mũi tên), bờ ngoài thành mạc rõ. Chẩn đoán đúng T3 trên CLVT 64 dãy

Xâm lấn T4, nghiên cứu chẩn đoán được 12 BN trên CLVT, thực tế GPB có 19 trường hợp. Trong đó chẩn đoán đúng T4 là 11 BN, có 1 BN (2,8%) trên CLVT chẩn đoán T4b xâm lấn vào bao tụy đã được xác nhận trong biên bản phẫu thuật, tuy nhiên kết quả GPB lại là T2, điều này có thể giải thích do các thay đổi viêm dính quanh u gây đánh giá quá

mức. Tác giả Lorenzo B[8] chẩn đoán được 4 BN, trong đó quá mức so với GPB 1 BN (6,7%). Giá trị của CLVT trong đánh giá các khối u giai đoạn T4 là Se 57,9%, Sp 93,7%, Acc 74,2%. Trong nghiên cứu của Kim JW[3], các giá trị Se, Sp và Acc của CLVT lần lượt là 75%, 95,3% và 92,1%.



Hình 4. Xâm lấn T4. BN Lê Văn T., 68 tuổi, MBN 21060014: U vùng hang vị, xâm lấn toàn bộ thành, bờ ngoài thanh mạc thâm nhiễm dạng nốt, dài (mũi tên), còn mặt phẳng mỡ với đại tràng ngang. Chẩn đoán đúng T4 trên CLVT 64 dãy

Đánh giá giá trị của CLVT đa dãy trong chẩn đoán giai đoạn N: Độ chính xác của CLVT đa dãy trong chẩn đoán di căn hạch được báo cáo trong ngưỡng từ 71,1% đến 81,4% khi sử dụng tiêu chuẩn đường kính trực tràng $\geq 6\text{mm}$ đối các hạch quanh dạ dày hoặc $\geq 8\text{mm}$ đối với các hạch xa dạ dày[9].

Trong nghiên cứu, sử dụng giá trị cutoff là 6mm, chẩn đoán đúng giai đoạn N cho 18 trường hợp, tương ứng với độ chính xác chung cho hạch vùng N là 51,4%, chẩn đoán

dưới mức 31,4% (11 BN) và chẩn đoán quá mức 17,2% (6 BN). So với nghiên cứu của Nguyễn Văn Sang[4], với giá trị cutoff là 8mm, thì độ chính xác chung là 55,7%. Theo Chen CY, CLVT đa dãy không đủ độ nhạy và độ đặc hiệu để phát hiện các hạch ác tính nhỏ, nên tác giả coi hạch trên 10mm là hạch ác tính, độ chính xác chung cho hạch vùng N là 71%[7]. Tác giả Lorenzo B có độ chính xác chung cho hạch vùng N 86,7%[8]. Tác giả Jiang M[9] sử dụng kết hợp các tiêu

chuẩn chẩn đoán: Đường kính trục ngắn $\geq 5\text{mm}$; tỷ lệ ĐK trục ngắn/ ĐK trục dài $\geq 0,7$; giá trị HU hạch trước tiêm $\geq 25\text{HU}$ hoặc ngấm thuốc nhẹ/ vừa (thì tĩnh mạch, $\geq 75\text{HU}$); chuỗi hạch chùm khi không có đủ các tiêu chuẩn trên, cho thấy độ chính xác toàn bộ trong chẩn đoán giai đoạn N là 86,3% và các giai đoạn N0, N1, N2 và N3 lần lượt là 83,5%, 89%, 83,5% và 89%. Như vậy kết quả nghiên cứu thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

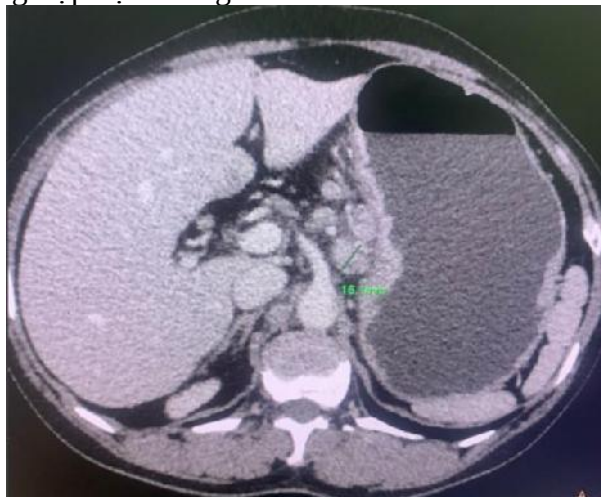
Hạch vùng N0, nghiên cứu chẩn đoán được 7 trường hợp trên CLVT 64 dãy, thực tế trên GPB có 12 trường hợp, nghiên cứu chẩn đoán đúng 6 trường hợp và chẩn đoán quá mức GPB 1 trường hợp thành N1. Đối với giai đoạn N0, CLVT có Se 50%, Sp 95,6% và Acc 80%. So với tác giả Chen CY [7] Se 78%, Sp 86% và Acc 84%; tác giả Nguyễn Văn Sang[4] Se 51,4%, Sp 90,6% và Acc 75%. Như vậy độ nhạy thấp hơn so với các tác giả nhưng độ đặc hiệu cao hơn, độ chính xác có sự tương đồng.

Hạch vùng N1, trong nghiên cứu chẩn đoán được 10 trường hợp hạch vùng N1, thực tế GPB có 2 trường hợp hạch vùng N1.

Nghiên cứu chẩn đoán đúng 2 trường hợp, chẩn đoán quá mức 5 trường hợp N0 trên GPB, chẩn đoán dưới mức 1 trường hợp N2 trên GPB và 2 trường hợp N3 trên GPB. Với giai đoạn N1, CLVT có Se 66,7%, Sp 75% và Acc 74,2%. So với tác giả Nguyễn Văn Sang[4] thì độ đặc hiệu và độ chính xác tương đồng (75% và 76,1%) nhưng độ nhạy thấp hơn (81,6%).

Hạch vùng N2, nghiên cứu chẩn đoán được 9 trường hợp, trên thực tế GPB có 1 trường hợp. Nghiên cứu chẩn đoán đúng 1 trường hợp, chẩn đoán dưới mức 7 trường hợp là N3 trên GPB, chẩn đoán quá mức 1 trường hợp là N0 trên GPB. CLVT có Se 50%, Sp 75,7% và Acc 74,2. Kết quả này tương đồng với tác giả Nguyễn Văn Sang[4] là 58,8%, 77,5% và 73,9%.

Hạch vùng N3, nghiên cứu chẩn đoán được 9 trường hợp N3, GPB có 18 trường hợp hạch vùng N3, nghiên cứu chẩn đoán đúng 9 trường hợp. CLVT chẩn đoán giai đoạn N3 có Se 50%, Sp 100% và Acc 74,2%, kết quả này tương đồng với Nguyễn Văn Sang[4] là 40%, 100% và 86,4%.



Hình 5. Di căn hạch. BN Nguyễn Thị S., 56 tuổi, MBN 21-1846: Trên CLVT 64 dãy xác định được 4 hạch nhóm 3, nghi dương tính, đường kính trục ngắn của hạch lớn nhất là 16mm. Kết quả GPB là 6/7 hạch ác tính.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu hình ảnh cắt lớp vi tính 35 bệnh nhân ung thư dạ dày phẫu thuật tại Bệnh viện Quân Y 103 từ 1/2021 đến 1/2022, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Cắt lớp vi tính 64 dãy chẩn đoán đúng giai đoạn T 62,9%, chẩn đoán dưới mức 31,4% và chẩn đoán quá mức 5,7% (2 BN), chẩn đoán đúng giai đoạn N 51,4 %, chẩn đoán dưới mức 31,4% và chẩn đoán quá mức 17,2%.

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* 2021; 71(3):209-249.
2. **Karthikeyan B, Girija B, Nagababu Pyadala.** The role of MDCT in diagnosis of gastric carcinoma. *International Journal of Contemporary Medicine Surgery and Radiology* 2019; 4(4):D63-D65.
3. **Kim, Jin Woong, et al.** Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual. *European radiology* 2012; 22(3): 654-662.
4. **Nguyễn Văn Sang.** Nghiên cứu giá trị của cắt lớp vi tính đa dãy trong chẩn đoán giai đoạn ung thư dạ dày. Luận Án Tiến Sĩ. Viện Nghiên Cứu Khoa Học Y Dược Lâm Sàng 108 2019.
5. **Trần Thị Me Tâm, Lê Trọng Khoan, Dương Phước Hùng.** Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và đánh giá tính chất xâm lấn, di căn của ung thư dạ dày trên cắt lớp vi tính đa dãy. *Điện Quang Việt Nam* 2016; 23:26-32.
6. **Morgagni P., Petrella E., Basile B., et al.** Preoperative multidetector-row computed tomography scan staging for lymphatic gastric cancer spread. *World Journal of Surgical Oncology* 2012; 10(1):1-5.
7. **Chen CY, Hsu JS, Wu DC, et al.** Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007; 242(2):472-482.
8. **Lorenzo B, Barni L, Masini G, et al.** Multiple detector-row CT in gastric cancer staging: prospective study. *Journal of Cancer Therapy* 2014; 5(14): 1438.
9. **Jiang M., Wang X., Shan X., et al.** Value of multi-slice spiral computed tomography in the diagnosis of metastatic lymph nodes and N-stage of gastric cancer. *Journal of International Medical Research* 2019; 47(1):281-292.

KẾT QUẢ DÀI HẠN PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT BÁN PHẦN CỰC DƯỚI DẠ DÀY, NẠO VẾT HẠCH D2 ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Đặng Quốc Ái¹, Vũ Khang Ninh², Nguyễn Thành Vinh²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt bán phần cực dưới dạ dày, tạo vết hạch D2 điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu 47 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa tạo vết hạch D2 tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2021.

Kết quả: 1 trường hợp (2,1%) u ở niêm mạc (T1), 10 (21,3%) trường hợp u xâm lấn lớp cơ (T2), 36 (76,6%) trường hợp xâm lấn tới thanh mạc (T3). Số hạch trung bình tạo được là $11,6 \pm 2,9$ (8 – 20). Thời gian phẫu thuật trung bình là $153,6 \pm 38,5$ phút, thời gian nằm viện sau phẫu thuật trung bình $12,3 \pm 6,1$ ngày. Tai biến trong mổ 8,5%, biến chứng sau mổ 8,5%. Giai đoạn bệnh I, II, III lần lượt là 25,5%; 36,1%; 38,4%. Thời gian sống thêm sau mổ trung bình $36,1 \pm 2,7$ tháng. Tỷ lệ sống thêm tích lũy tại thời điểm 12 tháng (79,3%), 24 tháng (76%), 36 tháng (68%) và 48 tháng (60%).

Kết luận: Phẫu thuật nội soi cắt bán phần cực dưới dạ dày, tạo vết hạch D2 điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày được thực hiện tại Bệnh viện

Thanh Nhàn cho kết quả tốt, góp phần nâng cao chất lượng điều trị bệnh nhân ung thư tại Hà Nội.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến dạ dày, phẫu thuật nội soi cắt bán phần cực dưới dạ dày, tạo vết hạch D2.

SUMMARY

RESULT OF LONG TERM FOLLOW UP LAPAROSCOPIC DISTAL GASTRECTOMY WITH D2 DISSECTION FOR GASTRIC ADENOCARCINOMA AT THANH NHAN HOSPITAL

Objective: To evaluate the results of laparoscopic distal gastrectomy with D2 dissection for gastric adenocarcinoma at Thanh Nhan Hospital.

Subjects and methods: Retrospective study of 47 gastric adenocarcinoma patients who underwent laparoscopic distal partial dissection with D2 at Thanh Nhan hospital from January 2018 to December 2021.

Results: 1 case (2,1%) tumor in the mucosa (T1), 10 (21,3%) cases invading the muscle layer (T2), 36 (76,6%) cases invading to the muscle layer (T3). The average number of lymph nodes removed was $11,6 \pm 2,9$ (8 – 20). Total operating time was $153,6 \pm 38,5$ minutes, time of hospital stay was $12,3 \pm 6,1$ days. Intraoperative complications 8,5%, postoperative complications 8,5%. Stage I, II, III respectively 25,5%; 36,1%; 38,4%. The mean overall survival time was $36,1 \pm 2,7$ months. The disease-free

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Khang Ninh

Email: vu.ninh2@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

survival rate of 12 months (79,3%), 24 months (76%), 36 months (68%) and 48 months (60%).

Conclusion: Laparoscopic distal gactrectomy with D2 dissection treatment of gastric adenocarcinoma at Thanh Nhan Hospital good results, improving the quality of cancer treatment in Hanoi.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, Laparoscopic distal gactrectomy D2 dissection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư dạ dày (UTDD) đứng hàng thứ 6 trong các bệnh ung thư thường gặp trên thế giới, với tỉ lệ mắc là 11,1/100.000 dân. Tỷ lệ tử vong do ung thư dạ dày đứng thứ 3 với 768.793 trường hợp tử vong hàng năm[1]. Tại Việt Nam, ung thư dạ dày là loại ung thư khá phổ biến, đứng thứ 4 về tỉ lệ mới mắc và đứng thứ 3 về tỉ lệ tử vong sau ung thư gan và ung thư phổi. Trong các phương pháp điều trị hiện nay với UTDD, phẫu thuật là phương pháp quan trọng nhất, đặc biệt ở giai đoạn khối u còn khả năng cắt bỏ. Các phương pháp khác như hóa chất, xạ trị, điều trị miễn dịch có vai trò trong từng giai đoạn nhất định, và có khả năng giúp phẫu thuật thuận lợi như hóa chất tân bổ trợ hoặc giúp kéo dài thời gian sống thêm sau phẫu thuật như hóa xạ bổ trợ.

Trên thế giới, việc ứng dụng phương pháp phẫu thuật nội soi (PTNS) trong những năm gần đây trong điều trị UTDD đã đạt được nhiều tiến bộ, với nhiều ưu điểm so với phẫu thuật mở truyền thống. Các nghiên cứu cũng ghi nhận PTNS điều trị ung thư dạ dày có độ an toàn cao, ít biến chứng nhưng vẫn đảm bảo được nguyên tắc ung thư và cho kết quả điều trị tương đương về tỉ lệ sống thêm 5

năm so với phương pháp mổ mở kinh điển[2].

Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày đã được áp dụng tại một số bệnh viện lớn như: Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Bệnh viện Trung ương Huế, Bệnh viện Chợ Rẫy... Bệnh viện Thanh Nhàn là bệnh viện đa khoa hạng I của thành phố Hà Nội với hơn 1000 giường bệnh. Hàng năm bệnh viện tiếp nhận và điều trị cho hàng trăm bệnh nhân ung thư dạ dày. Bệnh viện đã triển khai kỹ thuật này từ năm 2013, đến năm 2018 kỹ thuật này được thực hiện thường quy tại bệnh viện. Hiện tại, chúng tôi cần một nghiên cứu tổng quát kết quả đã đạt được.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 47 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật nội soi cắt bán phần cực dưới, nạo vét hạch D2 từ 1/2018 đến tháng 12/2021 tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Tất cả các BN được chẩn đoán ung thư biểu mô dạ dày được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt bán phần cực dưới và vét hạch D2 tại bệnh viện Thanh Nhàn từ 1/2018 đến 12/2021. Hồ sơ bệnh án có đầy đủ dữ liệu phục vụ cho nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: Ung thư dạ dày tái phát di căn, bệnh nhân UTDD được PTNS thăm dò hoặc chuyển mổ mở ngay sau khi đánh giá đầy đủ tổn thương.

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

2.2. Các bước tiến hành phẫu thuật

Chúng tôi tiến hành kỹ thuật PTNS cắt bán phần cực dưới dạ dày nạo vét hạch D2 qua 6 bước:

Bước 1: Đặt trocar và các dụng cụ: Đặt từ 4 - 6 trocar vùng trên rốn hướng đến dạ dày, nhận định thương tổn và chẩn đoán trong mổ, quyết định thực hiện cắt dạ dày.

Bước 2: Cắt mạc nối lớn vét hạch nhóm 4sb, 4d, thắt và cắt động mạch vị mạc nối trái; thắt và cắt bó mạch vị mạc nối phải, vét hạch nhóm 6.

Bước 3: Thắt và cắt động mạch vị phải, vét hạch nhóm 5, bộ lộ đoạn đầu tá tràng sau đó cắt và đóng mồm tá tràng bằng stapler.

Bước 4: Cắt mạc nối nhỏ, thắt và cắt bó mạch vị trái vét hạch nhóm 1, 3, 7, 8a, 9, 11p, 12a.

Bước 5: Mở nhỏ đường trắng giữa trên rốn 5cm cắt bán phần cực dưới dạ dày, phục hồi lưu thông tiêu hóa

Bước 6: Đặt dẫn lưu và đóng bụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong số 47 bệnh nhân có 38 nam (80,9%) và 9 nữ (19,1%). Tỷ lệ nam/nữ = 4,2:1, tuổi trung bình $62,7 \pm 10,3$ tuổi (34 - 88). BMI trung bình: $20 \pm 2,6\text{kg/m}^2$; 1 bệnh nhân béo phì. Vị trí u hay gặp nhất là hang vị 66%, môn vị 31,9%, 2,1% u nằm ở bờ cong nhỏ.

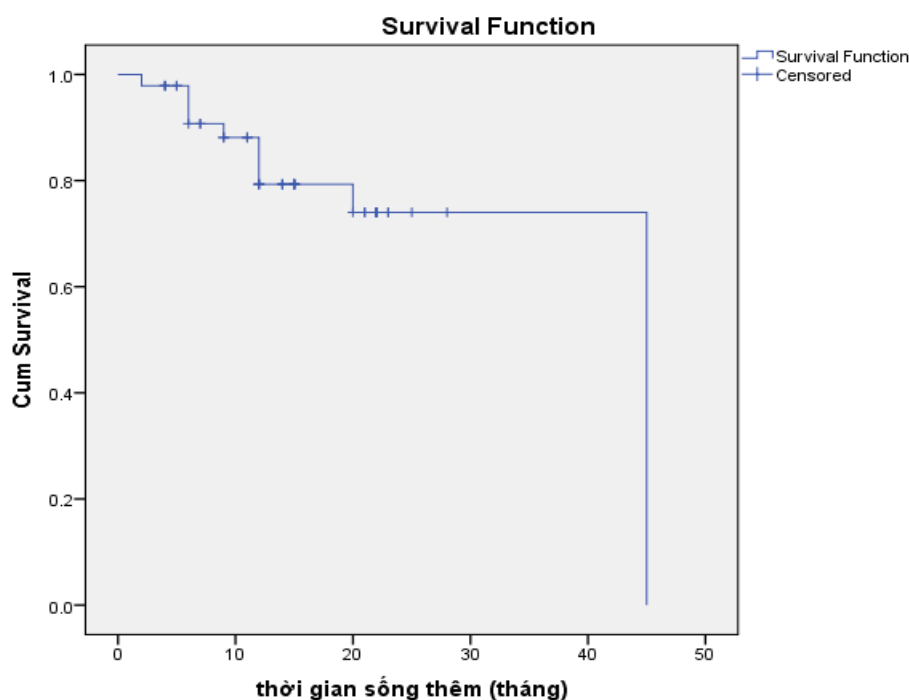
Bảng 1. Kết quả phẫu thuật

Các thông số	Kết quả (N = 47)
Thời gian phẫu thuật (phút)	$153,6 \pm 38,5$ (90 - 210)
Số hạch nạo vét được	$11,6 \pm 2,9$ (8 - 20)
Số hạch di căn	$2,4 \pm 3,0$ (0 - 10)
Giai đoạn bệnh sau mổ I/ II/ III	12/17/18
Thời gian hậu phẫu (ngày)	$12,3 \pm 6,1$
Tai biến trong mổ	4 (8,5%) (1 rách thanh mạc đại tràng, 1 chảy máu do nạo vét hạch, 1 rách bao lách phải cắt lách, 1 tổn thương động mạch đại tràng giữa phải cắt đoạn đại tràng ngang)
Chuyển mổ mở	3 (6,4%)
Biến chứng sau mổ	4 (8,5%) (1 hẹp miệng nối phải mổ lại, 1 viêm phổi, 1 nhiễm trùng vết mổ, 1 bệnh nhân tắc ruột sớm sau mổ)
Điều trị hóa chất sau mổ	38/47

Thời gian sống thêm toàn bộ

Trong 47 bệnh nhân được nghiên cứu, còn sống 37 bệnh nhân, đã chết 10 bệnh nhân. Sử dụng phương pháp tính tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm và thiết lập đường cong sống của Kaplan Meier, chúng tôi thu

được kết quả như sau: 47 BN điều trị có thời gian sống trung bình là $36,1 \pm 2,7$ tháng. Tỷ lệ sống thêm tích lũy tại thời điểm 12 tháng (79,3%), 24 tháng (76%), 36 tháng (68%) và 48 tháng (60%).



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trên 60 tuổi trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi gặp ở 35 bệnh nhân (74,6%), bệnh nhân cao tuổi nhất là 88 tuổi. Trước đây, người cao tuổi là một yếu tố thường được cân nhắc trong PTNS nói chung, vì thời gian mổ nội soi thường dài hơn mổ mở dẫn tới nguy cơ tăng các tai biến trong và sau mổ. Tuy nhiên, quan điểm này đã thay đổi trong nhiều năm trở lại đây. Yasuda và cs. (2004) so sánh giữa PTNS và mổ mở trên nhóm bệnh nhân > 70 tuổi, kết quả cho thấy tỉ lệ biến chứng sau mổ không có sự khác biệt ($p > 0,05$), trong khi thời gian hậu phẫu trong nhóm mổ nội soi ngắn hơn đáng kể ($p = 0.011$)[2]. Như vậy, khi trình độ PTNS và gây mê hồi sức phát triển, PTNS cắt dạ dày có thể thực hiện an toàn đối với các bệnh nhân cao tuổi, giúp rút ngắn thời gian phục hồi sau mổ và tránh được các biến chứng toàn thân.

Phẫu thuật thường khó khăn hơn ở các bệnh nhân béo phì do dày mỡ bao quanh các tạng có thể gây ảnh hưởng đến quá trình bóc lột các tạng và nạo vét hạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số BMI trung bình là $20 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$, trong đó nhóm BMI từ 18 - 25 kg/m^2 chiếm 70,2%, nhóm BMI > 25 kg/m^2 chiếm 2,1%. Chỉ số BMI trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nhóm bệnh nhân Châu Á trong nghiên cứu CLASS-01, với BMI trung bình của 519 bệnh nhân phẫu thuật nội soi là $22,7 \pm 3,2$. Jung và cs (2014) nghiên cứu trên 1512 bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật nội soi, trong đó có 471 bệnh nhân béo phì (BMI $25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$) và 45 bệnh nhân béo phì bệnh lý (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Kết quả cho thấy thời gian mổ kéo dài hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (240 phút so với 204 phút, $p = 0,01$)[3]. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa về lượng

máu mất trong mổ và biến chứng sau mổ giữa các phân nhóm bệnh nhân theo BMI. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự với 1 bệnh nhân BMI > 25 có thời gian mổ kéo dài hơn 40 phút so với các bệnh nhân khác, và bệnh nhân này không gặp biến chứng sau mổ. Như vậy, có thể thấy chỉ số khối cơ thể không ảnh hưởng nhiều đến chỉ định của PTNS trong điều trị ung thư dạ dày. Khi phẫu tích đúng lớp và tỉ mỉ, đặc biệt với phẫu thuật viên nhiều kinh nghiệm và nắm rõ các biến đổi giải phẫu thì BMI cao không ảnh hưởng đến tỉ lệ tai biến, biến chứng trong và sau mổ, ngoại trừ có thể kéo dài thời gian mổ.

Nghiên cứu của chúng tôi đa số gặp các bệnh nhân có u ở vùng hang vị hoặc ống môn vị, có một bệnh nhân khối u nằm ở bờ cong nhỏ. Vị trí này phù hợp với đặc điểm của ung thư dạ dày và chỉ định phẫu thuật cắt bán phần cực dưới dạ dày. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Đỗ Trường Sơn cũng cho nhận xét là vị trí u chủ yếu cũng gặp ở vùng hang môn vị và bờ cong nhỏ[4]. Kết quả mô tả đại thể trên nội soi cho thấy thể loét chiếm tỷ lệ cao nhất (59,6%), thể sùi và thể thâm nhiễm ít gặp hơn. Tác giả Nguyễn Quang Bộ nghiên cứu 53 trường hợp ung thư 1/3 dưới với kết quả nội soi dạ dày ghi nhận thể loét 43,4%, thể sùi là 34,0%, thể thâm nhiễm là 11,3%[5].

Thời gian mổ trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $153,6 \pm 38,5$ phút. Thời gian mổ ngắn nhất 90 phút, dài nhất 120 phút, tương đương với nghiên cứu của Đỗ Văn Tráng[6]. Chúng tôi gặp bốn trường hợp xảy ra tai biến trong mổ. Một bệnh nhân tổn thương mạch đại tràng giữa phải cắt đoạn đại tràng ngang kèm theo, một bệnh nhân tổn thương thanh cơ đại tràng được khâu phục hồi qua nội soi an toàn, một trường hợp rách

bao lách không cầm được máu nên chúng tôi quyết định cắt lách, một trường hợp bị chảy máu trong mổ khi nạo vét hạch quanh động mạch vị trái phải chuyển mổ mở để cầm máu. Tỉ lệ tai biến trong mổ của các tác giả trên thế giới thay đổi từ 0,9 - 8,2%, với tỉ lệ chuyển mổ mở khoảng từ 0 - 2,2%. Nghiên cứu của Đỗ Văn Tráng ghi nhận sáu trường hợp tai biến trong mổ, với: Một thủng đại tràng góc gan, một rách nhu mô tụy, một rách bao lách, hai rách mạc treo đại tràng ngang, một chảy máu mặt dưới gan. Tất cả đều xử trí thành công qua PTNS[6]. Nghiên cứu của tác giả Bo nghiên cứu trên 302 bệnh nhân PTNS ung thư dạ dày, kết quả có 15 bệnh nhân(5.0%) gặp tai biến trong mổ[7]. Như vậy, chảy máu khó kiểm soát vẫn là nguyên nhân chính của chuyển mổ mở, đặc biệt là chảy máu vùng rốn lách khi nạo vét hạch nhóm 4sb, 11d và khi chảy máu từ mạch vị trái. Tỉ lệ tai biến trong mổ của chúng tôi cao hơn các tác giả trong và ngoài nước có thể do thời gian đầu triển khai kỹ thuật chúng tôi chưa có nhiều kinh nghiệm trong việc nạo vét hạch. Nhìn chung, tỉ lệ tai biến trong PTNS dạ dày qua các nghiên cứu đều ở mức thấp và có thể kiểm soát thành công qua nội soi hoặc chuyển mổ mở. Tuy nhiên việc hiểu rõ giải phẫu mạch máu vùng này cùng với việc phẫu tích cẩn thận, đúng lớp giúp tránh chảy máu.

Thời gian bệnh nhân có trung tiện sau mổ trong nghiên cứu trung bình là $3,0 \pm 0,6$ ngày, sớm nhất 2 ngày, muộn nhất 5 ngày. Các nghiên cứu trước đây của các tác giả trong nước cũng cho kết quả tương tự: Đỗ Văn Tráng ($2,5 \pm 0,6$ ngày)[6], Võ Duy Long ($3,2 \pm 0,8$ ngày)[8]. Trong xu thế gần đây của phẫu thuật đường tiêu hóa, bệnh nhân thường sẽ được cho ăn sớm hơn theo chương trình ERAS (Enhanced Recovery After

Surgery), thời gian xuất hiện trung tiện trở lại sẽ càng sớm hơn, đặc biệt khi PTNS được sử dụng. Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là $12,3 \pm 6,1$ ngày nhanh nhất 7 ngày, chậm nhất 38 ngày, tương đương với các nghiên cứu khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi bốn trường hợp có biến chứng sau mổ. Trong đó ba trường hợp bao gồm một trường hợp nhiễm trùng vết mổ, một trường hợp tắc ruột sớm sau mổ và một trường hợp viêm phổi được điều trị nội khoa và ổn định ra viện. Một bệnh nhân phát hiện hẹp miệng nối sau mổ 2 tuần, được phẫu thuật làm lại miệng nối và ra viện ngày thứ 14 sau mổ. Đỗ Văn Tráng gặp hai trường hợp nhiễm khuẩn vết mổ, bốn trường hợp sốt và hochiếm tỷ lệ 4,08%[6]. Theo Bơ tỷ lệ biến chứng sau mổ là 7%, trong đó rò mòm tá tràng là nhiều nhất 2,3%[7]. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ biến chứng là 8,5%. Như vậy tỷ lệ biến chứng sau mổ của chúng tôi cao hơn với các nghiên cứu khác, có thể do số lượng bệnh nhân còn ít và giai đoạn đầu triển khai kỹ thuật còn chưa thuần thục.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có một trường hợp khối u xâm lấn niêm hạ niêm mạc chiếm 2,1%, 10 trường hợp khối u xâm lấn lớp cơ (21,3%), 36 trường hợp khối u xâm lấn tới lớp dưới thanh mạc, chiếm tỷ lệ lớn nhất (76,6%). Kết quả này tương đương với các nghiên cứu của Đỗ Văn Tráng[6], Võ Duy Long[8]. Nghiên cứu cũng ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa tỷ lệ biến chứng trong và sau mổ và mức độ xâm lấn của khối u. Vì vậy có thể thấy PTNS điều trị ung thư dạ dày có thể thực hiện an toàn với các khối u giai đoạn tiến triển, ngay cả khi u đã lan tới lớp dưới thanh mạc (T3). Số lượng hạch lympho nạo vét được trung bình là $11,6 \pm 2,9$ hạch. Số hạch nạo nhiều nhất là

20 hạch, ít nhất là 8 hạch. Tất cả các bệnh phẩm chúng tôi đều phẫu tích tỉ mỉ bằng tay để lấy hạch và gửi làm giải phẫu bệnh. Số hạch lympho nạo vét được của các tác giả trong và ngoài nước từ 10,9 - 37,2 hạch.

Phân tích mối liên quan giữa tỉ lệ di căn hạch với độ xâm lấn của khối u chúng tôi ghi nhận 10 trường hợp khối u T2 có 2 BN di căn hạch. Trong khi đó, có tới 22/36 trường hợp khối u T3 có di căn hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phản ánh đúng mối liên quan giữa di căn hạch và kích thước khối u, qua đó thể hiện được sự tối ưu trong kỹ thuật vét hạch của chúng tôi.

Có 38/47 bệnh nhân điều trị hóa chất sau mổ, các bệnh nhân còn lại không có chỉ định hoặc không đồng ý điều trị. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có thông tin khám lại hoặc liên lạc được qua số điện thoại. Trong 47 bệnh nhân được nghiên cứu, còn sống 37 bệnh nhân, đã chết 10 bệnh nhân. Sử dụng phương pháp tính tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm và thiết lập đường cong sống của Kaplan Meier, chúng tôi thu được kết quả như sau: thời gian sống trung bình là $36,1 \pm 2,7$ tháng, tỷ lệ sống thêm tích lũy tại thời điểm 12 tháng (79,3%), 24 tháng (76%), 36 tháng (68%) và 48 tháng (60%). Nghiên cứu đánh giá trên 1035 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II - IIb, cho kết quả tỉ lệ sống thêm không bệnh sau 3 năm là 74%[9]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tốt hơn một chút so với nghiên cứu CLASSIC, điều này có thể những bệnh nhân giai đoạn Ib (T2N0M0) cũng được đưa vào nghiên cứu của chúng tôi. Vì vậy, tiên lượng của nhóm bệnh nhân này có thể giúp tiên lượng chung của cả quần thể nghiên cứu tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

Kết quả đánh giá dài hạn phẫu thuật nội soi cắt bán phần cực dưới nạo vét hạch D2 điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện Thanh Nhân cho thấy khả thi và đáp ứng được hiệu quả điều trị bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, Hyuna, et al.** "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 2021: 209-249.
2. **Yasuda K, Sonoda K, Shiroshita H, Inomata M, Shiraishi N, Kitano S.** Laparoscopically assisted distal gastrectomy for early gastric cancer in the elderly. *Br J Surg.* 2004;91(8):1061-5.
3. **Jung, J. H., Ryu, S. Y., Jung, M. R., et al.** Laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer in morbidly obese patients in South Korea. *Journal of gastric cancer.* 2014;14(3):187-195.
4. **Đỗ Trường Sơn.** Đánh giá kết quả xa sau mổ của phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày tại khoa phẫu thuật tiêu hóa bệnh viện Việt Đức. *Tạp chí nghiên cứu Y học.* 2014; tập 88(3), tr 82-88.
5. **Nguyễn Quang Bộ.** “Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư dạ dày 1/3 dưới bằng phẫu thuật triệt căn có kết hợp hóa chất”, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Huế, 2017 tr. 54-75.
6. **Đỗ Văn Tráng.** Nghiên cứu kỹ thuật nạo vét hạch bằng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư dạ dày vùng hang môn vị. Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Hà nội. 2012.
7. **Bo T., Zhihong P., Peiwu Y., et al.** General complications following laparoscopic-assisted gastrectomy and analysis of techniques to manage them. *Surg Endosc.* 2009 23(8), 1860-1865.
8. **Võ Duy Long.** Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày theo giai đoạn I, II, III. Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh. 2017
9. **Yu, J., Huang, C., Sun, Y., et al.** Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019; 321(20), 1983-1992.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT THỰC QUẢN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Đào Quang Minh¹, Nguyễn Văn Phước¹, Phạm Văn Biên¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả của phẫu thuật nội soi cắt thực quản trong điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

Đối tượng và phương pháp: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán UTTQ ngực (1/3) giữa và (1/3) dưới được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt thực quản tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

Kết quả: Thời gian mổ trung bình thì ngực 120,3 phút; thì bụng 110,7 phút; thì cổ 103,0 phút và tổng thời gian mổ $334 \pm 17,4$ phút. Bệnh nhân trung tiện thường trong vòng 3 ngày sau mổ (50,7%). Thời gian hậu phẫu trung bình là $17 \pm 6,2$ ngày. Chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp rò miệng nối chiếm 7,2%.

Kết luận: Phẫu thuật cắt thực quản nội soi có tính khả thi, an toàn và hiệu quả. Phẫu thuật đáp ứng được yêu cầu điều trị UTTQ về thời gian sống sau mổ.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF ENDOSCOPIC ESOPHAGECTOMY IN TREATMENT OF FEMALE ESOPHAGEAL CANCER AT THANH NHAN HOSPITAL

Objective: To evaluate the results of endoscopic esophagectomy in the treatment of esophageal cancer at Thanh Nhan Hospital.

Subjects and methods: All patients diagnosed with thoracic (1/3) middle and (1/3) lower thoracic cancer were treated by endoscopic esophagectomy at Thanh Nhan Hospital.

Results: The average surgical time was 120.3 minutes; belly then 110.7 minutes; neck time 103.0 minutes and total surgery time 334 ± 17.4 minutes. Patients with bowel movements usually within 3 days after surgery (50.7%). The mean postoperative time was 17 ± 6.2 days. We recorded 2 cases of anastomosis, accounting for 7.2%.

Conclusion: Laparoscopic esophagectomy is feasible, safe and effective. Surgery meets the requirements for treatment of esophageal cancer in terms of survival time after surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là một bệnh không phải hiếm gặp. Trên thế giới có khoảng 400.000 bệnh nhân ung thư thực quản được chẩn đoán mỗi năm[1]. Tại Việt Nam, ung thư thực quản nằm trong số 10 loại ung thư thường gặp nhất ở nam giới, đứng hàng thứ 4 trong các ung thư đường tiêu hóa (GLOBOCAN 2012).

Ung thư biểu mô tế bào gai là dạng phổ biến nhất của ung thư thực quản trên toàn thế giới. Tuy nhiên ở một số quốc gia phát triển, ung thư biểu mô tuyến thực quản chiếm ưu thế[2]. Ung thư thực quản là một ung thư có tiên lượng xấu, dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị nhưng tỉ lệ sống 5 năm chỉ từ 15% đến 25%[3]. Trong các phương pháp điều trị, phẫu thuật cắt thực quản vẫn đóng vai trò chủ yếu, hóa xạ trị có vai trò hỗ trợ. Một số tác giả gần đây chú trọng đến điều trị hóa xạ

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Biên

Email: phamvanbien1913@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

trị trước mổ nhằm giúp làm tăng khả năng cắt được của phẫu thuật cũng như cải thiện tỉ lệ sống thêm của bệnh nhân[4]. Điều trị hỗ trợ sau mổ bằng hóa và/ hoặc xạ trị vẫn chưa cho thấy được lợi ích rõ ràng. Theo hướng dẫn của Hội Thực quản Nhật[5], hóa xạ trị sau mổ nên được chỉ định cho những bệnh nhân có kết quả di căn hạch sau phẫu thuật hoặc những bệnh nhân có khả năng phẫu thuật không lấy hết được mô u. Lựa chọn phương pháp phẫu thuật cho ung thư thực quản còn nhiều tranh luận trong y văn.

Trong vài thập kỷ trở lại đây, phẫu thuật mở điều trị UTTQ đã có nhiều tiến bộ với tỷ lệ tỷ vong và biến chứng sau mổ giảm rõ rệt nhưng vẫn là phẫu thuật nặng nề với 2-3 đường mổ (ngực - bụng, ngực - bụng - cổ). Từ những năm cuối thế kỷ 20 phẫu thuật nội soi (PTNS) đã được áp dụng để điều trị UTTQ với các phương pháp như mổ mở. Trong đó PTNS ngực bụng với miệng nối cổ là phương pháp thường được áp dụng nhất. Các kết quả sớm đều khẳng định PTNS có nhiều ưu điểm hơn so với mổ mở: giảm đau, thẩm mỹ, giảm được biến chứng đặc biệt là biến chứng hô hấp. Tại Việt nam, cắt thực quản nội soi điều trị UTTQ với tư thế sấp nghiêng 30 độ được mô tả và áp dụng lần đầu tiên bởi Phạm Đức Huân tại Bệnh viện Việt Đức và Nguyễn Minh Hải tại Bệnh viện Chợ Rẫy với nghiên cứu cắt thực quản nội soi ngực bụng tư thế nằm nghiêng. Cả hai tác giả cùng báo cáo các kết quả đầu tiên tại Hội nghị Ngoại khoa Việt Nam năm 2004, 2006[6]. Sau đó PTNS đã được áp dụng ở các cơ sở ngoại khoa khác: Viện 108, Bệnh viện Trung ương Huế, Bệnh viện Thanh Nhàn...

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán UTTQ ngực (1/3) giữa và (1/3) dưới được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt thực quản

tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ ngày 1 tháng 1 năm 2018 đến hết ngày 1 tháng 1 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu. Được tiến hành từ tháng 1/2020 đến nay.

Cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.2. Chỉ định

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTTQ.

- Bệnh nhân được mổ cắt thực quản nội soi ngực và bụng tư thế sấp nghiêng 30 độ.

- Có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ $\leq T3$, chưa có di căn xa (hạch, tạng).

- Bệnh nhân phân loại ASA < 3.

- Bệnh nhân có tuổi ≤ 75 .

- PTNS thành công hoặc chuyển mổ mở vì các lý do khó khăn hoặc tai biến.

- Bệnh nhân chưa được hoặc được hóa chất và xạ trị tiền phẫu.

2.2.3. Quy trình phẫu thuật

Thì nội soi ngực

- Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm sấp, nghiêng trái 300. Trong thì ngực phổi phải của bệnh nhân được làm xẹp bằng ống nội khí quản 2 nòng (ống Carlène - chỉ thông khí phổi trái). Phẫu thuật viên và người phụ đứng bên phải bệnh nhân. Màn hình nội soi đặt ở phía đối diện.

- Vị trí và số lượng trocars: Chúng tôi sử dụng 4 trocars, 3 trocars 10mm, trong đó 1 đặt ở liên sườn 5 đường nách giữa để đặt camera, 1 ở liên sườn 9 đường nách sau và 1 ở liên sườn 4 đường nách giữa cho các dụng cụ mổ, 1 trocar 5mm ở khoang liên sườn 8 đường nách giữa.

- Kỹ thuật phẫu tích thực quản: Đặt camera và dụng cụ phẫu thuật để thăm dò, đánh giá khả năng cắt u. Phẫu thuật bắt đầu bằng việc phẫu tích, thắt, clip và cắt đôi quai tĩnh mạch đơn và sau đó là động mạch phế

quản phải để vào phẫu tích thực quản. Cắt dây chằng tam giác phổi phải, mở màng phổi trung thất bằng móc điện hoặc kéo theo 2 đường, đường phía sau dọc theo bờ trước tĩnh mạch đơn và đường phía trước dọc theo màng tim, phế quản phải và dọc theo khí quản. Hai đường rạch gặp nhau ở đỉnh lồng ngực và trên cơ hoành. Kỹ thuật bóc tách thực quản, phẫu tích và đặt clip các mạch máu của thực quản, vét hạch trung thất quanh thực quản và khối hạch dưới chỗ chia khí phế quản thành một khối được thực hiện với kỹ thuật nâng, đẩy thực quản để tạo trường mổ bằng 2 dụng cụ phẫu thuật đưa qua 2 trocarts ở liên sườn 9 và 4, trong đó 1 dụng cụ (ống hút hoặc 1 kẹp phẫu thuật to khỏe) nâng, đẩy thực quản để tạo ra khoảng làm việc và 1 (kéo, móc điện, hoặc dao siêu âm, kẹp clip) để bóc tách thực quản và cầm máu. Các mạch máu của thực quản được phẫu tích và đặt clip trước khi cắt. Các hạch trung thất được lấy bỏ cùng với thực quản thành một khối, tránh kẹp trực tiếp vào hạch để tránh làm vỡ hạch gây di căn ung thư trong lồng ngực. Các hạch cần nạo vét bao gồm hạch trung thất giữa và dưới được giới hạn bởi đường viền đi từ ngã ba khí phế quản đến khe hoành, phía trước giới hạn bởi rốn phổi và màng ngoài tim, phía sau là động mạch chủ lên: hạch cạnh thực quản, hạch cạnh khe hoành, hạch ngã ba khí phế quản, hạch cạnh động mạch chủ, hạch rốn phổi hai bên. Chúng tôi cũng lấy thêm nhóm hạch ở dọc hai bên khí quản (nhóm hạch 106, 107, 108, 109, 110, 111 theo phân loại JSED). Lưu ý khi phẫu tích hạch dọc khí quản 2 bên đó là tránh làm tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản. Bên phải dây thần kinh quặt ngược thanh quản xuất phát từ thần kinh 10 phải ngang mức động mạch dưới đòn, nên việc phẫu tích hạch bên phải khí quản không

làm tổn thương thần kinh. Còn bên trái khí quản nhánh quặt ngược xuất phát từ thần kinh 10 trái ngang mức quai động mạch chủ chạy lên trên song song với khí quản, quá trình phẫu tích cần tránh tổn thương. Việc bóc tách thực quản từ trên xuống dưới hay từ dưới lên trên là tùy thuộc vị trí u và thường thực hiện từ phần thực quản lành đến phần thực quản có u. Sau khi bóc tách hết thực quản ngực, dẫn lưu màng phổi được đặt qua lỗ trocar liên sườn 5, nở phổi và khâu các lỗ đặt trocar thành ngực.

Thì nội soi bụng

Chúng tôi đặt 5 trocarts.

+ 1 trocar 10: Cạnh rốn.

+ 1 trocar 10: Ở ngay dưới mũi ức, có tác dụng vén gan trong quá trình phẫu tích.

+ 1 trocar 10: Giao giữa đường kẻ ngang qua rốn và đường giữa đòn trái.

+ 1 trocar 5: Giao giữa đường kẻ ngang qua rốn và đường giữa đòn phải.

+ 1 trocar 5: Ở dưới bờ sườn trái, đường nách trước.

- Giải phóng bờ cong lớn dạ dày, chú ý bảo tồn nguyên vẹn cung mạch vị mạc nối dọc bờ cong lớn và bó mạch vị mạc nối phải: Cắt dây chằng vị đại tràng vào hậu cung mạc nối. Bên trái, dây chằng vị đại tràng được mở dọc lên trên đến dây chằng vị lách. Tiếp tục cắt dây chằng vị lách, cắt các mạch máu vị ngăn tiến về phần cao của bờ cong lớn. Cắt các dây dính giữa dạ dày với cơ hoành và thành bụng phía sau, cắt bỏ phúc mạc chỗ khe thực quản (trụ hoành trái), nạo nhóm hạch 2. Bên phải, dây chằng vị đại tràng được mở đến góc bó mạch vị mạc nối phải, giải phóng hoàn toàn phần bờ cong lớn dạ dày.

- Mở dây chằng gan vị đến trụ hoành phải: từ cuống gan giải phóng dạ dày vùng

bờ cong nhỏ (nạo hạch nhóm 1). Tiếp tục nạo nhóm hạch 8a, 12a, cắt bó mạch vị trái, nạo các nhóm hạch 7, 9, 11p. Khi bờ cong nhỏ dạ dày được giải phóng đến trụ hoành phải, tiếp tục mở phúc mạc thông với phía trái đã phẫu tích trước đó, nạo nhóm hạch 1. Tách rời hoàn toàn thực quản bụng khỏi khe hoành, cắt mở rộng khe hoành.

Thì cổ trái

Đường rạch cổ chữ J bờ trước cơ ức đòn chũm trái. Sau khi cắt cơ vai móng, tĩnh mạch giáp giữa và động mạch giáp dưới đi vào khe giữa thùy trái tuyến giáp ở trong và bó mạch cảnh ở ngoài để phẫu tích bờ trái thực quản. Dùng tampon hoặc ngón tay tách vào khoang tế bào trước cột sống để phẫu tích mặt sau thực quản. Ở mặt trước, phẫu tích tách thực quản ra khỏi khí quản. Nhằm tránh làm tổn thương thần kinh quặt ngược, cần xác định vị trí thần kinh quặt ngược, không nên đẩy thùy trái tuyến giáp bằng banh tự động mà bằng ngón tay hoặc bằng tampon nhỏ. Phẫu tích sát bờ phải thực quản thực quản để tránh tổn thương thần kinh quặt ngược. Luồn một ống thông Nelaton nhỏ qua thực quản kéo lên để phẫu tích mặt sau thực quản lên trên và xuống dưới ngực. Cắt đôi

thực quản cổ ngang mức bờ dưới tuyến giáp đóng đầu dưới thực quản và kéo toàn bộ thực quản xuống bụng.

Tạo hình ống dạ dày

Mở nhỏ 5cm dưới mũi ức, tạo hình ống dạ dày bằng máy cắt thẳng LC 75mm, dùng ngón trở và ngón cái cầm và kéo căng vào đỉnh của phình vị để xác định giới hạn bờ cong nhỏ sẽ cắt bỏ. Phần cắt bỏ được xác định bởi đường nối giữa đỉnh của phình vị đi song song với bờ cong lớn cách 5cm tới bờ cong nhỏ cách môn vị khoảng 4cm, khâu tăng cường chỉ đơn sợi 4.0. Đưa ống dạ dày lên cổ qua trung thất sau và làm miếng nối thực quản ống dạ dày tận bên (tận - tận) một lớp vết chỉ đơn sợi 3.0.

2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm chung: Tuổi, giới, nghề nghiệp.

- Cận lâm sàng: Nội soi thực quản dạ dày ống mềm có sinh thiết, giải phẫu bệnh trước mổ qua sinh thiết nội soi, chụp CT ổ bụng, lồng ngực, xét nghiệm máu trước mổ....

- Kết quả điều trị: Kết quả sớm (thời gian mổ trung bình, thời gian trung tiện, đau sau mổ, biến chứng sớm, thời gian nằm viện sau mổ).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung

Tuổi	64,5 ± 12,7
Giới	Nữ: 20,33% Nam: 79,67%

Bảng 2. Ứng dụng PTNS điều trị ung thư thực quản

Thời gian phẫu thuật	Tổng thời gian mổ trung bình 334 ± 17,4 phút
Chuyển mổ mở trong phẫu thuật	Chúng tôi không có trường hợp nào chuyển mổ mở do tai biến mạch máu lớn hoặc tai biến khí phế quản.
Số hạch vét được	Bụng: 11.7; Trung thất: 13.2
Tai biến trong mổ	2 BN đều là chảy máu chiếm 100%, không có TH nào tổn thương khí phế quản

Bảng 3. Kết quả sớm

Thời gian trung tiện	Bệnh nhân trung tiện thường trong vòng 3 ngày sau mổ (50,7%).
Thời gian đau sau mổ	4,14 ± 0,83 ngày (1 - 7 ngày)
Biến chứng sớm	2 TH rò miệng nổi
Thời gian nằm viện sau mổ	17 ± 6,2 ngày

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 25 trường hợp UTTQ đoạn 1/3 giữa và 1/3 dưới được phẫu thuật nội soi cắt thực quản, chúng tôi rút ra một số kết luận sau.

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Tuổi trung bình: 64,5 ± 12,7 tuổi, Giới: Nữ: 20,33%, Nam: 79,67%.

- Vị trí u: 1/3 giữa 52,7%, 1/3 dưới 47,3%.

4.2. Kết quả ứng dụng máy cắt nối trong phẫu thuật

Thời gian mổ trung bình thì ngực 120,3 phút; thì bụng 110,7 phút; thì cổ 103,0 phút và tổng thời gian mổ 334 ± 17,4 phút. Bệnh nhân trung tiện thường trong vòng 3 ngày sau mổ (50,7%). Thời gian hậu phẫu trung bình là 17 ± 6,2 ngày. Chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp rò miệng nổi chiếm 7,2%.

Phẫu thuật đảm bảo về mặt ung thư học.

Phẫu thuật đã đảm bảo tính an toàn: Tai biến trong mổ thấp, không có trường hợp nào tử vong trong và sau mổ.

Việc ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt thực quản đạt hiệu quả không chỉ an toàn về mặt ung thư học và ngoại khoa mà còn góp phần nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Việc ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt thực quản đạt hiệu quả không chỉ an toàn về mặt ung thư học và ngoại khoa mà còn góp phần nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Chấn Hùng, Phó Đức Mẫn, Cung Thị Tuyết Anh, et al.** (1993). Dịch tễ học ung thư hiện nay tại thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh phía Nam Việt Nam. Y học thực hành, 11, 31 - 37.
2. **Phạm Hoàng Anh** (1993). Ung thư trên người Hà Nội. Hội ung thư Việt Nam - Bệnh viện K, Hà nội.
3. **Trần Quốc Vân** (2007). Ung thư thực quản. Ngoại khoa lâm sàng, 156 - 71.
4. **Elton E** (2005). Esophageal cancer. Dis Mon, 51(12), 664-84.
5. **Tsurumaru M, Kajiyama Y, Udagawa H, et al.** (2001). Outcomes of extended lymph node dissection for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 7(6), 325-9.
6. **Netter FH** (2014). Netter's Atlas of Human Anatomy. 6.
7. **Harisinghani M G** (2013). Atlas of Lymph Node Anatomy.
8. **Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, et al.** (2002). Three-field dissection for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 8(6), 328-35.

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH GIỮA HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI PHÁC ĐỒ FOLFOX SO VỚI PHÁC ĐỒ CF TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN KHÔNG MỒ ĐƯỢC TẠI BỆNH VIỆN K VÀ BỆNH VIỆN UNG BƯỞU TỈNH THANH HÓA

Nguyễn Thị Tô Quyên¹, Nguyễn Quang Hưng², Nguyễn Tuyết Mai³,
Võ Văn Xuân⁴, Nguyễn Thị Thu Hương⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời với FOLFOX so với CF.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu can thiệp tiến cứu, có nhóm chứng trên 102 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn không mổ được điều trị hóa xạ trị đồng thời chia làm 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu điều trị với phác đồ FOLFOX và nhóm chứng điều trị với phác đồ CF kết hợp tia xạ liều 50Gy/5 tuần, phân liều 2Gy/ngày.

Kết quả: Độc tính (huyết học, gan, thận, các cơ quan khác) đa phần gặp độ I, II. Phác đồ FOLFOX so với phác đồ CF ít ảnh hưởng lên toàn trạng, chức năng thận và ít gây buồn nôn, nôn, rụng tóc một cách rõ rệt so với phác đồ CF.

Kết luận: Phác đồ FOLFOX nên được sử dụng rộng rãi trong điều trị giai đoạn ung thư thực quản không thể phẫu thuật và nên được coi là lựa chọn đầu tiên.

Từ khóa: Hóa xạ trị đồng thời, ung thư thực quản.

SUMMARY

EVALUATING THE TOXICITY BETWEEN CONCURRENT RADIOTHERAPY AND FOLFOX REGIMENS VS. CF REGIMENS IN THE TREATMENT OF NON-OPERABLE STAGE ESOPHAGEAL CANCER AT K HOSPITAL AND THANH HOA ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: To compare the toxicity and adverse effects of concurrent chemoradiotherapy with FOLFOX versus CF.

Subjects and methods: A prospective intervention study with a control group on 102 patients with non-operative esophageal cancer receiving chemotherapy and radiation therapy and divided into 2 groups: the study group treated with the FOLFOX regimen. And the control group were treated with CF regimen combined with radiation dose of 50Gy/5 weeks, divided dose of 2Gy/day.

Results: Toxicity (hematology, liver, kidney, other organs) mostly met grade I, II. The FOLFOX regimen compared with the CF regimen had less effect on the general condition, renal function and significantly less nausea, vomiting, and hair loss than the CF regimen.

Conclusion: The FOLFOX regimen should be widely used in the treatment of inoperable

¹ThS. Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa

²BSCKI. Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa

³PGS.TS. Nguyên Trưởng khoa Nội 1 – Bệnh viện K

⁴TS. Trưởng khoa Xạ 5 – Bệnh viện K

⁵TS. Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tô Quyên

Email: nguyentoquyen126@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

esophageal cancer stage and should be considered the first choice.

Keywords: Concurrent chemoradiotherapy, esophageal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là bệnh lý ác tính của các tế bào biểu mô của thực quản. Theo Globocan 2020, trên toàn thế giới, ung thư thực quản đứng hàng thứ 7 về tỷ lệ mắc mới với khoảng 604.000 ca và thứ 6 về tỷ lệ tử vong nói chung với khoảng 544.000 ca tử vong. Tại Việt Nam, cũng theo Globocan 2020: Ung thư thực quản đứng thứ 14 về tỷ lệ mắc mới và thứ 9 về tỷ lệ tử vong do ung thư với 3.281 ca mắc mới và 3.080 ca tử vong[1]. Điều trị ung thư thực quản chủ yếu dựa vào giai đoạn bệnh và thể trạng bệnh nhân. Khi không còn chỉ định phẫu thuật, bệnh được điều trị bằng hóa trị kết hợp với xạ trị trong đó hóa xạ trị đồng thời là điều trị chuẩn[2]. Lựa chọn phác đồ hóa chất nào phối hợp với xạ trị mang lại hiệu quả và ít tác dụng phụ là một vấn đề thời sự. Theo NCCN 2020, hóa xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX đang là lựa chọn hàng đầu đối với ung thư thực quản không có chỉ định phẫu thuật. Ở Việt Nam, một số ít trung tâm điều trị ung thư (trong đó có Bệnh viện K và Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa) đã áp dụng phác đồ này, sơ bộ cho thấy kết quả khả quan nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá. Do đó chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: so sánh độc tính, tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX so với phác đồ CF.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân ung thư thực quản được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa (trước tháng

10/2017 gọi là Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa) và Bệnh viện K từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2019.

* Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán ung thư thực quản giai đoạn III và giai đoạn II không cho phép hoặc từ chối phẫu thuật, chỉ số ECOG < 2, được chẩn đoán xác định mô bệnh học là ung thư biểu mô, bệnh nhân điều trị lần đầu và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

* Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân mất thông tin - hồ sơ theo dõi, mắc bệnh nặng phối hợp, mắc ung thư khác trong vòng 5 năm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp tiền cứu, có nhóm chứng.

* Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính ra cỡ mẫu tối thiểu là 102 BN chia làm 2 nhóm.

Cách chọn mẫu: Theo cặp (dựa trên yếu tố tương đồng về giai đoạn bệnh, toàn trạng (ECOG chênh lệch nhau không quá 1), tuổi chênh lệch nhau dưới 5 tuổi).

2.3. Phác đồ điều trị và kết quả

• Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được điều trị xạ trị phối hợp với hóa chất phác đồ FOLFOX gồm 6 chu kỳ FOLFOX, chu kỳ 14 ngày, 3 chu kỳ đầu tiên thực hiện đồng thời với xạ trị bắt đầu vào các ngày 1, 15 và 29. Mỗi chu kỳ hóa trị FOLFOX thực hiện cụ thể như sau: Oxaliplatin: 85mg/m², tĩnh mạch, ngày 1; Leucovorin: 400mg/m², tĩnh mạch, ngày 1; 5-FU: 400mg/m², tiêm tĩnh mạch, ngày 1; 800mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục trong 24h, ngày 1, 2.

• Bệnh nhân trong nhóm chứng được điều trị xạ trị phối hợp phác đồ CF (Cisplatin/5FU) gồm 4 chu kỳ, 2 chu kỳ đầu thực hiện đồng thời với xạ trị bắt đầu vào các ngày 1, 29; tiếp theo là 2 chu kỳ sau xạ bắt đầu vào các ngày 50, 71. Mỗi chu kỳ hóa trị

CF thực hiện như sau: Cisplatin: 75mg/m², tĩnh mạch, ngày 1; 5-FU: 1000mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục trong 24h, ngày 1 đến 4.

- Xạ trị theo kỹ thuật 3D-CRT bằng máy gia tốc tuyến tính với mức năng lượng 6 - 10MV. Tổng liều xạ 50Gy/ 5 tuần, phân liều 2Gy/ ngày, 5 ngày/ tuần. Tổng thể tích khối u được xác định là u nguyên phát và các hạch bạch huyết liên quan, được xác định qua khám lâm sàng, nội soi, nội soi siêu âm, chụp cắt lớp vi tính cổ - ngực - bụng. Thể tích khối u lâm sàng được xác định là khối u nguyên phát cộng với biên mở rộng trên và dưới 3 - 5cm và biên mở rộng xuyên tâm 0,5 - 1cm. Thể tích khối u lâm sàng tại hạch được xác định là hạch di căn cộng với biên độ mở rộng 0,5 - 1cm. Thể tích bia lập kế hoạch được xác định là biên độ 0,5 - 1cm xung quanh thể tích khối u lâm sàng.

- Kết quả chính là tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) tổng thể trong 2 năm. Các kết quả

phụ là tỷ lệ đáp ứng điều trị, tỷ lệ sống thêm không tiến triển (PFS), và hồ sơ độc tính. Đáp ứng điều trị được đánh giá theo Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trong khối u đặc (RECIST năm 2009). Khoảng PFS được tính từ ngày phân nhóm ngẫu nhiên đến ngày bệnh tiến triển hoặc tử vong đầu tiên. Tất cả các độc tính đều được ghi nhận đánh giá theo CTCAE (Common Terminology for Adverse Events) phiên bản 5.0 năm 2015.

* Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 18.0.

Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học. So sánh các đại lượng bằng Test X², hiệu chỉnh Yates trong các trường hợp giá trị tuyệt đối nhỏ. Đánh giá thời gian sống thêm 24 tháng theo Kaplan – Meier. Phân tích một số yếu tố tiên lượng: Sử dụng phân tích đơn biến, đa biến và hồi qui logistic.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm điều trị

Chỉ số		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Tuổi	< 40	0	0,0	1	2,0	0,18
	40 - 49	6	11,8	5	9,8	
	50 - 59	20	39,2	30	58,8	
	60 - 69	19	37,3	13	25,5	
	≥ 70	6	11,8	2	3,9	
	Trung bình	59,2 ± 1		57,2 ± 1		
Giới	Nam	50	98,0	51	100	0,32
	Nữ	1	2,0	0	0,0	
PS	0	3	5,9	7	13,7	0,18
	1	48	94.1	44	86,3	
BMI	< 18,5	7	13,7	5	9,8	0,54
	18,5 -< 25	44	86,3	46	90,2	
Mô bệnh học	UTBM vảy	50	98,0	51	100	0,32
	UTBM tuyến	1	2,0	0	0,0	

Mức độ nuốt nghẹn	Độ 1	33	68,8	32	72,7	0,68
	Độ 2	12	25,0	8	18,2	
	Độ 3	3	6,2	4	9,1	
Vị trí u	1/3 trên	9	17,6	7	13,7	0,86
	1/3 giữa	27	56,9	30	58,8	
	1/3 dưới	13	25,5	14	27,5	
Giai đoạn bệnh	IIA	9	17,6	9	17,6	1,00
	IIB	12	23,5	12	23,5	
	IIIA	17	33,3	17	33,3	
	IIIB	8	15,7	8	15,7	
	IIIC	5	9,8	5	9,8	
Kích thước u	< 5cm	34	66,7	37	72,5	0,52
	> 5cm	17	33,3	14	27,5	

Đặc điểm bệnh nhân giữa 2 nhóm khá cân bằng. Dân số điều trị có 101 nam và 1 nữ, tuổi trung bình 59,2 ở nhóm nghiên cứu và 57,2 ở nhóm chứng; ung thư biểu mô vảy chiếm đa số (101/102 BN); giai đoạn bệnh khá tương đồng giữa 2 nhóm, trong đó g/đ IIIA chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 33,3% ở cả 2 nhóm; có 33,3% u > 5cm ở nhóm nghiên cứu và 27,5% ở nhóm chứng.

3.2. Kết quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần ở nhóm nghiên cứu là 27,5% và 64,6%, cao hơn so với ở nhóm chứng là 25,5% và 60,8%; $p = 0,78$.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo giai đoạn bệnh II, III ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 33,3%, 23,3% và 33,3%, 20,0%; $p > 0,05$.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng, 18 tháng và 24 tháng ở nhóm nghiên cứu là 90,1%, 64,7% và 45,1%; ở nhóm chứng là 84,3%, 54,9% và 39,2%; $p = 0,56$. Sống thêm toàn bộ trung bình là $19,9 \pm 0,81$ tháng so với $18,4 \pm 0,79$ ở nhóm chứng, $p = 0,67$; sống thêm không tiến triển trung bình là $18,5 \pm 0,89$ tháng so với $17,2 \pm 0,90$ ở nhóm chứng, $p = 0,59$.

3.3. Độc tính phác đồ

3.3.1. Trên hệ huyết học

Dấu hiệu		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Giảm bạch cầu	Độ 1	15	29,4	16	31,4	0,74
	Độ 2	8	15,7	10	19,6	
	Độ 3,4	2	3,9	4	7,8	
Giảm bạch cầu hạt	Độ 1	12	23,5	14	27,5	0,74
	Độ 2	4	7,8	5	9,8	
	Độ 3,4	1	2,0	3	5,9	
Giảm Hb	Độ 1	18	35,3	20	39,2	0,75
	Độ 2	1	2,0	2	3,9	
Giảm tiểu cầu	Độ 1	11	21,6	11	21,6	0,95
	Độ 2	5	9,8	6	11,8	

Tăng SGOT	Độ 1	15	29,5	12	23,5	0,79
	Độ 2	4	7,8	4	7,8	
Tăng SGPT	Độ 1	14	27,5	12	23,5	0,81
	Độ 2	4	7,8	3	3,9	
Tăng Ure	Độ 1	3	5,9	11	21,6	0,05
	Độ 2	1	2,0	2	3,9	
Tăng Creatine	Độ 1	3	5,9	8	15,7	0,05
	Độ 2	0	0,0	3	5,9	

Trên hệ tạo huyết: Giảm bạch cầu độ 1, 2 là 29,4% và 15,7%; độ 3, 4 là 3,9%. Giảm bạch cầu hạt độ 1 là 23,5% và 7,8%; độ 3, 4 là 2%. Giảm hemoglobin độ 1, 2 là 35,3% và 2%; giảm tiểu cầu độ 1, 2 là 21,6% và 9,8%.

Trên gan, thận: Tăng SGOT độ 1, 2 là 29,5% và 7,8%, tăng SGPT độ 1, 2 là 27,5% và 7,8%. Tăng ure độ 1, 2 là 5,9% và 2,0%, tăng Creatinine độ 1 là 5,9%.

3.3.2. Trên các cơ quan khác

Trên cơ quan khác: Suy giảm chỉ số toàn trạng và gián đoạn điều trị thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Buồn

nôn độ 1 (19,6%); nôn độ 1 (5,9%); rụng tóc (3,9%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Viêm thực quản độ 1-2 (60,8%); viêm niêm mạc hô hấp độ 1 (41,2%); viêm niêm mạc miệng độ 1 (13,7%); tổn thương thần kinh ngoại biên (13,7%); hội chứng bàn tay bàn chân (13,7%); ỉa chảy ở độ 1 (9,8%) tương đương với nhóm chứng.

Biến chứng muộn do xạ trị có tỷ lệ tương đương với nhóm chứng: Chít hẹp thực quản chiếm tỷ lệ cao nhất với 31,4% ở độ 1, 2% ở độ 2. Xơ phổi ở độ 1, chiếm 5,9%.

Dấu hiệu		Nhóm NC		Nhóm chứng		P
		n = 51	%	n = 51	%	
Buồn nôn	Độ 1	10	19,6	35	68,8	0,001
Nôn	Độ 1	3	5,9	11	21,6	0,02
Viêm NM TQ	Độ 1	23	45,1	26	51,0	0,84
	Độ 2	8	15,7	7	13,7	
Viêm niêm mạc miệng	Độ 1	7	13,7	5	9,8	0,84
	Độ 2	2	3,9	2	3,9	
Viêm NM HH	Độ 1	21	41,2	19	37,3	0,69
Ỉa chảy	Độ 1	5	9,8	7	13,7	0,54
Thần kinh ngoại biên	Độ 1	7	13,7	2	3,9	0,81
HC bàn tay, bàn chân	Độ 1	6	15,7	2	3,9	0,14
Rụng tóc	Độ 1	2	3,9	16	31,4	0,001
Viêm da do xạ	Độ 1	19	37,3	18	35,3	0,84

IV. BÀN LUẬN

Xét tổng thể, kết quả nghiên cứu cho thấy: hiệu quả điều trị khá tương đồng nhau ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, sự khác

biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về các tiêu chí đáp ứng điều trị, OS, PFS; các độc tính và tác dụng không mong muốn chủ yếu ở độ 1, 2, độc tính độ 3, 4 chỉ gặp trên hệ

tạo huyết và dưới 10% ở cả hai nhóm; sự khác biệt về tỷ lệ các độc tính và tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm là không ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$) ngoại trừ tăng ure và creatinine ($P < 0,05$). Đánh giá tại thời điểm 4 tuần sau kết thúc điều trị: các chức năng gan, thận, hệ tạo huyết đều trở về bình thường. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi[3], sau kết thúc điều trị 4 tuần cho thấy tất cả các bệnh nhân đều có chức năng gan, thận bình thường, chỉ số huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu phần lớn bình thường. Duy nhất 1 bệnh nhân có hạ huyết sắc tố độ 3 còn lại các độc tính đều ở độ 1, 2 và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Theo Conroy T[4] thì các độc tính trên hệ tạo huyết và gan, thận độ 3, 4 gặp dưới 30%, nhiều nhất là giảm bạch cầu hạt (29% ở nhóm FOLFOX và 28,9% ở nhóm CF). Theo Bùi Quang Huy[5], tác dụng phụ chủ yếu gặp trên huyết học là hạ bạch cầu (42,4%) trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1 và 2 tương ứng là 23,7% và 18,7%; tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 59,4% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 1 và 2 tương ứng là 30,5% và 28,9%; tỷ lệ thiếu máu và hạ tiểu cầu đều chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ tương ứng là 35,6% và 8,5%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tiến[6] cho thấy hạ bạch cầu (16,7%) trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1 và 2 tương ứng là 13,9% và 2,8%; tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 19,4% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 1 và 2 tương ứng là 16,7% và 2,7%; tỷ lệ thiếu máu và hạ tiểu cầu đều chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ tương ứng là 11,1% và 2,8%;

Độc tính trên gan ở nhóm nghiên cứu gặp nhiều hơn ở nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong khi đó độc tính trên thận gặp ở nhóm chứng nhiều hơn so với nhóm nghiên cứu, đặc biệt tăng ure và creatinin ở nhóm chứng cao hơn so

với nhóm nghiên cứu là có ý nghĩa thống kê ($P = 0,05$). Mặt khác, chúng tôi cũng ghi nhận nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tuổi cao hơn, thể trạng kém hơn và bệnh nền nhiều hơn so với nhóm chứng. Đây có thể là nguyên nhân phối hợp làm tăng độc tính trên gan ở nhóm nghiên cứu. Theo Nguyễn Thị Hà[7], phác đồ Paclitaxel/ Carboplatin kết hợp xạ trị 41,4Gy, tăng men gan là 20,5%, chủ yếu ở độ 1. Theo Conroy T[4], tăng SGOT độ 1-2 là 11%, tăng SGPT độ 1-2 là 8%; tăng creatinine độ 1, 2 ở nhóm FOLFOX là 3%, nhóm CF là 12%, không có độ 3 - 4, sự khác biệt là có ý nghĩa ($p = 0,007$). Như vậy, qua các phân tích trên, đối với bệnh nhân UTTQ có chức năng tạo huyết và hoặc chức năng thận giảm thì phác đồ FOLFOX là một lựa chọn hợp lý.

Đối với các độc tính và tác dụng không mong muốn ngoài huyết học và gan thận ở cả hai nhóm, chúng tôi ghi nhận hầu hết các độc tính ở độ 1 - 2; cao nhất là viêm niêm thực quản (độ 1 - 2 chiếm 60,8% ở nhóm nghiên cứu, 64,7% ở nhóm chứng, không có độ 3 - 4, $P = 0,84$) và PS (độ 2, 3 với tỷ lệ 60,8% ở nhóm nghiên cứu, 90,2% ở nhóm chứng, $P = 0,02$). Chỉ số toàn trạng PS có sự thay đổi rõ rệt trong quá trình điều trị, tuy nhiên phần lớn chỉ số PS trở lại bình thường tại thời điểm 4 tuần sau kết thúc điều trị. Sự khác biệt về chỉ số PS trong quá trình điều trị giữa hai nhóm là có ý nghĩa ($P = 0,02$), điều đó chứng tỏ độc tính lên toàn trạng của phác đồ FOLFOX là nhẹ hơn so với CF.

Buồn nôn độ 1 (19,6%); nôn độ 1 (5,9%); rụng tóc (3,9%) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Viêm niêm mạc hô hấp độ 1 (41,2%); viêm niêm mạc miệng độ 1 (13,7%); tổn thương thần kinh ngoại biên (13,7%); hội chứng bàn tay bàn chân

(13,7%); ỉa chảy ở độ 1 (9,8%) tương đương với nhóm chứng.

Biên chứng muộn do xạ trị có tỷ lệ tương đương với nhóm chứng: Chít hẹp thực quản chiếm tỷ lệ cao nhất với 31,4% ở độ 1, 2% ở độ 2. Xơ phổi ở độ 1, chiếm 5,9%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 102 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn II - IIIC không có chỉ định phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa và Bệnh viện K từ tháng 02/2016, sử dụng hóa xạ trị đồng thời phác đồ FOLFOX (nhóm nghiên cứu) hoặc CF (nhóm chứng) cùng với xạ trị tổng liều 50Gy theo hình thức ghép cặp, kết quả cho thấy: hiệu quả điều trị tương đương nhau giữa 2 phác đồ (cả về đáp ứng sớm sau điều trị, OS, PFS), tuy nhiên phác đồ FOLFOX ít ảnh hưởng lên toàn trạng, chức năng thận và ít gây buồn nôn, nôn, rụng tóc một cách rõ rệt so với phác đồ CF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J và cộng sự.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN. 2021; (71):209–249.
2. **NCCN.** Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. NCCN Guidelines version 2.2022. 2022.
3. **Nguyễn Đức Lợi.** Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại Bệnh viện K. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
4. **Conroy T và cộng sự.** Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2014;15: 305-314.
5. **Bùi Quang Huy.** Đánh giá kết quả xạ trị điều biến liều thể tích hình cung (VMAT) kết hợp hóa trị trong ung thư thực quản 1/3 giữa dưới giai đoạn cT3, 4N0-2M0. Đại học Y Hà Nội; 2020.
6. **Nguyễn Trọng Tiến.** Đánh giá kết quả xạ trị VMAT kết hợp hóa chất trong ung thư thực quản 1/3 trên tại Bệnh viện K. Đại học Y Hà Nội; 2019.
7. **Nguyễn Thị Hà, Trịnh Lê Huy.** Kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới giai đoạn II, III tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021; 506(1)(9):117-120.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ & TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC ỨC CHẾ CDK4/6 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN HR+ HER2- TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Phan Thị Hồng Đức¹, Nguyễn Hoàng Quý², Lương Hoàng Tiên³

TÓM TẮT

Để đánh giá hiệu quả và độc tính của Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với liệu pháp nội tiết (ET) trong ung thư vú tiến xa (ABC), chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu gồm các bệnh nhân ung thư vú tiến xa có thụ thể nội tiết (+) (HR+) và HER2- nhận Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với ET trong điều trị bước một đến bốn tại Khoa Nội tuyến vú – tiêu hóa – gan – niệu Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 3/2021 - 5/2022. Có 45 bệnh nhân tham gia nghiên cứu này. Tuổi trung vị 50 tuổi (25 – 74 tuổi). Trong số các bệnh nhân này, 64,4% (29 ca) bệnh nhân nhận Palbociclib kết hợp với ET, 35,6% (16 ca) nhận Ribociclib kết hợp điều trị nội tiết. Có 11 ca (24,4%) đáp ứng một phần, 19 ca (42,2%) bệnh ổn định. Các biến cố ngoại ý (AEs) thường gặp nhất là giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt. Có 82,6% giảm bạch cầu hạt. 4,3% giảm hồng cầu grad 2/3 và 2,2% giảm tiểu cầu grad 1/2. Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với

ET là một phác đồ hiệu quả cho ung thư vú tiến xa HR+/HER2-, và AEs có thể quản lý được.

Từ khóa: ung thư vú tiến xa, liệu pháp nội tiết, HER2-, HR+, Palbociclib, Ribociclib.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CDK4/6 INHIBITORS IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER HR+HER2- AT HCM CITY ONCOLOGY HOSPITAL

To explore the efficacy and safety of Palbociclib or Ribociclib combined with endocrine therapy (ET) in advanced breast cancer (ABC). We conducted a retrospective study involving patients with hormone receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) ABC who received Palbociclib or Ribociclib combined with ET in the first - to fourth-line at HCMC Oncology Hospital between March 2021 and May 2022. A total of 45 patients were included in this study. The median age of the patients at Palbociclib or Ribociclib initiation was 50 years (range 25 - 74 years). Among these patients, 29 patients (64,4%) received Palbociclib combined with ET. 11 patients (24,4%) had partial response (PR); 19 patients (42,2%) had stable disease (SD). The most common and serious adverse events (AEs) were leukopenia and neutropenia. Có 82,6% neutropenia. 4,3% had grad 2/3 anemia and 2,2% had grade 1/2 thrombocytopenia. 37,8% underwent Palbociclib or Ribociclib dose reduction due to AEs. Palbociclib or Ribociclib combined with ET is an effective therapeutic

1. Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

2. Phó Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

3. Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Hồng Đức

Email: phanthihongduc@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

regimen for HR+/HER2- ABC, particularly in the first-line, and AEs were manageable.

Keywords: advanced breast cancer, endocrine therapy, HER2-negative, hormone receptor-positive, Palbociclib, Ribociclib.

I. MỞ ĐẦU

Ung thư vú ở phụ nữ ngày nay là ung thư có xuất độ toàn cầu hàng đầu năm 2020 với ước lượng 2.3 triệu ca mới, đại diện cho 11.7% trong tất cả các ca ung thư, theo thống kê toàn cầu. Mặc dù phần lớn các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú ở giai đoạn sớm, khoảng 20% có thể tái phát và phát triển di căn[4]. Trong số các bệnh nhân với (ABC), phần lớn các phân nhóm phân tử dựa trên hóa mô miễn dịch (HR+) và (HER2-) khoảng 60 – 70%[5]. Với hầu hết các bệnh nhân HR+/HER2- ABC, liệu pháp nội tiết (ET) là nền tảng điều trị. Mặc dù phát triển kháng nội tiết là một thử thách lớn, tiên lượng lâm sàng được cải thiện đáng kể với các mô thức điều trị mới và hiệu quả. Trong số đó, ức chế cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) có thấy hiệu quả đáng kể với các biến cố ngoại ý có thể quản lý được khi kết hợp với liệu pháp nội tiết[6]. Các ức chế CDK4/6 chặn việc tổng hợp DNA và tăng sinh tế bào bằng cách ảnh hưởng với con đường cyclin D-CDK4/6- retinoblastoma trong khi tránh các độc tính tế bào nặng liên quan với ức chế pan-CDK[7]. Các ức chế CDK4/6 hiện tại được FDA phê duyệt gồm Palbociclib, Ribociclib, và Abemaciclib. Bằng chứng từ nghiên cứu PALOMA-2 (nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, phase III) cho thấy bệnh nhân chưa điều trị toàn thân trước đó cho HR+/HER2- ABC, mPFS sau điều trị với Palbociclib - Letrozole so với placebo-letrozole là 24.8 tháng và 14.5 tháng, tương ứng [hazard ratio (HR) = 0.58, 95% CI 0.46

– 0.72; $p < 0.001$][8]. Nghiên cứu PALOMA-3 (nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, phase III), ở bệnh nhân tiến triển hoặc thất bại sau điều trị trước đó với ET, mOS sau điều trị với Palbociclib - fulvestrant so với placebo - fulvestrant là 34.9 tháng và 28.0 tháng, tương ứng (HR cho tử vong = 0.81, 95% CI 0.64 – 1.03; $p = 0.09$; khác biệt tuyệt đối = 6.9 tháng)[9]. Trong nghiên cứu MONALESSA-2 (nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi phase III), ở bệnh nhân chưa điều trị trước đó cho HR+/HER2- ABC, mPFS sau điều trị với Ribociclib - letrozole so với placebo-letrozole là 25.3 tháng và 16.0 tháng, tương ứng (HR = 0.568, 95% CI 0.457 – 0.704; $p = 9.63 \times 10^{-8}$)[10]. Trong nghiên cứu MONARCH-3 (nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, phase III), ở bệnh nhân chưa điều trị toàn thân trước đó cho HR+/HER2- ABC, mPFS sau điều trị với abemaciclib - nonsteroidal aromatase inhibitor (AI) so với placebo - nonsteroidal AI là 28.2 và 14.8 tháng, tương ứng (HR = 0.54, 95% CI 0.418–0.698; $p = 0.000002$)[11]. Dựa trên các kết quả này, trong năm 2015, Palbociclib kết hợp với letrozole được phê duyệt trong điều trị bước một trong HR+/HER2- ABC theo FDA, và trong năm 2016, chỉ định này sau đó mở rộng đến bao gồm phác đồ kết hợp gồm fulvestrant - Palbociclib sau khi thất bại với ET[12]; sau đó với Ribociclib và abemaciclib được phê duyệt năm 2017 trong điều trị HR+/HER2- ABC[13,14]. Đáng chú ý là, các dữ liệu hiệu quả về của nghiên cứu PALOMA-2 và PALOMA-3 không có sự khác biệt có ý nghĩa ở bệnh nhân châu Á ($n = 95$ và 105 , tương ứng) và bệnh nhân không phải châu Á ($n = 571$ và 416 , tương ứng)[15,16]. Tuy vậy, rất ít thông tin có sẵn liên quan đến tính an toàn và hiệu quả của Palbociclib và Ribociclib kết hợp với ET

trong thiết lập thể giới thực, đặc biệt trong số các bệnh nhân Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nữ HR+/HER2- ABC bắt đầu bằng Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với ET (AI hoặc Fulvestrant) từ 3/ 2021 -5/ 2022 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

HR+ được xác định là tình trạng thụ thể estrogen và/ hoặc progesterone dương tính xác định bằng hóa mô miễn dịch[17]. Tình trạng HER2 được xác định bằng hóa mô miễn dịch hoặc FISH[18]. Các đặc điểm của bệnh nhân được xem lại từ hệ thống bệnh án điện tử và bệnh án giấy. Độ nhạy với ET được xác định bằng: Lợi ích lâm sàng (đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng một phần (PR), bệnh ổn định (SD) ổn định ≥ 24 tuần) từ ít nhất một phác đồ ET trước đó trong thiết lập bệnh di căn, hoặc ghi nhận ít nhất 24 tháng ET hỗ trợ trước khi tái phát, trước đó, nếu không được xác định như kháng nội tiết. Bệnh nhân được xác định là hậu mãn kinh nếu ít nhất là 60 tuổi, đã cắt buồng trứng 2 bên, hoặc trẻ hơn 60 tuổi và đã ngừng kinh ít nhất 12 tháng liên tiếp mà không có nguyên nhân thay đổi bệnh học hoặc sinh lý học và có nồng độ huyết thanh estradiol và follicle-stimulating hormone trong giới hạn hậu mãn kinh.

2.2. Quy trình điều trị

Bệnh nhân được uống Palbociclib mỗi ngày một lần (QD) với thức ăn, bắt đầu ở liều 125mg hoặc 100mg hoặc 75mg tùy thuộc vào tình trạng chung của bệnh nhân, 21 ngày liên tiếp sau đó ngưng 7 ngày (chu kỳ 28 ngày). Nếu điều trị bằng Ribociclib, bắt đầu bằng liều 600mg hoặc 400mg hoặc 200mg tùy thuộc vào tình trạng chung của bệnh nhân. Trong suốt thời gian điều trị,

bệnh nhân nào có AEs grade 1 hoặc 2 sẽ sử dụng cùng mức liều ở chu kỳ kế tiếp và theo dõi cẩn thận AEs. Điều trị sẽ tạm thời hoãn lại với các bệnh nhân có AEs grade 3 hoặc 4: nếu AEs giảm xuống $\leq$ grade 2 trong vòng 1 tuần, chu kỳ kế tiếp sẽ bắt đầu lại cùng liều; ngược lại, liều Palbociclib nên giảm xuống (đến 100mg, sau đó 75mg). Chọn lựa ET theo chọn lựa của Bác sĩ, bằng AI hoặc fulvestrant. Bệnh nhân tiền hoặc quanh mãn kinh cần được ức chế chức năng buồng trứng bằng phẫu thuật cắt 2 phần phụ hoặc với goserelin mỗi 28 ngày bắt đầu ít nhất 4 tuần trước khi bắt đầu Palbociclib kết hợp với ET và sau đó trong suốt thời gian điều trị. Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với ET liên tục đến khi bệnh tiến triển hoặc AEs không dung nạp được.

2.3. Đánh giá hiệu quả và độc tính

Bệnh nhân được hình ảnh ban đầu sang thương nguyên phát và di căn (CT, MRI, hoặc cả hai) trước khi bắt đầu Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với ET, và lập lại mỗi 2 – 3 tháng đến khi bệnh tiến triển. Đáp ứng bước đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1)[19]. Hiệu quả được đánh giá bằng sống còn không bệnh tiến triển (PFS, xác định bằng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi xuất hiện tiến triển lần đầu hoặc tử vong), tỉ lệ đáp ứng khách quan (ORR, xác định bằng tỉ lệ CR and PR), và tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR, xác định bằng tỉ lệ CR, PR và SD). Các định nghĩa như sau: CR, mất hoàn toàn các sang thương đích; PR, $\geq 30\%$ giảm tổng đường kính các sang thương ban đầu; bệnh tiến triển (PD), $\geq 20\%$ tăng tổng đường kính các sang thương ban đầu hoặc xuất hiện các sang thương mới; và SD, không đạt được tiêu chuẩn của PR hoặc PD. AEs được phân grad và ghi nhận liên tục

trong quá trình điều trị, theo National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

2.4. Phân tích thống kê

Tất cả các dữ liệu phân tích sử dụng phần mềm SPSS 17.0. The chi-square test được sử dụng để so sánh sự phân phối AEs và ORRs giữa các nhóm liệu ban đầu. $P < 0.05$ được xem có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và bệnh học của bệnh nhân

Từ 3/20121 - 5/2022, tổng 45 bệnh nhân điều trị với Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp ET (AI hoặc fulvestrant) tại Khoa Nội tuyến vú – tiêu hóa – gan – niệu Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung vị vào thời điểm tuyển vào nghiên cứu 50 tuổi (khoảng 25 – 74 tuổi). Trong số 45 bệnh nhân này, 26 (57,8%) hậu mãn kinh, 19 (42,2%) tiền mãn kinh. 13 (28,9%) bệnh giai đoạn IV de-novo (hiện diện bệnh di căn thời điểm đầu tiên, cần nhắc là nhạy với nội tiết (Bảng 1).

Bảng 1. Phân tích các đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	n	%
Tuổi Trung vị (khoảng)	50 tuổi	(khoảng 25 – 74 tuổi)
Tình trạng kinh nguyệt		
Hậu mãn kinh	26	57,8%
Tiền mãn kinh	19	42,2%
ECOG PS		
0	35	77,8%
1	5	11,1%
2	5	11,1%
Bệnh đi kèm		
Viêm gan siêu vi B	2	4,4%
Cao huyết áp	6	13,3%
Đái tháo đường	1	2,2%
Gđ bệnh thời điểm chẩn đoán		
I	0	0%
II	8	17,8%
III	11	24,4%
IV (de novo)	13	28,9%
Không rõ	2	4,4%

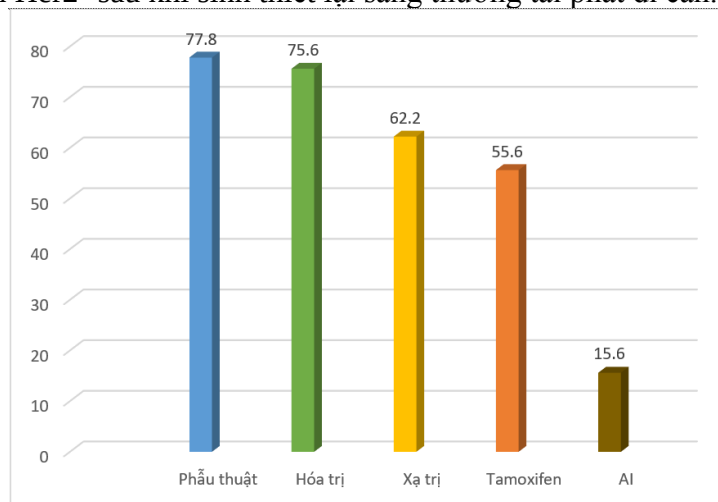
57,8% bệnh nhân hậu mãn kinh. Đa số các trường hợp (77,8%) ECOG 0. Các bệnh đi kèm gặp trong loạt nghiên cứu gồm: viêm gan siêu vi B (4,4%), cao huyết áp (13,3%), đái tháo đường (2,2%).

Bảng 2. Phân tích các đặc điểm bệnh học

Đặc điểm	n	%
Loại giải phẫu bệnh		
Carcinom vú xâm nhiễm NST	41	91,1%
Carcinom vú xâm nhiễm dạng ống	3	6,7%

Carcinom vú xâm nhiễm dạng nhầy	1	2,2%
Grad mô học		
1	4	8,9%
2	32	71,1%
3	9	2,2%
Phân nhóm sinh học		
Luminal A	10	22,2%
Luminal Her2-	32	71,1%
Luminal Her2+ (chuyển dạng Her2- sau khi sinh thiết lại khi tái phát/di căn)	3	6,7%

91,1% là carcinôm vú xâm nhiễm NST, 71,1% grad 2. Có 6,7% thể bệnh luminal Her2+, chuyển dạng thành Her2- sau khi sinh thiết lại sang thương tái phát di căn.

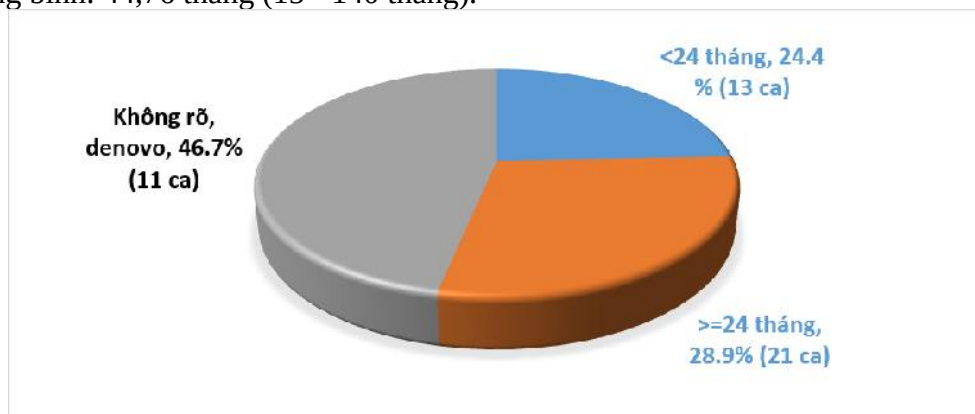


Biểu đồ 1. Điều trị giai đoạn sớm

Các trường hợp giai đoạn sớm đã được điều trị tiêu chuẩn với phẫu thuật, hóa trị và xạ trị, nội tiết trước đó.

DFS hỗ trợ:

Trung bình: 44,76 tháng (15 - 140 tháng).



Biểu đồ 2. Thời gian sống còn không bệnh trước điều trị CDK 4/6i

Có 46,7% bệnh nhân giai đoạn IV ngay từ đầu (de novo). Trong số các trường hợp tái phát di căn, có 28,9% có DFS $\geq$ 24 tháng.

Bảng 3. Đặc điểm tái phát – di căn

Đặc điểm	n	%
Vị trí tái phát – di căn		
Tái phát tại chỗ	5	11,1%
Phổi	18	40%
Gan	12	26,7%
Não	0	0%
Xương	31	68,9%
Hạch	18	40%
Điều trị giai đoạn tái phát – di căn		
Phẫu thuật	2	4,4%
Xạ trị	2	4,4%
Hóa trị	6	13,3%

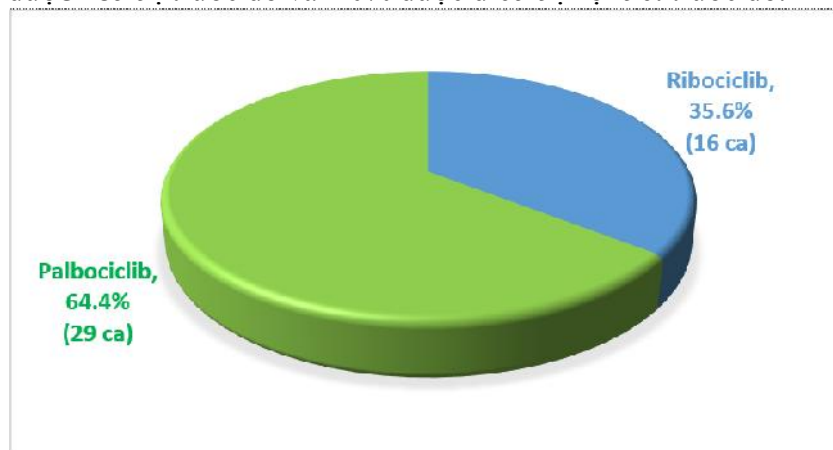
Vị trí tái phát di căn gồm: Tái phát tại chỗ (11,1%), phổi (40%), gan (26,7%), xương (68,9%), hạch (40%). Không có trường hợp nào di căn não trong loạt ca này.

3.2. Điều trị

Bảng 4. Số bệnh nhân không điều trị CDK 4/6i từ bước 1 trong giai đoạn tái phát – di căn

Đặc điểm	n = 15	%
Hóa trị trước đó	6/45	13,3%
Nội tiết Tamoxifen/AIs/Fulvestrant	9/45	20%

Có 13,3% được hóa trị trước đó và 20% được điều trị nội tiết trước đó.



Biểu đồ 3. Các loại thuốc ức chế CDK 4/6

Bảng 5. Điều trị CDK 4/6i

Điều trị nội tiết giai đoạn tái phát/ di căn	N = 45	%
Bước 1		
CDK 4/6i + Letrozol	30	66,7%

CDK 4/6i + Fulvestrant	7	15,6%
Fulvestrant	3	6,7%
AIs	5	11,1%
Tổng : 45		
Bước 2		
CDK 4/6i + Letrozol	5	13,3%
CDK 4/6i + Fulvestrant	4	20%
Tổng: 9		

Thuốc ức chế CDK 4/6 trong nghiên cứu này có các ca kết hợp với letrozol hoặc fulvestrant.

3.3. Hiệu quả

3.3.1. Tỷ lệ đáp ứng bước

Bảng 6. Đánh giá đáp ứng

Đánh giá đáp ứng	N = 45	N (%)
PD/ tử vong	11	24,4%
PD	8	
Tử vong	3	
Đáp ứng một phần (PR)	11	24,4%
Bệnh ổn định (NC)	19	42,2%

Có 24,4% bệnh đáp ứng một phần, và 42,2% bệnh ổn định.

3.3.2. Hồ sơ an toàn

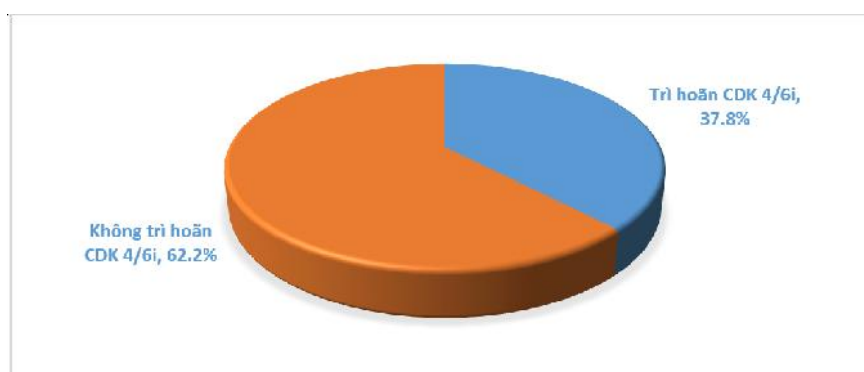
Bảng 7. Tác dụng phụ của điều trị CDK 4/6i + ET

Tác dụng phụ	n	%
Giảm bạch cầu hạt	38	82,6%
Grad 2	21	
Grad 3	17	
Giảm hồng cầu grad 2/3	2	4,3%
Giảm tiểu cầu grad 1/2	1	2,2%
QTc kéo dài	0	0
Tăng men gan grad 1/2	5	10,9%
Tiêu chảy	0	0

Các tác dụng phụ chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (82,6%), trong đó 21 ca giảm bạch cầu hạt grad 2 và 17 ca giảm bạch cầu hạt grad 3. Chỉ có 4,3% giảm hồng cầu grad 2/3, 1 trường hợp (2,2%) giảm tiểu cầu grad 1/2. Tăng men gan có trong 10,9% các trường hợp.

Bảng 8. Giảm liều do độc tính

Giảm liều điều trị	N = 45	%
Giảm 1 mức liều	12	26,7%
Giảm 2 mức liều	0	0%
Không giảm liều	33	73,3%

**Biểu đồ 4: Trì hoãn liệu CDK 4/6i**

Có 37,8% phải trì hoãn liệu thuốc ức chế CDK 4/6 do độc tính.

3.3.2. Đánh giá hiệu quả CDK 4/6i theo một số yếu tố

Bảng 9. Đánh giá đáp ứng theo một số yếu tố

Đặc điểm	PR	SD	PD	Tử vong	Tổng	p
Tuổi < 65 tuổi ≥ 65 tuổi	10 (25,6%) 1 (16,7%)	17 (43,6%) 2(33,3%)	10 (25,6%) 2 (33,3%)	2 (5,1%) 1 (16,7%)	100% 100%	0,693
Tình trạng kinh nguyệt Hậu mãn kinh Tiền mãn kinh	5 (26,3%) 6 (23,1%)	8 (42,1%) 11 (42,3%)	4 (21,1%) 8 (30,8%)	2 (10,5%) 1 (3,8%)	19 (100%) 26 (100%)	0,760
Phân nhóm Luminal A Luminal B Her2- Luminal B Her2+ (chuyển nhóm Her2-)	4(40%) 7(21,9%) 0(0%)	5(50%) 12(37,5%) 2(66,7%)	1(10%) 10(31,3%) 1(33,3%)	0(0%) 3(9,4%) 0(0%)	10(100%) 32(100%) 3(100%)	0,530
Grad mô học 1 2 3	1 (25%) 9 (28,1%) 1 (11,1%)	1 (25%) 15 (46,9%) 3 (33,3%)	2 (50%) 7 (21,9%) 3 (33,3%)	0 (0%) 1 (3,1%) 2 (22,2%)	4 (100%) 32 (100%) 9 (100%)	
Gđ bệnh thời điểm chẩn đoán IIA IIB IIIA IIIB IV (de novo) Không rõ	1(12,5%) 2(18,2%) 1(20%) 3(50%) 4(30,8%) 0(0%)	3(37,5%) 4(36,4%) 3(60%) 1(16,7%) 7(53,8%) 1(50%)	4(50%) 4(36,4%) 1(20%) 0(0%) 2(15,4%) 1(50%)	0(0%) 1(9,1%) 0(0%) 2(33,3%) 0(0%) 0(0%)	8(100%) 11(100%) 5 (100%) 6(100%) 13(100%) 2(100%)	0,265

DFS < 24 tháng ≥ 24 tháng De novo	2 (18,2%) 3 (23,1%) 6 (28,6%)	4 (36,4%) 2 (30,8%) 11 (52,4%)	3 (27,3%) 6 (46,2%) 3 (14,3%)	2 (18,2%) 0 (0%) 1 (4,8%)	11 (100%) 13 (100%) 21 (100%)	0,271
Vị trí di căn Gan Phổi Xương Chưa di căn	0 (0%) 2 (50%) 2 (28,6%) 7 (21,9%)	1 (50%) 1 (25%) 5 (71,4%) 12 (37,5%)	1 (50%) 1 (25%) 0 (0%) 10 (31,3%)	0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 3 (9,4%)	2 (100%) 4 (100%) 7 (100%) 32 (100%)	0,551
Bước điều trị 1 2 3 4	8 (25%) 3 (33,3%) 0 (0%) 0 (0%)	17 (53,1%) 2 (22,2%) 0 (0%) 0 (0%)	7 (21,9%) 2 (22,2%) 2 (66,7%) 1 (100%)	0 (0%) 2 (22,2%) 1 (33,3%) 0 (0%)	32 (100%) 9 (100%) 3 (100%) 1 (100%)	0,041
Loại nội tiết AIs Fulvestrant	7 (20,6%) 4 (36,4%)	17 (50%) 2 (18,2%)	8 (23,5%) 4 (36,4%)	2 (5,9%) 1 (9,1%)	34 (100%) 11 (100%)	0,323
Giảm liều 1 mức liều Không giảm	4 (33,3%) 7 (21,2%)	5 (41,7%) 14 (42,4%)	3 (25%) 9 (27,3%)	0 (0%) 3 (9,1%)	12 (100%) 33 (100%)	0,651

Bảng 10. Đánh giá đáp ứng theo vị trí di căn

	PR N (%)	SD N (%)	PD N(%)	Tổng (%)	p
Vị trí di căn Chỉ xương Ngoài xương	4 (28,6%) 7 (22,6%)	7 (50%) 12 (38,7%)	3 (21,4%) 12 (38,7%)	14 (100%) 31 (100%)	0,523
Xương & tạng Có Không	5 (25%) 6 (24%)	8 (40%) 11 (44%)	7 (35%) 8 (32%)	20 (100%) 25 (100%)	0,962

IV. BÀN LUẬN

Quản lý ung thư vú tiến xa HR+ có các tiến bộ lớn trong những năm gần đây, với ức chế CDK4/6 kết hợp với điều trị nội tiết chứng minh hiệu quả có ý nghĩa trong các thử nghiệm lâm sàng lớn [8,9,20,21]. Các điều trị này trở thành điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư vú tiến xa HR+/HER2- [22]. Tuy nhiên, ít thông tin có sẵn liên quan tính an toàn và hiệu quả của Palbociclib kết hợp điều trị nội tiết trong thiết lập thể giới

thực, đặc biệt tại Việt Nam. Trong nghiên cứu hồi cứu kết hợp Palbociclib hoặc Ribociclib với liệu pháp nội tiết, chúng tôi phân tích 45 bệnh nhân ung thư vú tiến xa HR+/HER2- và thấy rằng lợi ích đồng nhất đạt được ở 45 bệnh nhân nhận Palbociclib hoặc Ribociclib đa số với liều đầu tiêu chuẩn trong thiết lập bước một.

Mặc dù chúng tôi không thu thập dữ liệu về OS, kết quả này chứng minh lợi ích lâm sàng của các thuốc ức chế CDK4/6 khi thêm

vào các bước điều trị trễ hơn. Các kết quả của chúng tôi đồng nhất với các dữ liệu từ một nghiên cứu thể giới thực tại Hoa Kỳ cho thấy mPFS 4.0 tháng với Palbociclib khi điều trị bước ba và các bước sau đó[24]. Dữ liệu của chúng tôi do đó xác nhận bệnh nhân Việt Nam sẽ đạt được lợi ích có ý nghĩa. Nhiều bệnh nhân với ung thư vú tiến xa HR+/HER2- có hiện diện di căn tạng, và tiên lượng của họ thường xấu hơn những bệnh nhân di căn không phải tạng[25]. Như chúng ta đã biết, trong nghiên cứu PALOMA-2, mPFS của bệnh nhân có di căn tạng nhận Palbociclib kết hợp letrozole là 19.3 tháng, và trong nghiên cứu PALOMA-3, mPFS của bệnh nhân có di căn tạng nhận Palbociclib kết hợp với fulvestrant là 9.2 tháng[26]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về đáp ứng với bệnh nhân có di căn tạng và không di căn tạng trong quần thể chung và trong các nhóm bước một đến ba. Các kết quả của chúng tôi các nhận lợi ích lâm sàng của Palbociclib kết hợp với điều trị nội tiết bất kể vị trí di căn ở bệnh nhân châu Á. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt có ý nghĩa về đáp ứng giữa các bệnh nhân nhạy nội tiết và kháng nội tiết trong quần thể chung và trong nhóm bước một. Trong khi đó, mặc dù nghiên cứu chúng tôi chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về đáp ứng giữa các bệnh nhân có DFS < 24 tháng và với DFS $\geq$ 24 tháng trong quần thể chung và trong nhóm điều trị bước một. Các kết quả quan sát từ thể giới thực này đồng nhất với các dữ liệu từ nghiên cứu PALOMA-3, báo cáo các bệnh nhân với độ nhạy được chứng minh với liệu pháp nội tiết trước đó cho thấy ưu thế tuyệt đối về mOS đạt được sau điều trị với Palbociclib so với placebo (39.7 tháng so với 29.7 tháng), nhưng không có lợi ích quan sát

với bệnh nhân phát triển kháng nội tiết (20.2 tháng so với 26.2 tháng); và bệnh nhân với DFS >24 tháng đạt được mOS dài hơn ở bệnh nhân có DFS $\leq$ 24 tháng (39.3 tháng so với 19.9 tháng) ở nhóm Palbociclib kết hợp fulvestrant[9]. Các kết quả của chúng tôi gợi ý những bệnh nhân nhạy nội tiết có thể có lợi ích từ Palbociclib kết hợp liệu pháp nội tiết.

Thêm ức chế CDK4/6 vào liệu pháp nội tiết có thể cải thiện các kết quả lâm sàng nhưng cũng tăng tần xuất các AE[27]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Các tác dụng phụ chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (82,6%), trong đó 21 ca giảm bạch cầu hạt grad 2 và 17 ca giảm bạch cầu hạt grad 3. Chỉ có 4,3% giảm hồng cầu grad 2/3, 1 trường hợp (2,2%) giảm tiểu cầu grad 1/2. Tăng men gan có trong 10,9% các trường hợp. Tần xuất các SAEs (grade 3 – 4) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn quan sát được ở quần thể châu Á trong nghiên cứu PALOMA-2 và PALOMA-3[16,28]. Tương tự, tần xuất các AEs ngoài huyết học (chủ yếu mệt mỏi, rụng tóc và viêm niêm mạc) chưa quan sát được trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nhìn chung, các kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi làm rõ rằng Palbociclib và Ribociclib dung nạp tương đối tốt trong quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Quản lý các bệnh nhân trong thể giới thực thì phức tạp vì các bệnh đi kèm và các vấn đề tuân thủ là cần thiết trong biến đổi điều trị. Điều này khác biệt với thiết lập theo dõi nghiêm ngặt từ một thử nghiệm lâm sàng tiền cứu, nhấn mạnh nhu cầu đạt được thông tin chính xác về hiệu quả và các AEs cấp và mạn tính của thuốc sử dụng trong thực hành lâm sàng thường quy. Tầm quan trọng của nghiên cứu của chúng tôi dựa trên các dữ liệu cả về hiệu quả và tính an toàn từ một nhóm lớn các bệnh nhân Việt Nam ung thư

vú tiến xa HR+/HER2- điều trị với Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với liệu pháp nội tiết. Hơn nữa, phân tích tập hợp con xác định các tác động của điều trị trong các tình huống lâm sàng khác biệt. Tuy nhiên, có một số hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi như cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, và không phân ngẫu nhiên, do đó, các kết luận từ nghiên cứu này nên được đánh giá lại trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn. Trong khi đó, một số các mối quan tâm đáng chú ý hãy còn chưa được xác định, bao gồm, tác động của Palbociclib hoặc Ribociclib lên sống còn toàn bộ và các chọn lựa điều trị sau đó khi bệnh tiến triển. Để xác định vấn đề này, chúng tôi đang mở rộng cỡ mẫu và tiếp tục theo dõi các ca đã nghiên cứu.

Dữ liệu trên bệnh nhân lớn tuổi (≥ 65 tuổi) của tác giả Torregrosa-Maicas và cộng sự, PFS ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi không giảm, thậm chí còn cao hơn (PFS 22 tháng/nhóm < 65 tuổi sử dụng Palbociclib + Letrozol; so với 27,5 tháng/nhóm ≥ 65 tuổi; 10,9 tháng/nhóm < 65 tuổi sử dụng Fulvestrant + Palbociclib; so với 16,1 tháng/nhóm ≥ 65 tuổi)[29].

Liều khởi đầu Palbociclib: Nghiên cứu RWD PalomAGE của tác giả Caillet P. và cộng sự báo cáo tại ASCO 2021 trên bệnh nhân nữ ung thư vú HR+ Her2- ≥ 70 tuổi 76% bệnh nhân nhận liều đầy đủ (125mg) Palbociclib tại thời điểm bắt đầu; 18,5% liều 100mg và 5,5% liều 75mg. Trong khi bệnh nhân lớn tuổi và yếu hơn (dựa vào ECOG, G8 hoặc Charlson scores) thường bắt đầu với liều thấp hơn, đa số bắt đầu với liều 125mg.

Nghiên cứu của tác giả Fountzilias E và cộng sự, có 17 bệnh nhân 4,7% bệnh nhân có bệnh tim mạch đi kèm (hội chứng QT kéo dài, bệnh tim mạch có ý nghĩa hoặc không

kiểm soát được, bao gồm nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, đau thắt ngực không ổn định và chậm nhịp tim). Các bệnh đi kèm khác do bệnh nhân báo cáo gồm đái tháo đường (16 bệnh nhân, 4,4%), tăng cholesterol máu (26 bệnh nhân, 7,1%) và trầm cảm (10 bệnh nhân, 2,7%). Hồ sơ độc tính ở bệnh nhân lớn tuổi tương tự với bệnh nhân < 75 tuổi. Đặc biệt, không quan sát thấy bất kỳ các SAE tim mạch nào trong nghiên cứu này với các bệnh tim mạch đi kèm (4,7%).

V. KẾT LUẬN

Palbociclib hoặc Ribociclib kết hợp với liệu pháp nội tiết là phác đồ điều trị hiệu quả cho bệnh nhân ung thư vú tiến xa HR+/HER2-, đặc biệt trong thiết lập bước một, và các AEs có thể quản lý được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209–249.
2. **Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, Zeng HM, Zou XN, Chen R, et al.** Report of cancer epidemiology in China, 2015. *Chin J Oncol* 2019; 41:19–28.
3. **Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, et al.** Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30:1–12.
4. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69–90.
5. **Gong Y, Liu YR, Ji P, Hu X, Shao ZM.** Impact of molecular subtypes on metastatic

- breast cancer patients: a SEER population-based study. *Sci Rep* 2017; 7:45411.
6. **Wang L, Gao S, Li D, Ran X, Sheng Z, Wu W, Yang X.** CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2020; 26:1439–1443.
 7. **Ingham M, Schwartz GK.** Cell-cycle therapeutics come of age. *J Clin Oncol* 2017; 35:2949–2959.
 8. **Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al.** Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1925–1936.
 9. **Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al.** Overall survival with Palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1926–1936.
 10. **Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, PaluchShimon S, et al.** Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line Ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29:1541–1547.
 11. **Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al.** MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5:5.
 12. **Administration. UFaD. IBRANCE®** (Palbociclib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval. 2015. <https://www.fda.gov/drugs/resources-informationapproved-drugs/Palbociclib-ibrance>. [Accessed 9 July 2021]
 13. **Administration USFaD. KISQALI®** (Ribociclib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval. 2017. <https://www.fda.gov/drugs/resources-informationapproved-drugs/Ribociclib-kisqali>. [Accessed 9 July 2021]
 14. **Administration UFaD. VERZENIOTM** (abemaciclib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval. 2017. <https://www.fda.gov/drugs/resources-informationapproved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breastcancer>. [Accessed 9 July 2021].
 15. **Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, et al.** Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal Asian women with metastatic breast cancer: results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. *J Glob Oncol* 2019; 5:1–19.
 16. **Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y, et al.** PALOMA-3: phase III trial of fulvestrant with or without Palbociclib in premenopausal and postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy safety and efficacy in Asian patients. *J Glob Oncol* 2017; 3:289–303.
 17. **Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S.** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6:195–197.
 18. **Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al.;** American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast

- cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:241–256.
19. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228–247.
 20. **Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al.** Overall survival with Ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:307–316.
 21. **Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al.** MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35:2875–2884.
 22. **Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al.** Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18:452–478.
 23. **Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al.** Fulvestrant plus Palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:425–439.
 24. **Xi J, Oza A, Thomas S, Ademuyiwa F, Weilbaecher K, Suresh R, et al.**
 25. **Harb WA.** Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. *Cancer Manag Res* 2015; 7:37–46.
 26. **Turner NC, Finn RS, Martin M, Im SA, DeMichele A, Ettl J, et al.** Clinical considerations of the role of Palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Ann Oncol* 2018; 29:669–680.
 27. **Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al.** Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *Oncologist* 2017; 22:1028–1038.
 28. **Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, et al.** Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2019; 24:274–28
 29. **Torregrosa-Maicas MD et al.** Expert consensus to optimize the treatment of elderly patients with luminal metastatic breast cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2022; 24:1033–1046.
 30. **Fountzilas E, Koliou G-A, Vozikis A, et al.** Real-world clinical outcome and toxicity data and economic aspects in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *ESMO Open* 2020;5:e000774. doi:10.1136/ESMO Open-2020-000774.
 24. **Retrospective analysis of treatment patterns and effectiveness of Palbociclib and subsequent regimens in metastatic breast cancer.** *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17:141–147.

HẠ BẠCH CẦU TRUNG TÍNH VÀ SỐT HẠ BẠCH CẦU TRUNG TÍNH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐƯỢC HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ 4AC - 4T TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thành Lam¹, Vi Trần Doanh¹,
Nguyễn Quang Hưng¹, Hoàng Minh Tú¹, Trần Thị Kim Phụng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến hành trên 57 bệnh nhân nữ ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2021.

Kết quả: 57,9% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt hạ bạch cầu trung tính, 14% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính. Sau 456 chu kỳ hóa trị, có 72 đợt hạ bạch cầu trung tính (15,8%), 13 đợt ở độ 3 (2,9%), 7 đợt ở độ 4 (1,5%) và 10 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính (2,2%, đều ở độ 3 và 4). Hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính gặp nhiều hơn sau chu kỳ 1 và 5 của phác đồ. Hạ bạch cầu trung tính kèm thiếu máu ở 15,3% trường hợp, kèm hạ tiểu cầu ở 6,9% trường hợp, kèm cả thiếu máu và hạ tiểu cầu ở 2,8% trường hợp. Không có trường hợp nào phải trì hoãn, giảm liều điều trị hoặc tử vong trong thời gian nghiên cứu. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung

tính và sốt hạ bạch cầu trung tính giảm có rõ rệt ở những trường hợp được dự phòng bằng G-CSF.

Kết luận: Hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 57,9% bệnh nhân và 15,8% chu kỳ hóa trị, 4,4% chu kỳ hóa trị có hạ bạch cầu trung tính độ 3 và 4. Sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 14% bệnh nhân và 2,2% chu kỳ hóa trị. Hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra nhiều hơn sau chu kỳ đầu liệu trình AC và T. Thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt có hiệu quả trong dự phòng hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính do hóa trị.

Từ khóa: Ung thư vú, hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính, thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF).

SUMMARY

CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA AND FEBRILE NEUTROPENIA AMONG BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH 4AC - 4T REGIMEN AT THAI NGUYEN ONCOLOGY CENTRE

Objectives: To survey on some features of neutropenia and febrile neutropenia among breast cancer patients treated with 4AC - 4 T regimen at Thai Nguyen Oncology Centre.

Materials and method: A descriptive study was conducted on 57 breast cancer patients treated at Thai Nguyen Oncology Centre from January 2019 to June 2021.

Results: 57.9% patients had at least 1 episode of neutropenia, 14% patients had at least

¹Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Lam
Email: lamthanhnguyen2008@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/5/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

1 episode of febrile neutropenia. After 456 cycles of chemotherapy, there were 72 neutropenic episodes (15.8%), 13 neutropenic episodes were at grade 3 (2.9%), 7 neutropenic episodes were at grade 4 (1.5%) and 10 febrile neutropenic episodes (both grades 3 and 4). Neutropenia and febrile neutropenia were more common after the 1st cycle and 5th cycle of regimen. Neutropenia with anemia in 15.3% cases, with thrombocytopenia in 6.9% cases, with anemia and thrombocytopenia in 2.8% cases. There were no cases of delay, dose reduction or death during the study period. The rates of chemotherapy - induced neutropenia and febrile neutropenia decreased remarkably in cases used G-CSF for prophylaxis.

Conclusion: Chemotherapy - induced neutropenia occurred 57.9% in breast cancer patients treated with 4AC - 4T regimen, 15.8% after chemotherapy cycles, there were neutropenia at grades 3 and 4 in 4.4% chemotherapy cycles; chemotherapy - induced febrile neutropenia occurred 14 % in breast cancer patients, 2.2% after chemotherapy cycles. Chemotherapy - induced neutropenia and febrile neutropenia occurred more frequently after the first cycle of AC and T courses of regimen. G-CSFs were effective in prevention of chemotherapy - induced neutropenia and febrile neutropenia.

Keywords: Breast cancer, neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte - colony stimulating factor (G-CSF).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nhiều nước trên thế giới. Theo GLOBOCAN, ước tính năm 2018 trên thế giới có hơn 2 triệu phụ nữ mới mắc ung thư vú và 627.000 người tử vong. Theo

thống kê năm 2018, mỗi năm nước ta có khoảng hơn 15.230 trường hợp mắc mới, hơn 6.100 người tử vong, hơn 42.000 người sống cùng ung thư vú. Tỷ lệ mắc ung thư vú có xu hướng tăng trong những năm gần đây.

Hiện nay với nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, ung thư vú có thể được phát hiện sớm, điều trị có kết quả khả quan, giảm tỷ lệ tử vong. Đối với hầu hết các trường hợp, điều trị cần phối hợp đa phương pháp: Phẫu thuật, xạ trị và điều trị nội khoa toàn thân (hóa trị, nội tiết, đích) nhưng cần cá thể hóa theo từng người bệnh. Tùy theo giai đoạn, thể mô bệnh học, thụ thể nội tiết, thể trạng bệnh nhân, bệnh lý phối hợp... sẽ chỉ định các phương pháp phù hợp nhằm đem lại hiệu quả cao và ít tác dụng không mong muốn nhất. Ngày nay, ung thư vú được xem như là một bệnh toàn thân, nhất là khi hạch nách (+). Đối với ung thư vú đã di căn, lan tràn, tái phát, hóa trị đóng vai trò quan trọng. Hạ bạch cầu do hóa trị là độc tính hay gặp. Hạ bạch cầu trung tính nhất là hạ bạch cầu trung tính nặng và sốt hạ bạch cầu trung tính (hạ bạch cầu trung tính có sốt) làm trì hoãn hoặc giảm liều hóa trị dẫn đến ảnh hưởng đến kết quả điều trị, đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân, gia tăng chi phí điều trị và làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, tử vong ở bệnh nhân. Phác đồ hóa trị 4AC - 4T (phác đồ phối hợp 3 loại hóa chất: Doxorubicin, Cyclophosphamid 4 chu kỳ, kế tiếp Paclitaxel/ Docetaxel 4 chu kỳ) trên bệnh nhân ung thư vú đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là hiệu quả với độc tính chấp nhận được và là một phác đồ được ưu tiên chọn lựa. Tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên chúng tôi đã áp dụng phác đồ này điều trị cho nhiều trường hợp bệnh nhân trong những năm qua và đã có những nghiên cứu đánh giá về kết quả điều trị, tuy nhiên

các nghiên cứu ít đề cập về độc tính nhất là hạ bạch cầu do hóa trị.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

Khảo sát một số đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân ung thư vú hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

Bệnh nhân nữ ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên (thuộc Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên) từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2021.

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân nữ, tuổi ≥ 18 , sau mổ, có chỉ định hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC - 4T.

- Bệnh nhân chưa từng được hóa trị trước đó.

- Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ≤ 2 , số lượng bạch cầu $\geq 4\text{G/L}$, bạch cầu trung tính $\geq 2\text{G/L}$, số lượng tiểu cầu $\geq 100\text{G/L}$, Hb $\geq 110\text{g/L}$, albumin huyết thanh $> 30\text{g/L}$.

- Bệnh nhân có chức năng, tim, gan, thận bình thường.

* Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có thai, đang cho con bú.

- Bệnh nhân mắc thêm ung thư khác.

- Bệnh nhân được theo dõi không đầy đủ sau hóa trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả.

2.2.2. Chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện và có chủ đích.

2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

+ Tuổi của bệnh nhân.

+ Chỉ số toàn trạng ECOG của bệnh nhân trước hóa trị.

+ Tình trạng u, hạch, di căn, giai đoạn bệnh, thụ thể nội tiết ER, PR, HER2.

+ Số lượng các loại tế bào máu ngoại vi, Hb ở bệnh nhân trước hóa trị.

+ Số lượng các loại tế bào máu ngoại vi, Hb ở bệnh nhân sau mỗi chu kỳ hóa trị.

+ Tình trạng sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân sau mỗi chu kỳ hóa trị.

+ Độ hạ bạch cầu trung tính, hạ bạch cầu trung tính có sốt sau hóa trị.

+ Bệnh nhân dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt dự phòng, điều trị.

+ Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính, hạ bạch cầu trung tính có sốt sau hóa trị ở những bệnh nhân dùng và không dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt.

2.2.4. Các bước tiến hành

- Bệnh nhân được khám, làm đủ các xét nghiệm cần thiết, đánh giá tình trạng bệnh nhân trước hóa trị, đánh giá nguy cơ hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính sau hóa trị.

- Thực hiện quy trình hóa trị ung thư vú phác đồ 4AC - 4T.

- Tiêm thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt dự phòng (G-CSF) cho những trường hợp có nguy cơ cao hạ bạch cầu trung tính (có kết hợp ≥ 1 yếu tố tăng nguy cơ hoặc có hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4, hạ bạch cầu trung tính có sốt ở chu kỳ hóa trị trước) sau chu kỳ hóa trị 24h.

- Đo nhiệt độ, xét nghiệm lại số lượng tế bào máu ngoại vi sau mỗi chu kỳ hóa trị nhiều lần để đánh giá tình trạng hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính.

- Đánh giá mức độ hạ bạch cầu trung tính, hạ bạch cầu trung tính có sốt theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0 (năm 2017) của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI)[9].

- Đánh giá hiệu quả dự phòng hạ bạch cầu trung tính của thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt.

2.2.5. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

Kỹ thuật được thực hiện đúng quy trình. Các xét nghiệm là thường quy và cần thiết.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân trước hóa trị

Bảng 1. Tuổi của bệnh nhân

Độ tuổi	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
≤ 40	17	29,8
> 40 - 60	29	50,9
> 60	11	19,3
Tuổi trung bình: 48,3 ± 21,2. Tuổi thấp nhất: 24. Tuổi cao nhất: 71		

Nhận xét: Tuổi trung bình ở bệnh nhân là 48,3 ± 21,2. Bệnh nhân gặp nhiều nhất ở độ tuổi trên 40 - 60 tuổi (50,9%).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của bệnh nhân sau mổ, trước hóa trị

Đặc điểm	Phân nhóm	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
T	T1	18	31,6
	T2	28	49,1
	T3	11	19,3
N	N1	30	52,6
	N2	27	47,4
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn I	5	8,8
	Giai đoạn II	32	56,1
	Giai đoạn III	20	35,1
Thể mô bệnh học	Thể ống xâm nhập	46	80,7
	Thể tiểu thùy xâm nhập	8	14,0
	Khác (thể tùy, nhú...)	3	5,3
Độ mô bệnh học	Độ 1	11	19,3
	Độ 2	39	68,4
	Độ 3	7	12,3
ER, PR	ER và/hoặc PR (+)	38	66,7
	ER và PR (-)	19	33,3
HER2/neu	HER2 (+)	21	36,8
	HER2 (-)	36	63,2

Nhận xét: 56,1% bệnh nhân ung thư vú ở giai đoạn II, 35,1% ở giai đoạn III, 100% có hạch nách (+), 80% là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, 68% ở độ mô bệnh học 2, ER và/hoặc PR (+) ở 66,7% bệnh nhân, HER2 (+) ở 36,8% bệnh nhân.

Bảng 3. Bệnh kèm theo ở bệnh nhân trước hóa trị

Bệnh mạn tính kèm theo	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
Không có bệnh kèm theo	46	80,7
1 bệnh kèm theo	8	14,0
2 bệnh kèm theo	2	3,5
≥ 3 bệnh kèm theo	1	1,8

Nhận xét: Có 11 bệnh nhân mắc bệnh mạn tính kèm theo (19,3%), trong đó 1 bệnh nhân mắc cả tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, đái tháo đường, 1 bệnh nhân khác mắc tăng huyết áp và viêm phế quản mạn, 1 bệnh nhân đái tháo đường và suy giáp.

Bảng 4. Chỉ số toàn trạng ở bệnh nhân trước hóa trị (theo thang điểm ECOG)

Điểm PS	Số bệnh nhân (n = 57)	Tỷ lệ %
0	21	36,8
1	31	54,4
2	5	8,8

Nhận xét: Đa số bệnh nhân đều có chỉ số toàn trạng sức khỏe ≤ 1, chỉ 5 bệnh nhân (8,8%) có thể tự chăm sóc bản thân nhưng không làm việc được (PS = 2).

Bảng 5. Tỷ lệ trường hợp dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF)

Mục đích dùng G-CSF	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Dự phòng	48	10,5
Điều trị	20	4,4

Nhận xét: Có 48 trường hợp bệnh nhân (10,5%) được dùng thuốc kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF) để dự phòng nguyên phát hoặc thứ phát ở những trường hợp có nguy cơ hạ bạch cầu (tuổi > 60, có chỉ số toàn trạng là 2, có bệnh mạn tính kèm theo, có sốt hạ bạch cầu trung tính hoặc hạ bạch cầu độ 4, độ 3 sau chu kỳ hóa trị trước.

Có 20 trường hợp sốt hạ bạch cầu trung tính hoặc hạ bạch cầu trung tính nặng 94,4%) được điều trị bằng G-CSF (đều có kết quả tốt).

3.2. Đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân sau các chu kỳ hóa trị

Bảng 6. Tỷ lệ hạ bạch cầu ở bệnh nhân tính trên tổng số bệnh nhân

Đợt hạ bạch cầu sau các chu kỳ hóa trị	Hạ bạch cầu		Hạ bạch cầu trung tính		Sốt hạ bạch cầu trung tính	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Không có đợt	26	45,6	24	42,1	50	87,7
Có ít nhất 1 đợt	31	54,4	33	57,9	8	14,0
Có 1 đợt	10	17,5	11	19,3	6	7,0
Có 2 đợt	8	14,0	10	17,5	2	3,5
Có 3 đợt	9	15,8	8	14,0	0	0,0
Có 4 đợt	3	5,3	3	5,3	0	0,0
Có 5 đợt	1	1,8	1	1,8	0	0,0

Nhận xét: 57 bệnh nhân được hóa trị phác đồ 4AC - 4T đều hoàn thành 8 chu kỳ hóa trị (tổng số 456 chu kỳ), không có trường hợp nào phải trì hoãn, giảm liều hóa trị hoặc tử vong trong thời gian nghiên cứu. Bệnh nhân có ít nhất 1 đợt hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính là 54,4%, 57,9% và 14%. Có 1 và 3 bệnh

nhân có 5 và 4 đợt hạ bạch cầu đồng thời hạ bạch cầu trung tính sau 5 và 4 chu kỳ hóa trị ở các độ khác nhau. Có 2 bệnh nhân có 2 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính sau các chu kỳ không kế nhau (chu kỳ kế tiếp được dự phòng bằng G-CSF thì không có sốt hạ bạch cầu trung tính).

Bảng 7. Tỷ lệ các đợt hạ bạch cầu ở bệnh nhân sau các chu kỳ hóa trị

Thời điểm	Hạ bạch cầu		Hạ bạch cầu trung tính		Sốt hạ bạch cầu trung tính	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Sau chu kỳ 1	15	26,3	16	28,1	3	5,3
Sau chu kỳ 2	11	19,3	12	21,1	1	1,8
Sau chu kỳ 3	9	15,8	10	17,5	1	1,8
Sau chu kỳ 4	8	14,0	7	12,3	1	1,8
Sau chu kỳ 5	13	22,8	12	21,1	2	3,5
Sau chu kỳ 6	7	12,3	8	14,0	1	1,8
Sau chu kỳ 7	4	7,0	5	8,8	1	1,8
Sau chu kỳ 8	3	5,3	2	3,5	0	0,0
Tổng (n = 456)	70	15,4	72	15,8	10	2,2

Nhận xét: 57 bệnh nhân sau 456 chu kỳ hóa trị thấy tỷ lệ các đợt hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính là 15,4%, 15,8%, 2,2%. Trong đó sau chu kỳ 1 (bắt đầu dùng Doxorubicin + Cyclophosphamide) và 5 (bắt đầu dùng

Taxane) các tỷ lệ này cao hơn rồi giảm dần sau những chu kỳ tiếp theo. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính sau mỗi chu kỳ và sau 8 các chu kỳ hóa trị có thể cũng phản ánh được tỷ lệ hạ bạch cầu chung.

Bảng 8. Mức độ các đợt hạ bạch cầu trung tính sau các chu kỳ hóa trị

Thời điểm	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sau chu kỳ 1	6	10,5	4	7,0	4	7,0	2	3,5	16	28,1
Sau chu kỳ 2	5	8,8	4	7,0	2	3,5	1	1,8	12	21,1
Sau chu kỳ 3	3	5,3	5	8,8	1	1,8	1	1,8	10	17,5
Sau chu kỳ 4	3	5,3	3	5,3	1	1,8	0	0,0	7	12,3
Sau chu kỳ 5	4	7,0	3	5,3	3	5,3	2	3,5	12	21,1
Sau chu kỳ 6	4	7,0	1	1,8	1	1,8	1	1,8	7	12,3
Sau chu kỳ 7	5	8,8	0	0,0	1	1,8	0	0,0	6	10,5
Sau chu kỳ 8	2	3,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,5

Tổng (n = 456)	32	7,0	20	4,4	13	2,9	7	1,5	72	15,8

Nhận xét: Phần lớn sau các chu kỳ hóa trị chúng tôi gặp hạ bạch cầu trung tính nhẹ (độ 1) và trung bình (độ 2). Hạ bạch cầu trung tính nặng và đe dọa tính mạng (độ 3 và 4) ít gặp hơn: 2,9% độ 3 và 1,5% độ 4. Hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 cũng có phần gặp nhiều hơn sau chu kỳ 1 (bắt đầu dùng AC) và 5 (bắt đầu dùng T) so với sau các chu kỳ khác.

Bảng 9. Mức độ các đợt sốt hạ bạch cầu trung tính sau các chu kỳ hóa trị

Thời điểm	Độ 3		Độ 4		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Sau chu kỳ 1	1	1,8	2	3,5	3	5,3
Sau chu kỳ 2	0	0,0	1	1,8	1	1,8
Sau chu kỳ 3	0	0,0	1	1,8	1	1,8
Sau chu kỳ 4	1	1,8	0	0,0	1	1,8
Sau chu kỳ 5	0	0,0	2	3,5	2	3,5
Sau chu kỳ 6	0	0,0	1	1,8	1	1,8
Sau chu kỳ 7	1	1,8	0	0,0	1	1,8
Sau chu kỳ 8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tổng (n = 456)	3	0,7	7	1,5	10	2,2

Nhận xét: Tất cả các trường hợp sốt hạ bạch cầu trung tính chúng tôi đều gặp có hạ bạch cầu trung tính độ 4 và độ 3. Tỷ lệ gặp sau chu kỳ 1 và 5 cũng có phần cao hơn.

Bảng 10. Số trường hợp thiếu máu, hạ tiểu cầu sau những chu kỳ có hạ bạch cầu trung tính

Đợt có hạ bạch cầu trung tính kèm theo	Có		Không	
	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Thiếu máu	11	15,3	61	84,7
Hạ tiểu cầu	5	6,9	67	93,1
Thiếu máu + hạ tiểu cầu	2	2,8	70	97,2

Nhận xét: Hạ bạch cầu trung tính kèm thiếu máu ở 15,3 % đợt, hạ bạch cầu trung tính kèm giảm tiểu cầu ở 6,9% đợt, giảm cả 3 dòng tế bào máu ở 2,8% đợt.

Bảng 11. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính ở các trường hợp được dự phòng bằng G-CSF

Theo dõi sau hóa trị	Có dự phòng bằng G-CSF	Không dự phòng bằng G-CSF	Tổng	p
Hạ bạch cầu trung tính	2	70	72	< 0,05
Không hạ bạch cầu trung tính	46	338	384	
Tổng	48	408	456	

Nhận xét: Trong 48 trường hợp có nguy cơ hạ bạch cầu trung tính được dự phòng bằng G-CSF chỉ có 2 trường hợp có hạ bạch cầu trung tính độ 1, 46 trường hợp không có hạ bạch cầu trung tính dù có nguy cơ trước chu kỳ hóa trị. Có 8 bệnh nhân sốt hạ bạch cầu trung tính được dự phòng bằng G-CSF thứ phát thì sau chu kỳ kế tiếp không có hạ bạch cầu trung tính, chỉ 2 trong số đó có hạ bạch cầu trung tính ở chu kỳ sau nữa khi không được dự phòng bằng G-CSF. Như vậy G-CSF có hiệu quả trong dự phòng hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính do hóa trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân trước hóa trị

57 bệnh nhân ung thư vú chúng tôi nghiên cứu có tuổi trung bình $48,3 \pm 21,2$, độ tuổi 40 - 60 gặp 50,9% - ở mức trung bình so với độ tuổi bệnh nhân nghiên cứu của các tác giả khác[1],[2],[3]. Tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều có hạch nách (+), chủ yếu ở giai đoạn II và III (91,2%). 80% là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, 68% ở độ mô bệnh học 2, ER và hoặc PR (+) ở 66,7% bệnh nhân, HER2 (+) ở 36,8% bệnh nhân. Đa số bệnh nhân đều có chỉ số toàn trạng sức khỏe ≤ 1 , chỉ 5 bệnh nhân (8,8%) có thể tự chăm sóc bản thân nhưng không làm việc được. 19,3% số bệnh nhân có bệnh mạn tính kèm theo. Một số tác giả trong nước cũng nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIa và/ hoặc IIIb, phần lớn có chỉ số toàn trạng ≤ 1 và điều trị hỗ trợ phác đồ có Doxorubicin, Cyclophosphamid và Taxane cho bệnh nhân[1],[2],[3],[4],[5]. Như thế bệnh nhân của chúng tôi và các tác giả có nhiều nét tương đồng.

Từ các đặc điểm của bệnh nhân trước hóa trị chúng tôi đã phân loại những bệnh nhân có nguy cơ hạ bạch cầu cao hơn sau hóa trị (tuổi > 60, chỉ số toàn trạng là 2, có bệnh mạn tính kèm theo...) để dự phòng nguyên phát bằng G-CSF và những trường hợp có sốt hạ bạch cầu trung tính hoặc hạ bạch cầu trung tính độ 4, độ 3 có nguy cơ kéo dài. Tổng số 48 trường hợp được dự phòng bằng G-CSF (10,5%) số trường hợp hóa trị.

4.2. Đặc điểm hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân sau các chu kỳ hóa trị

57 bệnh nhân của chúng tôi qua 456 chu kỳ hóa trị, không có trường hợp nào phải trì hoãn, giảm liều hoặc tử vong trong thời gian nghiên cứu. Chúng tôi thấy hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 57,9% bệnh nhân và 15,8% chu kỳ hóa trị, 4,4% chu kỳ hóa trị có hạ bạch cầu trung tính độ 3 và 4. Sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 14% bệnh nhân và 2,2% chu kỳ hóa trị (đều ở độ 3, 4). Võ Văn Phương (2020) nghiên cứu 39 bệnh nhân điều trị phác đồ 4AC - 4T thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 61,5%, độ 3, 4 là 7,6%[5]. Nguyễn Diệu Linh (2013) thấy bệnh nhân điều trị phác đồ AC có tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 12,7%, hạ bạch cầu trung tính nặng là 1,6%[4]. Phùng Thị Huyền (2016) nghiên cứu trên 63 bệnh nhân điều trị phác đồ 4AC - 4TH thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 61,9% (độ 3 là 15,8%, độ 4 là 7,9%), tỷ lệ sốt hạ bạch cầu trung tính là 20,7% (độ 3 là 8%, độ 4 là 8%); số chu kỳ hóa trị có đợt hạ bạch cầu trung tính là 17,7% (độ 3, 4 là 4,6%), hạ bạch cầu trung tính có sốt là 4,8% (độ 3, 4 là 2,8%)[3]. Phạm Tuấn Anh (2020) nghiên cứu trên 152 bệnh nhân điều trị phác đồ 4AC - 4T liều đầy thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 78,9% (độ 3 và 4 là 9,2%), sốt hạ bạch cầu trung tính là 6,5% (đều ở độ 3 và

4); số chu kỳ hóa trị có đợt hạ bạch cầu trung tính là 51% (độ 3 và 4 là 6,4%), sốt hạ bạch cầu trung tính là 4,9% (đều ở độ 3 và 4)[2]. Omolola Salako (2020) nghiên cứu trên 113 bệnh nhân hầu hết điều trị bằng phác đồ có Anthracyclin + Taxane thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính ở bệnh nhân là 31,9% và 5,3%; có 11,4% đợt giảm bạch cầu trung tính sau các chu kỳ hóa trị (6,6% nhẹ, 3,4% trung bình, 1,4% nặng) và 2,2% đợt sốt hạ bạch cầu trung tính[8]. Các nghiên cứu báo cáo tỷ lệ khác nhau có thể do đặc điểm bệnh nhân, tình trạng bệnh khác nhau và tỷ lệ dùng G-CSF dự phòng khác nhau.

Phạm Tuấn Anh (2020) thấy liệu trình 4AC có đợt hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính cao hơn liệu trình 4 Parlitaxel (54,3% so với 47,7% và 5,9% so với 4,1%). Phùng Thị Huyền (2016) thấy liệu trình 4AC có đợt hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 và sốt hạ bạch cầu trung tính cao hơn liệu trình 4 Parlitaxel (6% so 2,2% và 3,6% so với 2%). Đỗ Thị Kim Anh (2008) thấy liệu trình 4AC có đợt hạ bạch cầu trung tính cao hơn liệu trình 4 Parlitaxel (57,3% so với 44,4%) nhưng hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 liệu trình 4AC thấp hơn liệu trình 4 Parlitaxel (3,7% so với 11,1%)[1]. Nghiên cứu của chúng tôi các tỷ lệ này ở phác đồ 4AC cao hơn chưa rõ rệt liệu trình 4T nhưng chúng tôi thấy rằng sau chu kỳ đầu của liệu trình AC và T (1 và 5), tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính, sốt hạ bạch cầu trung tính cao hơn sau các chu kỳ khác. Omolola Salako et al (2020) thấy rằng tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính thấp dần sau các chu kỳ hóa trị (14,2% sau chu kỳ 1 và 4,9% sau chu kỳ cuối)[8]. Nguyễn Diệu Linh (2013) cũng thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4 sau chu kỳ 1 cao hơn sau các chu kỳ khác[4]. Fontanella C. (2014) thống kê nhiều

nghiên cứu thấy nguy cơ sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra sau chu kỳ 1 cao gấp 4 lần sau các chu kỳ khác[7].

Tỷ lệ hạ tiểu cầu và thiếu máu ở những trường hợp có hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính trong nghiên cứu này là thấp, chỉ có 2,8% giảm cả 3 dòng tế bào máu. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự[2],[3],[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dự phòng bằng G-CSF được thực hiện ở 48 trường hợp có nguy cơ xảy ra hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính cao theo các yếu tố nguy cơ Fontanella C đã tổng kết[7]. Các trường hợp được dự phòng bằng G-CSF của chúng tôi có tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các trường hợp không được dự phòng, trong đó chỉ có 2 trường hợp đã được dự phòng bằng G-CSF có hạ bạch cầu trung tính độ 1. Joy Bacriel (2018) nghiên cứu 524 bệnh nhân thấy dưới 5% trường hợp có sốt hạ bạch cầu trung tính trong số 18% trường hợp được dự phòng nguyên phát bằng G-CSF và chỉ 9% trường hợp được dự phòng thứ phát bằng G-CSF có sốt hạ bạch cầu trung tính[6]. Derek Weycker (2017) thấy sốt hạ bạch cầu trung tính là 8,8% ở những trường hợp được dự phòng bằng G-CSF so với 41,3% ở những trường hợp không được dự phòng sau các chu kỳ hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú và u lympho không Hodgkin tại Mỹ[10]. Như vậy hiệu quả dự phòng hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính do hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú của G-CSF là rất tốt.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 57 bệnh nhân nữ ung thư vú được hóa trị phác đồ 4AC - 4T tại Trung tâm

Ung Bướu Thái Nguyên từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2021 thu được kết quả:

57,9% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt hạ bạch cầu trung tính, 14% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt sốt hạ bạch cầu trung tính. 15,8% chu kỳ hóa trị có hạ bạch cầu trung tính trong đó 2,9% ở độ 3, 1,5% ở độ 4. 2,2% chu kỳ hóa trị có sốt hạ bạch cầu trung tính (đều ở độ 3 và 4). Hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính xảy ra nhiều hơn ở chu kỳ đầu liệu trình AC và T của phác đồ. Hạ bạch cầu trung tính do hóa trị kèm theo thiếu máu ở 15,3% đợt, kèm theo hạ tiểu cầu ở 6,9% đợt, kèm theo thiếu máu và hạ tiểu cầu ở 2,8% đợt sau các chu kỳ hóa trị. Không có trường hợp phải trì hoãn, giảm liều, tử vong sau các chu kỳ hóa trị. Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính và sốt hạ bạch cầu trung tính thấp hơn rõ rệt ở những trường hợp được dự phòng bằng G-CSF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Thị Kim Anh** (2008): “Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ 4AC - 4 Paclitaxel trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II - III”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1/2008, trang 260 - 266.
2. **Phạm Tuấn Anh, Trần Văn Thuấn, Lê Thanh Đức, Nguyễn Tiến Quang** (2019): “Đánh giá hiệu quả bước đầu và tính an toàn của của phác đồ hóa trị 4AC - 4P liều đầy trong điều trị bổ trợ ung thư vú”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4/2019, trang 222 - 228.
3. **Phùng Thị Huyền** (2016): “Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III”. Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội, trang 50 - 70.
4. **Nguyễn Diệu Linh** (2013): “Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn II - III bằng hóa chất bổ trợ phác đồ TAC và AC tại Bệnh viện K”. Luận án Tiến sỹ Y học. Trường đại học Y Hà Nội, trang 61 - 87.
5. **Võ Văn Phương, Nguyễn Văn Khoa, Trần Thị Thanh Hoa** (2020): “Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC - 4T trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIa hạch nách dương tính tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Tĩnh”. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 65/2020, trang 36 - 42.
6. **Joy Bacri, Marc Laurans, Pauline Iorio, Emmanuelle Fourmel et al** (2018): ‘Febrile neutropenia in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study in routine clinical practice from a single institution’. Supportive Care in Cancer, 26(3). <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4280-4>.
7. **Fontanella C., Bolzonello S., Lederer B et al** (2014): ‘Management of breast cancer patients with chemotherapy - induced neutropenia or febrile neutropenia’. Breast care, 9(4), pp. 239 - 245.
8. **Omolola Salako et al** (2020): ‘Chemotherapy-induced neutropenia among breast cancer patients presenting to a tertiary hospital in Nigeria’. J Clinical Oncology, 38(15). <https://doi.org/10.3332.ecancer.2011.1188>.
9. **US. Department of health and human service** (2017): ‘Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/about>.
10. **Derek Weycker, Xiaoyan Li, Spiros Tzivelekis, Mark Atwood, Jacob Garcia et al** (2017): ‘Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor’. Supportive Care in Cancer, 25, pp. 439 - 447.

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

Mai Tiến Đạt¹, Phạm Hồng Khoa²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật bảo tồn và sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú (UTV) tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 84 bệnh nhân (BN) UTV giai đoạn T1N0M0 - T2N0M0 và kích thước u ≤ 3 cm, được phẫu thuật bảo tồn và sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp nhuộm màu xanh methylene từ 2012 - 2014 tại BV K. Phẫu thuật vét hạch nách chỉ được thực hiện nếu hạch cửa di căn hoặc không nhận diện được.

Kết quả: Tuổi trung bình là 48,1; kích thước u trung bình 1,4 (cm). Tỷ lệ nhận diện hạch cửa là 100%. Số hạch cửa trung bình là 1,5. Tỷ lệ di căn hạch nách là 5,9%. Thời gian theo dõi trung bình 74,2 tháng (16,5 - 98,7 tháng). Tái phát tại nách không gặp trường hợp nào ở cả nhóm vét hạch và chỉ sinh thiết hạch cửa. Tái phát tại chỗ gặp 2 BN (2,4%). Di căn xa gặp 5 BN (6%), có 3 ca tử vong chiếm tỷ lệ 3,6%. Kết quả sống thêm toàn bộ 8 năm của cả nhóm nghiên cứu ước tính đạt 96,3%. Sống thêm không bệnh đạt 94,5%.

Kết luận: Phẫu thuật bảo tồn và sinh thiết hạch cửa là an toàn, hiệu quả và cần thiết trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm.

Từ khóa: Ung thư vú giai đoạn sớm; phẫu thuật bảo tồn; sinh thiết hạch cửa.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH BREAST CONSERVING SURGERY AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AT K HOSPITAL

Objectives: To evaluate the results of breast conserving surgery (BCS) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) on breast cancer patients at K Hospital.

Subject and methods: This retrospective descriptive study was conducted on 84 breast cancer patients Who were at stages T1N0M0 - T2N0M0, tumor size less than 3cm and underwent BCS and SLNB by the use of methylene blue from 2012 to 2014 at K hospital. Axillary lymph node dissection (ALND) only done with positive SLNB or not identified.

Results: The median age of the patients was 48,1 years, mean tumor size was 1,4cm. The identification rate of sentinel lymphnodes (SNs) was 100% using methylene blue with the SLN positive was 5,9%. The average follow-up period was 74,2 months (range 16,5: 98,7 months). The local recurrence was 2.4% among groups with breast conserving surgery and there was no recurrence in ipsilateral axillae. The rate of distance metastases 6% and death was 3,6% all of patients. 8 years of overall survival (OS) and disease free survival (DFS) was 96,3% and 94,5% respectively.

¹BS. Khoa Điều trị theo yêu cầu - Bệnh viện K

²TS. Trưởng khoa khám bệnh Quán Sứ - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Mai Tiến Đạt

Email: maitiendatrg@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Conclusion: Breast preserving surgery and sentinel lympho node biopsy is safe, effective and necessary operation for early breast cancer treatment.

Keywords: Early breast cancer; breast conserving surgery; sentinel lymph node biopsy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đánh giá hạch nách là bước không thể thiếu trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Tình trạng hạch nách có hoặc không di căn là yếu tố tiên lượng chính. Mức độ di căn hạch nách không chỉ đánh giá giai đoạn bệnh mà còn quyết định lựa chọn phác đồ điều trị trong thực hành lâm sàng. Sinh thiết hạch cửa trở thành một phương pháp thường quy trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm[1],[2].

Ung thư vú là bệnh có tiên lượng tốt đặc biệt là ở giai đoạn sớm. Phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị vừa đem lại hiệu quả thẩm mỹ, làm giảm tâm lý tự ti so với cắt toàn bộ tuyến vú nhưng không làm tăng tỉ lệ tái phát và không làm giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Tại Việt Nam, sàng lọc và phát hiện sớm ung thư vú là một trong những trọng điểm của Chương trình Mục tiêu Quốc gia Phòng chống Ung thư. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá kết quả điều trị bảo tồn ung thư vú kết hợp sinh thiết hạch cửa với các mục tiêu sau:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu.

2. Đánh giá kết quả sống thêm, tái phát, di căn trên những bệnh nhân bảo tồn và sinh thiết hạch cửa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn bệnh nhân

- Bệnh nhân nữ mắc ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn cT1N0M0, cT2N0M0 (kích thước u nhỏ hơn hoặc bằng 3cm).

- Được phẫu thuật bảo tồn vú kết hợp sinh thiết hạch cửa nách cùng bên tại Bệnh viện K.

- Được điều trị hóa chất, xạ trị bổ trợ đúng theo phác đồ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc ung thư khác kèm theo.

- Bệnh nhân tử vong không liên quan đến ung thư vú.

- Bệnh nhân không hoàn thành điều trị theo phác đồ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu

- Bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng: tuổi, kích thước khối u, vị trí u, đặc điểm mô bệnh học, kết quả liên quan của sinh thiết hạch cửa.

- Thu thập các kết quả sau điều trị: Di chứng sau phẫu thuật vùng nách, kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh.

- Thông tin thu thập bằng cách gửi thư hoặc gọi điện thoại, điền theo mẫu (phụ lục), qua khám lâm sàng trực tiếp, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp x quang, CT scanner, MRI, PET Scan...) và kết quả chọc hút tế bào hoặc xét nghiệm giải phẫu bệnh.

2.2.3. **Phương pháp phân tích và xử lý số liệu**

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

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm về tuổi và kích thước khối u

Bảng 1.

Tuổi	Lớn nhất	Nhỏ nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Số BN
	70	28	48,1	8,9	84

Bảng 2.

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

Độ tuổi của các BN trong nghiên cứu của chúng tôi là khá trẻ với tuổi trung bình là 48,1. Tác giả Lê Hồng Quang khi nghiên cứu sinh thiết hạch của trong việc đánh giá tình trạng di căn hạch nách đối với ung thư vú giai đoạn sớm cũng nhận thấy độ tuổi trung bình hay gặp là 51,5. Điều này cũng phản ánh một thực tế là ở nước ta, bệnh nhân mắc ung thư vú nói chung có độ tuổi trung bình tương đối trẻ[1].

Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân có giai đoạn u lâm sàng bao gồm T1, T2 với kích thước nhỏ hơn hoặc bằng

3cm theo khuyến cáo của ASCO, hội nghị đồng thuận St-Galen và hướng dẫn của Saint-Paul-de-Vence (2011), sinh thiết hạch của đạt được độ tối ưu khi chỉ định với khối u có kích thước từ 3cm trở xuống. Kết quả bảng 2 cho thấy: trong số 84 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá kích thước u cho thấy có tới 74 bệnh nhân ở giai đoạn T1 (88,1%) và chỉ 10 bệnh nhân có u kích thước trên 2cm (11,9%).

3.2. Kết quả liên quan sinh thiết hạch của

Bảng 3.

Tỷ lệ nhận diện hạch của		
Không	0	0
Có	84	100
Tổng	84	100
Số lượng hạch của (cái)	n	%
1	29	34,5
2	21	25,0
3	31	36,9
4	3	3,6
Tổng	84	100,0

Bảng 4.

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

Với kỹ thuật hiện hình bằng xanh methylen đơn thuần, trong số 243 bệnh nhân nghiên cứu, Phạm Hồng Khoa và CS cho thấy: Tỷ lệ nhận diện hạch cửa 98,4% (239 trường hợp). Lê Hồng Quang (2012) với 170 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ nhận diện 98,2%, Nguyễn Đỗ Thùy Giang và CS (2014) tỷ lệ này là 98,6%[1],[3]. Trần Tứ Quý nghiên cứu trên 76 bệnh nhân, báo cáo tỷ lệ phát hiện 90,8% khi sử dụng xanh methylene. Trong NC này, tỷ lệ nhận diện của chúng tôi không có ca nào không đạt.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch cửa phẫu tích nhiều nhất là 4, số lượng hạch trung bình thu được $1,5 \pm 0,8$ (bảng 3). Trong nghiên cứu của Lê Hồng Quang (2012) số hạch cửa trung bình là 1,53

$\pm 0,77$, của Trần Tứ Quý (2010) con số này là $1,62 \pm 0,8$, theo số liệu của Trần Văn Thiệp (2010) là $2,5 \pm 0,8$ [3].

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

3.3. Di chứng phẫu thuật vùng nách

Bảng 5. Di chứng đau và phù tay trong nhóm nghiên cứu

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

Bảng 6. Đánh giá chủ quan di chứng tê bì mặt trong cánh tay ở 2 nhóm có và không vết hạch nách

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc đánh giá mức độ đau, phù tay và mức độ tê bì mất trong cánh tay hầu hết phụ thuộc cảm giác chủ quan của người bệnh, các thông tin thu được dựa vào trả lời câu hỏi qua gửi thư và xác minh qua điện thoại. Kết quả thu được qua ghi nhận hồ sơ với thông tin từ gửi thư và điện thoại của 84 bệnh nhân được trình bày ở bảng 5 và 6: Có 2 trường hợp đau và phù tay mức độ nhẹ trong đó nhóm vết hạch (1 bệnh nhân) và nhóm không vết hạch có 1

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

Bảng 7. So sánh tỷ lệ mắc di chứng sau sinh thiết hạch cửa và vết hạch nách ở những bệnh nhân ung thư vú xâm lấn của một số tác giả

Tác giả	Số bệnh nhân			Đau và phù tay		Tê bì	
	Thời gian theo dõi (tháng)	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách
Veronesi[6]	24	100	100	0	12%	8%	39%
Barranger[7]	24	54	51	0	22%	20%	53%

3.4. Kết quả sống thêm của nhóm nghiên cứu

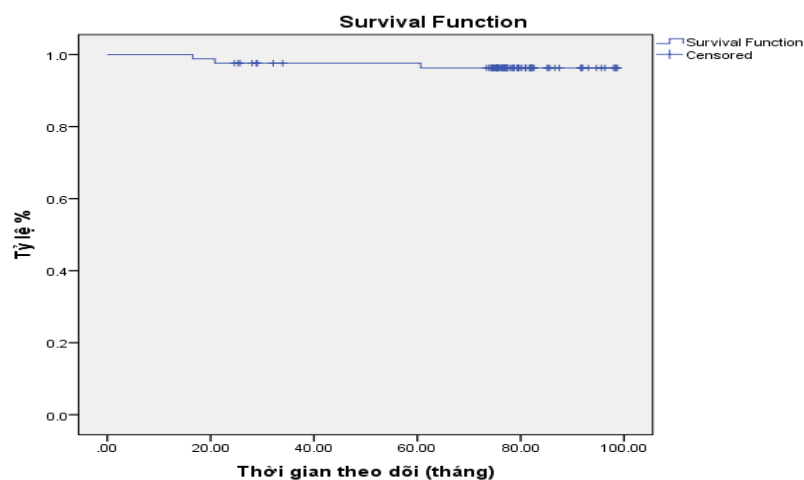
3.4.1. Kết quả sống thêm toàn bộ

Bảng 8. Kết quả sống thêm toàn bộ

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

Trong số 84 BN có 3 trường hợp tử vong với thời gian theo dõi trung bình 72,4 tháng (từ 16,5 đến 98,7 tháng), có 9 trường hợp không xác định được thông tin vào thời điểm cuối cùng. Ước tính tỷ lệ sống thêm 8 năm toàn bộ đạt 96,3% được trình bày kết quả ở bảng 8. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự

như của Veronesi (2010)[2] khi nghiên cứu 2 nhóm sinh thiết hạch cửa có và không vết hạch nách với 697 bệnh nhân, thời gian theo dõi trung bình 55,6 tháng ước tính thời gian sống thêm toàn bộ ở 2 nhóm sinh thiết hạch cửa và vết hạch lần lượt là 95,5% và 94,8%.

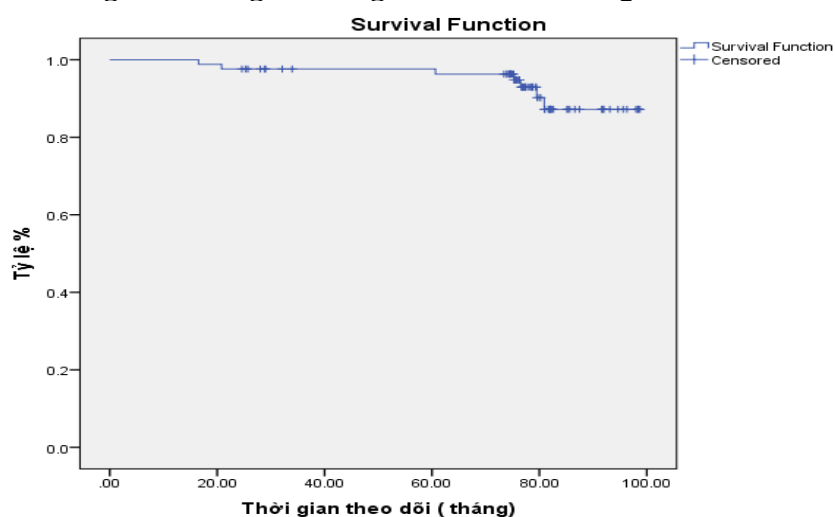


3.4.2. Sống thêm không bệnh

Bảng 9. Thời gian theo dõi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

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

Sống thêm không bệnh trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi ước tính 94,5% bảng 9.



Tỷ lệ này của chúng tôi cũng khá cao có lẽ một phần do thời gian theo dõi chưa đủ dài, bệnh nhân nhóm nghiên cứu hầu hết có u kích thước nhỏ dưới 2cm, tỷ lệ di căn hạch nách trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi

cũng không cao 6%, tỷ lệ tái phát tại chỗ khá thấp 2 ca, di căn xa gặp 5 ca. Mục tiêu của điều trị bảo tồn trong UTV là đảm bảo một sự tương đương về tỷ lệ tái phát, sống thêm so với cắt tuyến vú nhưng đồng thời cũng

đảm bảo về mặt thẩm mỹ tại vú được điều trị. Một số lượng tương đối lớn các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được tiến hành nhằm xác định sống thêm sau điều trị bảo tồn vú có tương đương với sống thêm sau phẫu thuật cắt tuyến vú hay không? Kết quả của nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tương lai, hiện tại đã được công bố so sánh phẫu thuật bảo tồn và xạ trị với phẫu thuật cắt tuyến vú. Tất cả các thử nghiệm này đều cho tỉ lệ sống thêm tương đương giữa 2 nhóm bảo tồn và cắt tuyến vú. Tính ổn định lâu dài của kết quả đã được khẳng định bằng báo cáo theo dõi 20 năm của 2 nghiên cứu lớn: Thử nghiệm Milan I, thử nghiệm NSABP B-06[10].

IV. KẾT LUẬN

Tuổi: Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 48,1.

Kích thước u: Kích thước u trung bình là 1,4cm. Giai đoạn T1, T2 chiếm tỷ lệ 88.1% và 11.9%.

Tỷ lệ nhận diện hạch cửa: Tỷ lệ nhận diện hạch cửa là 100%. Số hạch cửa trung bình 1,5.

Tỷ lệ di căn hạch cửa là 5,9%.

Tỷ lệ đau và phù tay sau điều trị là 2.4%.

Tỷ lệ tê bì mặt trong cánh tay là 3.6%.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 8 năm của cả nhóm nghiên cứu ước tính đạt 96,3%.

Tỷ lệ sống thêm không bệnh đạt 94,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Hồng Quang** (2012), Ứng dụng kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách của bệnh nhân ung thư vú, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Veronesi U, Viale G, Paganelli G et al** (2010), Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study, *Ann Surg*, 251: 595-600.
3. **Nguyễn Đỗ Thùy Giang, Nguyễn Chấn Hùng, Trần Văn Thiệp và CS** (2014), Khả năng ứng dụng sinh thiết hạch nách gác bằng xanh methylene trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm, Tài liệu hội thảo ung thư Thành phố Hồ Chí Minh lần thứ 17.
4. **Trần Tứ Quý** (2008), Đánh giá bước đầu tình trạng di căn hạch nách trong ung thư vú, *Y Học Tp.HCM*, 12(4): 256-9.
5. **Krag D.N, Anderson S.J, Julian T.B et al** (2010), Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial, *Lancet*, 11: 927-33.
6. **Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al** (1997), Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes, *Lancet*, 349: 1864-7.
7. **Barranger E** (2003), Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: technical aspects and results.
8. **Phạm Hồng Khoa** (2017), Nghiên cứu ứng dụng sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn sớm. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
9. **Tạ Xuân Sơn** (2009), Nghiên cứu phẫu thuật bảo tồn điều trị ung thư vú nữ giai đoạn I-II tại bệnh viện K, Luận án tiến sĩ y học, Học Viện Quân Y.
10. **Fisher B, et al** (2002), "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer". *The New England Journal of Medicine*.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT BẢO TỒN UNG THƯ VÚ CÓ SỬ DỤNG KỸ THUẬT TẠO HÌNH KHỐI TRÒN TẠI KHOA NGOẠI VÚ BỆNH VIỆN K

Hoàng Anh Dũng^{1,2}, Lê Hồng Quang¹, Lê Văn Quảng^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mức độ an toàn về mặt ung thư học và kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật bảo tồn ung thư vú sử dụng kỹ thuật tạo hình round block.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 44 bệnh nhân ung thư vú vị trí nửa trên tuyến vú giai đoạn 0, I, II được phẫu thuật bảo tồn từ 2017 đến 2020 tại Bệnh viện K.

Kết quả: Tỷ lệ diện cắt thường quy dương tính và mổ lại là 6,8%. Thời gian nằm viện sau phẫu thuật trung bình là 6,9 ngày. Tỷ lệ biến chứng sau mổ là 8,8%. Thẩm mỹ tuyến vú đẹp và tốt chiếm 93,2%. Tỷ lệ hài lòng là 100%.

Kết luận: Kỹ thuật tạo hình round block trong phẫu thuật bảo tồn ung thư vú đảm bảo sự an toàn về ung thư học, biến chứng sau mổ thấp, có kết quả thẩm mỹ tốt.

Từ khóa: Ung thư vú, phẫu thuật bảo tồn, kỹ thuật tạo hình round block.

Objectives: To evaluate the oncologic safety and aesthetic results after conserving surgery of breast cancer using round block oncoplastic technique.

Patient and methods: Combined retrospective and prospective description study in 44 stage 0, I, II breast cancer patients in the superiorly located breast who underwent breast conserving surgery at K Hospital from 2017 to 2020.

Results: Positive margin rate and re-excision rate were 6,8%. The average duration of hospitalization was 6,9 days. The complication rate after surgery was 8,8%. Excellent and good cosmetic results were 93,2%. Satisfaction rate was 100%.

Conclusion: Round block oncoplastic technique in conserving breast surgery ensured oncologic safety, had a low complication rate and good aesthetic results.

Keywords: breast cancer, conserving surgery, round block oncoplastic technique.

SUMMARY

RESULTS OF CONSERVING BREAST SURGERY USING ROUND BLOCK ONCOPLASTIC TECHNIQUE IN DEPARTMENT OF BREAST SURGERY

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Anh Dũng

Email: dung1387@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú có lịch sử lâu đời và đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh ung thư vú. Tuy nhiên, phẫu thuật này để lại tổn thương tâm lý lớn cho bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân trẻ tuổi[1]. Từ những năm 70 của thế kỷ XX, nhiều nghiên cứu đa trung tâm lớn được tiến hành nhằm so sánh phương pháp điều trị bảo tồn (bao gồm phẫu thuật bảo tồn và xạ trị sau phẫu thuật) với phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú. Kết quả của các nghiên cứu này đều

khẳng định điều trị bảo tồn không kém hơn phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú về thời gian sống thêm[2].

Trước đây phẫu thuật bảo tồn thường được chỉ định với các khối u giai đoạn sớm kích thước dưới 2cm. Đối với các khối u lớn hơn việc cắt rộng u đơn thuần đem lại kết quả thẩm mỹ kém, đặc biệt khi khối u có kích thước tương đối lớn so với tuyến vú. Năm 1993 tác giả Audretsch W lần đầu giới thiệu thuật ngữ oncoplastic surgery (phẫu thuật tạo hình ung thư) cùng với hệ thống các phương pháp tạo hình áp dụng trong phẫu thuật ung thư vú[3]. Oncoplastic surgery gồm hai nhóm kỹ thuật chính là các kỹ thuật dịch chuyển mô (volume displacement) và các kỹ thuật thay thế mô (volume replacement). Các phương pháp này đã làm thay đổi cách tiếp cận của phẫu thuật bảo tồn ung thư vú trên toàn thế giới[4].

Đối với các khối u ở nửa trên của tuyến vú, đường rạch cạnh quầng phía trên (Periareolar incision) thường được sử dụng trong phẫu thuật bảo tồn với kết quả thẩm mỹ tương đối tốt do hình thành sẹo ngắn. Tuy vậy đường rạch này gặp nhiều khó khăn khi khối u nằm ở xa quầng vú hoặc khi quầng vú nhỏ. Kỹ thuật khối tròn hay còn được gọi là Benelli mastopexy do phẫu thuật viên Loius Benelli[5] phát triển lần đầu năm 1990. Đây là kỹ thuật can thiệp ngực tối thiểu, sử dụng 2 đường rạch đồng tâm xung quanh quầng vú, loại bỏ da thừa để điều chỉnh sa trễ. Đây cũng là một kỹ thuật hay được sử dụng trong phẫu thuật bảo tồn, được chỉ định cho các trường hợp khối u nằm ở nửa trên tuyến vú. Kỹ thuật này có nhiều ưu điểm như đảm bảo tiếp cận với khối u dễ dàng, điều chỉnh mức

độ sa trễ tuyến vú và đặc biệt là sẹo mổ quanh quầng vú tương đối kín đáo. Có nhiều báo cáo về hiệu quả cũng như tính an toàn của kỹ thuật Round block trong trường hợp sa trễ lành tính, tại Việt Nam kỹ thuật này cũng được một số các tác giả như Trần Văn Thiệp (Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh) mô tả và áp dụng trong phẫu thuật bảo tồn, tuy vậy số liệu và các nghiên cứu đang còn hạn chế, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mô tả kỹ thuật Round block cũng như đánh giá tính an toàn và hiệu quả thẩm mỹ trong phẫu thuật bảo tồn tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu đánh giá 44 trường hợp bệnh nhân ung thư vú giai đoạn 0, I, II được phẫu thuật bảo tồn với kỹ thuật Round block từ năm 2017 đến năm 2020 tại khoa Ngoại vú Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng mô bệnh học.
- Giai đoạn 0, I, II theo UICC 2017.
- U đơn ổ hoặc nhiều ổ nửa trên tuyến vú, canxi khu trú.
- Phẫu thuật bảo tồn và tạo hình Round block.
- Được điều trị hóa chất và xạ trị bổ trợ theo đúng chỉ định.
- Hồ sơ bệnh án, thông tin theo dõi đầy đủ sau điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư vú thứ 2.
- Đột biến BRCA dòng germ line.

- Tiền sử can thiệp phẫu thuật hoặc xạ trị bên vú điều trị.

- Mặc các ung thư khác hoặc các bệnh lý mãn tính nặng nề khác: suy tim...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, cỡ mẫu thuận tiện.

- Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Từ 1/2017 đến 12/2020 tại Bệnh viện K.

2.3. Biến số, chỉ số và các bước tiến hành nghiên cứu

- Thông tin về lâm sàng và phẫu thuật: Tuổi; chỉ số BMI; bệnh phối hợp, đặc điểm

u, giai đoạn bệnh; thể giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch; thời gian hậu phẫu, biến chứng.

- Kết quả ung thư học: Tỷ lệ diện cắt dương tính, tỷ lệ cắt lại diện cắt và cắt vú.

- Kết quả thẩm mỹ: Phẫu thuật viên khám lại và đánh giá sau mổ, sau xạ và sau khi ra viện trong năm đầu theo thang điểm Lowery[6].

- Đánh giá mức độ hài lòng: Sau phẫu thuật và trong những lần tái khám.

Bảng 1. Đánh giá kết quả thẩm mỹ theo Lowery[6]

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

Xếp loại: Đẹp 7 - 8 điểm, tốt: 6 điểm, trung bình 5 điểm, kém < 5 điểm

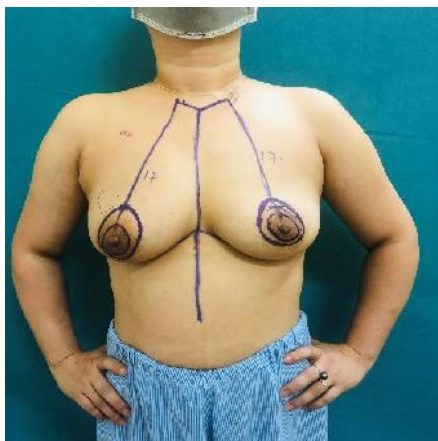
• Mô tả kỹ thuật (sơ đồ 1, 2, 3)

Thiết kế đường mổ được thực hiện ngày trước hoặc ngay trước phẫu thuật với bệnh nhân ở tư thế đứng. Đường mổ là hai đường tròn đồng tâm, đường tròn bên trong quanh quầng hoặc đảm bảo kích thước quầng mới từ 3.8 - 4.2mm. Khoảng cách từ đường tròn trong và ngoài từ 1 - 4cm, độ rộng tùy thuộc vào kích thước u, khoảng cách từ u tới quầng vú và mức độ sa trễ tuyến vú. Đối với những trường hợp u to, xa quầng vú, hoặc vú sa trễ nhiều thì khoảng cách lớn. Ngược lại u nhỏ, gần, vú không sa trễ thì khoảng cách 2 đường tròn gần nhau khoảng 1cm để không làm thay đổi vị trí núm vú.

Thể tích cắt bỏ dựa vào kích thước khối u với nguyên tắc bề rộng diện cắt trên đại thể >1cm, các rìa tổn thương cũng sẽ được sinh thiết để đánh giá tức thì trong mổ, bệnh phẩm tiếp tục được đánh dấu để gửi giải phẫu bệnh thường qui. Nếu trường hợp diện cắt tức thì còn ung thư khối u sẽ được lấy rộng thêm cho đến khi diện cắt âm tính.

Can thiệp nách theo đường ngang vị trí nếp lằn nách. Vết hạch nếu trường hợp lâm sàng và siêu âm nghi ngờ hạch nách di căn. Sinh thiết hạch cửa trong trường hợp lâm sàng và siêu âm hạch không nghi ngờ di căn. Gửi hạch cửa làm xét nghiệm tức thì, tiếp tục vết hạch nách trong trường hợp hạch cửa di căn.

Vú đối bên sẽ được can thiệp cùng nếu sa trễ nhiều và muốn can chỉnh ngay.



Ảnh 1. Sơ đồ trước phẫu thuật



Ảnh 2. Đường mổ



Ảnh 4. Kết quả 1 tuần sau mổ



Ảnh 3. Lấy rộng u

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, các thông tin được mã hóa và được xử lý theo phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phẫu thuật

Nghiên cứu của chúng tôi có 44 bệnh nhân, tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $49,3 \pm 8,0$ tuổi; trong đó bệnh nhân trẻ nhất 33 tuổi, lớn tuổi nhất là 72 tuổi.

Bảng 2. Một số đặc điểm chung

Đặc điểm		N	Tỷ lệ %
Kinh nguyệt	Còn kinh	29	65,9
	Mãn kinh	15	34,1
Bệnh nền	Tim mạch	5	11,6
	Đái đường	2	4,5
BMI	Bình thường (18,5 - 25)	36	81,8
	Thừa cân (≥ 25)	8	18,2
	Béo phì (≥ 30)	0	0

Tỷ lệ bệnh nhân chưa mãn kinh chiếm đa số (65,9%), đã mãn kinh chiếm 34,1%. Trong số 44 bệnh nhân, có 2 bệnh nhân bị đái đường, 5 bệnh nhân có bệnh lý tim mạch.

Bảng 3. Mức độ sa trễ và phương pháp phẫu thuật

		N	Tỷ lệ %
Độ sa trễ	Bình thường	4	9
	Độ 1	27	61,4
	Độ 2	12	27,3
	Độ 3	1	2,3
Phẫu thuật	Một bên	39	88,6
	Cân chỉnh 2 bên	5	11,4

Đa số bệnh nhân sa trễ mức độ nhẹ (61,4%) và vừa (27,3%), chỉ có 1 trường hợp sa trễ độ 3 chiếm 2,3%.

Bảng 4. Đặc điểm u vú và hạch

		N	Tỷ lệ %
Vị trí u	Trên ngoài	33	75
	Trên trong	9	20,5
	Trên giữa	2	4,5
Kích thước u	$u \leq 1$	6	13,6
	$1 < u \leq 2$	18	40,9
	$2 < u \leq 5$	20	45,5
Số u	Một u	43	97,7
	Đa u	1	2,3
Hạch	N0	39	88,6
	N1	5	11,4

Vị trí u thường gặp là trên ngoài chiếm 75%, kích thước u phổ biến từ 1 - 5cm (86,4%), kích thước u trung bình trên bệnh phẩm sau mổ là $1,8 \pm 0,7$ cm. Khoảng cách trung bình từ u đến núm vú là $4,4 \pm 1,9$ cm trong đó gần nhất là 1,5cm và xa nhất là 10cm. Có 1 trường hợp bệnh nhân có u đa ổ (2 ổ) chiếm 2,3%.

Bảng 5. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

		N	Tỷ lệ %
Mô bệnh học	Carcinoma ống xâm nhập	38	86,5
	Carcinoma tiểu thùy xâm nhập	2	4,5
	Carcinoma nhầy	2	4,5
	Carcinoma nội ống	2	4,5
Hóa mô miễn dịch	Luminal A	12	27,3
	Luminal B (Her2 âm tính)	16	36,4
	Luminal B (Her-2 dương tính)	6	13,7
	Her-2 dương tính	3	6,8
	Triple negative	3	6,8
	Không rõ (Her-2 2+)	4	9,1

Về mô bệnh học, thể ống xâm nhập chiếm phần lớn với 86,5%. Về hóa mô miễn dịch các thể tiên lượng tốt (Luminal A là Luminal B Her2 âm) chiếm đa số với 63,7%.

• **Biến chứng sau mổ**

Biến chứng gặp phải trong nghiên cứu của chúng tôi là đọng dịch (2 trường hợp) và chậm liền vết mổ (1 trường hợp).

• **Kết quả ung thư học và thẩm mỹ**

Về diện cắt: Có 6 trường hợp lấy rộng diện cắt lần 2 trong mổ do diện cắt lần 1 dương tính; có 3 trường hợp mổ lại (chiếm 6,8%) do diện cắt thường quy dương tính trong đó cắt lại diện cắt 2 trường hợp và cắt tuyến vú 1 trường hợp.

Thời gian theo dõi bệnh nhân trung bình $16,3 \pm 4,5$ tháng (từ 12 đến 39 tháng), chưa phát hiện tái phát.

Về thẩm mỹ: Có 41 bệnh nhân (93,2%) có thẩm mỹ đẹp và tốt sau kết thúc điều trị; sau khi ra viện 1 năm tỉ lệ này giảm còn 84,1%. Đa số bệnh nhân rất hài lòng với kết quả phẫu thuật.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $49,3 \pm 8,0$ tuổi (lớn nhất là 72 tuổi) cao hơn một chút so với nghiên cứu của Akram là 47 (lớn nhất 75 tuổi) và của Mohsen là 46,9 tuổi (lớn nhất 60 tuổi) [7,8]. Đây cũng là độ tuổi thường gặp của ung thư vú ở nữ giới.

Bệnh lý kèm theo hay gặp nhất là tim mạch với 5 trường hợp, tiếp theo là đái đường với 2 trường hợp, các bệnh nhân đều được đảm bảo gây mê và phẫu thuật an toàn. BMI trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $23,2 \text{ kg/m}^2$; đa số bệnh nhân ở mức cân nặng bình thường, có 8 trường hợp (18,2%) ở mức thừa cân, không có trường hợp béo phì nào. Kết quả này tương tự nghiên cứu

của tác giả Mohsen [8] với BMI trung bình $23,6 \text{ kg/m}^2$.

Trong nghiên cứu, có 9% bệnh nhân không sa trễ; tỷ lệ sa trễ độ 1, độ 2, độ 3 lần lượt là 61,4%; 27,3%; 2,3%. Theo nghiên cứu của Mohsen [8], tỷ lệ này lần lượt là 41,7%; 31,7%; 10%. Đa số bệnh nhân trong các nghiên cứu ở mức độ sa trễ nhẹ và vừa, thích hợp để áp dụng kỹ thuật round block cho các khối u ở nửa trên vú, một mặt đạt được mục đích phẫu thuật cắt rộng u đảm bảo nguyên tắc ung thư, mặt khác giúp treo sa trễ với tuyến vú sa trễ mức độ nhẹ, vừa. Với các tuyến vú sa trễ mức độ nặng, kỹ thuật round block không cải thiện được nhiều về độ sa trễ. Có 5 bệnh nhân (11,4%) đã được giải thích và đồng ý thực hiện đồng thời cân chỉnh vú đối bên để đạt được kết quả thẩm mỹ tốt nhất. Thời gian mổ trung bình của chúng tôi là $92,8 \pm 11,8$ phút; tất cả các cuộc mổ đều được hoàn thành trong 120 phút, nhanh nhất là 70 phút. Như vậy, phẫu thuật bảo tồn bằng kỹ thuật round block được chúng tôi thực hiện nhanh chóng, đảm bảo các bệnh nhân có bệnh lý nền không thể gây mê kéo dài cũng có thể thực hiện được. Thời gian phẫu thuật trung bình trong nghiên cứu của Lim [9] và Mohsen [8] lần lượt là 122 phút và 120 phút. Thể tích mô vú cắt bỏ trung bình trong nghiên cứu là $73,6 \text{ cm}^3$; trường hợp cắt bỏ nhiều nhất đạt 352 cm^3 .

U ở vị trí trên trong thường gặp hơn so với trên ngoài (75% so với 20,5%), một lý do là chúng tôi thường sử dụng kỹ thuật tạo hình chữ B cải biên cho các trường hợp u trên ngoài. Kích thước u từ 0,9 đến 5cm, trung bình là $1,8 \pm 0,7 \text{ cm}$; nghiên cứu của tác giả El Atrash [10] và Mohsen [8] có kích thước u trung bình là $1,85 \pm 0,52 \text{ cm}$ và $2,7 \pm 1,27 \text{ cm}$. Khoảng cách u – núm vú đo được trên MRI trung bình là $4,4 \pm 1,9 \text{ cm}$; gần nhất là 1,5cm

và xa nhất là 10cm; kết quả này tương tự với nghiên cứu Giacalone[11] và thấp hơn của Mohsen8. Kỹ thuật round block giúp trường mổ rộng rãi hơn so với đường rạch nửa quầng trên và có thể cắt bỏ rộng rãi các khối u cách rất xa phức hợp quầng núm vú.

Mô bệnh học gặp chủ yếu là thể ống xâm nhập với 86,5%; ngoài ra gặp tỷ lệ nhỏ thể tiểu thùy xâm nhập, thể nhầy, thể ống tại chỗ. Hóa mô miễn dịch typ Luminal B Her2 âm tính gặp nhiều nhất với 36,4%, tiếp sau là typ Luminal A 27,3%. Đánh giá hạch trên mô bệnh học, N0 chiếm 88,6%, N1 chiếm 11,4%, không gặp N2, N3.

Trong 44 bệnh nhân, có 3 trường hợp (8,8%) gặp biến chứng gồm 2 trường hợp động dịch sau mổ, đều là 2 bệnh nhân có thể trạng thừa cân, các bệnh nhân này được chọc hút ổ động dịch kèm đặt lại dẫn lưu, có 1 trường hợp chậm liền vết mổ trên bệnh nhân đái tháo đường kiểm soát đường huyết chưa tốt. Trong nghiên cứu của Mohsen[8], tỷ lệ biến chứng là 16,6%. Thời gian nằm viện trung bình trong nghiên cứu là $6,9 \pm 0,9$ ngày; bao gồm cả thời gian nằm viện của các trường hợp mổ lại lần 2 do diện cắt dương tính.

Mục tiêu quan trọng nhất của phẫu thuật bảo tồn là đạt được diện cắt an toàn về mặt ung thư học. Chương trình nâng cao chất lượng phẫu thuật quốc gia của Mỹ phân tích dữ liệu về ung thư vú trong giai đoạn 2006 - 2010, với trên 24000 trường hợp được phẫu thuật bảo tồn. Kết quả cho thấy xét nghiệm cắt lạnh diện cắt làm giảm số ca mổ lại vì lý do liên quan tới diện cắt[12]. Với mục tiêu tương tự, chúng tôi thực hiện diện cắt lạnh tức thì trong mổ nhằm giảm tỷ lệ mổ lại. Có 6 trường hợp diện cắt lạnh tức thì lần 1 dương tính, được cắt rộng diện cắt ngay trong mổ lần 2, trong 6 bệnh nhân này có 1

bệnh nhân kết quả diện cắt thường quy lần 2 còn u được phẫu thuật lần 2 cắt tuyến vú. Ngoài ra có 2 bệnh nhân khác được mổ lần 2 cắt lại diện cắt do diện cắt thường quy còn u. Như vậy, tỷ lệ diện cắt thường quy dương tính và bệnh nhân phải mổ lại là 6,8% (3 bệnh nhân). Kết quả trên của chúng tôi cho thấy việc thực hiện diện cắt lạnh tức thì đã giúp phát hiện các trường hợp diện cắt dương tính ngay trong mổ, giảm các trường hợp phải mổ lại. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được theo dõi trung bình $16,3 \pm 4,5$ tháng, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất 12 tháng và dài nhất là 39 tháng, hiện chưa phát hiện trường hợp nào tái phát di căn.

Về phương diện thẩm mỹ, đa số bệnh nhân đều đạt kết quả thẩm mỹ đẹp và tốt (93,2% sau mổ và 84,1% sau 1 năm). Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Yang 13 với tỷ lệ đẹp và tốt là 83% (đẹp: 31%, tốt: 52%). Có 5 trường hợp bệnh nhân (11,4%) cân chỉnh vú đối bên ngay, đây là những trường hợp sa trễ tương đối nhiều sử dụng kỹ thuật tương tự nhau ở 2 bên đem đến kết quả thẩm mỹ tốt sau phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật bảo tồn ung thư vú có sử dụng kỹ thuật tạo hình round block hiện là một trong các phương pháp được áp dụng rộng rãi tại Bệnh viện K với khối u ở nửa trên tuyến vú. Kỹ thuật này một mặt đảm bảo được sự an toàn về ung thư học, biến chứng sau mổ thấp, mặt khác đem lại kết quả thẩm mỹ tốt và sự hài lòng cao cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kamińska M, Ciszewski T, Kukiela-Budny B, et al. Life quality of women with breast cancer after mastectomy or breast conserving therapy treated with adjuvant

- chemotherapy. *Annals of agricultural and environmental medicine* : AAEM. 2015;22(4):724-730.
2. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.** Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227-1232.
 3. **Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E.** Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(11):2572-2585.
 4. **Malycha PL, Gough IR, Margaritoni M, et al.** Oncoplastic breast surgery: a global perspective on practice, availability, and training. *World journal of surgery*. 2008;32(12):2570-2577.
 5. **Benelli L.** A new periareolar mammoplasty: the "round block" technique. *Aesthetic Plast Surg*. 1990;14(2):93-100.
 6. **Lowery JC, Wilkins EG, Kuzon WM, Davis JA.** Evaluations of aesthetic results in breast reconstruction: an analysis of reliability. *Annals of plastic surgery*. 1996;36(6):601-606; discussion 607.
 7. **Akram S, El Kased A, El Fol H, Hagag M.** Evaluation of the round block technique in early breast cancer. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2018;37(2):256-259.
 8. **Mohsen S, Marzouk MA.** Round block technique in the management of early stages of breast cancer: an assessment of the technique, oncological safety, and cosmetic outcomes. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2018;37(3):271-285.
 9. **Lim GH, Allen JC, Ng RP.** Oncoplastic round block technique has comparable operative parameters as standard wide local excision: a matched case-control study. *Gland Surg*. 2017;6(4):343-349.
 10. **El Atrash OA, Osman AGED, Ismail SMM, Ayoub BRR.** Oncoplastic techniques for early upper inner quadrant breast cancer; a comparative study between inferior pedicle mammoplasty and doughnut mastopexy. *Ain Shams Medical Journal*. 2019;70(1,2 & 3):177-193.
 11. **Giacalone PL, Roger P, Dubon O, et al.** Comparative study of the accuracy of breast resection in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(2):605-614.
 12. **Boughhey JC, Hieken TJ, Jakub JW, et al.** Impact of analysis of frozen-section margin on reoperation rates in women undergoing lumpectomy for breast cancer: evaluation of the National Surgical Quality Improvement Program data. *Surgery*. 2014;156(1):190-197.
 13. **Yang JD, Bae SG, Chung HY, Cho BC, Park HY, Jung JH.** The usefulness of oncoplastic volume displacement techniques in the superiorly located breast cancers for Korean patients with small to moderate-sized breasts. *Annals of plastic surgery*. 2011;67(5):474-480.

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP BƯỚU CƠ TRƠN PHÚC MẠC LAN TỎA SAU PHẪU THUẬT BƯỚU CƠ TRƠN TỬ CUNG

Nguyễn Văn Tiến¹, Tạ Thanh Liêu¹, Võ Tiến Tân Nhi¹,
Nguyễn Duy Thư¹, Nguyễn Hoàng Duy Thanh¹, Đoàn Trọng Nghĩa¹,
Phạm Ngọc Trung¹, Phan Xuân Minh Thịnh¹, Lý Lệ Uyên²

TÓM TẮT

Giới thiệu: Bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa (Disseminated peritoneal leiomyomatosis, DPL) là một bệnh lý hiếm gặp với đặc điểm nhiều bướu cơ trơn rải rác trong khoang bụng. Y văn đến nay đã ghi nhận trên 150 trường hợp. Chúng tôi báo cáo 2 trường hợp bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa sau phẫu thuật điều trị bướu cơ trơn tử cung.

Ca lâm sàng: Trường hợp 1, bệnh nhân nữ 44 tuổi, nhập viện 15/07/2020 vì đau âm ỉ hạ vị. Tiền căn cách 12 năm phẫu thuật cắt tử cung vì bướu cơ trơn. Hình ảnh học cho thấy nhiều khối rải rác vùng bụng - chậu và sau phúc mạc. Bệnh nhân được phẫu thuật 2 lần cắt mạc nối lớn, lấy toàn bộ bướu đại thể và 2 phần phụ. Trường hợp 2, bệnh nhân nữ 48 tuổi, nhập viện 11/2020 vì tình cờ phát hiện bướu ổ bụng khi khám sức khỏe. Tiền căn cách 7 năm phẫu thuật nội soi bóc nhân xơ tử cung. Khám lâm sàng có khối 3 x 3cm vị trí lỗ trocar hố chậu trái. Hình ảnh học cho thấy nhiều khối rải rác bụng - chậu. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ, 2 phần

phụ, lấy các bướu gieo rắc đại thể. Cả 2 trường hợp đều có giải phẫu bệnh xác định bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa. Sau 3 tháng theo dõi, bệnh nhân hoàn toàn không có triệu chứng.

Bàn luận: Chẩn đoán DPL thường khó khăn do biểu hiện lâm sàng gieo rắc ổ bụng giống như một bệnh lý ác tính. Bệnh có khả năng chuyển dạng ác tính do đó cần theo dõi định kỳ.

Kết luận: Bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa là một bệnh lành tính hiếm gặp. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu. Điều trị nội tiết có thể được áp dụng ở những bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật hoặc không thể lấy hết bướu.

Từ khóa: Bướu cơ trơn tử cung, bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa, máy bào mô.

SUMMARY

TWO CASES OF DISSEMINATED PERITONEAL LEIOMYOMATOSIS (DPL) DEVELOPING AFTER MYOMECTOMY

Introduction: Disseminated peritoneal leiomyomatosis (DPL) is a rare disease featured by presence of multiple nodules of smooth muscle cells scattered in the abdominal cavity. To date, there are about 150 cases which have been reported in literature. We report 2 cases of DPL after leiomyoma treatment.

Case presentation: In 1st case, a 44-year old woman was admitted in July 15th 2020 with hypogastric pain. In her medical history, she underwent a total abdominal hysterectomy for uterine leiomyoma 12 years ago. A CTscan reported multiple abdominal-pelvic and

¹Khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Ngọc Trung

Email: phamngoctrung0802@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/7/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

retroperitoneal masses. Subsequently, she underwent omental dissection, bilateral salpingo-oophorectomy and all visible nodules are excised. In 2nd case, in November 2020, a 48-year old woman, with a history of laparoscopic myomectomies 7 year ago, was admitted without symptoms. Her examination was noted with a 3 x 3cm nodule in the left-anterior abdominal wall, below a previous laparoscopic incision. A CTscan also reported multiple abdominal-pelvic masses. Then, she underwent a total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and removed all visible masses. In both cases, the histological exam confirms DPL diagnosis. After 3 months follow-up, they are completely asymptomatic.

Discussion: Diagnosis of DPL is often difficult due to the appearance of peritoneal carcinomatosis as a malignancy. Malignant transformation is rare, but it may occur, so a close follow-up is necessary.

Conclusions: DPL is a rare benign disease. Surgery is still the most effective treatment. Hormonal therapy may be used in patients who are contraindicated for surgery or are unable to remove completely tumors.

Keywords: Uterine leiomyoma, Disseminated peritoneal leiomyomatosis, power morcellation.

I. GIỚI THIỆU

Bướu cơ trơn tử cung là những bướu trung mô lành tính và thường gặp ở phụ nữ 40-50 tuổi[17]. Đa số bướu cơ trơn tử cung thường gặp ở sau phúc mạc đến thanh mạc tử cung, tuy nhiên có những trường hợp hiếm gặp bướu cơ trơn phát triển ở những vị trí bất thường. Những dạng phát triển bất thường của bướu cơ trơn tử cung gồm bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa (DPL), bướu cơ trơn mạch máu (IVL), bướu cơ trơn lành tính di căn (BML), bướu cơ trơn sau phúc mạc (RPL) và

bướu cơ trơn kí sinh (PL).

DPL là một bệnh hiếm gặp, và được tác giả Willson và Peale mô tả đầu tiên vào năm 1952[15]. Đặc điểm của bệnh là nhiều bướu cơ trơn phân bố lan tỏa trong khoang phúc mạc, mạc nối lớn, giống với tình trạng gieo rắc của một bệnh lý ác tính. BML có đặc điểm khác với DPL, biểu hiện gồm nhiều bướu cơ trơn biệt hóa tốt ở bên ngoài tử cung, vị trí thường gặp nhất là phổi, ngoài ra còn có ở tim, xương, hệ thần kinh trung ương. Đặc điểm IVL là nhiều bướu cơ trơn trong tĩnh mạch có thể lan đến tim[2]. PL thường có biểu hiện là một bướu cơ trơn dưới thanh mạc tách khỏi tử cung, dính với một cấu trúc lân cận và nhận cung cấp máu từ vị trí mới[16].

DPL là bệnh lý lành tính, thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi tiền mãn kinh, có tiền căn phẫu thuật bướu cơ trơn tử cung. Tuy nhiên ở một số ít trường hợp, nó có thể tiến triển, tái phát, và chuyển dạng ác tính[7,9,13]. Bệnh thường không có triệu chứng hoặc đau âm ỉ hạ vị.

Đặc điểm của bệnh là nhiều bướu dính và xâm lấn nông vào phúc mạc, biểu hiện giống với ung thư buồng trứng gieo rắc ổ bụng. Cắt lạnh có thể giúp chẩn đoán nhưng chẩn đoán xác định phải dựa vào giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch. Giải phẫu bệnh bướu cơ trơn lành điển hình gồm những tế bào trung mô hình thoi, hóa mô miễn dịch SMA (smooth muscle actin) và Caldesmon (+), chỉ số tăng sinh tế bào (Ki67) thấp, không có tế bào không điển hình và tình trạng hoại tử.

Nguyên nhân và cơ chế gây bệnh vẫn

chưa rõ. Ba giả thuyết về nguyên nhân gây bệnh DPL gồm: sự chuyển sản của tế bào mầm trung mô dưới phúc mạc do sự tác động của nội tiết, do đột biến gen, do sự cấy ghép và phát triển của mô cơ trơn lạnh hoặc tế bào bướu cơ trơn tử cung[14]. Sử dụng máy bào mô (power morcellation) trong phẫu thuật nội soi bóc nhân xơ tử cung cũng được xem là một yếu tố nguy cơ phát triển DPL[4,8]. Tác giả đã báo cáo một trường hợp cấy ghép bướu cơ trơn tại vị trí lỗ trocar sau phẫu thuật nội soi bóc u cơ trơn tử cung[6].

Những phụ nữ đã có đủ con thì phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ, hai phần phụ, mạc nối lớn, lấy những khối bướu to là điều trị tối ưu[11,12]. Điều trị nội tiết bằng đồng vận GnRH (GnRH-agonist) và chất ức chế men aromataze (AIs) có thể làm giảm kích thước bướu ở những trường hợp nhiều bướu không thể phẫu thuật được hoặc chống chỉ định phẫu thuật[5].

Qua tham khảo y văn, đây là một bệnh hiếm gặp, đến nay có khoảng trên 150 trường hợp được báo cáo[3] và ở bệnh viện của chúng tôi chưa ghi nhận bệnh lý này, do đó chúng tôi báo cáo 2 trường hợp bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa sau điều trị bướu cơ trơn tử cung.

II. CA LÂM SÀNG 1

Hành chính

Họ và tên : HUỲNH THỊ B.

Tuổi: 44 Giới: Nữ

Số hồ sơ : 35941/20

Ngày nhập viện: 15/07/2020

Lý do nhập viện: Đau âm ỉ hạ vị.

Bệnh sử: Cách nhập viện 2 tuần, BN đau âm ỉ hạ vị, kèm tự sờ thấy khối hông phải, không sốt, tiêu tiểu dễ, khám BVĐK Cà Mau -> chuyển Bệnh viện Ung Bướu.

Tiền căn: 2008, mổ hở cắt tử cung toàn bộ vì bướu cơ trơn tại BV tỉnh. Không sử dụng thuốc tránh thai. PARA 3033, không ghi nhận tăng huyết áp, đái tháo đường.

Lâm sàng:

M 80 lần/p HA 120/70mmHg

T 37,5°C NT 20lần/p

CN: 62kg CC: 157cm

BMI: 25kg/m²

Tổng quát: Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, KPS 90. Hạch trên đòn, hạch bẹn không sờ chạm.

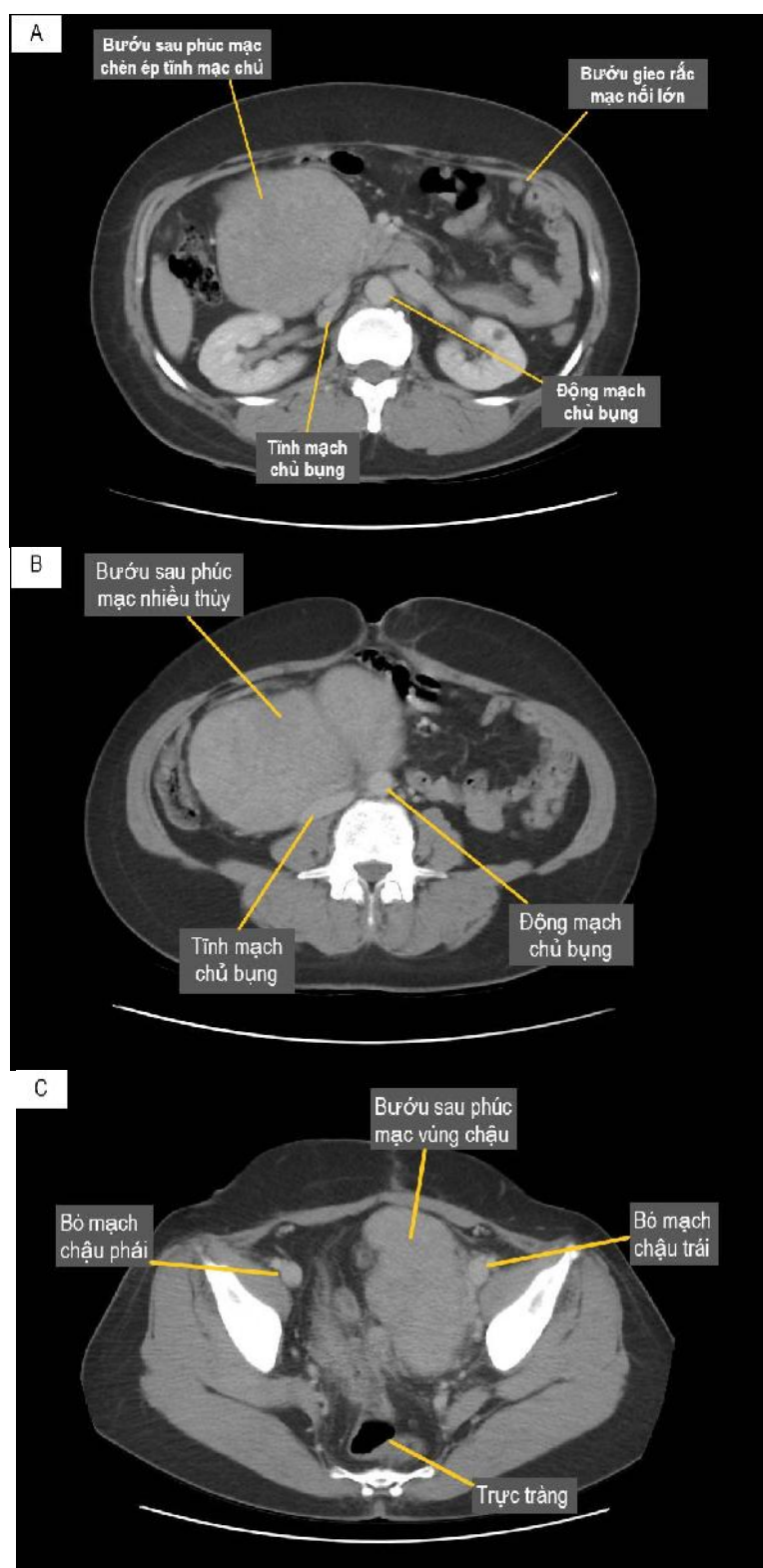
Phụ khoa: Diện cắt âm đạo lạnh, mềm. Khối vùng chậu lệch trái 7x8cm, chắc, kém đi động

Các cơ quan khác: Chưa ghi nhận bất thường.

Cận lâm sàng: CA125: 24U/ml. X-Quang phổi: chưa ghi nhận bất thường.

Siêu âm bụng: Cấu trúc echo kém hồ chậu (T), giới hạn tương đối rõ, kt 77x46mm, không vôi hóa, tăng sinh mạch máu bên trong. Vùng bụng (P) có cấu trúc tương tự kt 159x68x70mm. Kết luận: Tổn thương hồ chậu trái theo dõi GIST.

CT scan bụng - chậu: Tổn thương đa khối rải rác vùng bụng phải và chậu 2 bên, giới hạn kém rõ, bắt thuốc mạnh không đồng nhất, kt ≤ 82 x 62mm. Dày kèm tổn thương đa nốt mạc nối lớn, mạc treo, rãnh đại tràng 2 bên, giới hạn kém rõ, kt ≤ 23mm. Kết luận: Tổn thương đa khối bụng chậu theo dõi GIST. Tổn thương carcinomatosis bụng chậu.



Hình 1. CTscan bụng: (A), (B) Tổn thương vùng bụng phải đến bờ dưới gan, trước bó mạch thận phải. (C) Tổn thương hố chậu trái dính vách chậu

Chẩn đoán trước mổ: Theo dõi GIST lan tràn ổ bụng – đã cắt tử cung.

Phẫu thuật (04/08/2020): Mở bụng thăm dò - Cắt mạc nối lớn gieo rắc.

Thăm sát: 300ml dịch trắng trong, Mạc nối lớn gieo rắc nhiều nốt 1 - 3cm, chắc, hồng. Tử cung đã cắt, buồng trứng 2 bên bình thường. Hố chậu trái sau phúc mạc có

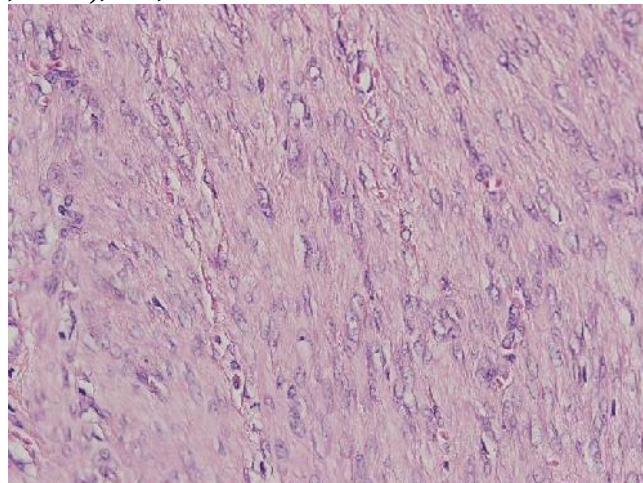
khối

4 x 5 x 5cm, dính vách chậu trái. Hông phải sau phúc mạc, từ ĐM chậu ngoài phải đến đại tràng góc gan có khối 15 x 10 x 8cm, kém di động. Đánh giá phẫu thuật lấy buồng sau phúc mạc khó khăn do sau phúc mạc, dính mạch máu -> ngừng phẫu thuật. Thời gian mổ 70 phút. Lượng máu mất 100ml.



Hình 2. Bệnh phẩm mạc nối lớn

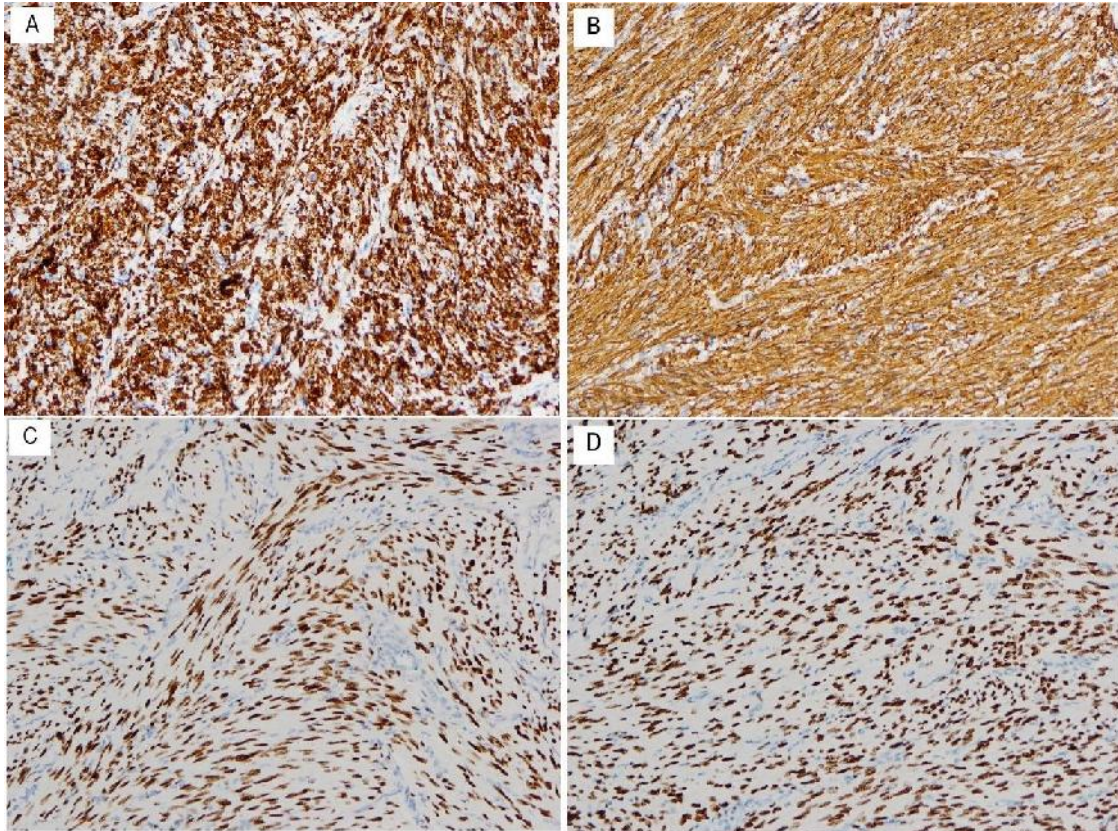
Giải phẫu bệnh sau mổ: Bướu trung mô tế bào hình thoi nghi đa bướu cơ trơn hoặc bướu mô đệm đường tiêu hóa. Đề nghị hóa mô miễn dịch: Caldesmon và bộ GIST (CD34, CD117, SMA, DOG1, S100), ER, PR.



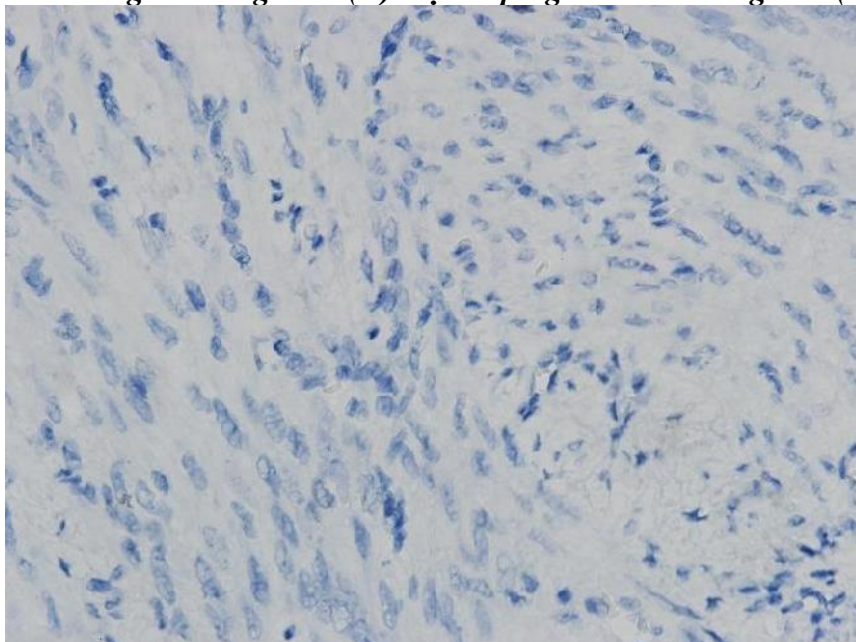
Hình 3. Bệnh phẩm nhuộm HE cho thấy tế bào cơ trơn hình thoi

Hóa mô miễn dịch: SMA (+), Caldesmon: (+), ER (+), PR (+).

CD 34, CD117, DOG1, S100: (-), phù hợp bệnh đa bướu cơ trơn lành (Leiomyoma).



Hình 4. Nhuộm hóa mô miễn dịch. (A) Caldesmon dương tính. (B) SMA dương tính. (C) thụ thể estrogen dương tính. (D) thụ thể progesterone dương tính (x20)



Hình 5. Nhuộm hóa mô miễn dịch Ki67 thấp (< 5%) cho thấy chỉ số tăng sinh tế bào bướu thấp (x40)

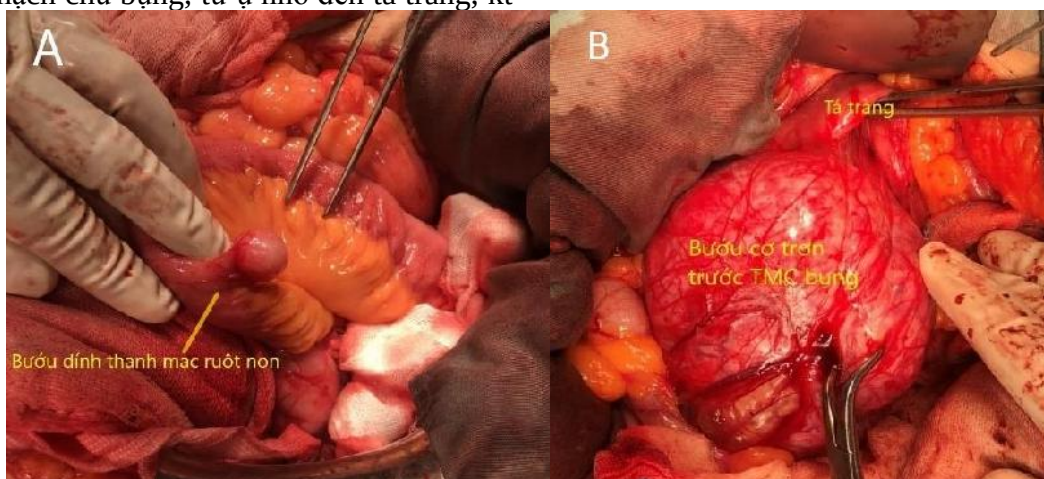
Chẩn đoán sau mổ: Bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa.

Phẫu thuật lần 2 (01/12/2020): Cắt 2 phần phụ - Cắt bướu ổ bụng và sau phúc mạc.

Ghi nhận trong mổ: Bướu sau phúc mạc trong hố bịt bên trái 8 x 10cm, đặc, giới hạn rõ, giữa bó mạch chậu trái, đẩy niệu quản vào trong. Bướu sau phúc mạc hố chậu phải từ chỗ chia ĐM chậu chung đến ĐM chủ bụng kt 7 x 6cm. Bướu sau phúc mạc trước tĩnh mạch chủ bụng, từ ụ nhô đến tá tràng, kt

7 x 9cm, nhiều thùy (Hình 6, 7). Đa nốt ổ bụng 1 - 2cm, chắc, giới hạn rõ, dính thanh mạc ruột và mỡ mạc treo.

Tiến hành cắt bướu dính thanh mạc ruột. Xẻ phúc mạc và vỏ bướu, bóc tách lấy trọn các bướu 2 hố chậu bằng dao Ligasure. Xẻ mạc Tolt phải, bóc tách lấy trọn bướu trước tĩnh mạch chủ. Trong lúc bóc tách vỏ bướu sát tĩnh mạch chủ, máu chảy nhiều, khâu cầm máu vỏ bướu bằng prolen 5.0. Máu mất 700ml. Thời gian mổ 180 phút.



Hình 6. Bướu dính ruột non (A). Bướu dính tá tràng, trước động mạch chủ bụng (B)



Hình 7. Bệnh phẩm sau mổ

Chẩn đoán: Bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa.

Xử trí tiếp theo: Sau phẫu thuật 3 tháng, hiện tại bệnh nhân ổn.

III. CA LÂM SÀNG 2

11/2020, Bệnh nhân nữ 48 tuổi, nhập viện vì phát hiện bướu ổ bụng tình cờ. Tiền căn 2013, phẫu thuật nội soi bóc nhân xơ tử cung, không ghi nhận sử dụng máy bào mô.

Khám lâm sàng: Khối vùng hố chậu trái dưới sẹ lõ trocar kích thước 3cm, di động, giới hạn rõ, không đau. Cổ tử cung láng, tử cung to hơn bình thường.

Siêu âm bụng: Thành bụng vùng hố chậu trái trong cơ chéo ngoài và cơ lưng bụng có vài khối echo kém đồng nhất, giới hạn rõ, tăng sinh mạch máu nhiều, kt 11 x 10mm. Trong xoang phúc mạc ngay sau rốn có khối tương tự kt 39mm. Hố chậu trái có 2 khối tương tự 43mm và 109mm, khối lớn có hóa nang bên trong. Đa nhân xơ tử cung 10 - 15mm, giới hạn rõ, không tăng sinh mạch máu.

CA125, HE4, AFP, bHCG trong giới hạn bình thường.

CTscan bụng: Sang thương đa khối rải rác trong xoang phúc mạc bụng chậu nhiều nơi, bờ rõ nét, bắt cản quang mạnh, kt 28 - 95mm, kèm đa nốt gieo rắc thành bụng trái 15 - 18mm.

Soi đại tràng, dạ dày: Bình thường.

Sinh thiết lõi kim sang thương thành bụng hố chậu trái, giải phẫu bệnh: Chỉ thấy mô cơ viêm kinh niên.

Phẫu thuật: Cắt tử cung toàn bộ - 2 phần phụ - Lấy bướu gieo rắc ổ bụng và thành bụng.

Giải phẫu bệnh sau mổ: Bướu cơ trơn phúc mạc lan tỏa.

Sau 3 tháng phẫu thuật, hiện tại bệnh nhân ổn.

IV. BÀN LUẬN

Hai trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân đều trong độ tuổi tiền mãn kinh lần lượt là 44 và 48 tuổi. Cả 2 đều có tiền căn bướu cơ trơn tử cung đã phẫu thuật, triệu chứng lâm sàng có thể không có hoặc chỉ đau âm ỉ hạ vị, đặc biệt ở trường hợp 2 có bướu khám được tại vị trí lỗ trocar. Theo y văn, phẫu thuật nội soi bóc bướu cơ trơn tử cung hoặc cắt tử cung vì đa bướu cơ trơn là một yếu tố nguy cơ phát triển DPL và bướu cây ghép vị trí lỗ trocar đã được báo cáo[6]. Mặc dù vậy, phẫu thuật nội soi trong điều trị bướu cơ trơn tử cung cũng có ưu điểm gồm giảm thời gian nằm viện, giảm mất máu, giảm đau sau mổ, hồi phục nhanh hơn so với mổ hở[10]. Tuy nhiên, cần chú ý đến những kỹ thuật làm giảm sự gieo rắc mô bướu khi phẫu thuật nội soi như bào mô trong túi bệnh phẩm[1].

Hai trường hợp trên hình ảnh học (cắt lớp vi tính và siêu âm bụng) cho thấy hình ảnh gieo rắc ổ bụng, sau phúc mạc với các khối đặc echo kém, đồng nhất, giới hạn rõ, tăng sinh mạch máu. Dấu ấn ung thư buồng trứng trong giới hạn bình thường. Do đó, chẩn đoán ban đầu DPL khó khăn do không có tiêu chuẩn rõ ràng và thường phân biệt với một số bệnh lý khác như ung thư buồng trứng, sarcôm cơ trơn,...

Bệnh nhân trong trường hợp một, trong lần phẫu thuật đầu tiên chỉ cắt mạc nối lớn và buồng gieo rắc vì đã không sử dụng cắt lạnh, buồng sau phúc mạc lớn dọc động mạch chủ bụng nên nguy cơ phẫu thuật cao. Tuy nhiên với kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là buồng cơ trơn lành thì điều trị tối ưu là phẫu thuật lấy buồng và cắt 2 phần phụ. Do đó, chúng tôi đã tiến hành phẫu thuật lần 2 cho bệnh nhân lấy toàn bộ buồng đại thể và cắt 2 phần phụ nhằm loại bỏ nguồn nội tiết estrogen.

Đại thể buồng cơ trơn phúc mạc lan tỏa là các khối buồng đặc, chắc/cứng, giới hạn rõ, màu nâu nhạt/trắng. Hóa mô miễn dịch ở trường hợp một cũng khẳng định buồng cơ trơn phúc mạc lan tỏa với SMA, Caldesmon, ER, PR (+) (Hình 4) và chỉ số phân bào (Ki67) thấp (Hình 5). Sarcôm cơ trơn tử cung thường biểu hiện hình dạng tế bào không điển hình, chỉ số phân bào cao và hoại tử đông. Chúng tôi nhuộm hóa mô miễn dịch CD34, CD117, DOG1 và S100 nhằm phân biệt với buồng mô đệm đường tiêu hóa.

Mặc dù DPL là một bệnh lành tính nhưng cũng có vài trường hợp chuyển dạng ác tính đã được báo cáo[7]. Do đó, cần theo dõi định kỳ sau khi điều trị bệnh.

Trong 2 trường hợp đều phẫu thuật lấy toàn bộ buồng đại thể, cắt 2 phần phụ do đó không cần điều trị nội tiết và theo dõi đến hiện tại lâm sàng vẫn ổn.

V. KẾT LUẬN

Buồng cơ trơn phúc mạc lan tỏa là một bệnh hiếm gặp, cần phân biệt với các bệnh lý

khác để lựa chọn điều trị tốt nhất. Phẫu thuật nội soi, đặc biệt nếu có sử dụng máy bào mô để điều trị buồng cơ trơn tử cung có thể gây ra buồng cơ trơn phúc mạc lan tỏa. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu. Điều trị nội tiết có thể được áp dụng ở những bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật hoặc không thể lấy hết buồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singh, S. S. và các cộng sự. (2015), "Technical update on tissue morcellation during gynaecologic surgery: its uses, complications, and risks of unsuspected malignancy"(1701-2163 (Print)).
2. Canzonieri, V và các cộng sự. (1994), "Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis"(0945-6317 (Print)).
3. Ferrario, Luca và các cộng sự. (2018), "Leiomyomatosis peritonealis disseminata: A case report of recurrent presentation and literature review", International journal of surgery case reports. 49, tr. 25-29.
4. Lete, I. và các cộng sự. (2016), "Parasitic leiomyomas: a systematic review"(1872-7654 (Electronic)).
5. Lewis, E. I. và các cộng sự. (2013), "Novel hormone treatment of benign metastasizing leiomyoma: an analysis of five cases and literature review"(1556-5653 (Electronic)).
6. Ostrzenski, A. (1997), "Uterine leiomyoma particle growing in an abdominal-wall incision after laparoscopic retrieval"(0029-7844 (Print)).

7. **R.L.M.BekkersM.D. và các cộng sự.** (1999), "Leiomyomatosis peritonealis disseminata: does malignant transformation occur? A literature review"(0090-8258 (Print)).
8. **Sekulic, M., Moench, L. và Movahedi-Lankarani, S.** (2016), "Disseminated peritoneal leiomyomatosis postmorcellated resection of uterine leiomyomatous tissue"(1600-0463 (Electronic)).
9. **Sharma, P. và các cộng sự.** (2004), "Leiomyomatosis peritonealis disseminata with malignant change in a post-menopausal woman"(0090-8258 (Print)).
10. **Simon, N. V. và các cộng sự.** (1999), "Laparoscopic supracervical hysterectomy vs. abdominal hysterectomy in a community hospital. A cost comparison", The Journal of reproductive medicine. 44(4), tr. 339-345.
11. **Sinha, R., Sundaram M Fau - Mahajan, Chaitali và Mahajan C Fau - Sambhus, Aparna** (2007), "Multiple leiomyomas after laparoscopic hysterectomy: report of two cases"(1553-4650 (Print)).
12. **Wu, C. và các cộng sự.** (2016), "Leiomyomatosis peritonealis disseminata: A case report and review of the literature"(2049-9450 (Print)).
13. **Żyła, M.M. và các cộng sự.** (2015), "Leiomyomatosis peritonealis disseminata of unusual course with malignant transformation: case report"(1600-0412 (Electronic)).
14. **Al-Talib, A. và Tulandi, T.** (2010), "Pathophysiology and Possible Iatrogenic Cause of Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata", Gynecologic and Obstetric Investigation. 69(4), tr. 239-244.
15. **J.R. Willson, A.R. Peale** (2018), "Multiple peritoneal leiomyomas associated with a granulosa-cell tumor of the ovary", Am. J. Obstet. Gynecol. 64, tr. 204-208.
16. **Leren., Vibeke, Langebrekke., Anton và Qvigstad., Erik** (2012), "Parasitic leiomyomas after laparoscopic surgery with morcellation", Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 91, tr. 1233-6.
17. **Victory, Rahi và các cộng sự.** (2015), "Uterine leiomyomas: epidemiology, diagnosis, and management", trong Bieber, Eric J. và các cộng sự., chủ biên, Clinical Gynecology, Cambridge University Press, Cambridge, tr. 223-252.

PHẪU THUẬT TẠO HÌNH DI TẬT NGẮN ÂM ĐẠO BẰNG VẬT CÓ CUỐNG MẠCH NUÔI

Nguyễn Văn Tiến¹, Lương Chấn Lập², Tạ Thanh Liêu³,
Võ Tiến Tân Nhi³, Nguyễn Duy Thu², Đoàn Trọng Nghĩa²,
Nguyễn Hoàng Duy Thanh², Phan Xuân Minh Thịnh², Nguyễn Hồng Hạnh²,
Phan Viết Việt Bảo², Phạm Ngọc Trung², Trần Võ Vĩnh Phúc²,
Nguyễn Thị Ngọc Yến², Trần Quang Kiên²

TÓM TẮT

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phụ khoa thường gặp ở phụ nữ. Với sự phát triển của các phương tiện tầm soát và vắc xin ngừa HPV, đa số những trường hợp ung thư cổ tử cung được phát hiện trong giai đoạn sớm. Phẫu thuật tạo hình di tật ngắn âm đạo sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc đang mở ra kỉ nguyên mới, giúp cải thiện chức năng tình dục nữ, không làm tăng biến chứng, không gia tăng đáng kể thời gian mổ so với chỉ phẫu thuật cắt tử cung tận gốc.

Kết luận: Phẫu thuật tạo hình di tật ngắn âm đạo sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc nên được cân nhắc thực hiện ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, trong độ tuổi sinh hoạt tình dục.

SUMMARY

VAGINAL EXTENSION FOLLOWING RADICAL HYSTERECTOMY IN EARLY STAGE CERVICAL CANCER

Cervical cancer is a common gynecological cancer in women. With the development of screening tools and HPV vaccines, most cases of cervical cancer are detected at an early stage. Vaginal extension surgery after radical hysterectomy is opening a new era, helping to improve female sexual function, without increasing complications, without significantly increasing the operating time compared to radical hysterectomy.

Conclusion: Vaginal extension after radical hysterectomy should be considered in early stage cervical cancer patients of sexually active age.

I. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phụ khoa thường gặp ở phụ nữ. Theo GLOBOCAN 2020, ung thư cổ tử cung có tỉ lệ mắc đứng hàng thứ 7, chiếm tỉ lệ 6.6/100.000 dân, và tỉ lệ tử vong đứng hàng thứ 8, 3.4/100.000 dân(1).

II. TỔNG QUAN Y VẤN

Hiện nay với hiệu quả của việc tiêm ngừa vắc xin HPV và các chương trình tầm soát, phần lớn các trường hợp mới phát hiện đều ở giai đoạn sớm và điều trị cắt tử cung tận gốc, nạo hạch chậu 2 bên là 1 phẫu thuật tiêu

¹BSCCKII. Trưởng khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bác sĩ khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³BSCCKII. Phó Trưởng khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Hạnh
Email: ambernguyen011192@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

chuẩn cho các trường hợp này. Mặc dù có tiên lượng tốt nhưng phẫu thuật cắt tử cung tận gốc lại ghi nhận thêm những liên quan về rối loạn chức năng tình dục, biểu hiện như giảm ham muốn, giảm kích thích và tiết nhờn, đau khi quan hệ, rối loạn cực khoái và giảm thỏa mãn tình dục[2,3].

Pernille T. Jensen M.D và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng đến chức năng tình dục ở những phụ nữ đã trải qua phẫu thuật cắt tử cung tận gốc, nạo hạch chậu 2 bên do ung thư cổ tử cung giai đoạn

sớm. Nghiên cứu được tiến hành tại Đan Mạch từ năm 1992 đến năm 1995, trên bệnh nhân 173 bệnh nhân từ 18 - 75 tuổi, đã trải qua phẫu thuật cắt tử cung tận gốc kèm nạo hạch chậu 2 bên, đánh giá sau mổ FIGO IA2, IB1, IB2, IIA1 kèm giải phẫu bệnh sau mổ là hạch chậu (-). Họ được khảo sát bằng cách trả lời bảng câu hỏi SVQ ở thời điểm tuần thứ 5, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng và 24 tháng sau phẫu thuật. Kết quả trả lời sẽ được so sánh với nhóm chứng cùng độ tuổi trong dân số.

Characteristics	No. of patients (n = 173) (%)	No. of controls (n = 328) (%)	P value
Median age (yrs) (range)	42.7 (23–75)	42.5 (21–73)	0.72
Has a partner	147 (85)	264 (81)	0.22
No. sexually active of those with partner	134 (93) ^b	235 (89)	0.22
Menopausal status			
Premenopausal	127 (73)	217 (66)	0.10
Postmenopausal	46 (27)	111 (34)	
No children	30 (19) ^c	76 (23)	0.35
Educational level			
Secondary school	34 (20)	86 (26)	
Trainee	22 (13)	57 (17)	
Short theoretical	60 (35)	104 (32)	0.49
Long theoretical	34 (20)	59 (18)	
Academic	5 (3)	10 (3)	
Unknown	18 (10)	12 (4)	
FIGO tumor stage			
IA2	11		
IB1	140		
IB2	17		
IIA	5		
Surgery			
RH	100		
RH + USO	18		
RH + BSO	55		
Histology			
Squamous cell	134		
Adenocarcinoma	31		
Adenosquamous	8		
Systemic hormone replacement therapy			
At inclusion	14 (8)	81 (25)	< 0.001
12 mos postsurgery	36 (25) ^d		

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; RH: radical hysterectomy; USO: unilateral salpingo-oophorectomy; BSO: bilateral salpingo-oophorectomy.

^a Percentages may not add to 100 because of rounding.

^b Information regarding sexual activity was not available for three patients with partner.

^c Information regarding children not available for 18 patients and 1 control subject.

^d Percent of responding patients at the particular assessment.

Hình 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

So với phụ nữ ở nhóm chứng, bệnh nhân gặp phải các vấn đề về cực khoái nghiêm trọng và quan hệ tình dục không thoải mái do kích thước âm đạo giảm trong 6 tháng đầu sau mổ, giao hợp đau trầm trọng trong 3 tháng đầu và không thỏa mãn tình dục trong 5 tuần sau mổ. Tình trạng thiếu quan tâm đến tình dục và sự bôi trơn đã được báo cáo trong

suốt 2 năm đầu tiên sau khi quan hệ tình dục. Tình trạng thiếu quan tâm tình dục trong thời gian dài và không đủ bôi trơn âm đạo được xác nhận bởi những thay đổi tự báo cáo của bệnh nhân 12 tháng sau mổ. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân đã hoạt động tình dục trở lại 12 tháng sau khi phẫu thuật (91%), mặc dù tần suất quan hệ tình dục đã giảm[4].

TABLE 3
The Patient's Rating of Changes 12 Months after Radical Hysterectomy

Changes since the diagnosis of ca	Ratings (%)			P value
	Improved	No change	Deteriorated	
Interest in sexual relations	10.0	58.2	31.8	< 0.001
Vaginal lubrication	0	64.4	35.6	< 0.001
Vaginal dimensions ^a	5.2	65.6	29.2	< 0.001
Partner's interest in sexual relations	4.8	84.6	10.6	0.13
Interest in intimacy	17.6	63.9	18.5	0.87
Having close physical contact with family and close friends	11.7	72.1	16.2	0.37

ca: carcinoma.

^a Responses to the item on changes in vaginal dimensions were recoded to designate larger, no change, or smaller.

Thật không may là việc phục hồi chức năng tình dục hay giảm thiểu nguy cơ rối loạn chức năng tình dục sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung hiện nay vẫn chưa được quan tâm đúng mức.

Để có thể quan hệ tình dục và đạt được khoái cảm, chiều dài âm đạo thích hợp là một điều kiện tiên quyết. Tuy nhiên, âm đạo ngắn đi sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc vẫn là một điều than phiền dai dẳng ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung sau điều trị[5-9]. Để khắc phục vấn đề này, kỹ thuật nối dài âm đạo đã được đề xuất cách đây hơn nửa thế kỷ[10], và nối dài âm đạo với vật phúc mạc cũng đã được đề xuất cho những bệnh nhân ung thư cổ tử cung sau cắt tử cung tận gốc[11].

Trong nghiên cứu của Jiang và cộng sự trên 216 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, nhóm cắt tử cung tận gốc có nối dài âm đạo bằng vật phúc mạc có chiều dài âm đạo lớn hơn nhóm chỉ cắt tử cung tận gốc ($8,19 \pm 0,80\text{cm}$ so với $5,68 \pm 0,71\text{cm}$, $p <$

$0,05$); đồng thời các chức năng tình dục cũng được cải thiện dựa trên đánh giá theo thang điểm FSFI (tổng điểm hay điểm của từng phần đều cao hơn ở nhóm có nối dài âm đạo, $p < 0,05$). Nghiên cứu này cũng cho thấy so với cắt tử cung tận gốc, thì thời gian mổ thêm cho kỹ thuật nối dài âm đạo trung bình là 20 phút và lượng máu mất không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,80$)[12]. Một nghiên cứu khác của Ye và cộng sự đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc và nối dài âm đạo cho thấy các biến chứng trên đường niệu (tiểu lắt nhắt, tiểu không tự chủ, tiểu khó...) và đường tiêu hóa (tiêu bón, đau, không tự chủ...) giữa 2 nhóm có và không có nối dài âm đạo là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)[13]. Nghiên cứu của Shu Quin Chen và cộng sự trên 79 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, dưới 45 tuổi. Tất cả bệnh nhân được chia làm 2 nhóm cắt tử cung tận gốc kèm nối dài âm đạo và nhóm chỉ cắt tử cung tận gốc. Kết quả nghiên cứu

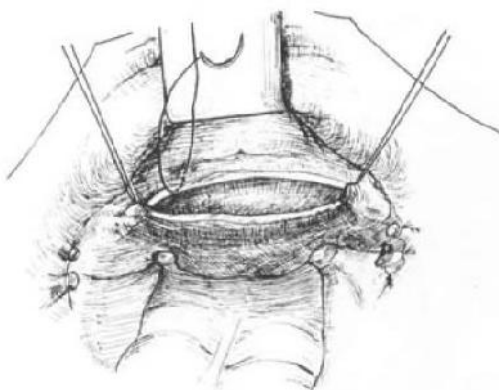
cho thấy ở nhóm có nối dài âm đạo, có chỉ số FSFI cao hơn ở nhóm chỉ cắt tử cung tận gốc ($P < 0.005$) trong nhóm chỉ số khoái cảm, bôi trơn âm đạo và đau khi giao hợp[14].

III. KỸ THUẬT THỰC HIỆN

Bước 1: Phức mạc bàng quang được tách ra ở túi cùng trước để tạo thành một vạt phức

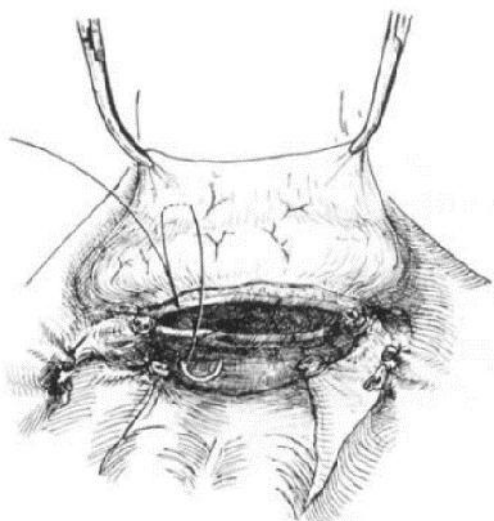
mạc dài khoảng 3 - 4cm. Tương tự phức mạc sau cũng được bóc tách ra khỏi âm đạo 1 đoạn dài tương tự.

Bước 2: Sau khi bệnh phẩm được lấy ra, 3 đến 4 mũi chromic 1.0 được khâu vào thành trước âm đạo, không bao gồm biểu mô âm đạo, để cầm máu (Hình 1).

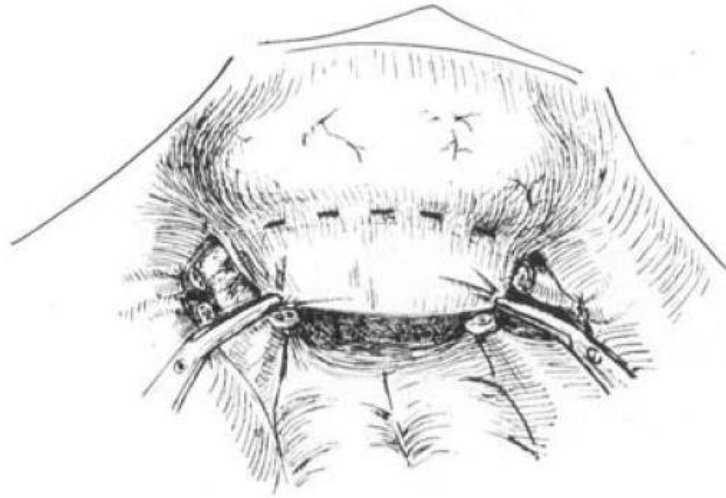


Hình 1

Bước 3: Tiếp theo những mũi khâu rời tương tự được sử dụng để đính vạt phức mạc bàng quang vào thành trước âm đạo, các vị trí móc kim sẽ cách rìa ngoài cùng của vòng bít phức mạc khoảng 2 - 3cm. Sau khi các mũi khâu đã hoàn thành, một rìa phức mạc dài khoảng 2 - 3cm sẽ được để tự do (hình 2 - 3).

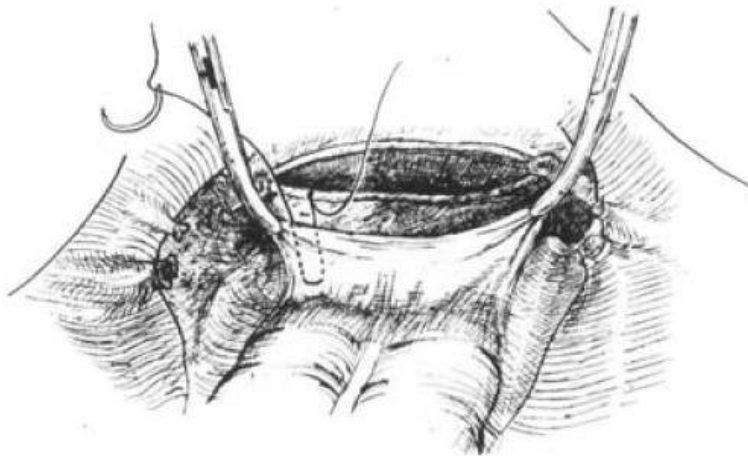


Hình 2



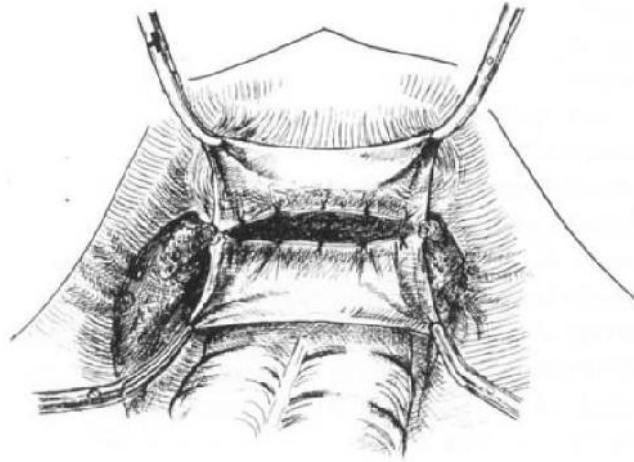
Hình 3

Tương tự, khâu phúc mạc sau vào thành sau âm đạo (hình 4).

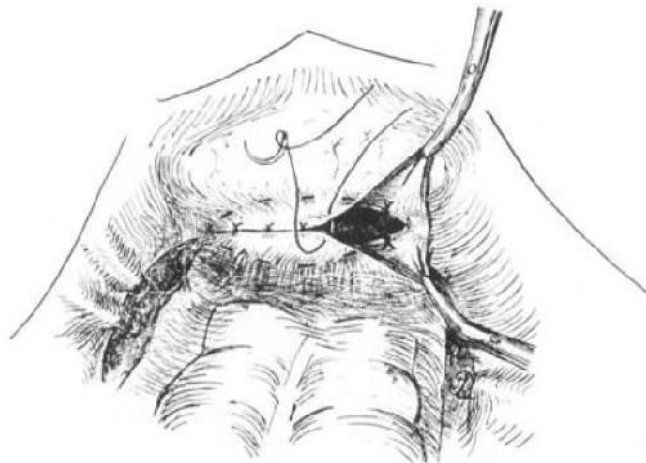


Hình 4

Bước 4: Rìa của phúc mạc trước và sau sẽ được lại với nhau bằng các mũi rời catgut số 00 để tạo thành một túi cùng phúc mạc là phần nối dài của ống âm đạo (Hình 5, 6). 2 ống drain được đặt qua thành bụng vào khoảng chét 2 bên sâu trong vùng chậu. Kiểm tra cầm máu, đóng bụng như bình thường.



Hình 5



Hình 6

IV. BIẾN CHỨNG

Chảy máu.
Nhiễm trùng vết mổ.
Bí tiểu, tiểu lắt nhắt, liệt bàng quang.
Dò bàng quang âm đạo, dò niệu quản âm đạo.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật tạo hình dị tật ngấn âm đạo bằng vạt có cuống mạch nuôi (nội dài âm đạo) là 1 phẫu thuật nên cân nhắc thực hiện

sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc ở bệnh nhân ung thư cổ tử giai đoạn sớm giúp cải thiện chất lượng tình dục ở phụ nữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2022.
2. P. Vrzackova, P. Weiss, D. Cibula, Sexual morbidity following radical hysterectomy for cervical cancer, Expert. Rev. Anticancer. Ther. 10 (2010) 1037–1042.

3. **R. Lonnee-Hoffmann, I. Pinas**, Effects of hysterectomy on sexual function, *Curr. Sex Health Rep.* 6 (2014) 244–251.
4. **Pernille T. Jensen, M.D.** Mogens Groenvold, M.D., Ph.D. Marianne C. Klee, M.D. Ingrid Thranov, M.D., Ph.D. Morten Aa. Petersen, M.Sc. David Machin, M.Sc., Ph.D., C.Stat., Early-Stage Cervical Carcinoma, Radical Hysterectomy, and Sexual Function A Longitudinal Study.
5. **K. Bergmark, E. Avall-Lundqvist, P.W. Dickman, L. Henningsohn, G. Steineck**, Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 340 (1999) 1383–1389.
6. **M. Grumann, R. Robertson, N.F. Hacker, G. Sommer**, Sexual functioning in patients following radical hysterectomy for stage IB cancer of the cervix, *Int. J. Gynecol. Cancer* 11 (2001) 372–380.
7. **K.A. Donovan, L.A. Taliaferro, E.M. Alvarez, P.B. Jacobsen, R.G. Roetzheim, R.M. Wenham**, Sexual health in women treated for cervical cancer: characteristics and correlates, *Gynecol. Oncol.* 104 (2007) 428–434.
8. **M. Burns, J. Costello, B. Ryan-Woolley, S. Davidson**, Assessing the impact of late treatment effects in cervical cancer: an exploratory study of women's sexuality, *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 16 (2007) 364–372.
9. **S.Y. Park, D.S. Bae, J.H. Nam, C.T. Park, C.H. Cho, J.M. Lee, et al.**, Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population, *Cancer* 110 (2007) 2716–2725.
10. **R.E. Symmonds, J.H. Pratt**, Prevention of fistulas and lymphocysts in radical hysterectomy. Preliminary report of a new technic, *Obstet. Gynecol.* 17 (1961) 57–64.
11. **M. Saito, T. Kumasaka, K. Kato, K. Yazawa**, Vaginal repair in the radical operation for cervical carcinoma, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 55 (1976) 151–154.
12. **H. Jiang et al**, Vaginal extension improves sexual function in patients receiving laparoscopic radical hysterectomy, 2016.
13. **S. Ye et al**, Quality of Life and Sexual Function of Patients Following Radical Hysterectomy and Vaginal Extension, 2014.
14. **Shu-Qin Chen, PhD, M, Ling-Zhi Kong, MD, Hong-Ye Jiang, MD, Li Fan, MD, Jun Chen, PhD, MD, Shu-Zhong Yao, PhD, MD**, Early Cervical Cancer Impact of Peritoneal Vaginoplasty Combined With Laparoscopic Radical Hysterectomy Improved Sexual Function.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA SINH THIẾT HẠCH GÁC BẰNG XANH METHYLENE TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Phan Thị Hồng Ngọc¹, Dương Thị Ái Trinh¹,
Trần Thị Như Quỳnh¹, Trần Tứ Quý¹

TÓM TẮT

Giới thiệu:

Ung thư nội mạc tử cung là bệnh lý ác tính phụ khoa được chẩn đoán phổ biến nhất ở Việt Nam, sau ung thư vú. Phương pháp điều trị chủ yếu dựa trên phẫu thuật và giải phẫu bệnh bao gồm cắt tử cung hoàn toàn, phần phụ hai bên và nạo hạch vùng chậu. Sinh thiết hạch gác trong ung thư nội mạc tử cung là một kỹ thuật hiện đại có thể mang lại lợi ích so với phương pháp nạo hạch truyền thống. Mục đích của nghiên cứu này là mô tả kết quả và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sinh thiết hạch gác.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Chúng tôi thu thập dữ liệu từ 31 trường hợp bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung đầu tiên đã phẫu thuật sinh thiết hạch gác bằng xanh methylen từ tháng 9 năm 2019 đến tháng 9 năm 2021.

Kết quả: Tỷ lệ phát hiện chung của hạch gác ở ít nhất một bên ở 31 bệnh nhân là 54,8%, tỷ lệ phát hiện hạch gác hai bên là 19,3%. Độ nhạy và độ đặc hiệu của hạch gác là 100%. Tỷ lệ phát hiện hạch gác trong 20 trường hợp đầu tiên là 40% và là 82% trong 11 trường hợp cuối cùng. Việc áp dụng kỹ thuật sinh thiết hạch gác đã

giảm được 34,1% nạo hạch toàn bộ một bên.

Kết luận: Sinh thiết hạch gác bằng xanh methylen là khả thi và dự đoán chính xác tình trạng hạch ở bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung ở những nơi có nguồn lực hạn chế. Khả năng phát hiện thành công hạch gác cao hơn sau khi chúng tôi thực hiện 20 trường hợp.

Từ khóa: Ung thư nội mạc tử cung; hạch gác.

SUMMARY

ROLE OF SENTINEL LYMPH NODE MAPPING AND DISSECTION USING METHYLENE BLUE IN ENDOMETRIAL CANCER AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

Introduction: Endometrial cancer is the most commonly diagnosed gynecological malignancy in Vietnam, after breast cancer. The primary treatment is based on surgical and pathologic staging including hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymphadenectomy. Sentinel lymph node (SLN) mapping for endometrial cancer (EC) is a contemporary technique that could provide benefits over traditional lymphadenectomy. The aim of this study was to describe the results of sentinel node biopsy, and analyze the factors that affect sentinel lymph node mapping.

Materials and methods: We collected data from the first 31 cases of patients with endometrial cancer who underwent sentinel lymph nodes by using methylene blue from September 2019 to September 2021. We reported

¹Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Hồng Ngọc

Email: bshongngocphan@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

the detection rate and the accuracy of the SLN biopsy.

Results: The overall detection rate of sentinel lymph node mapping of at least one site was included in 31 patients was 54.8%, bilateral sentinel node detection rate was 19.3%. The sensitivity and the specificity of the sentinel lymph node was 100%. The detection rate of sentinel lymph node in the first 20 cases was 40% and was 82% in the last 11 cases. Adoption of the SLN technique spared 34.1% hemipelvic LND from a full lymphadenectomy.

Conclusions: Sentinel lymph node sampling by using methylene blue is feasible and accurately predicts lymph node status in patients with endometrial cancer in low resource settings. There is a learning curve to the technique. SLN mapping was more successful after we have done 20 cases.

Keywords: Endometrial cancer; Sentinel lymph node.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung là bệnh lý ác tính phụ khoa được chẩn đoán phổ biến nhất ở Việt Nam, sau ung thư vú. Phương pháp điều trị chủ yếu dựa trên phẫu thuật và giải phẫu bệnh bao gồm cắt tử cung hoàn toàn, phần phụ hai bên và nạo hạch vùng chậu[1],[2].

Phẫu thuật nạo hạch hoàn toàn cũng đồng thời làm gia tăng các biến chứng trong và sau mổ như: kéo dài thời gian phẫu thuật, chảy máu, phù bạch mạch,...[7],[11]. Từ những năm cuối thập niên 80 khái niệm hạch gác ra đời đã giúp tránh nạo hạch chậu không cần thiết ở những trường hợp ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm, giảm thiểu các tai biến liên quan với nạo hạch hoàn toàn [1],[9],[14],[15].

Hiện nay các bệnh viện ở Việt Nam chưa ứng dụng rộng rãi sinh thiết hạch gác trong ung thư nội mạc tử cung và cũng chưa có nghiên cứu nào được công bố về vấn đề này. Từ cuối năm 2019, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng đã tiến hành sinh thiết hạch gác bằng xanh Methylene trong điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm. Do vậy chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu giá trị của sinh thiết hạch gác bằng xanh methylene trong điều trị ung thư nội mạc tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng” với 2 mục tiêu:

1. *Khảo sát tỉ lệ phát hiện hạch gác bằng xanh methylene và các yếu tố liên quan.*
2. *Nghiên cứu giá trị của sinh thiết hạch gác bằng xanh Methylene trong điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I và trải qua sinh thiết hạch gác bằng xanh methylen tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 9/2019 đến tháng 9/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Giai đoạn I dựa vào hình ảnh học trên lâm sàng và cận lâm sàng trước mổ.
 - Mô bệnh học: Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung, grade 1, 2 hoặc 3.
 - Có chỉ định phẫu thuật cắt tử cung toàn phần + hai phần phụ + nạo hạch chậu hai bên ± nạo hạch chủ.
 - Đồng ý tham gia nghiên cứu và có đầy đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.
- #### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ
- Có tiền sử phẫu thuật cắt cụt cổ tử cung.

- Bệnh nhân có các bệnh lý cấp tính hoặc bệnh nền nặng, không đủ điều kiện phẫu thuật theo thang điểm ASA 4 – 5.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

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

2.3. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

2.3.1. Công thức tính cỡ mẫu

Chúng tôi sử dụng cách chọn mẫu thuận tiện bao gồm tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ vào Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng để điều trị từ tháng 9/2019 đến tháng 9/2021.

2.3.2. Cách chọn mẫu

Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thỏa mãn các tiêu chí cho trước. Đối tượng là những bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I vào Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng để điều trị từ tháng 9/2019 đến tháng 9/2021.

Chẩn đoán giai đoạn: Dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng theo tiêu chuẩn phân giai

đoạn FIGO 2009, xác nhận lại bằng giải phẫu bệnh sau mổ[14].

2.4. Phẫu thuật

2.4.1. Sinh thiết hạch gác

- Thủ thuật được thực hiện trong phòng mổ dưới gây mê nội khí quản.

- Tư thế người bệnh: Nằm tư thế sản khoa.

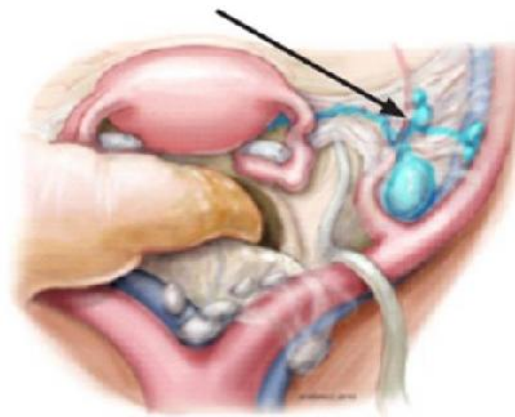
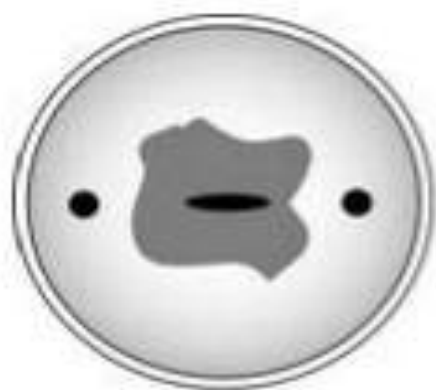
- Tiêm 2ml xanh methylen vào hai vị trí 9h và 3h tại cổ tử cung, độ sâu 2mm và 1cm.

- Thăm sát toàn bộ ổ bụng: Phẫu tích qua lớp phúc mạc chậu, mở lá phúc mạc phát hiện (các) đường bạch huyết đã bắt màu xanh, lần theo chúng để đến (các) hạch đã bắt màu thuốc nhuộm xanh.

- Bản đồ bạch huyết gọi là dương khi nhìn thấy được đường bạch huyết bắt màu xanh methylene sau phúc mạc.

- Lấy bỏ các hạch nhuộm xanh.

- Nạo hạch chậu hai bên.



Hình 1. Vị trí tiêm xanh Methylene và vị trí hạch gác (mũi tên) sau tiêm xanh Methylene

2.4.2. Phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn và hai phần phụ

2.5. Thu thập và phân tích số liệu

Thu thập thông tin bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu dựa trên phiếu thông tin bệnh nhân được chuẩn bị trước.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Các bệnh nhân đều được giải thích rõ mục tiêu của đề tài nghiên cứu và phải có sự đồng ý của bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu.
- Các XN và phương pháp chẩn đoán đều đã được sử dụng và chấp thuận trên thế giới.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Nhóm tuổi của mẫu nghiên cứu

Tuổi	N	%	$\bar{X} \pm SD$
< 40	0	0	60.6 $\pm$ 9.3
40 – 49	3	9.7	
50 – 59	15	48.4	
60 – 69	9	29.0	
≥ 70	4	12.9	
Tổng	31	100.0	

3.2. Đặc điểm hạch gác

Thời gian ghi nhận BDBH trung bình: 20.4 $\pm$ 6.6 phút.

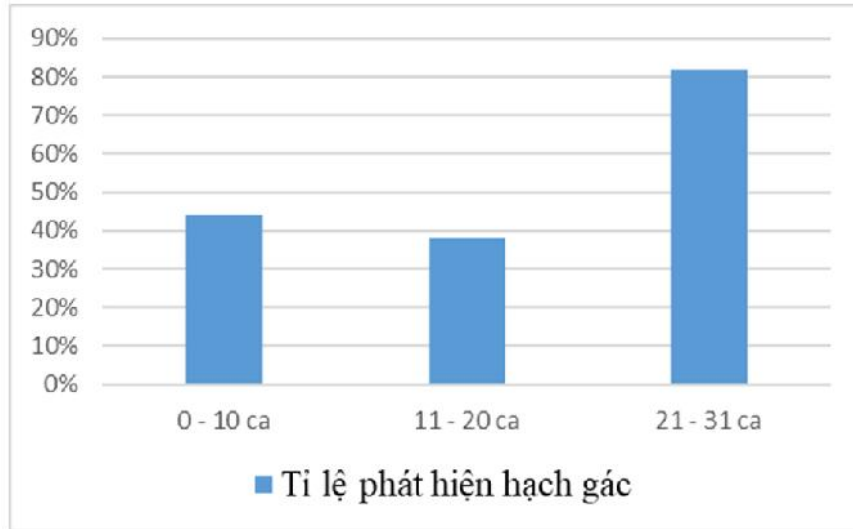
Chậm nhất: 35 phút.

Nhanh nhất: 10 phút.

Bảng 2. Đặc điểm hạch gác

Đặc điểm hạch gác		N	Tỉ lệ %
Bản đồ hạch	Âm tính	14	45.2
	Một bên	11	35.5
	Hai bên	6	19.3
	Tổng	31	100.0
Hạch gác	1 hạch	5	29.4
	2 hạch	9	52.9
	3 hạch	0	0.0
	≥ 4 hạch	3	17.7
	Tổng	17	100.0
Vị trí hạch gác	Chỗ chia đôi	4	17.4
	Chậu ngoài	13	56.5
	Chậu trong	0	0.0
	Hố bịt	6	26.1
	Tổng	23	100.0
Kích thước hạch gác	< 1cm	11	64.7
	≥ 1 cm	6	35.3
	Tổng	17	100.0
Thời gian lên bản đồ hạch	< 15 phút	2	11.8
	≥ 15 phút	15	88.2
	Tổng	17	100.0

3.3. Tỷ lệ phát hiện hạch gác và kinh nghiệm của phẫu thuật viên



Biểu đồ 1. Tỷ lệ phát hiện hạch gác và kinh nghiệm của phẫu thuật viên

3.4. Giá trị của sinh thiết hạch gác

Bảng 3. Giá trị của hạch gác

Hạch gác \ Hạch chậu	Dương tính	Âm tính	Tổng
Dương tính	1	0	1
Âm tính	0	16	16
Tổng	1	16	17

Độ nhạy: 100%.

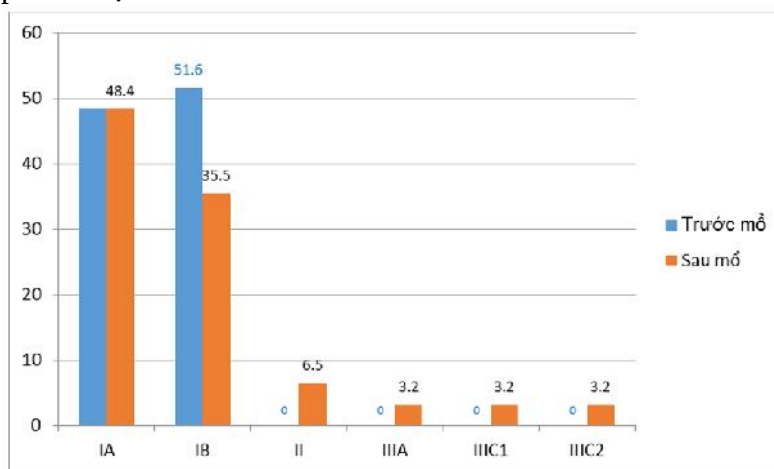
Độ đặc hiệu: 100%.

Giá trị dự báo dương tính: 100%.

Giá trị dự báo âm tính: 100%.

Độ chính xác: 100%.

Kết quả sau phẫu thuật



Biểu đồ 2. Giai đoạn bệnh của mẫu nghiên cứu

IV. BÀN LUẬN

31 bệnh nhân UTNMTC đã được phẫu thuật cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ kèm STHG bằng xanh methylen từ 9/2019 - 9/2021, kết quả thu nhận được 17 (54.8%) bệnh nhân hiện bản đồ hạch ít nhất 1 bên, với thời gian trung bình hiện lên bản đồ hạch là 20.4 ± 6.6 phút, và 100% sinh thiết đạt > 1 hạch gác tại bên có hiện bản đồ hạch, 82.3% bệnh nhân lấy được 1 - 2 hạch gác. Vị trí hạch thường được phát hiện lần lượt là 56.5% động mạch chậu ngoài, 26 % hố bịt, 17.4% tại chỗ chia đôi, và 0% tại động mạch chậu trong. Kích thước hạch gác trung bình được phát hiện thường < 1cm chiếm 64.7%.

Theo các báo cáo, tỉ lệ phát hiện bản đồ hạch nhuộm xanh methylene dao động từ 23% đến 100%[3],[4],[6],[9],[12],[15]. Như vậy, tỉ lệ phát hiện bản đồ hạch tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng chỉ đạt 54.8%, thấp hơn các trị số trung bình của các nghiên cứu khác. Điều này có thể lý giải một phần vì chất chỉ điểm chúng tôi đang sử dụng là xanh methylen, khác với chất được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu là ICG. Phương pháp sử dụng xanh methylen này có tính năng đơn giản và hiệu quả về chi phí.

Tỉ lệ phát hiện hạch gác trung bình ở nghiên cứu của R.Eitan là 62%, trong đó ban đầu tỉ lệ phát hiện chỉ 50%, sau 30 ca đầu tiên thì tỉ lệ phát hiện tăng lên là 84.6%. Tác giả cũng lý giải là tỉ lệ phát hiện hạch gác sẽ tăng lên dựa theo kinh nghiệm của phẫu thuật viên trong quá trình tìm kiếm trong phẫu thuật[3],[8]. Vì vậy chúng tôi thừa nhận kết quả khiêm tốn mà nghiên cứu của chúng

tôi đạt được trong 30 bệnh nhân đầu tiên và hy vọng sẽ tiếp tục nghiên cứu này để đạt được những kết quả khả quan hơn trong 30 bệnh nhân tiếp theo.

Phương pháp sinh thiết hạch gác đã được nghiên cứu và đưa vào ứng dụng thành công trên thế giới. Hiện tại phương pháp này trở thành tiêu chuẩn điều trị trong ung thư vú tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, vì vậy chúng tôi cũng mong muốn qua nghiên cứu này ứng dụng STHG vào trong UTNMTC để thay thế cho phẫu thuật nạo hạch. Các nghiên cứu trên thế giới thường sử dụng ICG, tuy nhiên sau khi cân nhắc về điều kiện cơ sở vật chất và phí tổn về kinh tế cho bệnh nhân, thuốc nhuộm chúng tôi lựa chọn sử dụng là xanh methylen. Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi hy vọng bổ sung thêm vào dữ liệu nghiên cứu ứng dụng xanh methylen vào các nghiên cứu STHG bằng xanh methylen trước đây trên thế giới và có thể áp dụng cho bệnh nhân UTNMTC tại các nước có nền kinh tế thấp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 31 trường hợp ung thư nội mạc tử cung được phẫu thuật và sinh thiết hạch gác bằng xanh methylene, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tỉ lệ phát hiện hạch gác chung: 54,8% trong đó khả năng phát hiện hạch gác hai bên là 19,3%.
- Khả năng phát hiện hạch gác lên đến 82% sau khi thực hiện được 20 ca đầu tiên.
- Hạch gác có độ nhạy: 100%, độ đặc hiệu: 100%, giá trị dự báo dương tính: 100%, giá trị dự báo âm tính: 100%, độ chính xác: 100%.

- Phương pháp sinh thiết hạch gác bằng xanh methylen trong ung thư nội mạc tử cung ở giai đoạn sớm là an toàn và khả thi ở những nơi có nguồn lực thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Diệu, Nguyễn Văn Tuyên** (2016). Hướng dẫn và chẩn đoán một số bệnh ung thư thường gặp. Ung thư nội mạc tử cung. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 324-333.
2. **Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn** (2010). Ung thư nội mạc tử cung. Điều trị nội khoa Bệnh Ung Thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 200-202.
3. **Anna Jo Bodurtha Smith, Amanda Nickles Fader** (2017) Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis (2017), doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1033.
4. **Babara Geppert** (2017). Sentinel Lymph node biopsy in endometrial cancer. Media tryck Lund University, Sweden.
5. **Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al.** Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469–76.
6. **Ballester M, Naoura I, Chéreau E, Seror J, Bats AS, Bricou A, et al.** Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:407–12.
7. **Chan JK, Urban R, Cheung MK** (2007). Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging, How many nodes are enough? A study of 11443 patients. *Cancer J*, 109, 2454-2460.
8. **Edward J. Tanner, Abdulrahman K. Sinno, Rebecca L. Stone, Kimberly L. Levinson, Kara C. Long, Amanda N. Fader.** Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 138 (2015) 542–547. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.024>.
9. **Hauspy J, Waldo J, Barry R** (2010). Laparoscopic Surgery for Endometrial Cancer: A Review. *JOGC*. 32(6),570-9.
10. **Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY.** Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522–7.
11. **Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al.** Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251–4.
12. **Lise Lécointre, Massimo Lodi, Émilie Faller, Thomas Boisramé, Vincent Agnus, Jean-Jacques Baldauf, Benoît Gallix, and Chérif Akladios.** Diagnostic Accuracy and Clinical Impact of Sentinel Lymph Node Sampling in Endometrial Cancer at High Risk of Recurrence: A Meta-Analysis, *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3874; doi:10.3390/jcm9123874
13. **Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al.** Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131:299–303.
14. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines 2022).** Uterine Neoplasms.
15. **Thomas W, Patrica J, Franco M et al** (2020). Cancers of the uterine body. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4th edition, William & Wilkins, 2.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ PACLITAXEL – CARBOPLATIN TRONG UNG THƯ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN MUỘN KHÔNG MỒ ĐƯỢC TẠI BỆNH VIỆN K

Hàn Thị Thanh Bình¹, Nguyễn Thị Thanh Loan¹,
Nguyễn Thị Thùy Dung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa trị tân bổ trợ phác đồ paclitaxel - carboplatin trên bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn không mổ được.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu, đối tượng nghiên cứu là 36 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư buồng trứng giai đoạn III - IV được hóa trị tân bổ trợ phác đồ paclitaxel - carboplatin tại Bệnh viện K từ tháng 1/2018 – 8/2022.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là $60,0 \pm 8,6$. Có 55,6% bệnh nhân giai đoạn IV; có 30,6% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 2. Thể mô bệnh học chủ yếu là carcinoma thanh dịch độ cao (72,7%). Vị trí di căn xa hay gặp nhất là màng phổi (19,4%), hạch cổ (27,8%). Tỷ lệ đáp ứng trên lâm sàng là 97,2%, tỷ lệ đạt được phẫu thuật tối ưu là 88,8%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 16,6%. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là hạ bạch cầu (27,8%) và chủ yếu độ I - II.

Kết luận: Phác đồ cho kết quả tốt và tương đối an toàn.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, hóa trị tân bổ trợ.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY PACLITAXEL - CARBOPLATIN IN INOPERABLE ADVANCED OVARIAN CANCER AT K HOSPITAL

Objectives: Evaluation of the results of neoadjuvant chemotherapy paclitaxel - carboplatin in inoperable advanced ovarian cancer patient.

Patients and methods: Prospective combined retrospective descriptip study. 36 patients diagnosed with stage III - IV ovarian cancer who received neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel - carboplatin regimen at K Hospital from 1/2018 – 8/2022.

Research results: The mean age was $60,0 \pm 8,6$. There are 55,6% patients with stage IV; 30,6% of patients had ECOG 2 overall status. The main histopathological type is high-grade serous carcinoma (72,7%). The most common sites of distant metastases were the pleura (19.4%), cervical lymph nodes (27,8%). The clinical response rate is 97,2%, the optimal surgery rate is 88,8%, the pathology complete response rate is 16,6%. The most common adverse effects is leukopenia (27.8%) and mainly at grade I - II.

Conclusions: The regimen has good efficacy and relatively safe.

Keywords: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Hàn Thị Thanh Bình

Email: hanbinh08@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 12/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở phụ nữ mắc bệnh ác tính phụ khoa và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ 5 ở phụ nữ ở Hoa Kỳ. Bệnh diễn biến âm thầm và không có triệu chứng đặc hiệu, khoảng 70% phụ nữ mắc UTBMBT được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh đã tiến triển[1]. Hiện tại, điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân bị UTBMBT tiến triển là phẫu thuật tối ưu bao gồm cắt tử cung toàn bộ, hai phần phụ, mạc nối lớn và lấy u tối đa, sau đó là hóa trị bổ trợ với paclitaxel và carboplatin[2]. Tuy nhiên, việc cắt bỏ hoàn toàn khối u thường gặp khó khăn đối với những trường hợp có bệnh lan rộng. Gần đây, phẫu thuật sau một đợt ngắn hóa trị tân bổ trợ thường là ba chu kỳ, phác đồ chuẩn paclitaxel - carboplatin như trong hóa trị bổ trợ đã trở thành một lựa chọn điều trị thay thế khả thi so với điều trị tiêu chuẩn ở những bệnh nhân giai đoạn III - IV không thể đạt được phẫu thuật tối ưu hoặc những bệnh nhân có thể trạng kém, không phải là ứng viên phẫu thuật ngay từ đầu nhưng có khả năng chịu được phẫu thuật sau hóa trị[3]. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “Đánh giá kết quả hóa trị tân bổ trợ phác đồ paclitaxel - carboplatin trong ung thư buồng trứng giai đoạn muộn không mổ được tại Bệnh viện K” với hai mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn muộn không mổ được.
2. Đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

Gồm 36 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn được hóa trị tân bổ trợ phác đồ paclitaxel - carboplatin tại Bệnh viện K từ tháng 1/2018 – 8/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Có chẩn đoán mô bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng tại Bệnh viện K.
- Giai đoạn III - IV theo hệ thống phân loại giai đoạn của FIGO 2017, được đánh giá không mổ được bởi các bác sĩ phẫu thuật chuyên ngành phụ khoa.
- Điểm toàn trạng ECOG 0 - 2.
- Xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận, huyết học trước điều trị ở giới hạn cho phép điều trị.

- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân không đủ các tiêu chuẩn nói trên.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Gồm 36 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Các biến số nghiên cứu

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
- Đánh giá đáp ứng: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển.
- Đánh giá độc tính: Độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết.

Các bước tiến hành

- Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị.
 - + Tuổi.
 - + Các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân.
 - + Mô bệnh học.
 - + Giai đoạn bệnh.
 - Điều trị phác đồ paclitaxel - carboplatin cho BN đủ tiêu chuẩn.
- Paclitaxel 175mg/m², TM, ngày 1.

Carboplatin AUC = 5 - 6, TM, ngày 2.
Chu kỳ 21 ngày.

- Đánh giá kết quả điều trị

+ Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn
RECIST 1.1.

+ Tác dụng không mong muốn của hóa
chất theo CTCAE 4.0.

2.3. Xử lý số liệu: Các thông tin được
mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ(%)
Tuổi	< 60 tuổi	17	47,2
	≥ 60 tuổi	19	52,8
Thể trạng (ECOG)	0 - 1	25	69,4
	2	11	30,6
Giai đoạn bệnh	IIIc	16	44,4
	IV	20	55,6
Vị trí di căn	Màng phổi	7	19,4
	Gan	2	5,6
	Hạch cổ	10	27,8
	Phổi	2	5,6
	Phản mềm	1	2,8
Giải phẫu bệnh (dựa trên xét nghiệm trước và sau phẫu thuật)	Carcinoma thanh dịch độ cao	26	72,7
	Carcinoma thanh dịch độ thấp	1	2,8
	Carcinoma thanh dịch không rõ độ	5	13,9
	Carcinoma tế bào sáng	2	5,6
	Carcinoma dạng nội mạc	0	0
	Carcinoma tế bào vảy	1	2,8

Nhận xét:

- Độ tuổi trung bình là $60,0 \pm 8,6$, lớn
nhất là 76 tuổi, nhỏ nhất là 42 tuổi. Nhóm
tuổi ≥ 60 chiếm 52,8%. Chỉ số toàn trạng
ECOG 2 chiếm 30,5%.

- Giai đoạn IV chiếm 55,6%. Vị trí di căn
hay gặp nhất là hạch cổ (27,8%) và màng
phổi (19,4%).

- Thể mô bệnh học chiếm chủ yếu là
carcinoma thanh dịch độ cao (72,7%).

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

- Đáp ứng trên lâm sàng.

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	35	97,2
Bệnh giữ nguyên	1	2,8
Bệnh tiến triển	0	0
Tổng	36	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng một phần là 97,2%, không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Có 1 trường hợp bệnh giữ nguyên, chiếm 2,8%.

- Đánh giá tỷ lệ đạt được phẫu thuật tối ưu sau hóa trị.

Phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tối ưu	32	88,8
Không tối ưu	2	5,6
Không xác định: Bệnh nhân từ chối phẫu thuật	2	5,6
Tổng	36	100

Nhận xét: Tỷ lệ phẫu thuật đạt tối ưu sau hóa trị là 88,8%. Chỉ có 2 trường hợp không đạt được phẫu thuật tối ưu, chiếm 5,6%.

- Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học sau mổ.

Đáp ứng theo phân loại Bohm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
CRS 1: Hầu hết các khối u còn tồn tại	2	5,6
CRS 2: Một phần các khối u thoái hóa	26	72,2
CRS 3: Còn một số lượng nhỏ các tế bào ung thư còn tồn tại (kích thước < 2mm) hoặc không còn tế bào ung thư	6	16,6
Không xác định: Bệnh nhân từ chối phẫu thuật hoặc không mổ được sau hóa trị.	2	5,6
Tổng	36	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (CRS3) là 16,6%. Mô bệnh học sau mổ chủ yếu là đáp ứng một phần, chiếm 72,2%.

3.3. Đánh giá độc tính

- Trên huyết học

Tác dụng không mong muốn	Số CK HC tân bổ trợ % (n = 108)	Số BN % (n = 36)
Bạch cầu hạt		
Không giảm	72,2% (n = 78)	61,1% (n = 22)
Hạ độ 1 - 2	18,5% (n = 20)	25,0% (n = 9)
Hạ độ 3 - 4	9,3% (n = 10)	13,9% (n = 5)
Tiểu cầu		
Không giảm	91,7% (n = 99)	88,9% (n = 32)
Hạ độ 1 - 2	8,3% (n = 9)	11,1% (n = 4)
Hạ độ 3 - 4	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Thiếu máu		
Không thiếu máu	61,1% (n = 66)	52,8% (n = 19)
Thiếu máu trước ĐT	-	25,0% (n = 9)
Thiếu máu độ 1 - 2	38,9% (n = 42)	22,2% (n = 8)
Thiếu máu độ 3 - 4	0% (n = 0)	0% (n = 0)

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp nhất trên hệ tạo huyết là hạ bạch cầu hạt, chiếm 27,8% trên tổng số 108 chu kỳ, hạ độ II I -IV chiếm 9,3%. Các tác dụng phụ thiếu máu, hạ tiểu cầu ít gặp hơn và chỉ ở mức độ nhẹ.

- Ngoài huyết học

Tác dụng không mong muốn	Số CK HC tân bổ trợ % (n = 108)	Số BN % (n = 36)
Men gan		
Không tăng	81,5% (n = 88)	72,2% (n = 26)
Tăng độ 1 - 2	18,5% (n = 20)	27,8% (n = 10)
Tăng độ 3 - 4	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Creatinin		
Không tăng	99,1% (n = 107)	97,2% (n = 35)
Tăng độ 1 - 2	0,9% (n = 1)	2,8% (n = 1)
Tăng độ 3 - 4	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Nôn		
Không nôn	100% (n = 108)	100% (n = 36)
Nôn độ 1 - 2	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Nôn độ 3 - 4	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Thần kinh		
Không có biến chứng thần kinh	90,7% (n = 98)	72,2% (n = 26)
Biến chứng thần kinh độ 1	9,3% (n = 10)	27,8% (n = 10)
Biến chứng thần kinh độ 2	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Ỉa chảy		
Không ỉa chảy	100% (n = 108)	100% (n = 36)
Ỉa chảy độ 1 - 2	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Ỉa chảy độ 3 - 4	0% (n = 0)	0% (n = 0)

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp nhất ngoài hệ tạo huyết là tăng men gan (27,8%) nhưng chỉ ở độ I - II. Các tác dụng phụ khác ít gặp và ở mức độ nhẹ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Độ tuổi trung bình được chẩn đoán ung thư buồng trứng là 63 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả phù hợp với độ tuổi trung bình là $60 \pm 8,6$; tuổi nhỏ nhất là 42, lớn nhất 76; nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên chiếm 52,8%. Trong các nghiên cứu bệnh nhân UTBMBT điều trị hóa chất tân bổ trợ như EORTC55971 và CHORUS cũng cho kết quả này tương tự với tuổi trung bình của

các đối tượng lần lượt là 62 và 65 tuổi[4,5]. Tuổi trung bình đối tượng nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Đức Phúc (2010) là 52,8[6]. Có thể vì phác đồ hóa trị bổ trợ trước trong nghiên cứu được lựa chọn chủ yếu trên đối tượng bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng yếu, không phù hợp với phẫu thuật ngay từ đầu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 2 chiếm 30,6%, cao hơn so với các nghiên cứu trên

thế giới về hóa trị tân bổ trợ UTBMBT như EORTC55971, CHORUS, JCOG0602 với tỷ lệ dao động từ 13,2 - 18%[4,5,7]. Lý giải điều này vì đây là các nghiên cứu so sánh giữa hóa chất trước với phẫu thuật trước, nên đối tượng nghiên cứu được phân đồng đều vào 2 nhánh và chủ yếu có thể trạng tốt.

Có 20/36 bệnh nhân đã có di căn xa, chiếm 55,6%. Tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu trên thế giới, có thể vì số lượng bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi còn ít nên có sự chênh lệch. Trong số đó, vị trí di căn hay gặp nhất là hạch cổ (27,8%), màng phổi (19,4%), tiếp theo là gan, phổi, phần mềm. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu EORTC55971 với tỷ lệ di căn màng phổi là 18,6%[5].

Thể mô bệnh học thường gặp nhất của UTBMBT là carcinoma thanh dịch, chủ yếu là độ cao. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả phù hợp với 72,2% bệnh nhân carcinoma thanh dịch độ cao, 2,8% carcinoma thanh dịch độ thấp và 13,8% carcinoma thanh dịch không rõ độ. Ở các nghiên cứu lớn trên thế giới về hóa trị tân bổ trợ UTBMBT bao gồm EORTC55971, CHORUS, JCOG0602, SCORPION, tỷ lệ carcinoma thanh dịch độ cao cũng chiếm phần lớn, dao động từ 58,1 - 98,9%[4,5,7,8].

4.2. Kết quả điều trị

Về đáp ứng điều trị: Với hiệu quả đã được khẳng định trong điều trị bổ trợ, phác đồ hóa chất paclitaxel - carboplatin tiếp tục được nghiên cứu và được khuyến cáo bước đầu trong vai trò bổ trợ trước mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá sau điều trị có 35/36 bệnh nhân đáp ứng một phần trên lâm sàng chiếm 97,2%, có 1 trường hợp bệnh giữ nguyên chiếm 2,8%. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Miranda (2013) trên bệnh nhân bị UTBMBT, UTBM

ống dẫn trứng hoặc UTBM phúc mạc nguyên phát giai đoạn tiến triển IIIc - IV được điều trị hóa chất tân bổ trợ paclitaxel - carboplatin với tỷ lệ đáp ứng 80,5%[9]. Các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đều được hội chẩn lại với phẫu thuật sau 3 chu kỳ hóa trị tân bổ trợ, có 2 trường hợp từ chối mổ. Phẫu thuật tối ưu (tổn thương còn lại sau mổ < 10mm) được xem là mục tiêu quan trọng trong điều trị UTBMBT, là một yếu tố tiên lượng liên quan đến sống thêm của người bệnh. Trong số các bệnh nhân được phẫu thuật, có 34/36 bệnh nhân đạt phẫu thuật tối ưu chiếm 88,8%, tương tự với kết quả của nghiên cứu SCORPION tỷ lệ phẫu thuật tối ưu ở nhánh hóa chất trước là 90,4%[8]. Cũng như vậy, trong nghiên cứu EORTC55971 tiến hành trên 718 bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIc - IV, tỷ lệ phẫu thuật đạt tối ưu ở nhánh hóa chất trước là 80,6% còn nhánh phẫu thuật trước là 41,6%[5]. Tại hội nghị ASCO 2018, Takashi Onda và cộng sự đã công bố kết quả của nghiên cứu JCOG0602, so sánh giữa phẫu thuật ban đầu với phẫu thuật sau điều trị hóa chất tân bổ trợ của bệnh nhân UTBMBT giai đoạn tiến triển. Tỷ lệ đạt phẫu thuật tối ưu ở nhóm hóa chất tân bổ trợ còn cao vượt trội hơn so với nhóm phẫu thuật ngay từ đầu, tương ứng là 82% và 37% ở 2 nhóm[7]. Có thể thấy, hóa chất tiền phẫu đã giúp cải thiện tỷ lệ phẫu thuật tối ưu trên bệnh nhân UTBMBT giai đoạn muộn một cách đáng kể. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phẫu thuật không đạt được tối ưu gặp ở 2 trường hợp có giải phẫu bệnh là UTBM tế bào sáng (là trường hợp bệnh duy nhất giữ nguyên sau 3 chu kỳ hóa trị) và UTBM thanh dịch độ thấp – đều là những thể mô bệnh học kém nhạy cảm với hóa chất. Cần thêm nhiều dữ liệu để có thể xác định phương pháp phù

hợp điều trị ban đầu với từng thể giải phẫu bệnh UTBMBT.

Theo một số nghiên cứu, đáp ứng trên mô bệnh học là một yếu tố tiên lượng đến thời gian sống thêm của người bệnh. Vào năm 2015, một hệ thống tính điểm tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng UTBMBT được đề xuất bởi Böhm và các đồng nghiệp, dựa trên các mức độ thay đổi về mô bệnh học đã phân tầng đáp ứng hóa trị thành 3 cấp bao gồm đáp ứng hoàn toàn/ gần hoàn toàn (CRS3), một phần (CRS2) và không đáp ứng/ đáp ứng tối thiểu (CRS1). Hệ thống tính điểm này sau đó đã được Tổ chức Hợp tác Quốc tế về Báo cáo Ung thư (ICCR) khuyến nghị sử dụng thành tiêu chuẩn hóa và khách quan để đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học của UTBMBT sau hóa trị tân bổ trợ[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (còn một số lượng nhỏ các tế bào ung thư còn tồn tại (kích thước < 2mm) hoặc không còn tế bào ung thư) trong nghiên cứu của chúng tôi là 16,7%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu tổng hợp của tác giả Cohen (2019) cũng áp dụng phân loại của Böhm trên 1365 bệnh nhân UTBMBT sau điều trị hóa chất trước mổ với tỷ lệ 15,4%[11].

Về tác dụng phụ: Phác đồ hóa chất trước mổ paclitaxel - carboplatin cho thấy khả năng dung nạp thuốc tốt với tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp và chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ I - II). Trên huyết học, tác dụng phụ hạ bạch cầu và bạch cầu hạt là thường gặp nhất với tỷ lệ 27,8% trên tổng số 108 chu kỳ; có 38,9% bệnh nhân gặp tác dụng phụ này và chủ yếu là hạ độ I - II, chỉ có 9,3% số chu kỳ bệnh nhân bị hạ bạch cầu độ III - IV, không sốt, không có dấu hiệu nhiễm trùng. Kết quả

này thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Miranda (2013) tỷ lệ hạ bạch cầu độ III - IV là 29,2%. Lý giải điều này có thể vì trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân thể trạng yếu cao hơn nên việc sử dụng liều hóa chất tối đa cũng hạn chế hơn, đặc biệt là chu kỳ đầu tiên. Các tác dụng phụ trên huyết học khác cũng ít gặp hơn với tỷ lệ thiếu máu là 22,2% số bệnh nhân, hạ tiểu cầu là 11,1%, không có trường hợp nào hạ độ III - IV. Ngoài hệ tạo huyết, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tăng men gan với tỷ lệ 18,5% trên tổng số chu kỳ, 28,7% trên tổng số bệnh nhân và chỉ gặp độ I - II. Có 1 trường hợp duy nhất tăng creatinine độ I, chiếm 2,8%. Tác dụng phụ trên hệ thần kinh ngoại vi chỉ gặp ở độ I, biểu hiện chủ yếu là tê bì tay chân, chiếm 9,3% tổng số chu kỳ điều trị.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa chất tân bổ trợ paclitaxel - carboplatin có hiệu quả tốt trong điều trị UTBMBT giai đoạn muộn không mổ được, với tỷ lệ đáp ứng trên lâm sàng là 97,2%, tỷ lệ phẫu thuật đạt tối ưu là 88,8%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 16,6%. Tác dụng phụ ít gặp và chủ yếu độ I - II, không ảnh hưởng nhiều đến quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33.
2. National Comprehensive Cancer Network - Home. NCCN. Accessed June 14, 2022. <https://www.nccn.org>.

3. **Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al.** Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(28):3460-3473.
4. **Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al.** Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(15_suppl):5500-5500.
5. **Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al.** Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
6. **Nguyễn Đức Phúc.** Nghiên cứu kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng của ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn III điều trị tại bệnh viện K (1998-2001), Luận văn thạc sỹ y khoa, Đại học Y Hà Nội 2001.
7. **Onda T, Satoh T, Saito T, et al.** Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):5500-5500.
8. **Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al.** Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2020;30(11):1657-1664.
9. **da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Dos Anjos CH, et al.** Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):287-291.
10. **Böhm S, Faruqi A, Said I, et al.** Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(22):2457-2463.
11. **Cohen PA, Powell A, Böhm S, et al.** Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol*. 2019;154(2):441-448.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA Ở TRẺ EM

Nguyễn Duy Trì¹, Lê Nguyễn Thanh Long², Nguyễn Huỳnh Khánh An²,
Nguyễn Quang Cường², Vũ Hoàng Minh Châu², Nguyễn Quốc Cường²,
Đỗ Duy Hoàng², Lê Bá Phước², Phan Thế Sung¹, Võ Khắc Nam³

TÓM TẮT

Mục tiêu: khảo sát đặc điểm lâm sàng và xác định tỷ lệ tái phát sau điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em.

Đối tượng nghiên cứu: 30 bệnh nhân trẻ em được chẩn đoán là ung thư tuyến giáp biệt hóa từ 1/1/2015 – 31/12/2018 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu mô tả loạt ca.

Kết quả: Sau thời gian theo dõi 30,4 tháng chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong, tỉ lệ bệnh tái phát ghi nhận 10%. Cả ba bệnh nhân đều tái phát tại hạch cổ.

Tại lần thăm khám cuối cùng ghi nhận có 63,3% bệnh nhân đạt được tình trạng không bệnh và 36,7% bệnh nhân có bệnh tồn lưu. Trong các bệnh nhân bệnh tồn lưu: 7 bệnh nhân có Tg cao, 3 bệnh nhân có xạ hình dương tính ở vùng cổ, 2 bệnh nhân xạ hình dương tính ở phổi, 2 trường hợp xạ hình dương tính ở trung thất.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER IN CHILDREN

Objectives: To investigate the clinical characteristics and determine the recurrence rate after treatment for differentiated thyroid cancer in children.

Research subjects: 30 pediatric patients diagnosed with differentiated thyroid cancer from January 1, 2015 to December 31, 2018 at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Methods: Retrospective descriptive case series.

Results: After a follow-up period of 30.4 months, we did not record any deaths, the recurrence rate was 10%. All three patients had recurrence in the cervical lymph nodes.

At the last visit, 63.3% of patients achieved disease-free status and 36.7% of patients had residual disease. In residual disease patients: 7 patients had high Tg, 3 patients had positive scintigraphy in the neck region, 2 patients had positive scintigraphy in the lung, 2 cases were positive scintigraphy in the mediastinum.

¹BSCKII. Phó Trưởng khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bác sĩ điều trị khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ThS.BSCKII. Trưởng khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Trì
Email: nguyenduytri20@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, có khoảng 1,8% trường hợp ung thư tuyến giáp được chẩn đoán ở trẻ em và tỷ lệ mắc bệnh ngày càng gia tăng. Carcinôm tuyến giáp dạng nhú là loại giải phẫu bệnh thường gặp nhất, chiếm khoảng 70 - 80% ở cả trẻ em và người lớn. Tuy giống nhau về loại mô học nhưng đặc điểm lâm sàng của ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em có nhiều điểm khác biệt so với người

lớn. Bệnh nhân trẻ tuổi bị ung thư tuyến giáp biệt hóa có tỉ lệ di căn hạch cổ cao hơn, tỉ lệ 35 - 70% tùy theo nghiên cứu. Tỉ lệ di căn xa tới phổi cũng cao hơn rõ rệt so với người lớn. Mặc dù có những đặc điểm lâm sàng tiến triển và xâm lấn hơn nhưng tỷ lệ sống còn toàn bộ 10 năm trong ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em đều trên 98% và tỷ lệ tử vong do bệnh tương đối hiếm gặp. Hiện tại, những hướng tiếp cận điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em chủ yếu được ngoại suy từ hướng dẫn điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa ở người lớn.

Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM là một trong các trung tâm điều trị ung thư lớn nhất ở Việt Nam. Hằng năm, số lượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp mà bệnh viện tiếp nhận và điều trị khá lớn. Câu hỏi đặt ra: “Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM như thế nào?”

Để trả lời những câu hỏi trên, chúng tôi thực hiện đề tài này với những mục tiêu sau:

1. Khảo sát các đặc điểm lâm sàng ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em.
2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả bệnh trẻ em bị ung thư tuyến giáp điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP HCM, trong thời gian từ 01/01/2015 đến 31/12/2018, và thỏa các tiêu chí sau:

- Độ tuổi lúc chẩn đoán ≤ 18 tuổi (theo ATA 2015).
- Giải phẫu bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa (Carcinôm tuyến giáp dạng nhú, Carcinôm tuyến giáp dạng nang và dạng tế bào Hürthle).
- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp ung thư tuyến giáp biệt hóa đã điều trị tái phát, di căn.
- Carcinôm kém biệt hóa, carcinôm không biệt hóa, carcinôm tuyến giáp dạng tủy.
- Hồ sơ theo dõi không đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn đánh giá bệnh sau điều trị:

- Tiêu chuẩn xác định tình trạng không bệnh (No evidence of disease - NED): Tg ức chế $< 2\text{ng/ml}$ hoặc Tg kích thích $< 10\text{ng/ml}$ và TgAb dưới ngưỡng phát hiện + không bằng chứng bệnh ác tính trên hình ảnh học (siêu âm, CT Scan, MRI, xạ hình toàn thân, hoặc PET-CT scan).

- Tiêu chuẩn xác định bệnh tồn lưu: Sau điều trị chỉ số Tg ức chế $\geq 2\text{ng/ml}$, hoặc Tg kích thích $\geq 10\text{ng/ml}$ và TgAb dưới ngưỡng phát hiện, hoặc có bằng chứng tổn thương cấu trúc trên các phương tiện hình ảnh học kể trên.

- Tiêu chuẩn xác định bệnh tái phát: Cùng tiêu chuẩn với tiêu chuẩn xác định bệnh tồn lưu đã đề cập, tuy nhiên nó xuất hiện sau một khoảng thời gian đạt được tình trạng không bệnh.

Hồi cứu mô tả loạt ca.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/01/2015 đến 31/12/2018, chúng tôi thu thập được N = 30 trường hợp ung thư tuyến giáp trẻ em được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Qua việc thu thập và phân tích số liệu, chúng tôi đạt được các kết quả nghiên cứu như sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân được nghiên cứu

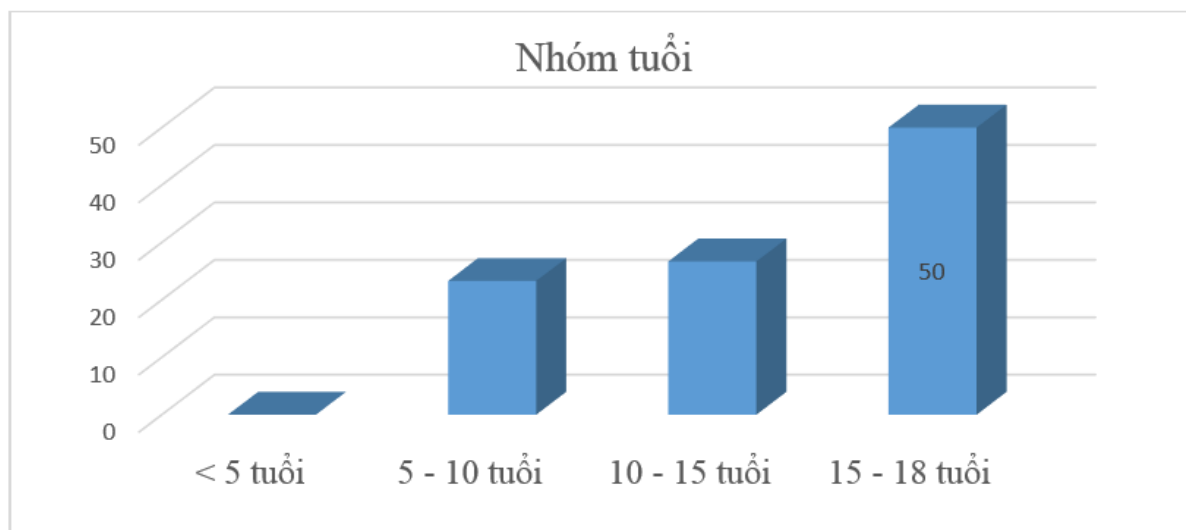
Độ tuổi tại thời điểm chẩn đoán bệnh:

Trung bình: 13,43 tuổi

Độ lệch chuẩn: 3,11 tuổi

Lớn nhất: 18 tuổi

Nhỏ nhất: 6 tuổi



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Về giải phẫu bệnh, có 30 (100%) trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

3.1.1. Tỷ lệ di căn hạch

Di căn hạch	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không di căn hạch	4	13,3
Chỉ di căn hạch nhóm VI	1	3,3
Di căn hạch cổ bên ± nhóm VI	25	83,3
Tổng	30	100

Nhận xét: Có 86,6% bệnh nhân có di căn hạch, trong đó đa số bệnh nhân có di căn hạch cổ bên ± hạch cổ nhóm VI.

3.1.2. Phân loại nhóm nguy cơ tái phát theo ATA cho trẻ em sau phẫu thuật

Bảng 1. Phân nhóm nguy cơ tái phát theo ATA

Nguy cơ	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Thấp	2	6,7
Trung bình	7	23,3
Cao	21	70,0
Tổng	30	100

Nhận xét: Nguy cơ tái phát trung bình, cao chiếm 93,3%.

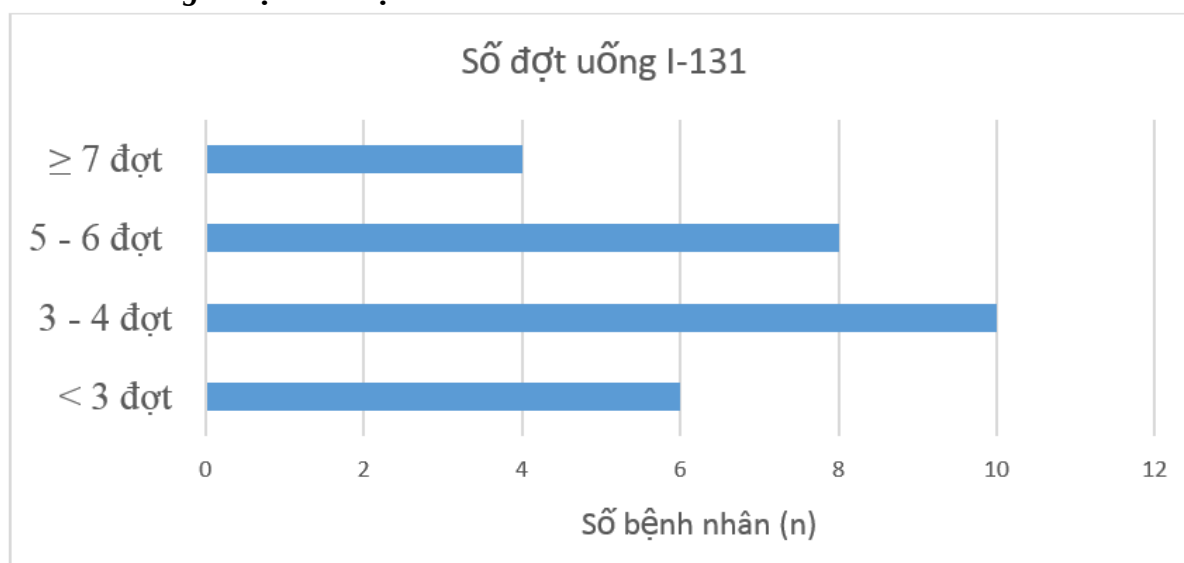
3.2. Đặc điểm điều trị I-131

3.2.1. Điều trị I-131

Bảng 2. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị I-131

Điều trị I-131	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có điều trị	28	93,3
Không điều trị	2	6,7
Tổng	30	100

3.2.2. Tổng số đợt điều trị I-131



Biểu đồ 2. Số đợt điều trị I-131

Nhận xét:

Có 28 bệnh nhân được chỉ định điều trị I-131. Tổng cộng có 120 đợt điều trị I-131.

Trung bình số đợt điều trị I-131: 4,29 đợt.

Người uống ít nhất là 2 đợt và nhiều nhất là 9 đợt.

Có 80% bệnh nhân được uống từ 3 đợt I-131 trở lên.

3.2.3. Tổng liều điều trị I-131

Tổng liều I-131 đã được chỉ định trong nhóm nghiên cứu: 9620mCi (#342620 MBq).

Trung bình: $343,57 \pm 184,79$ mCi. Tổng liều điều trị thấp nhất: 60mCi. Tổng liều điều trị cao nhất: 670mCi (một trường hợp tổng liều 670mCi kháng I-131).

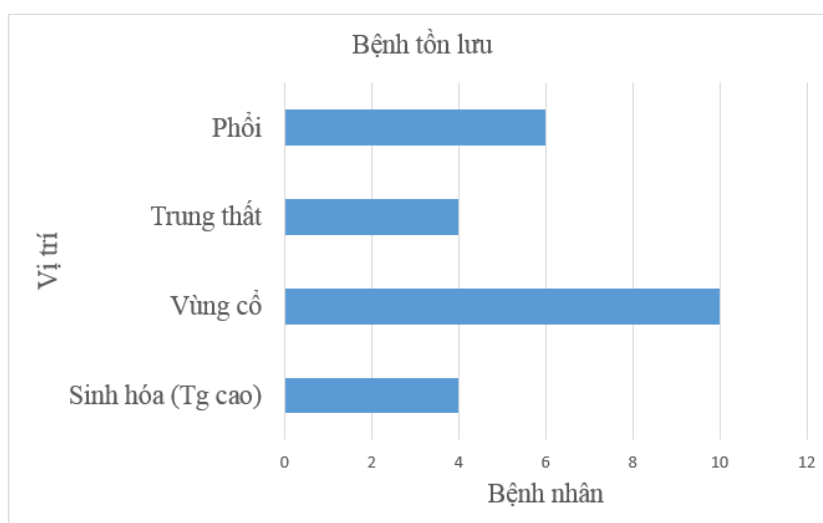
3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Kết quả điều trị sau phẫu thuật 12 tháng

Bảng 3. Kết quả điều trị sau phẫu thuật 12 tháng

Kết quả điều trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không bệnh	6	20,0
Bệnh tồn lưu	24	80,0
Tổng	30	100

Nhận xét: Có 2 trường hợp đạt được tình trạng không bệnh sau phẫu thuật cắt tuyến giáp. 4 trường hợp đạt được tình trạng không bệnh sau phẫu thuật và 2 đợt điều trị I-131.



Biểu đồ 3. Phân bố vị trí bệnh tồn lưu sau phẫu thuật 12 tháng

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân có bệnh còn tồn lưu ở vùng cổ và di căn phổi

3.3.2. Điều trị những bệnh nhân có bệnh tồn lưu

Bảng 4. Điều trị tiếp theo trong những trường hợp bệnh tồn lưu

Hướng điều trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Theo dõi	5	20,8
Phẫu thuật	3	12,5
I-131	16	66,7
Tổng	24	100

3.3.3. Tỷ lệ tái phát trong quá trình điều trị

Trong nghiên cứu chúng tôi có 3 bệnh nhân tái phát tại hạch cổ.

Tỷ lệ tái phát 10%.

3.3.4. Kết quả điều trị tại lần thăm khám cuối cùng

Bảng 5. Kết quả điều trị tại lần thăm khám cuối cùng

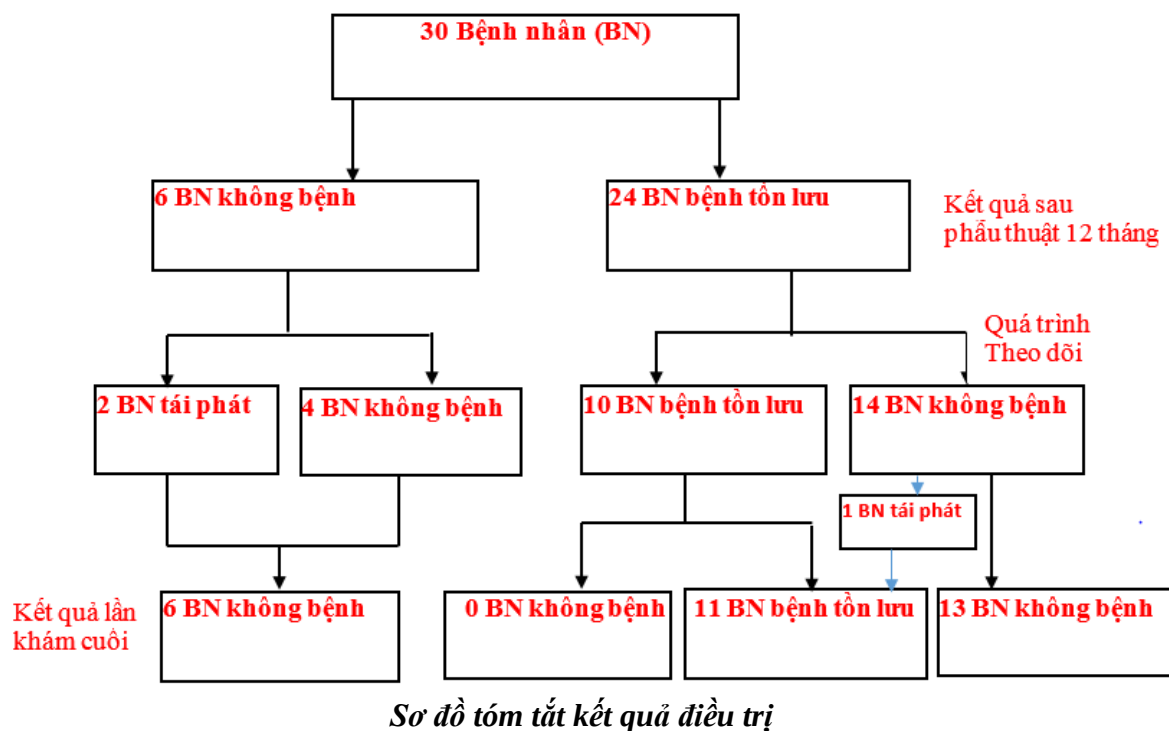
Đáp ứng điều trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không bệnh	19	63,3
Bệnh tồn lưu	11	36,7
Tổng	30	100

Nhận xét:

- 6 bệnh nhân đánh giá không bệnh tại thời điểm sau phẫu thuật 12 tháng, có 2 bệnh nhân tái phát hạch cổ trong quá trình theo dõi.

- 24 bệnh nhân đánh giá bệnh tồn lưu sau phẫu thuật 12 tháng. Diễn tiến có 1 trường hợp tái phát tái phát hạch cổ. Tại lần thăm

khám cuối cùng, trong 24 bệnh nhân tồn lưu sau điều trị ban đầu có 13 trường hợp đạt tình trạng không bệnh, 11 trường hợp bệnh tồn lưu (Tg cao: 7 trường hợp; WBS (+) phổi: 2 trường hợp, WBS (+) trung thất: 2 trường hợp; WBS (+) vùng cổ: 3 trường hợp).



IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân được nghiên cứu

4.1.1. Tuổi

Ung thư tuyến giáp là một nhóm bệnh tương đối hiếm gặp ở trẻ em, chỉ chiếm khoảng 3% trong tất cả các loại ung thư ở lứa tuổi dưới. Một vài nghiên cứu về ung thư tuyến giáp biệt hóa ở trẻ em có độ tuổi lên đến 21 tuổi. Tuy nhiên, đa số trẻ đã phát triển toàn diện về cả thể chất và sinh lý vào lúc ≤ 18 tuổi. Do đó, để có thể đánh giá mối liên quan giữa sự phát triển của cơ thể theo độ tuổi và sự hình thành ung thư tuyến giáp, ATA năm 2015 đề nghị giới hạn trên về lứa tuổi trong ung thư tuyến giáp ở trẻ em là 18 tuổi.

Qua khảo sát 30 trường hợp, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 6 tuổi

lớn tuổi nhất là 18 tuổi. Tập trung cao ở nhóm trên 10 tuổi chiếm tỉ lệ 76,6%. Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán trong nhóm nghiên cứu là 13,43 tuổi.

4.1.2. Giới tính

Ung thư tuyến giáp thường gặp ở nữ giới, tỉ lệ 2 - 3 lần so với nam giới. Sự phân bố về giới trong ung thư tuyến giáp có sự khác nhau giữa người lớn và trẻ em. Đối với nhóm trẻ bị ung thư tuyến giáp dưới 15 tuổi, sự khác biệt về giới tính không thực sự rõ ràng, một vài nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ nữ giới : nam giới là 1,5: 1. Trong khi đó, ở lứa tuổi lớn hơn từ 15 - 20 tuổi, tỉ lệ nữ giới: nam giới là 3:1. Đặc điểm khác biệt này có thể liên quan đến hormone giới tính của nữ giới, đặc biệt trong độ tuổi dậy thì đã được bàn luận ở phần trên.

Tương tự với những nghiên cứu về ung thư tuyến giáp biệt hóa đã thực hiện trước đây, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu này là nữ giới. Tỷ lệ nữ: nam trong nghiên cứu của chúng tôi xấp xỉ 2:1. Có 50% bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu ở độ tuổi trên 15, tỉ lệ nữ : nam trong nhóm này là 1,5:1.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Đối với ung thư tuyến giáp ở người lớn, tình huống lâm sàng thường gặp nhất là hạt giáp hay nhân giáp không triệu chứng. Tuy nhiên, tỷ lệ hạt giáp ở trẻ em rất thấp, một nghiên cứu được thực hiện tại Mỹ trên 5000 trẻ em từ độ tuổi 11 - 18 thì chỉ có 1,8% sờ được hạt giáp. Ngoài ra, có thể do người lớn khi khám sức khỏe định kì thường được siêu âm vùng cổ nhiều hơn so với trẻ em, nên khả năng phát hiện nhân giáp sẽ nhiều hơn.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, đa số trẻ bị ung thư tuyến giáp thường nhập viện vì một khối ở vùng cổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 93,3% trẻ nhập viện vì có bướu ở vùng cổ, trong đó bướu vùng trước cổ chiếm ưu thế với tỉ lệ 63,3%. Khối ở cổ thường được phát hiện bởi cha mẹ, bản thân đứa trẻ hoặc bởi các bác sĩ trong quá trình khám sức khỏe định kỳ.

Xuất độ mắc ung thư tuyến giáp ở trẻ em rất thấp, nên đứng trước một đứa trẻ có khối bướu vùng cổ, chúng ta cần nghĩ đến nhiều nguyên nhân khác trước khi nghĩ đến nhân giáp và cụ thể hơn là ung thư tuyến giáp. Các khối vùng cổ ở trẻ em thường được xếp vào 3 nhóm bệnh chính: (1) nhóm liên quan đến các dị dạng bẩm sinh, (2) nhóm liên quan đến các bệnh lý viêm nhiễm và (3) nhóm

bệnh lý tân sinh (lành tính hoặc ác tính). Chúng ta cần tiếp cận khối u ở cổ một cách có hệ thống để tránh bỏ sót bệnh và tránh các thủ thuật hoặc thực hiện các phương tiện chẩn đoán xâm lấn một cách không cần thiết.

Vị trí khối bướu vùng cổ sẽ cho chúng ta nhiều gợi ý về nguyên nhân nằm bên dưới, do đặc điểm giải phẫu học và nguyên nhân bệnh học thường có liên quan mật thiết với nhau. Vị trí khối u xung quanh đường giữa có thể định hướng đến các bướu giáp, tuy nhiên có hai chẩn đoán phân biệt là nang giáp lưỡi và nang dạng bì. Nang giáp lưỡi thường sẽ nằm trên xương móng và sẽ di động khi nuốt, ngược lại, nang dạng bì thường sẽ không có đặc điểm này. Ngoài ra nếu bệnh nhân biểu hiện nhiều khối bướu ở vùng cổ thì có 2 khả năng lớn có thể xảy ra: một là nằm trong bệnh cảnh toàn thân (viêm nhiễm làm nổi nhiều hạch, hoặc là lymphôm), hai là một tình trạng di căn lan tràn của một ung thư nguyên phát vùng đầu cổ, phổi, đường tiêu hóa...

Những triệu chứng như liệt dây thanh ở trẻ em bị ung thư tuyến giáp tương đối hiếm gặp hơn so với đối tượng người lớn. Nghiên cứu của tác giả Niedziela và Korman (2002)[10] trên 37 trẻ em bị ung thư tuyến giáp ở Ba Lan cho thấy, không có đứa trẻ nào có biểu hiện liên quan đến liệt dây thanh hoặc triệu chứng khàn tiếng. Trong 30 trường hợp ở nghiên cứu này cũng không ghi nhận trường hợp nào có biểu hiện khàn tiếng hoặc các dấu hiệu liên quan đến bướu giáp xâm lấn thần kinh quặt ngược thanh quản, ảnh hưởng tới sự di động của dây thanh âm.

Ngoài ra, trên những bệnh nhân nhỏ tuổi các triệu chứng như đau nhức, căng cứng vùng cổ, chèn ép vào các cấu trúc lân cận như khí quản, thực quản gây ra các triệu chứng nuốt khó, khó thở hoặc xoay trở đầu khó khăn cũng không thường gặp. Thậm chí cả những đứa trẻ có di căn phổi tại thời điểm chẩn đoán cũng không ghi nhận những triệu chứng liên quan đến đường hô hấp. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có triệu chứng đau, khó thở, khó nuốt tại thời điểm chẩn đoán.

Ung thư tuyến giáp ở trẻ em có nhiều đặc điểm lâm sàng khác biệt so với người lớn. Đầu tiên là kích thước bướu nguyên phát, so với độ tuổi 20 - 50 tuổi, kích thước bướu giáp ở độ tuổi dưới 20 tuổi lớn hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước bướu trung bình là 2,6cm; kích thước từ 3cm trở lên chiếm khoảng 66,7%. Có 10% bệnh nhân có kích thước bướu nguyên phát dưới 1cm.

Giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán tiến triển hơn với tỷ lệ di căn hạch cổ có thể lên tới 80% các trường hợp so với 20 - 50% ở người lớn. Tương tự, tỷ lệ di căn xa trong ung thư tuyến giáp trẻ em tại thời điểm chẩn đoán dao động 9 - 30% tổng số ca so với tỷ lệ 2 - 9% ở người lớn. Vị trí di căn xa thường gặp ở cả trẻ em và người lớn vẫn là phổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch cổ tại thời điểm sau phẫu thuật là 93,3% trong đó chỉ có 10% di căn hạch nhóm VI, còn lại di căn hạch cổ bên có/không kèm di căn hạch nhóm VI. Tại thời điểm sau phẫu thuật, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có di căn xa trên lâm sàng. So sánh với

nghiên cứu khảo sát 140 trường hợp ung thư tuyến giáp ở người lớn tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM vào năm 2013[3], kết quả ghi nhận tỷ lệ di căn hạch cổ sau phẫu thuật là 27,1%; trong đó di căn hạch nhóm VI là 11,4% và di căn hạch cổ bên ± nhóm VI là 15,7%; tỷ lệ di căn xa là 0%. Điểm khác biệt này cho thấy: Tại thời điểm sau phẫu thuật, bệnh nhân ung thư trẻ em có đặc điểm lâm sàng tiến triển hơn so với những bệnh nhân người lớn.

Trong thời gian theo dõi 30,4 tháng, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong. Tại lần thăm khám cuối cùng có 19 (63,3%) bệnh nhân đạt được tình trạng không bệnh và 11 (36,7%) bệnh nhân có bệnh còn tồn lưu. Trong những trường hợp tồn lưu: 7 bệnh nhân có Tg cao, 2 trường hợp WBS (+) ở phổi, 2 trường hợp WBS (+) ở trung thất, 3 trường hợp WBS (+) ở vùng cổ. Sau thời gian theo dõi 7,3 năm trong nghiên cứu của tác giả Raad Alwithenani[5], 80% bệnh nhân đạt được tình trạng không bệnh, 20% bệnh nhân có bệnh tồn lưu. Nghiên cứu này có 61% bệnh nhân thuộc nhóm ATA nguy cơ thấp, 10% thuộc nhóm nguy cơ ATA nguy cơ trung bình và 29% thuộc nhóm ATA nguy cơ cao. Đáp ứng với điều trị ban đầu có liên quan đến phân nhóm nguy cơ ban đầu, cụ thể: tình trạng không bệnh đạt được ở 92%, 50% và 42% tương ứng với nguy cơ ban đầu tái phát thấp, trung bình và cao ($p = 0,001$). Tuy nhiên, tình trạng bệnh tại lần thăm khám cuối cùng không thấy rõ sự khác biệt giữa 3 nhóm nguy cơ – tác giả biện luận cho kết quả

này có thể do mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn để thấy được sự khác biệt.

Một vài thống kê ghi nhận tăng đáng kể tỉ lệ ung thư thứ phát sau điều trị I-131. Dựa theo kết luận những nghiên cứu này, khả năng xuất hiện ung thư thứ hai, ví dụ như: bệnh bạch cầu cấp, không xảy ra với tổng liều I-131 tích lũy dưới 600mCi. Ung thư thứ phát sau điều trị I-131 được ghi nhận bao gồm: ung thư xương, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt và bạch cầu cấp. Hai nghiên cứu tổng hợp từ những nghiên cứu có liên quan đã được báo cáo. Nghiên cứu của tác giả Sawka và cộng sự tổng hợp từ 2 nghiên cứu kết luận nguy cơ tương đối xuất hiện ung thư thứ 2 trong những bệnh nhân ung thư tuyến giáp có điều trị i-ốt phóng xạ là 1,19 (95% CI, 1.04, 1.36; $P = 0.010$). Nghiên cứu của tác giả Subramanian[9] tổng hợp từ 13 nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự, nguy cơ tương đối 1,20 (95% CI, 1.17, 1.24). Nghiên cứu của Sawka cho rằng nguy cơ xuất hiện bạch cầu cấp cao hơn với $RR = 2,5$; nhưng nghiên cứu của Subramanian[9] không cho thấy rõ điều đó.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 trường hợp ung thư tuyến giáp trẻ em được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

5.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân được nghiên cứu

Tuổi trung bình là 13,43 tuổi. Nữ giới chiếm đa số với 63,63%. Có 93,3% trẻ nhập viện vì có bướu ở vùng cổ.

Theo hệ thống phân tầng nguy cơ của ATA 2015, có 6,7% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp; 23,3% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình và 70% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao. Tất cả các bệnh nhân đều được cắt giáp toàn phần hoặc gần toàn phần, 56,7% bệnh nhân có kèm nạo hạch cổ nhóm VI và hạch cổ bên. Có 93,3% bệnh nhân được điều trị I-131 sau phẫu thuật, trung bình số đợt điều trị là 4,29 đợt, tổng liều tích lũy trung bình 342,57 mCi. Tác dụng phụ liên quan đến điều trị i-ốt phóng xạ được ghi nhận trong 8/28 trường hợp, bao gồm: khô miệng, viêm tuyến nước bọt, viêm dạ dày, buồn nôn, huyết học.

5.2. Kết quả điều trị

Sau phẫu thuật 12 tháng, chúng tôi ghi nhận 6 (20%) bệnh nhân đạt tình trạng không bệnh và 24 (80%) bệnh nhân có bệnh tồn lưu. Trong những trường hợp tồn lưu, có 3 bệnh nhân được cắt rộng/nạo hạch cổ, 16 trường hợp điều trị tiếp với I-131 và 5 bệnh nhân điều trị nội tiết.

Sau thời gian theo dõi 30,4 tháng chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong, tỉ lệ bệnh tái phát ghi nhận 10%. Cả ba bệnh nhân đều tái phát tại hạch cổ.

Tại lần thăm khám cuối cùng ghi nhận có 63,3% bệnh nhân đạt được tình trạng không bệnh và 36,7% bệnh nhân có bệnh tồn lưu. Trong các bệnh nhân bệnh tồn lưu: 7 bệnh nhân có Tg cao, 3 bệnh nhân có xạ hình dương tính ở vùng cổ, 2 bệnh nhân xạ hình dương tính ở phổi, 2 trường hợp xạ hình dương tính ở trung thất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Xuân Cảnh; Trần Văn Thiệp; Nguyễn Chấn Hùng** (2006), "Hiệu quả của liều I-131 diệt giáp trong điều trị hỗ trợ sau mổ ung thư tuyến giáp". Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, 10 (4), tr.352-360.
2. **Hoàng Đình Kính** (2019), "Nghiên cứu áp dụng đánh giá nguy cơ động trong ung thư tuyến giáp biệt hóa", Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược TPHCM.
3. **Trần Đặng Ngọc Linh; Đoàn Văn Lâm; Võ Khắc Nam** (2016), " Xử trí hạch cổ tái phát, tồn tại trong ung thư tuyến giáp biệt hóa". Tạp chí ung thư học Việt Nam, 3 (3), tr.142 - 150.
4. **Trần Văn Thiệp; Trần Đặng Ngọc Linh; Nguyễn Thành Công; Nguyễn Hữu Phúc** (2013), "Hiệu quả diệt giáp bằng I-131 liều thấp sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa". Tạp chí ung thư học Việt Nam, 4 (4), tr.119-126.
5. **Alwithenani Raad, DeBrabandere Sarah, Rachinsky Irina, MacNeil S Danielle, Badreddine Mahmoud, et al.** (2019), "Performance of the American Thyroid Association risk classification in a single center cohort of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: A retrospective study". Journal of thyroid research, 2019.
6. **Antonelli Alessandro, Miccoli Paolo, Ferdeghini Marco, Di Coscio Giancarlo, Alberti Baldassare, et al.** (1995), "Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer". 5 (1), pp. 25-28.
7. **Antonelli Alessandro, Miccoli Paolo, Ferdeghini Marco, Di Coscio Giancarlo, Alberti Baldassare, et al.** (1995), "Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer". Thyroid, 5 (1), pp. 25-28.
8. **Argiris Athanassios, Agarwala Sanjiv S, Karamouzis Michalis V, Burmeister Lynn A, Carty Sally E** (2008), "A phase II trial of doxorubicin and interferon alpha 2b in advanced, non-medullary thyroid cancer". Investigational new drugs 26 (2), pp. 183-188.
9. **Subramanian Shoba, Goldstein David P, Parlea Luciana, Thabane Lehana, Ezzat Shereen, et al.** (2007), "Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis". Thyroid, 17 (12), pp. 1277-1288
10. **Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E %J Journal of Pediatric Endocrinology, Metabolism** (2002), "Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients". 15 (6), pp. 823-830.

GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN NHƯỢC CƠ CÓ U TUYẾN ỨC KHÁNG TRỊ

Mai Văn Viện¹, Lê Hải Sơn¹, Nguyễn Thị Minh Phương¹,
Nguyễn Thị Nga¹, Phan Quốc Hoàn¹, Lý Tuấn Khải¹,
Bùi Tiên Sỹ¹, Nguyễn Thị Thủy¹, Nguyễn Thị Duyên²

TÓM TẮT

Giới thiệu: Một số bệnh nhân nhược cơ nặng có u tuyến ức, mặc dù đã được điều trị bổ sung tích cực theo phác đồ sau phẫu thuật cắt u tuyến ức, nhưng không có đáp ứng với những điều trị thông thường hoặc bệnh cải thiện ít, không ổn định hay tái phát và có xu hướng tiến triển nặng lên đe dọa tính mạng. Các liệu pháp thay thế mới vẫn chưa được chứng minh có hiệu quả nhất quán và lâu dài. Gần đây, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân được thực hiện ở một số trung tâm y tế lớn trên thế giới đã cho thấy có hiệu quả trong điều trị các bệnh lý thần kinh tự miễn nặng nói chung và bệnh nhân nhược cơ nặng có u tuyến ức kháng trị nói riêng.

Mục tiêu: Báo cáo 3 trường hợp nhược nặng đầu tiên của Việt Nam được điều trị bằng ghép tế bào gốc tạo máu tự thân thành công tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, báo cáo kết quả ca bệnh tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ ngày 16 tháng 3 năm 2021 đến ngày 30 tháng 9 năm 2022, thời gian theo dõi trung bình 10 tháng (5 - 16 tháng). Cả 3 bệnh nhân nhược cơ được điều trị bằng ghép tế bào

gốc tạo máu tự thân tại trung tâm ghép tế bào gốc của bệnh viện. Các bệnh nhân đều có triệu chứng nhược cơ nặng, dai dẳng mặc dù vẫn sử dụng tích cực các liệu pháp ức chế miễn dịch. Tế bào gốc tạo máu tự thân được huy động từ máu ngoại vi với Cyclophosphamide và G-CSF, và được tinh sạch, loại bỏ các tế bào lympho tự miễn bằng phương pháp chọn lọc CD34. Bệnh nhân được điều trị bằng các phác đồ điều kiện hoá để phá hủy hệ thống miễn dịch tự hoạt động, sau đó truyền lại khối tế bào gốc để phục hồi miễn dịch và máu.

Kết quả: Ba bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, có tuổi trung bình khi chẩn đoán nhược cơ và ở thời điểm ghép lần lượt là 23,6 và 39,6 tuổi. Tất cả các bệnh nhân đều có triệu chứng lâm sàng, điện cơ rõ rệt về nhược cơ (phân nhóm nhược cơ lâm sàng: IIb - III) và có kết quả định lượng kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin dương tính. Sau ghép cả 3 bệnh nhân có cải thiện rõ rệt, bệnh thuyên giảm và ổn định, không phải dùng thuốc ức chế miễn dịch. Cả ba bệnh nhân (100%) không có bội nhiễm hay phát triển bệnh tự miễn thứ phát sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

Kết luận: Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cho bệnh nhân nhược cơ nặng kháng trị có hiệu quả rõ rệt bằng cải thiện triệu chứng bệnh mà không cần điều trị thêm ức chế miễn dịch. Việc áp dụng ghép tế bào gốc tạo máu tự thân thành công cho bệnh nhân nhược cơ nặng có u tuyến ức kháng trị giúp người bệnh có thêm sự lựa chọn

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Mai Văn Viện

Email: vienbachkhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

mới, niềm tin chữa bệnh, có cơ hội trở lại với cộng đồng.

SUMMARY

AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR REFRACTORY MYASTHENIA GRAVIS WITH THYMOMA

Introduction: Despite receiving active adjuvant therapy after thymectomy, some patients with severe myasthenia gravis and thymoma did not respond to conventional therapies or had their recurrent disease. There is little improvement, but it is unstable or recurring and has the potential to become life-threatening. New complementary and alternative therapies have yet to be proven to be consistently and long-term effective. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has recently been shown to be effective in the treatment of severe autoimmune neuropathies in general, and resistant myasthenia gravis patients in particular, in some major medical centers around the world.

Objective: To describe the first three cases of severe myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation at the 108 Military Central Hospital in Vietnam.

Methods: From March 16, 2021 to September 30, 2022, a prospective study of three cases with severe myasthenia gravis was conducted at 108 Military Central Hospital; the average follow-up was 10 months (5 months-16 months). Despite receiving vigorous immunosuppressive medication, all patients had severe, persistent myasthenia gravis. Cyclophosphamide and G-CSF were used to isolate autologous hematopoietic stem cells from peripheral blood, and CD34 selection was used to eliminate out autoimmune lymphocytes. After undergoing conditioning regimens to disable the patient's auto-immune system, stem cells were

retransfused to help the patient's blood and immunity return.

Results: The mean age at myasthenia gravis diagnosis and at the time of transplantation was 23.6 years and 39.6 years, respectively. Three patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation. Clinical symptoms, electromyography showing myasthenia gravis (class IIb - III), and a positive anti-Acetylcholine antibody titer were all present in all individuals. Following the transplant, all three patients showed a significant improvement, the condition was stable and in remission, and they no longer required immunosuppressive medication. None of the three patients (100%) who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation experienced superinfection or autoimmune illness as a result.

Conclusion: Patients with severe myasthenia gravis can significantly decrease their severity of symptoms without additional immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. The successful use of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with severe myasthenia gravis provides them with new options, faith in treatment, and the ability to return to the community.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhược cơ là một bệnh tự miễn dịch, trong đó cơ thể sinh ra tự kháng thể chống lại các thụ thể Acetylcholin (AChR) ở màng sau synap thần kinh - cơ. Hậu quả là giảm hoặc mất sự dẫn truyền các xung thần kinh - cơ dẫn đến hiện tượng nhược cơ trên lâm sàng¹. Cho tới nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị bệnh nhược cơ từ các phương pháp điều trị nội khoa (các thuốc kháng cholinesterase, corticosteroid, các thuốc ức chế miễn dịch mới,...), đến ngoại khoa (phẫu

thuật cắt bỏ tuyến ức; u tuyến ức) và tách lọc huyết tương. Tuy nhiên, thực tế vẫn còn một tỉ lệ khoảng 10 - 15% bệnh nhân nhược cơ kháng trị (không đáp ứng với các biện pháp điều trị nêu trên), đối mặt với các biến chứng đe dọa tính mạng như suy hô hấp cấp dẫn đến tử vong². Do đó việc phát triển các phương pháp điều trị mới kết hợp với các phương pháp điều trị truyền thống nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân là hết sức cần thiết.

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã được ứng dụng trong điều trị nhiều bệnh lý huyết học, ung thư, tự miễn đem lại các kết quả tích cực³. Các tế bào T tự hoạt hóa, tế bào B tiết kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin được coi là trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của bệnh nhược cơ⁴. Khối tế bào gốc máu ngoại vi tự thân loại bỏ được các tế bào miễn dịch tự hoạt hóa này có thể mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân nhược cơ, hạn chế tái phát bệnh. Trên thế giới đã có một số bệnh nhân nhược cơ kháng trị được thực hiện phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân có chọn lọc CD34+ mang lại kết quả tốt.

Chúng tôi báo cáo 3 ca bệnh nhược cơ nặng đầu tiên tại Việt Nam được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Ba bệnh nhân nữ đã được chẩn đoán bệnh nhược cơ trên 10 năm, đã phẫu thuật cắt u tuyến ức, tuyến ức và áp dụng nhiều

biện pháp điều trị như thuốc ức chế miễn dịch, tách lọc huyết tương, nhưng bệnh vẫn tái phát, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống. Cả 3 bệnh nhân được lựa chọn để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh tại Bệnh viện Trung Ương quân đội 108 từ ngày 16 tháng 3 năm 2021 đến ngày 30 tháng 9 năm 2022. Tế bào gốc tạo máu tự thân được huy động từ máu ngoại vi của bệnh nhân với Cyclophosphamide và G-CSF, sau đó được tinh sạch, loại bỏ các tế bào lympho tự miễn bằng phương pháp chọn lọc CD34 sử dụng hệ thống Clinmacs. Sau đó, bệnh nhân được điều trị diệt tủy bằng phác đồ điều kiện hoá để phá hủy hệ thống miễn dịch tự hoạt động, cuối cùng là truyền lại khối tế bào gốc để phục hồi miễn dịch và tạo máu. Các xét nghiệm điện cơ, kháng thể kháng acetylcholin và các xét nghiệm đánh giá tình trạng bệnh nhân được thực hiện trước khi ghép tế bào gốc, sau ghép 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng. Kết quả chính được đánh giá là hoạt động của bệnh nhược cơ sau ghép tế bào gốc tự thân được đo bằng (1) Cải thiện triệu chứng lâm sàng và điểm nhược cơ (MGCS) của Hiệp hội nhược cơ Hoa Kỳ, (2) Tình trạng điều trị thuốc ức chế miễn dịch so với trước ghép và (3) Đánh giá tính an toàn của phương pháp điều trị bao gồm xem xét các biến chứng liên quan đến ghép tế bào gốc. Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã xem xét và phê duyệt nghiên cứu này.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Hoạt động của bệnh nhược cơ trước và sau khi ghép tế bào gốc

Bảng 1. Hoạt động của bệnh nhược cơ trước và sau ghép tế bào gốc

STT	Đặc điểm bệnh nhân		Hoạt động của bệnh trước ghép			Hoạt động của bệnh sau ghép		
	Tuổi, Giới	Thời gian mắc bệnh (năm)	Điểm nhược cơ	Nồng độ kháng thể kháng AchR nmol/ul	Phương pháp điều trị đã sử dụng	TG theo dõi (tháng)	Điểm nhược cơ	Thuốc sử dụng sau ghép TBG
1	41, nữ	15	25	891,08	Thuốc kháng Cholinesterase Corticoid, Cắt u + tuyến ức Tách lọc huyết tương	18	5	Cắt Corticoid, Giảm liều thuốc Kháng Cholinesterase
2	31, nữ	12	23	1926,72	Thuốc kháng Cholinesterase Corticoid, Cắt u+ tuyến ức Tách lọc huyết tương	10	5	Cắt Corticoid, Giảm liều thuốc Kháng Cholinesterase
2	44, nữ	16	27	242,39	Thuốc kháng Cholinesterase Corticoid, Cắt u+ tuyến ức Tách lọc huyết tương Tia xạ vùng ngực	6	5	Cắt Corticoid, Giảm liều thuốc Kháng Cholinesterase

Ba bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, có tuổi trung bình khi chẩn đoán nhược cơ và ở thời điểm ghép lần lượt là 23,6 và 39,6 tuổi. Tất cả các bệnh nhân đều có triệu chứng lâm sàng, điện cơ rõ rệt về nhược cơ (phân nhóm nhược cơ lâm sàng: IIb - III) và có kết quả định lượng kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin dương tính. Điểm nhược cơ trước ghép trung bình là 25 (23, 25, 27 tương ứng với từng bệnh nhân). Các bệnh nhân đã được điều trị bằng tất cả các phương

pháp điều trị hiện có như thuốc kháng Cholinesterase, Corticoid, thuốc ức chế miễn dịch, tách lọc huyết tương. Đặc biệt, cả 3 bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt u tuyến ức và tuyến ức, bệnh thuyên giảm được thời gian ngắn sau đó tái phát. Sau ghép cả 3 bệnh nhân có cải thiện rõ rệt, bệnh thuyên giảm và ổn định, không phải dùng thuốc ức chế miễn dịch.

3.2. Phác đồ ghép tế bào gốc tạo máu tự thân và các biến chứng

Bảng 2. Phác đồ ghép tế bào gốc tạo máu tự thân và biến chứng

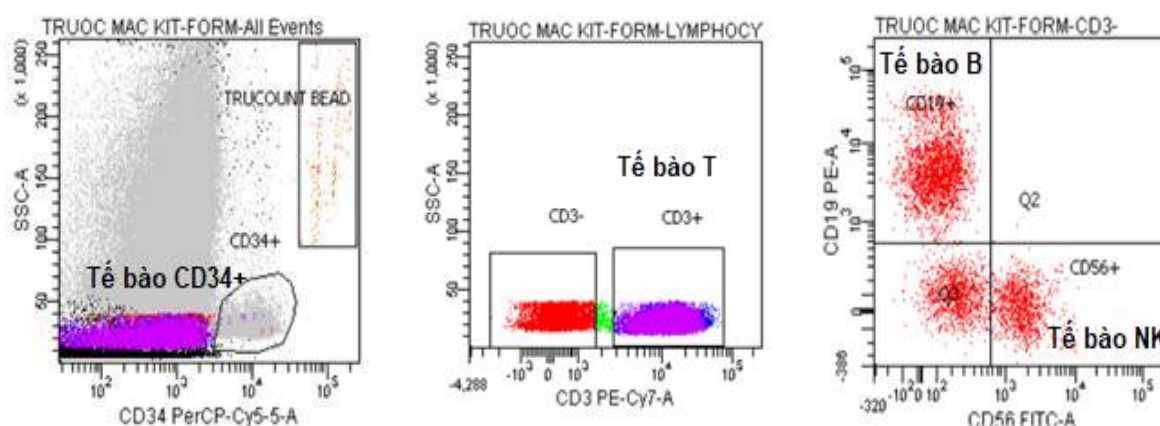
STT	Số ngày thu hoạch TBG	Liều CD34 + x 10 ⁶ (cells/kg)	Phương pháp ghép tế bào gốc	Ngày mọc Bạch Cầu	Ngày mọc Tiểu cầu	Ngày nằm viện (ngày)	Biến chứng trong ghép	Biến chứng sau ghép	Thời gian theo dõi (tháng)
1	1	7,36	Ghép TBG tạo máu tự thân có chọn lọc CD34+	10	17	50	Chán ăn, mệt mỏi, rụng tóc, tiêu chảy, đau bụng nhẹ	Không có	16
2	2	10,00	Ghép TBG tạo máu tự thân có chọn lọc CD34+	9	12	45	Chán ăn, mệt mỏi, rụng tóc, tiêu chảy, đau bụng nhẹ, sốt do dị ứng tiểu cầu	Không có	9
3	2	9,43	Ghép TBG tạo máu tự thân không chọn lọc CD34+	9	15	48	Chán ăn, mệt mỏi, rụng tóc, tiêu chảy	Không có	5

Chi tiết về ghép tế bào gốc tự thân được tóm tắt trong Bảng 2. Tất cả các bệnh nhân đều được huy động tế bào gốc với cyclophosphamide và G-CSF. Tế bào gốc được thu hoạch bằng phương pháp gạn tách bạch cầu trong máu ngoại vi. Khối tế bào gốc của 2 bệnh nhân được tinh sạch bằng cách chọn lọc các tế bào gốc tạo máu bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng miễn dịch kháng CD34 (Hệ thống thuốc thử CliniMACS CD34, Miltenyi Biotec Inc). Một bệnh nhân được ghép cả khối MNC sau khi thu hoạch mà không tiến hành chọn lọc CD34+. Một phác đồ điều kiện hóa đã được sử dụng điều trị cho bệnh nhân để loại bỏ các

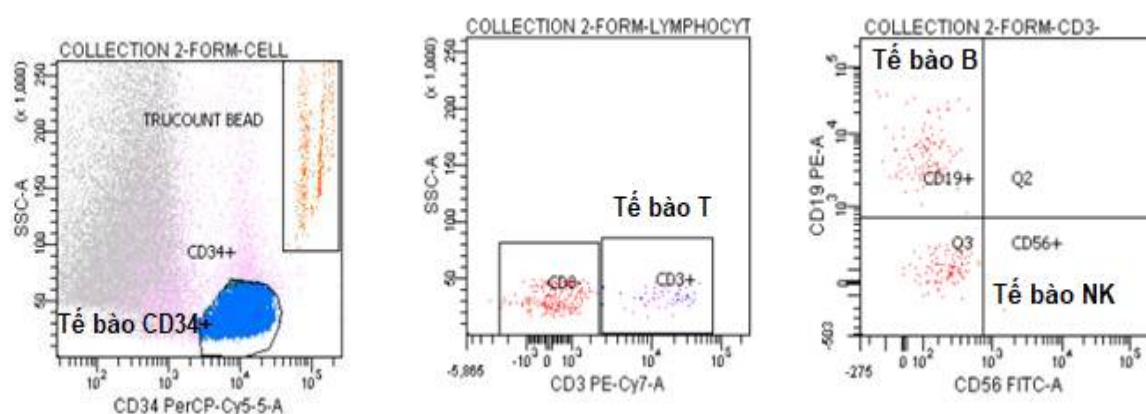
tế bào miễn dịch trước khi truyền tế bào gốc bao gồm Cyclophosphamid, ATG và Busufan (Bu-Cy-ATG).

Hầu hết các bệnh nhân đều có một số tác dụng phụ trong ghép ở mức độ nhẹ như chán ăn, mệt mỏi, rụng tóc, tiêu chảy, đau bụng nhẹ. Một bệnh nhân có sốt trong quá trình ghép nhưng không do căn nguyên nhiễm khuẩn mà do dị ứng khối tiểu cầu truyền vào.

Thời gian nằm viện kể từ khi nhập viện vào tách tế bào gốc tới khi ra viện sau truyền tế bào gốc là từ 45 đến 50 ngày. Với thời gian theo dõi từ 5 - 16 tháng không phát hiện các biến chứng sau ghép.



Hình 1A. Hình ảnh tế bào CD34+, tế bào T, B, NK trước khi tinh khiết CD34+



Hình 1B. Hình ảnh tế bào CD34+, tế bào T, B, NK sau khi được tinh khiết CD34+

Hình 1. Tế bào CD34+, tế bào T, B, NK trước và sau khi được tinh khiết CD34+

Hình ảnh đếm tế bào CD34+ trước và sau khi tiến hành chọn lọc tế bào gốc CD34+ trên hệ thống Clinim (Hình 1). Khối tế bào gốc sau khi lựa chọn tế bào gốc CD34+ đã loại bỏ được hầu hết các tế bào ac lympho B, lympho T tự hoạt động.

IV. BÀN LUẬN

Nhược cơ là một bệnh tự miễn, với phản ứng miễn dịch chống lại màng sau synap của mối nối thần kinh cơ và tỷ lệ mắc mới là 4.1 đến 30 trường hợp trên 1 triệu người mỗi năm và tỉ lệ bệnh lưu hành khoảng 150 đến 200 trường hợp trên 1 triệu người[5]. Ngoài điều trị triệu chứng bằng thuốc ức chế men cholinesterase, nhiều bệnh nhân cũng cần

điều trị thuốc ức chế miễn dịch như corticosteroid, azathioprin; ngoài ra trong các cơn nhược cơ cấp có thể chỉ định globulin miễn dịch (IVIG) và/ hoặc trao đổi huyết tương. Các tác nhân ức chế miễn dịch mới như Mycophenolate mofetil, methotrexate, cyclosporin, rituximab có vai trò trong việc kiểm soát tình trạng nhược cơ đáp ứng kém, khi azathioprine bị thất bại hoặc bệnh nhân

không thể chịu được các tác dụng phụ, tuy nhiên các thiết kế nghiên cứu kém và số lượng nhỏ chưa thực sự chứng minh được hiệu quả. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng với pyridostigmine, prednisolone và azathioprine nếu được sử dụng đúng cách[8]. Tuy nhiên còn một bộ phận nhỏ bệnh nhân kháng trị với các phương pháp điều trị trên hoặc thể hiện các tác dụng phụ quá nặng nề, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

Trên thế giới, cho đến hiện tại, ghép tế bào gốc đồng loài đã được báo cáo ở 10 bệnh nhân nhược cơ, trong đó một bệnh nhân được ghép tế bào gốc đồng loài và 9 bệnh nhân khác được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, các báo cáo đều thể hiện kết quả tích cực, bệnh nhân lui bệnh kéo dài và giảm được liều thuốc ức chế miễn dịch cần sử dụng.

Theo kết quả của AdamBryant (2016) có 7 bệnh nhân (số lượng bệnh nhân nhược cơ lớn nhất) được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong vòng 14 năm tại Bệnh viện Ottawa của Canada có tuổi trung bình khi mắc nhược cơ và khi được ghép lần lượt là 37 và 4410. Thời gian theo dõi trung bình là 40 tháng (29 - 149 tháng) sau khi ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Tại lần theo dõi cuối cùng, tất cả bệnh nhân được xếp loại là thuyên giảm hoàn toàn ổn định theo tiêu chí MGFA, cho thấy không có triệu chứng MG mà không cần điều trị bằng thuốc. 8 tháng sau khi ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, tất cả bệnh nhân đã ngừng các liệu pháp ức chế miễn dịch. Sáu bệnh nhân (86%) đã ngừng điều trị hoàn toàn, trong khi 1 bệnh nhân tiếp

tục điều trị pyridostigmine liều thấp trong 5 năm. Sáu bệnh nhân (86%) không phải nhập viện hoặc đến khoa cấp cứu nữa. Một bệnh nhân phải nhập ICU trong 18 tháng đầu sau ghép vì di chứng đường thở do đặt nội khí quản nhiều lần trước đó. Bệnh nhân này đã không nhập viện vì bệnh nhược cơ hơn 11 năm[9].

Nghiên cứu của chúng tôi, kết quả bước đầu ở 3 bệnh nhân, có tuổi mắc bệnh cũng như tuổi ở thời điểm ghép lần lượt là 23,6 và 39,6 tuổi nhỏ hơn và có thời gian theo dõi ngắn hơn, thời gian trung bình là 10 tháng (5 - 16 tháng) so với công bố của thế giới.

Tuy cả 3 bệnh nhân đều cải thiện triệu chứng nhược cơ rõ rệt sau ghép, điểm nhược cơ giảm từ trung bình 25 điểm xuống 5 điểm, trong khi không còn phải dùng thuốc ức chế miễn dịch... nhưng số lượng trong nghiên cứu thực sự còn ít cần có nghiên cứu tiếp theo để có số lượng đủ lớn có ý nghĩa.

Chúng tôi đã áp dụng phác đồ ghép tế bào gốc tạo máu tự thân có chọn lọc CD34+ cho 2 bệnh nhân và 1 bệnh nhân được ghép khối tế bào gốc đơn nhân không chọn lọc CD34+, bước đầu theo dõi không thấy sự khác biệt về diễn biến sau ghép giữa 2 phương pháp. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân có chọn lọc CD34+ được hy vọng là có thể giúp bệnh nhân đạt lui bệnh kéo dài, hạn chế tái phát do các tế bào tự hoạt động đã được loại bỏ hầu hết sau quy trình tinh khiết. Ba báo cáo ca bệnh khác về ghép tế bào gốc tạo máu điều trị bệnh nhược cơ bao gồm 2 trường hợp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân và 1 trường hợp ghép tế bào gốc đồng loài

cũng cho kết quả lui bệnh kéo dài cho bệnh nhân.

So với các phương pháp điều trị nhược cơ khác, ghép tế bào gốc thì bệnh nhân cần nhập viện. Chế độ điều trị và ức chế miễn dịch ngắn nhưng mạnh mẽ có thể dẫn đến các biến chứng ngắn hạn, bao gồm nhiễm trùng cơ hội và hiếm hơn là các tác dụng độc hại đối với tim, thận hoặc các cơ quan khác tùy thuộc từng phác đồ điều kiện hóa. Các biến chứng muộn có thể liên quan đến rối loạn chức năng nội tiết, bao gồm suy tuyến sinh dục, vô sinh và rối loạn chức năng tuyến giáp. Rối loạn điều hòa miễn dịch có thể dẫn đến sự tái hoạt của virus, các khối u ác tính thứ phát và bệnh tự miễn thứ phát. Các dữ liệu đăng ký lớn đã báo cáo tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép từ 6% đến 8% đối với những người được ghép tế bào gốc tự thân đối với các bệnh tự miễn[10,11]. Các nghiên cứu nhỏ hơn báo cáo ước tính tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép thấp hơn từ 1% đến 5% do cải thiện trong chăm sóc hỗ trợ, lựa chọn bệnh nhân và bề dày kinh nghiệm của từng trung tâm. Trong 3 bệnh nhân của chúng tôi, hiện tại không phát hiện các biến chứng sau ghép với thời gian theo dõi từ 5 - 16 tháng.

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã được ứng dụng tốt trong điều trị nhiều bệnh ác tính huyết học và các hội chứng suy giảm miễn dịch. Nó cũng ngày càng được sử dụng, như một phương sách cuối cùng, để điều trị bệnh tự miễn dịch nặng. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân dẫn đến sự phục hồi của hệ thống miễn dịch và loại bỏ tính tự miễn trong nhược cơ. Trong lĩnh vực thần kinh, ghép tế

bào gốc tạo máu tự thân đã được chứng minh là một phương pháp điều trị rất hiệu quả đối với bệnh đa xơ cứng hoạt động do viêm, dẫn đến thuyên giảm hoàn toàn trong nhiều trường hợp[12]. So với ghép tế bào gốc đồng loài, ghép tế bào gốc tự thân không yêu cầu người hiến tặng phù hợp và không dẫn đến bệnh ghép chống chủ. Tuy nhiên, bệnh tật và tử vong liên quan đến ghép cũng phải được tính đến khi xem xét điều trị này, cũng như chi phí[13]. Tuy nhiên, bệnh nhược cơ nặng kháng trị, với các cơn nhược cơ lặp đi lặp lại cần thông khí hỗ trợ, đe dọa tính mạng và giảm chất lượng cuộc sống nghiêm trọng là vấn đề cần phải cân nhắc khi quyết định lựa chọn điều trị cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Với kết quả ba bệnh nhân đầu tiên tại Việt Nam được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh nhược cơ thành công có thể rút ra kết luận: Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một phương pháp điều trị mới, an toàn, hiệu quả (tình trạng bệnh nhược cơ cải thiện rõ rệt trong khi không dùng thuốc ức chế miễn dịch) cho bệnh nhân nhược cơ nặng kháng trị. Kết quả mà nghiên cứu thu được có đóng góp về cơ sở lý luận và thực tiễn cho điều trị bệnh nhược cơ nói chung và nhược cơ nặng kháng trị nói riêng giúp cho người bệnh có hy vọng, niềm tin về sự lựa chọn một phương pháp điều trị mới có thể thực hiện tại Việt Nam. Giúp cho người bệnh có cơ hội trở lại với cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kaminski HJ, Kusner LL, eds.** Myasthenia Gravis and Related Disorders. Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-73585-6.
2. **Díaz-Manera J, Rojas García R, Illa I.** Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(13):1873-1883. doi:10.1517/14656566.2012.705831.
3. **Ng S-A, Sullivan KM.** Application of stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(6):392-398. doi:10.1097/MOH.531.
4. **Konecny I, Herbst R.** Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells.* 2019;8(7):671. doi:10.3390/cells8070671.
5. **Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B.** Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med.* 2021 May 21;10(11):2235. doi: 10.3390/jcm10112235. PMID: 34064035; PMCID: PMC8196750.
6. **Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*2016;87:419-25.
7. **Gomez AM, Vrolix K, Martinez-Martinez P, et al.** Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and autoantibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Immunol* 2011;186:2503-13.
8. **Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al.** Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Practical Neurology* 2015;15:199-206.
9. **Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I, Hamelin L, Hodgins M, Hopkins H, Huebsch L, McDiarmid S, Sabloff M, Sheppard D, Tay J, Bredeson C.** Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol.* 2016 Jun 1;73(6):652-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0113. PMID: 27043206.
10. **Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica.* 2010;95 (2):284-292.
11. **Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, et al.** Transplantation for autoimmune diseases in North and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18 (10):1471-1478.
12. **Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al.** Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1116-21.
13. **Rebeiro P, Moore J.** The role of autologous haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune disorders. *Intern Med J* 2016;46:17-28.

DI CĂN U PHYLLODES ÁC TÍNH GÂY TRÀN KHÍ MÀNG PHỔI SAU 15 NĂM PHẪU THUẬT U NGUYÊN PHÁT: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ ĐỐI CHIẾU Y VĂN

Trần Thị Tuấn Anh¹, Lê Trung Thọ¹

TÓM TẮT

U Phyllodes là u 2 pha có nguồn gốc từ tế bào xơ – biểu mô. Phân loại mô bệnh học (MBH) u vú năm 2018 của Tổ chức thế giới (WHO), trong nhóm u xơ biểu mô và u mô thừa (Fibroepithelial Tumor and Hamartomas), chỉ chiếm < 1% tổng số các khối u vú. Phân loại u lành tính hay gặp nhất (60 - 75%), tiếp theo là các u giáp biên (15 - 26%) và ác tính (8 - 20%) và hay gặp ở phụ nữ trong độ tuổi trung bình từ 40 - 50. Tại vú, tiên lượng liên quan đến độ mô học, với nhóm ác tính khoảng 23 - 30% nguy cơ tái phát tại chỗ, 9% nguy cơ di căn xa tại các vị trí bao gồm phổi, màng phổi, xương, hệ thần kinh trung ương và mô mềm.

Người bệnh được chúng tôi báo cáo là nữ, 62 tuổi vào viện vì tràn khí màng phổi 2 bên với tiền sử phẫu thuật cắt bỏ u vú cách đây 15 năm (không rõ MBH), người bệnh được phẫu thuật xử lý tràn khí màng phổi và chẩn đoán môn bệnh học, hóa mô miễn dịch khẳng định là u Phyllodes di căn phổi.

Từ khóa: U xơ biểu mô; U Phyllodes; u Phyllodes di căn phổi.

SUMMARY

METASTASIS MALIGNANT PHYLLODES TUMOR CAUSING

¹Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Tuấn Anh

Email: drtrananhbvp@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

PNEUMOTHORAX AFTER 15 YEARS PRIMARY TUMOR RESECTION: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Phyllodes tumor is a biphasic tumor of fibroepithelial origin. The 2018 World Organization (WHO) histopathological classification of breast tumors, this tumor is belonged to the group of Fibroepithelial Tumor and Hamartomas, accounts for only < 1% of all breast tumors. Benign tumors are the most common (60-75%), followed by borderline tumors (15 - 26%) and malignant (8 - 20%) and are common in women with average aged 40 - 50. In breast, prognosis is related to histological grade, with malignant group about 23 - 30% risk of local recurrence, 9% risk of distant metastasis at sites including lung, pleura, bone, central nervous system, internal organs and soft tissues

The patient we reported was a female, 62 years old, admitted to the hospital with a bilateral pneumothorax with a history of mastectomy 15 years ago (unknown histology features), the patient underwent surgical management of the pneumothorax. Lung and histopathological diagnosis, immunohistochemistry confirmed the phyllodes tumor metastasis to the lung.

Keywords: Fibroepithelial Tumor; Phyllodes tumor; Phyllodes Lung Metastasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U phyllodes trước đây được gọi là “Cystosarcoma phyllodes”, tuy nhiên, thuật ngữ này hiện nay không còn được khuyến cáo sử dụng. Một số tài liệu Việt hóa gọi là

bướu diệp thê, hoặc là u xơ dạng lá do đặc điểm của khối u có tổn thương hai pha xơ – biểu mô đặc trưng bởi hình thái biểu mô phyllodal giống như lá. Phân loại và tiên lượng u bằng các biến đổi về mô học của tăng sinh mô đệm. Thành phần biểu mô là lành tính trong u.

Đánh giá tổn thương ác tính ở u nguyên phát là khá khó do đặc điểm biến đổi của thành phần xơ trong u. Phân loại lành tính/giáp biên/ ác tính là rất quan trọng vì sẽ quyết định thái độ xử trí của phẫu thuật viên trong quá trình cắt bỏ khối u là hoàn toàn hay một phần, kèm theo đó là việc nạo vét hạch vùng với tổn thương ác tính). Vai trò của xạ trị và hóa trị chưa được xác định và chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm ngẫu nhiên do tính hiếm của khối u. Hiện tại, chưa có sự thống nhất về lợi ích của người bệnh khi được áp dụng một trong hai phương pháp điều trị trên¹⁻³.

U phyllodes ác tính thường di căn phổi. Chẩn đoán dựa trên các xét nghiệm về chẩn đoán hình ảnh. Với u nguyên phát, tổn thương thường gặp là u có cấu trúc dạng nhiều nang trên siêu âm, cộng hưởng từ và tăng chuyển hóa đối với 18-FDG khi chụp PET; Cắt lớp vi tính ít sử dụng khi chẩn đoán u nguyên phát, được sử dụng khi tầm soát các di căn xa, chủ yếu tại phổi²⁻⁵.

Phẫu thuật cắt bỏ vú có u và nạo vét hạch là phương án điều trị tối ưu nhất cho NB có u phyllodes ác tính. Các liệu pháp điều trị hỗ trợ chưa được khẳng định hiệu quả. Sau phẫu thuật, người bệnh cần được theo dõi sinh kỳ để sớm phát hiện u tái phát và di căn xa.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Người bệnh (NB) nữ, 62 tuổi, chuyển viện đến Bệnh viện (BV) Phổi Trung ương từ BV đa khoa tỉnh vì TKMP trái, đã mở màng phổi dẫn lưu khí nhưng không cải thiện.

Tiền sử NB phẫu thuật u vú phải cách đây 15 năm, không rõ chẩn đoán. Tăng huyết áp có dùng thuốc thường xuyên.

Cách vào viện 10 ngày NB xuất hiện đau ngực, khó thở, không ho, không sốt, ăn uống kém. NB đã đến BV đa khoa tỉnh khám, được chẩn đoán TKMP trái, u phổi trái và được nhập viện để đặt sonde màng phổi dẫn lưu khí áp lực âm, điều trị kết hợp trong 10 ngày không đỡ, chuyển BV Phổi trung ương. Trong thời gian này NB đã mắc Covid-19, xét nghiệm âm tính sau 4 ngày.

Khám lúc nhập viện: NB toàn trạng gầy, không sốt, khó thở nhẹ, không thở oxy, SpO₂ 96%, da niêm mạc kém hồng, không phù, không xuất huyết dưới da, hạch ngoại biên không to.

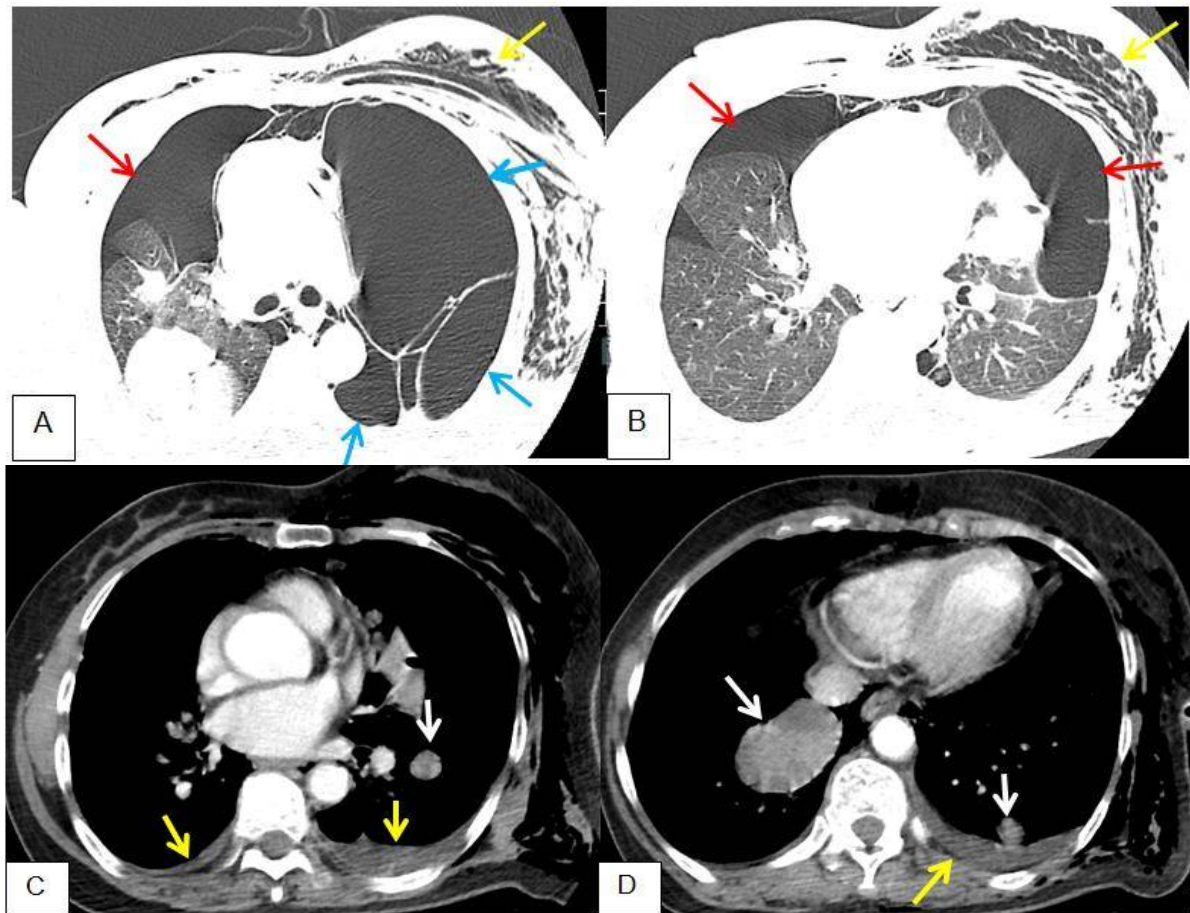
Khám hô hấp thấy tam chứng Galliard hai đáy phổi, rales ẩm, rales nổ rải rác hai phổi.

Các cơ quan khác không phát hiện bất thường.

Người bệnh được chỉ định chụp X quang ngực thấy tràn khí màng phổi hai bên; tràn khí dưới da vùng ngực, sườn trái; vùng cổ hai bên. Xuất hiện các khối bất thường có đường kính từ 3 – 4cm nhu mô phổi hai bên.

Các xét nghiệm CTM, SHM, NT, điện tim, siêu âm tim, siêu âm ổ bụng, xét nghiệm đông cầm máu cơ bản, khí máu có kết quả trong giới hạn bình thường, ngoại trừ: BC tăng nhẹ (12.12G/L); BC ĐNTT: 75.7%. CRP: 12.6mg/l

Chụp CLVT có hình ảnh bên dưới



Hình 1. Hình ảnh CT ngực

A - B. Phim CT ngực người bệnh khi vào viện, cửa sổ nhu mô, lát ngang mức Carina và thấp hơn. A. Tràn khí dưới da thành ngực hai bên (mũi tên vàng); Tràn khí màng phổi hai bên (mũi tên đỏ); Kén khí lớn phổi trái (mũi tên xanh). C - D. Phim CT ngực người bệnh khi vào viện, cửa sổ trung thất, các lát cắt từ trên xuống. A - D. Các nốt, khối bất thường hai phổi (mũi tên trắng), nhỏ nhất # 13mm; lớn nhất # 55mm. Tràn dịch màng phổi hai bên (mũi tên vàng)

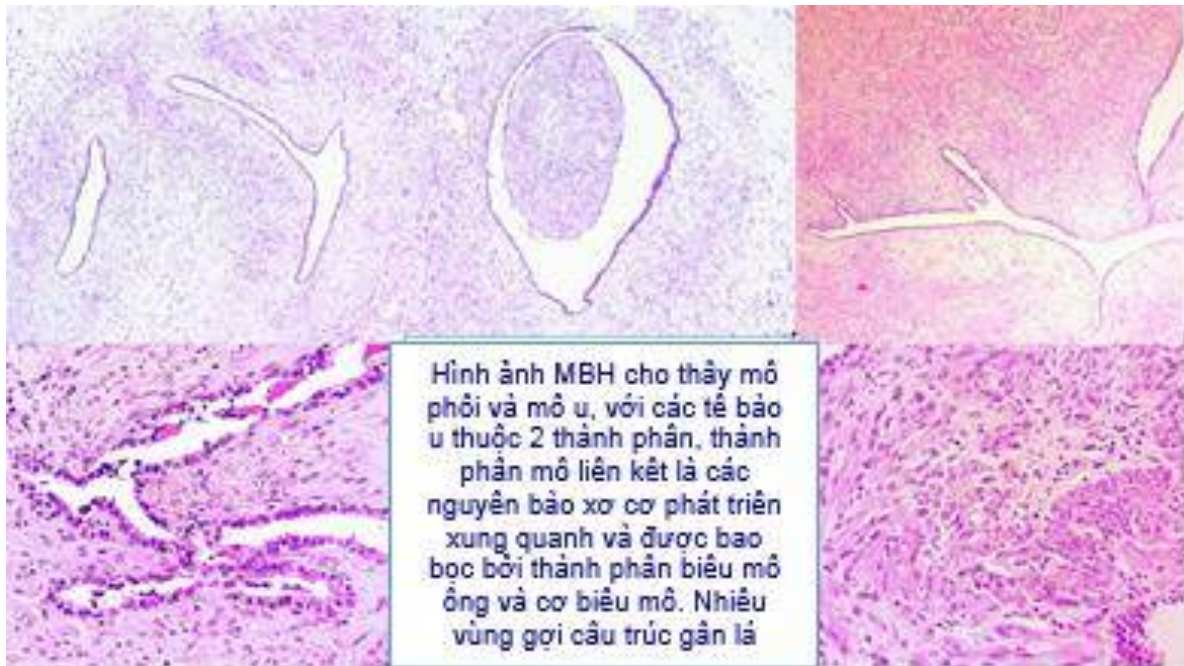
Người bệnh đã được chọc hút dịch màng phổi trái; xét nghiệm cho thấy: Rivalta (+), ADA 21.1U/L; Protein 27.7g/l; LDH 283U/L. Xét nghiệm tế bào học và Cell block không thấy tế bào ác tính. NB tiếp tục được dẫn lưu khí khoang màng phổi hai bên.

Người bệnh đã được chọc hút hạch trước cơ ức đòn chũm cổ trái; kết quả tế bào học: **Hình ảnh carcinoma di căn hạch.**

Người bệnh diễn biến ngày một khó thở, thở oxy gong, SpO₂ dao động từ 91 - 94%. Đã xác định xử trí bằng phẫu thuật với 2 tiêu chí: (1) Xử trí TKMP hai bên; (2) Chẩn đoán bản chất tổn thương phổi.

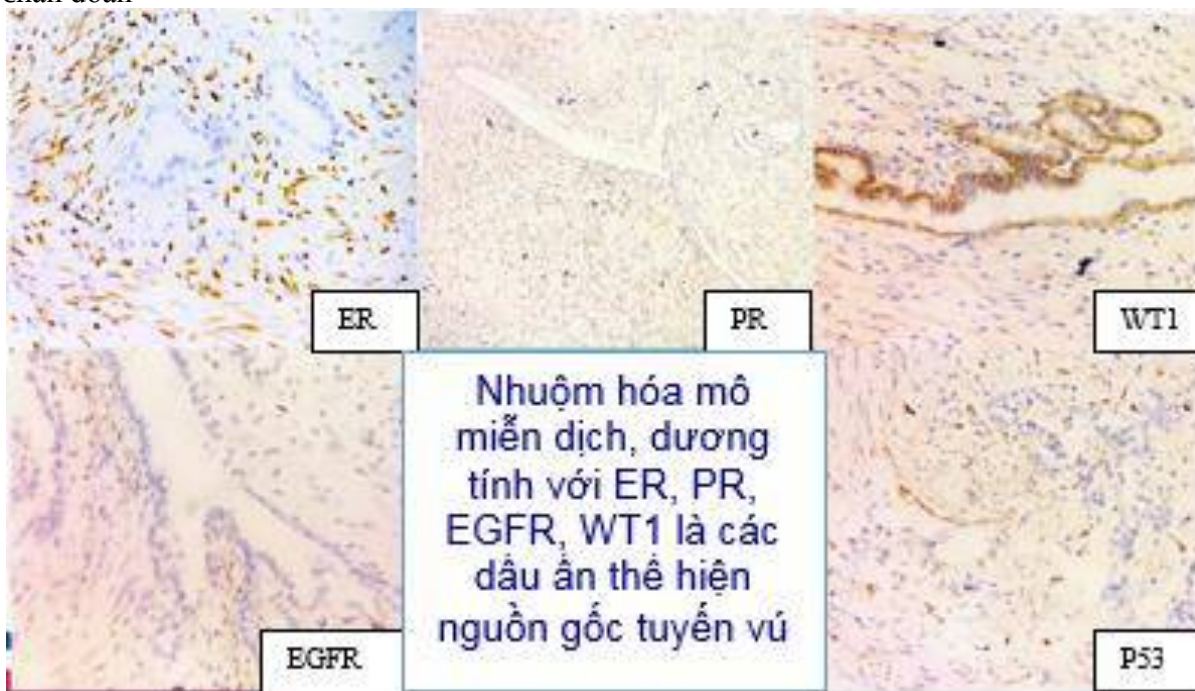
Phẫu thuật đã được tiến hành, quá trình thực hiện diễn ra thuận lợi, phẫu thuật bên phải trước, bên trái sau, xử lý được tràn khí màng phổi hai bên và lấy được các tổn thương khối nốt để chẩn đoán. Sau phẫu thuật NB ổn định.

*** Kết quả GPB bệnh phẩm sau mổ:** Chi tiết hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch được thể hiện trong hình 2, 3.



Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học nhuộm HE của các khối u được cắt bỏ (Mô tả theo ghi chú)

Hình ảnh MBH phù hợp U Phyllodes, ác tính. Hóa mô miễn dịch được nhuộm bổ sung để chẩn đoán



Hình 3. Hình ảnh hóa mô miễn dịch

Kết quả dương tính với các dấu ấn: ER, PR, CD117, CD10, P53; âm tính với: NOC31, CEA, TTF1, CK5/6, Calretinin, GLUT1, BerEP4, EGFR

*** Chẩn đoán xác định cuối cùng của ca bệnh: U Phyllodes vú ác tính, di căn phổi**

Sau phẫu thuật NB có chuyển biến tốt. Sau khi vết mổ ổn định, NB được áp dụng các biện pháp phục hồi chức năng hô hấp. Kiểm tra phổi lại sau phẫu thuật cho thấy hình ảnh các tổn thương ổn định, không phát sinh tổn thương mới. NB được chuyển BV K trung ương để khám và điều trị chuyên khoa, dự kiến xạ trị sau phẫu thuật.

IV. BÀN LUẬN

U phyllodes được mô tả lần đầu với thuật ngữ Cystosarcoma phyllodes vào năm 1838 bởi Johannes Muller. Sau này có nhiều tên gọi khác nhau nhưng đến năm 1981, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã thống nhất gọi là Phyllodes tumor được Việt hóa là U Phyllodes hay là U (bướu) diệp thể do hình thái sắp xếp của các tế bào của u trên MBH giống chiếc lá ("Phyllodes" có nghĩa là "giống chiếc lá" – Tiếng Hy Lạp)¹⁻³.

Phân loại u phyllodes lành tính hay gặp nhất (60 - 75%), tiếp theo là các u giáp biên (15 - 26%) và ác tính (8 - 20%). Về hình thái mô bệnh học, u có ranh giới rõ, các tế bào sắp xếp giống cấu trúc của lá cây: Phần gân lá do các tế bào biểu mô tạo thành, phần còn lại của lá do tế bào mô liên kết; Nó tương tự u xơ tuyến - tuyến vú nhưng có thành phần mô liên kết tăng sinh hơn. Về đại thể u Phyllodes vú thường có kích thước lớn, phát triển nhanh. Mặc dù khi ở tình trạng ác tính thường di căn phổi¹.

Nakamura S và cộng sự với ca bệnh báo cáo của mình đã thêm khẳng định phổi là cơ quan đích di căn xa phổ biến nhất của u phyllodes (PT), thường hay gặp dưới dạng nốt hoặc khối. Trường hợp bệnh đã phẫu thuật u vú nguyên phát cách 3 năm, sau đó chụp CT ngực có hình ảnh kính mờ. Thùy phổi được phẫu thuật, tổn thương có đặc điểm mô học phù hợp với u Phyllodes. Với hình ảnh kính mờ ở phổi, ít nghĩ đến tổn thương thứ phát nhưng với những trường hợp có tiền sử thì không thể lại trừ ngay được mà cần xem xét toàn diện³.

Sự biến đổi ác tính của u Phyllodes thường xuất phát từ thành phần mô đệm và thường cho thấy sự biệt hóa mô xơ. Biệt hóa mô mỡ hiếm gặp hơn và ít quan sát được hình thái của chúng. Ji Hee Kim và cộng sự đã giới thiệu trường hợp của một phụ nữ 47 tuổi được chẩn đoán mắc một khối u ác tính phyllodes ở vú có chứa các yếu tố dạng mỡ vào năm 2019, người bệnh này phẫu thuật cắt bỏ khối rộng và đã được xạ trị bổ trợ⁶.

Về kinh nghiệm chẩn đoán, điều trị và theo dõi, với 1 NB nữ 48 tuổi có U phyllodes di căn phổi, Moon SH và cộng sự đã báo cáo. Siêu âm vú đã thấy một khối u rất lớn với thành phần nang chiếm toàn bộ vú phải. Sinh thiết kim lõi cho kết quả là u Phyllodes ác tính. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực và PET/CT cho thấy nhiều hạch nách phải và nhiều nốt ở phổi phải tăng chuyển hóa. Chọc hút bằng kim nhỏ hạch bạch huyết ở nách đã xác nhận có di căn. Phẫu thuật cắt bỏ vú phải và nạo vét hạch nách với khối u với bóc tách hạch bạch huyết ở nách đã được tiến hành, kích thước khối u sau phẫu thuật nặng 4.3kg với kích thước 15,5 x 13,5 x 13cm. Vì thể cho

thấy sự phát triển quá mức của mô đệm, với tỷ lệ nhân chia cao, mất cực tính điển hình của u Phyllodes. Người bệnh được điều trị hỗ trợ bằng hóa chất doxorubicin và dacarbazine sau đó chuyển sang dùng ifosfamide vì có giảm bạch cầu. Sau 1 năm điều trị, không còn thấy các nốt di căn ở phổi, nhưng vẫn còn tình trạng giảm bạch cầu¹.

Morisaki T; Sanguinetti A và cộng sự cũng đã báo cáo các trường hợp U Phyllodes ác tính và giáp biên với việc áp dụng qui trình phẫu thuật sau đó xạ trị nhưng diễn biến xấu với NB đã xảy ra. Khuyến cáo việc quản lý, theo dõi các khối u giáp biên cũng như áp dụng phẫu thuật, hóa - xạ trị đồng thời nên áp dụng mặc dù vai trò của các liệu pháp điều trị vẫn chưa được chứng minh một cách rõ ràng qua các nghiên cứu^{7,8}.

Koukourakis IM và cộng sự báo cáo trường hợp NB nữ 62 tuổi bị u phyllodes ác tính kích thước 7,4cm ở vú trái, được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật một phần tổn thương với mở rộng diện cắt. Một năm sau, người bệnh bị tái phát tại chỗ với khối u hấp thu 18F-FDG mạnh trên PET/CT, kèm theo một nốt thứ phát ở phổi phải. Lần này, vú trái được cắt bỏ hoàn toàn. Mô bệnh học giống lần đầu. Một tháng sau, kết quả CT cho thấy tình trạng di căn phổi đang tiến triển. Cả ngực và khu vực hạch bạch huyết đều được chiếu xạ bằng phương pháp xạ trị gia tốc và khử phân đoạn. Hóa trị hai tuần một lần với paclitaxel gắn với albumin, cisplatin, và liposomal doxorubicin cũng được thực hiện khi bắt đầu xạ trị trong 12 chu kỳ. Vào cuối quá trình hóa trị, tổn thương thứ phát thoái triển, không có tái phát tại chỗ. Theo dõi

trong vòng 2 năm NB khỏe mạnh và không có tác dụng phụ⁹.

Trường hợp bệnh chúng tôi báo cáo, rõ ràng với chẩn đoán tổn thương thứ phát của U phyllodes ác tính đến phổi thì đặt ra câu hỏi chẩn đoán ở khối u nguyên phát ban đầu là ác tính rõ ràng không phù hợp. Một điều đặc biệt là tổn thương tái phát tại chỗ không có, nhưng lại xuất hiện nhiều ổ di căn ở phổi, khả năng cao khối u vú 15 năm trước là u Phyllodes giáp biên hoặc ác tính. Quyết định phẫu thuật cho người bệnh là hoàn toàn hợp lý vừa để điều trị vừa để lấy bằng chứng làm chẩn đoán. Với kinh nghiệm phẫu thuật tràn khí màng phổi của phẫu thuật viên Phẫu thuật Lồng ngực tại Bệnh viện Phổi trung ương, các tổn thương được xử lý tốt và giúp người bệnh ổn định toàn trạng, hết khó thở, đó là tiền đề cho các đợt điều trị tiếp theo. Kinh nghiệm chẩn đoán về hình thái mô bệnh học, chỉ định hóa mô miễn dịch là phù hợp để chẩn đoán đúng cho NB ở thời điểm này. Với nhiều u thứ phát ở hai bên phổi như vậy, có thể xác nhận rằng tình trạng di căn đã diễn ra trong thời gian dài, người bệnh dường như thích nghi cho đến khi các xơ hóa gây ra tràn khí màng phổi. Trường hợp bệnh mở ra vấn đề về việc chẩn đoán và theo dõi đối với những người bệnh có tổn thương vú thuộc loại xơ – biểu mô, cần sát sao hơn để tránh bỏ sót những chẩn đoán đặc biệt như trường hợp này.

V. KẾT LUẬN

U phyllodes vú ác tính là bệnh lý hiếm gặp, hơn nữa chẩn đoán tại u nguyên phát cần phải có kinh nghiệm theo hình thái mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch; việc

quản lý, điều trị, theo dõi và tiên lượng lại có những đặc điểm khác biệt so với các u vú khác. Khi di căn đến phổi, có thể gây tràn khí màng phổi như ca bệnh báo cáo, việc khai thác tiền sử và có đầy đủ thông tin bệnh lý ban đầu là rất quan trọng. Mặc dù, tổn thương u ban đầu không rõ ràng nhưng việc phẫu thuật kết hợp xử lý tràn khí và lấy mẫu mô chẩn đoán bệnh là rất quan trọng. Nhuộm hóa mô miễn dịch giúp khẳng định bản chất tổn thương. Chúng tôi báo cáo ca bệnh với mong muốn các đồng nghiệp sẽ sát sao hơn trong chẩn đoán tổn thương nguyên phát có thành phần xơ – biểu mô tại vú, theo dõi NB định kỳ sẽ hỗ trợ cho tiếp cận chẩn đoán, điều trị tốt hơn cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Moon SH JJ, Lee J, et al** Complete remission of giant malignant phyllodes tumor with lung metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15762. doi:doi: 10.1097/MD.00000000000015762.
2. **Khan SA BS**. Phyllodes tumors of the breast. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2(2):39-47. doi:10.1007/s11864-001-0056-y.
3. **Nakamura S GT, Nara S, et al** Pure ground glass opacity (GGO) on chest CT: a rare presentation of lung metastasis of Malignant Phyllodes Tumor. *Breast Cancer*. 2020;27(6):1187-1190. doi:10.1007/s12282-020-01122-y.
4. **Sha H LQ, Xie L, Shao J, et al** Case Report: Pathological Complete Response in a Lung Metastasis of Phyllodes Tumor Patient Following Treatment Containing Peptide Neoantigen Nano-Vaccine. *Front Oncol*. 2022;8(12):800484. doi:10.3389/fonc.2022.800484.
5. **Kuo CY LS, Lee KD, et al** Transcatheter arterial chemoembolization improves the resectability of malignant breast phyllodes tumor with angiosarcoma component: a case report. *BMC Surg*. 2019;27(1)(19):100. doi:10.1186/s12893-019-0562-0.
6. **Ji Hee Kim JYL**. Malignant phyllodes tumor of the breast with liposarcomatous differentiation: A case report with imaging findings. *Radiol Case Rep*. 2019;22(5)(14):531-534. doi:10.1016/j.radcr.2019.02.007.
7. **Morisaki T NS, Ishihara S, et al** A Case of a Malignant Phyllodes Tumor in the Breast with Lymph Node Metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021;48(3):437-439.
8. **Sanguinetti A BG, Calzolari F, et al** Cystosarcoma phyllodes with muscular and lymph node metastasis. Our experience and review of the literature. *Ann Ital Chir*. 2012;83(4):331-6.
9. **Koukourakis IM ZA, Kouloulis V, et al** Successful Treatment of a Locally Recurrent and Metastatic Malignant Phyllodes Tumor with Accelerated Radiotherapy and Nab-Paclitaxel, Cisplatin, and Liposomal Doxorubicin Chemotherapy. *Chemotherapy*. 2021;66(3):82-86. doi:10.1159/000517246.

PHẪU THUẬT GHÉP XƯƠNG TỰ THÂN XỬ LÝ DUNG DỊCH NITƠ LỎNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ XƯƠNG ĐẦU DƯỚI XƯƠNG CHÀY: BÁO CÁO NHÂN 1 TRƯỜNG HỢP

Đặng Minh Quang^{1,2}, Nguyễn Trần Quang Sáng^{1,2}, Trần Đức Thanh^{1,2},
Trần Văn Công¹, Trần Tuyết Thanh Hải¹,
Nguyễn Văn Khánh³, Trần Trung Dũng^{1,2}

TÓM TẮT

Tổng quan: Osteosarcoma là loại u xương ác tính nguyên phát phổ biến nhất ở trẻ em và thanh thiếu niên. Kỹ thuật nito lỏng được sử dụng để điều trị khối u ở một số vị trí đặc biệt.

Cá lâm sàng: Bệnh nhân nam 15 tuổi, phát hiện khối u ở đầu dưới xương chày phải. Kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết: Osteosarcoma. Tổng chiều dài khối u là 15cm với diện cắt trên cách u 3cm và diện cắt dưới cách u 2cm, trên sụn tăng trưởng, cách khớp cổ chân 1cm dựa theo đo đặc trên MRI. Sau khi loại bỏ khối u, khối u được xử lý trong nito lỏng trong 20 phút. Cuối cùng, đoạn xương được tái tạo bằng đinh nội tủy và vít xóp. Hai tháng sau phẫu thuật, trên phim xạ hình xương cho thấy có sự phát triển của xương tại 2 diện cắt. Sau 6 tháng bệnh nhân được tháo 1 vít cố định diện cắt phía dưới. Một năm sau phẫu thuật, điểm chức năng theo MSTs là 26/30, không thấy dấu hiệu tái phát tại chỗ.

Kết luận: Liệu pháp sử dụng nito lỏng khả thi cho các khối u xương ác tính lớn (osteosarcoma) ở đầu dưới xương chày.

Từ khóa: Ung thư xương, nito lỏng.

SUMMARY

LIMB SALVAGE USING LIQUID NITROGEN TREATED OSTEOSARCOMA AT THE DISTAL TIBIA: A CASE REPORT

Background: Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor in children and adolescents. Cryotherapy liquid nitrogen has been used as an adjuvant treatment for tumors at special location.

Case presentation: A 15-year-old male patient has a mass appeared at distal right tibia. The pathological result: Osteosarcoma. A total length of 15cm tumor bone was completely resected at the region of above lesion 3cm and below lesion 2cm, the below line cut upper the growth plate and 1cm from ankle joint under the guidance of MRI. After removed part of the tumor tissue, tumor bone was dealt with liquid nitrogen for 20 minutes. Finally, the bone was fixed with intramedullary nail and screw for reconstruction. Two months after surgery, the SPECT/CT examination showed bone growth at both distal sides of osteotomy. After surgery 6 months, removed the one screw fixation below line cut. One years after operation, the functional score according to the rating system of the

¹Trung tâm Chấn thương chỉnh hình và Y học thể thao, Hệ thống Y tế Vinmec;

²Khoa Chấn thương chỉnh hình, Trường Đại học sức khỏe VinUni

³Khoa Giải phẫu bệnh, Hệ thống Y tế Vinmec

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Minh Quang

Email: minhquang.hvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Musculoskeletal Tumour Society was 26/30, there was no sign of local recurrence.

Conclusion: Liquid nitrogen for cryotherapy may be a feasible local therapy for large lesion of osteosarcoma in distal tibia.

Keywords: Bone cancer, nitrogen liquid.

I. GIỚI THIỆU

U xương là loại u xương ác tính nguyên phát phổ biến nhất ở trẻ em và thanh thiếu niên. Kể từ khi khái niệm hóa trị liệu hỗ trợ lần đầu tiên được đề xuất vào những năm 1980, tỷ lệ sống sót sau 5 năm của bệnh nhân u xương đã tăng từ dưới 20% lên hơn 60%[1].

Vị trí đầu dưới xương chày có cấu trúc giải phẫu phức tạp gây khó khăn cho phẫu thuật bảo tồn chi, vì vậy trước đây phẫu thuật cắt cụt vẫn được coi là lựa chọn chính của điều trị u xương ác tính ở đầu dưới xương chày, đặc biệt là các khối u kích thước lớn.

Gần đây, với sự phát triển mạnh của kỹ thuật và vật liệu trong phẫu thuật ung thư xương, phẫu thuật bảo tồn chi dần thay thế phẫu thuật cắt cụt.

Phẫu thuật bảo tồn chi giúp bệnh nhân giữ lại được chi thể của mình, từ đó nâng cao chất lượng cuộc sống, cải thiện tâm lý cho người bệnh.

Nguyên tắc của phẫu thuật bảo tồn trong ung thư xương:

- Wide resection: -> Loại bỏ khối u khỏi cơ thể.

- Reconstruction: Tạo hình lại để đạt được chức năng.

Các kỹ thuật khác nhau để tái tạo khiếm khuyết xương và mô mềm sau khi cắt bỏ khối u xương ác tính như:

- Megaprosthesis.

- Ghép xương: Allograft/ autograft; cuống mạch vi phẫu thuật...

- Allograft Prosthesis Composite (APC).

- PEEK Prosthesis Composite (PPC).

Phẫu thuật bảo tồn chi trong điều trị bệnh lý ung thư bằng mảnh ghép xương tự thân sử dụng nitơ lỏng là đưa đoạn xương có chứa khối u xương ngâm trong dung dịch nitơ lỏng làm hạ nhiệt độ đột ngột khối u xuống - 196 độ, tại nhiệt độ này các tế bào ung thư bị tiêu diệt hoàn toàn. Sau đó ghép đoạn xương đó trở lại người bệnh và được cố định bằng hệ thống đinh nẹp vis chuyên dụng (wide resection and retransplantation).

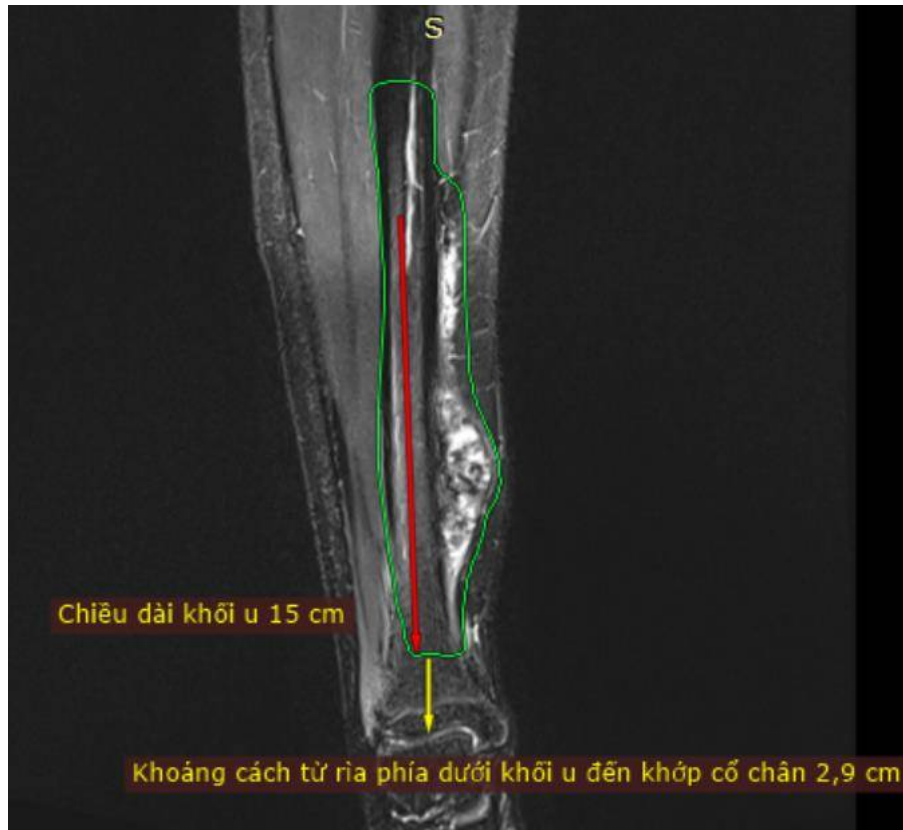
Phương pháp này cung cấp các ưu điểm như bảo tồn chất nền sụn, sự phù hợp về kích thước, hình dạng, thuận lợi cho gắn kết mô mềm như dây chằng, gân, có thể liền xương sinh lý bền vững, xương có thể tăng trưởng tự nhiên trở lại, không đòi hỏi nhu cầu về ngân hàng xương.

II. CA LÂM SÀNG

Một bệnh nhân nam 15 tuổi xuất hiện sưng đau căng chân phải. Bệnh nhân tới bệnh viện kiểm tra phát hiện khối u đầu dưới xương chày phải tháng 5/2021. Được phẫu thuật sinh thiết mở, kết quả: Osteosarcoma. Bệnh nhân được chuyển tới khoa Hóa trị, điều trị 2 đợt hóa chất phác đồ MAP tiền phẫu rồi tiến hành phẫu thuật.

Trên kết quả CT cho thấy khối u đầu dưới xương chày phải phá vỡ vỏ xương, xâm lấn phần mềm xung quanh.

Dựa trên kết quả cộng hưởng từ, ekip phẫu thuật đo đặc tính toán cho thấy khối u đầu dưới xương chày phải dài 15cm, khoảng cách từ rìa dưới khối u tới khớp cổ chân là 2.9cm.



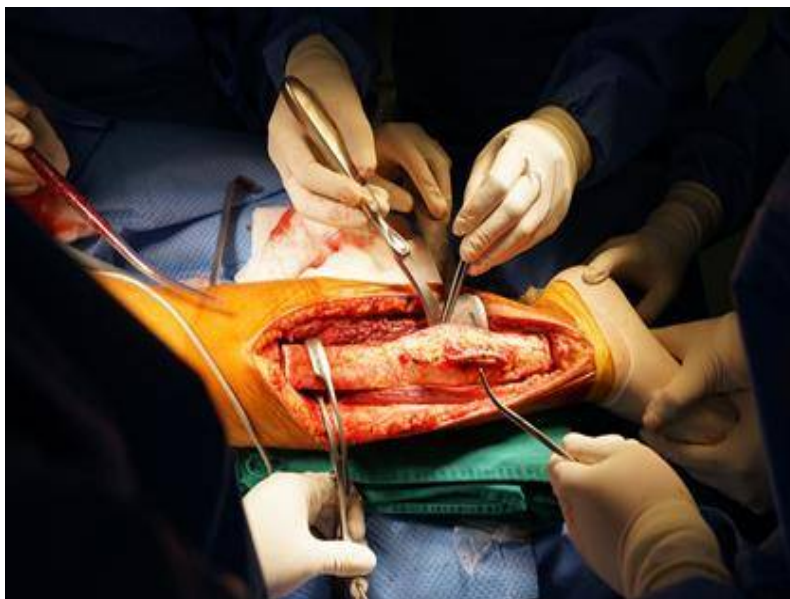
Hình 1. Chiều dài khối u trên film cộng hưởng từ

Từ các thông số đo đạc của khối u, tính toán vị trí cắt xương đảm bảo theo nguyên tắc Wide resection của phẫu thuật các khối u xương ác tính: Diện cắt trên cách bờ trên khối u 3cm, diện cắt dưới cách bờ dưới khối u 2cm. Đặc biệt ekip cố gắng tính toán diện cắt dưới trên sụn phát triển (giúp bảo tồn sụn phát triển của bệnh nhân).



Hình 2. Tính toán diện cắt phía dưới khối u

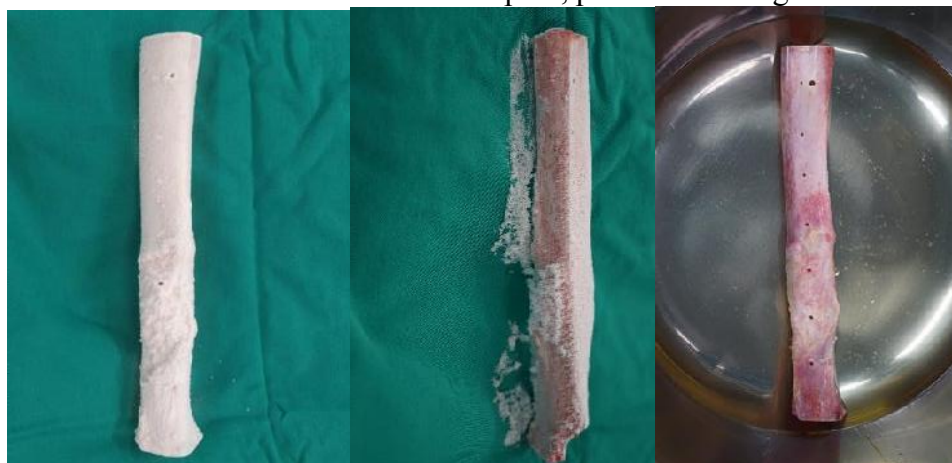
Trong quá trình phẫu thuật, khối u được cắt theo nguyên tắc wide resection “enblock”, đồng thời sinh thiết tức thì diện cắt tủy xương 2 đầu và phần mềm xung quanh đảm bảo âm tính.



Hình 3. Quá trình phẫu thuật cắt bỏ đoạn xương chứa khối u

Đoạn xương chứa khối u sau đó được loại bỏ phần mềm cùng màng xương, tổ chức u bên ngoài, làm sạch tủy xương trong ống tủy và khoan các lỗ trên đoạn xương tránh gãy xương do giãn nở khi xử lý nitơ lỏng.

Sau đó, tiến hành xử lý khối u bằng nitơ lỏng. Đặt đoạn xương chày chứa khối u vào thùng chứa nitơ lỏng, ngâm đoạn xương trong 20 phút. Rã đông ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tiếp tục rửa bằng nước cất ấm trong 15 phút, pha iot 1% để ngăn nhiễm trùng.

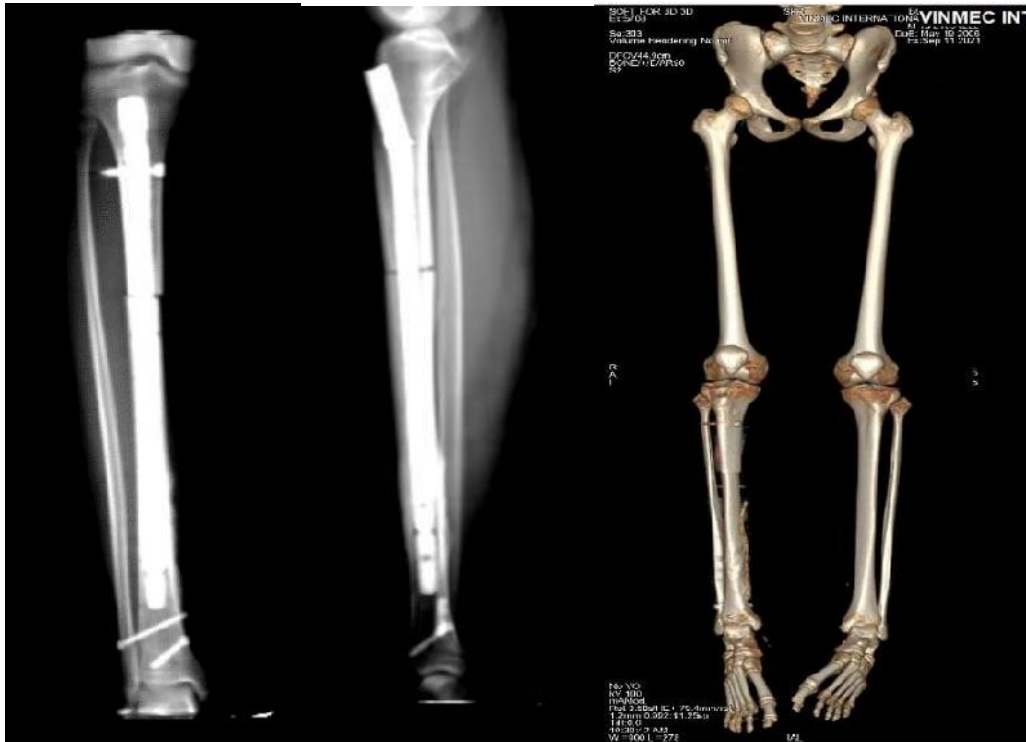


Hình 4. Đoạn xương sau khi được xử lý bằng nitơ lỏng, rã đông ở nhiệt độ phòng

Cuối cùng, đặt đoạn xương chày vào lại cơ thể, cố định đầu trên bằng đinh nội tủy, đầu dưới bằng vít xóp, tăng cường nẹp bột sau mổ.

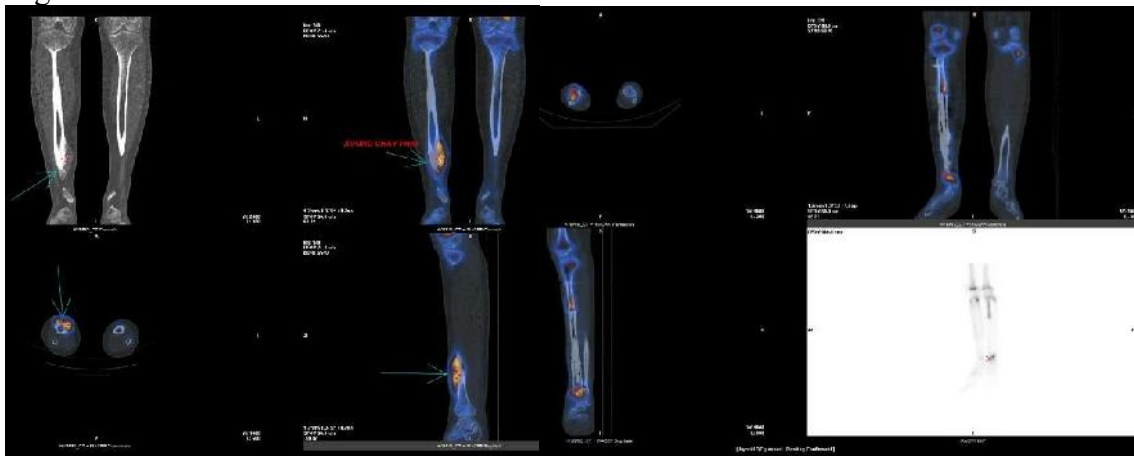
Lâm sàng sau mổ bệnh nhân không tê bì, không yếu liệt cơ, vận động bàn ngón chân tốt, mạch mu chân ống gót bắt rõ, căng chân

nề ít. Kiểm tra trên film XQ sau mổ thấy đoạn xương chứa u được kết hợp xương vững chắc. Bệnh nhân được tập phục hồi chức năng ngay sau đó. Bệnh nhân quay lại điều trị hóa chất và được hẹn tái khám sau 2 tháng ra viện.



Hình 5. Hình ảnh XQ và CT sau phẫu thuật

Sau 2 tháng bệnh nhân tới kiểm tra được chụp film xạ hình xương đánh giá. Trên hình ảnh xạ hình xương cho thấy không còn tín hiệu tăng chuyển hóa (còn u) tại vị trí đoạn xương xử lý bằng nitor lỏng, tăng tín hiệu chuyển hóa tại 2 vị trí diện cắt, thể hiện sự tăng cường liền xương.



Hình 6. Hình ảnh tăng chuyển hóa tại khối u trước mổ (bên trái) và không còn tín hiệu của khối u (bên phải)

Sau 4 tháng bệnh nhân tái khám, bệnh nhân đi lại bằng nạng, vận động khớp cổ chân tốt. Bệnh nhân được phẫu thuật tháo bỏ 1 vít xóp diện cắt xương phía dưới và hướng dẫn tập thể dục chân khi đi lại.



Hình 7. XQ sau phẫu thuật 1 năm

Hiện tại sau 1 năm phẫu thuật, bệnh nhân đi lại không cần nạng, không đau tại vị trí phẫu thuật, không tê bì. Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng không thấy dấu hiệu tái phát hay di căn, diện cắt phía dưới liền chắc, diện cắt trên có cầu can, điểm MSTs 26/30 điểm.



Hình 8. Lâm sàng sau phẫu thuật 1 năm

III. THẢO LUẬN

Với đặc điểm giải phẫu phức tạp của đầu dưới xương chày bao gồm hệ thống dây chằng bên trong, dây chằng chày mác, khớp chày mác dưới, khớp chày sên, hệ thống mạch máu thần kinh dẫn tới mặc dù có nhiều lựa chọn sinh học và phi sinh học khác nhau, nhưng không có kỹ thuật tiêu chuẩn vàng nào để tái tạo sau khi cắt bỏ khối u ác tính ở đầu dưới xương chày.

Các phương pháp tái tạo lại sau khi cắt bỏ khối u đầu dưới xương chày bao gồm tái

tạo không sinh học như khớp kim loại và các phương pháp tái tạo sinh học: Autograft (mảnh ghép xương mác có hoặc không kèm mạch nuôi vi phẫu), allograft, mảnh xương ghép tự thân xử lý bằng nitơ lỏng. Mỗi phương pháp có những ưu nhược điểm khác nhau.

Phương pháp xử lý khối u bằng kỹ thuật nitơ lỏng giúp bảo tồn chất nền, sự phù hợp về kích thước, hình dạng, thuận lợi cho gắn kết mô mềm như dây chằng, gân, có thể liên xương sinh lý bền vững, xương có thể tăng

trưởng tự nhiên trở lại, không đòi hỏi nhu cầu về ngân hàng xương.

Dựa trên film CT và MRI của bệnh nhân, chúng tôi đánh giá chất lượng xương còn tốt, khối u phát triển chủ yếu ở phía màng xương, cấu trúc xương bên trong còn vững chắc, đồng thời khối u cách xa mặt khớp, bảo tồn được sụn khớp, từ đó đưa ra lựa chọn phương pháp xử lý khối u bằng nitor lỏng.

Liệu pháp lạnh được sử dụng đầu tiên ở Hy Lạp thế kỷ XVII cho mục đích điều trị tổn thương da liễu. Kể từ đó, liệu pháp áp lạnh đã được đưa vào các ứng dụng khác trong phẫu thuật thần kinh, phụ khoa và cuối cùng là chỉnh hình. Trong phẫu thuật chỉnh hình, từ những năm 1960 đến 2000 nitor lỏng hiện được sử dụng cho khối u ác tính, lành tính hoặc trung gian.

Cơ chế theo nghiên cứu invitro, invivo của tác giả Yamamoto[1]: Khi đoạn xương chứa khối u được làm đông lạnh tức thì ở nhiệt độ -196 độ C, nước trong các tế bào u tinh thể hóa, trở nên sắc cạnh, làm tổn thương màng tế bào ung thư. Tuy nhiên, các tế bào mô xương vẫn còn giữ lại nước, coenzyme và các chất vô cơ, chất nền tạo xương, tạo điều kiện cho việc liền xương sinh lý sau ghép. Tiêu diệt tế bào u bằng gây thiếu máu cục bộ, nhồi máu do huyết khối của vi tuần hoàn.

Trong nghiên cứu của tác giả Gang Xu[2] trên thỏ bằng phương pháp xử lý xương thỏ với nitor lỏng, kết hợp xương và sinh thiết định kỳ mô bệnh học tại vùng ngâm xương cho thấy: Sau 12 tuần, mô sợi và chất nền xương chưa trưởng thành xâm lấn từ vùng bình thường sang vùng hoại tử. Sau 5 tháng xử lý nitor lỏng, trên mảnh ghép xương tự thân bắt đầu có sự hoạt động của nguyên bào xương và tế bào tạo xương. Sau hơn 1 năm,

tế bào tạo xương và nguyên bào xương phủ đầy mảnh ghép.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc sử dụng kỹ thuật tái tạo với khối u được xử lý bằng nitor lỏng mang lại điểm số chức năng tuyệt vời với điểm MSTs là 26/30 và không có biến chứng (nhiễm trùng hoặc gãy xương), cũng không tái phát cục bộ trong 1 năm theo dõi. So sánh với báo cáo của tác giả Eka Wiratnaya I Gede[3] về 3 trường hợp u đầu dưới xương chày được xử lý bằng nitor lỏng cho điểm số chức năng trung bình 75%, không có biến chứng tái phát sau 3 năm theo dõi. Paholpak và cộng sự[4] đã đánh giá kết quả lâm sàng của khối u xương ác tính nguyên phát tại đầu dưới xương chày được điều trị bằng cách cắt bỏ rộng rãi và tái tạo sau xử lý bằng nitor lỏng. Trong 32 tháng theo dõi, điểm chức năng trung bình là 79%, có 8% tái phát tại chỗ.

Tại thời điểm sau 4 tháng phẫu thuật, chúng tôi chụp film XQ kiểm tra đánh giá cho thấy 2 diện cắt đang bắt đầu liền xương, tiến hành tháo bỏ 1 vít xóp diện cắt phía dưới, hướng dẫn bệnh nhân tập luyện đi lại tăng cường tỷ chân. Sau 1 năm, trên film chụp XQ kiểm tra, diện cắt phía dưới liền tốt, diện cắt phía trên đã có cầu can xương. Về thời gian liền xương, tương tự với các báo cáo khác như của tác giả H. Tsuchiya[5] trung bình 6,7 tháng, tác giả Takeuchi A[6] trung bình 7 tháng.

IV. KẾT LUẬN

Phẫu thuật bảo tồn chi trong điều trị bệnh lý ung thư bằng mảnh ghép xương tự thân sử dụng nitor lỏng tại đầu dưới xương chày là một lựa chọn tuyệt vời so với cắt cụt chi do mang lại kết quả kiểm soát tại chỗ và chức năng tốt mà không có tái phát và di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol*. 1987; 5(1):21-26.
2. Gang Xu, Norio Yamamoto, Takayuki Nojima, Katsuhiko Hayashi, Akihiko Takeuchi, Shinji Miwa, Kentaro Igarashi, Hiroyuki Tsuchiya, The process of bone regeneration from devitalization to revitalization after pedicle freezing with immunohistochemical and histological examination in rabbits, *Cryobiology*, Volume 92, 2020, Pages 130-137, ISSN 0011-2240.
3. Gede EWI, Ida Ayu AA, Setiawan I Gn Y, Aryana Ign W, I Ketut S, I Ketut SK, Putu A. Outcome of bone recycling using liquid nitrogen as bone reconstruction procedure in malignant and recurrent benign aggressive bone tumour of distal tibia: A report of four cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017 May-Aug;25(2):2309499017713940. doi: 10.1177/2309499017713940. PMID: 28639531.
4. Paholpak P, Sirichativapee W, Wisanuyotin T, Kosuwon W, Jeeravipoolvarn P. Clinical results of primary malignant musculoskeletal tumour treated by wide resection and recycling autograft reconstruction using liquid nitrogen. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015; 11(2): 114-120.
5. Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Feb;87(2):218-25. doi: 10.1302/0301-620x.87b2.15325. PMID: 15736747.
6. Takeuchi A, Yamamoto N, Shirai T, Nishida H, Hayashi K, Watanabe K, Miwa S, Tsuchiya H. Successful correction of tibial bone deformity through multiple surgical procedures, liquid nitrogen-pretreated bone tumor autograft, three-dimensional external fixation, and internal fixation in a patient with primary osteosarcoma: a case report. *BMC Surg*. 2015 Dec 7;15:124. doi: 10.1186/s12893-015-0112-3. PMID: 26643043; PMCID: PMC4672513.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DI CĂN XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐƯỢC XẠ HÌNH XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Nguyễn Thành Vinh¹, Nguyễn Huyền Trang¹, Nguyễn Minh Hoàng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư được xạ hình xương tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang trên kết quả xạ hình xương của 36 bệnh nhân ung thư từ tháng 01/02/2022 đến 30/06/2022.

Kết quả: 36 bệnh nhân ung thư gồm 69,4% nam, 30,6% nữ; tập trung chủ yếu độ tuổi 60 - 69 (58,3%). Trong số các nhóm ung thư, ung thư phổi chiếm tỷ lệ cao nhất (27,4%). Di căn xương phân bố chủ yếu ở xương sườn (29,4%), xương cột sống (23,5%).

Kết luận: Xạ hình xương là phương pháp hữu hiệu để phát hiện tổn thương di căn xương ở bệnh nhân ung thư.

Từ khóa: Xạ hình xương, di căn xương, đặc điểm di căn.

SUMMARY

STUDY OF CHARACTERIZES SKELETAL METASTASIS IN CANCER PATIENTS BY BONE SCINTIGRAPHY AT THANH NHAN HOSPITAL

Objective: Describe characterizes of skeletal metastasis in cancaers detected by bone scintigraphy at Thanh Nhan Hospital.

Methods: A cross - sectional retrospective cohort study on bone scintigraphy results of 36 cancar patients from 01/02/2022 to 30/06/2022.

Results: Among 36 cancer patients, 69.4% is male, 30.6% is female; the age is from 60 - 69 years old (58,3%). Among groups of primary cancers, lung cancer has the highest proportion (27.4%). Bone metastases mainly distributed in the ribs (29.4%), spine (23.5%).

Conclusion: Bone scintigraphy is an effective method for screening the skeleton, especially bone metastases.

Keywords: Bone scintigraphy, scintigraphy, metastasis characterizes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư di căn xương có thể xuất hiện từ rất sớm mà không có triệu chứng lâm sàng. Ung thư di căn xương là tình trạng những tế bào ung thư từ ổ nguyên phát di căn đến tổ chức xương làm tổn hại đến cấu trúc của xương. Hệ thống xương là một trong những cơ quan ung thư hay di căn nhất và thường gây ảnh hưởng nhiều nhất đến chất lượng cuộc sống người bệnh, gây đau đớn. Triệu chứng lâm sàng của ung thư di căn xương là đau dữ dội, giảm khả năng vận động, gãy xương do bệnh lý, chèn ép tủy sống... Xương là vị trí ung thư hay di căn đứng hàng thứ ba sau phổi và gan. Di căn xương thường xảy ra ở hầu hết các loại ung thư, bệnh hay gặp ở ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú...[1].

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hoàng

Email: dr.minhhoang0411@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Chẩn đoán ung thư di căn xương phải dựa trên nhiều phương pháp: Thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh... Trong ung thư, xạ hình xương có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng, lập kế hoạch điều trị, theo dõi trong và sau điều trị. Xạ hình xương giúp đánh giá toàn bộ hệ thống xương của cơ thể, cung cấp hình ảnh tổn thương ngay từ giai đoạn sớm[2]. Xạ hình xương là một trong những ứng dụng của chụp phát xạ đơn photon (Single photon emission computer tomography – SPECT) trong chẩn đoán sớm các bệnh lý trên hệ xương, dựa trên nguyên lý các vùng bị tổn thương, hay vùng xương bị phá hủy thường đi kèm với tái tạo xương mà hệ quả là tăng hoạt độ chuyển hóa và quay vòng canxi. Dùng các đồng vị phóng xạ như Tc99m-HMDP có chuyển hóa tương đồng với canxi, chất này sẽ tập trung tại vùng tái tạo với nồng độ cao hơn hẳn so với tổ chức xương bình thường, dẫn tới hoạt độ phóng xạ cao hơn và hình ảnh rõ ràng trên các bộ phận ghi hình[2].

Kỹ thuật xạ hình bằng máy SPECT đã được triển khai tại Bệnh viện Thanh Nhàn. Trong đó xạ hình xương với Tc99m-HMDP được thực hiện cho hầu hết các loại ung thư như một xét nghiệm giúp chẩn đoán di căn sớm và đánh giá đúng giai đoạn bệnh. Chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư được xạ hình

xương tại Bệnh viện Thanh Nhàn” với mục tiêu: Mô tả đặc điểm tổn thương xương phát hiện bằng xạ hình xương trên bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện Thanh Nhàn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân ung thư được xạ hình xương tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 02/2022 đến 06/2022.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu cắt ngang.

Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập thông tin từ kết quả chụp xạ hình xương của 36 bệnh nhân theo bộ câu hỏi được thiết kế sẵn.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được thống kê bằng phần mềm EXCEL và phân tích bằng SPSS 20.0.

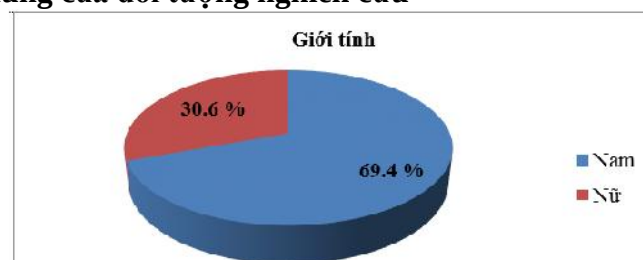
2.4. Đạo đức nghiên cứu: Thông tin của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

2.5. Kỹ thuật chụp xạ hình xương

- Thiết bị: Máy gamma.
- Dược chất phóng xạ: Technetium-99m-hydroxymethylene disphosphanate (Tc99m-HMDP).
- Liều dược chất phóng xạ: 15 - 20mCi/bệnh nhân tiêm tĩnh mạch. Ghi hình vào thời điểm 3 - 4 giờ sau tiêm.
- Quá trình thực hiện: Chuẩn bị bệnh nhân, tiêm dược chất phóng xạ, sau 3 giờ thực hiện chụp.

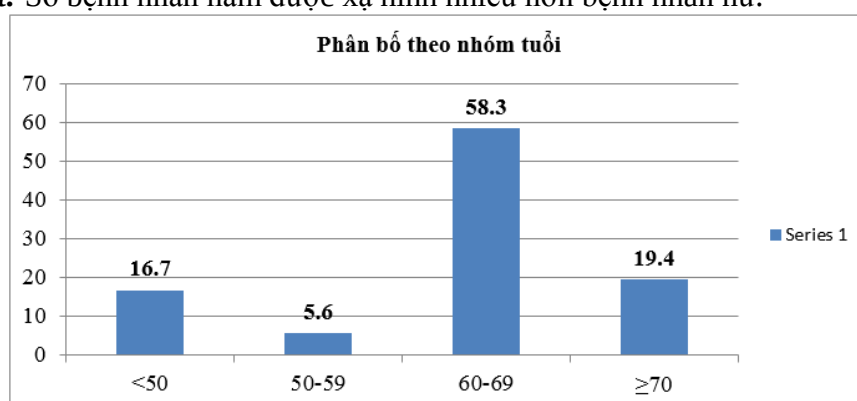
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu



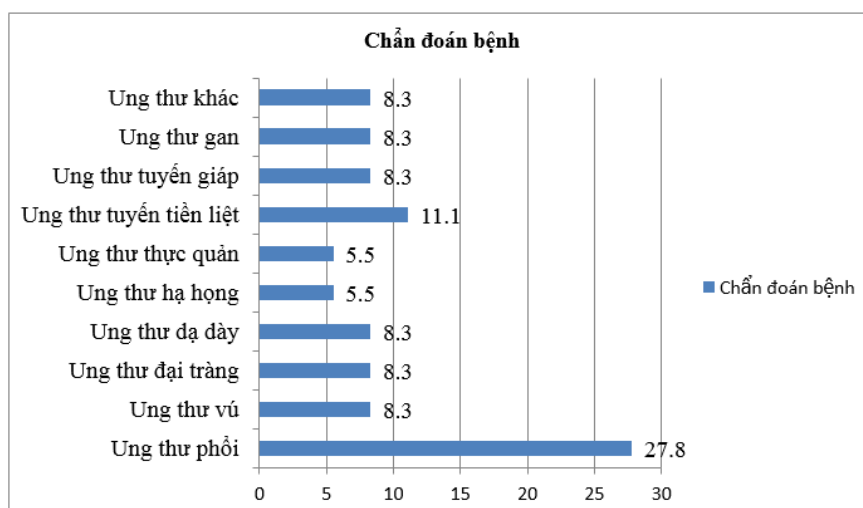
Biểu đồ 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới tính

Nhận xét: Số bệnh nhân nam được xạ hình nhiều hơn bệnh nhân nữ.



Biểu đồ 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo độ tuổi

Nhận xét: Nhóm tuổi 60 - 69 chiếm đa số (58,3%). Nhóm tuổi ít gặp nhất là < 50 tuổi (16,7%). Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $55,6 \pm 10,5$. Tuổi lớn nhất: 87, nhỏ nhất 41 tuổi.



Biểu đồ 3. Chẩn đoán bệnh của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Loại ung thư phổ biến nhất là ung thư phổi (27,8%), ung thư tuyến tiền liệt (11,1%). Các ung thư đường tiêu hóa chiếm tỷ lệ ít hơn.

3.2. Kết quả xạ hình xương

Bảng 1. Tỷ lệ phát hiện tổn thương

Loại ung thư	Tổng số (N)	Số BN có di căn	Tỷ lệ di căn (%)
Ung thư phổi	10	7	70,0
Vú	3	2	66,7
Đại tràng	3	1	33,3
Dạ dày	3	1	33,3
Hạ họng thanh quản	2	1	50,0
Thực quản	2	1	50,0
Tuyến tiền liệt	4	2	50,0
Tuyến giáp	3	0	0
Gan	3	2	66,7
Ung thư khác	3	0	0
Tổng	36	17	47,2

Nhận xét: Di căn xương hay gặp nhất ở ung thư phổi (70,0%), ung thư vú, ung thư gan. Các loại ung thư gây di căn xương với tỷ lệ thấp là ung thư dạ dày, đại tràng, ung thư tuyến giáp.

Bảng 2. Phân bố vị trí di căn xương trên xạ hình xương

Vị trí	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Xương sườn	5	29,4
Xương bả vai	1	5,9
Xương cẳng chân	2	11,8
Xương cẳng tay	1	5,9
Xương cột sống	4	23,5
Xương sọ	3	17,6
Ngành ngòi mu	1	5,9

Nhận xét: Các vị trí di căn hay gặp nhất là xương sườn (29,4%), xương cột sống (23,5%). Vị trí di căn ít gặp là xương cẳng tay, xương bả vai (5,9%).

Bảng 3. Tỷ lệ di căn đơn ổ, đa ổ

Tỷ lệ di căn	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đơn ổ	6	35,3
Đa ổ	11	64,7

Nhận xét: Trong số 17 bệnh nhân di căn, đa số bệnh nhân di căn xương đa ổ (64,7%).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đánh giá tổn thương trên xạ hình xương của 36 bệnh nhân từ tháng 02/2022 đến tháng 06/2022 tại Bệnh viện Thanh Nhàn cho thấy nam giới chiếm đa số (69,4%), nữ giới chiếm tỷ lệ ít hơn (30,6%). Nhóm tuổi 60 - 69 chiếm đầu số (58,3%). Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $55,6 \pm 10,5$, đây cũng là nhóm tuổi hay mắc bệnh ung thư. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Dabbagh Kakhki và cộng sự (2015) khi nghiên cứu kết quả xạ hình xương của 160 bệnh nhân ung thư có độ tuổi nghiên cứu trung bình là $55,7 \pm 14,1$ [3]; bệnh nhân chủ yếu tập trung nhóm tuổi 50 - 59. Nghiên cứu của M.A. Wani và cộng sự cũng chỉ ra phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 50 - 70 tuổi, chiếm tỷ lệ 45,2%[4].

Trong số các bệnh nhân ung thư được xạ hình xương, phổ biến nhất là ung thư phổi (27,8%), ung thư tuyến tiền liệt (11,1%). Các loại ung thư khác như ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư gan chiếm tỷ lệ ít hơn. Nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa có tỷ lệ phân bố các loại ung thư có sự khác biệt, ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất (20,7%)[5]. Có thể giải thích sự khác biệt này là do thời điểm nghiên cứu khác nhau, do đặc điểm dịch tễ bệnh ung thư tại thời điểm nghiên cứu có sự khác biệt.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 17/36 bệnh nhân phát hiện di căn xương (47,2%). Tỷ lệ phát hiện di căn xương khá cao, có thể giải thích được bởi nhiều bệnh nhân phát

hiện bệnh ở giai đoạn muộn. Tỷ lệ phát hiện di căn xương cao nhất ở bệnh nhân ung thư phổi, có đến 70,0% bệnh nhân ung thư phổi di căn xương. Tỷ lệ của chúng tôi gần tương đồng với với nghiên cứu của Jaukovic và cộng sự là 57%.

Nghiên cứu phát hiện di căn xương ở 66,7% bệnh nhân ung thư vú, 50% ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. Đây là các bệnh ung thư thường gặp di căn xương. Tỷ lệ di căn xương ít gặp hơn trong các bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa: Ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày. Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa, kết quả di căn xương thấp ở nhóm bệnh nhân này[5]. Theo Nguyễn Danh Thanh nghiên cứu xạ hình xương ở Bệnh viện 103, tỷ lệ ung thư đại trực tràng ở mức thấp (12,9%). Số lượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp phát hiện di căn xương trong nghiên cứu của chúng tôi thấp, có thể giải thích do số lượng mẫu bệnh nhân ung thư tuyến giáp làm xạ hình xương ít[6].

Đánh giá vị trí di căn xương trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy vị trí di căn xương nhiều nhất gặp ở xương sườn 29,4%, xương cột sống 23,5%. Nghiên cứu của tác giả Kakhki và cộng sự cũng cho kết quả tương tự, xương cột sống 18,8%, xương sườn 14,4%. Các vị trí di căn ít gặp là xương cẳng tay, xương bả vai...[7].

Trong số 16 bệnh nhân được xạ hình xương phát hiện di căn, có 11/16 bệnh nhân có di căn đa ổ. Hầu hết các bệnh nhân phát hiện giai đoạn muộn, di căn nhiều nơi.

V. KẾT LUẬN

Xạ hình xương là phương pháp hữu hiệu để phát hiện di căn xương. Nghiên cứu kết quả xạ hình xương bằng Tc99m-HMDP của 36 bệnh nhân ung thư được xạ hình xương tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ 01/03/2022 đến 30/06/2022 cho thấy:

58,3% bệnh nhân được chỉ định xạ hình ở độ tuổi 60 - 69; nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn (69.4%).

Loại ung thư hay gặp di căn xương là ung thư phổi (27,8%). Trong số 36 bệnh nhân xạ hình, tỷ lệ phát hiện di căn là 47,2%.

Vị trí di căn hay gặp là xương sườn, xương cột sống, trong đó di căn đa ổ chiếm tỷ lệ nhiều hơn (64,7%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Coleman R.E** (2001), Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies, *Cancer Treat Rev*, 27(3), 165- 176.
2. **Savelli G, et al** (2001), Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions, *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(1): 27.
3. **Kakhki V.R.D et al** (2013), Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors, *Nuclear Medicine Review*, 16(2): 66: 69.
4. **M.A. Wani** (2014), Cancer trends in Kashmir Common types, site incidence and demographic profiles: National Cancer Registry 2000-2012, *Indian Journal of Cancer*, 55(2), 133-137.
5. **Mai Trọng Khoa** (2010), Ứng dụng kỹ thuật xạ hình SPECT tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu bệnh viện Bạch Mai, <https://ungthubachmai.com.vn/ao-to/item/1351>.
6. **Nguyễn Danh Thanh, Nguyễn Kim Lư** (2010), Xạ hình 99mTc-MDP phát hiện ở bệnh nhân ung thư điều trị tại khoa Y học hạt nhân Bệnh viện 103.
7. **Kakhki V.R.D, Anvari K, Sadeghi R và cộng sự** (2013), Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors, *Nuclear Medicine Review*, 16(2), 66-69.

NHÂN 3 TRƯỜNG HỢP BỆNH SỢI? (FIBROMATOSIS)

Văn Tàn¹, Trần Công Quyền¹,
Nguyễn Văn Việt Thành¹ và CS¹

TÓM TẮT

2 thiếu niên, 16 tuổi, học sinh lớp 10, 1 phụ nữ trẻ 29 tuổi đều bị bệnh sợi (Fibromatosis) trong thời gian 10 năm gặp ở BV chúng tôi. Sau đây là tóm lược các bệnh án.

Trường hợp 1: Thiếu niên 16 tuổi, khỏe mạnh, cách 4 tháng, thấy tê chân phải và lớn dần, lại có khối u thành bụng. Chụp CT thấy khối u hố chậu bên phải, khá lớn.

Khám tại BV Bình Dân, thấy khối chắc ở thành bụng bên phải. Xem hình CT cũng như vậy, Là khối u sau phúc mạc.

Mổ bụng đường giữa dưới rốn, bóc tách khối u, lấy gần hết đến 90% (BS Quyền). Sau mổ, mô bướu là bệnh sợi (GS Trung). Ngày 10/12/2019, khoa Ung Bướu thấy u diễn tiến rất nhanh, nên gọi lại cho khoa TQ3. Quyết định mổ lại 14/12/2019 (GS Tàn). Lần này mổ lấy khối u và nối tĩnh mạch trái - phải. Cả khối cân nặng khoảng 1 ký. Kiểm tra bàng quang, niệu đạo, không thấy xì.

Sau mổ lần 2, chân bớt phù và mềm, 12 ngày sau cho bệnh về (25/12/2019), 10 ngày sau (5/01/2020) tái khám và chụp CT vùng chậu. Thấy khối u sót một ít sau xương mu và thành bụng, không triệu chứng. Cho về, kê đơn thuốc chống viêm và tái khám sau 1 tháng. Cho đi học.

Tái khám sau 1 năm (12/2021), khối u lớn lên ở thành bụng phải và bên phải, đề nghị mổ lại

nhưng người nhà chưa đồng ý. Bệnh nhân tái khám tháng 8/2022, tình trạng như cũ.

Trường hợp 2: Thiếu niên 15 tuổi, bị khối u ở bên phải. Đến khám BV Bình Dân thấy chèn ép niệu quản phải gây thận ứ nước độ 2, và chèn ép động mạch chậu ngoài phải ngày 29/9/2011.

Mổ lần 1: Mổ bụng cắt bỏ bướu (GS Tàn), cầm niệu quản vào bàng quang, đặt JJ (GS Chuyên). Xuất viện 28/9/2011. Mô bướu: Kết luận tăng sản sợi lành tính. (Fibromatosis) (22/09/2011: GS Trung).

Lần 2: U hố chậu phải, đã mổ bụng 1 tháng, đặt JJ. Cắt bỏ gần hết khối u, dẫn lưu. Cắt ruột thừa. Cắt ruột non nhiều chỗ rách thanh mạc 28/10/2011, xuất viện 8/11/2011 (GS Tàn, BS Quyền).

Lần 3: Bướu tái phát rất lớn, chèn ép động mạch chậu ngoài và niệu quản phải. Mổ lại, cắt bướu, nối động mạch chậu ngoài, nối lại niệu quản - bàng quang.

Bệnh nhân tái khám nhiều lần vì thận ứ nước ngày càng nhiều, cuối cùng, đặt stent kim loại cách đây 4 tháng, thận đã ứ nước độ III (GS Vinh). Nay bệnh nhân (BN) đã đi làm, khỏe, không thấy bướu rõ. Cấp giấy hẹn chụp UIV, tái khám 18/9/2022: Tình trạng chung: Lên 5 ký, không có triệu chứng gì, khối u không sờ được, không đau bụng. Hình ảnh: khối u 50 x 42mm ở vùng chậu phải, có stent kim loại trong niệu quản, thận còn ứ nước độ III. So với hình CT trước 1 năm thì khối u nhỏ lại. Khám lần đầu đến giờ, BN không dùng bất cứ thuốc gì.

Trường hợp 3: Trần Thị Mỹ L, phụ nữ trẻ, sinh 1991, bị bệnh từ tháng 8 năm 2017. U thành bụng, mổ ở BV Triều An, sinh thiết u. Mô bướu là bệnh sợi (fibrosis). 1 tháng sau, u lớn nhanh,

¹Bệnh viện Bình Dân

Chịu trách nhiệm chính: Văn Tàn

Email: hoinghibvbd@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

chuyển BV Ung Bướu, không điều trị gì, BN về. Hơn 2 năm sau, BN bị suy thận cấp. Mô bướu: Là bệnh xơ (fibromatosis).

Bàn luận: Là 3 bệnh, u hố chậu phải, có 1 TH kèm theo thận ứ nước độ 2, chưa có triệu chứng suy thận. Lâm sàng không có bệnh kết hợp như hội chứng Gardner. Xét nghiệm không có gì đặc biệt như IgG4. Mô bướu là bệnh xơ. Điều trị chính là mổ cắt bướu và cắt nối niệu quản và đặt stent để giải áp thận. Không có điều trị gọi là đặc hiệu như ung thư.

Kết luận: Bệnh nhân được theo dõi đến nay, 2 trường hợp vẫn còn khỏe, 1 đi học và 1 đi làm, 1 phụ nữ thì bị suy thận vì mổ không lấy được khối u.

Từ khóa: Bệnh sợi? (Fibromatosis).

SUMMARY

3 CASES OF FIBROMATOSIS

The first case: An adolescent, 16 year old, good general state, about 6 months, paresthesia and bigger of the right thigh. He goes to BD hospital, the doctors examine him and a CT show it is a right pelvic tumor, and permit him to stay in hospital to operate. A retroperitoneal tumor which compresses the iliac vein and superficial nerve with big and hard right thigh. We operate him on 15/10/2019.

Dr Quyen operates and removed about 90% tumor. After operation, The tissue diagnosis is fibromatosis. We have to sent him to oncol department to treat.

On 10/12/2019, the tumor increase very fast. Prof Tan make the preop data and reoperate 14/12/2019.

We remove all most tumor and anastomose the left saphene vein to the right one, because the right profound iliac vein is totally obstructed. We have to reexamine the bladder and the bilateral ureter, no wound.

We continue to dissect the left azygos vein and the right vein. We draw the left vein through the retropubic tunnel to the right vein and anastomose them end to end. We close the abdomen and the 2 anterior cutaneous of 2 thighs.

After the second operation, the abdomen and the right thigh decrease edema and soft. 15 days (25/12/2019), patient is out. 5/01/2020, patient come back and a CT of the pelvis. There are small tumor of the retropubis and a small tumor of the abdominal incision, but no symptoms. Prescription: An antiinflammatory drugs, and Calcium, per os. Patient come back on 12.2021, the tumor is bigger, we propose reoperation, but his mother refuse. Patient come back on 8/2022. The general state good the tumor seem bigger.

The second case: An adolescent 15 year, have tumor at the right iliac region. Admitted at Binh Dan Hospital 29/9/2011 with right hydronephritis 2, and compress the superficial iliac artery.

First operation: Remove the tumor (Prof Tan), Implantation of right ureter to bladder, JJ in place (Prof Chuyen). Out of hospital 28/9/2011. Tissue diagnosis: Fibromatosis (22/09/ 2011: Prof Trung).

Second operation: Recurrent tumor, remove the tumor with the terminal ileon 28/10/2011, Out of hospital 8/11/2011 (Prof Tan, Dr Quyen).

Third operation: Tumor increase very fast and compress the iliac artery and right ureter. We operate to remove the tumor and anastomose the iliac artery and the ureter with stent inside.

He reexamine many times because of hydronephrosis due to JJ stent, at last, a metallic stent is insecte 4 month ago, the right kidney is still good with hydronephrosis III (Prof Vinh). Now, good general state, we can't see the tumor. The next UIV is practice, patient re examine on 18.9/2022, the tumor seem smaller and the

general state better, with 5kg gain, no symptom. The CT measure the tumor 2mm 50 x 4mm.

The third case: Tran Thi My L, 1991, Tumor of pelvis since 8/ 2017. Operate at Trieu An hospital, only biopsy. Tissue diagnosis fibrosis. One month after, the tumor increase volume, so transfer to Oncology Hospital, no treatment specific. Patient out of hospital. Since 2 years. a biopsy trasureteral. The tissue diagnosis: fibromatosis; Transfere to BD hospital because renal failure. The UIV show the left renal atrophy, the right renal hydronephrosis. We place JJ in the right ureter and drainage of the abdomen because big ascite and asphyxis. Re examine 26/12/2019, deliterious state. Patient requirre go back home.

Discussion: So the first case, since 3 months ago, patient has the right thigh bigger than the left and right pelvis tumor. The second case, sine 10 years ago, have had a tumor on the right pelvis which compress the ureter and the superficial artery, The thirst case, since 3 years ago, patient have had a pelvic tumor in the right side which compress the right ureter that the kidney become hydronephrosis and the tumor reccur bigger, with adominal ascite. Any case have Gardner's syndrome. On labo data, there is no IgG4, On tissue diagnosis: mimic fibromatosis (also known as fibromatosis or aggressive fibromatosis or dermoid type fibromatosis).

Conclusion: They are follow up, until know. Besides the surgery, they dont's receive any drugs as anticancereux and radiotherapy.

Keyword: 3 cases of fibromatosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Là trường hợp hiếm gặp, trong 10 năm, chúng tôi chỉ gặp 3 trường hợp, nhưng có thể có nhiều hơn, vì ở các nơi khác. Gọi là aggressive fibromatosis, Việt Nam gọi là

bệnh sợi, rất là lạ đối với chúng tôi vì nói là bệnh thì phải có nguyên nhân, có lâm sàng, cận lâm sàng, có định bệnh, có phương pháp điều trị và kết quả. Ở đây, là một vùng xơ hóa, không rõ nguyên nhân, lại nằm rất nhiều chỗ, gây chèn ép, lâm sàng, cận lâm sàng không nhất định, diễn tiến rất bất thường, định bệnh thì không rõ, điều trị thì không có phương pháp, trừ mổ, nhưng mổ cũng không hết. Sau đây, chúng tôi xin nêu lên 3 trường hợp:

TRƯỜNG HỢP 1: Hình Vũ Gi, 2004, BA 2019/25626, thị trấn Tri Tôn, huyện Tri Tôn, An Giang. Học trung học, khỏe mạnh. Nhập viện (NV) vì trĩ nội và tê.

- Khởi đầu hơn 6 tháng, ban đầu bệnh nhân thấy tê trĩ phải và sưng dần nhưng không biết có u chèn ép. Ngoài ra không có triệu chứng gì về tiết niệu, về tiêu hóa, chỉ một ít hội chứng thần kinh ngoại biên.

- Đến khám BV Chợ Rẫy lần thứ nhất, chỉ có siêu âm, người ta chỉ cho biết là bệnh mạch máu, lần 2 đến khám lại, người ta cũng làm siêu âm và cũng cho biết là bệnh tĩnh mạch.

- Sau đó đến khám tại BV Bình Dân, ở đây có làm CT thấy có u hạ vị nên chuyển đến khoa TQ3, với định bệnh là u sau phúc mạc, chèn ép tĩnh mạch trĩ, chậu phải gây sưng trĩ phải.

- Quyết định mổ lần đầu (BS Quyền): Mổ bụng 15/10/2019, chỉ lấy được 1 phần bướu, chân vẫn sưng rồi chuyển khoa Ung Bướu. Khoa cho bệnh nhân về, tái khám sau 1 tháng. Khi tái khám, thấy khối u diễn tiến rất nhanh. Ngày 11/11/2019, trên vết sẹo, có khối u cứng, khoa cho chụp hình CT, thấy còn bướu nên chuyển lại khoa TQ3. Ở đây, các BS thăm bệnh.

- Nhìn thấy trĩ phải lớn hơn trĩ trái, khoảng 10/8, sờ thấy cứng vừa phải, không

đau, mạch bẹn 2 bên bình thường, có một số tĩnh mạch nổi, gõ thấy mô đặc, nghe không có âm thổi.

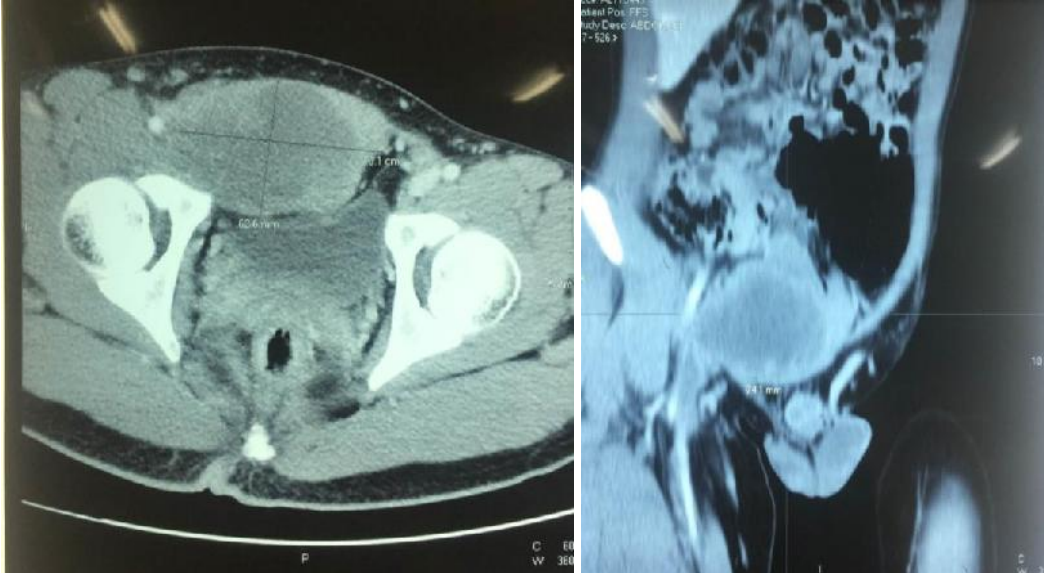
- Khám bụng: Ngoài sẹo mổ, giữa dưới rốn, thấy thành bụng bên phải nổi lên dạng khối u, sờ thấy cứng, không đau, giới hạn không rõ, nằm sâu dưới thành bụng từ vùng rốn đến xương mu, không di động, gõ có tiếng mô đặc, nghe không thấy tiếng mạch.

- Xét nghiệm: Gan, thận, tiểu đường ngày 11 tháng 10, 2019: không thấy bất thường. Dấu hiệu bướu ác, không có: CA 19.9 < 2U/l, CEA 0,5ng/ml, và nhiễm siêu vi B, không có: HbsAg âm tính. CT máu bình

thường; nước tiểu bình thường. Soi đại tràng: Bình thường (11/10/2019). Xquang ngực: Bình thường (10/10/2019).

- SA ngày 21 tháng 10: Thận không ứ nước. vùng hạ vị có cấu trúc echo hỗn hợp, thể tích 103 x 66 x 69mm, theo dõi u hạ vị (BS Quỳnh).

- CT bụng ngày 9 tháng 10; thấy khối choán chỗ vùng hạ vị, chủ yếu thành bụng, 111 x 62 x 74mm, không ngấm cản quang, nghi nhiều đến khối tụ máu, phân biệt u lành tính. Động mạch không thấy tổn thương (CT A) 9/10/2019 nhưng nhìn kỹ có thể động mạch chậu trong 2 bên đều bị gián đoạn.



Hình Vũ Gi. U vùng chậu phải, sau phúc mạc

PT lần thứ nhất, 15/10/2019, cắt khối u 90% (BS Quyền). Cuộc mổ vất vả vì khối u không giới hạn nên chảy máu, mất hơn 2 giờ. Sau mổ, bệnh nhân không thấy bớt.

- Siêu âm ổ bụng, ổ bụng dịch vùng hạ vị 2 bên. 11/11/2019.

- CT mạch máu 11/11.2019: Động mạch chậu phải một số nhánh bị đứt?. Trong cơ thẳng bụng bên phải, dưới rốn, ngay bờ trên xương mu, có xuất huyết bên trong, chèn ép/xâm lấn tĩnh mạch chậu ngoài, huyết khối

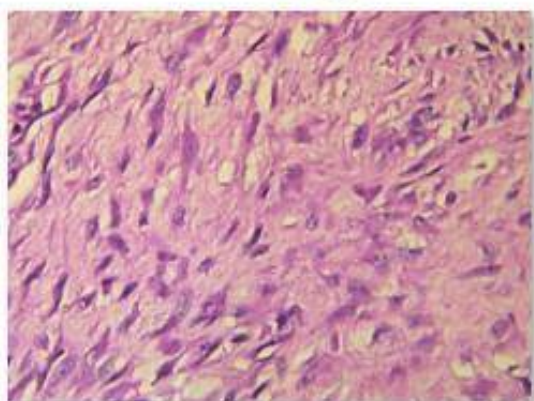
hoàn toàn tĩnh mạch chậu ngoài - đùi phải, thâm nhiễm mô mỡ kèm dày phúc mạc thành lân cận. Nhiều hạch 2 bên (BS Phong).

- Chụp CT ngực không cản quang: 11/11/2019: Không tổn thương di căn trên nhu mô phổi 2 bên (BS Phong). Tĩnh mạch, huyết khối tắc không hoàn toàn tĩnh mạch đùi chung phải, đoạn 1/3 trên đến chỗ hợp lưu tĩnh mạch hiển lớn phải, vài hạch vùng bẹn 2 bên 22/11/2019. GPB: Bệnh sợi (Fibromatosis), (GS Trung). Hóa mô miễn

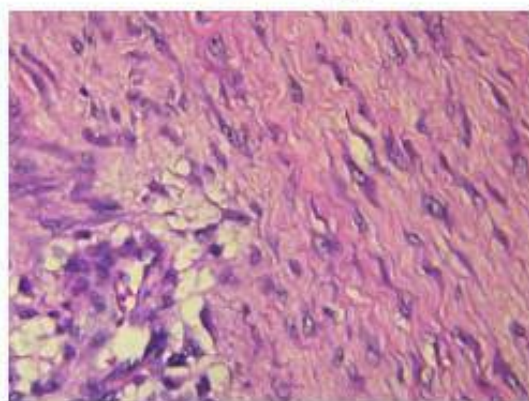
dịch 27/11/2019: Phù hợp bệnh xơ, chưa loại trừ u nguyên bào sợi cơ viêm.

- Siêu âm doppler, tim bình thường (5/12/2019). Siêu âm doppler tĩnh mạch chậu, huyết khối gây tắc hoàn toàn từ tĩnh mạch đùi chung phải đến tĩnh mạch chậu ngoài phải, chậu chung phải, khối choán chỗ vùng thành bụng giữa lệch phải hạ vị, dưới

rốn 70mm đến bờ trên khớp mu, Tổn thương: 68 x 43 x 75mm, đậm độ hỗn hợp, nghi do u hoại tử xuất huyết, khối tụ máu hỗn hợp 9/12/2019 (BS Quang). Siêu âm: Tụ dịch, thâm nhiễm mở vùng hố chậu (13/12/2019). Siêu âm tĩnh mạch 14/12/2019) thấy tĩnh mạch chậu phải bị nghẹt hoàn toàn.



126887 x400 (2)



126887 x400 (3)

Mô bướu, hóa mô miễn dịch Hình Vũ Gi: Fibromatosis (GS Trung)

PT lần thứ 2: 14/12/2019; vì u diễn tiến nên quyết định mổ cắt khối u, nối tĩnh mạch để điều trị phù đùi và tê da. Mổ khó vì khối u diễn tiến nên phẫu thuật có thể gây biến chứng (GS Văn Tàn). Vào bụng qua đường mổ cũ mở rộng, rạch da chảy máu nhiều, mô cứng, không thể đi đường thẳng, phải tách phúc mạc gần rốn rồi đi xuống đến xương mu. Gỡ ruột dính mỡ chài. Vì khối u ở 2 bên thành bụng, nhiều nhất bên phải. Quyết định, cắt u từng bên, bóc tách rất khó vì chảy máu nhiều, mô lại cứng nhưng cũng lấy gần hết mô cứng, thành 2 khối, khối thứ ba lớn nhất là sau xương mu, trước bàng quang. Kiểm tra niệu quản và bàng quang, không thấy dò.

Bộc lộ tĩnh mạch phải và trái, cắt ngang các tĩnh mạch nông Azygos trái 12cm và tĩnh

mạch phải dài 10cm. Làm đường luồn dưới da trước xương mu. Luồn tĩnh mạch trái qua phải rồi nối tĩnh mạch trái và phải. Đóng bụng và da 2 bên đùi. Hậu phẫu: Bình thường, bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn, muốn đi. Qua ngày 3 hậu phẫu cho bệnh nhân đi. Chụp bụng bình thường 17/12/2019.

Diễn tiến: Đùi phải nhỏ bớt, cằn, tiểu bình thường, xuất viện (XV) 23/12/2019. Có thể đi học. 5/01/2020 tái khám và chụp CT vùng chậu. CT thấy khối u sót nhỏ ở sau xương mu và thành bụng, nhưng không có triệu chứng. Vùng trước đùi trái sờ nắn thấy mềm như bình thường. Cho về, kê đơn là thuốc chống viêm và tái khám sau 1 tháng, khối u lớn lên, nhưng không triệu chứng..

Tái khám sau 1 năm, khối u lớn khá nhiều, chúng tôi đề nghị mổ lại, nhưng bà mẹ từ chối.



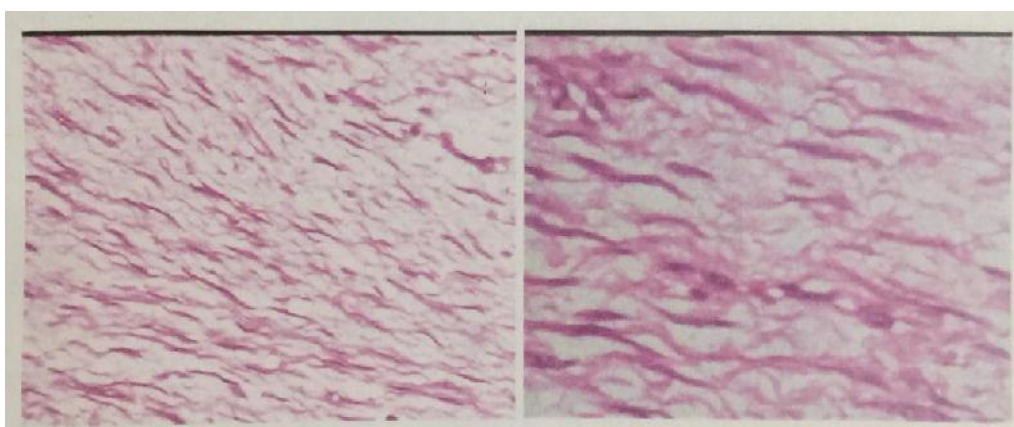
Vết mổ bụng và 2 đùi. Hình Vũ Gi, 2004. BA 2019/25626

Tái khám lần 3, 2 năm sau 8/2022, khối u lớn lên, tổng trạng tốt, bệnh nhân không đau.

Trường hợp 2: Tạ Duy Kh, sinh 1995, 53/4B Bùi Thị Xuân, quận TB, TP. HCM. NV vì khối u hố chậu phải, chèn ép niệu quản (NQ) phải gây thận phải ứ nước độ 2, chèn ép động mạch (ĐM) chậu ngoài phải. NV ngày 29/9/2011. Số BA 211/17500.

Mổ lần 1: Bướu vùng chậu phải, chèn ép NQ phải, gây thận ứ nước độ 2, chèn ép ĐM

chậu ngoài. Phẫu thuật mổ bụng cắt bỏ bướu (GS Tần), cầm NQ vào BQ theo PP Hutch, đặt JJ. XV 28/9/2011 (GS Chuyên). Mô bướu: Mô u cấu tạo bởi các tế bào sợi tăng sản lành tính với nhiều chất sợi. Các tế bào này xếp thành bó theo nhiều hướng khác nhau. Kết luận tăng sản sợi lành tính, bệnh sợi lành (Fibromatosis) (22/09, 2011: GS Trung).



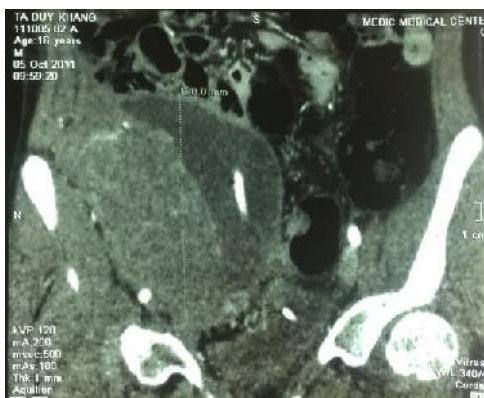
Tạ Duy Kh, Mô bướu: Hóa mô miễn dịch fibromatosis (GS Trung)

Mổ lần 2: U hố chậu phải, đã mổ bụng 1 tháng, đặt JJ. Mổ bụng, cắt bỏ gần hết khối u, dẫn lưu. Cắt ruột thừa. Cắt ruột non nhiều chỗ rách thanh mạc 28/10/2011, XV 8/11/2011 (GS Tần, BS Quyền). Lần 3 và 4: Còn JJ niệu quản phải, u sau phúc mạc. Rút JJ. Đặt guide wire lên miệng niệu quản, không được. ngưng thủ thuật. còn JJ (5/12/2011), XV 8/12/2011 (GS Chuyên). Hẹp NQ phải, bứu vùng chậu phải: Soi BQ: Lỗ niệu quản hẹp bít, không thấy đường vào. Ngưng thủ thuật. 21/3/2012 - 24/3/2012 (GS Chuyên).

Mổ lần 5: U sau phúc mạc vùng hố chậu phải tái phát 70 x 70 x 120mm, có ổ tụ dịch bên trong kích thước 55 x 50 x 100mm, dính thành bụng, chèn ép manh tràng, bàng quang và động mạch chậu phải, thận phải còn ứ nước độ 2. Đã cầm lại niệu quản phải. Phẫu thuật mổ bụng cắt bỏ khối u, Nối ĐM chậu, Nối NQ - BD 6/7/2012, XV 31/7/2012 (GS Văn Tần, BS Quyền, GS Chuyên). Lần 6, 7: Nội soi BQ: rút JJ không được, thận ứ nước độ 2 11/3/2013, XV 13/3/2013 (GS Chuyên). Hẹn NV lại. Bứu vùng chậu P tái phát, chèn ép NQ phải. Soi BQ 21/3/2013, XV 24/3/2013 (GS Chuyên).



Hình 1

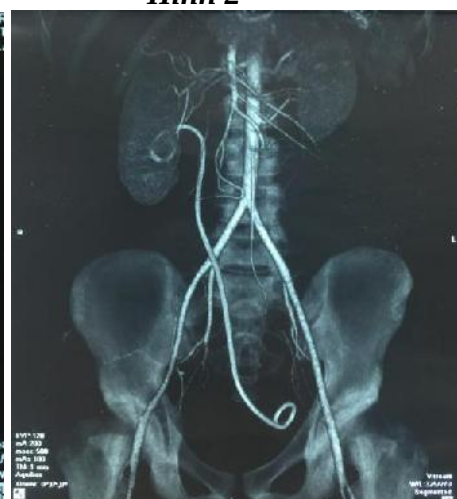


Hình 2



Hình 3

Khối u lớn tái phát vùng chậu phải,



Hình 4

ĐM chậu ngoài bị chèn ép

Mổ lần 5: U hố chậu phải hình 1 và 2; hình 3; thận phải ứ nước, hình 4: ĐM chậu ngoài bị chèn ép.

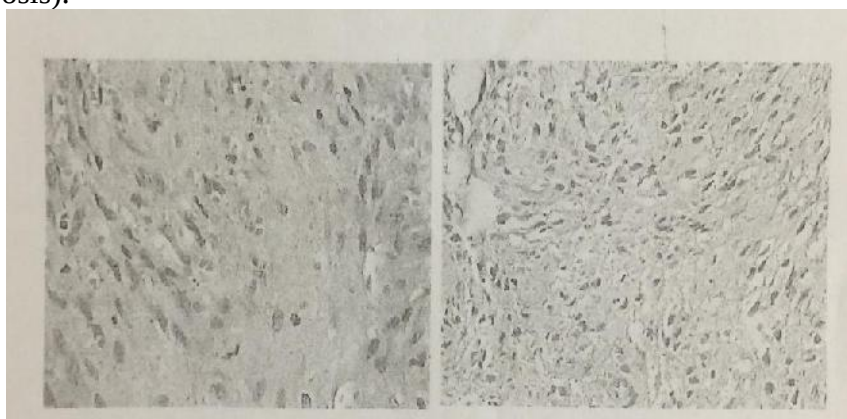
Lần 7: Đặt stent kim loại cách đây 4 tháng (GS Vinh, Phòng khám Medic), thận ứ nước độ III, đã bớt đau. 7h15, BN đến tái khám, dáng khỏe, đi lại bình thường, không thấy bướng rở, thận phải khá lớn, ứ nước, đã

đặt stent kim loại. Cấp giấy hẹn chụp UIV, có phim thì tái khám. BN không dùng bất cứ thuốc gì. Tái khám 18/9/2022. Bệnh nhân rất khỏe, lên 5 ký, không đau, không sờ được khối u. CT cho biết khối u nhỏ lại 50 x 42mm ở hố chậu phải, thận còn ứ nước độ III, vẫn hoạt động.



GS Văn Tấn, BN. Tạ Duy Kh.
Tạ Duy Kh, 1995. BA: 2011/17500

TRƯỜNG HỢP 3: Trần Thị Mỹ L, phụ nữ, sinh 1991, bị bệnh từ tháng 8 năm 2017. U thành bụng bên phải, mổ ở BV Triều An, chỉ sinh thiết u. Gây tê, rạch da bờ trên khối u. Bóc tách qua cơ chéo bụng ngoài thấy khối u dính vào cơ, giống mô hạch, sinh thiết. Mô bướng rở (fibrosis).



Trần T Mỹ L: Mô bướng rở: Fibrosis, 1/9/2017 (GS Trung)

1 tháng sau, u diễn tiến, chuyển BV Ung Bướu, không điều trị, SA doppler. Dịch ổ bụng (+), Thận phải ứ nước độ 2, thận trái teo nhỏ không thấy hạch trong và sau phúc mạc. Vùng thương vị đến hạ vị, Khối u lớn, tổn thương dạng nang. (30/12/2019, BS Phú).



BN bị suy thận cấp. Chuyển BV Bình Dân, ở đây, đặt JJ niệu quản phải, dịch ổ bụng lượng nhiều gây khó thở, phải dẫn lưu. Nhập viện lại ngày 26/12/2019, suy kiệt, bụng báng. Bệnh nhân xin về điều trị ở nhà. BN chỉ nằm nghiêng bên phải, tức là bên khối u.



Trâm T Mỹ L, 1991, BA: 19M 005064. Khối u lớn bụng dưới, Ascite

II. BÀN LUẬN

Trường hợp 1: Thiếu niên Hình Vũ Gi, 16 tuổi, bị khối u hố chậu phải. Đùi phải bị sưng vì khối u chèn ép. N/V là u sau phúc mạc. BS Quyền lên lịch mổ lấy gần hết bướu, chuyển khoa Ung Bướu để hóa trị nhưng 1 tháng sau, khối u lớn nhanh, chưa hóa trị, chuyển lại khoa TQ3..

GS Tần, xem bệnh, trước đó, không bị chấn thương nên quyết định mổ lại. Lần này mổ tuy khó nhưng cương quyết lấy hết bướu[15].

Để phẫu thuật cho bớt phù đùi trái, chúng tôi phải nối tĩnh mạch đùi trái với tĩnh mạch đùi phải vì nghẹt tĩnh mạch sâu do huyết khối và khối bướu chèn ép SA Doppler ngày 14/12/2019) và phẫu thuật đã thực hiện[1]. Ở hậu phẫu, 3 ngày đầu, bệnh nhân không được đi, đến ngày thứ ba, chúng tôi cho bệnh nhân tập đi rồi đi bình thường. 15 ngày sau, bệnh

nhân xuất viện, hẹn tái khám trong vòng 1 tuần.

Khi tái khám, bệnh nhân khỏe, vết mổ lành sẹo. CT vùng chậu, thấy khối u còn 1 phần nhỏ ở sau xương mu, 1 phần nhỏ khác ở đường mỡ bụng, sờ không thấy, bệnh nhân cũng không đau. Cho bệnh nhân về, cấp thuốc chống viêm, tái khám trong vòng 1 tháng[2]. Tái khám 12/2021, khối u lớn lên, nhưng bé không thấy triệu chứng gì. Chúng tôi đề nghị mổ lại nhưng bà mẹ từ chối.

Trường hợp 2: Tạ Duy Kh, sinh 1995, 53/4B Bùi Thị Xuân, quận TB, TP. HCM. NV vì khối u hố chậu phải, chèn ép NQ phải gây thận phải ứ nước độ 2, chèn ép ĐM chậu ngoài phải ngày 29/9/2011. Số BA 211/17500. Mổ lớn 3 lần[2].

Lần 1: PT mỡ bụng cắt bỏ bướu (GS Tần)[15], cầm NQ vào BQ, đặt JJ. (GS Chuyên). XV 28/9/2011. Mô bướu: Bệnh sợi

lành (Fibromatosis) (22/09, 2011: GS Trung).

Lần 2: U hố chậu phải tái phát, Mô bụng, cắt bỏ gần hết khối u. Cắt ruột thừa. Cắt ruột non vì rách thanh mạc 28/10/2011, XV 8/11/2011 (GS Tần, BS Quyền)[3].

Lần 5: U sau phúc mạc vùng hố chậu phải tái phát 70 x 70 x 120mm, có ổ tụ dịch bên trong kích thước 55 x 50 x 100mm, dính thành bụng, chèn ép manh tràng, bàng quang và động mạch chậu phải, thận phải còn ú nước độ 2. Mô cắt bỏ khối u[15] nổi động mạch chậu ngoài phải.

Lần 7: Đặt stent kim loại cách dây 4 tháng (GS Vinh, Phòng khám Medic), thận ú nước độ 4, đã bớt đau.

Bệnh nhân khỏe, đi làm cơ sở Mỹ. 7h15, BN đến tái khám, đi lại bình thường, không thấy bướu rõ, Thận phải khá lớn, ú nước, đã đặt stent kim loại. Cấp giấy hẹn chụp UIV, có phim thì tái khám. BN không dùng bất cứ thuốc gì.

Trường hợp 3: Trần Thị Mỹ L, phụ nữ trẻ, sinh 1991, bị bệnh từ tháng 8 năm 2017, u thành bụng, Mô ở BV Triều An, sinh thiết u ngày 28/8/2017. Mô bướu là bệnh sợi (fibrosis).

1 tháng sau, u tái phát, chuyển BV Ung Bướu, điều trị triệu chứng[14]. Hơn 2 năm sau, BN bị suy thận cấp vì thận phải ú nước do nghẹt niệu quản vì khối u chèn ép. Thận trái teo.

Chuyển BV Bình Dân, khối u ở sau phúc mạc bụng dưới thận, bên phải. Thận T teo, thận P ú nước, Chúng tôi đặt JJ niệu quản phải, Ngoài ra dịch ổ bụng lượng nhiều gây khó thở, phải dẫn lưu ổ bụng. Sinh thiết xuyên NQ: Mô bướu: Là bệnh xơ (fibrosis).

Nhập viện lại ngày 26/12/2019, suy kiệt, bụng báng. Bệnh nhân xin về, điều trị ở nhà.

Khi nằm, BN chỉ nằm nghiêng bên phải, là bên có khối u[5,6].

Bệnh Fibromatosis hiếm, tại sao gọi là aggressive fibromatosis, có thể vì có mô bướu giống như bệnh Desmoid. Đặc biệt sau phẫu thuật[15,16], lấy không hết bướu, tái phát rất nhanh, nhất là ở bên phải, sẽ chèn ép niệu quản phải, gây thận phải ú nước, nếu không dẫn lưu, thận sẽ suy[17].

Theo Zynger và CS[1], Đại học Washington, năm 2018. Thì khối u ở khắp các nơi trong cơ thể[14], là u hiền, tuổi 36 - 42, đặc biệt ở phụ nữ. Có thể ở bụng, vai, thành ngực và vùng chậu. Tái phát tại chỗ 20 - 30%. Đặc biệt TH 40 tuổi nam, định bệnh đầu tiên là huyết khối tĩnh mạch sâu và phù chân từ từ. Phù chân do huyết khối tĩnh mạch sâu, giống như trường hợp 1 ở Việt Nam. Không điều trị 25% khối u nhỏ dần rồi tự hết.

Theo Meazza và CS[2], ở Ý, với 94 TH, tuổi dưới 21. Năm 2010, khối u ở khắp nơi: 38 ở chân tay, 31 ở đầu và cổ. 7 BN khối u ở bụng, mà 3 có hội chứng Gardner, tử vong 2 trong 7 ở bụng vì khối u di căn. Hóa trị methotrexate kết hợp vinblastine, gần 50% đáp ứng, Chiếu tia ít sử dụng với người trẻ.

Theo Campara và CS[3,10,14], nam BN 38 tuổi, có khối u sau phúc mạc, năm 2016. Belgrade, Serbia. thường nghẹt đường niệu và ruột non, thường đi tiểu và cảm thấy áp lực và đau, CT thấy khối u ở trước bàng quang đường kính 7cm, mổ lấy bỏ khối u, là u fibromatosis[17]. Điều trị là chiếu tia, không tái phát hay u nhỏ dần. Chỉ có ở Belgrade, khối u ở hố chậu phải, di căn tiến giống như TH 2 và 3 ở Việt Nam.

Theo Constantinidou và CS[4] với 39 TH fibromatosis từ năm 1987 đến năm 2009, ngoài PT[15], cần hóa trị Methotrexate/vinblastine và doxorubicin, có kết quả.

Theo Bonvalot và CS[5,13], với 89 BN ở Pháp, chiếu tia một số, số còn lại đợi xem. Theo dõi trung bình 76 tháng. 3 năm, EFS là 49%.

Theo Mendelhall và CS[6,13], Mỹ, năm 2005 thì có thể chiếu tia cho những BN không mổ được hay dùng thuốc cho những TH tái phát nhưng kết quả cả chiếu tia cũng như dùng thuốc chưa rõ.

Theo Batra và Choi và CS[7,13], ở BV Yonsei Đại Hàn, từ năm 1990 đến 2015, có 47 TH fibromatosis, được theo dõi trên 12 tháng, trung bình 54Gy được sử dụng. Phân tích cho thấy một CTV margin $\geq 50\text{mm}$ và liều sử dụng $> 45\text{Gy}$ thường thuận lợi cho TH tái phát hay không mổ[13].

Theo Lee và CS[8,13], ở Anh BV Royal Marsden 60 BN fibromatosis có 20 tổn thương ở ngoài bụng, 6 ở trong bụng và 3 ở thành bụng, khối u trung bình 64mm, Có 2 loại tổn thương, nông và sâu. Nông thường nhỏ, sâu thường lớn và phát triển nhanh nên gọi là aggressive fibromatosis. Điều trị thì 17 TH phẫu thuật, 2 có hóa xạ hỗ trợ, 11 bệnh nhân không điều trị, một BN chỉ có hóa trị. Trong 13 TH mổ thì 3 tái phát, trong chỉ theo dõi thì 7 không thay đổi, 1 khối u nhỏ bớt và 1 mất dạng. Hầu hết các TH ở nước ngoài đa số được chiếu tia[7,13], trừ trẻ nhỏ, thấy có hiệu quả, nhất là TH tái phát hay khối không mổ được. Hóa trị chỉ tạm thời, không trừ căn. Như vậy, hiện chưa có phương pháp điều trị, trừ phẫu thuật[15]. Một số trường hợp đều bị xơ hóa sau phúc mạc vùng chậu phải, chèn ép niệu quản phải cấm niệu quản vào bàng quang, nếu không bị suy thận[2,3,12,17].

Bướu Desmoid được biết như fibromatosis hay aggressive fibromatosis hay desmoid type fibromatosis là khối u phát triển tự nhiên ở mô fibroaponevrotique, diễn tiến chậm, không phải ung thư như hay tái

phát, có thể ở tay chân và ở trong bụng hay ở thành bụng, tỉ lệ 2,4 - 4,4 phần triệu. Nó có liên hệ với estrgen, đặc biệt là khi dùng thuốc ngừa thai, hay 1 phần có hội chứng gia đình như PAP và hội chứng Gardner, ở phụ nữ trẻ. Diễn tiến chậm, Thường tái phát nhưng không ác tính, Giai đoạn 3, giai đoạn 4, bướu lớn thì mổ để giảm chèn ép. Giai đoạn đầu 1, 2, bướu còn nhỏ $< 5\text{mm}$ đường kính, thì bảo tồn[9,11,16]. Sinh thiết thấy fibromatosis. Điều trị bổ túc gồm chiếu tia hoặc dùng thuốc chống ung thư.

III. KẾT LUẬN

Như vậy là từ 10 năm nay, có 3 TH mà mô bướu là fibromatosis, 1 trường hợp, 16 tuổi đã mổ 3 lần, được 10 năm, 1 trường hợp là phụ nữ 29 tuổi, được 3 năm chỉ mổ sinh thiết rồi chuyển cho chúng tôi, nay được gần 1 năm, còn sống nhưng suy thận và suy gan, Trường hợp thứ 3, 15 tuổi mổ 2 lần, mới được 23 tháng. Hiện cả 3 vẫn còn sống. (1) đi làm công chức, (2) đang đi học và riêng 1 phụ nữ, nay bị suy thận và suy gan, nằm nhà. Chúng tôi không điều trị gì đặc biệt như chiếu tia hoặc dùng thuốc chống ung thư, chỉ mổ, điều trị chống đau và nâng thể trạng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Zynger D, Crane GM, Gonzalez RS:** Soft tissue, fibroblastic/ myofibroblastic tumors, fibromatosis-desmoid type 10-2019, Unuv of Washington.
2. **Campara Z, Spasic A, Aleksic P et al:** An aggressive retroperitoneal fibromatosis. Med arch 2016 apr 70(2): 154-157.
3. **Meazza C, Bisignio G, Grnchi A et al:** Aggressive fibromatosis in children and adolescents. Cancer 1-1-2010.
4. **Constantinidou A, Jones RL, Scurr M et al:** Advanced aggressive fibromatosis:

- Elective palliation with chemotherapy. July 2010, Sarcoma unit, Royal Marsden hospital, London.
5. **Bonvalot S, Eldweny, H, Haddad V et al:** Extraabdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. 8-2007. EJSO.
 6. **Mendenhall, WM, Zlotecki RA, Morris CG et al:** Aggressive fibromatosis. Am J Clin Oncol 2005;28: 211-215.
 7. **Choi SH, Yoon HI, Kim SH et al;** Optimal radiotherapy strategy for primary or recurrent fibromatosis and long term results. PLOS one, 5- 29, 2018.
 8. **Lee JC, Thomas JM, Phillips S et al:** Aggressive fibromatosis. Dpt of pathol, Royal Marden hospital, London SW3 6JJ, England. A.JR:186. 1-2006.
 9. **Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al:** Quality of surgery an outcome in extra abdominal aggressive fibromatosis. A series of patients surgically treated at a single institution. Jour of clin Oncol 2003. 7:1390-1397.
 10. **Lath C, Khanna PC, Gadewar SB et al:** Inoperable aggressive mesenteric fibromatosis with ureteic fistula. Case report and literature review. Eur J Radiol 2006.59:117-121.
 11. **Alman BA, Pajerski ME, Diaz-Cano S et al:** Aggressive fibromatosis (dermoid tumor) is a monoclonal disorder. Diagn Mol Pathol 1997; 6:98-101.
 12. **Weiss SW, Goldblum JR, Fibromatosis.** Soft tissue tumors. St Louis. Mosby 2001: 309-346.
 13. **O'Dea FL, Wunder J, Bell RS et al:** Preoperative radiation therapy is effective in the treatment of fibromatosis. Clin Orthop 2003; 415:19-24.
 14. **Zkubitz KM:** Biology and Treatment of Aggressive Fibromatosis or Desmoid Tumor. 2012 Mayo foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Prosc 2017, 92(6):947-964.
 15. **Bertani E, Testori A, Chlappa 1t al:** Recurrence and prognostic factors in patients with aggressive fibromatosis. The role of radical surgery and its limitations.
 16. **Turange, RH, Mizell j and Berdgwell B:** Abdominal wall, Umbilicus, Peritoneum, Mesenteries, Omentum and retroperitoneum. 20 Edit, 2018, p 1068-1092.
 17. **Corradi D, Maestri R, Palmisano A et al:** Ideopathic retroperitoneal fibrosis: Clinicopathologic features and differential diagnosis. 2007, international Society of Nephrology.

VAI TRÒ CỦA PET-CT TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG NGHI NGỜ TÁI PHÁT

Nguyễn Thành Huy¹, Võ Khắc Nam²,
Cung Thị Tuyết Anh³, Vũ Hoàng Minh Châu⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm của PET-CT trong ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát. Xác định giá trị và độ chính xác của PET-CT trong ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát.

Đối tượng nghiên cứu: 30 bệnh nhân với chẩn đoán ung thư đại trực tràng đã được phẫu thuật triệt để, nghi ngờ tái phát và được chụp PET/CT tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 12 năm 2021.

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca.

Kết quả: PET-CT ghi nhận 16 trường hợp có tổn thương nghi ác tính tái phát, chiếm tỉ lệ 53,3%. 14 trường hợp còn lại có tổn thương nghi lành tính, tổn thương viêm, thay đổi sau điều trị hoặc tổn thương nhỏ, không hấp thu FDG, không rõ bản chất. Vị trí nghi tái phát được ghi nhận nhiều nhất trên PET-CT là phổi, với 8 trường hợp (26,7%); kế đến là hạch ổ bụng và gan, lần lượt là 5 và 4 trường hợp (chiếm tỉ lệ 16,7% và 13,3%). Tổn thương tái phát tại chỗ và di căn hạch trung thất ít gặp (6,7% và 3,3%). Có 1 trường hợp âm tính giả và 2 trường hợp dương

tính giả. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và độ chính xác của PET-CT trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát lần lượt là: 93,3%; 86,7%; 87,5%; 92,9%; 90%, với $p < 0,001$.

Kết luận: PET-CT có độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao, có thể phối hợp với các cận lâm sàng khác như nồng độ CEA máu, CTscan, MRI,... để giúp chẩn đoán xác định khi bệnh nhân nghi ngờ bị ung thư đại trực tràng tái phát.

SUMMARY

ROLE OF PET-CT IN THE ASSESSMENT OF SUSPECTED RECURRENT COLORECTAL CARCINOMA

Objectives: To assess the characteristics of 18F-FDG PET/CT in CRC patients who have suspected recurrent disease and to define value and accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting recurrent colorectal carcinoma.

Material and method: 30 patients with suspected CRCR in HCMC Oncology Hospital who underwent PET-CT from January 2020 to December 2021 were evaluated. Pathological results, clinical follow-up and additional imaging were reviewed for gold standard.

Result: PET-CT showed 16 cases of recurrent malignant lesions, accounting for 53.3%. The remaining 14 cases were benign, inflammatory lesions, post-treatment changes, small lesions without FDG uptake, of unknown nature. The most common site of recurrence on PET-CT was the lung, with 8 cases (26.7%); followed by abdominal lymph nodes and liver,

¹BSNT. Bộ môn Ung thư ĐHYD TP. HCM

²ThS.BSCKII. Trưởng khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³PGS.TS. Bộ môn Ung thư ĐHYD TP. HCM

⁴Bác sĩ Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Huy

Email: thanhhuy2512ktvn@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

respectively 5 and 4 cases (accounting for 16.7% and 13.3%). Locally recurrent lesions and metastases to mediastinal lymph nodes were uncommon (6.7% and 3.3%). There are 1 false negative and 2 false positive cases. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of PET-CT in CRCR were, respectively, 93.3%; 86.7%; 87.5%; 92.9%; 90%, $p < 0.001$.

Conclusion: PET-CT has high sensitivity, specificity and accuracy, can be combined with other laboratory tests such as blood CEA levels, CTscan, MRI, etc, to help confirm the diagnosis when the patient is suspected to have colorectal cancer recurrence.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư đại trực tràng đứng thứ ba về số mới mắc và đứng thứ 2 về tỉ lệ tử vong trên thế giới. Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng thứ năm về số mới mắc cũng như tỉ lệ tử vong¹. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị, tỉ lệ tái phát sau phẫu thuật trong UT ĐTT còn cao, 35% trường hợp sẽ tái phát trong vòng 8 năm đầu sau phẫu thuật, chủ yếu là trong 2 năm đầu^[2,3].

Việc phát hiện sớm tái phát có thể góp phần cải thiện sống còn cũng như chất lượng sống của bệnh nhân. Thăm khám lâm sàng, xét nghiệm nồng độ CEA trong máu và các phương tiện hình ảnh học có giá trị thay đổi trong phát hiện tái phát và đánh giá mức độ lan tràn của bệnh. Nồng độ CEA trong máu có thể giúp phát hiện tái phát với độ nhưng không khu trú được vị trí tổn thương. Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT) là phương tiện thường dùng để đánh giá tái phát nhưng có vai trò hạn chế trong phát hiện những tổn thương nhỏ. Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging - MRI) có thể

nhạy hơn CT trong đánh giá mô mềm hoặc gan, tuy nhiên cả MRI và CT đều khó phân biệt tổn thương tái phát tại chỗ sau phẫu thuật hoặc xạ trị do hiện tượng xơ hóa và thay đổi cấu trúc giải phẫu. Chính vì vậy, 18F-FDG PET-CT, một phương tiện cận lâm sàng hình ảnh học chức năng có khả năng ghi hình toàn thân dựa vào sự tăng hấp thu và ly giải glucose của khối bướu để phát hiện bệnh, gần đây đã được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát đặc điểm của PET-CT trong ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát.
- Xác định giá trị và độ chính xác của PET-CT trong ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 30 bệnh nhân với chẩn đoán ung thư đại trực tràng đã được phẫu thuật triệt để, giải phẫu bệnh là carcinôm, giai đoạn 0 – III, nghi ngờ tái phát (tăng CEA máu và/ hoặc hình ảnh học ghi nhận tổn thương nghi ngờ tái phát), và được chụp PET/CT tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 12 năm 2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang mô tả.

- Quy trình chụp PET/CT tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM: Tất cả bệnh nhân được chụp PET-CT (thuộc dòng Discovery MI DR của hãng GE) với thuốc phóng xạ 18F-FDG liều tiêm 0,1mCi/kg cân nặng (tương đương 3,7MBq/kg).

Chuẩn bị bệnh nhân:

- + Nhịn ăn 4 - 6 giờ.

+ Được thăm khám lâm sàng, hỏi tiền sử bệnh, đo nhiệt độ, huyết áp, chiều cao, cân nặng, đường huyết mao mạch.

+ Sau tiêm người bệnh vào phòng cách ly nằm nghỉ, hạn chế nói chuyện và vận động trước khi chụp PET-CT, uống nhiều nước (tối thiểu 0,5 lít).

Tiến hành chụp PET-CT sau tiêm thuốc 45 - 60 phút (người bệnh đi tiểu hết trước khi lên máy chụp hình).

- Tiêu chuẩn chẩn đoán: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định có tái phát hay không tái phát dựa vào kết quả giải phẫu bệnh (sinh thiết hoặc phẫu thuật). Trong trường hợp không có giải phẫu bệnh sẽ dựa vào lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân trong vòng 6 tháng sau chụp PET-CT. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là tái phát khi giải phẫu bệnh tổn thương là ác tính tái phát; hoặc nếu không có giải phẫu bệnh thì sau khi có kết quả PET-CT kết hợp với thăm khám lâm sàng, CEA và các xét nghiệm hình ảnh

học, bệnh nhân được chẩn đoán và chỉ định điều trị theo phác đồ tái phát.

- Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV) và độ chính xác của PET-CT. Dùng kiểm định χ^2 để so sánh các giá trị của PET-CT, CT và CEA, có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dân số nghiên cứu được thể hiện qua Bảng 1. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân được khảo sát là $56,4 \pm 11,7$, trong đó có 14 bệnh nhân nam và 16 bệnh nhân nữ. 18 trường hợp bướu nguyên phát ở đại tràng, 12 trường hợp còn lại ở trực tràng. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn II, III với giải phẫu bệnh chủ yếu là carcinôm tuyến, grad 2. Có 2 bệnh nhân ở giai đoạn I và 2 bệnh nhân ở giai đoạn 0 (gồm 1 trường hợp pTisN0M0 và 1 trường hợp ypT0N0M0).

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp (n)	Tỉ lệ (%)
Tuổi trung bình (khoảng)	$56,4 \pm 11,7$ (25 – 75)	
Nam	$59,5 \pm 9,0$ (49 – 75)	
Nữ	$53,7 \pm 13,3$ (25 – 74)	
Giới		
Nam	14	46,7
Nữ	16	53,3
Vị trí bướu nguyên phát		
Đại tràng	18	60
Trực tràng	12	40
Giai đoạn bệnh		
0	2	6,7
I	2	6,7
II	13	43,3
III	13	43,3
(y)pT		
0	1	3,3

Is	1	3,3
1	1	3,3
2	3	10
3	11	36,7
4	13	43,4
(y)pN		
0	17	56,6
1	11	36,7
2	2	6,7
(y)pM		
0	30	100
1	0	0
Loại mô học		
Carcinôm tuyến	25	83,4
Carcinôm tuyến tiết nhầy	4	13,3
Carcinôm dạng tế bào nhân	1	3,3
Grad mô học		
1	3	10
2	24	80
3	3	10

Có 15 bệnh nhân được chẩn đoán xác định cuối cùng là có tái phát; 15 bệnh nhân còn lại được chẩn đoán xác định là không tái phát. Các trường hợp bệnh nhân không tái phát được xuất viện theo dõi và được thăm khám lâm sàng kèm các cận lâm sàng phù hợp tùy trường hợp cụ thể. Có 6 bệnh nhân bị tái phát từ 2 vị trí trở lên, chiếm 40%. Vị trí tái phát thường gặp nhất là phổi (7 trường

hợp, chiếm 23,3%), hạch ổ bụng (5 trường hợp, chiếm 16,7%) và gan (4 trường hợp, chiếm 13,3%). Ngoài ra có 3 trường hợp tái phát gieo rắc phúc mạc/mạc treo, 2 trường hợp tái phát tại chỗ, 2 trường hợp tái phát tại hạch trung thất và 1 trường hợp tái phát tại phần mềm. Giải phẫu bệnh có kết quả ở 5 bệnh nhân, trong đó có 2 trường hợp là lành tính và 3 trường hợp ác tính.

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương nghi tái phát trên PET-CT

	Kích thước trung bình (mm)	SUL trung bình	SUV trung bình	SULmax	SUVmax
Tại chỗ		11,50	14,70	15,28	19,36
Gan	25,50	7,04	9,00	12,18	16,11
Hạch ổ bụng	14,47	6,04	7,52	7,94	9,34
Phúc mạc/ mạc treo	20,33	9,53	12,72	11,37	15,04
Phổi	13,25	3,27	4,60	6,59	11,30
Hạch trung thất	15,25	4,67	6,58	4,67	6,58
Phần mềm	22,00	6,57	8,32	6,57	8,32

Các trường hợp ghi nhận có tổn thương nghi tái phát trong ổ bụng đều có mức độ tăng hoạt động chuyển hóa mạnh hơn so với các tổn thương ngoài ổ bụng như phổi, hạch trung thất hay phần mềm. Giá trị SUV trung bình của tổn thương nghi tái phát tại chỗ, phúc mạc/ mạc treo, gan, hạch ổ bụng, phần

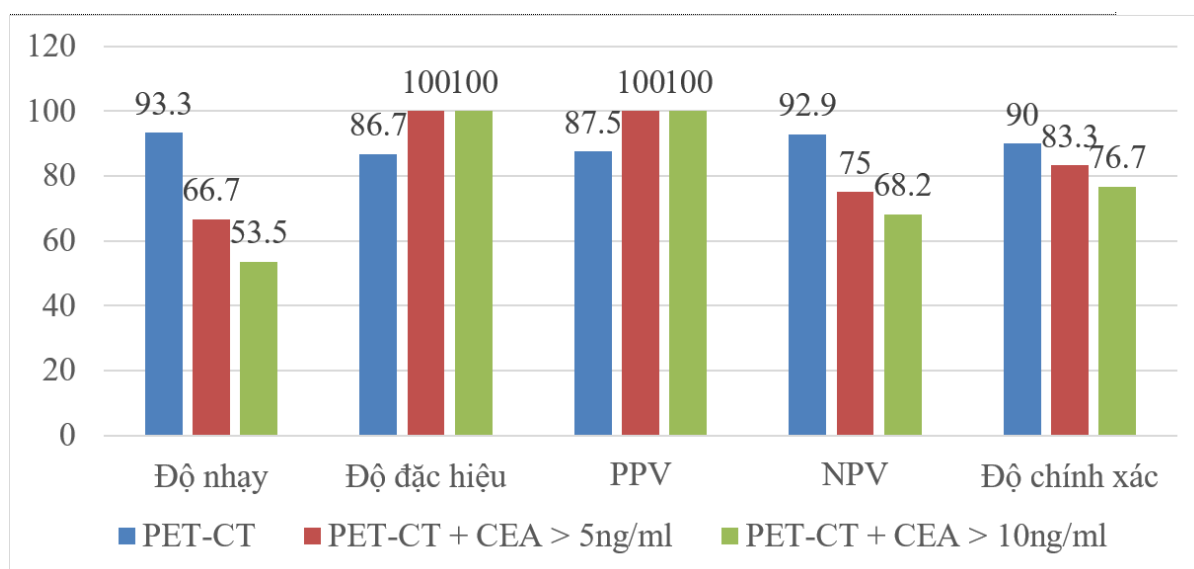
mềm, hạch trung thất và phổi lần lượt là 14,7; 12,72; 9,0; 7,52; 8,32; 6,58; 4,60. Giá trị hấp thu FDG chuẩn theo khối lượng nạc cơ thể (SUL) đều thấp hơn so với giá trị hấp thu FDG chuẩn theo khối lượng cơ thể (SUV).

Bảng 3. Kết quả PET-CT theo chẩn đoán xác định

N = 30	Có tái phát n (%)	Không tái phát n (%)	Tổng n (%)
Dương tính	14 (46,7)	2 (6,6)	16 (53,3)
Âm tính	1 (3,3)	13 (43,3)	14 (46,7)
Tổng n (%)	15 (50)	15 (50)	30 (100)

Trong số 15 trường hợp được chẩn đoán xác định tái phát, PET-CT ghi nhận tái phát trong 14 trường hợp, chiếm 93,3%. Có 1 trường hợp được chẩn đoán xác định có tái phát nhưng kết quả PET-CT là âm tính (âm tính giả). Trong số 15 trường hợp được chẩn đoán xác định không tái phát, kết quả PET-CT âm tính trong 13 trường hợp, chiếm 86,7%. Có 2 trường hợp được chẩn đoán xác định không tái phát nhưng kết quả PET-CT

là dương tính (dương tính giả). Như vậy, trong tổng số 30 trường hợp được chụp PET-CT, 27 trường hợp có kết quả PET-CT phù hợp với chẩn đoán, gồm 14 trường hợp dương tính thật và 13 trường hợp âm tính thật. PET-CT có độ nhạy 93,3%, độ đặc hiệu 86,7%, giá trị tiên đoán dương 87,5%, giá trị tiên đoán âm 92,9% và độ chính xác 90%, với $p < 0,001$.



Biểu đồ 1. Giá trị của PET-CT đơn thuần và kết hợp với nồng độ CEA máu

Khi PET-CT có tổn thương nghi tái phát kèm tăng nồng độ CEA máu ($> 5\text{ng/ml}$ hay $> 10\text{ng/ml}$) thì độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương ung thư đại trực tràng tái phát lên đến 100%, cao hơn so với dùng PET-CT đơn thuần, mặc dù không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,464$. Tuy nhiên độ nhạy và giá trị tiên đoán âm trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng tái phát khi phối hợp PET-CT và tăng CEA máu thấp hơn so với dùng PET-CT đơn lẻ. Sự khác biệt độ nhạy khi phối hợp PET-CT và CEA $> 5\text{ng/ml}$ so với PET-CT là không có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,171$. Tuy nhiên độ nhạy khi PET-CT phối hợp PET-CT và CEA $> 10\text{ng/ml}$ thấp hơn đáng kể, có ý nghĩa thống kê so với PET-CT đơn thuần, với $p = 0,039$. Độ chính xác của việc kết hợp với CEA $> 5\text{ng/ml}$ và CEA $> 10\text{ng/ml}$ cũng thấp hơn so với chỉ dùng PET-CT lần lượt là 83,3%, 76,7% và 90%, nhưng không có ý nghĩa thống kê với chỉ số p lần lượt là 0,704 và 0,299 (Biểu đồ 1).

Khi so với CT, PET-CT và CT không khác biệt đáng kể về độ nhạy trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng tái phát, lần lượt là 93,3% và 84,6%, $p = 0,896$. Tuy nhiên độ đặc hiệu và độ chính xác của PET-CT cao hơn hẳn CT, 86,7% so với 21,4% đối với độ đặc hiệu và 90% so với 51,9% đối với độ chính xác. Sự khác biệt về độ đặc hiệu và độ chính xác giữa PET-CT và CT là có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,002 và 0,004. Mức độ đồng thuận giữa kết quả CT và PET-CT là yếu, với chỉ số Kappa = 0,124 ($p = 0,438$). Trong các trường hợp ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát được khảo sát, PET-CT giúp giảm 9 trường hợp dương tính giả và 2 trường hợp âm tính giả ghi nhận trên CT.

IV. BÀN LUẬN

Phát hiện sớm tái phát trong ung thư đại trực tràng có vai trò quan trọng, giúp cho bệnh nhân được điều trị sớm, thậm chí có thể phẫu thuật triệt để và góp phần cải thiện sống còn. Tuy nhiên, không phải trường hợp nghi ngờ tái phát nào cũng được chẩn đoán một cách dễ dàng mà đa số đều bị ảnh hưởng bởi các phương thức điều trị trước đây, loại phương tiện được sử dụng để theo dõi và chẩn đoán tái phát,... Do đó, trong các trường hợp khó chẩn đoán bản chất tổn thương trên CT hay MRI hoặc không phát hiện được tổn thương, PET-CT với khả năng khảo sát hình thái lẫn chức năng thông qua mức độ hấp thu FDG có vai trò quan trọng trong việc xác định và gợi ý bản chất của tổn thương nghi ngờ.

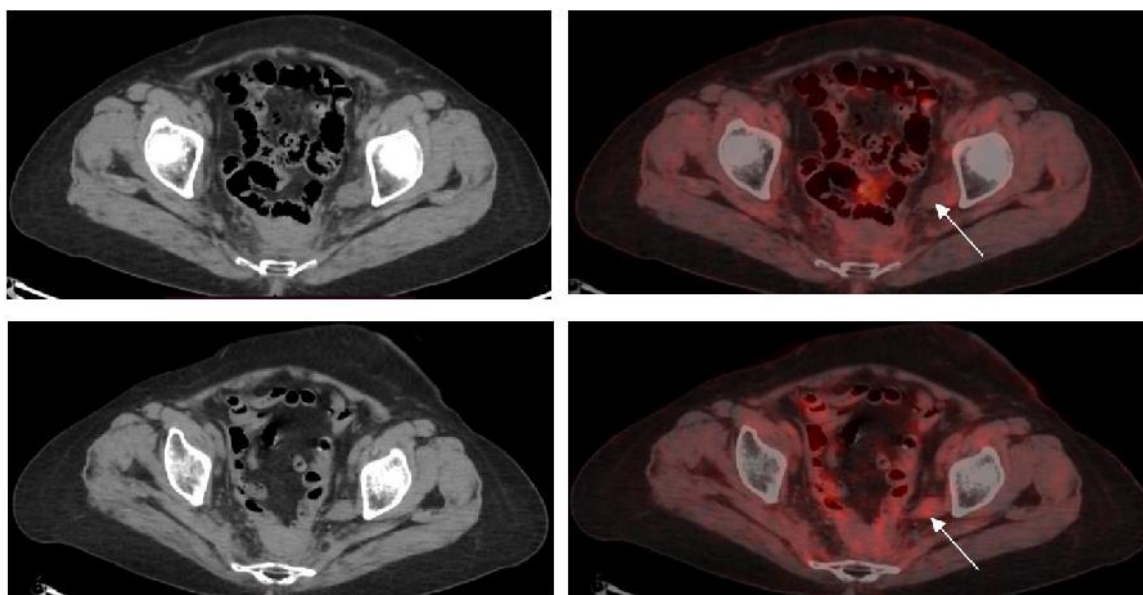
Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh vai trò của PET-CT trong ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát. Nghiên cứu của tác giả Kim và cộng sự⁴ cho thấy PET-CT có giá trị cao trong đánh giá ung thư đại trực tràng tái phát với độ nhạy 88%, độ đặc hiệu 98%, giá trị tiên đoán dương 94%, giá trị tiên đoán âm 96% và độ chính xác 96%. Giá trị của PET-CT trong ung thư đại trực tràng tái phát cũng được thể hiện thông qua nghiên cứu của chúng tôi, với độ nhạy 93,3%, độ đặc hiệu 86,7%, giá trị tiên đoán dương 87,5%, giá trị tiên đoán âm 92,9% và độ chính xác 90%, với $p < 0,001$. Âm tính giả được ghi nhận trong 1 trường hợp (Hình 1) và dương tính giả được ghi nhận trong 2 trường hợp (Hình 2 và Hình 3).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phối hợp PET-CT và nồng độ CEA máu tăng giúp tăng khả năng tiên đoán dương có tái phát so với chụp PET-CT đơn thuần và độ đặc hiệu cũng được cải thiện, đều đạt 100%, mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, độ

nhạy, giá trị tiên đoán âm của PET-CT khi kết hợp với nồng độ CEA thấp hơn so với khi dùng PET-CT đơn thuần. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có phần khác (độ nhạy của PET-CT ở những bệnh nhân tăng CEA máu thấp hơn và độ đặc hiệu cao hơn) so với nghiên cứu của tác giả Ozkan[5] và Lu[6]. Sự khác biệt này là do ngưỡng cắt CEA càng cao thì sẽ làm giảm độ nhạy của xét nghiệm nhưng làm tăng độ đặc hiệu. Kết quả này cũng gợi ý PET-CT đơn thuần có thể giúp phát hiện chính xác tái phát ở cả những bệnh nhân tái phát có nồng độ CEA máu bình thường.

Trong đánh giá ung thư đại trực tràng tái phát, PET-CT cũng có độ đặc hiệu và độ chính xác cao hơn so với CT, lần lượt là 86,7% so với 21,4% và 90% so với 51,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các kết quả của tác giả khác[7,8]. Có 2 trường hợp âm tính giả trên CT được phát hiện tái phát thông qua PET-CT và cả 2 trường hợp vị trí tái phát đều ở hạch ổ bụng. Điều này là do việc xác định

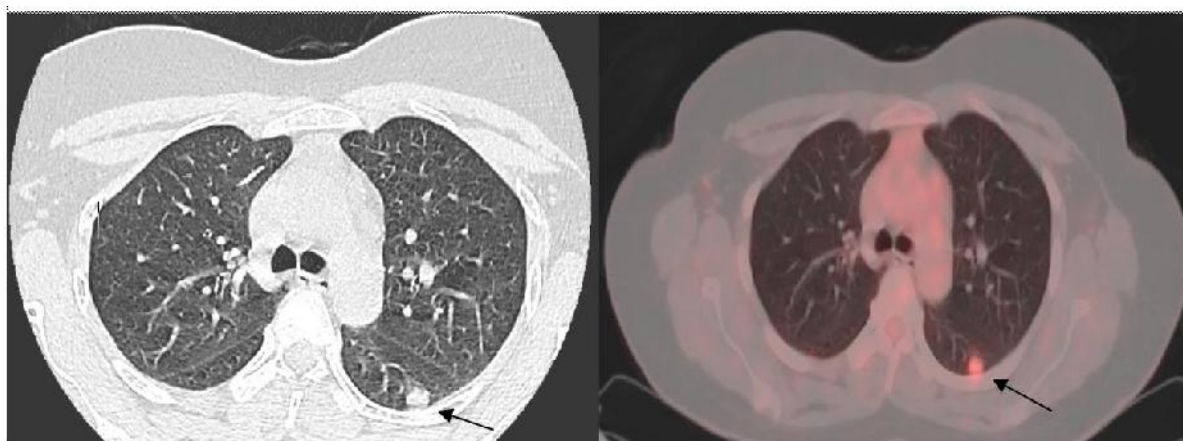
bản chất hạch trên các phương tiện hình ảnh học hình thái như CT và MRI dựa vào đo lường kích thước hạch, hình dạng, cũng như dựa vào kích thước trực tràng nên độ nhạy khá thấp. Còn PET-CT kết hợp phân tích cả cấu trúc lẫn chức năng dựa trên mức độ tăng chuyển hóa glucose của tế bào ung thư bất kể kích thước nên có thể phát hiện các tổn thương hạch kích thước nhỏ khó phát hiện trên CT. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có 9 trường hợp bệnh nhân nghi ngờ tái phát trên CT nhưng được khẳng định không tái phát trên PET-CT (gồm 2 trường hợp nghi ngờ tại phổi, 1 trường hợp tại phổi kèm xương, 1 trường hợp tại tuyến thượng thận, 1 trường hợp tại mạc treo, 2 tại gan, 1 trường hợp tại hạch trung thất và 2 trường hợp tại hạch ổ bụng). Tất cả các trường hợp này đều nhờ khả năng đánh giá về mặt chức năng của tổn thương dựa trên PET-CT, khi 8 trường hợp tổn thương không có sự tăng hoạt động chuyển hóa và 1 trường hợp chỉ có tăng hoạt động chuyển hóa nhẹ nghi viêm.



Hình 1. BN N.T.L, nữ, 1951

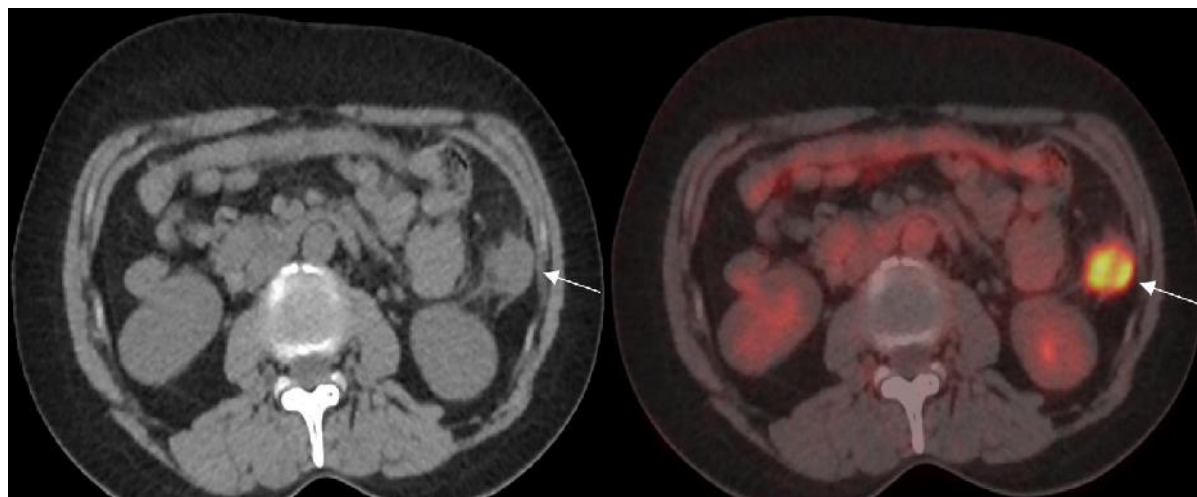
MRI ghi nhận nốt tổn thương vách chậu trái, 20 x 18mm, không thay đổi kt so với MRI 6 tháng trước, nghi hạch di căn. PET-CT lần 1 (2 hình trên) ghi nhận hạch chậu (T) 18 x 23mm không tăng hoạt động chuyển hóa. BN được hội chẩn khoa và chẩn đoán

không tái phát, theo dõi. Sau 1 năm, PET-CT lần 2 ghi nhận hạch chậu (T) không thay đổi kích thước nhưng tăng hấp thu FDG, SULmax = 2,45. BN được chẩn đoán tái phát và điều trị toàn thân.



Hình 2. BN H.T.T.H, nữ, 1987

Theo dõi nốt phổi tái phát trên CT ngực, PET-CT ghi nhận nốt mờ thùy dưới phổi (T) hạ phân thùy S6, 10mm, tăng hấp thu FDG, SULmax = 2.94 nghi ác tính. BN được PTNS cắt phân thùy 6 + nạo hạch sau chụp PET-CT 2 tuần. Giải phẫu bệnh sau mổ là mô viêm hạt hoại tử, có thể do lao, hạch viêm 1/1 hạch



Hình 3. BN L.T.M.T, nữ, 1966

Theo dõi tái phát phúc mạc vùng hông (T). PET-CT ghi nhận nốt phúc mạc thành bụng vùng hông (T) #19 x 25mm, tăng hấp thu FDG mạnh, SULmax = 9.62 nghi tái

phát. BN được mổ bụng thăm dò, cắt sang thương sau đó 1 tuần. Giải phẫu bệnh sau mổ là mô xơ viêm kinh niên. BN được xuất viện theo dõi, không tái phát

V. KẾT LUẬN

PET-CT có vai trò nhất định trong đánh giá bệnh nhân ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát nhờ khả năng đánh giá hình thái cấu trúc lẫn chức năng của tổn thương, phát hiện ra những tổn thương không thấy được hoặc không rõ ràng thông qua các phương tiện hình ảnh học thông thường khác như CT, MRI,... Nghiên cứu của chúng tôi đã khẳng định điều này. PET-CT là phương tiện tốt hơn để đánh giá bệnh nhân ung thư đại trực tràng nghi ngờ tái phát so với CT, đặc biệt là độ đặc hiệu. Đồng thời, PET-CT cũng có giá trị cao trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng tái phát, bất kể nồng độ CEA máu. Do đó, 18F-FDG PET-CT cung cấp những thông tin hữu ích, ảnh hưởng đến chẩn đoán và quyết định điều trị của phần lớn bệnh nhân, giúp phát hiện những trường hợp tái phát sớm để can thiệp kịp thời, đồng thời cũng hạn chế những can thiệp quá mức cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **H. Sung, J. Ferlay, R. 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.*
2. **D. Sargent, A. Sobrero, A. Grothey et al** (2009). "Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials". *J Clin Oncol.* 27(6), 872-7.
3. **S. Y. Guraya** (2019). "Pattern, Stage, and Time of Recurrent Colorectal Cancer After Curative Surgery". *Clin Colorectal Cancer.* 18(2), e223-e228.
4. **J. H. Kim, J. Czernin, M. S. Allen-Auerbach et al** (2005). "Comparison between 18F-FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer". *J Nucl Med.* 46(4), 587-95.
5. **E. Ozkan, C. Soydal, M. Araz et al** (2012). "The role of 18F-FDG PET/CT in detecting colorectal cancer recurrence in patients with elevated CEA levels". *Nucl Med Commun.* 33(4), 395-402.
6. **Y. Y. Lu, J. H. Chen, C. R. Chien et al** (2013). "Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis". *Int J Colorectal Dis.* 28(8), 1039-47.
7. **M. Caglar, C. Yener, E. Karabulut** (2015). "Value of CT, FDG PET-CT and serum tumor markers in staging recurrent colorectal cancer". *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 10(7), 993-1002.
8. **Ahmed Mohamed Hussein, Mohamed Amin Nassef** (2016). "Assessment of postoperative local and distant recurrence in colorectal cancer patients: Comparison between PET/CT and CECT". *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 47(2), 431-438.

BƯỚC ĐẦU TRIỂN KHAI KỸ THUẬT SINH THIẾT TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU: VAI TRÒ VÀ HIỆU QUẢ

Lý Lệ Uyên¹, Thái Anh Tú²,
Phan Văn Tính³, Lưu Hùng Vũ⁴, Phạm Xuân Dũng⁵

TÓM TẮT

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, từ cuối tháng 04/2022 đến hết tháng 9/2022, các khoa lâm sàng, chủ yếu là khoa Nội huyết học, hạch đã phối hợp với khoa Xét nghiệm và khoa Giải phẫu bệnh thực hiện 26 trường hợp sinh thiết tủy xương. Tuổi trung bình của các bệnh nhân được sinh thiết tủy là 44.04; tỉ lệ nam: nữ là 1:1. Trong tổng số 26 trường hợp, có 2 trường hợp carcinôm di căn tủy, 1 trường hợp bướu tủy tương bào, 7 trường hợp khẳng định/ hoặc nghi ngờ lymphôm xâm nhập tủy, 4 trường hợp khẳng định/ hoặc nghi ngờ bệnh bạch cầu, 1 trường hợp hiện diện các nốt lymphô lành tính và 11 trường hợp không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết. Bước đầu triển khai kỹ thuật sinh thiết tủy xương tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí

Minh đã dần khẳng định vai trò của sinh thiết tủy trong lĩnh vực chẩn đoán, đánh giá giai đoạn và theo dõi sau điều trị các bệnh lý huyết học cũng như các trường hợp bướu ác tính khác di căn tủy xương, góp phần đánh giá giai đoạn bệnh ung thư.

SUMMARY

THE BEGINNING OF IMPLEMENTING BONE MARROW BIOPSY AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL: ROLE AND EFFICIENCY

The collaboration between Hematology-Lymph Node Department, Laboratory Department, and Pathology Department performed 26 bone marrow biopsies from April 2022 to September 2022, at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. The mean age was 44.04 and the male: female ratio was 1:1. Among 26 cases, there were 2 cases of metastatic carcinomas, 1 case of plasma cell myeloma, 7 cases of confirmed or suspicious lymphoma involving the bone marrow, 4 cases of confirmed or suspicious leukemia, 1 case with benign lymphoid nodule and 11 cases with no abnormality. From the experience of implementing bone marrow biopsy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital, we can conclude that it plays an important role in diagnosing, staging, and following up not only hematology diseases but also other metastatic malignancies.

I. TỔNG QUAN VỀ SINH THIẾT TỦY XƯƠNG

Tủy xương là mô mềm nằm trong vùng

¹ThS.BS. Bác sĩ Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²ThS.BS. Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³ThS.BSCKI. Trưởng khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴BSCKII. Trưởng khoa Nội huyết học, hạch - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁵Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Trưởng Bộ môn Ung Bướu ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Lý Lệ Uyên

Email: uyenly007@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

xương xốp của hầu hết các xương, bao gồm các tế bào gốc tạo máu và tế bào gốc trung mô, đóng vai trò quan trọng trong sự tạo máu của cơ thể. Sinh thiết tủy xương là thủ thuật lấy mẫu mô mềm trong xương nhằm mục đích kiểm tra các tế bào máu có trong tủy xương, góp phần vào việc chẩn đoán, theo dõi và điều trị các bệnh lý liên quan đến rối loạn hệ tạo máu và bệnh lý ung thư.

Chọc hút tủy và sinh thiết tủy xương thường được chỉ định và thực hiện cùng lúc. Chọc hút tủy thực hiện tủy đồ sẽ hút ra một lượng nhỏ dịch và tế bào, không thể khảo sát sự sắp xếp của các tế bào. Trong khi đó, sinh thiết tủy xương cung cấp các mảnh mô nhỏ, khảo sát được cả kiểu hình sắp xếp và đặc điểm tế bào của các tế bào trong tủy xương.

1.1. Chỉ định sinh thiết tủy[1]

- Khảo sát khi có bất thường ở máu ngoại vi không giải thích được.
- Chẩn đoán các tân sinh nguyên phát của hệ tạo máu (bệnh bạch cầu, đa u tủy,...).
- Khảo sát các bệnh truyền nhiễm khi các kết quả cận lâm sàng khác không rõ ràng.
- Đánh giá các bệnh lý về sự dự trữ các chất trong cơ thể.
- Đánh giá các tân sinh di căn.
- Xác định giai đoạn bệnh lymphôm.
- Khảo sát khi có bất thường của xương hoặc tủy xương trên X-quang.
- Theo dõi sau điều trị.

1.2. Chống chỉ định

- Bệnh lý rối loạn đông/ chảy máu nặng.
- Nhiễm trùng mô mềm hoặc da ở vị trí sinh thiết.

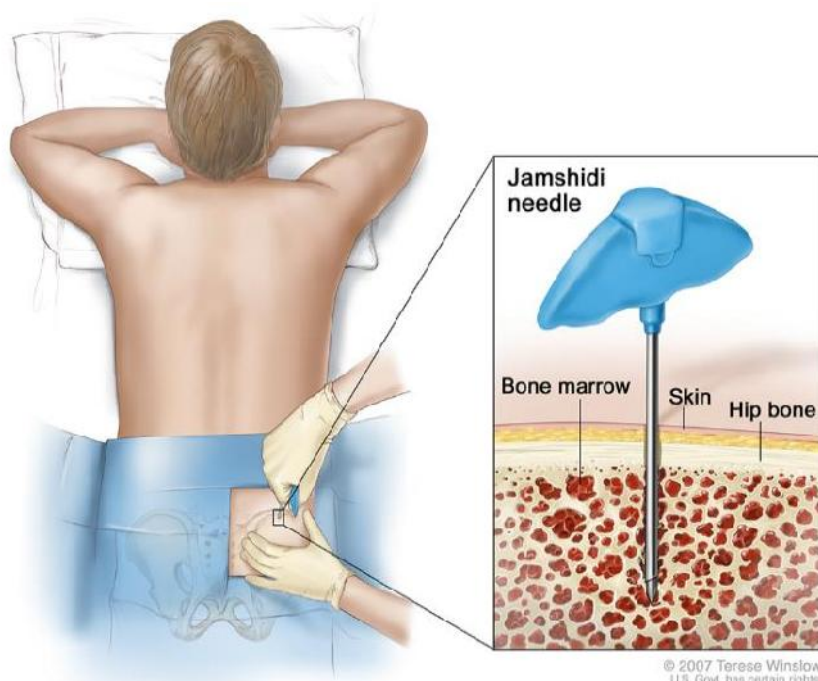
1.3. Biến chứng

- Hiếm khi xảy ra.
- Thường gặp nhất: Chảy máu.
- Khác: Đau, nhiễm trùng, phản vệ.

1.4. Kỹ thuật sinh thiết tủy[2,3]

Hai vị trí an toàn để sinh thiết tủy xương là gai chậu sau trên và gai chậu trước trên, trong đó vị trí đầu tiên thường được áp dụng hơn. Bệnh nhân thường được hướng dẫn nằm nghiêng một bên hoặc nằm sấp. Bác sĩ sử dụng dung dịch sát khuẩn để làm sạch da quanh vị trí đâm kim, và sau đó phủ lên một tấm khăn vô trùng, chỉ bộc lộ một vùng nhỏ để tiến hành thủ thuật. Bệnh nhân được tiêm thuốc gây tê tại chỗ. Nếu cả hai thủ thuật tủy đồ và sinh thiết tủy được thực hiện cùng lúc, tủy đồ được thực hiện trước, tiếp theo là sinh thiết tủy. Với thủ thuật sinh thiết tủy xương, bác sĩ dùng một loại kim đặc biệt để xoắn vào xương, rút ra một mẫu nhỏ mô xương và tủy. Sau đó, bệnh nhân được sát khuẩn vùng đâm kim và đè chặt để tạo áp lực trong vài phút giúp ngưng chảy máu.

Mẫu mô rút ra được lăn hoặc áp trên lam kính để tạo lam lăn. Lam lăn được cố định khô và nhuộm Giem-sa để khảo sát hình thái tế bào như tủy đồ. Mẫu mô sau đó được cố định lập tức vào dung dịch Buffer (Formaline 10%) với thể tích của dung dịch cố định gấp 20 lần thể tích của mẫu mô trong vòng 24 giờ. Mẫu mô tiếp theo được khử Calci bằng dung dịch HNO₃ pha loãng trong vòng 24 giờ, được xử lý mô và nhuộm màu Hematoxylin và Eosin (H&E).



Hình 1. Sinh thiết tủy xương tại vị trí gai chậu sau trên[5]

II. BƯỚC ĐẦU ÁP DỤNG KỸ THUẬT SINH THIẾT TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU

Tại Bệnh viện Ung Bướu, từ cuối tháng 04/2022 đến hết tháng 9/2022, các khoa lâm sàng, chủ yếu là khoa Nội Huyết học, hạch đã phối hợp với khoa Xét nghiệm và khoa Giải phẫu bệnh thực hiện 26 trường hợp sinh thiết tủy xương. Với tình hình thực tế tại bệnh viện, các chỉ định sinh thiết tủy chủ yếu bao gồm:

- Khảo sát khi có bất thường ở máu ngoại vi và/ hoặc tủy đồ.
- Chẩn đoán các tân sinh nguyên phát của hệ tạo máu.
- Đánh giá các tân sinh di căn.
- Xác định giai đoạn bệnh lymphôm.
- Theo dõi đáp ứng sau điều trị.

Tuổi trung bình của các bệnh nhân được sinh thiết tủy là 44.04; tỉ lệ nam:nữ là 1:1. Trong tổng số 26 trường hợp, có 2 trường hợp carcinôm di căn tủy, 1 trường hợp bướu tủy tương bào, 7 trường hợp khảng định/ hoặc nghi ngờ lymphôm xâm nhập tủy, 4 trường hợp khảng định/ hoặc nghi ngờ bệnh bạch cầu, 1 trường hợp hiện diện các nốt lymphô lành tính và 11 trường hợp không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết (Bảng 1). Tuy nhiên, đối với các trường hợp bệnh nhân đã được chẩn đoán lymphôm nguyên bào lymphô nhưng trên mẫu sinh thiết tủy không ghi nhận hiện diện tế bào lạ, nhóm tác giả đề nghị nên đánh giá thêm bằng PET Scan hoặc sau 3 - 6 tháng thực hiện lại sinh thiết tủy vì các trường hợp này có khả năng xâm nhập tủy xương cao.

Bảng 1. Tóm tắt kết quả sinh thiết tủy của 26 trường hợp đã thực hiện

STT	Tuổi	Giới	Chẩn đoán lâm sàng/chẩn đoán GPB-HMMD	Kết quả sinh thiết tủy
1	19	Nữ	Lymphôm nguyên bào lymphô T	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
2	15	Nữ	Lymphôm nguyên bào lymphô	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
3	48	Nam	Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu, tế bào trung tâm mầm	Nghi ngờ Lymphôm xâm nhập tủy
4	66	Nam	Lymphôm grad thấp	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
5	40	Nữ	Lymphôm lymphô bào B nhỏ	Lymphôm lymphô bào B nhỏ ở hạch và xâm nhập tủy
6	27	Nam	Theo dõi bệnh bạch cầu	Phù hợp bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô bào B
7	33	Nam	Suy tế bào gan, di căn xương chưa rõ nguyên phát	Carcinôm kém biệt hóa di căn tủy xương
8	57	Nữ	Lymphôm nguyên bào lymphô T	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
9	16	Nam	Bệnh bạch cầu dạng lymphô bán cấp	Nghi ngờ Bạch cầu cấp, tuy nhiên chưa phân biệt được Bạch cầu cấp dòng lymphô hay Bạch cầu cấp dòng tủy
10	48	Nam	Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
11	27	Nam	Lymphôm nguyên bào lymphô T	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
12	49	Nữ	Theo dõi xâm nhập tủy xương/ Ung thư vú trái	Nghi ngờ carcinôm di căn tủy
13	41	Nữ	Lymphôm Hodgkin dạng xơ nốt	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
14	36	Nữ	Theo dõi bệnh bạch cầu tủy	Nghi ngờ Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy
15	52	Nữ	Lymphôm tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu	Lymphôm tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu xâm nhập tủy
16	58	Nữ	Lymphôm lymphô bào B nhỏ	Nốt lymphô lành tính (Lymphoid nodules)

17	60	Nữ	Tăng sinh lymphô bào T không điển hình, có thể là Lymphôm tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu, CD30(+)	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
18	18	Nữ	Lymphôm tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu	Lymphôm tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu xâm nhập tủy
19	48	Nam	Lymphôm tế bào vùng rìa	Lymphôm tế bào vùng rìa xâm nhập tủy
20	63	Nam	Bướu màng phổi: Bướu tủy tương bào	Bướu tủy tương bào
21	44	Nữ	Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu, tế bào trung tâm mầm	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
22	57	Nữ	Theo dõi Bệnh bạch cầu lymphô mạn	Phù hợp bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô bào B
23	71	Nam	Lymphôm nang G1	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết
24	52	Nam	Lymphôm tế bào vùng rìa	Nghi ngờ lymphôm xâm nhập tủy
25	56	Nam	Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa	Nghi ngờ lymphôm xâm nhập tủy
26	44	Nam	Lymphôm lymphô bào B nhỏ	Không ghi nhận quần thể tế bào lạ trên mẫu sinh thiết

Nhóm tác giả trình bày 3 ca lâm sàng tiêu biểu trong số 26 trường hợp đã được sinh thiết tủy.

III. CA LÂM SÀNG 1

Bệnh nhân nam, 33 tuổi, nhập viện vì đau cột sống thắt lưng. Cách nhập viện 1 tháng, bệnh nhân đau lưng, đi khám tại Hà Nội, được chẩn đoán: Tổn thương nhiều đốt sống – Theo dõi ung thư di căn tủy xương – Thoát vị đĩa đệm, kết quả giải phẫu bệnh (GPB) không có, chưa điều trị đặc hiệu. Sau đó bệnh nhân đến khám tại BV Ung Bướu. Sau khi thăm khám, ghi nhận bệnh nhân đau nhức cột sống thắt lưng, ăn uống kém, yếu hai chân, vàng da.

Hiện diện nhiều tế bào nhân dị dạng, bào tương ít, nghi ác tính trên lam lặn (Giemsa, x400) (A). Các tế bào nhân tăng sắc, dị dạng

trên mẫu sinh thiết (H&E, x400) (B). Hình ảnh tăng sinh mô nền (mô sợi) (H&E, x400) (C). Các tế bào ác tính biểu hiện dấu ấn panCK (x400) (D).

- Xét nghiệm máu: giảm hai dòng tế bào máu (hồng cầu, tiểu cầu), suy tế bào gan, bilan đa u tủy âm tính.

- Siêu âm: Nhiều hạch vùng cổ hai bên 13.5 x 7.4mm, siêu âm bụng bình thường.

- CT Scan toàn thân: Hủy xương nhiều nơi theo dõi đa u tủy, hạch trên đòn hai bên không điển hình viêm 12mm, tràn dịch màng phổi (T) lượng ít, xẹp phổi dạng đĩa đáy phổi hai bên, hạch trung thất cạnh khí quản, trước và dưới góc carina 30mm.

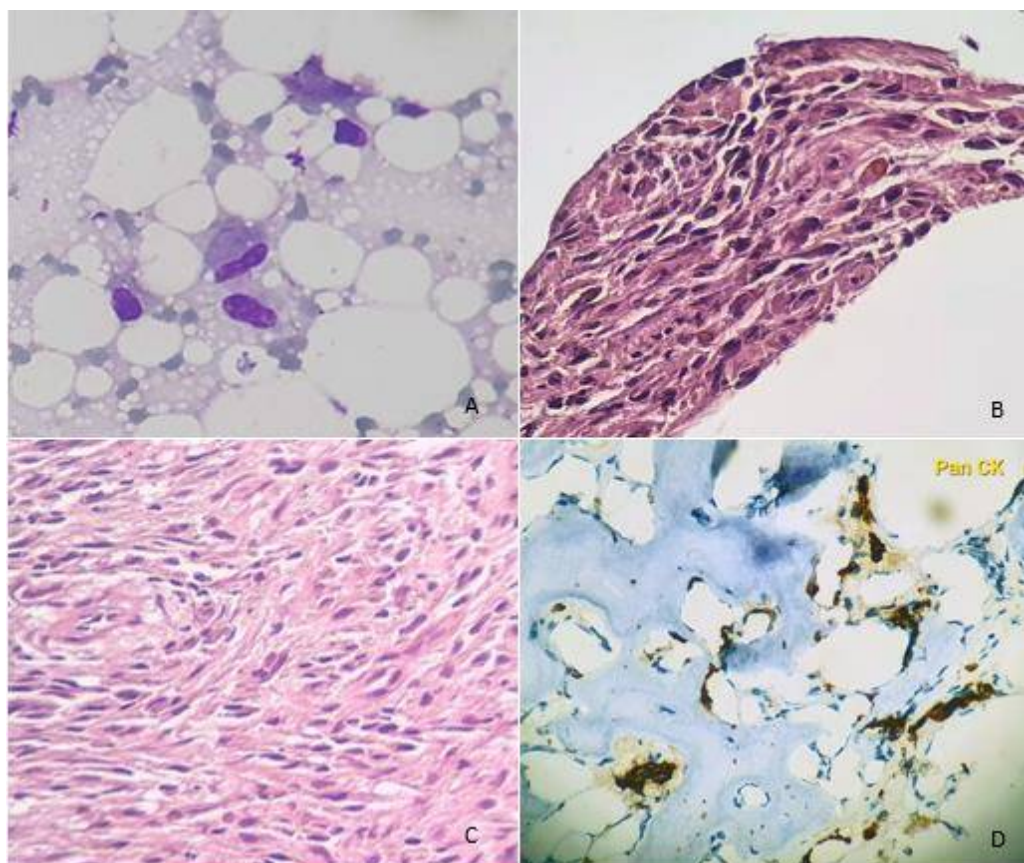
- MRI cột sống – thắt lưng: Tổn thương xương lan tỏa có thâm nhiễm màng cứng kèm thâm nhiễm cơ cạnh sống.

- Nội soi tai mũi họng bình thường, nội soi đại trực tràng bình thường, nội soi dạ dày: Viêm dạ dày, nội soi phế quản bình thường.

- Tủy đồ: Tủy tăng sinh lymphocyte 40%.

Bệnh nhân sau đó được sinh thiết tủy. Mẫu mô gồm 2 lõi sinh thiết, lõi dài nhất khoảng 9mm. Mẫu sinh thiết vỡ, chủ yếu là

các bè xương và mô xơ mỡ, hiện diện rất ít tế bào, do đó khó đánh giá mật độ tế bào tủy cũng như đánh giá các tế bào dòng tủy, dòng hồng cầu. Hiện diện 1 mẫu tiểu cầu trên toàn bộ mẫu sinh thiết cho thấy có sự giảm sinh dòng tiểu cầu. Đồng thời ghi nhận có sự tăng sinh mô nền (mô xơ) và hiện diện rải rác vài đám tế bào hình thoi, nhân tăng sắc, nghi ngờ Carcinôm di căn. Kết quả hóa mô miễn dịch (HMMD) với CD3 (-), CD20 (-), panCK (+) giúp kết luận đây là một trường hợp Carcinôm di căn tủy xương.



Hình 1. Ca lâm sàng 1: Carcinôm kém biệt hóa di căn tủy xương

IV. CA LÂM SÀNG 2

Bệnh nhân nữ, 40 tuổi, đã được chẩn đoán Lymphôm lymphô bào B nhỏ, đã điều trị R-CEOP 6 chu kỳ (dứt tháng 01/2020),

Bendamustin 6 chu kỳ (dứt tháng 08/2020), gần đây mệt mỏi nhiều nên tái khám tại BV Ung Bướu. Qua thăm khám phát hiện bệnh nhân thiếu máu độ 3, đồng thời có hạch cổ,

nách, bẹn hai bên 1 - 4cm.

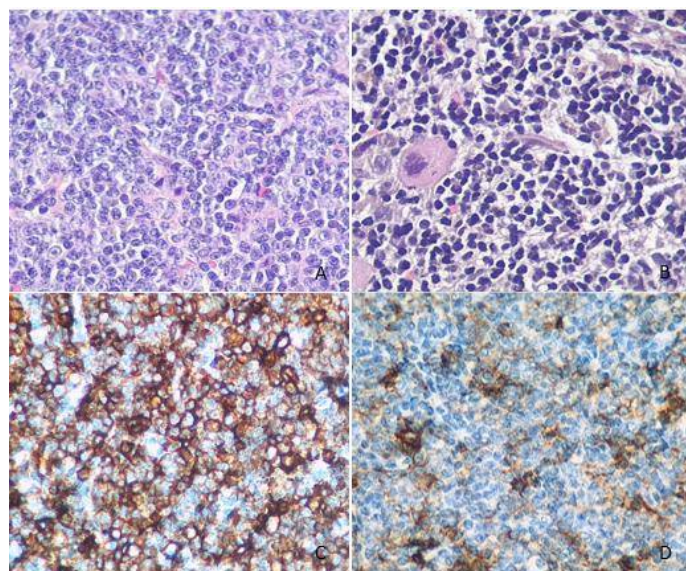
- CT Scan toàn thân: Hạch cổ hai bên, hạch sau hầu hai bên, hạch trung thất, hạch nách hai bên, hạch ổ bụng, hạch chậu hai bên nghi lymphôm. Theo dõi lymphôm xâm nhiễm phổi hai bên.

- Tủy đồ: Tủy tăng sinh dòng lymphô hướng xâm nhập tủy.

- GPB: Sinh thiết hạch cổ (T): Lymphôm không Hodgkin loại tế bào nhỏ (chưa thực hiện HMMD).

Bệnh nhân sau đó được sinh thiết tủy. Mẫu mô gồm 1 lõi sinh thiết có chiều dài

10mm. Mật độ tế bào 95% (tăng so với tuổi), các tế bào dòng tủy, dòng hồng cầu và mẫu tiểu cầu chưa ghi nhận bất thường. Hiện diện nhiều lymphô bào có kích thước nhỏ - trung bình, bào tương ít, tỉ lệ N/C cao chiếm ưu thế trong xoang tủy, sắp xếp theo kiểu hình lan tỏa, nghi ngờ lymphôm xâm nhập tủy. Nhóm tác giả đã nhuộm HMMD ghép hai block sinh thiết hạch cổ và sinh thiết tủy, ghi nhận kết quả: CD3 (-), CD79a (+), CD20 (+), CD23 (+) và CD5 (+) yếu. Như vậy, đây là một trường hợp Lymphôm lymphô bào B nhỏ đã điều trị tiến triển và xâm nhập tủy.



Hình 3. Ca lâm sàng 2: Lymphôm lymphô bào B nhỏ đã điều trị tiến triển và xâm nhập tủy

Tế bào bướu dạng lymphô bào nhỏ sắp xếp theo kiểu hình lan tỏa ở cả mẫu sinh thiết hạch (A) và mẫu sinh thiết tủy (B) (H&E, x400); biểu hiện dấu ấn CD20 lan tỏa (C) và CD23 khu trú (D) (x400)

V. CA LÂM SÀNG 3

Bệnh nhân nữ, 63 tuổi đến khám và phẫu thuật một bướu trực tràng dạng polyp, không cuống, kích thước 9mm, bề mặt nhẵn, màu hồng, mật độ hơi chắc, kết quả GPB sau mổ: Carcinôm tuyến grad 1 xâm lấn lớp dưới

niêm; đồng thời phát hiện một sang thương ở màng phổi (P), kích thước 13mm.

- HMMD mẫu sinh thiết sang thương màng phổi: Phù hợp bướu tủy tương bào.

- Protein Bence Jones, điện di protein huyết thanh, điện di miễn dịch huyết thanh:

Âm tính.

- PET/CT Scan:

Tổn thương tăng hoạt động chuyển hóa vùng trực tràng thấp, nghi cấu trúc thay đổi sau phẫu thuật.

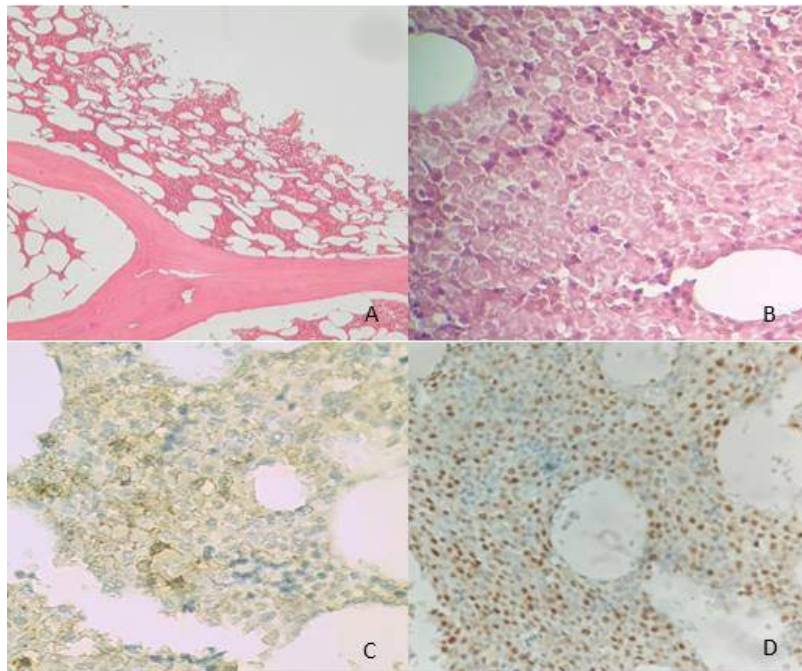
Tổn thương phổi – màng phổi thùy dưới phổi (P) ngang mức cung sau xương sườn 7 (P), kích thước 14 x 6mm, hoạt động chuyển hóa mạnh, nghi ác tính.

Di căn xương nhiều vị trí tăng hoạt động chuyển hóa: xương ngồi (T), xương vai (T), đốt sống D7, xương ức, xương sườn 5, 7 (P), xương sườn 10 (T).

Tổn thương vùng cạnh sống – đỉnh phổi (T) tăng hoạt động chuyển hóa, kích thước 25 x 20mm, đề nghị kết hợp sinh thiết.

- Tủy đồ: Tủy bình thường.

Bệnh nhân sau đó được sinh thiết tủy. Mẫu mô gồm 1 lõi sinh thiết có chiều dài 22mm với chủ yếu là mô xương, sụn và mô xơ, hiện diện ≈ 09 xoang tủy không nguyên vẹn. Mật độ tế bào 40% (phù hợp tuổi, tuy nhiên do các xoang tủy vỡ nên đánh giá mật độ có thể không chính xác). Các tế bào dòng tủy, dòng hồng cầu, dòng lymphô và mẫu tiểu cầu chưa ghi nhận bất thường. Tuy nhiên, hiện diện một số tương bào tập trung thành đám lớn, có nhân không điển hình, tiểu hạch rõ, chưa loại trừ bướu tủy tương bào. Thực hiện HMMD trên mẫu sinh thiết tủy ghi nhận: CyclinD1 (+), CD138 (+) yếu, CD79a (-), CD20 (-), CD45 (-), CD56 (-), CD3 (-), panCK (-).



Hình 2. Ca lâm sàng 3: Bướu tủy tương bào

Đây là ca lâm sàng cần phân biệt một tình trạng tương bào phản ứng và một tân sinh tương bào vì các xét nghiệm protein Bence Jones, điện di protein huyết thanh, điện di miễn dịch huyết thanh đều âm tính. Về mặt vi thể, các yếu tố hướng đến bướu tủy tương bào trong trường hợp này bao gồm: Tỷ lệ tương bào trong mẫu sinh thiết tủy khoảng 30%; các tế bào tương bào có nhân không điển hình, tiểu hạch rõ, tập trung thành từng đám lớn, nằm xa mạch máu; biểu hiện dấu ấn CyclinD1; trái ngược với tương bào phản ứng thường sắp xếp thành các cụm nhỏ, quanh mạch máu và không biểu hiện CyclinD14.

Các tế bào tương bào sắp xếp thành đám lớn, nằm xa mạch máu (A) (H&E, x100), có nhân bất thường, tiểu hạch rõ, bào tương lệch về một phía (B) (H&E, x400), biểu hiện với dấu ấn CD138 (C) (x400) và dấu ấn CyclinD1 (D) (x200)

VI. KẾT LUẬN

Bước đầu triển khai kỹ thuật sinh thiết tủy xương tại Bệnh viện Ung Bướu đã dần khẳng định vai trò của sinh thiết tủy trong lĩnh vực chẩn đoán, đánh giá giai đoạn và theo dõi sau điều trị các bệnh lý huyết học.

Bên cạnh đó, kỹ thuật này cũng giúp chẩn đoán xác định các trường hợp bướu ác tính khác di căn tủy xương, góp phần đánh giá giai đoạn bệnh ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Foucar K, Chabot-Richards D, Czuchlewski DR, et al. Diagnostic Pathology: Blood and Bone Marrow. Elsevier; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-39254-9.50176-8.
2. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. J Clin Pathol. 2001;54:737-742. www.jclinpath.com
3. Bain BJ. Bone marrow aspiration. J Clin Pathol. 2001;54:657-663. www.jclinpath.com
4. Beham-Schmid C, Schmitt-Graeff A. Bone Marrow Biopsy Pathology. Springer Berlin Heidelberg; 2020. doi:10.1007/978-3-662-60309-3.
5. Definition of bone marrow aspiration and biopsy - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI. Accessed October 4, 2022. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bone-marrow-aspiration-and-biopsy>.

CẬP NHẬT NHỮNG ĐIỂM MỚI TRONG PHÂN LOẠI U PHỔI THEO TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (WHO) NĂM 2021

Nguyễn Thị Quỳnh¹

TÓM TẮT

Ung thư phổi được xem là bệnh ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới, đồng thời cũng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các bệnh ung thư ở cả hai giới. Phân loại u phổi theo WHO 2021 không có sự thay đổi đáng kể, tuy nhiên, nhấn mạnh nhiều hơn về những tiến bộ trong bệnh học phân tử trên tất cả các loại khối u. Một vài thực thể mới được bổ sung và một số thuật ngữ cũ cũng đã được sửa đổi. Các thực thể mới bao gồm các khối u không biệt hóa thiếu SMARCA4 ở lồng ngực và các u tuyến phế quản/ u nhú nhung mao chế nhậy. Thuật ngữ “ung thư biểu mô dạng lympho biểu mô” hiện nay được sửa đổi thành “ung thư biểu mô lympho biểu mô”, và thuật ngữ “ung thư biểu mô tuyến ruột” hiện được gọi là “ung thư biểu mô tuyến tụy ruột”. Trong bài báo này, chúng tôi đi sâu vào những thực thể mới trong phân loại mô bệnh học u phổi, đồng thời thảo luận bổ sung về một số danh pháp được sử dụng trên sinh thiết kim nhỏ và sự lây lan qua không gian (STAS).

Từ khóa: Cập nhật, u phổi, WHO 2021.

SUMMARY

UPDATES ON THE 2021 WHO CLASSIFICATION OF LUNG TUMORS

¹Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Quỳnh

Email: quynh95hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

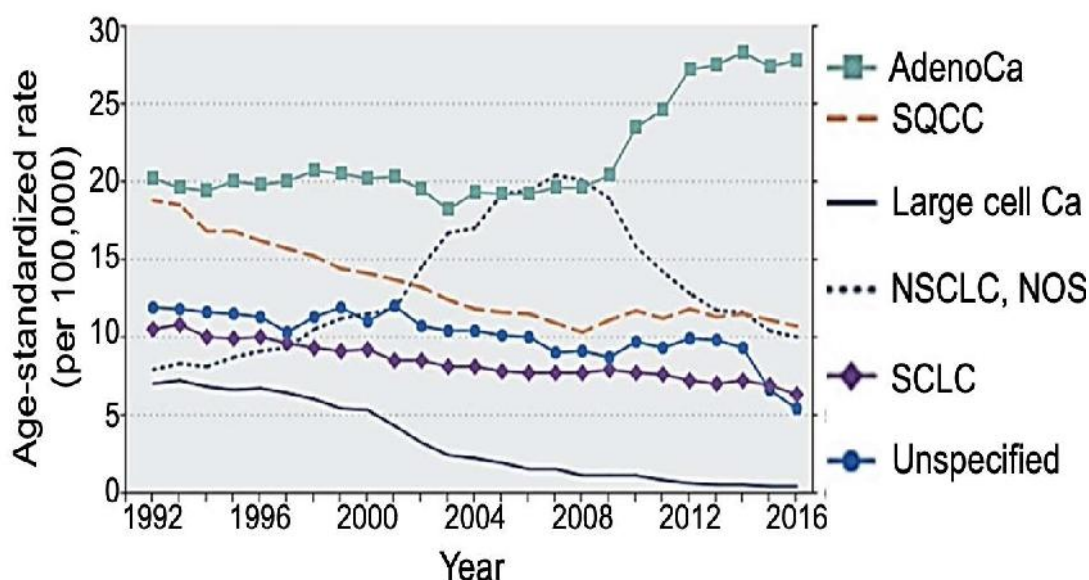
Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Lung cancer is considered the most common cancer worldwide, and is also the leading cause of death among cancers in both sexes. The 2021 WHO classification of lung tumors has not changed significantly with more emphasis on advances in molecular pathology across all tumor types. A few new entities have been added and some terminology has also been revised. New entities include thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors and bronchiolar adenoma/ ciliated muconodular papillary tumors. “Lymphoepithelioma-like carcinomas” are now termed “lymphoepithelial carcinoma”, and “enteric adenocarcinomas” are now termed “enteric-type adenocarcinomas”. In this article, we focus on new entities in the histopathological classification of lung tumors, and additionally discuss the nomenclature in small biopsies and spread through airspaces (STAS).

Keywords: Update, lung tumors, WHO 2021.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi được xem là bệnh ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới kể từ năm 1985, cả về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong. Ở Mỹ, theo số liệu thống kê bởi Siegel R. và cs (2021), tỷ lệ ung thư phổi đứng đầu ở cả hai giới, chiếm 22% ung thư ở tất cả các vị trí ở cả nam và nữ[1]. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc các dưới tụy của ung thư phổi đã có sự thay đổi đáng kể trong những năm qua.



**Hình 1. Tỷ lệ mắc ung thư phổi theo dưới típ ở Canada
(Canada Cancer Registry Database, 2021)**

Theo Cơ sở dữ liệu Ung thư Canada (2021), tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào lớn đã giảm đáng kể từ năm 1992 tới nay, có thể là do ngày nay chúng ta đã phân loại được những khối u này vào các dưới típ khác của ung thư phổi nhờ sự phát triển mạnh mẽ của hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử. Tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào nhỏ và ung thư biểu mô tế bào vảy cũng đang giảm dần. Trong khi đó, tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tuyến phổi đang tăng lên trong những năm gần đây. Thay đổi này một phần được cho là bởi sự phát triển trong ngành công nghiệp sản xuất thuốc lá và cũng do thói quen hút thuốc của người trẻ. Ung thư phổi có tỷ lệ sống sót sau năm năm khi bệnh di căn là 6% nếu điều trị hóa trị, nhưng lên tới 15 - 50% nếu bệnh nhân đủ điều kiện điều trị bằng liệu pháp nhắm trúng đích hoặc liệu pháp miễn dịch[2]. Phân loại u phổi theo WHO 2021 không có sự thay đổi đáng kể, tuy nhiên, nhấn mạnh nhiều hơn về những tiến bộ trong bệnh học phân tử trên tất cả các loại khối u. Một vài thực thể mới được bổ sung và một

số thuật ngữ cũ cũng đã được sửa đổi. Các thực thể mới bao gồm các khối u không biệt hóa thiếu SMARCA4 ở lồng ngực và các u tuyến phế quản/ u nhú nhưng mao chế nhầy. Thuật ngữ “ung thư biểu mô dạng lympho biểu mô” hiện nay được sửa thành “ung thư biểu mô lympho biểu mô”, và thuật ngữ “ung thư biểu mô tuyến ruột” hiện nay được gọi là “ung thư biểu mô tuyến típ ruột”[3]. Trong bài báo này, chúng tôi đi sâu vào những thực thể mới trong phân loại mô bệnh học u phổi, đồng thời thảo luận bổ sung về một số danh pháp được sử dụng trên sinh thiết kim nhỏ và sự lây lan qua không gian (STAS).

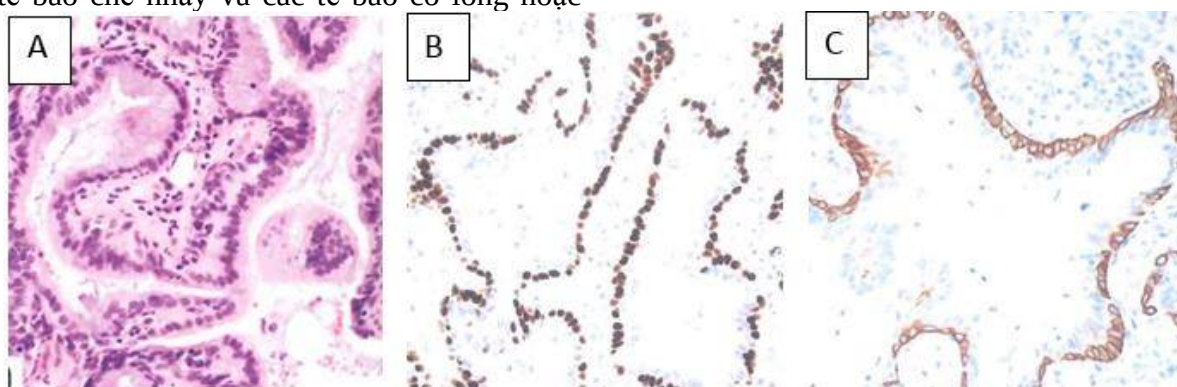
II. CÁC THỰC THỂ MỚI TRONG PHÂN LOẠI U PHỔI THEO WHO 2021

2.1. U tuyến phế quản/u nhú nhưng mao chế nhầy

U tuyến phế quản/ u nhú nhưng mao chế nhầy là một khối u lành tính, không ghi nhận tái phát hoặc di căn; nằm ở ngoại vi của phổi, quanh tiểu phế quản và không liên quan đến phế quản gần. Bệnh không có sự khác biệt về

tỷ lệ mắc theo giới tính; thường xảy ra ở bệnh nhân trung niên và cao tuổi, với độ tuổi mắc bệnh trung bình được báo cáo là 72 tuổi. Thông thường, khối u có kích thước khá nhỏ (2 – 45mm, phổ biến nhất 5 – 15mm), ranh giới rõ, diện cắt qua trắng xám, bóng nhầy, chắc hoặc tạo nang. Trên vi thể, khối u có cấu trúc nhú và/ hoặc phẳng (tuyến), bao gồm hai lớp tế bào với lớp tế bào biểu mô lòng ống bên trong (bao gồm chủ yếu là các tế bào chế nhầy và các tế bào có lông hoặc

các tế bào giống phế bào II và tế bào cóc) và lớp tế bào đáy bên ngoài. Nhân không điển hình và nhân chia thường không có. Về hóa mô miễn dịch, các tế bào đáy sẽ dương tính với p40 và CK5/6; các tế bào lòng ống dương tính với TTF1. Một số khối u cho thấy sự thay đổi phân tử, bao gồm BRAF, EGFR, KRAS, HRAS, ALK và AKT1. Do đó, dấu ấn miễn dịch BRAF và ALK cũng có thể hữu ích ở những thực thể này[3-5].



Hình 2. U tuyến phế quản/ u nhú nhung mao chế nhầy

Khối u bao gồm các tế bào có lông và tế bào chế nhầy nằm trên một hàng liên tục các tế bào đáy (A). Lớp tế bào đáy dương tính liên tục với p40 (B) và CK5/6 (C) (WHO Classification of Lung Tumors, 2021)

Chẩn đoán phân biệt được đặt ra với u tuyến phế quản/ u nhú nhung mao chế nhầy bao gồm ung thư biểu mô tuyến (bao gồm ung thư biểu mô tuyến tại chỗ), u nhú và dị sản quanh tiểu phế quản. Lớp tế bào đáy liên tục và sự thiếu tính chất nhân không điển hình là những đặc điểm có thể hữu ích trong việc phân biệt u tuyến phế quản/ u nhú nhung mao chế nhầy với ung thư biểu mô tuyến (bao gồm ung thư biểu mô tuyến tại chỗ). U nhú xảy ra ở trung tâm và thuộc nhánh phế quản sau, không phải ở vùng lân cận với đường thở nhỏ. Dị sản quanh tiểu phế quản có ranh giới không rõ, nhiều ổ bởi xảy ra trên

nền bệnh phổi kẽ hoặc bệnh đường thở nhỏ, và thiếu sự biểu hiện của BRAF và ALK[3-5].

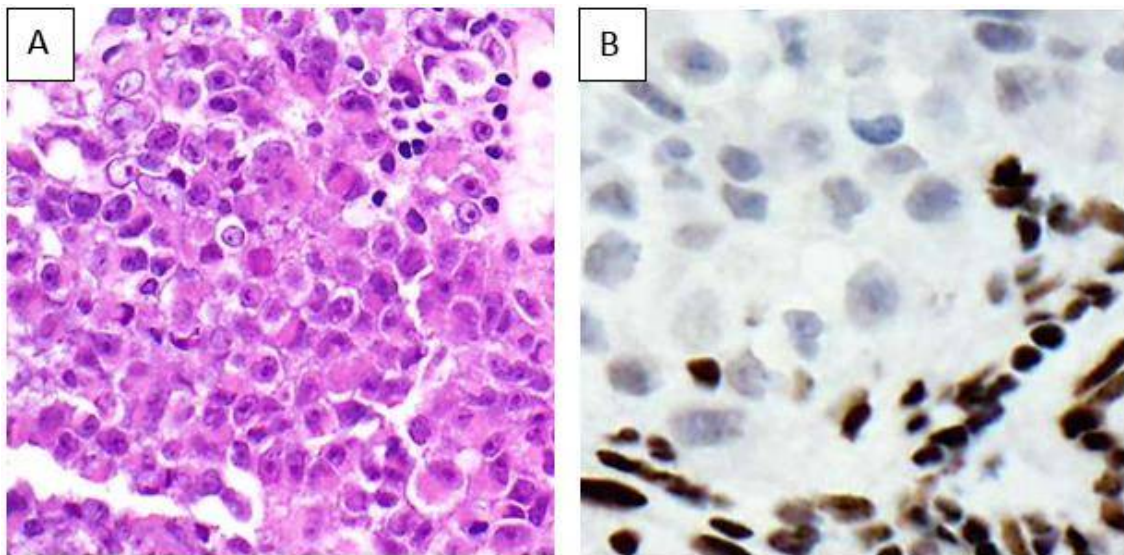
2.2. Khối u không biệt hóa thiếu SMARCA4 ở lòng ngực

Khối u không biệt hóa thiếu SMARCA4 ở lòng ngực là khối u ác tính độ cao ở lòng ngực của người trưởng thành, chỉ ra mô hình dạng vôi hoặc không biệt hóa và thiếu hụt SMARCA4. Khối u thường gặp ở trung thất, rốn phổi, phổi, và/ hoặc màng phổi, có thể xâm lấn thành ngực hoặc không; chủ yếu ở người trẻ hoặc trung niên với độ tuổi trung bình mắc bệnh là 48 (dao động từ 27 – 90), trong đó, tỷ lệ nam giới và người hút thuốc chiếm ưu thế. Trên vi thể, khối u đặc trưng bởi cấu trúc lan tỏa các tế bào tròn/ dạng biểu mô lớn kém kết dính với nhân dạng túi, tương đối đơn dạng và hạt nhân nổi bật. Các

tế bào dạng vẩy với bào tương hồng và nhân nằm lệch tâm có thể xuất hiện, mặc dù chúng thường khu trú và có thể vắng mặt trên các mảnh sinh thiết nhỏ. Nhân chia thường nhiều và hoại tử là phổ biến. Về hóa mô miễn dịch, các tế bào u đặc trưng bởi sự mất bậc lộ SMARCA4 (BRG1), với khoảng 25% trường hợp chỉ ra sự giảm bậc lộ lan tỏa hơn là mất bậc lộ hoàn toàn. SMARCA2 (BRM) mất bậc lộ trong hầu hết các trường hợp. Bậc lộ SMARCB1 (INI1) vẫn được bảo toàn và các tế bào u cũng thường dương tính với SOX2, CD34 và/ hoặc SALL4. Những khối u này thường có đột biến TP53 (69%). Các tế bào u

âm tính với desmin, NUT, S100 và p40[3,6-8].

Bệnh nhân có thời gian sống sót trung bình khá ngắn (4 – 7 tháng), thường do các biến chứng tại chỗ, mặt khác, những khối u này chỉ đáp ứng rất hạn chế với hóa trị và phẫu thuật. Các chẩn đoán phân biệt được đặt ra bao gồm ung thư biểu mô NUT, u tế bào mầm, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, u lympho, u hắc tố, sarcoma, một số loại ung thư biểu mô không tế bào nhỏ có thiếu hụt SMARCA4 và di căn ung thư biểu mô thiếu hụt SMARCA4 từ những cơ quan khác trong cơ thể (tử cung, buồng trứng, dạ dày, thận, tụy)[3,6-8].



Hình 3. Khối u không biệt hóa thiếu SMARCA4 ở lồng ngực

Các tế bào u tròn/ dạng biểu mô lớn kém kết dính với bào tương hồng, nhân dạng túi, nằm lệch tâm, tương đối đơn dạng và hạt nhân nổi bật (A), mất bậc lộ với SMARCA4 (BRG1) (Roden CA, 2021)

III. DANH PHÁP TRÊN SINH THIẾT KIM NHỎ

Danh pháp trên sinh thiết kim nhỏ không thay đổi trong phân loại của WHO năm 2021. Tuy nhiên, những thuật ngữ này thường gây ra sự nhầm lẫn, do đó, trong bài

báo này, chúng tôi sẽ thảo luận bổ sung về một số danh pháp trên sinh thiết kim nhỏ. Nếu sinh thiết cho thấy các đặc điểm hình thái rõ ràng của ung thư biểu mô tuyến (cấu trúc tuyến) hoặc ung thư biểu mô vẩy (sừng

hóa, cầu nối gian bào), chúng ta nên sử dụng thuật ngữ “ung thư biểu mô tuyến” hoặc “ung thư biểu mô vảy”. Nếu sinh thiết chỉ nhìn thấy mô hình lepidic, chúng ta nên gọi là “ung thư biểu mô tuyến với hình thái lepidic”, và nhận xét rằng, mặc dù chúng ta không thấy sự xâm lấn trên sinh thiết nhưng những đặc điểm này có thể được quan sát thấy trong ung thư biểu mô tuyến tại chỗ, ung thư biểu mô tuyến xâm nhập tối thiểu và ung thư biểu mô tuyến xâm nhập; sự phân biệt này đòi hỏi sự kiểm tra kỹ lưỡng mẫu bệnh phẩm mổ cắt toàn bộ khối u. Nếu chúng ta cần thêm các dấu ấn hóa mô miễn dịch để phân biệt giữa ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy, chúng ta nên sử dụng thuật ngữ “ung thư biểu mô không tế bào nhỏ, thiên về ung thư biểu mô tuyến hoặc thiên về ung thư biểu mô vảy”. Trong trường hợp quan sát thấy các tế bào hình thoi hoặc các tế bào khổng lồ, nghi ngờ là ung thư biểu mô đa hình, chúng ta nên sử dụng thuật ngữ “ung thư biểu mô không tế bào nhỏ với các đặc điểm tế bào hình thoi và/ hoặc tế bào khổng lồ”. Nếu sinh thiết chỉ ra thành phần ung thư biểu mô tuyến và thành phần ung thư biểu mô vảy hoặc trong trường hợp chúng ta không thể phân loại thêm, chúng ta nên gọi nó là “ung thư biểu mô không tế bào nhỏ, NOS”, và nhận xét thêm, ung thư biểu mô có mặt cả thành phần tuyến và vảy có thể đại diện cho ung thư biểu mô tuyến vảy, tuy nhiên, chẩn đoán này chỉ có thể đặt ra trên bệnh phẩm phẫu thuật. Nếu sinh thiết cho thấy các đặc điểm của ung thư biểu mô tế bào nhỏ, chúng ta có thể gọi là “ung thư biểu

mô tế bào nhỏ”. Tuy nhiên, nếu có các đặc điểm giống với ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn, chúng ta nên gọi là “ung thư biểu mô không tế bào nhỏ có hình thái thần kinh nội tiết và dương tính với dấu ấn thần kinh nội tiết, có thể là ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn”[3].

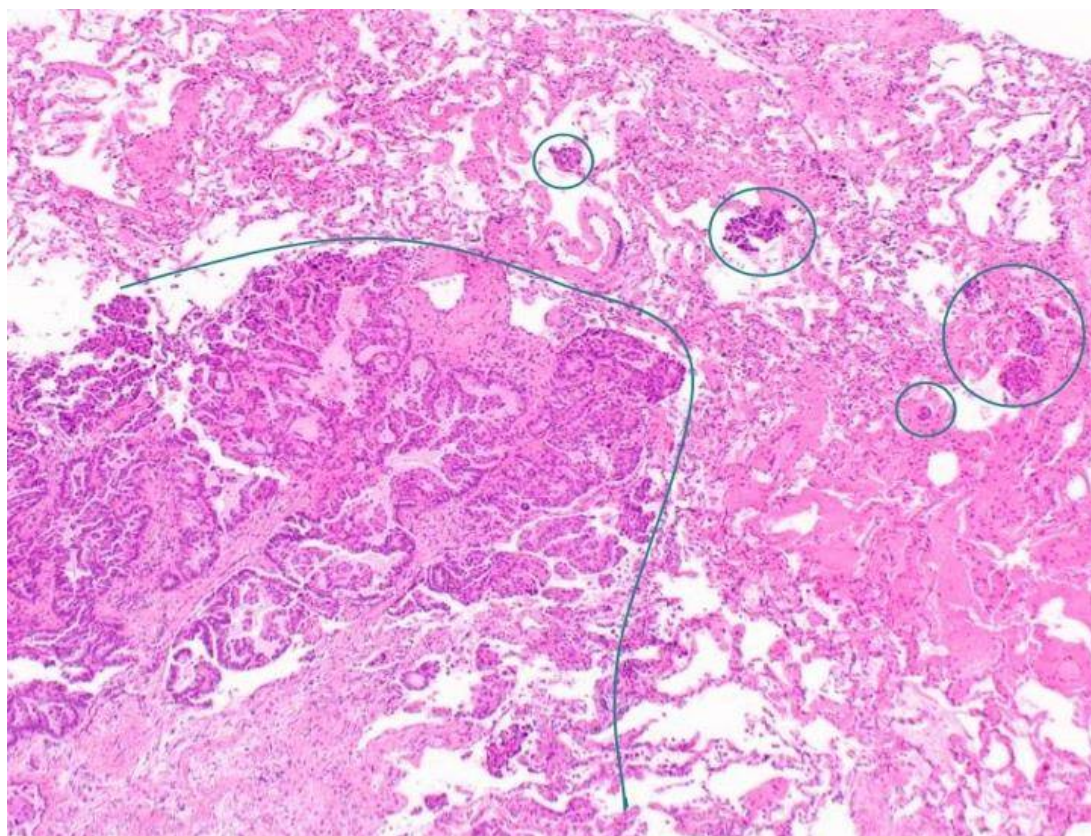
Trong thực hành lâm sàng, chúng ta cần cố gắng bảo tồn càng nhiều mô càng tốt trên các mảnh sinh thiết nhỏ để bệnh nhân có cơ hội được xét nghiệm các dấu ấn sinh học và có thể đủ điều kiện cho liệu pháp nhắm trúng đích hoặc liệu pháp miễn dịch. Trước hết, chúng ta nên cố gắng chia các sinh thiết lõi thành ít nhất hai khối nên. Bên cạnh đó, hóa mô miễn dịch chỉ nên được thực hiện nếu hình thái học yêu cầu, và các dấu ấn thần kinh nội tiết chỉ nên được thực hiện nếu hình thái thực sự gợi ý đến ung thư thần kinh nội tiết. Chúng ta cũng có thể xem xét nhuộm kép để tiết kiệm bệnh phẩm, ví dụ nhuộm kép TTF-1/p40, p40/Napsin và CK5/TTF-1.

IV. SỰ LÂY LAN QUA KHÔNG GIAN (STAS)

Sự lây lan qua đường không gian (STAS) đã được đề cập trong phân loại của WHO năm 2015, tuy nhiên, trong phiên bản năm 2021, nó đã được ghi nhận như một đặc điểm mô học có ý nghĩa tiên lượng. STAS nghĩa là có các tế bào u trong khoảng không gian bên ngoài rìa của khối u chính; hiện diện trong 15 – 50% ung thư biểu mô không tế bào nhỏ, nhưng cũng có thể được tìm thấy trong ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Các mô hình bao gồm cấu trúc vi nhú, ổ đặc tế bào u, và các tế bào u đơn lẻ kém kết dính. STAS không nên

được tính vào kích thước khối u. Sự lây lan qua đường không gian (STAS) có liên quan đến việc giảm tỷ lệ sống không tái phát và khả năng sống sót tổng thể ở bất kỳ giai đoạn nào của ung thư biểu mô tuyến phổi. Và nó cũng có liên quan đến các đặc điểm bệnh lý ác tính hơn, đột biến KRAS trong ung thư

biểu mô tuyến giai đoạn I và II. Các trường hợp cắt bỏ hạn chế có thể tăng nguy cơ tái phát khi so sánh với cắt bỏ tiểu thùy, nếu có STAS. Và nếu STAS xuất hiện trong trường hợp cắt bỏ tiểu thùy thì có thể là một dấu hiệu cho việc cắt bỏ tiểu thùy tiếp theo[3].



Hình 4. Sự lây lan qua đường không gian (STAS)

Một số cụm tế bào u trong các khoảng không gian cách xa rìa chính của khối u (Roden CA, 2021)

V. KẾT LUẬN

Phân loại u phổi theo WHO 2021 nhấn mạnh nhiều hơn về những tiến bộ trong bệnh học phân tử trên tất cả các loại khối u, chỉnh sửa và bổ sung thêm một số thực thể mới bao gồm các khối u không biệt hóa thiếu SMARCA4 ở lồng ngực và các u tuyến phế

quản/ u nhú nhung mao chế nhầy. Một số đồng thuận về danh pháp được sử dụng trên sinh thiết kim nhỏ và thuật ngữ sự lây lan qua không gian (STAS) cần được hiểu rõ bởi các bác sĩ giải phẫu bệnh cũng như bác sĩ lâm sàng nhằm phục vụ cho công tác khám và điều trị bệnh.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nguyễn Thị Quỳnh được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup – Công ty CP và hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VinBigdata), mã số VINIF.2021.ThS.09.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Siegel R, Miller K, Fuchs H. Cancer Statistics, 2021.** CA Cancer J Clin. 2021; 71:7-33.
2. **Ettinger D, Wood D, Aisner D, et al.** NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(3):254-266.
3. **WHO Classification of Lung Tumors.** Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 5th ed. 2021:46-111.
4. **Taguchi, Ryo, et al.** A case of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) of the lung. Pathology International. 2017; 99-104.
5. **Chang JC, Montecalvo J, Borsu L, et al.** Expansion of the Concept of Ciliated Muconodular Papillary Tumors With Proposal for Revised Terminology Based on Morphologic, Immunophenotypic, and Genomic Analysis of 25 Cases. Am J Surg Pathol. 2018;42(8):1010-1026.
6. **Sauter, Jennifer L, et al.** SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior. Modern Pathology. 2017;1422-1432.
7. **Hung YP, et al.** Adv Anat Pathol. 2018; 25:374-86.
8. **Perret R, Chalabreysse L, Watson S, et al.** SMARCA4-deficient Thoracic Sarcomas: Clinicopathologic study of 30 cases with an emphasis on their Nosology and differential diagnoses. Am J Surg Pathol. 2019;43(4):455-465.

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR LOẠI EXON 20

Võ Thị Ngọc Diệp¹

TÓM TẮT

Việc phát hiện ra đột biến gen thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) và sự phát triển của chất ức chế EGFR tyrosine kinase (TKIs) đã đánh dấu bước khởi đầu của kỷ nguyên điều trị nhắm trúng đích cho ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC). Tuy nhiên, hiệu quả điều trị khá khác biệt ở những bệnh nhân có đột biến chèn EGFR exon 20 (viết tắt ex20ins) so với các đột biến thông thường. Bệnh nhân có đột biến chèn exon 20ins không nhạy với EGFR-TKIs và có tiên lượng xấu. Một số loại thuốc nhắm vào đột biến gen EGFR exon 20ins đã được phê duyệt.

SUMMARY

THE UPDATE ON THERAPY FOR EGFR EXON 20 INSERTION MUTATIONS IN ADVANCED NON- SMALL-CELL LUNG CANCER

The discovery of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations and the development of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) marked the beginning of the targeted therapy era for non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, therapeutic efficacy is quite different in patients with EGFR exon 20 insertion (ex20ins) mutations versus common mutations. Patients with exon 20ins mutations are

insensitive to EGFR-TKIs and have poor prognosis. Some drugs targeting EGFR exon 20ins mutations have been approved.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân ung thư trên toàn thế giới, và ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm đa số (85%) các trường hợp ung thư phổi, bao gồm các loại mô học ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn, và ung thư biểu mô tuyến (thường gặp nhất). Do sự xuất hiện và thay thế của các loại thuốc nhắm trúng đích, hiệu quả điều trị ở ung thư biểu mô tuyến đã được cải thiện, và thời gian sống của bệnh nhân được kéo dài. Đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) là loại đột biến thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, với khoảng 30% bệnh nhân mang đột biến EGFR. Trong số các bệnh nhân có đột biến EGFR, khoảng 4 - 10% bệnh nhân có đột biến chèn gen EGFR exon 20 (ex20ins), với 46% bệnh nhân có đột biến gen EGFR exon 19 (ex19del) và 38% bệnh nhân có đột biến điểm EGFR L858R. Đột biến ex20ins phổ biến hơn ở phụ nữ, người không hút thuốc, bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến và người châu Á. Một nghiên cứu quan sát ở Tây Ban Nha báo cáo rằng 36,4% bệnh nhân có đột biến EGFR đồng thời (ex19del/L858R), 8% có đột biến hiếm

¹BSCKII. Phó Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Diệp

Email: vongocdiep69@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/7/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

G719X/L861Q/S768I và 26% có khuếch đại EGFR. Năm bệnh nhân có thêm đột biến ở PI3K, KRAS và MEK1. Các nghiên cứu cho rằng những bệnh nhân có đột biến EGFR phổ biến đồng thời có tiên lượng tốt hơn.

Hiện tại, chưa có tyrosine kinase (TKIs) nào đã phê duyệt chứng minh được hoạt tính kháng bướu để điều trị EGFR ex20ins. Một nghiên cứu đời thực cho thấy bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR ex20ins có thời gian sống còn toàn bộ (OS) và thời gian sống không tiến triển (PFS) thấp hơn so với những bệnh nhân có đột biến EGFR phổ biến (EGFR ex19del và EGFR L858R).

Các đột biến ex20ins EGFR phổ biến nhất là sự chèn vào sau chuỗi xoắn C của một đến bốn axit amin, tổng hợp các axit amin này chiếm 80 - 90% tổng số các đột biến ex20ins. Những đột biến này di chuyển vào trong liên kết ATP, hạn chế liên kết của nó với các TKI vì vị trí chèn nằm ở phần cuối. Đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ mang đột biến hiếm, việc phát hiện kịp thời loại đột biến driver là rất quan trọng cho liệu pháp nhắm trúng đích tiếp theo. Tuy nhiên, tính không đồng nhất của các đột biến EGFR ex20ins là cao và các phương pháp phát hiện PCR thông thường có tỷ lệ bỏ sót hơn 50%, do đó, giải trình tự gen (NGS) là rất quan trọng để phát hiện các đột biến này. Trong những năm gần đây đã đạt được nhiều tiến bộ đáng kể trong việc phát triển các liệu pháp nhắm trúng đích hiệu quả cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins(1).

II. CÁC PHƯƠNG THỨC ĐIỀU TRỊ

2.1. Hóa trị

Hóa trị vẫn là lựa chọn điều trị chính cho các bệnh nhân EGFR ex20ins nhưng hiệu quả không khả quan. Một nghiên cứu hồi cứu với 105 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ với EGFR ex20ins được hóa trị bước đầu bộ đôi có platinum. Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) là 19,2%, và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) lúc 6 tháng là 41,3%. PFS trung bình là 6,4 tháng. Trong một nghiên cứu hồi cứu khác với 49 bệnh nhân bị đột biến được hóa trị bước một, mPFS là 7,6 tháng và OS trung bình (mOS) là 19,9 tháng. Một nghiên cứu hồi cứu nữa với 77 bệnh nhân được hóa trị pemetrexed, mPFS là 5,5 tháng và mOS là 25 tháng. Các nhà nghiên cứu cũng phát hiện ra rằng hóa trị dựa trên pemetrexed có thể kiểm soát bệnh tốt hơn so với hóa trị không dựa trên pemetrexed(2).

2.2. EGFR-TKI và liệu pháp kết hợp

Đối với bệnh nhân đột biến gen EGFR, phương pháp điều trị chính hiện nay là TKIs, thế hệ thứ nhất gefitinib, erlotinib và icotinib; TKIs thế hệ thứ hai là afatinib và dacomitinib, và TKI osimertinib là thế hệ thứ ba. Đột biến EGFR chủ yếu được tìm thấy ở các đột biến exon 18, 19, 20 và 21. EGFR ex19del và đột biến điểm EGFR exon 21 L858R là những đột biến phổ biến nhạy với điều trị EGFR-TKI. Các đột biến ex20ins ít nhạy hơn với EGFR-TKIs. Đột biến EGFR ex20ins có các kiểu phụ khác nhau; 80 - 90% đột biến có vị trí chèn ở phía sau của exon 20 và chúng có khả năng đề kháng đối với TKI thế hệ thứ nhất và thứ hai. Tuy nhiên, một số

lượng nhỏ các đột biến có vị trí chen ở phía trước; ví dụ, đột biến A763_Y764insFQEA thì lại nhạy với erlotinib(3).

Một nghiên cứu đa trung tâm về đột biến gen EGFR hiếm gặp ở Pháp cho thấy trong số 25 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins nhận erlotinib/ gefitinib, mOS là 9,5 tháng, mPFS là 2 tháng và ORR là 8%(4). Một phân tích kết hợp dữ liệu LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 và LUX-Lung 6 cho thấy rằng mOS và mPFS ở 23 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins nhận afatinib lần lượt là 9,2 và 2,7 tháng. Osimertinib là EGFR-TKI thế hệ thứ ba điều trị cho các đột biến EGFR nhạy và đột biến kháng EGFR T790M. Các nghiên cứu đã báo cáo osimertinib có hiệu quả trong các dòng tế bào đột biến EGFR ex20ins. Một khảo sát 6 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, các bệnh nhân này nhận 80mg osimertinib mỗi ngày, có bốn bệnh nhân đáp ứng một phần (PR), và những bệnh nhân còn lại bệnh ổn định (SD). PFS là 6,2 tháng (khoảng tin cậy 95% 5,0 - 12,9 tháng; khoảng 4,9 - 4,6 tháng)(5).

Piotrowska Zofia và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu pha II về osimertinib 160mg ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins. Trong số 20 bệnh nhân đáp ứng một phần 4 bệnh nhân và một bệnh nhân, đáp ứng hoàn toàn với tỷ lệ đáp ứng khách quan là 25%; 12 (60%) bệnh nhân đạt được bệnh ổn định. PFS là 9,7 tháng và thời gian kéo dài đáp ứng là 5,7 tháng. Osimertinib (160mg mỗi ngày) được xem là dung nạp tốt và cho thấy có hy vọng cho những bệnh nhân đột biến gen EGFR

ex20(6). Kết quả cần được xác minh trong các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn. Tăng liều lượng thuốc có thể mang lại nhiều lợi ích hơn cho việc điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins.

Luminespib

Một nghiên cứu pha 2 cho thấy đột biến EGFR exon 20 phụ thuộc vào Hsp90 và có thể bị ức chế bởi luminespib của chất ức chế Hsp90. Nghiên cứu pha II này thu nhận 29 bệnh nhân với EGFR ex20ins. Kết quả PFS và OS lần lượt là 2,9 tháng và 12,8 tháng, và các tác dụng phụ liên quan đến điều trị thường gặp nhất là tiêu chảy (83%), thay đổi thị giác (76%) và mệt mỏi (45%)(7).

Cetuximab và afatinib

Một nghiên cứu sử dụng các thí nghiệm tế bào học in vitro và in vivo trên chuột mang khối u cho thấy sự kết hợp của kháng thể đơn dòng EGFR (mAb) cetuximab và afatinib đã ức chế sự phát triển của tế bào hoặc khối u cấy ghép mang EGFR ex20ins một phần. Một nghiên cứu ở Phần Lan đã sử dụng afatinib kết hợp với cetuximab ở bốn bệnh nhân, và ba trong số bốn bệnh nhân đạt được kết quả đáp ứng một phần với PFS là 5,4 tháng. Các nghiên cứu trên sơ bộ đã chỉ ra rằng afatinib kết hợp với cetuximab có hiệu quả hơn so với đơn trị liệu(8).

2.3. Liệu pháp miễn dịch

Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như PD-1/PD-L1 đã mang lại những lợi ích lâm sàng lâu dài và chưa từng có cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng tỷ lệ đáp ứng ở bệnh nhân có đột biến

gen vẫn còn tương đối thấp. Một phân tích tổng hợp bao gồm các nghiên cứu như CheckMate 057, KEYNOTE-010 và POPLAR. Phân tích so sánh nivolumab, pembrolizumab và atezolizumab với docetaxel, và kết quả cho thấy rằng 186 bệnh nhân có đột biến EGFR dường như không được hưởng lợi từ liệu pháp miễn dịch(10). Đối với những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, cơ chế cơ bản của đáp ứng chất ức chế PD-1/PD-L1 vẫn chưa rõ ràng. Trong một nghiên cứu, 24 bệnh nhân có đột biến gen EGFR được điều trị bằng nivolumab, kết quả cho thấy các đột biến hiếm gặp có hiệu quả tốt hơn. Một nghiên cứu hồi cứu 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins, trong đó 15 bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc miễn dịch, OS ngắn hơn so với những bệnh nhân không được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch.

Một nghiên cứu đời thực ở Mỹ cho thấy ORR, OS và PFS của những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đơn trị đều không tốt bằng những bệnh nhân được hóa trị bộ đôi có platinum hoặc liệu pháp miễn dịch kết hợp với hóa trị.

Những bệnh nhân có đột biến EGFR, biểu hiện PD-L1 cao hơn dường như liên quan đến PFS dài hơn. Tuy nhiên, môi trường miễn dịch của khối u đột biến EGFR rất phức tạp và việc sử dụng các yếu tố như PD-L1 để dự đoán hiệu quả miễn dịch là không đủ. Một loạt các thông số miễn dịch đã được phát hiện có liên quan đến phản ứng của khối u đột biến EGFR với liệu pháp

miễn dịch, bao gồm biểu hiện PD-L1, gánh nặng đột biến khối u (TMB), trục của thụ thể tế bào-T (HLA)-tế bào-kháng nguyên bạch cầu người (HLA), các yếu tố chuyển hóa của khối u, tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL), sự xâm nhập của tế bào miễn dịch và các phân tử hòa tan.

Một nghiên cứu hồi cứu ở Trung Quốc với 35 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins và khảo sát các đặc điểm vi môi trường. Tổng số 48,6% bệnh nhân (17/35) có biểu hiện PD-L1 dương tính. Một nghiên cứu 88 bệnh nhân Tây Ban Nha có đột biến gen EGFR ex20ins. Kết quả cho thấy biểu hiện PD-L1 trung bình trong quần thể này dường như cao hơn so với những bệnh nhân có đột biến EGFR thông thường và 81,7% bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 dương tính (1 - 50%)(9).

2.4. Các liệu pháp mới và các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra

Đối với những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, nhiều loại thuốc mới đang được tìm tòi. Liệu pháp kết hợp đã trở thành một xu hướng phát triển thuốc, và một số thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành.

2.4.1. Pozitotinib

ZENITH20, một thử nghiệm pha II đa trung tâm, được thiết kế để đánh giá hiệu quả và an toàn của pozitotinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR hoặc HER2 ex20ins, 115 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins trước đó đã được điều trị bằng pozitotinib. ORR và DCR lần lượt là 14,8 và 69%. MPFS và DOR trung bình lần lượt là 4,2 và 7,4 tháng(10).

2.4.2. Mobocertinib (TAK-788)

Tháng 7 năm 2021, kết quả thử nghiệm mobocertinib giai đoạn 1/2 đã được chấp nhận và đang được xem xét ở Trung Quốc. Vào ngày 15 tháng 9 năm 2021, FDA đã phê duyệt việc áp dụng mobocertinib cho bệnh nhân người lớn ung thư phổi tế bào nhỏ tiến xa hoặc di căn với đột biến EGFR ex20ins. ORR là 28%. DOR trung bình là 17,5 tháng, mOS là 24 tháng, mPFS 7,3 tháng và DCR đạt 78%. Độ an toàn tương tự như các EGFR-TKI khác. Tổng số 22-25% bệnh nhân xuất hiện các tác dụng ngoại ý cần điều chỉnh liều. Có 10 - 17% bệnh nhân ngừng điều trị do các tác dụng phụ(10).

2.4.3. Amivantamab (JNJ-372)

CHRYSLIS là thử nghiệm pha I. Những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins trước đó đã được hóa trị được tuyển tham gia nghiên cứu. Kết quả cho thấy mOS là 22,8 tháng, mPFS là 8,3 tháng và ORR là 40% ở nhóm amivantamab[58,66]. Dựa trên những kết quả này, FDA đã phê duyệt amivantamab để điều trị cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, những người bị tiến triển sau khi thất bại hóa trị.

2.4.4. CLN-081

Trong nghiên cứu CLN-081, bệnh nhân có EGFR ex20ins trước đó đã được hóa trị nhận CLN-081 hai lần một ngày (BID) trong 21 ngày theo chu kỳ. Các liều bao gồm 30mg, 45mg, 65mg, 100mg và 150mg. Chín mươi tám phần trăm (41/42) bệnh nhân đạt được đáp ứng tốt nhất với SD hoặc PR(10).

2.4.5. DZD9008

James Chih-Hsin Yang và cộng sự đã khám phá hiệu quả và tính an toàn của DZD9008 trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins, và kết quả cho thấy DZD9008 có tính an toàn và hiệu quả kháng u tốt ở bệnh nhân NSCLC EGFR ex20ins. Trong số các nhóm liều khác nhau, nhóm liều 200mg có ORR cao nhất (45,5%; 5/11); nhóm liều 300mg có ORR là 41,9% (13/31), và DCR đạt 90,3% (28/31)(10). Các nhà nghiên cứu có kế hoạch tìm hiểu sâu hơn tác động của hai liều (200mg và 300mg) đối với lợi ích sống còn của bệnh nhân.

2.4.6. Furmonertinib

Kết quả ban đầu của nghiên cứu FAVOR cho thấy ở bệnh nhân EGFR ex20ins có cải thiện, ORR là 60%, DCR là 100%. Các báo cáo sơ bộ về furmonertinib đã cho thấy hiệu quả tốt và an toàn. Dựa trên những phát hiện này, nghiên cứu lâm sàng sâu hơn về furmonertinib kết hợp với hóa trị sẽ được nghiên cứu thêm trong tương lai(10).

2.5. Các liệu pháp kết hợp khác và nghiên cứu đang diễn ra

Hiện tại, theo quan điểm cá nhân, hóa trị vẫn là phương pháp điều trị đầu tay được sử dụng phổ biến nhất cho bệnh nhân có EGFR ex20ins, vì hiệu quả của các TKI hiện chưa khả quan. Một số thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp phối hợp đang được tiến hành. Ví dụ, osimertinib kết hợp với bevacizumab, afatinib cộng với cetuximab, và amivantamab cộng với hóa trị đang được thử

nghiệm. Kết quả cuối cùng của các nghiên cứu này vẫn đang được chờ đợi.

III. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins không lớn nhưng hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này chưa cải thiện. Việc điều trị cho những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins vẫn còn nhiều thách thức. Một mặt, có những vấn đề liên quan đến việc phát hiện các đột biến EGFR ex20ins. Tỷ lệ phát hiện thấp do sự đa dạng và cấu trúc phức tạp của các phần chèn. NGS có khả năng phát hiện toàn diện hơn các đột biến EGFR ex20ins, nhưng vẫn chưa có tiêu chuẩn hoặc thông số kỹ thuật để phát hiện chính xác hơn. Trước những vấn đề trên, cần có những nghiên cứu cơ bản sâu hơn mới có thể giúp ích cho nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB.** EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* 2012.
2. **Duma N, Santana-Davila R, Molina JR, editors.** Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019.
3. **Vasconcelos P, Gergis C, Viray H, et al.** EGFR-A763_Y764insFQEA is a unique exon 20 insertion mutation that displays sensitivity to approved and in-development lung cancer EGFR tyrosine kinase inhibitors. *JTO Clin Res Rep.* 2020.
4. **Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al.** Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol.* 2014.
5. **Fang W, Huang Y, Hong S, et al.** EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2019.
6. **Piotrowska Z, Wang Y, Sequist LV, et al.** ECOG-ACRIN 5162: a phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol.* 2020.
7. **Piotrowska Z, Costa DB, Oxnard GR, et al.** Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *Ann Oncol.* 2018.
8. **van Veggel B, de Langen AJ, Hashemi SMS, et al.** Afatinib and cetuximab in four patients with EGFR exon 20 insertion-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018.
9. **Chen K, Pan G, Cheng G, et al.** Immune microenvironment features and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer patients with EGFR or HER2 exon 20 insertions. *Thorac Cancer.* 2021.
10. **Jiabao Hou et al** EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives *Biomarker Research* 2022.

UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TIẾN TRIỂN VỚI ĐỘT BIẾN EGFR CHÈN ĐOẠN EXON 20

Nguyễn Sơn Lam¹

TÓM TẮT

Phần mở đầu: Đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 thuộc nhóm các đột biến EGFR hiếm gặp và đề kháng với các thuốc TKIs thế hệ I - II - III. Ngày nay, đã có nhiều nghiên cứu khảo sát về loại đột biến này với các thuốc TKIs mới. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu như sau:

a. Khảo sát tỉ lệ đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển.

b. Khảo sát các phân nhóm của đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 đưa ra ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, thống kê mô tả cắt ngang. Phân tích với phần mềm Excel 2013, phân tích hai bên với phép kiểm T-Test, giá trị kiểm định với $P < 0,05$.

Kết quả:

Các phân nhóm của đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 xuất hiện ở vị trí thuộc quai C-helix: 761D (D761-E762 InsX): 2 ca. 762E: 3 ca. 763A (A763-Y764 InsX): 1 ca. 764Y (Y764-V765 InsX): 4 ca. 765V (V765-M766 InsX): 2 ca. 766M: 1 ca. Các phân nhóm của đột biến EGFR Exon 20 Insertion thuộc đoạn sau quai C-helix: 767A (A767-S768 InsX): 3 ca. 786S

(S768-V769 InsX): 1 ca. 769V (V769-D770 InsX): 3 ca. 770D (D770-N771 InsX): 1 ca. 771N (N771-P772 InsX): 1 ca. 772P (P772-H773 InsX): 2 ca. 773H (H773-V774 InsX): 1 ca. 774V (V774-C775 InsX): 1 ca. 775C: 1 ca.

Kết luận:

Đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 chiếm khoảng 10% trong số các phân nhóm của đột biến EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển. Trong đó, có nhiều phân nhóm nhỏ hơn của đột biến EGFR Exon 20 Insertion. Do đó, cần sử dụng giải trình tự gen thế hệ mới xác định các phân nhóm này. Hiện nay, đã có thuốc điều trị nhắm trúng đích cho tất cả các phân nhóm của đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20.

Từ khóa: Các loại đột biến EGFR, đột biến EGFR chèn đoạn exon 20, giải trình tự gen thế hệ mới.

SUMMARY

ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR EXON 20 INSERTION GENE MUTATION

Background: The EGFR Exon 20 Insertion mutation is belongs to the group of rare EGFR mutations and that is resistant to TKIs generation I-II-III. Today, there have been many studies investigating this mutation with new TKIs. We conduct research with the following objectives:

a. Survey on the rate of EGFR Exon 20 Insertion mutations in patients with advanced NSCLC.

b. Survey of subtypes of EGFR mutations Exon 20 Insertion offers applications in clinical practice.

¹ThS.BS. Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam

Email: drnsl1963@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/8/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Methods: A prospective research, cross-sectional descriptive statistics. Analysis with Excel 2013 software, two - sided analysis with T-Test, test value with $P < 0.05$.

Results: Subtypes of the EGFR Exon 20 Insertion mutation occur at the C-helix loop: 761D (D761-E762 InsX): 2 cases. 762E: 3 cases. 763A (A763-Y764 InsX): 1 case. 764Y (Y764-V765 InsX): 4 cases. 765V (V765-M766 InsX): 2 cases. 766M: 1 case. Subtypes of the EGFR Exon 20 Insertion mutation occur at the following segment of the C-helix loop: 767A (A767-S768 InsX): 3 cases. 786S (S768-V769 InsX): 1 case. 769V (V769-D770 InsX): 3 case. 770D (D770-N771 InsX): 1 case. 771N (N771-P772 InsX): 1 case. 772P (P772-H773 InsX): 2 cases. 773H (H773-V774 InsX): 1 case. 774V (V774-C775 InsX): 1 case. 775C: 1 case.

Conclusions: EGFR mutations Exon 20 Insertion account for about 10% of the subtypes of EGFR mutations in advanced NSCLC. In those, there are many smaller subtypes of the EGFR Exon 20 Insertion mutation. Therefore, it is necessary to use NGS to identify these subgroups. Currently, there are medicines to target all subtypes of EGFR Exon 20 Insertion mutation.

Keywords: EGFR gene mutations. EGFR Exon 20 Insertion. Next Generation Sequencing.

I. PHẦN MỞ ĐẦU

Đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 thuộc nhóm các đột biến EGFR hiếm gặp và đề kháng với các thuốc TKIs thế hệ I - II - III. Ngày nay, đã có nhiều nghiên cứu khảo sát về loại đột biến này với các thuốc TKIs mới.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu như sau:

1. *Khảo sát tỉ lệ đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 trên các bệnh nhân ung thư*

phổi không tế bào nhỏ tiến triển.

2. *Khảo sát các phân nhóm của đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 đưa ra ứng dụng trong thực hành lâm sàng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, thống kê mô tả cắt ngang. Sử dụng phần mềm phân tích kết quả Excel 2013, với giá trị xác định ý nghĩa thống kê $< 0,05$, phân tích và giới hạn số liệu theo biến số hai đầu và đánh giá bằng phép kiểm T-Test.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Thời gian tiến hành nghiên cứu: 01 năm (01/01/2021 - 31/12/2021).

2.2.2. Tiêu chuẩn thu nhận vào nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tiến triển (Giai đoạn IIIB và IV) nhập bệnh viện Phạm Ngọc Thạch trong năm 2021. Bệnh nhân chưa được điều trị đặc hiệu bằng các liệu pháp điều trị ung thư: hóa trị, liệu pháp nhắm trúng đích, xạ trị, liệu pháp miễn dịch...

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn từ I đến IIIA và các bệnh nhân đã được điều trị đặc hiệu bằng các liệu pháp điều trị ung thư: hóa trị, liệu pháp nhắm trúng đích, xạ trị, liệu pháp miễn dịch...

2.3. Kỹ thuật thực hiện chẩn đoán

Chẩn đoán giải trình tự gen thế hệ mới: Trên hệ thống RNA-based Targeted NGS Ion GeneStudio S5 series IonTorrent và Oncomine Primer Design của ThermoFisher

Scientific[1,2,3]. Với bộ gen bao gồm: EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, NRAS, RET, MET, PIK3CA, PTEN, STK11, MAP2K1, ERBB2, TP53, CTNNB1, FBX7, NOTCH1, FGFR1, FGFR2, SMAD4, DDR2.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Các số liệu tổng quát

Tổng số ca UTPKTBN được thực hiện chẩn đoán biến đổi gen trong nghiên cứu: 497 ca UTPKTBN tiến triển trong năm 2021. Tất cả các ca nghiên cứu được chẩn đoán lúc nhập viện chưa được điều trị đặc hiệu như hóa trị, nhắm trúng đích, miễn dịch... Phân phối giới tính: Nam: 283 ca (56,94%) và nữ: 214 ca (43,06%). Độ tuổi trung bình: 58,35 ± 6,89 tuổi. Tình trạng hút thuốc lá: 207 ca

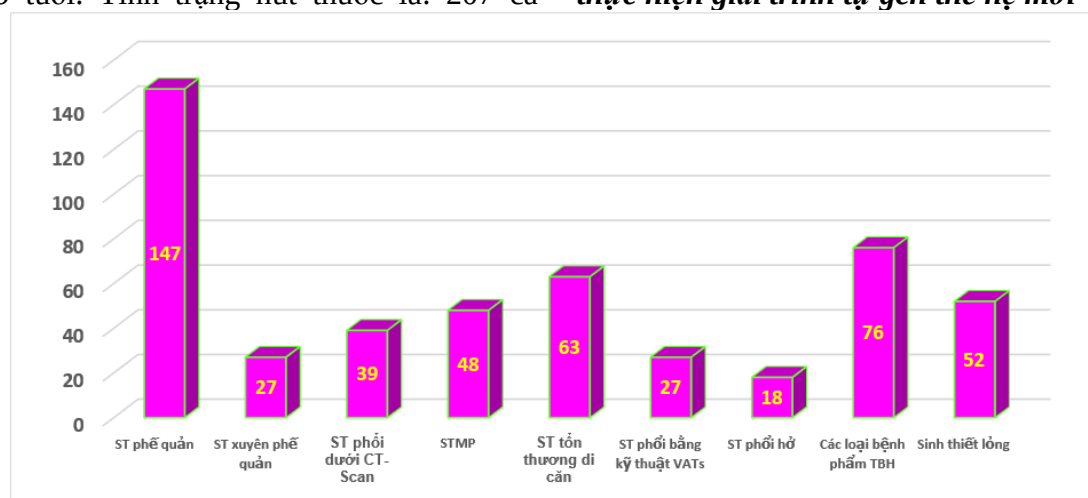
(41,65%). Kết quả giải trình tự gen thế hệ mới: Có phát hiện biến đổi gen: 378 ca (76,06%) và không phát hiện biến đổi gen: 119 ca (23,94%).

3.2. Các ghi nhận khác

3.2.1. Phân phối loại mô học

Phân phối các loại mô học UTPKTBN trong nghiên cứu, cho thấy đa số là loại carcinôm tuyến (386 ca # 77,67%), còn lại là carcinôm tế bào gai (59 ca # 11,87%), carcinôm gai-tuyến (28 ca # 5,63%), carcinôm tế bào lớn (15 ca # 3,02%) và carcinôm không xếp loại NOS (9 ca # 1,81). Số liệu này cũng tương tự như các thống kê khác trên thế giới[4,5,6,7].

3.2.2. Phân phối các loại bệnh phẩm thực hiện giải trình tự gen thế hệ mới

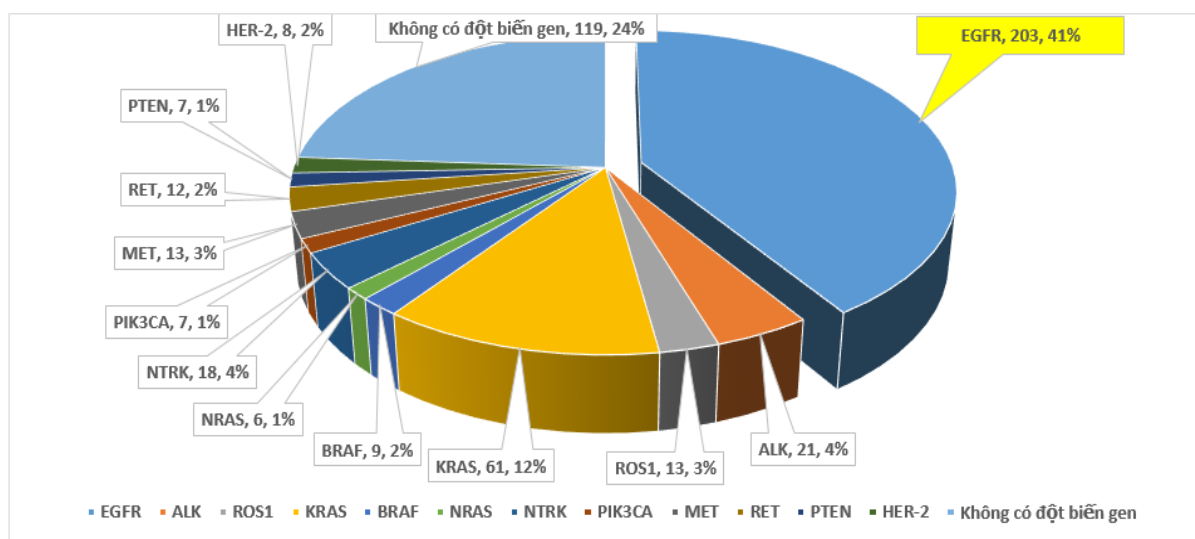


Biểu đồ 1. Phân phối các loại bệnh phẩm thực hiện giải trình tự gen thế hệ mới

Các loại bệnh phẩm ghi nhận trong nghiên cứu, đa số là các sinh thiết nhỏ (sinh thiết phế quản, sinh thiết dưới hướng dẫn CT-Scan...), tế bào học và huyết tương. Điều này cũng phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng

của UTPKTBN tiến triển đa số không còn khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u (Qua phẫu thuật nội soi lồng ngực VATs hay phẫu thuật cắt u qua mở lồng ngực)[9,11,15].

3.2.3. Phân phối các loại biến đổi gen

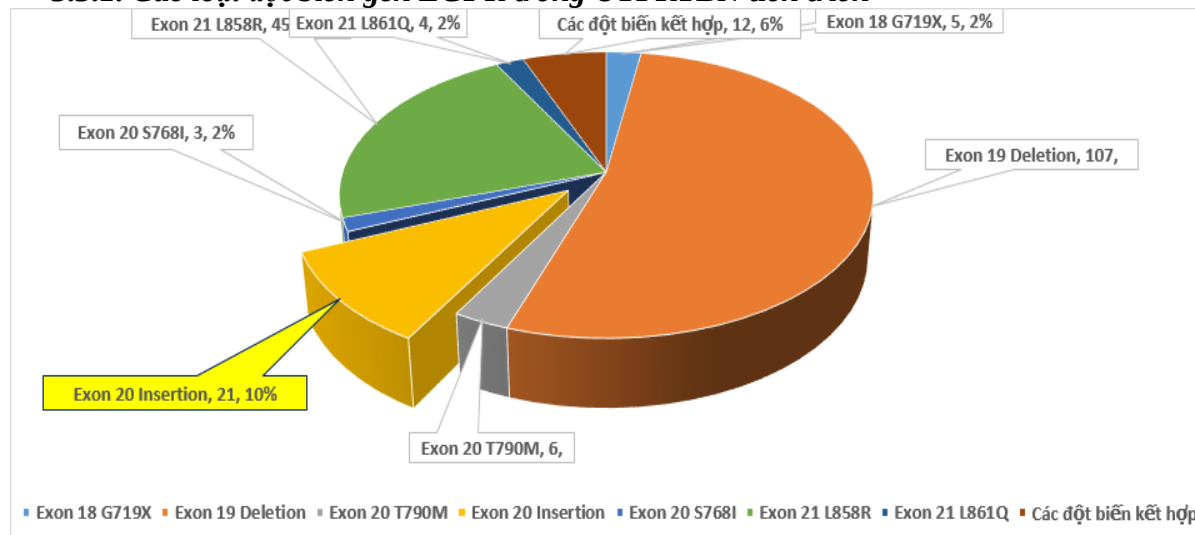


Biểu đồ 2. Phân phối các loại biến đổi gen trong ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển

Phân phối các biến đổi gen trong UTPKTBN tiến triển, qua nghiên cứu cũng cho thấy đa số là đột biến EGFR (203 ca # 41%). Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu khác trên thế giới, đặc biệt là các nghiên cứu tại Châu Á[8,9,10,11,12].

3.3. Đột biến gen EGFR Exon 20 Insertion

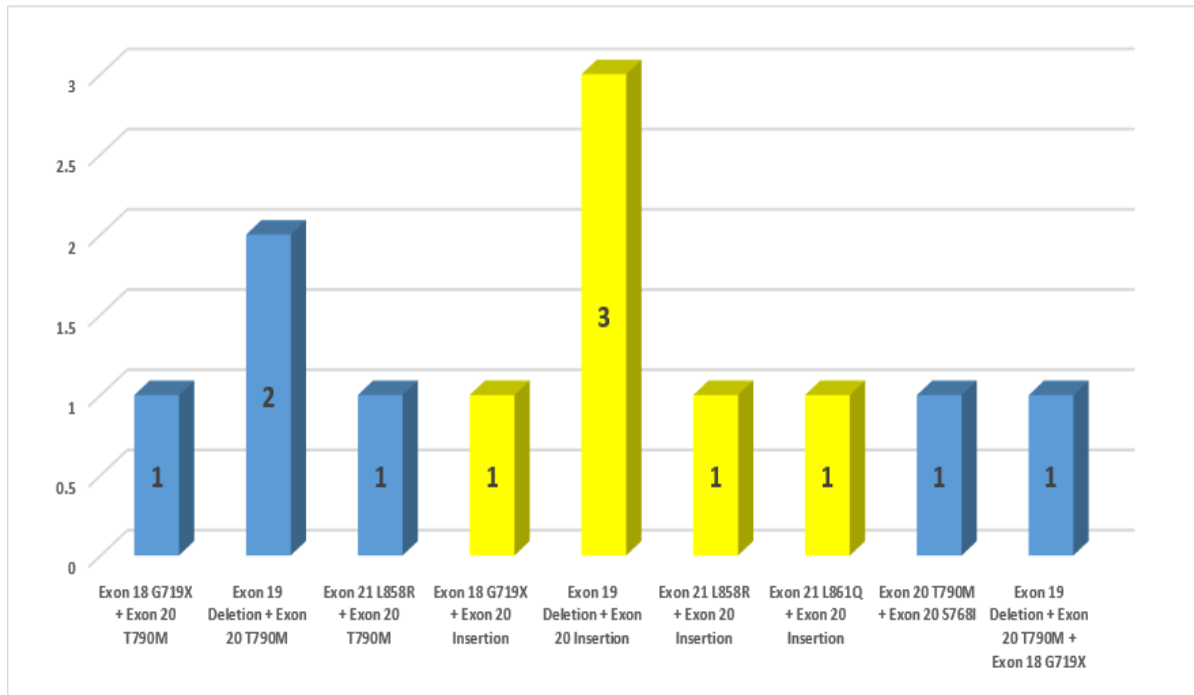
3.3.1. Các loại đột biến gen EGFR trong UTPKTBN tiến triển



Biểu đồ 3. Phân phối các loại đột biến gen EGFR trong UTPKTBN tiến triển

Tổng số ca bệnh UTPKTBN tiến triển có đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 riêng lẻ: 21 ca/203 ca (10,34%). Tỷ lệ này tương đương với các nghiên cứu khác ở Châu Á[9,13,17] và cao hơn các nghiên cứu khác ở Châu Âu và Mỹ[13,14,15,16].

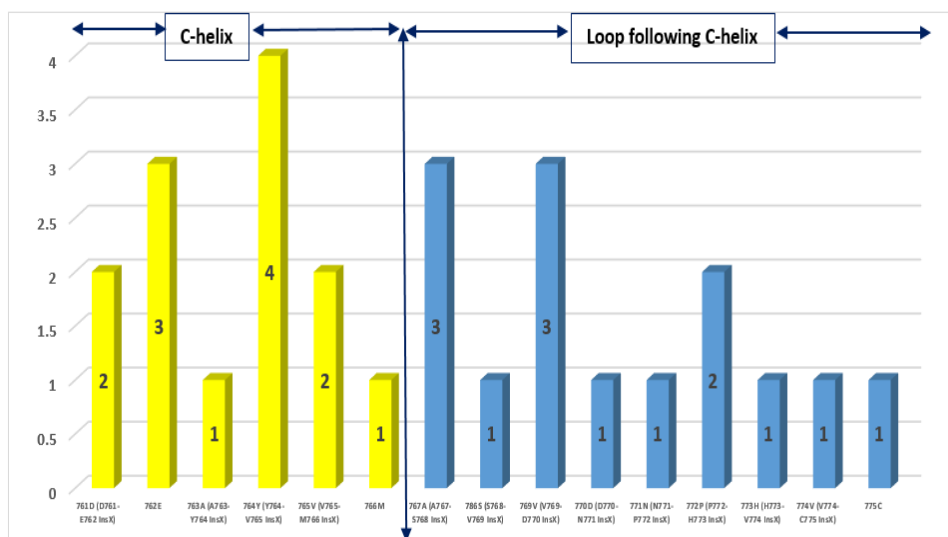
3.3.2. Phân phối các loại đột biến EGFR kết hợp



Biểu đồ 4. Phân phối các loại đột biến EGFR kết hợp

Tổng số ca bệnh UTPKTBN có đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 kết hợp: 6 ca/203 ca (2,96%). Với các đột biến kết hợp giữa đột biến chèn đoạn Exon 20 với các đột biến nhạy thuốc (Exon 19 Deletion & Exon 21 L858R) và các đột biến hiếm gặp (Exon 18 G719X, Exon 21 L861Q). Điều này cũng có khác biệt với các kết quả khác trên thế giới[2,5,9,10,14].

3.3.3. Phân phối các phân nhóm của đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20



Biểu đồ 5. Phân phối các phân nhóm của đột biến EGFR Exon 20 Insertion

IV. BÀN LUẬN

Bảng 1. So sánh tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR Exon 20 Insertion tại BV.PNT và các nghiên cứu khác trên thế giới

Nghiên cứu	Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20	Trị số P
Heather B. & cộng sự (2021)	1,2%	0,01341 < 0,05
Seonggyu B. & cộng sự (2019)	2,5%	0,01567 < 0,05
Fenfang W. & cộng sự (2020)	2,7%	0,01693 < 0,05
Maria E. A. & cộng sự (2013)	1,2%	0,01341 < 0,05
Jordi R. & cộng sự (2020)	2,2 - 3,8%	0,01349 - 0,02563 < 0,05
Laura P. & cộng sự (2021)	1,7 - 4,1%	0,01579 - 0,03792 < 0,05
Huamao M. L. & cộng sự (2022)	0,6 - 1,0%	0,00581 - 0,00882 < 0,05
Tony S. K. M. & cộng sự (2021)	4,1%	0,03792 < 0,05
Nghiên cứu tại BV. PNT	5,43%	

Tỉ lệ đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 trên tổng số ca UTPKTBN: 27 ca/497 ca # 5,43%. Tỉ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với một số nghiên cứu khác trên thế giới, với các trị số P < 0,05[2,3,4,5,6,7,8,13,15].

Bảng 2. So sánh tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 trong số ca có biểu hiện đột biến EGFR chung tại BV. Phạm Ngọc Thạch và các nghiên cứu khác trên thế giới

Nghiên cứu	Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR Exon 20 Insertion trong số ca có biểu hiện đột biến EGFR chung	Trị số P
Heather B. & cộng sự (2021)	4%	0,00479 < 0,05
Seonggyu B. & cộng sự (2019)	4%	0,00479 < 0,05
Wenfeng F. & cộng sự (2019)	4 - 12%	0,00479 (< 0,05) - 0,0588 (# 0,05)
Fenfang W. & cộng sự (2020)	5%	0,00784 < 0,05
Maria E. A. & cộng sự (2013)	2,2%	0,00139 < 0,05
Jordi R. & cộng sự (2020)	4 - 7%%	0,00479 - 0,0156 < 0,05
Laura P. & cộng sự (2021)	4 - 10%%	0,00479 - 0,0385 < 0,05
Huamao M. L. & cộng sự (2022)	3,9 - 5,3%	0,00412 - 0,00693 < 0,05
Tony S. K. M. & cộng sự (2021)	6,9%	0,00798 < 0,05
Nghiên cứu tại BV. PNT	13,31%	

Tổng số ca có hiện diện đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 trong số ca đột biến EGFR dương tính: 27 ca/203 ca (13,31%). Như vậy tỉ lệ phát hiện đột biến chèn đoạn Exon 20 trong nghiên cứu tại BV. Phạm Ngọc Thạch cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới, với các trị số $P < 0,05$ [2,3,4,5,6,7,8,13,15].

Số ca EGFR chèn đoạn Exon 20 có phân nhóm thuộc quai C-helix: 13 ca/28 ca (46,43%), có nhạy cảm với TKIs nhóm I - II - III. Do đó có thể chỉ định điều trị bước 1 cho các phân nhóm này, tùy theo vị trí trên quai C-helix[1,9,10,11,12,13,14,17,18]. Số ca EGFR chèn đoạn Exon 20 có phân nhóm ngoài C-helix: 15 ca/28 ca (53,57%), có nhạy với các TKIs thế hệ mới (Amivantamab, Mobocertinib)[2,6,12,14,16].

V. KẾT LUẬN

Đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20 chiếm khoảng 10% trong số các phân nhóm của đột biến EGFR trong UTPKTN tiến triển. Có nhiều phân nhóm nhỏ hơn của đột biến EGFR chèn đoạn Exon 20. Do đó, cần sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới để xác định các phân nhóm này. Từ đó, có chỉ định điều trị nhắm trúng đích phù hợp hơn. Hiện nay, đã có thuốc điều trị nhắm trúng đích cho tất cả các phân nhóm của đột biến EGFR Exon 20 Insertion.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fenfang W, Chenghui L, Qihuan W, Hongyang L** (2020). EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Translational Cancer Respiration*, 2020; 9 (4):2982-2991.
2. **Geoffrey R O, Peter C L, Mizuki N, Suzanne E D, Neal I L, Mohit B, David M J, Bruce E J, and Pasi A J** (2013). Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring EGFR Exon 20 Insertions. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013;8: 179–184.
3. **Heather B, Helena E, Chris C, Naomi S, Parthiv M, Tracy L** (2020). Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247620>, March 8, 2021 1-20.
4. **Huamao M L, Yu Y, Victoria C, Yanyu W, Sai-Hong I** (2022). EGFR Testing Patterns and Detection of EGFR Exon 20 Insertions in the United States. *JTO Clinical and Research Reports*, Vol. 3 No. 3: 100285, 1-11.
5. **Jordi R, Lizza E L H, Andres F C, Benjamin B** (2020). EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treatment Reviews*, 90 (2020) 102105.
6. **Keunchil P, Eric B H, Natasha B L, Paul M, Catherine A S, Nicolas G, Santiago V, Ji-Youn H, Sang-We K, Chee K L, Joshua K S, Alexander I S, Tsung-Ying Y, Dong-Wan K, Ki Hyeong L, Rachel E S, Jose T, Koichi G, Jong-Seok L, James Chih-Hsin Y, Ramaswamy G, Joshua M B, Pilar G, Matthew G K, Karen L R, John X, Joshua C C, Nahor H-B, Amy R, Dawn M, Patricia L, Meena T, Roland E K, and Byoung C C** (2021). Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *American Society of Clinical Oncology - Journal of Clinical Oncology*, 171.252.188.051, 1-15.

7. **Laura P, Andrew D J, Simon V, Christopher P W, Amani A, Paul H H** (2021). Tackling Drug Resistance in EGFR Exon 20 Insertion Mutant Lung Cancer. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2021:14 301-317.
8. **Maria E A, Khedoudja N, Jamie E C, Natasha R, Christopher L, Boris A R, Maureen F Z, Mark G K, and Marc L** (2013). EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics. *American Association for Cancer Research - Mol Cancer Ther*; 12(2) February 2013, 220-233.
9. **Pedro E N S V, Carol G, Hollis V, Andreas V, Masanori F, Deepa R, Paul A V, Ikei S K, Susumu S K, Daniel B C** (2020). EGFR-A763_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clinical and Research Reports*, Vol. 1 No. 3 1-15.
10. **Roy S H, Lecia V S** (2021). New Milestones and Changing Standards of Care in EGFR-Mutated NSCLC - Expanding the Benefits of Genomic Testing and EGFR-Targeted Therapy to Early-Stage Lung Cancer. *PeerView Update*, October 22, 2021.
11. **Seonggyu B, Youjin K, Sung W L, Jang H C, Sehoon P, Jiyun L, Jong-Mu S, Yoon-La C, Se-Hoon L, Jin S A, Keunchil P, Myung-Ju A** (2019). Clinical Outcomes of EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Korea. *Cancer Res Treat*. 2019; 51(2):623-631.
12. **Shannon S Z, Viola W Z** (2021). Spotlight on Mobocertinib (TAK-788) in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, 2021:12 61-65.
13. **Simon V and Paul H H** (2019). Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, (2019) 4:5.
14. **Takeshi H, Masachika I, Makoto E, Yoshihiro M, Yasuharu N, Hiroyuki M, Shinji K** (2021). Extensive functional evaluation of exon 20 insertion mutations of EGFR. *Lung Cancer*, 152 (2021) 135-42.
15. **Tony S K Mok, Shirish M Gadgeel, Antonio Gassaro** (2021). Targeting EGFR Exon 20 Insertion in NSCLC - Current and Future Prospects. In *ELCC 2021, Virtual Conference April, 2021*.
16. **Wenfeng F, Yihua H, Shaodong H, Zhonghan Z, Minghui W, Jiadi G, Wenjing W, Honglin G, Kai W and Li Z** (2019). EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*, (2019) 19:595.

ĐẶC ĐIỂM METHYL HÓA CÁC GEN SỬA CHỮA SAI HỒNG DNA TRONG UNG THƯ VÚ

Vương Diệu Linh¹, Trần Hữu Thiện², Nguyễn Thị Việt An²,
Tạ Văn Tò³, Nguyễn Ngọc Quang⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên mẫu ung thư vú và mô vú không ung thư; đánh giá mối tương quan giữa methyl hóa DNA với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú.

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 162 mô ung thư vú và 32 mẫu mô vú không ung thư được thu thập tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử (GPB – SHPT), Bệnh viện K.

Phương pháp nghiên cứu: Xác định methyl hóa DNA bằng MS-PCR, đánh giá tương quan đặc điểm methyl hóa DNA và một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân bằng kiểm định Chi-square và Fisher. Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm GPB-SHPT, Bệnh viện K từ 12/2020– 12/2021.

Kết quả: Tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên mô ung thư vú và mô vú không ung thư lần lượt là 53.7%; 22.8%; 38.9% và 12.5%;

15.6%; 6.25%. Methyl hóa BRCA1 và MGMT ở mẫu ung thư cao hơn mô không ung thư ($p < 0.05$). Có mối liên quan giữa methyl hóa BRCA1 và bộc lộ HER2, methyl hóa MLH1 và bộc lộ Ki67. Methyl hóa MGMT thường xảy ra ở những trường hợp không bộc lộ ER, PR.

Kết luận: Methyl hóa BRCA1 và MGMT ở mẫu ung thư vú khác biệt có ý nghĩa so với mẫu vú không ung thư. Mức độ methyl hóa các gen sửa chữa DNA trong nghiên cứu có liên quan đến sự bộc lộ một số dấu ấn ở bệnh nhân ung thư vú.

Từ khóa: Gen sửa chữa sai hỏng DNA, methyl hóa DNA, ung thư vú.

SUMMARY

ABERRANT METHYLATION OF DNA REPAIR GENES IN BREAST CANCER

Objectives: This study evaluated the DNA hypermethylation of DNA repair genes including BRCA1, MLH1, and MGMT; clarified their correlation with clinicopathological parameters of breast cancer from Vietnamese patients.

Materials and methods: The methylation frequencies of BRCA1, MLH1 and MGMT were analyzed by methylation-specific polymerase chain reaction (MS-PCR) in 162 specimens of breast carcinomas and 32 specimens of benign breast disease. Chi-square and Fisher's tests were used to determine the methylation level of each gene and clinicopathological characteristics.

Results: The methylations of BRCA1, MLH1 and MGMT of tumor tissues and benign tissues were found in 53.7; 22.8; 38.9 and 12.5; 15.6; 6.25 percent, respectively. BRCA1 and MGMT methylation were higher concordances in

¹TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

²Sinh viên, Viện nghiên cứu và đào tạo Việt-Anh, Đại học Đà Nẵng

³PGS.TS. Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

⁴TS. Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vương Diệu Linh

Email: linhvuong88@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

tumor tissues ($p < 0.05$). The methylation of BRCA1 and MLH1 was found to be significantly associated with HER2 and Ki67 biomarkers. MGMT methylation was inversely correlated with ER and PR expression.

Conclusion: The methylation of BRCA1 and MGMT were significantly higher in breast cancer tissues compared with benign breast disease. In this study, the methylation of DNA repair genes was correlated with immunohistochemistry biomarkers.

Keywords: DNA repair genes, DNA methylation, breast cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ác tính phổ biến nhất ở nữ giới và là nguyên nhân gây ra gần nửa triệu ca tử vong mỗi năm. Tiến bộ sinh y học hiện đại cung cấp những hiểu biết cụ thể về đặc điểm phân tử của khối u[4]. Khoảng 5 - 10% ung thư vú di truyền xuất phát chủ yếu từ đột biến gen BRCA1/2 và một số gen khác. Phần lớn các trường hợp còn lại (90 - 95%) phát sinh do các đột biến mắc phải và biến đổi di truyền ngoại gen[4]. Những hiểu biết về di truyền ngoại gen góp phần làm rõ cơ chế phát sinh cũng như cải thiện phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị ung thư[4-6]. Ở tế bào ung thư, các đảo CpG trong vùng promoter có thể bị methyl hóa dẫn đến thay đổi biểu hiện và ức chế hoạt động của gen ức chế khối u. Trong ung thư vú, hơn 40 gen được chứng minh là bị bất hoạt bởi quá trình methyl hóa bao gồm những gen liên quan đến sửa chữa DNA, điều hòa chu kỳ tế bào, ức chế khối u, kết dính tế bào và tín hiệu tế bào[4]. Hệ thống sửa chữa DNA của tế bào đóng vai trò quan trọng trong ức chế hình thành tế bào ác tính. Các gen mã hóa protein liên quan đến sửa chữa DNA bao gồm MLH1, MGMT, BRCA1/2...[4-5,8].

Gen BRCA1 mã hóa một protein liên quan đến sửa chữa đứt gãy sợi đôi DNA, điều hòa phiên mã kiểm soát chu kỳ tế bào và tái cấu trúc nhiễm sắc thể[2,8]. Methyl hóa quá mức vùng promoter BRCA1 dẫn đến ức chế biểu hiện BRCA1, phát sinh ung thư vú[2]. Gen MLH1 mã hóa protein sửa chữa bắt cặp sai. Quá trình sửa chữa bắt cặp sai DNA của MLH1 xảy ra đồng thời với sự sao chép DNA, để sửa chữa các thiếu sót trong chức năng của DNA polymerase. MLH1 là 1 trong 7 thành viên hoạt động phối hợp với nhau trong hệ thống sửa chữa bắt cặp sai (Mismatch Repair – MMR). Ở các tế bào có hiện tượng thiếu hụt hệ thống MMR mang tỷ lệ đột biến cao hơn 100 lần so với tế bào bình thường[5]. Các biến đổi của hệ thống MMR bao gồm đột biến gen, methyl hóa quá mức, ức chế phiên mã hay thay đổi biểu hiện protein đã được quan sát trên bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính và ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính[2,5]. Ngoài MLH1, MGMT mã hóa methyltransferase O6 methylguanine-DNA tham gia sửa chữa tổn thương DNA do bị alkyl hóa. Phản ứng alkyl hóa dẫn đến hình thành nhóm methyl (CH_3 -) ở vị trí O6 của guanine. O6-methylguanine có xu thế bắt cặp với thymine hơn là cytosine, do vậy thúc đẩy đột biến G-C thành A-T. MGMT sửa chữa sai hỏng này và bảo vệ DNA bằng cách chuyển nhóm methyl thành cysteine[6].

Hiện nay, methyl hóa DNA được nghiên cứu rộng rãi với vai trò như dấu ấn sinh học cho bệnh nhân ung thư[4]. Đánh giá đặc điểm methyl hóa DNA đồng thời một số gen có thể tăng đáng kể độ nhạy phát hiện ung thư mà không ảnh hưởng đến tính đặc hiệu. Chẳng hạn, phân tích methyl hóa 7 gen có khả năng dự đoán tiên triển ung thư vú với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 100%; trong khi

đó nếu phân tích riêng lẻ từng gen, độ nhạy và độ đặc hiệu đạt tương ứng 63 - 79% và 53 - 84%[4]. Bên cạnh đó, phân tích tổng hợp các biến đổi di truyền cho thấy rất nhiều đột biến gen được tìm thấy trong ung thư vú, chủ yếu liên quan đến hệ thống sửa chữa sai hỏng trong tế bào. Mặt khác, tần suất đột biến gen BRCA1 ở bệnh nhân ung thư vú Việt Nam tương đối thấp. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm với mục tiêu: (1) Đánh giá tỷ lệ methyl hóa ba gen tham gia quá trình sửa chữa sai hỏng DNA là BRCA1, MLH1, MGMT và (2) Phân tích mối tương quan giữa tình trạng methyl hóa các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 162 mẫu mô ung thư vú được chẩn đoán và thu thập tại Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K.

- 32 mẫu mô vú không ung thư được chẩn đoán và thu thập tại Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh phẩm đủ chất lượng (chứa ít nhất 30% tế bào u đảm bảo cho phân tích sinh học phân tử); còn đủ khối nền và tiêu bản H&E, được nhuộm 4 dấu ấn hóa mô miễn dịch (ER, PR, HER2, Ki67).

- Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh phẩm không đủ chất lượng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu tiện lợi được tiến hành tại Trung tâm GPB & SHPT từ 12/2020 – 12/2021.

- Xử lý bisulfite DNA tổng số: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu mô ung thư vú và mẫu mô vú không ung thư bằng QIAamp DNA FFPE Kit (Qiagen, Valencia, CA).

500ng DNA tổng số được xử lý bisulfite theo hướng dẫn của EpiTect Bisulfite Kit (Qiagen, Valencia, CA). Hiệu suất của quá trình xử lý bisulfite được đánh giá thông qua phản ứng PCR khuếch đại gen đơn bản β -globin.

- Xác định methyl hóa DNA: Methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT được phân tích bằng phương pháp PCR đặc hiệu methyl (MS-PCR). Phản ứng khuếch đại sử dụng khuôn là DNA đã được xử lý bisulfite cùng với các cặp mồi đặc hiệu tương ứng với trình tự methyl hóa và không methyl hóa cho mỗi gen. Sản phẩm của MS-PCR được điện di trên gel polyacrylamide 8%.

- Xử lý số liệu: Phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm SPSS 22.0 nhằm phân tích tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên mẫu ung thư vú và mẫu mô vú không ung thư; đồng thời đánh giá tương quan giữa methyl hóa các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân thông qua kiểm định Chi-square và Fisher.

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài tuân theo Hội đồng y đức Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú được tóm tắt trong Bảng 1. Độ tuổi trung bình của 162 bệnh nhân khi chẩn đoán có ung thư vú là 50.8 tuổi (từ 23 đến 82 tuổi). Theo phân típ mô học, 82.1% khối u là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập; 35.8% bệnh nhân có sự di căn hạch Lympho; 74.7% các khối u có đường kính nhỏ hơn 5cm. Ngoài ra, đặc điểm hóa mô miễn dịch các dấu ấn ER, PR, HER2 và Ki67 của bệnh nhân ung thư vú được thể hiện trong Bảng 1. Ngoài ra, 32 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân

được chẩn đoán không ung thư có độ tuổi trung bình là 40.2 tuổi (từ 24 đến 79 tuổi).

3.2. Tỷ lệ methyl hóa BRCA1, MLH1 và MGMT trên mẫu bệnh nhân nghiên cứu

Tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên 162 mẫu ung thư vú trong nghiên cứu lần lượt là 53.7%; 22.8% và 38.9%; trong khi đó ở nhóm mô vú không ung thư tỷ lệ tương ứng là 12.5%; 15.6% và 6.25% (Bảng 2). Bên cạnh đó, methyl hóa ít nhất 1 trong 3 gen BRCA1, MLH1, MGMT ở mẫu ung thư vú và mô vú không ung thư lần lượt là 112/162 (69.1%) và 9/32 (28.1%). Ngoài ra, 15/162 mẫu ung thư vú và 0/32 mẫu mô vú không ung thư có hiện tượng methyl hóa trên cả 3 gen nghiên cứu. Methyl hóa BRCA1 và MGMT có sự khác biệt có ý nghĩa giữa mô vú ung thư và mô vú không ung thư ($p < 0.01$).

3.3. Tương quan methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT và một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân ung thư vú

Tương quan giữa methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT với một số đặc điểm bệnh

học lâm sàng bệnh nhân ung thư vú được trình bày trong Bảng 1. Không có mối tương quan giữa methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT với yếu tố tuổi và kích thước khối u của bệnh nhân ($p > 0.05$). Trong số 87 mẫu bệnh phẩm có methyl hóa BRCA1, 82 bệnh nhân thuộc dạng ung thư vú thể ống xâm nhập, chiếm >94%. Ngoài ra, methyl hóa BRCA1 chủ yếu xuất hiện ở các trường hợp có di căn hạch Lympho với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$). Khi đánh giá độ mô học, methyl hóa BRCA1 có xu hướng xảy ra phổ biến ở độ mô học III, so với các độ mô học I, II cũng như các bệnh phẩm không đánh giá được độ mô học. Phân tích đặc điểm hóa mô miễn dịch các dấu ấn ER, PR, HER-2 và Ki-67 nhận thấy methyl hóa MGMT có mối liên hệ với các trường hợp không bộc lộ dấu ấn ER, PR và methyl hóa MLH1 thường xảy ra ở các bệnh nhân bộc lộ Ki-67 ở mức độ thấp ($< 20\%$); trong khi đó methyl BRCA1 có tương quan thuận với bộc lộ HER-2 ($p < 0.05$).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và tương quan giữa methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân ung thư vú

Đặc điểm	N (%)	Methyl BRCA1		Giá trị p	Methyl MLH1		Giá trị p	Methyl MGMT		Giá trị p
		Có	Không		Có	Không		Có	Không	
N	162 (100)	87	75		37	125		63	99	
Tuổi										
< 50.8	77 (47.5)	41	36	0.911	17	60	0.826	26	51	0.203
> 50.8	85 (52.5)	46	39		20	65		37	48	
Phân típ mô học										
TOXN	133 (82.1)	82	51	< 0.01	30	103	0.854	56	77	0.072
Loại khác	29 (17.9)	5	24		7	22		7	22	
Độ mô học										
1	4 (2.5)	1	3	< 0.01	3	1	0.072	3	1	< 0.01
2	79 (48.8)	43	36		15	64		25	54	

3	56 (34.5)	40	16		15	41		32	24	
Không xác định	23 (14.2)	3	20		4	19		3	20	
Đi căn hạch Lymph										
Có	58 (35.8)	44	14	< 0.01	12	46	0.626	25	33	0.411
Không	104 (64.2)	43	61		25	79		38	66	
Kích thước U										
< 5cm	121 (74.7)	67	54	0.655	31	90	0.126	47	74	0.922
≥ 5cm	20 (12.3)	10	10		2	18		8	12	
Không xác định	21 (13.0)	10	11		4	17		8	13	
ER										
Âm tính	69 (42.6)	40	29	0.348	11	58	0.072	41	28	< 0.01
Dương tính	93 (57.4)	47	46		26	67		22	71	
PR										
Âm tính	88 (54.3)	49	39	0.582	15	73	0.055	44	44	< 0.01
Dương tính	74 (45.7)	38	36		22	52		19	55	
HER2										
Âm tính	95 (58.6)	42	53	< 0.01	19	76	0.305	32	63	0.106
Dương tính	67 (41.4)	45	22		18	49		31	36	
Ki67										
< 20%	41 (25.3)	21	20	0.712	15	26	< 0.05	13	28	0.275
≥ 20%	121 (74.7)	66	55		22	99		50	71	

Bảng 2. Tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT ở mẫu ung thư vú và mô vú không ung thư

Loại mẫu	Gen BRCA1		Gen MLH1		Gen MGMT	
	Methyl	Không methyl	Methyl	Không methyl	Methyl	Không methyl
Mẫu ung thư vú (n = 162)	87	75	37	125	63	99
Mẫu vú không ung thư (n=32)	4	28	5	27	2	30
Giá trị p	< 0.00001		0.365		0.004	

IV. BÀN LUẬN

Những thay đổi di truyền liên quan đến ung thư vú, bao gồm khuếch đại gen, mất đoạn, đột biến điểm, sắp xếp lại nhiễm sắc thể và thể dị bội, đã được nghiên cứu rộng rãi. Bên cạnh đó, thay đổi di truyền ngoại gen được xem là nguyên nhân chính dẫn tới phát sinh ung thư vú. Trong số các dấu ấn di

truyền ngoại gen, sự phân bố bất thường của quá trình methyl hóa DNA được biết là đóng vai trò quan trọng trong bệnh ung thư, bằng cách thay đổi biểu hiện gen, ghép nối và ổn định bộ gen[4]. Phân tích đặc điểm phân tử khối u trở thành xu hướng của sinh y học hiện đại cùng với điều trị đa mô thức, hướng tới y học cá thể hóa cho từng bệnh nhân ung

thư. Hiện nay, những thay đổi methyl hóa DNA liên quan đến ung thư vú đã được nghiên cứu rộng rãi bằng nhiều phương pháp khác nhau hỗ trợ phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Các liệu pháp điều trị ung thư vú hiện đang được tập trung vào việc đảo ngược quá trình methyl hóa DNA bất thường và acetyl hóa histone của các gen ức chế khối u cũng như gen liên quan đến đáp ứng điều trị. Dựa vào đặc điểm methyl hóa của một hoặc một vài gen có thể phân biệt mô ung thư và mô liền kề không ung thư hoặc mô ung thư ở các giai đoạn bệnh khác nhau[3,4]. Trong số các gen có hiện tượng methyl hóa bất thường, các gen có vai trò sửa chữa sai hỏng DNA bao gồm BRCA1, MLH1, MGMT thường tham gia vào quá trình phát sinh ung thư, trong đó có ung thư vú. Vì vậy, trạng thái methyl hóa của những gen này được xem như dấu ấn sinh học tiềm năng hỗ trợ chẩn đoán và tiên lượng cho bệnh nhân ung thư.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT ở bệnh nhân ung thư vú Việt Nam và mẫu mô không ung thư sử dụng kỹ thuật MS-PCR, là một trong số các phương pháp phổ biến. Hiện tượng methyl hóa 3 gen này xảy ra ở cả mẫu ung thư vú với tần suất 53.7%; 22.8%; 38.9% và mẫu mô vú không ung thư với tần suất 12.5%; 15.6%; 6.25%. Tuy nhiên, methyl hóa BRCA1 và MGMT có liên quan đáng kể với khối u ($p < 0.05$) (Bảng 2), tương đồng với báo cáo của Paydar và cs. (2019)[6]. Không có sự khác biệt về methyl hóa MLH1 giữa mẫu mô ung thư và mẫu mô không ung thư. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới, tần suất methyl hóa BRCA1 trong nghiên cứu này tương đối cao[4]. Sự khác biệt về tần suất methyl hóa các gen sửa chữa sai hỏng DNA bao gồm

BRCA1, MLH1, MGMT có thể liên quan đến một số yếu tố, bao gồm: kỹ thuật sử dụng phân tích methyl hóa, loại mẫu bệnh phẩm nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu, đặc điểm về chủng tộc và vùng địa lý...[1,3-5,7-8].

Mối tương quan đáng kể giữa đặc điểm methyl hóa với các đặc điểm mô bệnh học bao gồm phân tít ung thư vú và tình trạng di căn hạch Lymph được quan sát ở BRCA1; độ mô học với methyl hóa BRCA1 và MGMT (Bảng 1). Kết quả thu được tương tự với các báo cáo ở bệnh nhân Hàn Quốc, Trung Quốc và Thái Lan, gợi ý rằng methyl hóa BRCA1 liên quan chặt chẽ đến sự tiến triển cũng như xâm lấn, di căn ở giai đoạn muộn của bệnh nhân ung thư vú[1,3,7]. Ngoài ra, methyl hóa MLH1 hoàn toàn ngẫu nhiên với các đặc điểm bệnh nhân ung thư vú, khác biệt so với nghiên cứu của Naqvi R.A. và cs. (2008) khẳng định methyl hóa MLH1 liên quan đáng kể với bệnh nhân giai đoạn muộn và di căn hạch Lympho[5]. Phân tích mối liên hệ giữa methyl hóa DNA với các dấu ấn hóa mô miễn dịch ở bệnh nhân ung thư vú, chúng tôi nhận thấy methyl hóa MGMT thường xảy ra ở các trường hợp không biểu hiện ER, PR; trong khi đó methyl hóa BRCA1 tương quan với bộc lộ HER-2, methyl hóa MLH1 thường xuất hiện ở các bệnh nhân có Ki-67 biểu hiện ở mức độ thấp. Kết quả này có sự khác biệt so với công bố của Daniels S.L. và cs. (2016) cho rằng methyl hóa BRCA1 phổ biến ở các trường hợp âm tính ER, PR, HER-2[2]. Đề tài lựa chọn MS-PCR để đánh giá trạng thái methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT ở bệnh nhân ung thư vú với ưu điểm đơn giản, độ nhạy cao và tiết kiệm chi phí. Những kết quả ban đầu mở ra hướng nghiên cứu định lượng methyl hóa tại các vị trí CpG trong vùng

promoter của gen BRCA1, MLH1, MGMT của bệnh nhân ung thư vú. Độ tuổi mắc ung thư vú và độ ác tính khối u ở phụ nữ Việt Nam ngày càng tăng. Do đó, việc lựa chọn các dấu chuẩn methyl hóa DNA phù hợp và việc tối ưu hóa các kỹ thuật phát hiện sẽ góp phần đáng kể hỗ trợ chẩn đoán, điều trị ung thư vú hiệu quả.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tần suất methyl hóa BRCA1, MLH1, MGMT trên 162 mẫu ung thư vú lần lượt là 53.7%; 22.8% và 38.9%. Methyl hóa BRCA1 và MGMT ở mẫu ung thư cao hơn đáng kể so với mô không ung thư ($p < 0.05$). Mức độ methyl hóa các gen sửa chữa DNA có liên quan đến sự bộc lộ một số dấu ấn ở bệnh nhân ung thư vú. Cụ thể, methyl hóa BRCA1 và bộc lộ HER2, methyl hóa MLH1 và bộc lộ Ki67. Methyl hóa MGMT xảy ra ở những trường hợp không bộc lộ ER, PR. Mặc dù cỡ mẫu còn hạn chế, kết quả nghiên cứu bước đầu có thể là tiền đề cho các phân tích sâu hơn về ứng dụng các dữ liệu này trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen Y., Zhou J., Xu Y., et al.** (2009). BRCA1 promoter methylation associated with poor survival in Chinese patients with sporadic breast cancer. *Cancer Sci*, 100, 1663-7.
2. **Daniels S.L., Burghel G.J., Chambers P., et al.** (2016). Levels of DNA methylation vary at CpG sites across the BRCA1 promoter, and differ according to triple negative and “BRCA-like” status, in both blood and tumour DNA. *PLoS One*, 11, e0160174.
3. **Jung E.J., Kim I.S., Lee E.Y., et al.** (2013). Comparison of methylation profiling in cancerous and their corresponding normal tissues from Korean patients with breast cancer. *Ann Lab Med*, 33, 431-40.
4. **Li Y., Melnikov A.A., Levenson V., et al.** (2015). A seven-gene CpG-island methylation panel predicts breast cancer progression. *BMC Cancer*, 15, 417-8.
5. **Naqvi R.A., Hussain A., Deo S.S.V. et al.** (2008). Hypermethylation analysis of mismatch repair genes (hmlh1 and hmsh2) in locally advanced breast cancers in Indian women. *Human Pathology*, vol. 39, no. 5, pp. 672–680.
6. **Paydar P., Asadikaram G., Nejad H., et al.** (2019). Epigenetic modulation of BRCA-1 and MGMT genes, and histones H4 and H3 are associated with breast tumors. *J Cell Biochem*; 120:13726–36.
7. **Saelee P., Chaiwerawattana A., Ogawa K., et al.** (2014). Clinicopathological significance of BRCA1 promoter hypermethylation in Thai breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 10585-9.
8. **Tapia T., Smalley S.V., Kohen P., et al.** (2008). Promoter hypermethylation of BRCA1 correlates with absence of expression in hereditary breast cancer tumors. *Epigenetics*, 3, 157-63.

ĐÁNH GIÁ ĐỘT BIẾN GEN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Hồng Khoa¹, Mai Tiến Đạt¹, Dương Minh Long¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm khảo sát tần suất đột biến gen BRCA1, BRCA2 và một số gen hay gặp ở phụ nữ ung thư vú (UTV) thuộc nhóm nguy cơ cao trong gia đình có tiền sử UTV và hoặc tuổi trẻ dưới 40 hoặc những bệnh nhân (BN) thuộc nhóm có xét nghiệm hóa mô miễn dịch không thuận lợi.

Đối tượng nghiên cứu và đặc điểm lâm sàng: Với 41 phụ nữ trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy: Tuổi trẻ dưới 40 có 27 trường hợp (65,8%), tuổi trung bình 41,5 (33 - 62), hay gặp tổn thương 1 ổ chiếm 85,3%, tổn thương đa ổ chiếm 14,7%. Thở giải phẫu bệnh hay gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (78%) với độ mô học II (83%). Phân nhóm thụ thể nội tiết (HR) âm tính chiếm tỷ lệ 36,6%, yếu tố phát triển biểu mô (Her-2/neu) dương tính chiếm tỷ lệ 29,3%.

Kết quả xét nghiệm đột biến gen (ĐBG): Có 4 ca bị đột biến trong tổng số 41 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 9,8%. Trong số 4 BN bị ĐBG, có 2 trường hợp có đột biến BRCA1, 1 trường hợp phát hiện có đột biến BRCA2 và 1 trường hợp không phải đột biến gen BRCA mà là 1 trong 7 gen hay gặp đột biến gây bệnh ung thư vú PALB2. Trong 4 trường hợp có ĐBG đều xảy ra trên bệnh nhân có Ki-67 cao (40%-80%), đột

biến gen BRCA1/2 gặp ở nhóm có xét nghiệm ER(-), PR(-) và Her-2/neu (-) (bộ ba âm tính).

Từ khóa: Đột biến gen, ung thư vú có nguy cơ cao.

SUMMARY

EVALUATION MUTATIONS IN HIGH-RISK BREAST CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL

Object: This study is to survey the BRCA1/BRCA2 mutation rate and some popular gens among the women with breast cancer in a high risk group with a family history of breast cancer or at young age below 40 or groups with unfavorable IHC results breast cancer

Subject and clinical features: The study was conducted on 41 breast cancer women with features above. There was 27 women age below 40 (65.8%), average age was 41.5 (range 33 - 62), multifocal/ multicentric breast lesions are accounted for 14.7%. The most common pathology type is ductal invasive cancer (78%) and major pathology grade II accounts for 83%. Hormon receptor is negative for 36.6%, Her-2/neu positive accounts for 29.3%.

Results: There were 3 of 41 patients (7.3%) found mutations in BRCA genes, two for BRCA1 gene and one for BRCA2 gene. Beside the BRCA gene mutations we have found one another case of mutation in PALB2 gene. All these BRCA mutations case have been found with high Ki67 score (40 - 80%) and in tripple negative breast cancer.

Keywords: Mutation, High - Risk Breast Cancer.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hồng Khoa

Email: phamhongkhoa1974@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Bệnh chiếm 25% tỉ lệ chết do ung thư ở các nước phát triển. Theo GLOBOCAL 2020, UTV ở nữ đã vượt qua ung thư phổi, trở thành bệnh ung thư hàng đầu trong số ca mắc mới năm 2020, với gần 2.300.000 ca, chiếm 11,7% tổng số ca mới mắc. Tại Việt Nam, năm 2020 nữ giới UTV đứng hàng thứ 3 trong số các ca mới mắc với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi 34,2/100.000 dân, độ tuổi hay gặp 40 – 49[1].

Căn nguyên bệnh sinh ung thư vú rất phức tạp, việc phòng ngừa, phát hiện sớm và điều trị còn gặp nhiều khó khăn. Ngày nay các nhà nghiên cứu đang tập trung nghiên cứu các yếu tố nguy cơ ung thư vú để tìm ra những yếu tố chính với mục đích giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong ung thư vú. Nhiều nghiên cứu ở Mỹ và châu Âu cho rằng khoảng 10 - 15% ung thư vú có yếu tố gia đình, nghĩa là người bệnh mang gen đột biến từ gen di truyền của mẹ. Những ung thư này là kết quả của sự đột biến một số gen trong đó có 2 gen quan trọng được nghiên cứu nhiều nhất đó là gen BRCA1 và BRCA2[2].

Đối với ung thư có tính di truyền theo phả hệ, đột biến gen BRCA1 và BRCA2 chiếm 5 - 10% tổng số ca ung thư vú và 10 - 15% ung thư buồng trứng. Dựa trên các kĩ thuật sinh học phân tử hiện đại ngày nay như giải trình tự thế hệ mới cho phép xác định chính xác các đột biến gen làm tăng nguy cơ gây ung thư, giúp cho việc chẩn đoán và điều trị lâm sàng hiệu quả hơn[2,3,4].

Ở Việt Nam, ung thư vú và ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ cao nhất ở nữ giới. Đột biến gen BRCA1, BRCA2 được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến ung thư vú, buồng trứng di truyền, đối với những đối tượng có yếu tố nguy cơ cao cần được tư vấn và làm các xét nghiệm gen để dự đoán, dự phòng và phát hiện sớm cũng như điều trị khi có ĐBG xuất hiện. Vì lý do đó chúng tôi tiến hành khảo sát đột biến gen BRCA1 và BRCA2 nhằm khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và tần suất đột biến gen ở phụ nữ UTV thuộc nhóm nguy cơ cao trong gia đình có tiền sử UTV và hoặc tuổi trẻ dưới 40 hoặc những bệnh nhân (BN) thuộc nhóm có xét nghiệm hóa mô miễn dịch không thuận lợi tại bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu (NC) được tiến hành tại Bệnh viện K.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm tất cả các bệnh nhân UTV có nguy cơ cao, được điều trị theo phác đồ tại Bệnh viện K cơ sở Phan Chu Trinh

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Ung thư vú nữ ≤ 40 tuổi hoặc trên 40 tuổi nếu thuộc nhóm TNBC hoặc Her-2/neu dương tính.
- Nhiều tổn thương ung thư vú nguyên phát ở một hoặc cả 2 bên vú.
- Chẩn đoán có sự kết hợp giữa ung thư vú với ung thư buồng trứng.
- Có người thân trong gia đình bị ung thư vú ở mọi lứa tuổi.

- Đã có người thân trong gia đình được xác định mang đột biến gen BRCA1/2.

- Được làm xét nghiệm đột biến gen BRCA1-BRCA2 và có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Những bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. Cỡ mẫu thuận tiện.

- Lấy 2 ml máu tĩnh mạch bảo quản trong ống xét nghiệm EDTA.

2.4 Nội dung thực hiện tại Khoa GPB – TB và Sinh học phân tử

2.4.1. Chuẩn bị

Kiểm tra đối chiếu thông tin hành chính trên tờ chỉ định và thông tin trên bệnh phẩm.

2.4.2. Các bước thực hiện

a. Tách chiết DNA từ mẫu máu toàn phần.

b. Giải trình tự gen và phân tích dữ liệu

-DNA được biến tính và tiến hành giải trình tự đồng thời các gen mục tiêu trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NGS NextSeq

550 với bộ kit Nextseq Mid Output Kit (150 cycles).

-Phân tích dữ liệu giải trình tự để xác định đột biến trên các gen mục tiêu. Kết quả được đối chiếu với trình tự nucleotid trên DNA bình thường trong hệ thống dữ liệu ngân hàng gen để xác định chính xác nucleotid đột biến Clinvar và hệ thống phân tích Base Space của Illumina.

2.5. Diễn giải và báo cáo kết quả

Các đoạn đọc là kết quả của quá trình giải trình tự sẽ được so sánh với trình tự gen BRCA1, BRCA2 của bộ gen người phiên bản số 19 (human genome version 19) bằng phần mềm BWA để tìm ra các điểm khác biệt (variants). Những cặp trình tự sắp xếp duy nhất lên một vị trí trên bộ gen (uniquely mapped pair-end reads) sẽ được sử dụng để xác định đột biến di truyền của gen đang khảo sát có dẫn tới việc sai khác trên trình tự amino acid từ đó có thể phát hiện ra những đột biến liên quan tới việc làm tăng nguy cơ bị ung thư.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

Tính chất		N	%
Độ tuổi	≤ 40	27	65.8
	≥ 41	14	34.2
Tình trạng kinh nguyệt	Còn kinh nguyệt	33	80.5
	Đã mãn kinh	8	19.5
	Tổng số	41	100%
Đặc điểm U		N	%
Vị trí khối u	¼ trên ngoài	15	36.5
	¼ trên trong	10	24.5
	¼ dưới ngoài	9	21.9
	¼ dưới trong	7	17.1

Đường kính u	0 - 1cm	9	21.9
	1 - 2cm	25	61.0
	2 - 3cm	7	17.1
Số lượng u	1 u	35	85.3
	>1 u	6	14.7
Tiền sử gia đình UTV	Có	0	0
	Không	41	100

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả chụp và siêu âm vú			
Không vôi hóa		24	58.5
Vôi hóa khu trú		12	29.3
Vôi hóa lan rộng		5	12.2
Tổng		41	100%
Đặc điểm mô bệnh học			
Thể mô bệnh học	Thể nội ống	1	2.4
	Thể ống xâm nhập	24	58.5
	Thể tiểu thùy xâm nhập	6	14.7
	Thể ống xâm nhập trội nội ống	8	19.5
	Thể khác	2	4.9
Độ mô học	Độ I	3	7.3
	Độ II	34	83.0
	Độ III	4	9.7
Thụ thể nội tiết	ER/ và hoặcPR(+)	26	63.4
	ER(-);PR(-)	15	36.6
Yếu tố phát triển biểu mô	Her-2/ Neu (-)	29	70.7
	Her-2/ Neu (+)	12	29.3

3.3. Kết quả xét nghiệm đột biến gen

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm đột biến gen

Đột biến gen	Có	4	9.8%
	Không	37	90.2%
Gen đột biến	BRCA1	2	58.5%
	BRCA2	1	29.3%
	PALB2	1	12.2%
ĐBG với tình trạng HMMD	Tình trạng ĐBG	Có	Không
	HR (-)	3	12
	HR(+)	1	25
	Her-2/neu (-)	3	26

	Her-2/neu (+)	1	11
	Ki 67 < 14%	0	18
	Ki 67 >14%	4	19
GEN đột biến với tình trạng HMMD	Thụ thể nội tiết	HR(-)	HR(+)
	BRCA1	2	0
	BRCA2	1	0
	PALB2	0	1
	Her-2/neu	Her-2/neu (-)	Her-2/neu (+)
	BRCA1	2	0
	BRCA2	1	0
	PALB2	0	1
	Ki67	Ki 67 <14%	Ki 67>14%
	BRCA1	0	2
	BRCA2	0	1
	PALB2	0	1

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

Trong 41 bệnh nhân NC)của chúng tôi, tuổi trẻ dưới 40 có 27 trường hợp (65,8%), tuổi trung bình 41,5 (33 - 62), hay gặp tổn thương 1 ổ chiếm 85,3%, tổn thương đa ổ chiếm 14,7%. Không có trường hợp nào có đột biến gen mắc ung thư vú có quan hệ bậc I (có mẹ đẻ, chị em gái ruột, con đẻ bị ung thư) hoặc bậc II (bà nội/ ngoại, cô/ dì, cháu nội/ ngoại).

Thể giải phẫu bệnh hay gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (78%) với độ mô học II (83%). Phân nhóm thụ thể nội tiết (HR) âm tính chiếm tỷ lệ 36,6%, yếu tố phát triển biểu mô (Her-2/neu) dương tính chiếm tỷ lệ 29,3%. Trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn được đa phần là các phụ nữ trẻ và có các yếu tố nguy cơ cao như nhóm bộ ba âm tính hoặc HR (-), Her-2/neu (+).

4.2. Kết quả xét nghiệm đột biến gen trên nhóm NC

BRCA1/2 là hai gen ức chế khối u, đóng vai trò quan trọng trong con đường sửa chữa đứt gãy mạch đôi DNA. Người mang đột biến một trong hai gen này ở trạng thái dị hợp tử thường có nguy cơ cao mắc ung thư buồng trứng cùng các loại ung thư khác do dễ phát sinh đột biến mất chức năng trên gen còn lại. Một điều đáng lưu ý là bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng với đột biến BRCA1/2 có lợi khi điều trị với thuốc PARPi. Bên cạnh tình trạng hiện chưa có cơ sở dữ liệu nào đáng tin cậy để hướng dẫn cho điều trị với thuốc PARPi, nhiều nền tảng công nghệ giải trình tự gần đây liên tục được đưa ra thị trường với nhiều tính năng ưu việt về tốc độ, độ chính xác, giá thành, thông lượng giải trình tự, cũng như độ phân giải đến từng base làm cho nó ngày càng trở nên phù hợp hơn với những ứng dụng cho chẩn đoán và điều trị. Ngoài ý nghĩa về mặt điều trị, việc phát hiện đột biến dòng mầm ở người bệnh còn có ý nghĩa về mặt phòng ngừa đối với các thân nhân của họ. Xuất phát

từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành khảo sát tỉ lệ đột biến BRCA1/2 trong quần thể UTV có nguy cơ cao.

Qua nghiên cứu 41 bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ cao, phát hiện 4 ca bị đột biến, chiếm tỷ lệ 9,8%. Trong số 4 BN bị ĐBG, có 2 trường hợp có đột biến BRCA1, 1 trường hợp phát hiện có đột biến BRCA2 và 1 trường hợp không phải đột biến gen BRCA mà là 1 trong 7 gen hay gặp đột biến trong ung thư vú PALB2.

Nghiên cứu về ĐBG BRCA1/2 bắt đầu trong vài năm gần đây, chủ yếu chỉ trên các bệnh nhân UTV. Lê Thị Minh Chính (2004) nghiên cứu ĐB BRCA1/2 ở 24 bệnh nhân UTV ngẫu nhiên tại bệnh viện K Hà Nội, không phát hiện ĐB 185delAG và 6174delT.3 Ginsburg (2010) nghiên cứu 259 ca UTV ngẫu nhiên người Việt Nam, chỉ phát hiện 2 trong 259 người có ĐB: 1 ĐB BRCA1 và 1 ĐB BRCA2. 2 trường hợp này không có tiền sử gia đình mắc UT hay UTBT4. Hoàng Anh Vũ (2010) nghiên cứu 50 trường hợp, trong đó 26 bệnh nhân hoặc mắc UTV sớm (trước 40 tuổi) hoặc có tiền sử gia đình (có ít nhất 1 người bị UTV); 24 người chưa mắc UT thuộc 2 gia đình UTV. Kết quả phát hiện 18 kiểu thay đổi kiểu gen của BRCA1, trong đó có 2 ĐB gây UT vú là R1751X và 1792X5. Phạm Duy Hiền (2010) nghiên cứu 150 bệnh nhân UT vú không phát hiện ĐB BRCA1:185delAG và BRCA2:6174delT, tuy nhiên có 3 trong số 150 bệnh nhân UT vú mang ĐB BRCA1:5382insC, chiếm 2%. Và phát hiện 2 ĐB mới là 93957T > A và 160920C > G trên BRCA2. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012) nghiên cứu trên 10 bệnh nhân UTBT với hội

chứng HBOC phát hiện 1 ĐB mới, chưa công bố trên BIC là BRCA1: c.3042delA. Ngoài ra xác định được các ĐB P871L, E1038G, S694 = của gen BRCA1 đều làm tăng nguy cơ UT vú, UTBT, riêng ĐB K1183R làm giảm nguy cơ UT[6]. Nghiên cứu của Đỗ Thị Phượng (2015) khảo sát trên ung thư vú có tính chất gia đình, nhằm xác định tần xuất đột biến 185delAG, 5382insC trên gen BRCA1 ở phụ nữ ung thư vú (UTV) và người chưa mắc bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao trong 10 gia đình có tiền sử UTV với 40 phụ nữ gồm: 25 bệnh nhân UTV và 15 người chưa mắc bệnh. Kết quả cho thấy, tần suất đột biến 185delAG và 5382insC trên gen BRCA1 lần lượt là 0/40 (chiếm 0,0%) và 3/40 (chiếm 7,5%). Đột biến 5382insC xuất hiện ở bệnh nhân ung thư vú trong gia đình có 2 chị em gái cùng mắc UTV7.

Những đột biến nguyên khởi trên gen BRCA1 liên quan đến UTV được nghiên cứu ở các tộc người khác nhau và có liên quan mật thiết với UTV là đột biến 185delAG, 5382insC. Một số nghiên cứu gần đây cũng chứng minh rằng tần suất đột biến 185delAG, 5382insC trên gen BRCA1 là khá cao ở những phụ nữ có tiền sử ung thư vú gia đình.

Theo thống kê của Dewajani et al. (2007), tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến 5382insC dao động trong khoảng 0,13-23,4% ở tộc người Do Thái. Nhưng với dân số châu Á, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến 5382insC tương đối thấp. Philippin, Malaysia, Nhật Bản, Hàn Quốc, Thái Lan, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến 5382insC dao động trong khoảng 0 - 0,13%, còn ở dân số châu Âu, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến này xuất hiện

cao nhất ở một số đại diện như Ba Lan - Upper Silesia 23,4%, Đông Âu 1,95%. Tác giả cũng nhận thấy kết quả NC thấp hơn nhiều so với người Ashkenazi, châu Âu nhưng lại cao hơn so với dân số các nước châu Á như Trung Quốc, Nhật Bản, Thái Lan, Singapore, Malaysia[7]. Điều này có thể được giải thích là do yếu tố chủng tộc hoặc

do các yếu tố ngoại sinh như điều kiện môi trường sống, tập quán ăn uống, hoặc do chiến tranh để lại chất độc hóa học. Đây mới chỉ là một đột biến điểm trên gen BRCA1, còn nếu tính chung trên cả gen thì không loại trừ khả năng bệnh nhân UTV có đột biến điểm hoặc các đột biến khác trên gen BRCA1 chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với các nước khác[7,8].

Bảng 4. Tổng hợp kết quả NC của các tác giả

Tác giả	Năm	UTV		ĐBG		
		Ngẫu nhiên	Nguy cơ cao	BRCA1	BRCA2	KHÁC
L.T.M.Chính[3]	2004	24	0	0	0	0
P.D. Hiền[2]	2010	150	0	3	0	0
Ginsburg. O[4]	2010	259	0	1	1	0
H.A. Vũ[5]	2010	0	50	2	0	0
N.T.N. Lan[6]	2012	10 HBOC	UTBT	3	0	0
Đ.T. Phụng[7]	2015	0	40	3	0	0
P.H. Khoa	2022	0	41	2	1	1

Bảng 5. Nguy cơ mắc UT ở những người mang đột biến gen BRCA1/29

Vị trí UT	Nguy cơ mắc UT		
	Cộng đồng	Đột biến BRCA1	Đột biến BRCA2
UT vú	12%	46% - 87%	38% - 84%
UT vú bên còn lại	2% trong 5 năm	21,1% trong 10 năm	10,8% trong 10 năm
UTBT	1% - 2%	37% - 63%	16,5% - 27%
UT vú ở nam	0,1%	1,2%	Đến 8,9%
UT tuyến tiền liệt	6% đến 69 tuổi	8,6% đến 65 tuổi	15% đến 65 tuổi
UT tụy	0,5%	1% - 3%	2% - 7%
Melanoma	1,6%		Tăng

UTV là bệnh ác tính phổ biến nhất ở những người mang ĐB dòng mầm gen BRCA1 và BRCA2 với nguy cơ trọn đời đến 87%. Nguy cơ UT vú đến 70 tuổi của các ĐB BRCA1 lần đầu được nghiên cứu trên 33 gia đình là 87%. Đối với BRCA2, nguy cơ ước tính đến 70 tuổi là 84%. Các nghiên cứu sau đó đều ước tính được nguy cơ thấp hơn.

Nghiên cứu trên 676 gia đình người Do thái Ashkenazi và 1272 gia đình các dân tộc khác, Chen (2006) ước tính được nguy cơ tích lũy UT vú ở phụ nữ mang ĐB BRCA1 là 46%. Satagopan (2001) báo cáo nguy cơ UT vú đến 80 tuổi ở phụ nữ Do thái Ashkenazi mang ĐB BRCA1 đến 59% và trong ĐB BRCA2 là 38%[7,8].

Ung thư vú bên còn lại ở những phụ nữ điều trị bảo tồn có tỉ lệ khá cao. Nguy cơ giảm ở những phụ nữ thực hiện phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng dự phòng. Một nghiên cứu thuần tập báo cáo về nguy cơ UT vú sau 10 năm ở những người mang ĐB BRCA1 là 21,1% và BRCA2 là 10,8%[7].

Việc phát hiện người bệnh mang đột biến trong các gia đình bệnh nhân UTV rất có ý nghĩa trong việc tiên lượng và điều trị dự phòng. Mặt khác, việc phát hiện người lành mang gen đột biến cũng giúp các nhà tư vấn di truyền đưa ra lời khuyên hoặc lời cảnh báo về một nguy cơ UTV cho những thành viên trong gia đình họ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi muốn nhấn mạnh vai trò của việc xét nghiệm phân tử, đặc biệt đột biến gen BRCA đối với bệnh nhân ung thư vú và tầm soát gen sớm đối với các thành viên khác trong gia đình khi có nghi ngờ về tính di truyền của gen. Việc xác định đúng loại đột biến gen BRCA1/2 còn giúp cho quá trình điều trị đích được hiệu quả hơn, đặc biệt đối với các chất ức chế enzyme Poly ADP ribose polymerase (thuốc ức chế PARP) cũng như phẫu thuật dự phòng khi có các nguy cơ mắc UTV cao.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 41 bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ cao một trong các yếu tố sau đây như: Tuổi trẻ, bộ ba âm tính, hoặc thụ thể nội tiết âm tính mà Her-2/neu dương tính... tại Bệnh viện K chúng tôi có một vài nhận xét sau:

5.1. Đặc điểm lâm sàng nhóm NC: Tuổi trẻ dưới 40 có 27 trường hợp (65,8%), tuổi trung bình 41,5 (33 - 62), hay gặp tổn thương

1 ổ chiếm 85,3%, tổn thương đa ổ chiếm 14,7%. Không có trường hợp nào có đột biến gen mắc ung thư vú có quan hệ bậc I (có mẹ đẻ, chị em gái ruột, con đẻ bị ung thư) hoặc bậc II (bà nội/ ngoại, cô/ dì, cháu nội/ ngoại).

Thể giải phẫu bệnh hay gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (78%) với độ mô học II (83%). Phân nhóm thụ thể nội tiết (HR) âm tính chiếm tỷ lệ 36,6%, yếu tố phát triển biểu mô (Her-2/neu) dương tính chiếm tỷ lệ 29,3%.

5.2. Kết quả xét nghiệm ĐBG: Có 4 ca bị đột biến trong tổng số 41 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 9,8%. Trong số 4 BN bị ĐBG, có 2 trường hợp có đột biến BRCA1, 1 trường hợp phát hiện có đột biến BRCA2 và 1 trường hợp không phải đột biến gen BRCA mà là 1 trong 7 gen hay gặp đột biến trong ung thư vú PALB2.

Trong 4 trường hợp có ĐBG đều xảy ra trên bệnh nhân có Ki-67 cao (40% - 80%), đột biến gen BRCA1/2 gặp ở nhóm có bộ ba âm tính và đột biến gen PALB2 gặp nhóm có HR(+) và Her-2/neu (+).

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn nữa để phân tích xem có mối liên quan tình trạng ĐBG với tình trạng HR, Her-2/neu, Ki-67 trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao. Nghiên cứu, xét nghiệm xác định thêm các thành viên của những bệnh nhân có ĐBG để từ đó lập phả hệ nghiên cứu và tư vấn di truyền được tốt hơn trong việc tầm soát một số bệnh liên quan đến gen đột biến (ung thư buồng trứng...) và điều trị dự phòng một số bệnh liên quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021; 71(3):209-249.102.
2. **Phạm Duy Hiên, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Văn Định** (2010). Nghiên cứu xác định đột biến gen BRCA1 và BRCA2 trong ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam. Đề tài khoa học cấp nhà nước KC10.06. 67.
3. **Lê Thị Minh Chính, Đái Duy Ban, Hoàng Minh Châu và CS** (2004). Kết quả nghiên cứu đột biến gen BRCA1 và BRCA2 ở 24 bệnh nhân ung thư vú ở Việt Nam. Những vấn đề nghiên cứu cơ bản trong khoa học sự sống 2004.
4. **Ginsburg OM, Dinh NV, To TV, et al.** Family history, BRCA mutations and breast cancer in Vietnamese women. Clinical genetics. 2011; 80(1):89-92.
5. **Hoàng Anh Vũ, Lê Phương Thảo, Phan Thị Xinh, Đoàn Thị Phương Thảo.** Phát hiện đột biến gen BRCA1 trên phụ nữ Việt Nam thuộc nhóm nguy cơ cao bị ung thư vú. Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh. 2010; 4(14):674-681.
6. **Xác định đột biến gen BRCA1 và BRCA2 ở bệnh nhân nữ ung thư vú tại VN:** Y học thực hành, tập 741, số 11, 2010 / Lê Thị Phương, Nguyễn Thu Thúy, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Diệu Thúy. Bộ Y tế: 107-111.
7. **Nguyễn Thị Ngọc Lan.** Xác định đột biến gen BRCA1, BRCA2 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng có hội chứng ung thư vú-buồng trứng di truyền. Luận văn Thạc sĩ. Hóa sinh. Đại học Y Hà Nội.
8. **Lê Thị Phương** (2015): xác định tần suất đột biến 185DELAG, 5382INSC trên gen BRCA1 trong 10 gia đình ung thư vú tại tỉnh Hải Dương. Tạp chí Sinh Học, 37(1se): 158-164.
9. **Detection of the 5382insC mutation in the Human BRCA1 gene using fluorescent labeled oligonucleotides.** Molecular Biology. Vol. 43, No. 6, pp. 930-936.
10. **Lê Nguyễn Trọng Nhân** (2022); Nghiên cứu tính đa hình thái đơn nucleotid (SNP) và đột biến một số gen trong ung thư buồng trứng. Luận án Tiến sỹ Y học.

NGHIÊN CỨU TẦN SUẤT VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘT BIẾN GEN EGFR TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Phạm Thanh Nhân¹, Lê Ngọc Ánh², Lê Thị Thu Hiền³

TÓM TẮT

Mục tiêu

Ung thư phổi là một bệnh ung thư phổ biến có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong đứng hàng đầu không những ở thế giới mà cả ở Việt Nam. Khoảng hơn 80% trường hợp mắc ung thư phổi là dạng ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Thế nhưng mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ thường có tiên lượng và mức độ đáp ứng điều trị rất thấp, chỉ khoảng 10 – 15% bệnh nhân UTP có thể sống sót qua 5 năm. Thời gian gần đây, sự phát triển của sinh học phân tử đã giúp tìm ra các dấu ấn sinh học và đã được ứng dụng trong liệu pháp điều trị trúng đích mang đến nhiều lợi ích đối với những bệnh nhân mắc ung thư phổi. Trong việc điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, việc phát hiện đột biến gen EGFR đóng vai trò vô cùng quan trọng trong lựa chọn điều trị nhắm trúng đích. Tiến hành nghiên cứu với mục tiêu xác định tỷ lệ đột

biến gen EGFR và tìm hiểu một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp

Sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích. 446 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2017 đến tháng 2/2020 có chỉ định xét nghiệm đột biến gen EGFR bằng phương pháp Realtime PCR. Ghi nhận tỷ lệ đột biến gen EGFR và một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ này.

Kết quả - Kết luận

Có 171/446 bệnh nhân có đột biến gen EGFR, chiếm tỷ lệ 38,3%. Phần lớn bệnh nhân mang một loại đột biến (91,8%). Đột biến xảy ra ở exon 19 là 49,1% và exon 21 là 39,2%. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đột biến gen EGFR với nhóm tuổi, số cơ quan di căn và sự thay nồng độ CEA, Cyfra 21-1 huyết thanh. Khả năng có đột biến gen EGFR ở nữ cao gấp 3,998 lần so với nam. Khả năng di căn ở nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR cao gấp 2,003 lần so với nhóm không có đột biến. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đột biến gen EGFR với phân nhóm mô bệnh học, giai đoạn bệnh, kích thước khối u.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR, đột biến, TKI.

¹TS.BS. Phòng Kế hoạch tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

²CN. Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

³ThS. Phòng Tài chính kế toán – Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phạm Thanh Nhân

Email: bsnhanbvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

SUMMARY

**THE FREQUENCY AND THE
RELATED FACTORS TO EGFR GENE
MUTATIONS IN NON-SMALL-CELL
LUNG CANCER PATIENTS AT
DANANG ONCOLOGY HOSPITAL**

Objectives

Lung cancer is one of the most common cancer disease that has a top of incidence rate and mortality rate in the world as well as in Viet Nam. More than 80% of lung cancers are non-small cell lung cancers (NSCLC). However, non-small cell lung cancer often has a very low prognosis and response to treatment, only about 10 - 15% of cancer patients can survive for 5 years. Recently, the development of molecular biology has helped to find several biomarkers and has been applied in the targeted therapy to bring many benefits to patients with lung cancer. In the treatment of non-small cell lung cancer, the detection of mutations in the EGFR gene plays an extremely important role in the selection of targeted therapy. The aim of the study to investigate the rate of EGFR mutations and finding out some related factors in non-small cell lung cancer patients at Danang Oncology Hospital.

Materials and methods

Using an analytical cross-sectional descriptive study in 446 non-small cell lung cancer patients treated at Danang Oncology Hospital from February 2017 to February 2020. The method to test for EGFR mutations was Realtime PCR. Record the rate of EGFR mutation and some related factors related to this rate.

Results and conclusions

There were 171/446 patients with EGFR mutations, accounting for 38.3%. The majority of patients carried one type of mutation (91.8%). The mutation occurred in exon 19 was 49.1%

and exon 21 was 39.2%. There was no statistically significant relationship between EGFR mutations and age group, number of metastatic organs and changes in serum CEA, Cyfra 21-1 levels. The hazard ratio of having an EGFR gene mutation in women is 3,998 times higher than in men. The possibility of metastasis in the group of patients with the EGFR gene mutation was 2,003 times higher than the group without the mutation. There is a statistically significant relationship between EGFR mutations and histopathological subtypes, disease stage, tumor size.

Keywords: non-small-cell lung cancer, EGFR, mutation, TKI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi hiện nay đang là vấn đề đáng lo ngại trên toàn cầu. Số lượng người mắc ung thư phổi ngày càng tăng nhanh, trong khi đó tỷ lệ bệnh diễn biến ác tính cao và độ tuổi mắc bệnh ngày càng giảm. Khoảng hơn 80% trường hợp mắc ung thư phổi là dạng ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Thế nhưng mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ thường có tiên lượng và mức độ đáp ứng điều trị rất thấp, chỉ khoảng 10 - 15% bệnh nhân có thể sống qua 5 năm. Thời gian gần đây, những hiểu biết về sinh học phân tử đã tìm ra các dấu ấn sinh học để ứng dụng liệu pháp điều trị trúng đích bằng cách sử dụng thuốc điều trị nhắm đích để tấn công và ngăn chặn các gen hay protein chuyên biệt ở tế bào ung thư đã mang đến nhiều hứa hẹn đối với những bệnh nhân mắc ung thư phổi.

Ở bệnh nhân UTPKTBN, người ta tìm thấy một gen quy định việc điều hòa các quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất và sinh lý của tế bào, gọi là thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR (Epidermal growth

factor receptor - EGFR). Khi EGFR hoạt hóa quá mức do bị đột biến dẫn đến tăng sinh bất thường gây ra các bệnh lý ác tính. Trong việc điều trị bệnh UTPKTBN, việc phát hiện đột biến gen EGFR đóng vai trò vô cùng quan trọng trong lựa chọn điều trị nhắm trúng đích (thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitor - TKI), giúp tăng hiệu quả điều trị, giảm chi phí, tai biến trong điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Tỷ lệ phát hiện đột biến gen EGFR từ 10 - 20% trên bệnh nhân ở châu Âu, châu Mỹ và 30 - 60% trên bệnh nhân thuộc chủng tộc Đông Á. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng có rất nhiều yếu tố liên quan đến đột biến gen EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ như chủng tộc, tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc... Tuy nhiên, sự liên quan giữa đột biến gen EGFR với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng vẫn còn chưa được xác định rõ. Chúng tôi đã tiến hành thực hiện nghiên cứu với mục tiêu là xác định tỷ lệ đột biến và các kiểu đột biến gen EGFR trên bệnh nhân UTPKTBN, đồng thời xác định mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

446 bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ được làm xét nghiệm đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 04 năm 2017 đến tháng 02 năm 2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả có phân tích.

Qua thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi chọn được 446 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có chỉ định xét nghiệm đột biến gen EGFR.

2.3. Phương pháp tiến hành

- Mẫu bệnh phẩm được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ.
- Các vị trí tế bào ung thư được đánh dấu trên tiêu bản H&E.
- Tách tế bào ung thư và ly trích DNA theo hướng dẫn của Roche.
- Chạy Realtime PCR xác định đột biến theo hướng dẫn của Roche.

2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Xác định tỷ lệ từng loại đột biến EGFR.
- Xác định tỷ lệ đột biến theo tuổi, giới, mô bệnh học, giai đoạn bệnh, di căn, khối u, nồng độ CEA và Cyfra 21-1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

Có bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ được làm xét nghiệm đột biến gen EGFR. Độ tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất (40,1%). Nam (56,7%) nhiều hơn nữ (43,3). 91% là biểu mô tuyến, 5,8% là biểu mô vảy. Người bệnh ở giai đoạn IV chiếm 83%, giai đoạn III là 13,9%. Tỷ lệ người bệnh không có di căn là 14,6%, còn lại là có di căn (85,4%). Kích thước khối u trung bình là 52,87mm. Các bệnh phẩm được lấy từ u phổi nguyên phát là nhiều nhất (68,2%). 78,2% bệnh nhân tăng CEA trong 238 người bệnh được xét nghiệm, 67,4% bệnh nhân tăng Cyfra 21-1 trong 270 người bệnh được xét nghiệm.

3.2. Tỷ lệ đột biến gen EGFR

Bảng 1. Tỷ lệ đột biến gen EGFR

	Số lượng	Tỷ lệ %
Đột biến	171	38,3
Không đột biến	275	61,7
Tổng số	446	100

Trong tổng số 446 BN nghiên cứu, đột biến gen EGFR chiếm tỷ lệ 38,3%.

Bảng 2. Đặc điểm đột biến gen EGFR

Vị trí đột biến	Dạng đột biến	n	Tỷ lệ (%)
Exon 18	G719X	2	1,1
Exon 19	ĐBB mất đoạn	84	49,1
Exon 20	Insertion	4	12,2
	S768I	4	
	T790M	11	
	Q787Q	1	
	S798I	1	
Exon 21	L858R	67	39,7
	L861Q	1	

Phần lớn các đột biến xảy ra ở exon 19 và exon 21 chiếm số lượng lần lượt là 84/171 BN (49,1%) và 68/171 BN (39,7%). Đột biến ở exon 20 gặp chủ yếu là T790M, gặp ở 11/171 BN. Đột biến ở exon 21 gặp chủ yếu là L858R, gặp ở 67/171 BN.

3.3. Mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với các đặc điểm ở bệnh nhân UTPKTBN

3.3.1. Mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với tuổi

Bảng 3. Đột biến gen EGFR với nhóm tuổi

Nhóm tuổi	EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng số
	n	%	n	%	
< 60	98	35,6	53	31,0	151
> 60	177	64,4	118	69,0	295
Tổng số	275	100	171	100	446

$P = 0,314$; OR (95% CI) = 1,233 (0,820 - 1,853).

Tỷ lệ nhóm BN dưới 60 tuổi không có đột biến gen EGFR là 35,6% tương đương với nhóm BN dưới 60 tuổi có đột biến gen EGFR là 31,0%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,314$.

3.3.2 Liên quan đột biến gen EGFR với giới tính

Bảng 4. Đột biến gen EGFR với giới tính

Giới tính	EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng số
	n	%	n	%	
Nam	191	69,5	62	36,3	253
Nữ	84	30,5	109	63,7	193
Tổng số	275	100	171	100	446

$P < 0,001$; OR (95% CI) = 3,998 (2,669 - 5,986).

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm BN nữ là 63,7% cao hơn nhóm BN nam là 36,3%. Có mối liên quan chặt chẽ giữa giới tính và tình trạng đột biến gen EGFR với $p < 0,001$. Khả năng có đột biến gen EGFR ở BN nữ cao gấp 3,998 lần so với BN nam với 95% CI là (2,669 - 5,986).

3.3.3. Liên quan giữa đột biến gen EGFR với mô bệnh học

Bảng 5. Đột biến gen EGFR với mô bệnh học

Mô bệnh học	EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng số
	n	%	n	%	
Biểu mô tuyến	238	86,5	168	98,2	406
Khác	37	13,5	3	1,8	40
Tổng số	275	100	171	100	446

$P < 0,001$; OR (95% CI) = 0,115 (0,035 - 0,379).

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm BN ung thư biểu mô tuyến là 98,2% và ở các phân nhóm mô bệnh học khác là 1,8%. Có mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với phân nhóm mô bệnh học ($p < 0,001$).

3.3.4. Liên quan giữa đột biến gen EGFR với giai đoạn bệnh

Bảng 6. Đột biến gen EGFR với giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng số
	n	%	n	%	
I	1	0,3	3	1,8	4
II	9	3,4	1	0,5	10
III	49	17,8	13	7,6	62
IV	216	78,5	154	90,1	370
Tổng số	275	100	171	100	446

$P = 0,002$.

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm BN giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất. Có mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen EGFR và giai đoạn bệnh với $p = 0,002$.

3.3.5 Liên quan giữa đột biến gen EGFR với tình trạng di căn

Bảng 7. Đột biến gen EGFR với tình trạng di căn

Tình trạng di căn	EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng số
	n	%	n	%	
Không di căn	45	18,0	16	9,9	61
Di căn	205	82,0	146	90,1	351
Tổng số	250	100	162	100	412

$P = 0,023$; OR (95% CI) = 2,003 (1,090 - 3,682).

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm bệnh nhân có di căn là 90,1% và ở nhóm không di căn là 9,9%. Có mối liên quan chặt chẽ giữa đột biến gen EGFR và tình trạng di căn với $p = 0,023$. Khả năng di căn ở nhóm BN có đột biến gen EGFR cao gấp 2,003 lần so với nhóm không có đột biến gen EGFR với 95% CI là (1,090 - 3,682).

3.3.6. Liên quan giữa đột biến gen EGFR với kích thước khối u**Bảng 8. Đột biến gen EGFR với kích thước khối u**

Kích thước khối u	EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng số
	n	%	n	%	
U < 30mm	30	14,7	34	26,6	64
U > 30mm	174	85,3	94	73,4	268
Tổng số	204	100	128	100	332

$P = 0,008$; $OR (95\% CI) = 0,477 (0,275 - 0,827)$.

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm BN có kích thước U > 30mm chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm U < 30mm (73,4% với 26,6%). Có mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với kích thước khối u ($p < 0,05$).

3.3.7. Liên quan giữa đột biến gen EGFR với nồng độ CEA, Cyfra 21-1 huyết thanh**Bảng 9. Đột biến gen EGFR với nồng độ CEA, Cyfra 21-1**

Chỉ điểm khối u		EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng số
		n	%	n	%	
CEA	Bình thường	37	25,9	15	15,8	52
	Tăng	106	74,1	80	84,2	186
	Tổng	143	100	95	100	238
Cyfra 21-1	Bình thường	49	29,5	39	37,5	88
	Tăng	117	70,5	65	62,5	182
	Tổng	166	100	104	100	270

Không có mối liên quan giữa sự thay nồng độ CEA, Cyfra 21-1 với tình trạng đột biến gen EGFR (p lần lượt là 0,065 và 0,173).

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm chung ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ**

Trong số 446 BN nghiên cứu, lứa tuổi thường gặp là 60 - 69, chiếm tỷ lệ 40,1%. Nghiên cứu của PIONEER cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ tương ứng là 60, 62, 25 và 63. Tỷ lệ 56,7% ở nam nhiều hơn so với nữ và tỷ lệ nam/nữ = 1,3 tương đương với kết quả nghiên cứu PIONEER là 1,3.

Trong số 446 BN nghiên cứu, 91,0% các bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, tiếp theo là ung thư biểu mô vảy

chiếm tỷ lệ 5,8%, các phân nhóm còn lại chiếm tỷ lệ dưới 1,0%. Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa cũng cho thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 93,9%, 90,7% và 88,5%. Như vậy, có thể nói rằng tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến vẫn là loại ung thư biểu mô phổ biến nhất trong các loại UTP không tế bào nhỏ.

Về số lượng cơ quan di căn, trong tổng số 412 BN có đầy đủ phim chụp CT, số bệnh nhân có tình trạng di căn cơ quan là 352/412 BN (85,4%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Anh với số lượng di căn một cơ

quan chiếm tỷ lệ nhiều nhất (28,9%), tiếp theo là di căn hai cơ quan (22,4%) và ba cơ quan (18,4%)[1].

Về kích thước khối u, số bệnh nhân có kích thước khối u từ 30 - 50mm chiếm tỷ lệ cao nhất (32,%) so với các nhóm còn lại. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của của Nguyễn Văn Tình cho thấy kích thước u từ 30 - 50mm chiếm tỷ lệ cao nhất so với các nhóm kích thước khác.

4.2. Đặc điểm đột biến gen EGFR

Kết quả nghiên cứu đã xác định được 171/446 BN có đột biến gen EGFR, chiếm tỷ lệ 38,3%. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến gen EGFR trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với các nghiên cứu của Shigematsu (8%); Boch (4,9%) trên đối tượng là những bệnh nhân Châu Âu, da trắng và gần như tương đồng với kết quả một số nghiên cứu trên các bệnh nhân Châu Á khác như Nhật Bản (36,8%), Hàn Quốc (34,3%), Trung Quốc (35,7%). Nghiên cứu cho rằng tỷ lệ đột biến gen EGFR ở những bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ thấp khoảng 5 - 15% trên các đối tượng bệnh nhân người da trắng nhưng lại chiếm tỷ lệ khá cao khoảng 30 - 60% trên các đối tượng bệnh nhân người Châu Á. Tỷ lệ đột biến gen EGFR trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của khá nhiều nghiên cứu trong nước của Mai Trọng Khoa (40,1%), Nguyễn Ngọc Quang (35,8%), Nguyễn Thị Lan Anh (39,5%).

Về tỷ lệ các loại đột biến trên các exon, đột biến gen EGFR phân bố rất đa dạng từ exon 18 đến exon 21 của gen EGFR. Trong đó, đột biến EGFR ở hai exon 19 và exon 21 chiếm tỷ lệ cao nhất (49,1% và 39,7%). Các

đột biến trên exon 20 và trên exon 18 chiếm tỷ lệ thấp hơn. Nghiên cứu của chúng tôi khá tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà, Mai Trọng Khoa, PIONEER và Chi Hong K.

4.3. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng đột biến gen EGFR

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi cao hơn so với nhóm dưới 60 tuổi (69,0% so với 31,0%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,314$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với một số nghiên cứu khi cho rằng không có mối liên quan giữa độ tuổi mắc bệnh với tình trạng đột biến gen EGFR. Đột biến gen EGFR có thể xuất hiện ở bất kỳ độ tuổi nào trong đời, phù hợp với nhận định chung của nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nữ có đột biến gen EGFR cao gấp 3,998 lần bệnh nhân nam có đột biến gen EGFR. Các tác giả khác (Nguyễn Thị Lan Anh, Nguyễn Ngọc Quang) cũng có kết luận tương tự khi cho rằng nhóm bệnh nhân nữ mang đột biến gen EGFR cao hơn ở bệnh nhân nam (2,9 - 3,3 lần) và khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất trong số các phân nhóm mô bệnh học khác (98,2% so với 1,8%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của PIONEER và Tokumo M khi cho rằng có mối liên quan chặt chẽ giữa đột biến gen EGFR với các phân nhóm mô bệnh học của UTP không tế bào nhỏ. Như vậy, kết quả

nghiên cứu của chúng tôi khẳng định thêm một lần nữa khả năng xuất hiện đột biến gen EGFR có liên quan đến loại mô bệnh học, mà trong đó carcinôm tuyến là loại mô bệnh học có tỷ lệ mang đột biến gen EGFR cao nhất.

Đánh giá giai đoạn bệnh trong ung thư phổi đóng vai trò quan trọng trong chỉ định phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh. Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất (90,1%) so với các giai đoạn khác (I, II, III) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$). Kết quả này phù hợp với nhận định tỷ lệ đột biến gen EGFR chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IV.

Phân tích mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với tình trạng di căn ở cho thấy đột biến gen EGFR có sự liên quan mật thiết đến tình trạng di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm bệnh nhân có di căn cao hơn ở nhóm không di căn (90,1% so với 9,9%) và khả năng di căn ở nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR cao gấp 2,003 lần so với nhóm không có đột biến gen EGFR. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Guan J khi cho rằng ở những bệnh nhân có sự di căn thì khả năng mắc đột biến gen EGFR cao hơn so với nhóm không có sự di căn.

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nhóm bệnh nhân có kích thước u > 30mm chiếm tỷ lệ cao nhất (73,4% so với 26,6%), tuy nhiên khi xét trong cùng một nhóm kích thước, tỷ lệ mang đột biến gen ở nhóm u ≤ 30mm (34/64 BN) cao hơn so với tỷ lệ mang đột biến gen ở

nhóm u > 30mm (94/268 BN) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với khẳng định của Guan J khi cho rằng có mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với kích thước khối u nhỏ hơn 30mm.

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi nồng độ CEA và Cyfra 21-1 với đột biến gen EGFR. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và Nguyễn Thị Lan Anh khi cho rằng nồng độ CEA và Cyfra 21-1 đều không liên quan đến tình trạng xuất hiện đột biến gen EGFR.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được đặc điểm đột biến gen EGFR và mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với một số yếu tố trên bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ. Kết quả nghiên cứu này sẽ góp phần cung cấp thêm thông tin cho các bác sĩ lâm sàng, cận lâm sàng trong việc chẩn đoán, lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp, theo dõi và tiên lượng bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Lan Anh**, Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen EGFR và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến, Luận án tiến sĩ, 2017, Học viện Quân Y.
2. **Nguyễn Minh Hà**, Hiệu quả điều trị trúng đích trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có và không có đột biến gen EGFR. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 87(2), 2014, 6- 14.
3. **Mai Trọng Khoa**, Xác định đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 2, 2016, 235-242.

4. **Nguyễn Ngọc Quang**, Nghiên cứu tần suất và một số yếu tố liên quan đến đột biến EGFR trên bệnh nhân carcinoma tuyến của phổi tại Bệnh viện K. Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2, 2016, 258- 266.
5. **Nguyễn Văn Tinh**. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo hiệp hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế 2011, Luận án tiến sĩ y học, Đại học y Hà Nội, 2017, Hà Nội.
6. **Boch C., et al**, The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study, *BMJ Open*, 3(1), 2013, pp. 2560.
7. **Carpenter G.**, Epidermal growth factor stimulates phosphorylation in membrane preparations in vitro. *Nature*; 276, 1978, pp. 409-410.
8. **Chi H.K., et al**, Identification of EGFR mutations by immunohistochemistry with EGFR mutation – specific antibodies in biopsy and resection specimens from pulmonary adenocarcinoma, *Journal of Korean Cancer Association*, 47(4), 2015, pp. 653-660.
9. **Guan J.**, EGFR mutations are associated with higher incidence of distant metastases and smaller tumor size in patients with non-small-cell lung cancer based on PET/CT scan, *Medical Oncology*, 2015, pp. 1-8.
10. **Riely G. J., et al**, Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib, *Clin Cancer Res.*, 12(3), 2006, pp. 839-844.
11. **Sasaki H.**, EGFR and erbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients, *Int J Cancer*, 118(1), 2006, pp. 180-184.
12. **Shi Y., et al**, A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol.* 9(2), 2014, pp. 154-162.
13. **Shigematsu H., et al**, Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers, *J. Natl Cancer Inst*, 97, 2005, pp. 339-346.
14. **Tokumo M.**, The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers, *Clin Cancer Res*, 11(3), 2005, pp. 1167-73.
15. **Wei W.E., et al.**, An analysis of EGFR mutations among 1506 cases of non-small cell lung cancer patients in Guangxi, China, *Plos One*, 11(12) 2016.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẦU CỔ BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ ĐỊNH VỊ THÂN (SBRT)

**Đặng Huy Quốc Thịnh¹, Lâm Đức Hoàng²,
Nguyễn Thị Bích Hiền³, Trần Lan Phương³**

TÓM TẮT

Mục đích: Ung thư đầu cổ giai đoạn sớm trên bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng kém khó có thể vượt qua lộ trình xạ trị kéo dài 30 - 35 lần xạ trị. Ung thư đầu cổ khi tái phát tại chỗ sau xạ trị có tiên lượng xấu. Xạ trị định vị thân (SBRT) là phương pháp mới được áp dụng gần đây mang lại nhiều hứa hẹn và có tính khả thi đối với những trường hợp này. Nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá kết quả xạ trị định vị thân đối với những trường hợp ung thư đầu cổ giai đoạn sớm không thể xạ trị bằng phân liều quy ước hoặc ung thư đầu cổ tái phát không thể phẫu thuật.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca, gồm 28 bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn sớm không thể xạ trị bằng phân liều quy ước hoặc đã xạ trị tái phát không thể phẫu thuật trong thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng hết tháng 12/2021. Đánh giá đáp ứng ban đầu và

biến chứng sớm, muộn; thời gian sống còn bằng phần mềm Stata 14.

Kết quả: Số ngày xạ trị trung bình là 5 ngày. Tổng thời gian điều trị trung bình là 2 tuần. Sai số trung bình của hệ thống cố định $\leq 1\text{mm}$, đáp ứng yêu cầu của SBRT. Về phân bố liều thể tích, 100% GTV được bao phủ đường đẳng liều 95% và 98% PTV được bao phủ bởi đường đẳng liều 85%. Chỉ số CI trung bình ghi nhận được là 1,02. Phần lớn liều xạ trên mô lành đều trong giới hạn cho phép, chỉ có hai trường hợp liều xạ trên ốc tai vượt qua mức giới hạn 25Gy. Trung vị thời gian theo dõi là 19.5 tháng. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị đạt 89%, PFS 2 năm và OS 2 năm tương ứng đạt 72% và 83%. Chỉ có 1 trường hợp nào xảy ra độc tính viêm niêm mạc độ 3, không có ca xuất hiện độc tính muộn nặng.

Kết luận: Xạ trị định vị thân (SBRT) là một lựa chọn tốt có tính khả thi đối với ung thư đầu cổ giai đoạn sớm hoặc tái phát tại chỗ mà không thể phẫu thuật hoặc xạ trị phân liều quy ước. Kết quả bệnh đáp ứng tốt, độc tính sớm và muộn ít.

Từ khóa: ung thư vùng đầu cổ, tái phát, xạ trị định vị thân, điều biến liều thể tích, Trupoint Arch.

SUMMARY

RESULT OF SBRT TREATMENT IN HEAD AND NECK CANCERS

Purpose: Early stage head and neck cancer patients with poor performance status couldn't ride out full course of 30 - 35 fractions of radiation therapy. Locally recurrence in previously irradiated head and neck tumors has

¹TS.BS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Phó Trưởng Bộ môn Chăm sóc giảm nhẹ - ĐHYD TP. HCM

²ThS.BSCKII. Trưởng khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³Bác sĩ Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

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

Ngày nhận bài: 13/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

been associated with poor outcomes. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) has emerged as a feasible and promising treatment option for these candidates. This study aimed to assess the feasibility and outcomes of stereotactic body radiation therapy used in the treatment of head and neck cancers.

Methods: We prospectively investigated a series of cases, consisted of 28 patients diagnosed with early H&N cancers or loco-regional recurrent diseases treated with fractionated stereotactic radiation therapy from January 2019 to December 2021. The primary end points were response rates, PFS, OS; secondary endpoints assessed early and late treatment-related toxicities.

Results: Mean value of radiotherapy time was 5 days. Mean random errors of immobilization systems were $\leq 1\text{mm}$, relevant to perform SBRT. Dose-volume parameters were met in all cases. Mean Conformity Index was 1,06. Most of OARs dose constraints were acceptable, though there were two cases inevitably received cochlea dose $> 25\text{Gy}$. Post-treatment response rate was 89%, 2-year PFS and OS was 72% and 83%, respectively. Only 1 patient suffered grad 3 mucositis, no severe late toxicities observed in the series.

Conclusion: Stereotactic body radiation therapy is a feasible treatment option for elderly patients with early stage H&N cancer but couldn't endure conventional fractionation radiotherapy or unresectable recurrent tumor. Treatment outcomes were relatively high, supporting for further application of this technique in the future.

Keywords: Head and neck cancer, recurrent, stereotactic body radiation therapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, Trupoint Arch.

Abbreviations: SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy; VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy; IGRT: Imaging Guided Radiation Therapy.

I. MỞ ĐẦU

Xạ trị định vị thân (SBRT) là một kỹ thuật mới tiên tiến, trong một thời gian ngắn nhất có thể đưa tổng liều xạ trị lớn đến bước nhằm tăng kiểm soát bệnh tối đa đồng thời giảm biến chứng trên mô lành đến mức tối thiểu. Số lần xạ trị định vị thân có thể dao động từ 1 - 6 lần tùy thuộc vào vị trí bướu, cơ quan lành xung quanh và liều xạ đã nhận trước đó nếu có. So với xạ trị phân liều quy ước, số lần xạ trung bình từ 25 đến 35 lần, xạ trị định vị thân giúp rút ngắn số lần hoặc tổng thời gian xạ trị đáng kể, như vậy sẽ giảm được chi phí nằm viện, đi lại nhiều lần của bệnh nhân, góp phần giảm bớt quá tải trong tình hình hiện tại của các bệnh viện chuyên khoa ung bướu. Vì xạ trị định vị thân là một kỹ thuật cao cấp nên cần được thực hiện bằng hệ thống máy xạ trị hiện đại có hệ thống định vị chính xác, hệ thống xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) và có thể điều biến liều thể tích (VMAT). Bên cạnh đó cần yêu cầu một nguồn nhân lực được đào tạo cơ bản và nâng cao đồng bộ bao gồm cả Bác sĩ xạ trị, Kỹ sư Y vật lý, Kỹ thuật viên và Vận hành viên xạ trị. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, việc chuẩn bị nguồn nhân lực và trang thiết bị máy xạ trị hiện đại đã được tiến hành từ 5 năm trước và bắt đầu triển khai ứng dụng kỹ thuật này cho ung thư vùng đầu cổ từ tháng 2/2019. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích đánh giá kết quả việc thực hiện kỹ thuật xạ trị định vị thân cho bệnh nhân ung thư đầu cổ, nhằm chia sẻ thêm những kinh nghiệm khi thực hiện một kỹ thuật đang ngày càng áp dụng phổ biến tại các trung tâm xạ trị lớn trong cả nước. Để đạt được mục đích nghiên cứu như nêu trên, chúng tôi đề ra các mục tiêu nghiên cứu sau:

Mục tiêu nghiên cứu

1. Đánh giá đáp ứng ban đầu sau điều trị.

2. *Đánh giá biến chứng sớm liên quan điều trị.*

3. *Đánh giá kiểm soát tại chỗ tại vùng, sống còn toàn bộ.*

II. TỔNG QUAN

2.1. Khái niệm chung. Theo ghi nhận ung thư toàn cầu, ung thư vùng đầu cổ là một trong 10 loại ung thư thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 4,3% trong tổng số các loại ung thư, ước tính khoảng 599.637 ca bệnh mới và khoảng 224.834 ca tử vong mỗi năm. Điều trị ung thư đầu cổ rất phức tạp, cần phối hợp nhiều chuyên khoa khác nhau và điều trị đa mô thức gồm phẫu thuật, xạ trị và hóa trị. Việc điều trị nhằm mục đích không những cải thiện tiên lượng sống còn và kiểm soát tại chỗ tại vùng mà còn duy trì cấu trúc chức năng quan trọng của vùng đầu cổ. Xạ trị ung thư vùng đầu cổ cũng không nằm ngoài mục đích đó, vì đây là bộ phận tập trung nhiều cơ quan trọng yếu nhất của cơ thể. Việc phối hợp các phương pháp xạ trị cũng nhằm mục đích hạn chế để lại di chứng tối đa cho bệnh nhân và duy trì chất lượng sống còn tốt nhất.

Xạ trị định vị thân (SBRT) là phương pháp mới được áp dụng gần đây mang lại nhiều hứa hẹn và tính khả thi đối với những trường hợp này. Ung thư đầu cổ giai đoạn sớm trên bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng kém khó có thể vượt qua lộ trình xạ trị kéo dài 30 - 35 lần xạ trị. Bên cạnh đó ung thư đầu cổ tái phát tại chỗ tại vùng sau xạ trị thường có tiên lượng xấu, giới hạn liều xạ lại mô lành rất thấp. Do đó, xạ trị định vị thân là phương pháp rất hiệu quả vừa rút ngắn thời gian xạ trị, vừa đảm bảo yêu cầu tập trung liều xạ tối đa vào bướu đồng thời hạn chế tổn thương mô lành tối thiểu.

2.2. Lựa chọn bệnh

2.2.1. Xạ trị triệt để: Xạ trị ngoài 5 - 7

tuần, boost liều xạ bằng SBRT sau đó 1 - 6 tuần nếu còn bướu trên hình ảnh.

2.2.2. Xạ trị lại

Bướu nhỏ, đơn độc, hạch âm tính (đường kính $\leq 3,5\text{cm}$ hoặc thể tích bướu $\leq 22\text{cc}$).

Sinh thiết hoặc hình ảnh học chứng tỏ bướu còn sót hoặc tái phát.

Không xâm lấn xoang hang, động mạch cảnh trong hoặc xâm lấn $< 10\text{mm}$ vào thần kinh thị/ giao thoa thị.

III. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng và phương pháp

Bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn sớm hoặc đã điều trị tái phát tại chỗ được nhập Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2019 đến tháng 8/2021.

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca, phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 14.

3.2. Quy trình thực hiện

Chỉ định

Ung thư đầu cổ giai đoạn sớm không thể xạ trị phân liều quy ước.

Ung thư đầu cổ đã điều trị tái phát tại chỗ sau xạ trị trước đó.

Ung thư đầu cổ còn tồn lưu bướu sau điều trị.

Xạ trị giảm triệu chứng.

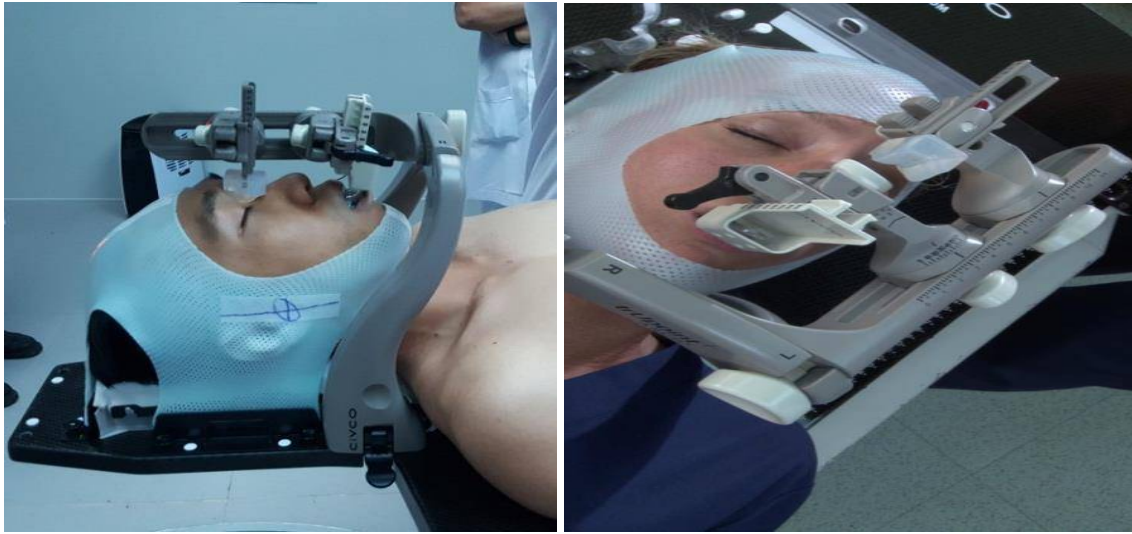
Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh

Bệnh nhân được có chỉ định xạ trị định vị thân được khảo sát đầy đủ về mức độ bệnh lý hiện tại, chỉ số cơ thể, dinh dưỡng và khám kiểm tra các chuyên khoa khác cần thiết.

Bệnh nhân được giải thích và đồng ý về bệnh lý, hướng điều trị cũng như các tác dụng phụ có thể gặp phải trong lúc điều trị và hướng xử trí.

Cố định bệnh nhân

Bệnh nhân được cố định bằng hệ thống TrUpoint Arch hoặc mặt nạ nhiệt CIVCO.



Hình 1. Hệ thống cố định TrUpoint Arch

Mô phỏng

Xác định tâm mô phỏng.

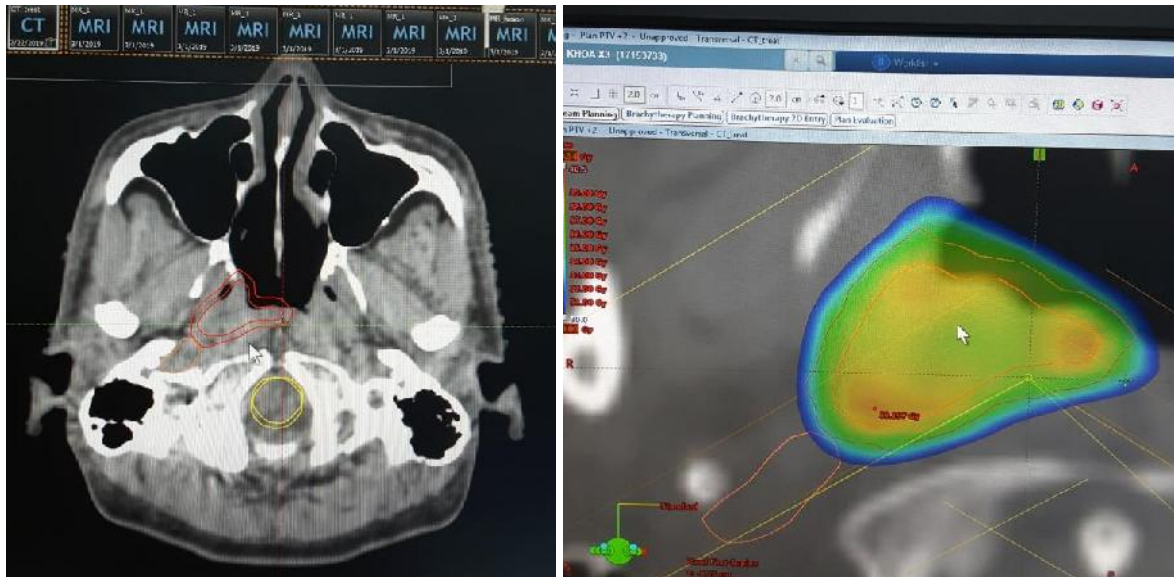
Chụp CT mô phỏng có tiêm thuốc cản quang, mỗi lát cắt 1 - 1,25mm bằng hệ thống máy GE Optima CT580 W.

Lập kế hoạch xạ trị

Lập kế hoạch điều trị bằng phần mềm Eclipse/ VARIAN version 13.6.

Bác sĩ xạ trị tiến hành xác định bướu (GTV), quy ước thể tích xạ trị (CTV), xác định giới hạn liều mong muốn dựa trên khảo sát lại chương trình đã điều trị trước đó (nếu có).

Kỹ sư y vật lý khảo sát liều, tính toán sao cho phân bố liều đạt tối ưu vào bướu và hạn chế liều đến cơ quan xung quanh, sử dụng chùm tia photon 6X-FFF, kỹ thuật VMAT.



Hình 2. Thể tích đích được xác định trên CT mô phỏng và sự phân bố liều tối ưu vào bướu

Kiểm tra chất lượng (QA)

Kỹ sư khảo sát liều trên các thiết bị đo đặc, chuẩn bị kế hoạch điều trị tối ưu cho máy xạ trị.

Duyệt kế hoạch điều trị

Bác sĩ xạ trị và kỹ sư y vật lý.

Kiểm tra đặt bệnh và xạ trị

Xạ trị trên máy TrueBeam/VARIAN.

Bác sĩ xạ trị kiểm tra việc cố định bệnh nhân tại phòng điều trị theo đúng Template mô phỏng, chụp KV và CBCT để xác định mức độ sai số.

Mức độ sai số cho phép với độ dời bàn điều trị $\leq 1\text{mm}$, và độ xoay bàn ≤ 10 .

Sau khi đạt được các tiêu chuẩn về thông số, tiến hành xạ trị.

Theo dõi bệnh nhân

Theo dõi trong lúc xạ trị (online).

Theo dõi trong thời gian điều trị (offline).

Theo dõi sau điều trị.

Phân tích sống còn bằng phương pháp Kaplan Meier.

IV. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**4.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu**

- Tổng số bệnh nhân đã được điều trị là 28 ca.

- Tuổi: 18 - 88 tuổi.

- Tỷ lệ Nam/Nữ = 3:1.

- Chẩn đoán: Đa số là ung thư đầu cổ đã điều trị, tái phát tại chỗ - tại vùng, đặc biệt là vị trí bướu/ hạch tái phát không thể mổ được. Các đặc điểm khác của nhóm nghiên cứu được tóm lược trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	N = 28	
Tuổi	18 – 88	
Giới tính	Nam	17 (60%)
	Nữ	9 (40%)
Chẩn đoán	Ung thư nguyên phát	3 (10%)
	Tái phát tại chỗ	18 (64%)
	Tái phát hạch cổ	1 (4%)
	Di căn xa	1 (4%)
	Khác	5 (18%)
GPB	Carcinôm tế bào gai	5 (18%)
	Carcinôm không sừng hóa/ không biệt hóa	15 (54%)
	Carcinôm bọc dạng tuyến	4 (14%)
	Khác	4 (14%)
Tiền sử xạ trị vùng đầu cổ	Có	21 (75%)
	Không	7 (25%)
Mục tiêu điều trị	Bướu nguyên phát	4 (14%)
	Bướu/ hạch tái phát	18 (64%)
	Bướu tồn lưu	2 (8%)
	Bồ tức sau mổ	1 (4%)
	Khác	(10%)

4.2. Chỉ định liều xạ và thời gian xạ trị

Bệnh nhân được chỉ định liều xạ từ 24 – 40Gy/ 3 - 8 lần, trong đó 2 chỉ định liều 36 – 40Gy là phổ biến nhất.

Bảng 2. Chỉ định liều xạ

Tổng liều	Phân liều	Số phân liều	Số bệnh nhân	Cố định
24Gy	8Gy	3	1	TrUpoint Arch
36Gy	6Gy	6	8	
39.6Gy	6.6Gy	6	1	
40Gy	5Gy	8	1	
40Gy	8Gy	5	6	
30Gy	6Gy	5	2	Mặt nạ đầu - cổ
35Gy	7Gy	5	1	
36Gy	6Gy	6	4	
40Gy	8Gy	5	4	

Bảng 3. Thời gian xạ trị

Đặc điểm	Trung bình $\pm$ SD	Khoảng dao động
Số ngày xạ trị (ngày)	5.54 ± 0.84	3 – 8 ngày
Tổng thời gian điều trị (ngày)	10.8 ± 3.5	4 – 22 ngày
Thời gian xạ trị trong phòng máy (phút)	20.8 ± 12.1	6 – 90 phút
Thời gian phát xạ (giây)	146 ± 73	69 – 577 giây

Thời gian điều trị cho kỹ thuật SBRT là ngắn, trung bình bệnh nhân được hoàn tất xạ trị trong vòng 11 ngày. Thời gian nằm trong phòng điều trị tương đối ngắn, trung bình 23 phút, kể cả thời gian đặt dụng cụ cố định; tuy nhiên, đối với nhóm bệnh nhân dùng hệ thống TrUpoint Arch, thời gian trong phòng máy dài hơn so với nhóm cố định bằng mặt nạ nhiệt, 22.3 phút so với 18.3 phút ($p =$

0.03). Thời gian máy phát xạ cũng rất nhanh, trung bình 146 giây cho 2 – 4 cung xạ trị.

4.3. Thể tích mô đích

Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có kích thước và thể tích bướu nhỏ $< 20\text{cm}^3$, và nhất là $< 10\text{cm}^3$, thể tích bướu đại thể trung bình 9.78cm^3 , và thể tích PTV là 17.67cm^3 .

Bảng 4. Thể tích đích

	GTV (n = 28)		Trung bình	PTV = GTV + 1 - 3mm
Thể tích (cm^3)	< 10	N = 22	5.6cm^3	$1.2 - 99.7\text{cm}^3$
	10 – 20	N = 4	12.9cm^3	
	≥ 20	N = 2	49.55cm^3	
		N = 28	9.78cm^3	17.67cm^3

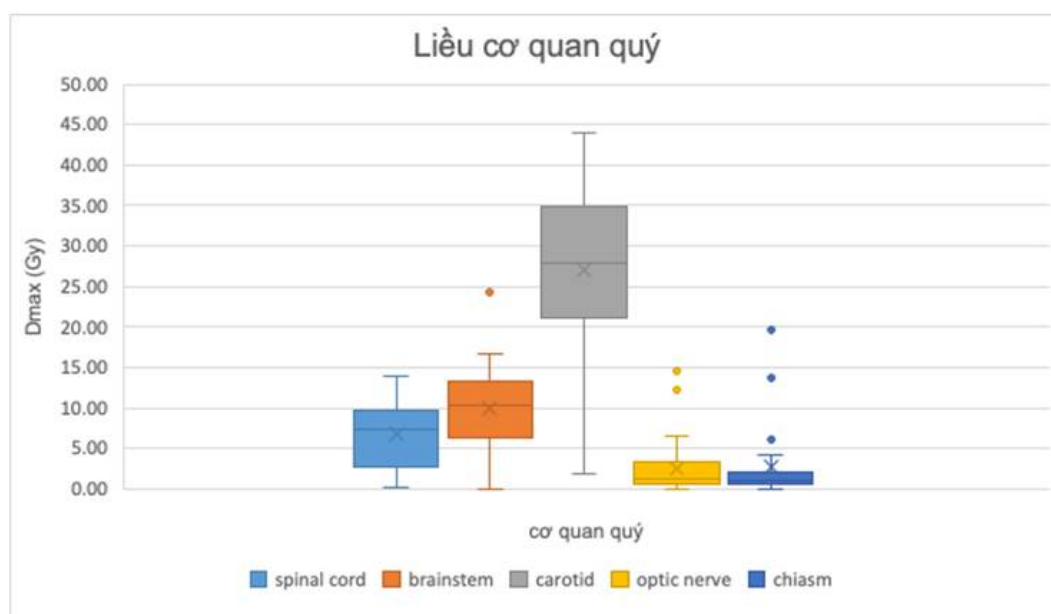
Bảng 5. Phân bố liều thể tích

N = 28	Thể tích GTV (%) đạt 95% liều yêu cầu		Thể tích PTV (%) đạt 85% liều yêu cầu		CI (conformity index)
	Đạt 100%	Không đạt	Đạt 98%	Không đạt	
	28	0	28	0	
Trung bình					1,06 (0.63 – 1.9)

4.4. Liều cơ quan quý

Xét duyệt liều cơ quan quý dựa trên liều tối đa (Dmax đối với tủy sống, thân não, thần kinh thị giác và giao thoa); riêng liều động mạch cảnh còn dựa trên liều trung bình (mean). Trong nhóm nghiên cứu, liều các cơ

quan rất khác nhau, trung vị Dmax tủy sống = 6.76Gy, thân não 9.85Gy, động mạch cảnh 27.16Gy, thần kinh thị 2.52Gy, giao thoa 2.67Gy. Liều trung bình động mạch cảnh = 14.2 ± 8.01 Gy. Kết quả phân bố liều cơ quan lành được tóm tắt trong hình sau.

**Hình 3. Phân bố liều cơ quan quý****4.5. Sai số chuẩn của hệ thống cố định – độ chính xác của hệ thống cố định**

Nhìn chung, sai số di lệch do đặt bệnh hàng ngày là nhỏ, trung bình < 1mm ở các trục, và sai số độ xoay 3 chiều đều < 30, trung bình < 10.

Bảng 7. Sai lệch khi đặt bệnh của các lần xạ trị

Chiều hướng	Hệ thống TrUpoint-Arch (N= 94)		Mặt nạ đầu - cổ - vai (N = 59)		Dân số chung (N = 153)	
	Trung bình	Sai số chuẩn (SD)	Trung bình	Sai số chuẩn (SD)	Trung bình	Sai số chuẩn (SD)
Vrt (mm)	-0,66	1,1	-0,48	1,18	-0,6	1,1

Lng (mm)	-0,37	1,13	-0,05	0,95	-0,25	1,07
Lat (mm)	-0,48	1,46	-0,39	1,09	-0,45	1,23
Pitch (o)	0,38	0,85	0,85	0,75	0,26	0,82
Roll (o)	0,23	0,63	0,17	0,72	0,24	0,87
Rtn (o)	-0,15	0,98	-0,22	0,65	-0,1	0,87

4.6. Đánh giá đáp ứng

Bảng 8. Thông tin đánh giá đáp ứng

Mục tiêu	N = 28	
Đáp ứng	Một phần (n, %)	Hoàn toàn (n, %)
	3 (11%)	25 (89%)
Tái phát tại chỗ	4 (14%)	
Di căn xa	2 (7%)	
Trung vị thời gian theo dõi	19.5 tháng	

Trung vị thời gian theo dõi 19.5 tháng.

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị là 89%, đáp ứng một phần là 11%, không có ca nào tiến triển tại chỗ. Mặt khác, có 2 (7%) trường hợp bệnh tiến triển di căn xa; 6 trường hợp tử vong liên quan bệnh, và 1 trường hợp tử

vong do nguyên nhân khác. Tỉ lệ tái phát tại chỗ sau xạ trị 5 ca, chiếm 18% tổng số bệnh nhân. Trong đó có 3 ca tái phát tại rìa thể tích xạ cũ, 1 ca tái phát trong thể tích xạ.

4.7. Biến chứng

Bảng 9. Biến chứng xạ trị

Biến chứng		N = 28
Sớm	Chán ăn	2
	Sụt cân	2
	Viêm niêm mạc độ 3 - 4	1
	Viêm da độ 3 - 4	0
	Tăng áp lực nội sọ	0
Muộn	Khít hàm	0
	Mất thị lực	0
	Hoại tử não	0
	Loét niêm mạc	0

Trong nhóm nghiên cứu ghi nhận có 1 trường hợp viêm niêm mạc độ 3 trong quá trình xạ khiến bệnh nhân không thể hoàn tất xạ trị, trên cùng bệnh nhân này, sụt ký do tình trạng viêm niêm mạc nặng ảnh hưởng tới dinh dưỡng qua đường miệng.

Không ghi nhận có xảy ra biến chứng khít hàm, mất thị lực và hoại tử não. Tuy nhiên, có 1 trường hợp bệnh nhân có tình trạng loét sâu lớp niêm mạc và dưới niêm, tử vong do xuất huyết ồ ạt từ vùng này.

V. BÀN LUẬN

5.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi khoảng phân nửa trường hợp bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng kém hoặc có bệnh lý kèm theo. Điều này hạn chế chỉ định kỹ thuật xạ trị triệt để với phân liều xạ trị chuẩn, thời gian xạ trị kéo dài. Những trường hợp còn lại là bệnh nhân tuổi trẻ, bệnh tái phát sớm sau xạ trị triệt để; bệnh nhân còn tồn lưu bướu tại chỗ sau xạ trị triệt để hoặc phẫu thuật.

Theo ghi nhận y văn về xạ trị định vị thân, có hai chỉ định thường gặp trong ung thư đầu cổ đó là(1):

- Xạ trị SBRT boost tại chỗ sau xạ trị ngoài hoặc xạ trị bổ túc sau phẫu thuật.
- Xạ trị SBRT đơn thuần cho bướu tái phát sau điều trị.
- Xạ trị ung thư nguyên phát khi điều trị tiêu chuẩn khó khăn.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, 2/3 các trường hợp là tái phát tại chỗ sau điều trị tại những vị trí không phẫu thuật được (vòm hầu), còn chỉ định xạ trị ngoài +

boost SBRT tại chỗ, từ trước đến nay chúng tôi đã áp dụng xạ trị ngoài + boost tại chỗ bằng xạ trị áp sát. Sau khi triển khai kỹ thuật khoảng 1 năm, chúng tôi đã áp dụng thêm trong vài trường hợp bướu và hạch tồn lưu sau xạ trị hoặc bổ túc sau phẫu thuật.

5.2. Chỉ định liều xạ và thời gian xạ trị

Tổng liều xạ là yếu tố tiên lượng quan trọng tới kiểm soát tại chỗ(2,3). Với tổng liều 36 - 40Gy, phân liều từ 6 - 8Gy và số phân liều từ 3 - 6 phân liều, được áp dụng phù hợp cho các trung tâm mới triển khai kỹ thuật SBRT như Việt Nam. Đa số các nghiên cứu áp dụng chỉ định 5 lần xạ trị, vì vậy tổng liều được tính toán quy đổi thành tổng liều tương đương 5 lần xạ trị, dựa theo công thức Withers trên mô hình tuyến tính (LQ) như sau(4):

$$n_2 d_2 (d_2 + \alpha/\beta) = n_1 d_1 (d_1 + \alpha/\beta)$$

Trong đó:

$n_2 = 5$, d_2 = phân liều cho 1 lần xạ.

n_1 = số lần xạ phác đồ quy đổi, d_1 = phân liều cho 1 lần xạ.

$\alpha/\beta = 10$, đại diện cho đáp ứng bướu.

Bảng 10. Liều quy đổi xạ trị cho kỹ thuật SBRT

Tổng liều (Gy)	Số lần xạ	Tổng liều quy đổi phác đồ xạ 5 lần (Gy)
24	3	27.75
36	6	34.2
39.6	6	37.5
40	8	35.2

Kết quả kiểm soát tại chỗ ở nhóm bệnh nhân nhận liều xạ từ 35 - 45Gy tốt hơn so với nhóm nhận liều < 30Gy. Theo khuyến cáo của AAPM, liều xạ SBRT đầu cổ nên đạt tương đương 40 - 50Gy/ 5 lần để đạt được kiểm soát tại chỗ tốt hơn(5). Sau 2 năm áp dụng, kỹ thuật SBRT có thể được ứng dụng với độ chính xác và an toàn cao. Trong tương lai chúng tôi có thể áp dụng các phân liều xạ cao hơn với thời gian ngắn hơn, như 10Gy x

5 lần; hoặc kết hợp hóa xạ trị/ điều trị miễn dịch(6).

Liều tối đa có thể áp dụng trên hốc vòm hầu, đã được báo cáo có thể đạt tổng liều tương đương (EQD2) > 180Gy và xạ trị lại 2 lần trong cùng trường chiếu, mà không gây độc tính nặng trên mô lành(7). Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn rất nhỏ nên việc áp dụng rộng rãi phân liều cao này có thể tăng nguy cơ hoại tử mô.

Bảng 11. Tóm tắt thời gian xạ trị

		Trung bình $\pm$ SD	Khoảng dao động
Thời gian xạ trị trong phòng máy (phút)	Coplanar	13.7 $\pm$ 7.09	6 – 34 phút
	Non-coplanar	29.3 $\pm$ 13.6	14 – 90 phút
Thời gian phát xạ (giây)	2 cung	112 $\pm$ 42	69 – 310 giây
	3 cung	148 $\pm$ 70	90 – 432 giây
	4 cung	208 $\pm$ 88	126 – 577 giây

Thời gian phát xạ tăng tỉ lệ thuận với số cung xạ trị, tổng thời gian nằm trong phòng máy xạ cũng tăng gấp đôi ở nhóm có thiết lập cung quay non-coplanar, 29 phút so với 14 phút ở nhóm coplanar ($p < 0.0001$).

Về thời gian xạ trị rút ngắn lại còn trung bình 5,5 ngày, do bệnh nhân xạ trị cách ngày nên tổng thời gian bệnh nhân nhập viện để đi xạ trị khoảng 2 tuần; nếu so với xạ trị quy ước phải mất 25 đến 30 ngày xạ trị, tổng thời gian bệnh nhân phải nằm viện để xạ trị là 7 tuần. Vấn đề này rất có lợi cho các bệnh nhân nhà xa đi lại khó khăn đồng thời giảm bớt chi phí điều trị cho bệnh nhân rất nhiều. Tuy nhiên, thời gian xạ trị hay thời gian bệnh nhân trong phòng máy xạ dài hơn so với xạ trị quy ước, trung bình thời gian bệnh nhân phải nằm trong phòng máy khi xạ trị SBRT là 20 phút, so với phân liều quy ước là 10 – 15 phút. Vì vậy, việc áp dụng kĩ thuật này đòi hỏi tính hợp tác cao của bệnh nhân. Tuy nhiên, với suất liều 800 MU/s, thời gian máy phát xạ rất nhanh, trung bình 2.5 phút so với việc dùng dao GammaKnife hay CyberKnife, thời gian máy phát xạ kéo dài > 60 phút, chưa kể thời gian đặt bộ cố định và kiểm tra di lệch, xạ trị SBRT đã giúp rút ngắn thời gian xạ trị rất nhiều. Nhìn chung, xạ trị định vị thân giúp giảm thời gian nằm viện, giảm chi phí điều trị và thời gian xạ trị nằm trong khoảng chấp nhận được. Theo tác giả Yacizi, xạ trị phân liều cách ngày giúp giảm tỉ lệ vỡ động mạch cảnh (CBOS)(8).

5.3. Thể tích mô đích

Trong loạt nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thể tích bướu đại thể trung bình (GTV) là 9.78cm³. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn kích thước bướu nhỏ hơn các nghiên cứu khác trên thế giới, thể tích GTV lớn nhất trong loạt ca của chúng tôi là 67cm³(9). Vì vùng đầu cổ là nơi có nhiều cấu trúc mô lành quan trọng, việc áp dụng cho các bướu kích thước nhỏ là phù hợp để đạt được liều kiểm soát tốt và hạ thấp liều cơ quan lành kề cận, nhất là động mạch cảnh. Theo nhiều khuyến cáo của các chuyên gia, không nên áp dụng cho những bướu quá lớn để tránh biến chứng nặng nề khi xạ trị, ngưỡng thể tích an toàn rơi vào khoảng 25 - 30cm³. Thể tích bướu cũng là yếu tố tiên lượng đáp ứng xạ trị và có mối tương quan giữa tổng liều và thể tích bướu. Theo tác giả Rwigema, khi xạ trị tổng liều 50Gy/5 lần, tỉ lệ đáp ứng và độc tính ở nhóm GTV < 25cc tương đương nhóm GTV > 25cc(9). Cũng trong nghiên cứu này, thể tích bướu lớn nhất được xạ trị là 162cc. Một số báo cáo khác ghi nhận với kích thước GTV > 25cc, tương quan liều – đáp ứng tăng lên dần trong khoảng liều 24 đến 50Gy(10,11). Vì vậy, sau một thời gian triển khai, chúng tôi có thể cân nhắc áp dụng cho thể tích và kích thước bướu lớn hơn 22cm³.

Thông thường, đối với kĩ thuật SBRT, không cần thiết phải cộng rìa CTV, tuy nhiên tại một số trung tâm, để đảm bảo phủ các vùng lan vi thể và thâm nhiễm quanh thân kinh, bác sĩ xạ trị có thể vẽ các vùng nguy cơ

cao lan vi thể và phủ xạ trị với liều nguy cơ thấp CTV 30 - 35Gy(12).

Về phân bố liều thể tích, 100% thể tích GTV được bao phủ đường đẳng liều 95%. 98% thể tích PTV được bao phủ bởi đường đẳng liều 85%, hầu hết các ca đều đạt được chuẩn này. Chỉ số CI trung bình ghi nhận được là 1.06, nằm trong giới hạn khuyến cáo tốt nhất là $\leq 1,5 - 2$.

5.4. Liều cơ quan quý

Liều cơ quan trong xạ trị lại cần phụ thuộc rất nhiều vào kế hoạch điều trị đầu tiên. Khi xạ trị lại cần thời gian nghỉ ít nhất 6 tháng, để mô lành phục hồi một phần. Nhìn chung, liều giới hạn cơ quan quý đều dưới giới hạn cho phép, tuy nhiên, có hai trường hợp bệnh nhân là có liều ốc tai vượt quá giới hạn cho phép là 31Gy và 25Gy. Nhận định lại hai trường hợp này chúng tôi nhận thấy bướu tái phát nằm bên phải lan khoang cạnh hầu phải, sát tai trong, do đó liều giới hạn ốc tai bên phải không đạt. Việc chấp thuận giới hạn liều xạ cho phép còn tùy thuộc cơ quan có cấu trúc hai bên hay không, bướu lớn, gần cơ quan lành hay không.

Vỡ động mạch cảnh xảy ra khi liều xạ trị $> 34\text{Gy}$ (8), trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận ca nào xảy ra biến chứng này(2). Ngoài ra, nếu bướu bao quanh $> 50\%$ chu vi động mạch cảnh có nguy cơ gây biến chứng cao(8).

Liều xạ lại cho thân não chưa có nhiều bằng chứng nhất quán. Theo tác giả Wang, với bệnh nhân đã nhận liều thân não 40Gy trong lần xạ đầu, khi thời điểm xạ lại đủ 12 tháng, bệnh nhân có thể nhận thêm liều tối đa $D_{\max} 39\text{Gy}$, ngoài ra cũng cần khảo sát thêm liều tích lũy $D_{0.1\text{cc}} 71\text{Gy}$, $D_{0.5\text{cc}} 65\text{Gy}$, $D_{1\text{cc}} 60\text{Gy}$ (13), và có thể tăng lên nếu khoảng cách giữa hai lần xạ dài hơn 12 tháng. Đối với kỹ thuật IMRT, khi xạ lại liều

tích lũy được khuyến cáo cho thân não lý tưởng $\text{EQD2} \leq 70.2\text{Gy}$, liều chấp nhận $\text{EQD2} \leq 81\text{Gy}$ (14). Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, liều xạ của thân não đều đạt ngưỡng $D_{\max} \leq 79\text{Gy}$, tuy nhiên việc lựa chọn bệnh còn khó khăn do kỹ thuật xạ trị lần 1 ở nước ta đa số còn là kỹ thuật 3D-CRT, liều xạ vào thân não đôi khi không đạt ngưỡng lý tưởng $D_{0.03\text{cc}} \leq 54\text{Gy}$.

Nhu mô não là cơ quan dễ hoại tử khi nhận liều cao, nguy cơ tăng lên khi thể tích não nhận liều $> 12\text{Gy}$ là 5 - 10ml(15). Liều xạ lên nhu mô não ở mỗi lần xạ nên $< 60\text{Gy}$, và liều tích lũy EQD2 không quá 140 - 150Gy(16). Tương tự, tác giả Mayer ghi nhận biến chứng hoại tử não xảy ra khi liều khi liều tích lũy cho kỹ thuật xạ trị định vị thân $> 105\text{Gy}$ và xạ phẫu $> 135\text{Gy}$ (17), và không có khuyến cáo khoảng cách giữa 2 lần xạ trị tối ưu.

5.5. Sai số chuẩn của hệ thống cố định

Nhìn chung, sai số chuẩn của hệ thống TrUpoint Arch và bộ phận cố định đầu cổ vai đều trong giới hạn cho phép là $\leq 1\text{mm}$: sai số trước - sau là 0,7mm; sai số trên - dưới là 0,3mm; sai số trái - phải là 0,5mm; không có sự khác biệt có ý nghĩa về sai số giữa 2 phương tiện cố định. Do đó, các cách cố định trên đều phù hợp cố định xạ phẫu vùng đầu cổ.

5.6. Đáp ứng sau điều trị

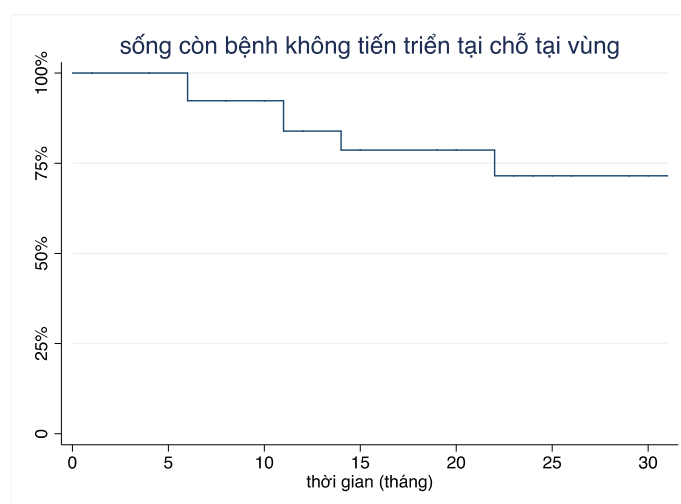
5.6.1. Kiểm soát tại chỗ

Tái phát tại chỗ - tại vùng vẫn là nguyên nhân thất bại điều trị nghiêm trọng, khiến 50 - 60% bệnh nhân tử vong(18). Điều trị cứu vớt thường khó khăn và mang lại kết quả thấp, chủ yếu do vị trí bướu ở sâu và những nơi đã nhận liều xạ cao. Phẫu thuật là lựa chọn ưu tiên, nhưng thường khó khăn để lấy hết được khối bướu/ hạch do tình trạng xơ hóa vùng đầu cổ sau xạ. Hóa trị đơn thuần

cho tỉ lệ đáp ứng thấp, khoảng 40% và thời gian đáp ứng ngắn(19). Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau xạ trị là 89%, đáp ứng một phần là 11%. Đa số bướu tan hoàn toàn (89%) sau điều trị 3 tháng. Trong nhóm bệnh nhân xạ trị SBRT cho bướu nguyên phát, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 100% sau xạ trị. Tỉ lệ tái phát tại chỗ chung 14%, trong đó có 1 ca được điều trị xạ trị khu trú vào bướu nguyên phát tại vòm hầu, bướu tái phát lan theo dây thần kinh hàm trên V2.

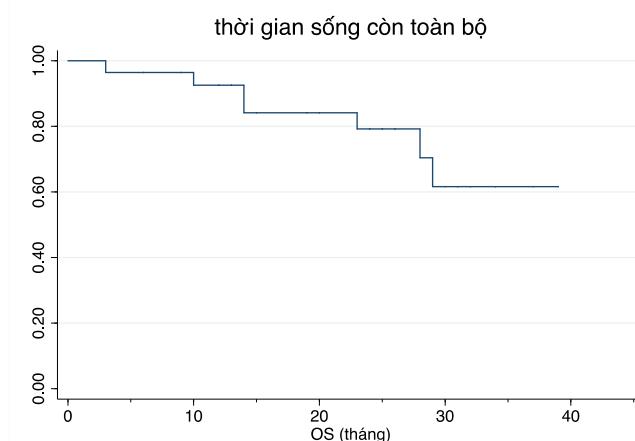
5.6.2. Sống còn

Với trung vị thời gian theo dõi lên đến 19.5 tháng, tỉ lệ sống còn bệnh không tiến triển tại chỗ tại vùng 1 năm đạt 90% và 2 năm đạt 72% (hình 4), tương đương với các nghiên cứu trên thế giới. Trong nhóm xạ trị lại, 2/3 trường hợp tái phát bệnh nhân chỉ nhận liều xạ tương đương 5 lần < 40Gy. Vì vậy, về chỉ định liều xạ SBRT nên đạt 40 - 50Gy/ 5 lần để tăng kiểm soát tại chỗ(20). Tuy nhiên, việc tăng liều xạ lên cao trên 40Gy còn gặp nhiều khó khăn do thời gian tái phát sớm, kĩ thuật xạ ban đầu là 3D-CRT, liều BED trên mô lành cao.



Hình 4. Thời gian sống còn bệnh không tiến triển tại chỗ - tại vùng

Có 2 trường hợp (7%) di căn xa sau xạ trị.



Hình 5. Thời gian sống còn toàn bộ ước tính (Kaplan Meier)

Ước tính thời gian sống còn toàn bộ OS 2 năm đạt 83% và OS 3 năm đạt 62%.

Ở loạt ca nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm cũng tương đương so với 1 số báo cáo khác 70 - 88%, dân số chọn mẫu đa số là ung thư vòm hầu tái phát - đây là bệnh lý có khả năng di căn xa và tử vong cao, hoặc bệnh nhân khi đưa vào

nghiên cứu đã có tình trạng di căn xa (xương, não) (2,21).

Nghiên cứu của tác giả Ozyigit và Seo cho thấy xạ trị SBRT ung thư đầu cổ tái phát cho kết quả kiểm soát tại chỗ 2 - 5 năm là khá cao trên 80%, sống còn đặc hiệu ung thư trên 60%(22). Tóm tắt nghiên cứu theo bảng sau:

Bảng 12. Hiệu quả của SBRT điều trị bướu tái phát trong 1 số nghiên cứu

Tác giả	Số bệnh nhân (n), đối tượng	Chỉ định liều xạ trị	Kết quả
Chua (2003)(2)	18, K vòm hầu tái phát tại chỗ rT1-2	11 - 14Gy/1 lần	LCR 2 năm 72% OS 2 năm 86%
Wu (2007)(21)	90, K vòm hầu tồn lưu/ tái phát	20 - 49Gy/ 4 - 8 lần	LFSS 3 năm 75%, DMFS 3 năm 67%, PFS 3 năm 43%
Seo (2009)(23)	35, K vòm hầu tái phát	33Gy/3 - 5 lần	LFSS 5 năm 79% DFFS 5 năm 74% OS 5 năm 60%
Siquididi (2009)(1)	29, K đầu cổ	16 - 18Gy/1 lần 36 - 48Gy/6 - 8 lần	LR 2 năm 40.4% OS 2 năm 14.3%
Ozyigit (2011)(22)	24, K vòm hầu tái phát tại chỗ	SBRT 30Gy/5 lần	LCR 2 năm 82% OS 2 năm 64%
	27	HXDT ± XTT 60Gy/ 30 lần	LCR 2 năm 80% OS 2 năm 47%
Lartigau (2013)(24)	56, K đầu cổ tái phát	36Gy/6 lần + Cetuximab	OS 1 năm 58.4% 1 ca tử vong do xuất huyết
Kress (2014)(25)	85, K đầu cổ tái phát, di căn	16 - 41Gy/3-5 lần ± phẫu thuật, hóa trị	Đáp ứng hoàn toàn 36% PFS trung vị 8.6 tháng LCR 14.8 tháng, OS trung vị 12.2 tháng
Vargo (2015)	50, K đầu cổ tái phát, đã xạ 70Gy	40 - 44Gy/5 lần + Cetuximab	LPFS 1 năm 60% OS 1 năm 40% Độc tính: 6% độc tính độ 3
Diao (2021)(12)	224, K đầu cổ tái phát	36 - 47.5Gy/ 5 lần + hóa trị/ miễn dịch	LC 1 năm 78% RC 1 năm 66%, cao hơn ở nhóm có hóa trị

			DMFS 1 năm 83% PFS trung vị 11.8 tháng, PFS 1 năm 47% và 2 năm 32%
LCR: Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng, OS: Sống còn toàn bộ, LFFS: Sống còn bệnh không tái phát tại chỗ, DMFS: Sống còn bệnh không di căn xa, PFS: Sống còn bệnh không tiến triển, LC: Kiểm soát tại chỗ, RC: Kiểm soát tại vùng			

Đa số các ung thư đầu cổ tái phát tại chỗ - tại vùng trong vòng 2 năm sau xạ trị SBRT. Vì vậy nhiều giả thuyết đặt ra nhằm cải thiện tỷ lệ kiểm soát tại chỗ. Đối với bệnh cảnh tái phát tại chỗ - tại vùng, phối hợp điều trị toàn thân làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại vùng và giảm tỷ lệ di căn xa, tuy nhiên việc kết hợp hóa trị hoặc Cetuximab làm tăng độc tính độ 3(12,24,26). Ung thư vòm hầu và các ung thư đầu cổ tế bào gai được chứng minh nhạy cảm với điều trị miễn dịch, và điều trị miễn dịch có vai trò trong bệnh cảnh tái phát, di

căn(27). Theo tác giả Chua, quan sát trên 10 bệnh nhân cho thấy xạ trị SBRT 5 - 40Gy/ 1-5 lần vào khối di căn sau khi điều trị đáp ứng với miễn dịch có thể làm tăng số tế bào T CD8 lưu hành trong máu, và có sự tăng điều hoà các tế bào nếu duy trì điều trị miễn dịch sau xạ trị(28). Hiện nay có nhiều nghiên cứu pha I/ II để đánh giá vai trò và cách phối hợp giữa điều trị miễn dịch như Nivolumab, Duvalumab, Pemrolizumab + xạ trị SBRT trong ung thư đầu cổ.

5.6.3. Tử vong

Bảng 13. Tỷ lệ tử vong theo nguyên nhân

Tử vong, n (%)	7 (25%)
Tái phát	1
Di căn xa	2
Bệnh tại chỗ	1
Không đặc hiệu	3

Tỷ lệ tử vong chung 25% (7/28 bệnh nhân), trong đó chỉ có 1 trường hợp tử vong do bướu tái phát trong vùng xạ trị gây xuất huyết nặng, còn lại 1 trường hợp xạ trị não tử vong do bướu nguyên phát tại phổi, 1 trường hợp tử vong không đặc hiệu ung thư (Covid-19), 2 ca do bệnh tiến triển di căn xa và 3 ca do nguyên nhân không đặc hiệu khác (tuổi già, suy kiệt). Như vậy, đa số (86%) các bệnh nhân tử vong do nguyên nhân khác mà không phải do bướu tái phát trong vùng xạ trị. Vì thế, xạ trị SBRT cho kết quả kiểm soát bệnh tại chỗ tốt, có thể áp dụng một cách an toàn.

5.7. Đánh giá biến chứng

5.7.1. Biến chứng sớm

Độc tính sớm trong khi điều trị rất ít, hầu như tất cả bệnh nhân đều không có triệu chứng. Chỉ có 1 trường hợp viêm niêm mạc độ 3 trong quá trình xạ trị, bệnh nhân phải ngưng xạ trị sớm hơn dự kiến. Bệnh nhân này được xạ trị vào vùng khẩu hầu, đây là vùng di động nhiều do cử động nuốt, và tình trạng viêm niêm mạc làm nặng thêm tình trạng nuốt đau.

Chỉ 7% bệnh nhân than phiền biến chứng chán ăn, sụt ký, rất ít so với xạ trị phân liều

quy ước, kỹ thuật 3D-CRT hay IMRT. Sự xuất hiện ít biến chứng sớm chủ yếu do sự phân liều xạ trị. Theo tác giả Chua (2003), tỉ lệ biến chứng của xạ trị đa phân liều là 21% so với 31% khi xạ trị đơn phân liều, khi phân liều nhỏ hơn cơ quan lành xung quanh có thêm thời gian phục hồi tổn thương niêm mạc(2).

5.7.2. Biến chứng muộn

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận biến chứng hoại tử não và xuất huyết, do tiêu chuẩn chọn bệnh rất chọn lọc. Theo tác giả Yacizi, biến chứng vỡ mạch cảnh xảy ra khi bướu bao quanh >1800 quanh mạch cảnh, và cao hơn nếu bướu bao quanh $\frac{3}{4}$ chu vi mạch máu(8). Chúng tôi không chọn những ca có bướu bao quanh > $\frac{1}{2}$ chu vi mạch máu. Cũng trong nghiên cứu này, liều trung vị động mạch cảnh >34Gy cũng làm tăng đáng kể nguy cơ vỡ mạch cảnh. Tương tự, tác giả Cengiz, quan sát thấy tỉ lệ xuất hiện vỡ mạch cảnh là 17%, vị trí xảy ra nhiều ở vùng hạch cổ tái phát; tác giả kết luận nếu liều động mạch cảnh nhận 100% liều chỉ định cũng tăng khả năng xảy ra biến

chứng này(29). Mặt khác, theo tác giả Gebhardt, biến cố vỡ mạch cảnh có liên quan đến liều D0.1cc, không có biến chứng xảy ra với liều xạ < 47.6Gy; nguy cơ biến chứng thấp khi xạ trị SBRT 5 lần cách ngày, ngay cả khi bướu bao quanh động mạch cảnh > 1800(30).

Khi so sánh SBRT và kỹ thuật xạ 3D-CRT khu trú thông thường, tỉ lệ biến chứng chung ở nhóm xạ trị 3D cao gấp đôi so với SBRT(22). Tuy nhiên, tỉ lệ xuất huyết và hoại tử não ở nhóm xạ trị SBRT cao hơn nhiều so với nhóm xạ trị 3D-CRT.

Theo khuyến cáo đồng thuận xác định thể tích bướu của ESTRO, với bướu nằm ở vị trí sàn sọ, rìa PTV có thể rất nhỏ 1 - 2mm để giảm nguy cơ hoại tử não(31). Không có ca nào ghi nhận độc tính muộn độ 3 trong nghiên cứu của chúng tôi.

Ngoài ra, xạ trị bằng kỹ thuật SBRT không làm nặng thêm tình trạng khô miệng và khít hàm so với xạ trị quy ước, giúp cải thiện chất lượng sống.

Các nghiên cứu về biến chứng muộn của các tác giả khác:

Bảng 14. Biến chứng muộn của SBRT trong một số báo cáo

Tác giả (năm)	Kỹ thuật	Biến chứng chung (%)	Xuất huyết (%)	Hoại tử não/mô (%)
Ozyigit (2011)(22)	SBRT	21	17	4
	3D-CRT	48	4	19
Wu (2007)(21)	SBRT	12	2	3
Kodani (2011)(32)	SBRT	30	6	-

VI. KẾT LUẬN

Kỹ thuật xạ trị định vị thân (SBRT) có thể được ứng dụng trong nhiều hoàn cảnh khác nhau: bệnh tái phát, tồn lưu tại chỗ, di căn xa và một số ung thư nguyên phát. Ngoài ra, kỹ thuật này rất có lợi cho bệnh nhân lớn

tuổi khó có thể vượt qua một quy trình xạ trị kéo dài. Kỹ thuật này đòi hỏi hệ thống cố định và máy xạ trị tân tiến, đội ngũ làm việc chuyên môn cao. Độ chính xác khi đặt bệnh cao, cho thấy tỉ lệ đáp ứng khá tốt. Biến

chứng sớm và muộn thấp hơn so với kỹ thuật xạ trị phân liều tiêu chuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Siddiqui F, Patel M, Khan M, McLean S, Dragovic J, Jin JY, et al.** Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(4):1047-53.
2. **Chua DT, Sham JS, Kwong PW, Hung KN, Leung LH.** Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(1):177-83.
3. **Dizman A, Coskun-Breuneval M, Altinisik-Inan G, Olcay GK, Cetindag MF, Guney Y.** Reirradiation with robotic stereotactic body radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3561-6.
4. **Withers HR, Thames HD, Jr., Peters LJ.** A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol*. 1983;1(2):187-91.
5. **Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, et al.** A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;100(3):595-605.
6. **Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, Duvvuri U, Johnson JT, Ohr J, et al.** Adjuvant stereotactic body radiotherapy +/- cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2014;124(7):1579-84.
7. **von der Grun J, Kohn J, Loutfi-Krauss B, Blanck O, Rodel C, Balermipas P.** Second infield re-irradiation with a resulting cumulative equivalent dose (EQD2max) of >180 Gy for patients with recurrent head and neck cancer. *Head Neck*. 2019;41(4):E48-E54.
8. **Yazici G, Sanli TY, Cengiz M, Yuce D, Gultekin M, Hurmuz P, et al.** A simple strategy to decrease fatal carotid blowout syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol*. 2013;8:242.
9. **Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, Howell M, Zeh H, Moser AJ, et al.** Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(1):63-9.
10. **Voynov G, Heron DE, Burton S, Grandis J, Quinn A, Ferris R, et al.** Frameless stereotactic radiosurgery for recurrent head and neck carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2006;5(5):529-35.
11. **Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U, et al.** A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91(3):480-8.
12. **Diao K, Nguyen TP, Moreno AC, Reddy JP, Garden AS, Wang CH, et al.** Stereotactic body ablative radiotherapy for reirradiation of small volume head and neck

- cancers is associated with prolonged survival: Large, single-institution, modern cohort study. *Head Neck*. 2021;43(11):3331-44.
13. **Wang HZ, Luo JW, Yi JL, Huang XD, Zhang SP, Wang K, et al.** The Tolerance of Brainstem in Reirradiation With Intensity Modulated Radiation Therapy in Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;96(2):E340.
 14. **Ng WT, Soong YL, Ahn YC, AlHussain H, Choi HCW, Corry J, et al.** International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2021;110(3):682-95.
 15. **Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al.** Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol*. 2011;6:48.
 16. **Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, Chirico L, Basagni ML, Rossi R, et al.** Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori*. 2005;91(4):325-30.
 17. **Mayer R, Sminia P.** Reirradiation tolerance of the human brain. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(5):1350-60.
 18. **Hong WK, Bromer RH, Amato DA, Shapshay S, Vincent M, Vaughan C, et al.** Patterns of relapse in locally advanced head and neck cancer patients who achieved complete remission after combined modality therapy. *Cancer*. 1985;56(6):1242-5.
 19. **Wong SJ, Machtay M, Li Y.** Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2653-8.
 20. **Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, Caudell J, Clump DA, Yorke E, et al.** Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose-Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2021;110(1):137-46.
 21. **Wu SX, Chua DT, Deng ML, Zhao C, Li FY, Sham JS, et al.** Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(3):761-9.
 22. **Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, Yildiz F, Gurkaynak M, Zorlu F, et al.** A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(4):e263-8.
 23. **Seo Y, Yoo H, Yoo S, Cho C, Yang K, Kim MS, et al.** Robotic system-based fractionated stereotactic radiotherapy in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):570-4.

24. **Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequeant B, Benezery K, et al.** Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):281-5.
25. **Kress MA, Sen N, Unger KR, Lominska CE, Deeken JF, Davidson BJ, et al.** Safety and efficacy of hypofractionated stereotactic body reirradiation in head and neck cancer: Long-term follow-up of a large series. *Head Neck.* 2015;37(10):1403-9.
26. **Comet B, Kramar A, Faivre-Pierret M, Dewas S, Coche-Dequeant B, Degardin M, et al.** Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head-and-neck cancer: a feasibility study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012;84(1):203-9.
27. **Pasalic D, Betancourt-Cuellar SL, Taku N, Ludmir EB, Lu Y, Allen PK, et al.** Outcomes and toxicities following stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary metastases in patients with primary head and neck cancer. *Head Neck.* 2020;42(8):1939-53.
28. **Chua KLM, Fehlings M, Yeo ELL, Nardin A, Sumatoh H, Chu PL, et al.** High-Dimensional Characterization of the Systemic Immune Landscape Informs on Synergism Between Radiation Therapy and Immune Checkpoint Blockade. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2020;108(1):70-80.
29. **Cengiz M, Ozyigit G, Yazici G, Dogan A, Yildiz F, Zorlu F, et al.** Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2011;81(1):104-9.
30. **Gebhardt BJ, Vargo JA, Ling D, Jones B, Mohny M, Clump DA, et al.** Carotid Dosimetry and the Risk of Carotid Blowout Syndrome After Reirradiation With Head and Neck Stereotactic Body Radiation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2018;101(1):195-200.
31. **Combs SE, Baumert BG, Bendszus M, Bozzao A, Brada M, Fariselli L, et al.** ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiother Oncol.* 2021; 156:80-94.
32. **Kodani N, Yamazaki H, Tsubokura T, Shiomi H, Kobayashi K, Nishimura T, et al.** Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor: disease control and morbidity outcomes. *J Radiat Res.* 2011;52(1):24-31.

KỸ THUẬT XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU THÍCH ỨNG HAI PHA Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẦU CỔ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Trần Văn Tôn¹, Dương Thùy Linh¹,
Phạm Thị Hoan¹, Trần Viết Đức²,
Vũ Thanh Tùng², Nguyễn Châu Phong², Lại Thị Định³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu sự thay đổi các thông số của thể tích xạ trị và các tổ chức lành khi áp dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều thích ứng 2 pha ở bệnh nhân ung thư đầu cổ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu mô tả trên 27 bệnh nhân ung thư đầu cổ xạ trị điều biến liều triệt căn tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2022.

Kết quả: Sau 30Gy thể tích u nguyên phát pha 2 giảm ở 81,49% số bệnh nhân so với pha 1, mức giảm trung bình $18,18 \pm 12,98$ cc ($p = 0,027$). Có 82,25% số hạch tại pha 2 giảm thể tích so với pha 1 ($p = 0,031$). Nếu không lập kế hoạch xạ trị thích ứng pha 2 sẽ làm giảm liều hấp thụ tại các thể tích xạ trị thô ở 88,89% số bệnh nhân. Tuyến nước bọt mang tai 2 bên có sự thay đổi thể tích có ý nghĩa ($p = 0,03$), mức giảm thể tích trung bình của pha 2 so với pha 1 là $6,21 \pm 0,76$ cc. Không lập kế hoạch xạ trị thích ứng pha

2 sẽ làm tăng liều cực đại tại tuyến nước bọt mang tai $11,99 \pm 1,11$ Gy ($p = 0,01$) và tủy sống $4,61 \pm 1,23$ Gy ($p = 0,04$).

Kết luận: Kỹ thuật xạ trị điều biến liều thích ứng 2 pha điều chỉnh liều hấp thụ tại các thể tích đích và cơ quan lành thích ứng với sự thay đổi thể tích trong quá trình xạ trị, nâng cao hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư cũng như bảo vệ tối đa các tổ chức lành.

Từ khóa: Xạ trị thích ứng, ung thư đầu cổ, xạ trị điều biến liều.

SUMMARY

TWO PHASES ADAPTIVE INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS AT MILITARY HOSPITAL 103

Objective: To study the change of parameters of radiotherapy volume and organs at risk when applying 2 phases adaptive plan-Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) technique in head and neck cancer patients.

Subjects and research methods: A prospective descriptive clinical intervention study on 27 head and neck cancer patients undergoing definitive IMRT treatment at 103 Military Hospital from January 2022 to June 2022.

Results: After 30Gy, the primary tumor volume in phase 2 decreased in 81.49% of patients compared with phase 1, the average reduction was 18.18 ± 12.98 cc ($p = 0.027$). There

¹ThS. Bác sĩ điều trị - Khoa Vật lý xạ trị - Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Quân Y 103

²Bác sĩ điều trị - Khoa Vật lý xạ trị - Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Quân Y 103

³ThS. Kỹ sư vật lý - Khoa Vật lý xạ trị - Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Tôn
Email: drton103@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

were 82.25% of lymph nodes in phase 2 decreased in volume compared to phase 1 ($p = 0.031$). Failure to second phase adaptive plan IMRT will reduce the absorbed dose at crude radiotherapy volumes in 88.89% of patients. Bilateral parotid salivary glands have a significant volume change ($p = 0.03$), the average volume reduction of phase 2 compared with phase 1 is $6.21 \pm 0.76\text{cc}$. Failure to second phase adaptive plan radiation therapy resulted in an increase in the maximal dose at the parotid salivary glands by $11.99 \pm 1.11\text{Gy}$ ($p = 0.01$) and the spinal cord by $4.61 \pm 1.23\text{Gy}$ ($p = 0.04$).

Conclusion: The 2-phase adaptive plan IMRT technique adjusts the absorbed dose at target volumes and organs at risk adapt to volume changes during radiation therapy, improving the efficiency of killing cancer cell as well as maximum protection of organs at risk.

Keywords: Adaptive radiation therapy, head and neck cancer, Intensity Modulated Radiation Therapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa số các ung thư (UT) vùng đầu cổ thường nhạy cảm với tia xạ; sau 1 thời gian xạ trị đa phần các tổn thương đều thay đổi kích thước đi cùng với đó là sự phục hồi và choáng chỗ của các tổ chức lành xung quanh. Sự thay đổi có thể dẫn đến các biến cố nguy hiểm. Nghiên cứu của EK. Hansen(2006), được ASTRO công bố chỉ ra rằng xạ trị 1 pha đơn thuần làm giảm liều chiếu ở các thể tích xạ trị ở 92% số bệnh nhân (BN) ($p = 0,02$), làm tăng liều tối đa lên tủy sống ($p = 0.003$) và thân não ($p = 0,007$)[1]. Việc hiệu chỉnh, lập lại kế hoạch xạ trị hay còn gọi là kỹ thuật xạ trị 2 pha giải quyết được vấn đề này. Theo Dewan A (2016) thường sau ½ lộ trình xạ trị là thời điểm có những thay đổi có

ý nghĩa về các thể tích xạ trị cũng như các tổ chức lành[2].

Tại Việt Nam bước đầu đã có 1 số trung tâm xạ trị áp dụng kỹ thuật xạ trị 2 pha đối với ung thư vùng đầu cổ, tuy nhiên chưa có báo cáo nào công bố sự thay đổi của các thể tích xạ trị và các tổ chức lành cũng như giá trị, hiệu quả của kỹ thuật này. Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Nghiên cứu sự thay đổi các thông số của thể tích xạ trị và các tổ chức lành khi áp dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều thích ứng 2 pha ở bệnh nhân ung thư đầu cổ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trên 27 BN được chẩn đoán xác định là UT đầu cổ, được xạ trị triệt căn; điều trị nội trú tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2022.

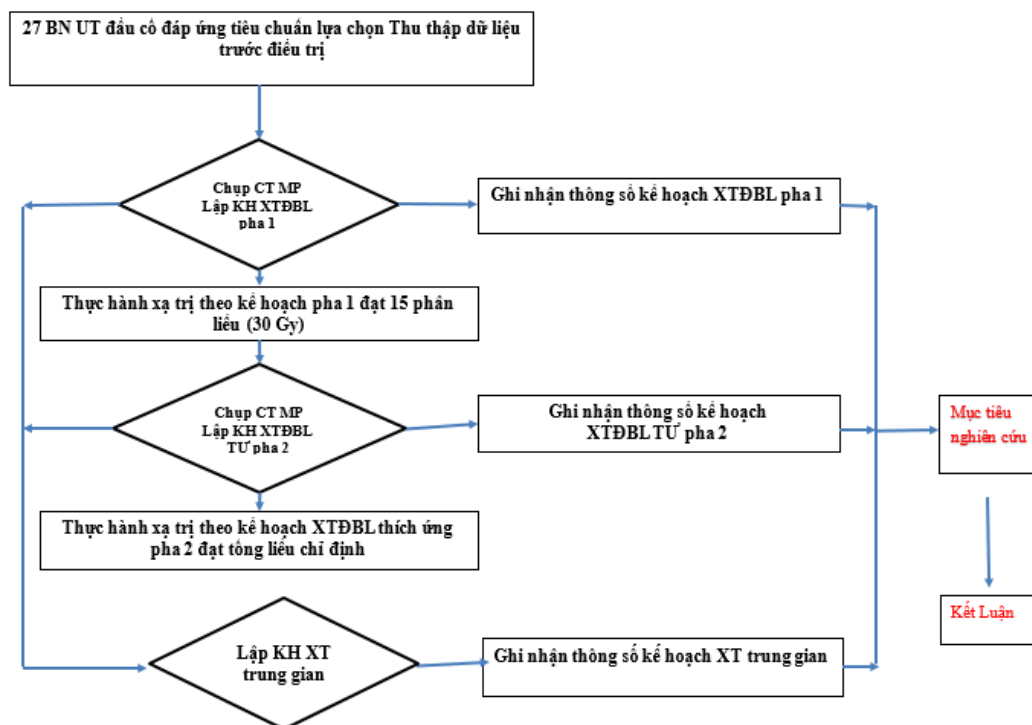
Tiêu chuẩn lựa chọn:

- BN được chẩn đoán xác định là UT đầu cổ và được chỉ định xạ trị triệt căn.
- BN xạ trị lần đầu.
- BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

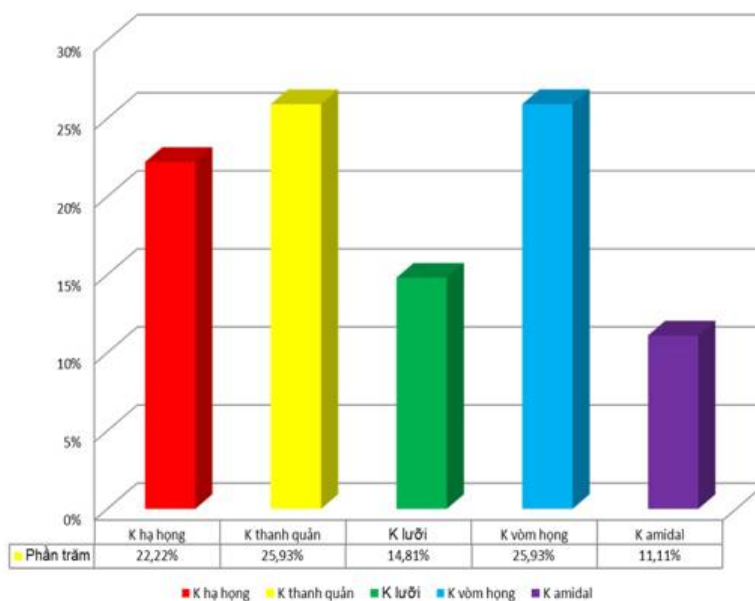
- Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng PS từ 3 - 4.
- BN xạ trị liều thấp và trung bình (tổng liều xạ trị $< 50\text{Gy}$).
- BN bỏ trị hoặc không thể xạ trị hết lộ trình do mọi nguyên nhân.
- BN UT đầu cổ có bệnh kết hợp mức độ nặng: đợt bùng phát của bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, suy tim mức độ nặng, suy thận nặng, lao...

Quy trình nghiên cứu



Kế hoạch xạ trị trung gian là kế hoạch được tạo ra bằng cách áp dụng các thông số kỹ thuật của kế hoạch xạ trị của pha 1 cho các thể tích được xác định tại pha 2; điều này cho phép đánh giá liều hấp thu thực tế tại các thể tích xạ trị và các tổ chức lành nếu chỉ tiến hành xạ trị điều biến liều đơn thuần 1 pha.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN



Biểu đồ 1. Phân loại ung thư

Kết quả nghiên cứu về phân loại ung thư trong nhóm UT đầu cổ được thể hiện qua biểu đồ 1. Biểu đồ này cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ cao nhất là UT vòm họng và UT thanh quản với tỷ lệ 25,93%; sau đó là UT hạ họng với tỷ lệ 22,22%. Tỉ lệ UT vòm cao hơn so với nghiên

cứu của các tác giả Hoa Kỳ, do đặc điểm dịch tễ UT đầu cổ tại Hoa Kỳ ung thư vòm tương đối hiếm gặp. Kết quả này cũng phù hợp với công bố của Globocan 2020 báo cáo về đặc điểm UT đầu cổ ở Việt Nam trong đó UT vòm họng chiếm ưu thế với tỉ lệ khoảng 20%[3].

Bảng 1: So sánh thể tích u nguyên phát giữa kế hoạch xạ trị pha 1 và pha 2

Trung bình thể tích u nguyên phát (cc)			
Pha 1	46,8 ± 30,8		
Pha 2	28,62 ± 17,82		
Mức độ thay đổi thể tích	18,18 ± 12,98	p=0,027	
Thay đổi thể tích u nguyên phát giữa pha 2 so với pha 1			
Giảm		Không đổi	
Số lượng u	%	Số lượng u	%
22	81,49	5	18,51

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy rằng sau 30Gy thể tích u nguyên phát thay đổi rõ rệt với mức thay đổi trung bình là 18,18 ± 12,98cc. Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p = 0,027$. Trong đó thể tích u nguyên phát giảm ở 81,49% số bệnh nhân. Lee H và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 159 bệnh nhân ung thư vòm được xạ trị triệt căn cũng cho thấy sau 15 phân liều (tương đương 30Gy) thể tích u nguyên phát giảm trung bình 43,4% (dao động từ 3,8 – 93,5%)[4]. Sự thay đổi thể tích u nguyên phát sẽ dẫn tới sự

phân bố liều bức xạ không giống như tính toán của kế hoạch ban đầu. Ngoài ra theo Morgan và cộng sự (2020), sự thay đổi thể tích u nguyên phát dẫn đến sự thay đổi định hướng không gian của các tuyến nước bọt mang tai trong quá trình điều trị, các tuyến này có thể di chuyển gần hơn đến các vùng có liều lượng cao do đó liều hấp thụ thực tế sẽ cao hơn so với kế hoạch ban đầu, dẫn đến tăng nặng các tác dụng không mong muốn[5].

Bảng 2. So sánh thể tích hạch giữa kế hoạch xạ trị pha 1 và pha 2

Thay đổi thể tích hạch giữa kế hoạch xạ trị pha 1 và pha 2			
Pha 1	10,32 ± 5,79		
Pha 2	6,54 ± 3,41		
Mức độ thay đổi thể tích	3,78 ± 2,38	p=0,031	
Thay đổi thể tích hạch giữa pha 2 so với pha 1			
Giảm		Không đổi	
Số hạch	%	Số hạch	%
51	82,25	11	17,75

Đối với các hạch di căn cũng có sự thay đổi thể tích rõ rệt; thể tích hạch ở pha 2 trung bình là $6,54 \pm 3,41$ cc, giảm đáng kể so với thể tích hạch ở pha 1 trung bình là $10,32 \pm 5,79$. Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p = 0,031$. Khi phân tích cụ thể chúng tôi thấy rằng ở kế hoạch xạ trị pha 2 có sự giảm thể tích ở 82,25% số hạch so với pha 1. Theo Morgan và cộng sự (2020) tổng hợp phân tích nhiều chuỗi hồi cứu và tiền cứu cho thấy kích thước hạch giảm có thể được phát hiện

sớm nhất trong 2 tuần đầu tiên, với tỷ lệ thu nhỏ được báo cáo trung bình dao động từ 3% - 66%[5]. Hunter K.U và cộng sự năm 2013 nghiên cứu trên 31 BN ung thư đầu cổ cho thấy trong số các bệnh nhân được lập kế hoạch lại, có thể tích hạch ban đầu lớn hơn đáng kể so với thể tích hạch pha 2 (thể tích trung bình 140,3cc so với 39,1cc, $p = 0,019$). Thời gian trung bình để lập kế hoạch lại thường sau 15 phân liều[6].

Bảng 3. So sánh liều phân bố tại các thể tích xạ trị thô GTV

Bảng 3: So sánh liều phân bố tại các thể tích GTV			
	KHXT pha 1	KHXT pha 2	KHXT trung gian
D100% (Gy)	69,66 ± 0,65	69,78 ± 0,58	64,45 ± 1,23
		p = 0,03	
D95% (Gy)	70,04 ± 0,55	70,32 ± 0,42	63,87 ± 0,98
		p = 0,025	
Thay đổi liều hấp thu tại GTV giữa KHXT trung gian và KHXT pha 2			
Giảm		Không đổi	
Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
24	88,89%	3	11,11

Bảng 3 cho thấy không có sự khác biệt về phân bố liều lượng tại các thể tích xạ trị thô GTV giữa kế hoạch xạ trị pha 1 và pha 2. Điều này cho thấy các kế hoạch này đều đảm bảo tiêu chuẩn của xạ trị điều biến liều theo ICRU[7].

Tuy nhiên D95% và D100% của kế hoạch xạ trị trung gian lần lượt là $63,87 \pm 0,98$ Gy và $64,45 \pm 1,23$ Gy giảm đáng kể so với kế hoạch xạ trị pha 2 là $70,32 \pm 0,42$ Gy và $69,78 \pm 0,58$ Gy. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$ và $0,03$. Kế hoạch xạ trị trung gian chỉ ra rằng nếu không lập kế hoạch xạ trị thích ứng pha 2 sẽ làm giảm liều hấp thu tại các thể tích đích ở 88,89% số BN. Kết quả này cho thấy nếu chỉ xạ trị điều biến

liều 1 pha đơn thuần sẽ làm giảm liều hấp thu tại các thể tích đích thậm chí liều hấp thu thực tế không đáp ứng đủ theo tiêu chuẩn xạ trị điều biến liều theo ICRU[7]. Nghiên cứu EK. Hansen(2006), được ASTRO công bố chỉ ra rằng xạ trị 1 pha đơn thuần làm giảm liều chiếu ở các thể tích xạ trị ở 92% số BN ($p = 0,02$)[1]. Castelli J và cộng sự (2018), nghiên cứu trên 37 bệnh nhân ung thư vòm xạ trị điều biến liều 1 pha đơn thuần đã dẫn tới thiếu hụt liều tại u ở 76% số bệnh nhân[8]. Lập kế hoạch xạ trị thích ứng 2 pha giải quyết được vấn đề này, đảm bảo liều hấp thu của các tổ chức đích theo đúng tiêu chuẩn ICRU.

Bảng 4. So sánh thể tích các tổ chức lành giữa kế hoạch xạ trị pha 1 và pha 2

	Trung bình thể tích (cc)		P
	Kế hoạch xạ trị pha 1	Kế hoạch xạ trị pha 2	
Tủy sống	20,42 ± 2,34	19,37 ± 3,54	0,56
Tuyến nước bọt mang tai	29,08 ± 4,68	22,87 ± 3,92	0,03
Giao thoa thị giác	1,46 ± 0,23	1,50 ± 0,17	0,67
Ốc tai	2,63 ± 0,56	2,84 ± 0,35	0,46

Khi nghiên cứu sự thay đổi thể tích của các tổ chức lành chúng tôi nhận thấy chỉ có tuyến nước bọt mang tai 2 bên có sự thay đổi có ý nghĩa với $p = 0,03$, mức giảm thể tích trung bình của pha 2 so với pha 1 là $6,21 \pm 0,76\text{cc}$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các tổ chức khác. Loo H và cộng sự (2011) khi nghiên cứu xạ trị thích ứng ở các bệnh nhân ung thư đầu cổ cũng cho thấy

không có sự thay đổi có ý nghĩa về thể tích của tủy sống và thân não trong suốt quá trình điều trị[9]. Theo Morgan và cộng sự (2020) chỉ ra rằng thể tích trung bình của các tuyến nước bọt giảm từ 14,7 – 48% vào cuối tuần thứ 3 sau xạ trị, điều này dẫn tới liều hấp thụ thực tế tại các tuyến nước bọt sẽ cao hơn nhiều so với dự kiến của kế hoạch ban đầu[5].

Bảng 5. So sánh liều phân bố tại các tổ chức lành

	KHXT pha 1	KHXT pha 2	KHXT trung gian	p (KHXT pha 2 và KHXT trung gian)
Tuyến nước bọt mang tai				
Dmax (Gy)	58,65 ± 4,34	56,88 ± 3,45	68,87 ± 4,56	0,01
Dmean (Gy)	33,34 ± 3,78	32,37 ± 2,98	36,76 ± 4,65	0,02
Tủy sống				
Dmax (Gy)	43,21 ± 1,34	42,45 ± 2,05	47,06 ± 3,54	0,04
Dmean (Gy)	33,58 ± 3,23	33,26 ± 3,12	38,25 ± 4,35	0,003

Bảng 5 cho thấy không có sự khác biệt về phân bố liều lượng tại các tổ chức lành giữa kế hoạch xạ trị pha 1 và kế hoạch xạ trị pha 2. Tuy nhiên khi nghiên cứu liều phân bố tại các tổ chức lành thông qua kế hoạch xạ trị trung gian chúng tôi thấy rằng, nếu không lập kế hoạch xạ trị thích ứng pha 2 sẽ làm tăng liều cực đại tại tuyến nước bọt mang tai và tủy sống với mức tăng trung bình là $11,99 \pm 1,11\text{Gy}$ vào tuyến nước bọt và $4,61 \pm 1,23\text{Gy}$ vào tủy sống. Nghiên cứu của EK.Hansen (2006), được ASTRO công bố chỉ ra rằng xạ trị 1 pha đơn thuần làm tăng liều tối đa lên

tủy sống ($p = 0,003$) và thân não ($p = 0,007$)[1].

IV. KẾT LUẬN

Kết quả áp dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều thích ứng 2 pha trên 27 bệnh nhân UT đầu cổ, được xạ trị triệt căn; điều trị nội trú tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2022 cho thấy:

- Sau 30Gy thể tích tích tụ nguyên phát pha 2 giảm ở 81,49% số BN so với pha 1, mức giảm trung bình $18,18 \pm 12,98\text{cc}$ ($p =$

0,027). Có 82,25% số hạch tại pha 2 giảm thể tích so với pha 1 ($p = 0,031$).

- Nếu không lập kế hoạch xạ trị thích ứng pha 2 sẽ làm giảm liều hấp thụ tại các thể tích xạ trị thô ở 88,89% số BN.

- Chỉ có tuyến nước bọt mang tai 2 bên có sự thay đổi thể tích $p = 0,03$, mức giảm thể tích trung bình của pha 2 so với pha 1 là $6,21 \pm 0,76\text{cc}$.

- Không lập kế hoạch xạ trị thích ứng pha 2 sẽ làm tăng liều cực đại tại tuyến nước bọt mang tai $11,99 \pm 1,11\text{Gy}$ ($p = 0,01$) và tủy sống $4,61 \pm 1,23\text{Gy}$ ($p = 0,04$).

Kỹ thuật xạ trị điều biến liều thích ứng 2 pha điều chỉnh liều hấp thụ tại các thể tích đích và cơ quan lành thích ứng với sự thay đổi thể tích trong quá trình xạ trị, nâng cao hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư cũng như bảo vệ tối đa các tổ chức lành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hansen E.K., Bucci M.K., Quivey J.M., et al. (2006). Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 64(2), 355–362.
2. Dewan A., Sharma S., Dewan Ak., et al. (2016). Impact of Adaptive Radiotherapy on Locally Advanced Head and Neck Cancer - A Dosimetric and Volumetric Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(3), 985–992.
3. 704-viet-nam-fact-sheets.pdf.
<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>>, accessed: 05/18/2021.
4. Lee H., Ahn Y.C., Oh D., et al. (2016). Tumor Volume Reduction Rate during Adaptive Radiation Therapy as a Prognosticator for Nasopharyngeal Cancer. *Cancer Res Treat*, 48(2), 537–545.
5. Morgan H.E. and Sher D.J. (2020). Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck*, 5.
6. Hunter K.U., Fernandes L.L., Vineberg K.A., et al. (2013). Parotid Glands Dose–Effect Relationships Based on Their Actually Delivered Doses: Implications for Adaptive Replanning in Radiation Therapy of Head-and-Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 87(4), 676–682.
7. International Commission on Radiation Units and Measurements, ed. (1999), Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Md.
8. Castelli J., Simon A., Rigaud B., et al. (2018). Adaptive radiotherapy in head and neck cancer is required to avoid tumor underdose. *Acta Oncologica*, 57(9), 1267–1270.
9. Loo H., Fairfoul J., Chakrabarti A., et al. (2011). Tumour shrinkage and contour change during radiotherapy increase the dose to organs at risk but not the target volumes for head and neck cancer patients treated on the TomoTherapy HiArt™ system. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 23(1), 40–47.

SO SÁNH SỰ PHÂN BỐ LIỀU GIỮA KỸ THUẬT XẠ TRỊ 3D VÀ IMRT TRONG XẠ TRỊ BỔ TÚC UNG THƯ VÚ

Cung Thị Tuyết Anh¹, Hồ Văn Trung¹, Trần Thị Xuân¹,
Nguyễn Thị Hoàng Nguyên¹, Nguyễn Hoàng Viễn Thanh¹,
Nguyễn Quốc Bảo¹, Nguyễn Trung Hiếu²,
Phan Nhật Khang², Trần Thị Thu Trang¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Trong xạ trị bổ túc ung thư vú, sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) có thực sự ích lợi hơn kỹ thuật 3D kết hợp sử dụng các trường chiếu nhỏ Field in Field (3D_FiF) hay không và nhóm bệnh nhân nào nên được khuyến cáo sử dụng kỹ thuật này để đạt hiệu quả tối ưu trên thể tích đích và giảm liều tối thiểu trên cơ quan lành?

Mục đích: So sánh sự phân bố liều giữa kỹ thuật xạ trị 3D_FiF và IMRT trong xạ trị bổ túc ung thư vú trên các nhóm bệnh nhân xạ trị bổ túc sau đoạn nhũ, nhóm sau phẫu thuật tái tạo, nhóm sau phẫu thuật bảo tồn, nhóm bệnh nhân có cấu trúc gù vẹo cột sống, nhóm có xạ thêm hạch vú trong và nhóm xạ trị 2 bên thành ngực.

Phương pháp: So sánh sự phân bố liều giữa 2 kỹ thuật xạ 3D_FiF và IMRT trong xạ trị bổ túc ung thư vú trên 135 bệnh nhân tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 – 31/12/2019. Liều xạ bổ túc là 42,56Gy/ phân liều 2,66Gy. Biểu đồ thể tích – liều được sử dụng để

đánh giá liều xạ trên thể tích đích và trên cơ quan lành.

Kết quả: Kỹ thuật 3D_FiF và IMRT đều bao phủ 95% liều xạ trên 95% thể tích đích trên hầu hết các phân nhóm, ngoại trừ nhóm gù vẹo cột sống. IMRT cũng kiểm soát liều nóng tốt hơn trên phân nhóm có xạ trị hạch vú trong và xạ trị ung thư vú 2 bên. Độ đồng nhất liều và chỉ số sát hợp cũng được cải thiện khi dùng IMRT. Tuy nhiên, IMRT không giúp cải thiện liều trung bình trên tim (trường hợp xạ trị vú trái) nhưng giúp cải thiện liều trung bình và thể tích nhận liều 16Gy của phổi cùng bên xạ. Thành ngực mỏng và thể tích xạ lớn là yếu tố ảnh hưởng đến sự phân bố liều.

Kết luận: Kỹ thuật xạ 3D_FiF có thể ứng dụng phổ biến cho các trường hợp ung thư vú điều trị bảo tồn và các trường hợp xạ trị thường quy. Đối với các trường hợp bệnh nhân ung thư vú có cấu trúc giải phẫu đặc biệt như gù vẹo cột sống, cần xạ thêm hạch vú trong, và bệnh nhân ung thư vú 2 bên nên ưu tiên sử dụng IMRT do kỹ thuật này có ưu điểm vượt trội trên sự phân bố liều ở thể tích đích và bảo vệ cơ quan lành tốt hơn so với 3D_FiF.

SUMMARY

DOSIMETRIC COMPARISON OF 3D FORWARD-PLANNED AND INTENSITY-MODULATED TECHNIQUES FOR ADJUVANT IRRADIATION IN BREAST CANCER

¹Khoa Xạ trị tổng quát - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Khoa Kỹ thuật phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoàng Nguyên

Email: Dr.hoangnguyen13@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Background: For postoperative irradiation in breast cancer patients, is the use of dose-modulated radiotherapy (IMRT) technique really more beneficial than 3D_FiF technique, and which group of patients should be recommended to use this technique to optimize the dose covering target volume and minimize the dose to organ at risk?

Goal: The purpose of this study is to compare the dosimetric parameters in IMRT and 3D_FiF plans in 6 subgroups: mastectomy, breast conservation, breast reconstruction, internal mammary node irradiation, kyphosis scoliosis and bilateral breast cancer.

Methods: IMRT and 3D_FiF plans were generated for 135 selected postmastectomy breast cancer patients from 1st January 2019 to 31st December 2019 in Ho Chi Minh Oncology Hospital. The prescribed dose was 42.56Gy at the rate of 2.66Gy. Dose volume histogram was evaluated for planning target volume (PTV) coverage and dose to organs at risk (OARs). All the dosimetric parameters were compared using paired students't-test.

Results:

PTV coverage was significantly better in IMRT in the group of kyphosis scoliosis, although the 95% of PTV was well covered by 95% of prescribed dose in remaining group by both the techniques. IMRT also provided better hotspot control in subgroups with internal mammary nodes irradiation and bilateral breast cancer. Homogeneity index and conformity index were better in IMRT. V16Gy and Dmean of ipsilateral lung were found to be lesser in IMRT compared with that in 3D_FiF. However, there was no significant difference in Dmean of heart (left side cases) in all the plans by both the techniques. Thin chest wall and large PTV volume were factors affecting dose distribution.

Conclusions:

Adequate target coverage and dose to OARs was achieved by 3D_FiF techniques in usual cases and breast cancer conservation irradiation. However, it can be concluded that IMRT is recommended for patients with kyphosis scoliosis, patients with internal mammary node irradiation and bilateral breast cancer because the better dose distribution in IMRT plans as compared with that in 3D_FiF plans.

I. MỞ ĐẦU

Ung thư vú là bệnh thường gặp ở phụ nữ trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo Globocan 2018, ước tính tỉ lệ mới mắc là 55,2/100.000 dân ở thế giới và 31,2/100.000 dân ở Việt Nam[28]. Ung thư vú là ung thư hàng đầu trên nữ giới ở TP. Hồ Chí Minh với xuất độ chuẩn theo tuổi là 29,8/100.000 dân[1]. Xạ trị giúp cải thiện sống còn toàn bộ và giảm tỷ lệ tái phát cho bệnh nhân ung thư vú với mức độc tính chấp nhận được[2,20]. Kỹ thuật xạ trị điều biến cường độ chùm tia (IMRT) ra đời đã giúp hạn chế được liều xạ trên cơ quan lành và cải thiện sự đồng nhất liều trên thể tích đích so với kỹ thuật 3D[31,33,35]. Một số tác giả cho thấy IMRT giúp cải thiện chỉ số sát hợp trên thể tích đích nhưng không bảo vệ được tim và phổi so với kỹ thuật 3D khi xạ toàn bộ tuyến vú[22,27]. Tuy nhiên, liệu kỹ thuật xạ trị IMRT trên bệnh nhân ung thư vú có thực sự ích lợi hơn kỹ thuật 3D hay không và lợi ích trên nhóm bệnh nhân nào vẫn là một ẩn số. Để giải đáp câu hỏi này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm so sánh sự khác biệt về sự phân bố liều của 2 kỹ thuật trên các nhóm bệnh nhân xạ trị bổ túc sau đoạn nhũ, nhóm sau phẫu thuật

tái tạo, nhóm sau phẫu thuật bảo tồn, nhóm bệnh nhân có cấu trúc gù vẹo cột sống, nhóm có xạ thêm hạch vú trong và nhóm xạ trị ung thư vú 2 bên.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. So sánh sự phân bố liều trên thể tích đích và trên cơ quan lành giữa kỹ thuật xạ 3D_FiF và IMRT trên các nhóm bệnh nhân ung thư vú được xạ trị bổ túc tại Bệnh viện Ung Bướu.

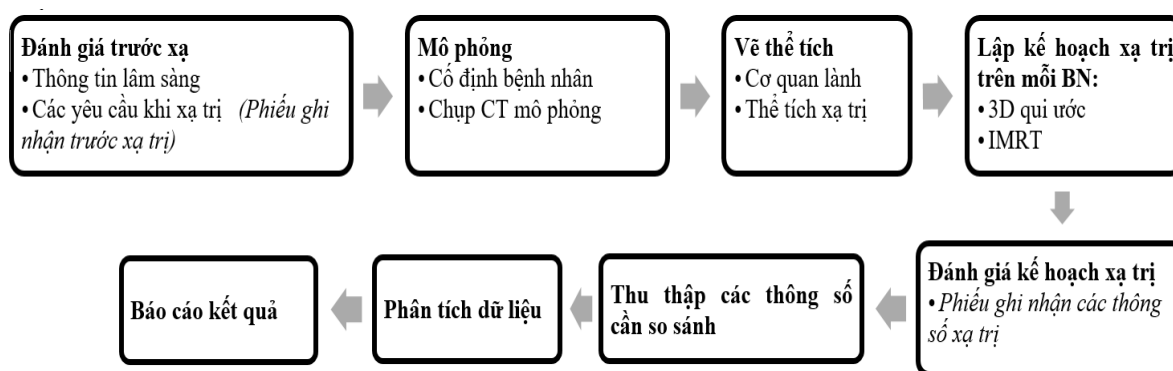
2. Xác định những mối tương quan giữa đặc điểm bệnh lý và cấu trúc lồng ngực của

bệnh nhân với các thông số xạ trị của sự phân bố liều.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bệnh nhân ung thư vú có chỉ định xạ trị bổ túc đang được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 - 31/12/2019.

2.2. Phương pháp: Tiễn cứu mô tả loạt ca với cỡ mẫu 135 ca. Quy trình nghiên cứu được thực hiện như sau:



Biểu đồ 1. Quy trình nghiên cứu

2.3. Cách thức thu thập số liệu và Phương pháp phân tích số liệu

Chúng tôi sử dụng bảng số liệu để thu thập các đặc điểm của bệnh nhân và các thông số liên quan đến kỹ thuật xạ trị để so sánh sự phân bố liều giữa 2 kỹ thuật xạ:

- Thể tích đích bao gồm thể tích nguy cơ vùng bướu (thành ngực, tuyến vú tái tạo, tuyến vú bảo tồn) và nguy cơ vùng hạch (hạch nách nhóm 1, 2, 3 và hạch vú trong). Các thông số liên quan đến thể tích đích: V95, V100, V107, V110, Dmax, Dmean, Dmin, CI, HI.

- Các thông số liên quan đến cơ quan lành: Liều trung bình và thể tích tim nhận 25Gy (V25Gy), thể tích phổi cùng bên xạ nhận 16Gy (V16 Gy), liều tối đa trên vú đối bên.

- Chỉ số đồng nhất HI và chỉ số sát hợp CI theo hướng dẫn của RTOG.

Phép kiểm t bất cặp được sử dụng để so sánh các thông số xạ trị giữa 2 kế hoạch. Mối tương quan của các yếu tố ảnh hưởng lên sự phân bố liều được xét bằng phân tích hồi qui đa biến.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng	N = 135	%
Độ tuổi	25 – 90	
Tuổi trung bình	50 ± 12	
BMI	24,0 ± 4,4	
Khoảng cách bờ trong - bờ ngoài vú (cm)	19,1 ± 2,4	
Phân nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu		
Xạ trị sau phẫu thuật bảo tồn	15	11,1
Xạ trị sau phẫu thuật đoạn nhũ	83	61,5
Xạ trị sau phẫu thuật đoạn nhũ - tái tạo	22	16,3
Xạ trị có kèm xạ hạch vú trong	5	3,7
Xạ trị trường hợp gù vẹo cột sống	4	3,0
Xạ trị ung thư vú 2 bên	6	4,4

3.2. Sự phân bố liều trên thể tích đích

Kỹ thuật 3D_FiF và IMRT đều phủ đủ 95% thể tích đích với 95% liều xạ chỉ định, ngoại trừ nhóm gù vẹo cột sống là nhóm có đường liều 95% không phủ đủ thể tích đích khi dùng kỹ thuật 3D_FiF. Kỹ thuật IMRT cũng chiếm ưu thế về độ đồng nhất liều HI

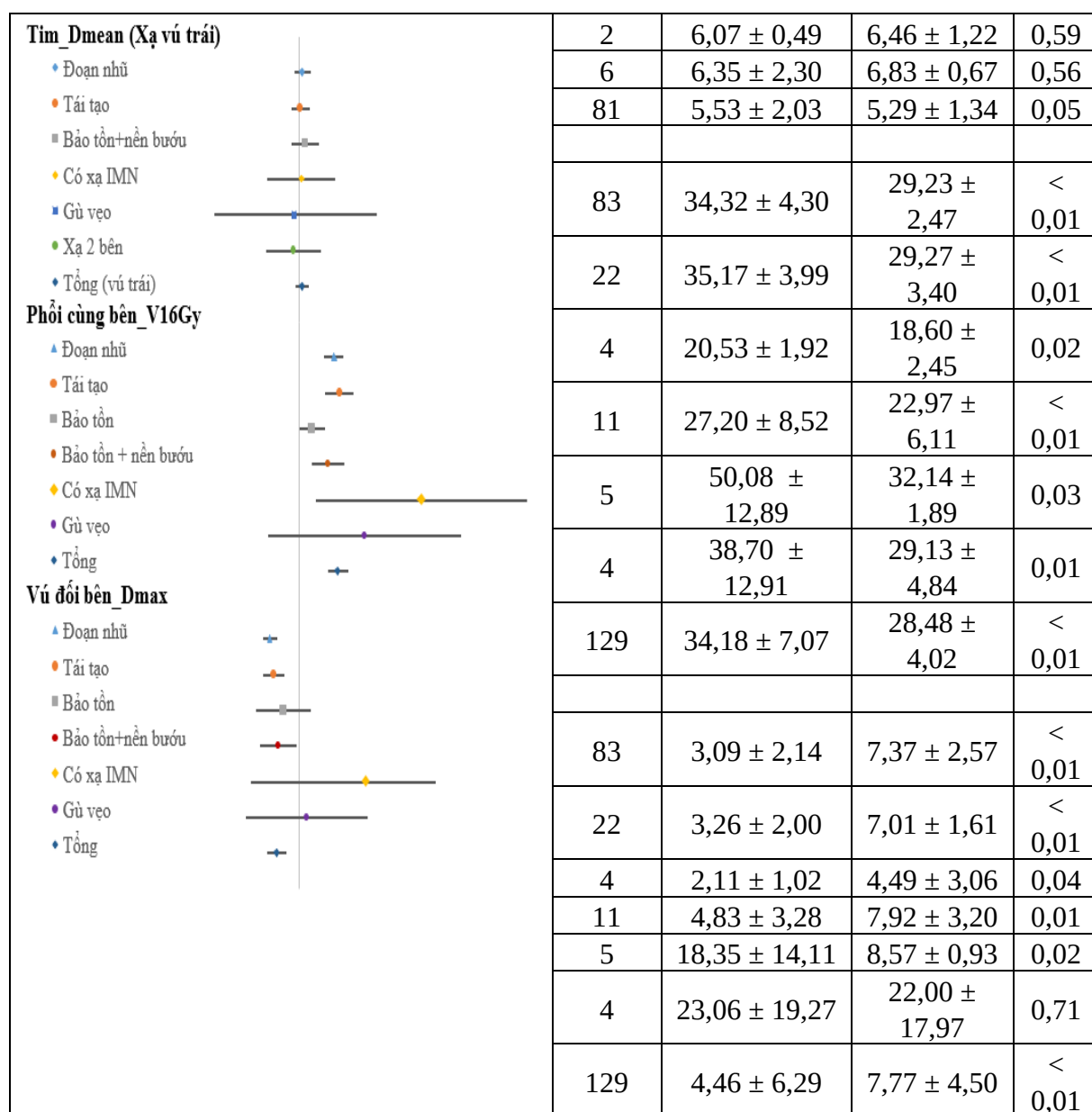
và độ sát hợp CI hơn so với 3D_FiF. IMRT kiểm soát nóng tốt hơn 3D_FiF trong tất cả các phân nhóm. Sử dụng kỹ thuật 3D_FiF không kiểm soát liều nóng tốt trên nhóm có xạ thêm hạch vú trong và nhóm xạ trị 2 bên. Mặc dù vậy thể tích nhận trên 110% liều xạ ở cả 2 kỹ thuật đều dưới 1%.

Bảng 2. So sánh sự phân bố liều trên thể tích đích giữa 2 kỹ thuật

	3D_FiF	IMRT	N = 135
THỂ TÍCH ĐÍCH	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	p
PTV_TOTAL_V95	95,45 ± 3,22	97,56 ± 1,95	< 0,001
PTV_TOTAL_V107	10,56 ± 6,11	5,80 ± 4,64	< 0,001
PTV_TOTAL_V110	0,15 ± 0,55	0,07 ± 0,24	0,07
PTV_TOTAL_Dmean	43,68 ± 0,45	43,88 ± 0,32	< 0,001
CI	1,83 ± 0,30	1,23 ± 0,10	< 0,001
HI	0,13 ± 0,05	0,10 ± 0,04	< 0,001

3.3. Sự phân bố liều trên cơ quan lành

	N	3D_FiF	IMRT	p
	52	5,41 ± 2,11	5,15 ± 1,30	0,11
	15	5,32 ± 1,61	5,24 ± 1,18	0,70
	7	5,91 ± 2,57	5,43 ± 1,74	0,19
	4	7,04 ± 1,99	6,86 ± 0,64	0,84



Biểu đồ 2. So sánh sự phân bố liều giữa 2 kỹ thuật trên cơ quan lành

Liều giới hạn trên tim: Kỹ thuật IMRT và 3D_FiF đều không chế tốt liều trung bình trên tim khi xạ vú bên trái và đạt tiêu chuẩn thấp hơn 20% liều xạ chỉ định. Tuy vậy sử dụng kỹ thuật IMRT giúp làm giảm thể tích tim nhận liều 25Gy so với 3D_FiF.

Liều giới hạn trên phổi: Các chỉ số liều trung bình và V16Gy trên phổi cùng bên xạ trên kế hoạch IMRT đều thấp hơn so với 3D_FiF. Thể tích phổi nhận liều thấp 4Gy trên kế hoạch 3D_FiF thấp hơn so với IMRT khi tính trên phổi cùng bên xạ lẫn đối bên xạ. Riêng nhóm xạ trị thành ngực và hệ hạch 2

bên, liều ở phổi không khác biệt giữa 2 kỹ thuật.

Liều giới hạn trên vú đối bên: Kỹ thuật 3D_FiF tốt hơn IMRT trong bảo vệ tuyến vú đối bên xạ. Liều tối đa vú đối bên trên kế hoạch 3D_FiF thấp hơn IMRT ngoại trừ nhóm xạ hạch vú trong và nhóm gù vẹo cột sống.

3.4. Về các yếu tố ảnh hưởng lên sự phân bố liều

Đối với thể tích đích: Nghiên cứu cho thấy thành ngực càng mỏng thì V95 và chỉ số HI càng kém. Thể tích hạch vùng (PTVn_Lx) và thể tích xạ toàn bộ (PTV_total) càng lớn thì V95 và chỉ số HI càng kém khi dùng 3D_FiF. IMRT có thể khắc phục được hạn chế này.

Đối với cơ quan lành: Thể tích PTV_total càng lớn thì liều trung bình trên tim càng cao.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy V95 ở cả 2 kỹ thuật đều trên 95%, đạt được tiêu chí tối ưu khi xét liều xạ. Khi phân tích trên từng nhóm nhỏ, nhóm ung thư vú 2 bên và nhóm gù vẹo cột sống có sự chênh lệch V95 khá cao, trên 7%, trong khi các phân nhóm còn lại như nhóm xạ sau phẫu thuật bảo tồn/ tái tạo/ đoạn nhũ và nhóm có xạ thêm hạch vú trong mức chênh lệch dưới 2,5%. Sự khác biệt về khả năng phủ đủ thể tích đích giữa 2 kỹ thuật là do 3 yếu tố chính: cấu trúc của thể tích đích, độ lớn thể tích đích và cấu trúc giải phẫu của

lòng ngực. Trong nghiên cứu này, nhóm bảo tồn có V95 không khác biệt giữa 2 kỹ thuật. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới[10,13,16]. Trong khi đó, ung thư vú 2 bên có thể tích xạ lớn là thách thức lớn khi lập kế hoạch xạ trị, kỹ thuật 3D truyền thống khó đảm bảo đủ liều vào thể tích đích và hạn chế tốt liều cơ quan lành. Các kỹ thuật hiện đại hơn như IMRT hoặc VMAT phát triển với hy vọng kết quả xạ ung thư vú 2 bên được tốt hơn. Kết quả nghiên cứu cho thấy IMRT đã giúp cải thiện thể tích nhận 95% liều, tương tự kết quả của Chia và cộng sự[12]. Một phân nhóm khác có đường liều V95 không phủ đủ thể tích xạ ($89,45 \pm 8,59\%$) là nhóm bệnh nhân gù vẹo cột sống. Cấu trúc giải phẫu đặc biệt của xương sống dẫn đến thành ngực 2 bên không cân xứng gây khó khăn cho việc lập kế hoạch xạ trị. IMRT giúp cải thiện chỉ số này lên đến $97,35 \pm 2,49\%$ và vẫn đảm bảo liều trên cơ quan lành.

Biến chứng trên tim mạch xuất hiện sau 10 năm điều trị, góp phần làm tăng nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch lên đến 30%[3,11] và thường xuất hiện trong những trường hợp xạ vú trái[4,6,8]. Khi xét về sự phân bố liều trên tim, chỉ số quan trọng nhất là phân liều xạ, liều tối đa, và liều trung bình[3,5,7,10]. Darby và cộng sự khảo sát thấy mối tương quan thuận giữa biến cố bệnh mạch vành và liều trung bình trên tim, cứ mỗi 1Gy liều trung bình tim tăng tương ứng với tăng 7,4% nguy cơ các biến cố liên quan

đến mạch vành, bắt chấp liều tối thiểu trên tim là bao nhiêu[19]. Nghiên cứu khác cho thấy liều tim trung bình dưới 5Gy sẽ không phát hiện những ảnh hưởng lâm sàng lên tim[17] và tác giả Gagliardi khảo sát thấy liều tim trên 30Gy mới gây độc tính tim mạch[21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi liều trung bình trên tim khi xạ bằng IMRT vẫn thấp hơn so với 3D_FiF nhưng không có ý nghĩa. Thể tích tim nhận liều thấp (V20%) giữa 2 kỹ thuật cũng không khác biệt. Trái lại, thể tích tim nhận liều cao (V25Gy) khi dùng kỹ thuật IMRT thấp hơn so với 3D_FiF ($5,64 \pm 2,45\%$ vs $9,02 \pm 4,35\%$). Các yếu tố có thể làm tăng liều tim bao gồm: xạ tăng cường thêm vào nền bướu, có xạ vào vùng hạch vú trong và xạ trị 2 bên. Xạ vào toàn bộ các nhóm hạch nách và hạch vú trong có thể làm tăng liều Dmax của tim lên 7 - 10%[25]. Thể tích tim bị xạ có thể tăng thêm 13,8% ở những bệnh nhân ung thư vú trái có xạ thêm vào hạch vú trong[14].

Viêm phổi do xạ chiếm khoảng 1 – 5% trên bệnh nhân ung thư vú mặc dù phổi là cơ quan được ưu tiên bảo vệ[9]. Thể tích phổi nhận 40% liều xạ (V20Gy đối với xạ phân liều chuẩn 2Gy hoặc V16Gy đối với xạ phân liều 2,66Gy) là chỉ số quan trọng nhất tiên đoán nguy cơ viêm phổi do xạ. Nếu chỉ số này dưới 30% sẽ ít xuất hiện viêm phổi có triệu chứng[26]. Liều phổi trung bình cũng là yếu tố tiên đoán cho viêm phổi do xạ, nếu liều trung bình trên phổi cùng bên xạ trị lớn hơn 20,5Gy sẽ có nguy cơ viêm phổi[18]. Có

nhiều kỹ thuật để giảm liều vào phổi bao gồm dùng 2 trường chiếu tiếp tuyến vào thành ngực, các kỹ thuật mới như IMRT, tia proton, xạ trị có phối hợp hít sâu nín thở, xạ trị nằm sấp hoặc nghiêng[32]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy IMRT bảo vệ thể tích phổi nhận liều cao tốt hơn so với 3D_FiF. Kết quả nghiên cứu cũng tương đồng với một số nghiên cứu khác trên thế giới[24,34]. Thể tích phổi nhận 40% liều xạ (V16Gy) khi xạ IMRT dao động từ 18,60 – 32,14% tùy theo phân nhóm, trong khi thể tích này ở kế hoạch 3D_FiF là 20,53 – 50,08%.

Vài nghiên cứu cho thấy IMRT có thể làm tăng tỉ lệ ung thư vú thứ phát[4,23]. Tỉ lệ ung thư vú đối bên do xạ ngày càng giảm, khoảng 1%[29]. Các yếu tố có thể làm tăng liều trên vú đối bên bao gồm: xạ thêm hạch vú trong, xạ tăng cường thêm vào nền bướu, cách vẽ thể tích tuyến vú, khoảng cách tuyến vú và đường giữa xương ức quá ngắn. Trong nghiên cứu này, kỹ thuật 3D_FiF bảo vệ tuyến vú đối bên tốt hơn IMRT trên các phân nhóm, ngoại trừ phân nhóm có xạ hạch vú trong.

Theo y văn yếu tố ảnh hưởng xấu đến phân bố liều là khoảng cách bờ trong – bờ ngoài tuyến vú và kích thước tuyến vú. Độ đồng nhất liều sẽ kém trên thể tích tuyến vú lớn, gây ra các tác dụng phụ như đau vú và ảnh hưởng đến thẩm mỹ[5,30]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khoảng cách bờ trong – bờ ngoài tuyến vú, BMI và kích thước tuyến vú đều không ảnh hưởng

đến chỉ số đồng nhất liều. Trong khi đó, kích thước của thành ngực cần xạ có mối tương quan nghịch với chỉ số HI trên cả kế hoạch IMRT lẫn 3D_FiF. Kích thước thành ngực càng nhỏ thì càng ảnh hưởng xấu đến chỉ số HI. Nếu thành ngực quá mỏng sẽ dẫn đến thiếu liều trên bề mặt da, gây khó khăn cho việc lập kế hoạch xạ trị bằng kỹ thuật Field in Field và quá trình tối ưu hóa liều trong kỹ thuật IMRT. Ngoài ra, kết quả khảo sát cho thấy các yếu tố BMI, khoảng cách tuyến vú, kích thước tuyến vú và độ lớn vùng hạch được xạ đều không ảnh hưởng đến liều tim trung bình và thể tích phổi nhận liều V16Gy. Tuy nhiên thể tích PTV_total càng lớn thì liều trung bình trên tim càng cao trên cả 2 kỹ thuật.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi kiến nghị các trường hợp bệnh nhân ung thư vú có cấu trúc giải phẫu đặc biệt như gù vẹo cột sống, cần xạ thêm hạch vú trong, và bệnh nhân ung thư vú 2 bên nên ưu tiên sử dụng IMRT do kỹ thuật này có ưu điểm vượt trội trên sự phân bố liều ở thể tích đích và bảo vệ cơ quan lành tốt hơn so với 3D_FiF. Đối với các trường hợp ung thư vú điều trị bảo tồn và các trường hợp xạ trị thường quy còn lại, kỹ thuật 3D_FiF và IMRT đều có thể được sử dụng, do ít khác biệt trong sự phân bố liều xạ. Tuy nhiên, nếu kỹ thuật 3D_FiF không thỏa được các tiêu chí về liều xạ tại thể tích nguy cơ của bướu, của hạch, hoặc tại các cơ

quan lành, nên chuyển sang IMRT, do có thể là một lựa chọn phù hợp hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh** (2019), "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể Thành phố Hồ Chí Minh 2016", Tạp chí ung thư học Việt Nam, 5, pp. 23.
2. **Mai Trọng Khoa và cộng sự** (2009), "Bước đầu ứng dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) trong điều trị ung thư tại khoa y học hạt nhân và ung bướu Bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 13(6), pp. 505.
3. **Barnett, G.C., et al.** (2009), "A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: baseline characteristics and dosimetry results", Radiother Oncol, 92(1), pp. 34-41.
4. **Bartelink, H., et al.** (2001), "Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation", N Engl J Med, 345(19), pp. 1378-87.
5. **Baycan, D., et al.** (2012), "Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison", Jpn J Radiol, 30(10), pp. 819-23.
6. **Beck, R.E., et al.** (2014), "Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy: a review", Frontiers in oncology, 4, pp. 327-327.
7. **Beketić-Orešković, L., et al.** (2014), "The intensity modulated radiotherapy of breast

- cancer - A comparison of fIMRT and iIMRT techniques", *Libri Oncologici*, 42, pp. 87-91.
8. **Bentel, G.C., et al.** (2000), "Variability of the depth of supraclavicular and axillary lymph nodes in patients with breast cancer: is a posterior axillary boost field necessary?", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(3), pp. 755-8.
 9. **Blom Goldman, U., et al.** (2010), "Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer", *Radiat Oncol*, 5, pp. 99.
 10. **Borghero, Y.O., et al.** (2007), "Multileaf field-in-field forward-planned intensity-modulated dose compensation for whole-breast irradiation is associated with reduced contralateral breast dose: a phantom model comparison", *Radiother Oncol*, 82(3), pp. 324-8.
 11. **Bradley, J.A. and N.P. Mendenhall** (2018), "Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer", *Annual Review of Medicine*, 69(1), pp. 277-288.
 12. **Brunt, A.M., et al.** (2016), "Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial", *Radiotherapy and Oncology*, 120(1), pp. 114-118.
 13. **Chang, J.S., et al.** (2019), "Influence of Radiation Dose to Reconstructed Breast Following Mastectomy on Complication in Breast Cancer Patients Undergoing Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction", *Front Oncol*, 9, pp. 243.
 14. **Chargari, C., et al.** (2010), "Internal mammary lymph node irradiation contributes to heart dose in breast cancer", *Med Dosim*, 35(3), pp. 163-8.
 15. **Chen, M.-F., et al.** (2010), "Predictive factors of radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients", *BMC Cancer*, 10(1), pp. 508.
 16. **Chia, D., et al.** (2016), "Strategies for bilateral breast and comprehensive nodal irradiation in breast cancer—a comparison of IMRT and 3D conformal radiation therapy", *Journal of Radiation Oncology*, 6.
 17. **Chung, E., et al.** (2013), "Is There a Dose-Response Relationship for Heart Disease With Low-Dose Radiation Therapy?", *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 85(4), pp. 959-964.
 18. **Chung, Y., et al.** (2012), "Radiation pneumonitis in breast cancer patients who received radiotherapy using the partially wide tangent technique after breast conserving surgery", *J Breast Cancer*, 15(3), pp. 337-43.
 19. **Darby, S.C., et al.** (2013), "Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer", *N Engl J Med*, 368(11), pp. 987-98.
 20. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group** (2000), "Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group", *Lancet*, 355(9217), pp. 1757-70.
 21. **Gagliardi, G., et al.** (1998), "Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer", *Radiother Oncol*, 46(1), pp. 63-71.
 22. **Gursel, B., et al.** (2011), "Dosimetric comparison of three different external beam whole breast irradiation techniques", *Adv Ther*, 28(12), pp. 1114-25.
 23. **Hall, E.J.** (2006), "Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of

- second cancers", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(1), pp. 1-7.
24. **Kausar, M., et al.** (2016), "Dosimetric analysis of intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for chest wall irradiation in breast cancer patients", *Journal of Radiotherapy in Practice*, 15(1), pp. 30-37.
 25. **Lim, T.S., V. Petersen, and Y. Zissiadis** (2007), "CT planning for breast cancer", *Australas Radiol*, 51(3), pp. 289-95.
 26. **Lind, P.A.R.M., et al.** (1999), "Abnormalities by pulmonary regions studied with computer tomography following local or local-regional radiotherapy for breast cancer", *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 43(3), pp. 489-496.
 27. **Mudasir Ashraf, et al.** (2014), "Dosimetric comparison of 3DCRT versus IMRT in whole breast irradiation of early stage breast cancer", *Int J Cancer Ther Oncol*, 2(3), pp. 020318.
 28. **NRG Oncology.** Available from: <https://www.nrgoncology.org/ciro-breast>.
 29. **Peto, R., et al.** (2012), "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials", *Lancet*, 379(9814), pp. 432-44.
 30. **Prabhakar, R., et al.** (2008), "Breast dose heterogeneity in CT-based radiotherapy treatment planning", *J Med Phys*, 33(2), pp. 43-8.
 31. **Salem Al-Rahbi, Z., et al.** (2013), A Dosimetric Comparison of Radiotherapy Techniques in the Treatment of Carcinoma of Breast. Vol. 04. 10-17.
 32. **Taylor, C., et al.** (2017), "Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials", *J Clin Oncol*, 35(15), pp. 1641-1649.
 33. **Vicini, F.A., et al.** (2002), "Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 54(5), pp. 1336-44.
 34. **Wang, W., et al.** (2019), "Postmastectomy radiotherapy using three different techniques: a retrospective evaluation of the incidental dose distribution in the internal mammary nodes", *Cancer Manag Res*, 11, pp. 1097-1106.
 35. **Weiwei, L., et al.** (2016), "IMRT versus 3D-CRT for post-mastectomy irradiation of chest wall and regional nodes: a population-based comparison of normal lung dose and radiation pneumonitis", *Int J Clin Exp Med*, 9(11), pp. 22331-22337.

SO SÁNH XẠ TRỊ VỚI KỸ THUẬT HÍT SÂU NÍN THỞ VÀ XẠ TRỊ THỞ TỰ DO Ở BỆNH NHÂN XẠ TRỊ UNG THƯ VÚ TRÁI - KINH NGHIỆM THỰC TIỄN TẠI BỆNH VIỆN VINMEC CENTRAL PARK

Bùi Lê Phước Thu Thảo¹, Sĩ Minh Chiến²,
Cao Hữu Vinh², Đoàn Thái Cang¹, Mai Ngọc Vũ³

TÓM TẮT

Xạ trị bổ túc đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư vú, giúp làm giảm tái phát tại chỗ và cải thiện sống còn. Ở bệnh nhân ung thư vú trái, xạ trị có thể gây độc tính đáng kể lên các cơ quan lành lân cận đặc biệt là tim. Xạ trị kết hợp theo dõi nhịp thở và chọn phát tia xạ trị khi bệnh nhân đang hít sâu nín thở, phổi giãn nở tốt, nâng lồng ngực lên và đẩy tim ra khỏi trường điều trị giúp giảm liều xạ lên tim. Đây là nghiên cứu mô tả 13 ca ung thư vú trái được xạ trị bổ túc sau mổ tại BV Vinmec Central Park. Bệnh nhân được chụp mô phỏng 2 series CT gồm thở tự do FB và hít sâu nín thở DIBH. Kế hoạch xạ trị được lập trên cả 2 series CT sau đó chúng tôi so sánh liều xạ lên các thể tích đích, cơ quan lành như phổi, tim, vú đối bên.

Kết quả

Liều xạ lên tim giảm đáng kể với kỹ thuật DIBH so với kỹ thuật FB ở bệnh nhân ung thư vú bên trái. Điều này giúp giảm độc tính do xạ trị lên tim.

¹Bác sĩ Xạ trị Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park

²Kỹ sư Kỹ thuật phóng xạ Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park

³Kỹ thuật viên xạ trị Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Phước Thu Thảo
Email: v.thaoblpt@vinmec.com

Ngày nhận bài : 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 30/10/2022

SUMMARY

COMPARISON OF DEEP INSPIRATION BREATH HOLD VERSUS FREE BREATHING IN RADIOTHERAPY FOR LEFT SIDED BREAST CANCER - SINGLE CENTER EXPERIENCE OF VINMEC CENTRAL PARK HOSPITAL

Background: Adjuvant radiotherapy for breast cancer reduces local recurrence and improves survival. In patients with left sided breast cancer, anterior heart position may cause inadequate breast coverage due to heart shielding. Respiration gating using the Real-time Position Management (RPM) system enables pushing the heart away from the treatment fields during inspiration, thus optimizing the treatment plan. This study comprised 14 consecutive patients with left sided breast cancer who underwent lumpectomy or mastectomy and adjuvant radiation. Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) was chosen to reduce the dose to the heart. Free breath and DIBH CT scan simulations were generated for each patient. Optimized treatment plans were created for each scan. A dosimetric comparison was made for breast coverage and heart and lungs doses.

Results

The cardiac dose was lower with DIBH.

Conclusions: In patients with left sided breast cancer, the radiation plan with DIBH technique helps reduce dose to the heart and therefore reduce cardiac toxicities.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư vú là vấn đề sức khỏe hàng đầu trên toàn cầu và là nguyên nhân ung thư gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ. Xạ trị đóng vai quan trọng trong kiểm soát bệnh lý này, giúp giảm nguy cơ tái phát tại chỗ và nguy cơ tử vong, tăng thời gian sống còn. Tuy nhiên xạ trị ung thư vú làm tăng nguy cơ độc tính lên tim và phổi. Tác giả Clarke[1] đã ghi nhận tỉ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch ở nhóm bệnh nhân được xạ trị cao hơn so với nhóm bệnh nhân không được xạ trị.

Xạ trị với kỹ thuật hít sâu nín thở DIBH mặc dù đơn giản nhưng đã giúp giảm đáng kể liều xạ lên tim và phổi bằng cách gây nở phổi và đưa tim ra khỏi trường chiếu xạ. Đây cũng là kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện, khả năng tái lập cao và ổn định cho toàn bộ liệu trình xạ trị.

II. PROTOCOL THỰC HIỆN

Đây là nghiên cứu mô tả loạt ca được thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa Vinmec Central Park thành phố Hồ Chí Minh. Nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân ung thư vú trái được chỉ định xạ trị bổ túc (vào thành ngực bên trái hoặc vào vú trái +/- hạch vùng) sau phẫu thuật (đoạn nhũ hoặc phẫu thuật bảo tồn vú) và được xạ trị bằng kỹ thuật hít sâu nín thở. Tất cả những bệnh nhân này đã được mô phỏng bằng 2 serie CT gồm thở tự do (free breath FB) và hít sâu nín thở (deep Inspiration Breath Hold DIBH), sau đó được vẽ các thể tích và lập kế hoạch xạ trị trên cả hai CT mô phỏng. Liều lên các thể tích đích (PTV) và liều xạ lên các cơ quan quý (phổi, tim, vú đối bên) được so sánh. Sau đó bệnh nhân sẽ được xạ trị bằng kế hoạch xạ trị trên CT DIBH.

Quy trình mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị

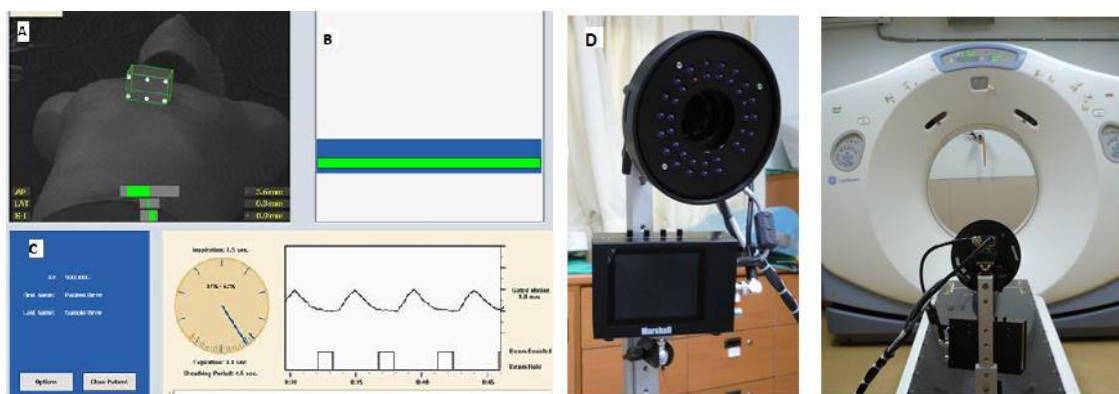
Bệnh nhân được hướng dẫn tập thở trước khi thực hiện mô phỏng, sao cho bệnh nhân có thể hít vào và giữ được nhịp thở ổn định ít nhất 20s.

Kỹ thuật kiểm soát nhịp thở được sử dụng dựa trên hệ thống kiểm soát tư thế bệnh nhân theo thời gian thực (Real-time Position Management - RPM) mô tả như hình 1 được lắp đặt ở phòng máy chụp CT mô phỏng. Tất cả các bệnh nhân khi mô phỏng sẽ được chụp 2 serie CT gồm CT mô phỏng thở tự do và CT mô phỏng có hít sâu nín thở với hệ thống kiểm soát nhịp thở RPM. Bệnh nhân sử dụng bàn breast board, nằm ngửa, hai tay đưa lên đầu, cắt CT với các lát cắt 3mm. Với hệ thống RPM bệnh nhân được hướng dẫn để hít sâu nín thở và giữ hơi thở của mình ở ngưỡng từ 70 - 100% của mức hít thở sâu nhất.

Khi mô phỏng bệnh nhân được đánh dấu giới hạn của trường chiếu vú/ thành ngực: Giới hạn trong là đường giữa, giới hạn ngoài là đường nách giữa, giới hạn trên nang với đầu trên xương đòn, giới hạn dưới 1.5cm bên dưới nếp dưới vú. Vẽ contour các thể tích xạ trị và cơ quan lành theo hướng dẫn của RTOG và ESTRO 2020[8].

Các thể tích đích gồm CTV (Clinical Target volume) và PTV (Planning Target volume) và vú đối bên được vẽ ở cả trong 2 series CT mô phỏng, sao cho thể tích trong 2 series CT này không khác biệt nhau quá 10% nhằm đảm bảo tính tương đồng của hai kế hoạch xạ trị.

Lập kế hoạch xạ trị: được thực hiện trên CT mô phỏng thở tự do (Free breath -FB) và CT mô phỏng có hít sâu nín thở (DIBH) bằng phần mềm Eclipse 15.7 với kỹ thuật xạ trị VMAT hoặc IMRT. Liều tối ưu cho PTV và liều giới hạn cho OAR theo ICRU 50.

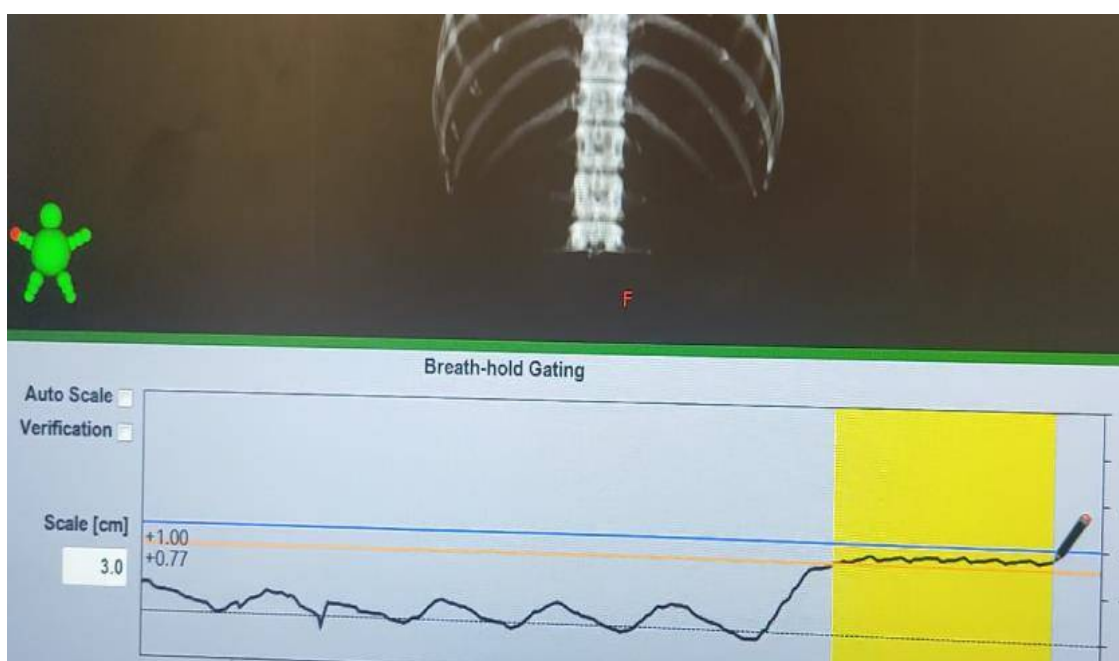


Hình 1. Hệ thống RPM giúp theo dõi nhịp thở

A Khối phản xạ khi gắn lên người bệnh nhân, B Màn hình theo dõi nhịp giao động của khối phản xạ theo nhịp thở bệnh nhân; C Màn hình ghi nhận biên độ giao động theo nhịp thở; D hệ thống camera bắt hình ảnh từ khối phản xạ

Mỗi bệnh nhân có 2 kế hoạch xạ trị đã được tối ưu hóa, và bệnh nhân được xạ trị bằng kế hoạch xạ trị DIBH. Đường liều – thể tích được dùng để so sánh hai kế hoạch điều

trị của từng bệnh nhân. Khi thực hiện điều trị, tại phòng máy xạ trị cũng có 1 hệ thống RPM được lắp đặt, thông số về nhịp thở của bệnh nhân khi mô phỏng được chuyển sang hệ thống máy xạ trị. Bệnh nhân sẽ được tái lập lại nhịp thở đã thực hiện khi mô phỏng và được theo dõi nhịp thở trong lúc đang phát tia xạ. Đường biểu diễn nhịp thở bệnh nhân được ghi nhận liên tục như hình bên dưới (hình 2)



Hình 2. Đường biểu diễn nhịp thở bệnh nhân được ghi nhận và theo dõi trên màn hình

Hệ thống sẽ tự động phát tia khi bệnh nhân nín thở và giữ nhịp thở trong khoảng cho phép đã ghi nhận khi mô phỏng

Ngoài ra tại Bệnh viện Vinmec chúng tôi còn sử dụng hệ thống theo dõi quang học bề mặt (da) bệnh nhân trong lúc xạ nhằm phát hiện những di lệch (rất nhỏ, thường dưới 1mm) trong lúc đang phát tia. Máy xạ sẽ phát tia khi nhịp thở bệnh nhân nằm trong khoảng cho phép đã ghi nhận khi mô phỏng, và di lệch bề mặt bệnh nhân nằm trong giới hạn cho phép (1 - 3mm). Khi một trong hai giới hạn trên không đạt máy sẽ tự động ngừng phát tia.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 6/2020 đến tháng 8/2022 tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh

viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park có 16 trường hợp ung thư vú trái được xạ trị bằng kỹ thuật hít sâu nín thở. Trong đó có 3 trường hợp không được chụp series mô phỏng thở tự do, do đó chúng tôi loại khỏi nghiên cứu này. Tổng kết dưới đây xin mô tả về 13 trường hợp bệnh nhân còn lại.

3.1. Thể tích các thể tích các cơ quan lành phổi, tim và vú đối bên

Thể tích phổi trung bình tăng 66,2% khi hít sâu so với khi thở tự do cho thấy thể tích phổi tăng đáng kể khi bệnh nhân hít sâu nín thở so với bệnh nhân thở bình thường (thở tự do). Ngược lại thể tích tim giảm đáng kể khi bệnh nhân hít sâu nín thở (15%). Riêng thể tích vú đối bên không thay đổi giữa lúc bệnh nhân thở tự do và hít sâu nín thở (Bảng 1).

Bảng 1. Thể tích trung bình của phổi, tim và vú đối bên so sánh giữa thở tự do và hít sâu nín thở

	FB thở tự do		DIBH (hít sâu nín thở)		P value
	Trung bình	Khoảng	Trung bình	Khoảng	
Phổi trái (cm ³)	956	606 – 1345	1589	947 – 1867	< 0,001
Cả hai phổi (cm ³)	2007	1304 – 2721	3304	2298 – 3986	< 0,001
Tim	529,7	422,7 – 636,9	453,3	401,6 – 566,6	0,01
Vú đối bên	418	212 – 718	418	206 – 782	0,8

3.2. Liều phân bố với thể tích đích PTV (Planning Target Volume)

Chúng tôi cố gắng lập kế hoạch và tối ưu kế hoạch xạ trị sao cho liều phân bố đến các thể tích PTV ở hai series CT mô phỏng tương đồng nhau nhằm đảm bảo sự khác biệt về phân bố liều lên các cơ quan lành không có yếu tố gây nhiều tác động lên (bảng 2).

Bảng 2. Liều xạ trung bình lên các thể tích đích

BN	V95% [%]		D95% [%]	
	DIBH	FB	DIBH	FB
1	97	97	98.9	98.4
2	96.1	95.8	95.5	95.5
3	95.6	95.7	95.3	95.3
4	95.3	95.3	95.3	95.2

5	96.3	96.4	96.1	96.1
6	92.8	92.8	93.3	93.3
7	93.8	93.8	94.3	94.3
8	95.9	95.8	95.9	95.9
9	95.5	95.5	95.5	95.6
10	95.3	95,3	95.8	95,7
11	95,4	95,2	94,9	95
12	94.9	95	95,9	96
13	95.6	95,5	95	95,2

3.3. Liệu xạ lên tim và phổi

Thống kê cho thấy liệu xạ lên tim giảm đáng kể khi lập kế hoạch với kỹ thuật hít sâu nín thở so với kỹ thuật thở tự do. Các giá trị liệu xạ lên tim đều giảm đáng kể khi so với xạ trị thở tự do bao gồm liều trung bình, liều tối đa. Thể tích tim nhận liều 5Gy, 8Gy cũng giảm có ý nghĩa khi xạ trị bằng kỹ thuật hít

sâu nín thở (bảng 3). Liệu xạ lên phổi cùng bên (phổi trái) và phổi đối bên cũng giảm khi xạ trị bằng kỹ thuật hít sâu nín thở tuy nhiên khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Chỉ số V5Gy khác biệt giữa hai kỹ thuật xạ trị có ý nghĩa thống kê với cả phổi cùng bên và đối bên.

Bảng 3. Liệu xạ lên tim, phổi và vú phải

	FB (mean)	DIBH (mean)	P value
Tim			
V5Gy	30,7%	14,8	< 0.001
V8Gy	23.8%	10,3	< 0.001
D5%	2426cGy	1126cGy	< 0.001
Dmean	708cGy	403cGy	< 0.001
Dmax	4616cGy	3450cGy	< 0,001
Phổi trái			
V5Gy	58,2%	50,7%	0.01
V8Gy	45%	42%	0.06
V16Gy	26,3%	23,8%	0.06
Dmean	1216cGy	1091cGy	0.08
Dmax	4910cGy	4791cGy	0.08
Phổi phải			
V5Gy	16,7%	13%	0.01
Dmean	293cGy	242cGy	0.06
Dmax	1727cGy	1616cGy	0.07
Vú phải			
Dmean	286,5cGy	299cGy	0.23
Dmax	1374cGy	1378cGy	0.25

IV. BÀN LUẬN

Đã có một số nghiên cứu về các bệnh lý tim mạch gây ra do xạ trị ở bệnh nhân ung thư vú. Nghiên cứu của tác giả Darby[3] đã chứng minh liều xạ tác động lên tim làm tăng nguy cơ bệnh lý thiếu máu, bệnh lý mạch vành của tim. Tác động này xuất hiện khoảng vài năm sau xạ và kéo dài đến 20 năm sau đó. Theo tác giả Van den Bogaard[4] nguy cơ tích lũy bệnh lý mạch vành tăng thêm 16,5% với mỗi Gy liều trung bình tim nhận được. Do đó một số kỹ thuật đã được áp dụng nhằm mục đích giảm liều xạ vào tim từ đó làm giảm nguy cơ bệnh lý tim mạch cho bệnh nhân về sau.

Báo cáo của chúng tôi là báo cáo loạt ca đánh giá liều xạ lên tim và một số cơ quan lành quan trọng khác so sánh giữa 2 kỹ thuật xạ trị thở tự do và kiểm soát nhịp thở (DIBH). Báo cáo này mô tả trên 14 bệnh nhân, kết quả cho thấy khi xạ trị bằng kỹ thuật xạ trị hít sâu nín thở làm tăng thể tích phổi và giảm thể tích tim đáng kể, đẩy tim ra khỏi trường chiếu xạ, từ đó làm giảm liều xạ đáng kể tim.

Tác giả Kwa và cộng sự[5], năm 1998 cũng đã ghi nhận viêm phổi do xạ và liều xạ đến phổi. Tỷ lệ viêm phổi do xạ tăng lên khi liều trung bình đến phổi tăng. Do đó liều trung bình lên phổi được coi là một yếu tố tiên đoán nguy cơ viêm phổi do xạ. Trong tổng kết của chúng tôi liều xạ trung bình phổi nhận được có giảm nhưng không có ý nghĩa

khi so sánh xạ trị bằng kỹ thuật hít sâu nín thở so với kỹ thuật thở tự do.

Theo tổng kết của tác giả Kaplisky[6] liều xạ trung bình lên tim cũng giảm đáng kể trong nghiên cứu của mình là 2,91Gy với kỹ thuật thở tự do so với 2,36Gy với kỹ thuật hít sâu nín thở. Tuy nhiên liều xạ lên phổi cùng bên và đối bên cũng không có sự khác biệt giữa hai kỹ thuật.

Một phân tích hậu kiểm gồm nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của kỹ thuật xạ trị DIBH so với xạ trị thở tự do của nhóm tác giả Lu và cộng sự[7] cũng cho kết quả tương tự, khi xạ trị bằng kỹ thuật DIBH không giúp làm giảm liều xạ lên vú đối bên tuy nhiên giúp giảm liều xạ lên tim bao gồm cả liều trung bình lẫn liều tối đa.

Kỹ thuật xạ trị hít sâu nín thở sử dụng hệ thống RPM (kiểm soát vị trí bệnh nhân theo thời gian thực) là kỹ thuật đơn giản, giới các phương tiện ít xâm lấn và gây khó chịu cho bệnh nhân. Đây cũng là kỹ thuật dễ hướng dẫn cho bệnh nhân, và giúp bệnh nhân hợp tác tốt khi điều trị. Trong thực tế, tất cả các ca được thực hiện kỹ thuật này tại trung tâm chúng tôi đều thành công.

V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân xạ trị ung thư vú trái với kỹ thuật hít sâu nín thở DIBH, liều xạ giảm đáng kể lên tim so với kỹ thuật xạ trị thở tự do. Đây cũng là kỹ thuật không xâm lấn, dễ hướng dẫn cho bệnh nhân, tái lập dễ dàng khi điều trị. Việc giảm liều xạ lên tim sẽ giúp giảm nguy cơ độc tính tim, giảm các biến cố về tim mạch về sau cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Clarke M, Collins R, Darby S, et al.** Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials. *Lancet* (2005) 366(9503):2087–106.
2. **White J, Tai, Arthur, D et al;** Radiation Therapy Oncology Group. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions.
3. **[Available from: <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=vzJFhPaBipE%3d&tabid=236>].**
4. **Darby SC, Ewertz M, McGale P et al.** Risk of Ischemic Heart Disease in Women After Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* (2013) 368(11):987–98.
5. **Van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, et al.** Validation and Modification of a Prediction Model for Acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol* (2017) 35(11):1171–1178.
6. **Kwa SLS, Lebesque JV, Theuws JCM et al.** Radiation Pneumonitis as a Function of Mean Lung Dose: An Analysis of Pooled Data of 540 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1998) 42(1):1–9.
7. **Anna Kaplinsky MD1,2, Vera Pyatigorskaya MA.** RPM Inspiration Gating: Improving Radiotherapy for Left Breast Cancer Patients with Anterior Heart Position. *Israel Medical Association Journal* (2018) 20: 548-552.
8. **Yongkai lu, Di Yang et al.** Comparison of Deep Inspiration Breath Hold Versus Free Breathing in Radiotherapy for Left Sided Breast Cancer. *Front. Oncol.*, 21 April 2022.
9. **Tony Mathew, Michael Chao et al.** Consistency of ESTRO and RTOG contouring guidelines for target volume delineation in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;7(5):133–140.

XẠ TRỊ ĐÁP ỨNG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIẾN XA DƯỚI HƯỚNG DẪN MRI BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ ÁP SÁT SUẤT LIỀU CAO TRONG HỐC PHỐI HỢP XUYỀN MÔ

Trần Thị Thanh¹, Nguyễn Hồng Long², Nguyễn Thế Hiên³,
Nguyễn Thị Hằng⁴, Nguyễn Thị Mai Hương⁵

TÓM TẮT

Xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn hình ảnh MRI trở thành một phương pháp điều trị chuẩn cho xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung tiến xa tại chỗ tại vùng, trong đó những bệnh nhân bước còn xâm lấn chu cung, bàng quang hoặc trực tràng cần phải được kết hợp xạ trị trong hốc kết hợp xuyên mô mới có thể đủ liều cho mô bước mà vẫn đảm bảo liều mô lành trong giới hạn cho phép.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 32/63 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng được hóa xạ trị ngoài triệt để với áp dụng xạ trị áp sát bằng kỹ thuật này từ tháng 04/2019 – 04/2020.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân cần kỹ thuật xạ trị áp sát phối hợp trong hốc và xuyên mô là 50,7%. Liều EQD2 của D90 HR-CTV trung bình $90,1 \pm 17,8\text{Gy}$; D2cc bàng quang: $83,8 \pm 7,9\text{Gy}$; D2cc trực tràng $65,1 \pm 6,3\text{Gy}$; D2cc sigma $69,4 \pm 7,3\text{Gy}$. Trung bình thời gian theo dõi 28,9 tháng. Sống còn toàn bộ 1 năm là 96,8%, 2 năm là 90,3%, 3 năm là 80,2%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ là 93,8%.

Kết luận: Xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn hình ảnh MRI trở thành một phương pháp điều trị chuẩn cho xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung tiến xa tại chỗ tại vùng giúp tăng kiểm soát bệnh tại chỗ, tăng sống còn mà không tăng biến chứng điều trị.

SUMMARY

MRI-GUIDED ADAPTIVE COMBINED INTERSTITIAL/ INTRACAVITARY HIGH-DOSE RATE BRACHYTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

MRI-guided adaptive high-dose rate brachytherapy (HDR) has become the standard of care for patients with locally advanced cervical cancer. Those patients with parametrial invasion or bladder or rectum invasion need combined interstitial/intracavitary brachytherapy for an adequate dose to the tumor without increasing the rectum and bladder doses.

Subjects and methods: 32/63 patients with advanced cervical cancer at Danang Oncology

¹Bác sĩ khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

²BSCKII. Nguyên Phó Giám đốc; Nguyên Trưởng khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

³BSCKII. Phó Trưởng khoa Xạ trị phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

⁴ThS.BS. Trưởng khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

⁵KS. Khoa Kỹ thuật phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh

Email: thanhtran.utdn@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Hospital received concurrent radiochemotherapy and HDR from 04/2019 to 04/2020.

Results: The proportion of patients who needed combined interstitial/intracavitary brachytherapy was 50.7%. The average EQD2 of D90 of HR-CTV was $90.1 \pm 17.8\text{Gy}$; D2cc of bladder: $83.8 \pm 7.9\text{Gy}$; D2cc of rectum: $65.1 \pm 6.3\text{Gy}$; D2cc of sigma: $69.4 \pm 7.3\text{Gy}$. The mean follow-up time was 28.9 months. 1-year overall survival was 96.8%, 2 years was 90.3%, 3 years was 80.2%. The local disease control rate is 93.8%.

Conclusion: MRI-guided adaptive combined interstitial/intracavitary high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer helps increase the local control of the disease and overall survival without increasing treatment complications.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn hình ảnh trở thành phương thức xạ trị áp sát chuẩn cho ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển. Hình ảnh MRI cho phép phân biệt mô bướu và mô lành tốt hơn hình ảnh CT. Những khuyến cáo của nhóm Xạ trị phụ khoa Châu Âu - Hiệp hội xạ trị Châu Âu (GYN GEC ESTRO) và Hiệp hội xạ trị trong của Mỹ đã xuất bản đưa ra tiếng nói chung trên toàn thế giới về việc xác định thể tích đích và liều xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D[5][6][7][8]. Những kết quả từ nhóm Đại học Vienna đã chứng minh để có hiệu quả kiểm soát tại chỗ, liều tối thiểu tại HR-CTV phải $\geq 87\text{Gy}$ [1][11][12][13]. Xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI đã giúp các chuyên gia nhận ra những hạn chế của những bộ áp xạ trị trong hốc truyền thống và giúp phát triển những bộ áp mới như bộ áp Vienna (tandem-ring) và bộ áp Utrecht (tandem - ovoid) để thực hiện xạ áp sát dưới hướng dẫn

của hình ảnh MRI. Nhờ sự ra đời của các bộ áp mới này, xạ trị trong hốc được kết hợp với xạ trị xuyên mô cải thiện thiện được các chỉ số về liều lượng của khối bướu và các cơ quan lành. Nếu không phối hợp xạ xuyên mô với trong hốc thì rất khó để phân bố đủ liều cho HR-CTV bằng các bộ áp quy ước vì hạn chế trong kỹ thuật kiểm soát liều lên mô lành bên cạnh, vì vậy, nếu có phối hợp xuyên mô vào những vị trí còn bướu thì có thể đưa liều HR-CTV $\geq 85 - 87\text{Gy}$ mà liều mô lành vẫn trong giới hạn cho phép[2][3].

Hiện nay, hình ảnh hướng dẫn tiêu chuẩn của kỹ thuật xạ trị áp sát trong hốc kết hợp xuyên mô là MRI và khuyến cáo nên chụp MRI đánh giá trước khi xạ áp sát 2 - 3 ngày, việc này rất cần cho việc Bác sĩ xạ trị xác định mức độ xâm lấn chu cung, vị trí và độ sâu của kim cần xuyên cũng như vị trí những cơ quan quan trọng cần tránh[4][5]. Nghiên cứu của nhóm Vienna khuyến cáo xạ trị áp sát dưới hướng dẫn của ảnh MRI có thể được sử dụng trong lần xạ đầu tiên và xạ trị áp sát dưới hướng dẫn của CT có thể áp dụng cho những buổi xạ sau trong những trường hợp bướu còn nhỏ và chỉ có xâm lấn chu cung tối thiểu. Những trường hợp thể tích bướu lớn thì nên dùng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI trong hốc phối hợp xuyên mô trong tất cả các lần xạ. Trong nghiên cứu này chúng tôi tổng kết lại 32 bệnh nhân được xạ trị đáp ứng dưới hướng dẫn MRI bằng kỹ thuật xạ trị trong hốc kết hợp xuyên mô sử dụng bộ áp Utrecht từ tháng 04/2019 - 04/2020 nhằm đưa ra những kết quả điều trị, biến chứng, sống còn của nhóm bệnh nhân trong giai đoạn đầu triển khai kỹ thuật này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 32 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB - IVA được điều trị hóa

xạ đồng thời triệt để tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 04/2019 – 04/ 2020 đã có chẩn đoán là carcinoma tế bào gai hay carcinoma tuyến mà sau hóa xạ trị ngoài, được đánh giá MRI và khám lâm sàng trước xạ áp sát thấy bướu và vùng xám còn lại lớn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca.

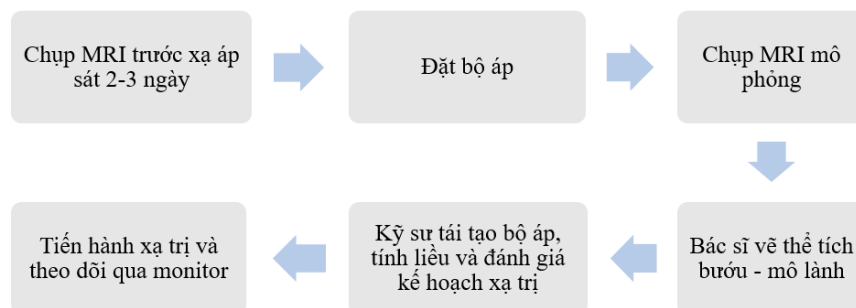
2.2.1. Chẩn đoán: Chẩn đoán bằng bệnh sử và khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, huyết học, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh CT, MRI, xạ hình xương. Nội soi bàng quang, trực tràng khi có nghi ngờ xâm lấn, chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh.

2.2.2. Điều trị: Bệnh nhân được điều trị xạ trị ngoài toàn phần vùng chậu tổng liều

45Gy/ 25 phân liều bằng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, hóa trị Cisplatin 40mg/m² da hàng tuần. Do điều kiện máy xạ hạn chế chúng tôi chưa thực hiện được xạ trị ngoài với kỹ thuật IMRT thường quy nên chúng tôi chọn lựa kỹ thuật xạ trị triệt để theo protocol Embrace I (xạ trị ngoài 3D-CRT phối hợp xạ áp sát đáp ứng bằng MRI). Bệnh nhân có di căn hạch được nâng liều vào hạch đại thể thêm từ 5,4 - 14,4Gy/3 - 8 phân liều vào tuần tiếp theo bằng kỹ thuật 3D-CRT. Sau đó, bệnh nhân được xạ trị áp sát suất liều cao dưới hướng dẫn của MRI phân liều 7Gy x 4 phân liều, 2 lần 1 tuần.



1.1.3. Quy trình xạ trị áp sát



Vẽ thể tích đích: Bác sĩ vẽ thể tích bướu và mô lành trên hình ảnh xung T2 được xác định theo khuyến cáo của ICRU 89 bao gồm: GTVres, HR-CTV (high risk CTV), IR-CTV (intermediate risk CTV), cơ quan lành gồm bàng quang, trực tràng, đại tràng Sigma và ruột non được vẽ bao gồm toàn bộ cơ quan đó.

Đánh giá kế hoạch điều trị áp sát: Tiêu chuẩn đánh giá:

Liều mô bướu: D90 của HR-CTV đạt liều chỉ định với EQD2 $\geq$ 85Gy (Tổng liều của xạ trị ngoài và xạ trị trong).

Liều mô lành: D2cc bàng quang < 90Gy, D2cc trực tràng và sigma < 75Gy.

2.2.3. Theo dõi: Sau khi xuất viện, bệnh nhân sẽ được hẹn tái khám định kỳ tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng sau 1 tháng; sau đó bệnh nhân được chỉ định chụp MRI vùng chậu đánh giá đáp ứng tại thời điểm 3 tháng,

sau đó tái khám mỗi 3 tháng trong vòng 3 năm đầu; mỗi 6 tháng năm thứ 4 - 5. Sau đó mỗi năm 1 lần.

2.3. Tiêu chuẩn đánh giá

Đánh giá liều mô bướu và mô lành, sự đáp ứng của bướu qua các lần xạ trị áp sát cũng như sống còn toàn bộ, tái phát tại chỗ, di căn xa, biến chứng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 04/2019 – tháng 04/2020 chúng tôi có tổng cộng 63 bệnh nhân ung thư cổ tử cung xạ trị triệt để đơn thuần, trong đó có 32 bệnh nhân được xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong hốc phổi hợp xuyên mô, chiếm tỉ lệ 50,7%.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 58,5 tuổi, thấp nhất là 32 tuổi, cao nhất là 81 tuổi.

Kích thước bướu trung bình lúc khám lâm sàng là $4,2 \pm 1,2\text{cm}$ ($2,6 - 7,3\text{cm}$), trong khi kích thước bướu lớn nhất đo được trên MRI trung bình là $4,6 \pm 1,7\text{cm}$, Thể tích bướu trung bình trên MRI là $66,5 \pm 51,5\text{cm}^3$, trung vị: $48,1\text{cm}^3$, thể tích bướu lớn nhất là

$220,0\text{cm}^3$, nhỏ nhất là $8,7\text{cm}^3$.

Giai đoạn: Đa số là giai đoạn trễ: 1 ca giai đoạn IB3 (3,1%), 6 ca giai đoạn IIB (18,8%), 5 ca giai đoạn IIIB (15,6%), 17 ca giai đoạn IIIC1 (53,1%) và 3 ca giai đoạn IVA (9,4%).

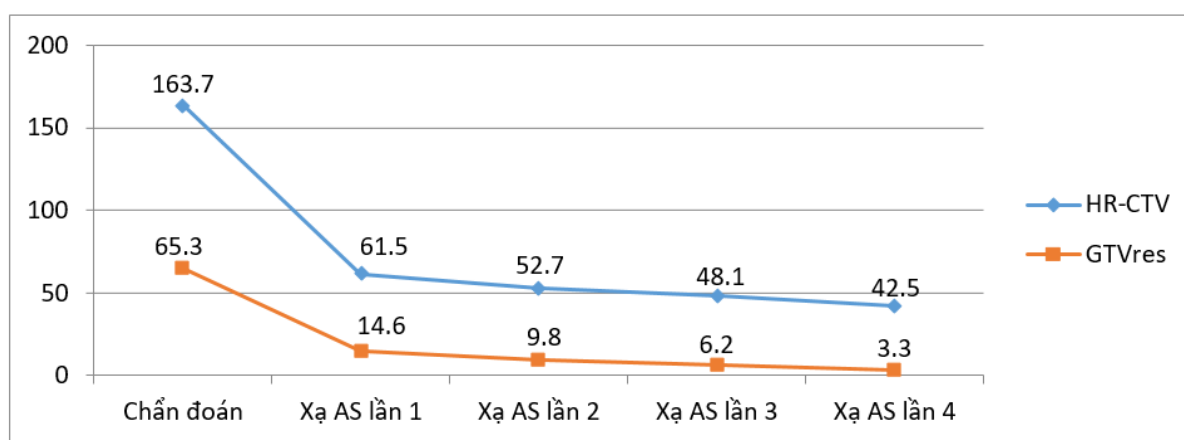
Trong 32 bệnh nhân thì có 29 bệnh nhân có giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào gai, chiếm 90,6%, 03 bệnh nhân carcinoma tuyến, chiếm 9,4%.

Tất cả bệnh nhân đều xạ trị ngoài vùng chậu 45 Gy/25 lần; boost hạch đại thể lên 50,4Gy có 6 ca (18,8%), 54Gy có 6 ca (18,8%) và 59,4Gy có 15 ca (46,9%). 28 ca được hóa trị đồng thời đủ 4 - 5 chu kỳ (87,5%), 03 ca không hóa trị (9,4%), 1 ca hóa trị dưới 3 chu kỳ (3,1%).

Tổng thời gian điều trị: trung bình: $55,2 \pm 8,1$ ngày, thấp nhất là 46 ngày, lâu nhất là 78 ngày, dưới 7 tuần có 13 ca (40,6%), 7 - 8 tuần có 13 ca (40,6%), trên 8 tuần có 6 ca (18,8%).

3.2. Thể tích bướu, liều xạ mô bướu và mô lành khi xạ áp sát

3.2.1. Thể tích GTVres và HR-CTV qua các lần xạ trị



Biểu đồ 1. Thay đổi thể tích xạ GTVres và HR-CTV

Thể tích GTV ban đầu trung bình 65,3cc, đến lúc xạ áp sát lần 1 giảm còn 14,6cc, và giảm dần qua các lần xạ trị áp sát. Thể tích HR-CTV cũng giảm qua các lần xạ áp sát.

3.2.2. Số kim xuyên mô

Phần lớn bệnh nhân được phối hợp xuyên mô 4 - 6 kim, có 23 ca, chiếm 76,7%, 01 bệnh nhân xuyên kim ít nhất là 3 kim, nhiều nhất là 11 kim.

Bảng 1. Số kim xuyên mô

Số kim xuyên	Số ca (n)	Tỉ lệ %
Dưới 3	1	3,3
4 - 6	23	76,7
Trên 6 kim	6	20
Tổng	30	100,0

Độ sâu kim tính từ bề mặt ovoid: Trung bình 3.6cm, ngắn nhất là 2,5cm, dài nhất 5cm.



Hình 1. Ca minh họa xạ trị áp sát trong hốc phối hợp xuyên mô dưới hướng dẫn MRI

3.2.3. Liệu mô bướu và mô lành

Bảng 2. Liệu mô bướu (liều EQD2 với $\alpha/\beta = 10$)

Liều EQD2 với $\alpha/\beta = 10(\text{Gy})$	D98GTV	D50CTV	D90CTV	D98CTV
	103,5 $\pm$ 26,2	126,5 $\pm$ 9,7	90,1 $\pm$ 17,8	80,0 $\pm$ 3,6

Bảng 3. Liệu mô lành (tính liều EQD2 với $\alpha/\beta = 3$)

Liều mô lành với EQD2 với $\alpha/\beta = 3(\text{Gy})$	D0,1cc_ Bàng quang	D2cc_ Bàng quang	D0,1cc_ Trực tràng	D2cc_ Trực tràng	D0,1cc_ Sigma	D2cc_ Sigma
	102,7 $\pm$ 14,7	83,8 $\pm$ 7,9	80,2 $\pm$ 11,5	65,1 $\pm$ 6,3	87,5 $\pm$ 14,7	69,4 $\pm$ 7,3

Liều điểm âm đạo PIBS: $55,1 \pm 13,2\text{Gy}$; PIBS + 2cm là $124,4 \pm 8,8\text{Gy}$; PIBS – 2cm là $47,2 \pm 13,2\text{Gy}$.

3.2.4. Liều điểm A, thời gian nguồn trên kim xuyên và chỉ số TRAK

Liều trung bình điểm A: $151,4 \pm 8,3\text{Gy}$.

Tỉ lệ thời gian xạ trị trên kim xuyên mô so với tổng thời gian xạ áp sát: trung bình là $28,3 \pm 14,6\%$.

Chỉ số TRAK trung bình là $0,44 \pm 0,1$. Chỉ số TRAK lớn gấp trong 2 bệnh nhân có

thể tích HR-CTV trên 120cc, còn lại đa số dao động từ 0,4 – 0,45.

3.3. Đáp ứng điều trị, biến chứng và tái phát

3.3.1. Đáp ứng sau điều trị

Sau xạ trị ngoài, trong nhóm nghiên cứu chỉ có 4 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn chiếm 13,3%, còn lại 28 bệnh nhân, chiếm 87,5% đạt đáp ứng một phần, tuy nhiên sau xạ trị tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn lên 21 bệnh nhân, chiếm 65,6%.

Bảng 4. Đáp ứng của bướu sau xạ trị

Đáp ứng	Hoàn toàn	Một phần	Tổng
Đáp ứng sau xạ ngoài	4 (13,3%)	28 (87,5%)	32 (100%)
Đáp ứng sau xạ áp sát	21 (65,6%)	11 (36,7%)	32 (100%)
Đáp ứng sau xạ 3 tháng	29 (90,6%)	3 (9,4%)	(100%)

3.3.2. Biến chứng

a. Biến chứng sớm

Có 18 bệnh nhân giảm hồng cầu độ 1 - 2 (56,2%), 9 ca giảm bạch cầu độ 1 - 2 (28,2%), 3 ca giảm bạch cầu độ 3 (9,4%), 8 ca giảm tiểu cầu độ 1-2 (25%), 2 ca giảm tiểu cầu độ 3 (6,3%). Không có trường hợp nào suy gan, suy thận.

b. Biến chứng muộn

Viêm bàng quang xuất huyết độ 1 - 2 có 2 ca (6,3%), viêm trực tràng xuất huyết độ 1 có 2 ca (6,3%), độ 2 - 4 có 9 ca (28,1%). Có 1 ca giai đoạn IVA bị xơ hẹp tắc đại tràng sigma sau 3 năm được phẫu thuật làm hậu môn nhân tạo.

Khi phân tích đơn biến đa biến các yếu tố liên quan đến tăng biến chứng viêm trực tràng – đại tràng sigma xuất huyết như boost hạch đại thể trong xạ ngoài trên 54Gy, D01cc trực tràng, sigma, D2cc trực tràng, sigma thì

chỉ có yếu tố D2cc trực tràng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p = 0.012$.

3.3.3. Tái phát – Di căn – Sống còn

a. Thời gian theo dõi

Tính đến 15/09/2022, trung bình thời gian theo dõi là $28,9 \pm 9$ tháng, ngắn nhất là 5 tháng, lâu nhất là 43 tháng.

b. Tái phát – di căn

Tái phát tại chỗ: 2 ca (chiếm 6,3%): Một ca có kích thước lớn nhất trên MRI lúc chẩn đoán là 8,6cm (thể tích bướu lúc chẩn đoán là 182cc – thể tích HR-CTV lúc xạ áp sát là 65,4cc) và liều EQD2 của D90 HR-CTV được 83,2Gy và một ca có kích thước lớn nhất trên MRI lúc chẩn đoán là 7cm (thể tích bướu lúc chẩn đoán 140cc – thể tích HR-CTV lúc xạ áp sát là 98,5cc) và liều EQD2 của D90 HR-CTV được 86Gy.

Trong nhóm có 3 bệnh nhân di căn xa chiếm 12,5%; hai ca giai đoạn IIIB, một ca giai đoạn IIIC1.

Bảng 5. Thông tin cuối bệnh nhân

Kết cục	Số ca (n)	Tỉ lệ (%)
Còn sống không bệnh	24	75,0
Mất dấu	3	9,4
Tử vong	5	15,6
Tổng	32	100,0

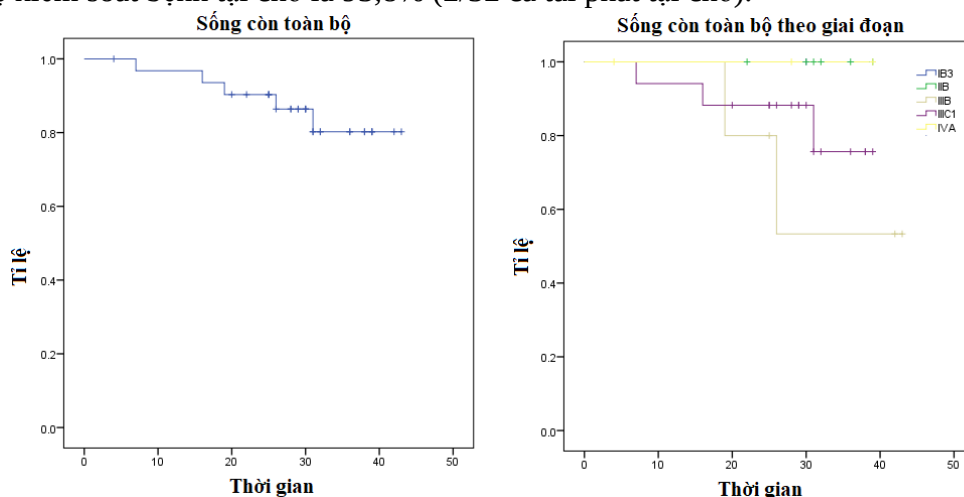
c. Sống còn

Thời gian sống trung bình: $38,8 \pm 1,8$ tháng.

Sống còn toàn bộ 1 năm là 96,8%, 2 năm là 90,3%, 3 năm là 80,2%.

Sống còn toàn bộ 3 năm theo giai đoạn: IB3 và IIB: 100%, IIIB: 53,3%, IIIC1: 75,6%, IVA (100%).

Tỉ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ là 93,8% (2/32 ca tái phát tại chỗ).

**Biểu đồ 2. Sống còn toàn bộ****IV. BÀN LUẬN**

Trong thời gian từ tháng 4/2019 – tháng 4/2020 chúng tôi có tổng cộng 63 bệnh nhân ung thư cổ tử cung xạ trị triệt để đơn thuần, trong đó có 32 bệnh nhân được xạ trị ngoài và xạ trị áp sát trong hốc phổi hợp xuyên mô, chiếm tỉ lệ 50,7%. Theo nghiên cứu đa trung tâm EMBRACE, ½ số bệnh nhân được điều trị ở những trung tâm thực hiện không thường quy xạ trị áp sát trong hốc kết hợp xuyên mô (IC), ½ số bệnh nhân còn lại được điều trị ở những trung tâm thực hiện thường quy xạ trong hốc kết hợp xuyên mô (IC + IC/IS). Đối với bệnh nhân có thể tích HR-

CTV < 30cc, tỉ lệ xuyên mô ở trung tâm IC là 7% trong khi ở trung tâm IC+IC/IS tỉ lệ này lên đến 34%, đặc biệt thể tích HR-CTV > 30cc, tỉ lệ xuyên mô ở những trung tâm IC là 25% còn ở những trung tâm IC+IC/IS là 75%. Ở những trung tâm IC + IC/IS, 83% bệnh nhân đạt liều HR-CTV > 85Gy trong khi tỉ lệ này chỉ có 48% bệnh nhân ở những trung tâm IC. Hơn nữa, 24% bệnh nhân nhận liều trên 95Gy phần lớn là bệnh nhân có thể tích HR-CTV nhỏ và chỉ có ở những trung tâm có phối hợp xạ trong hốc kèm xuyên mô[11][12]. Chiến lược của nghiên cứu EMBRACE II là đặt mục tiêu áp dụng kỹ

thuật xạ trị trong hốc phổi hợp xuyên mô chiếm ít nhất 20% số ca ở mỗi trung tâm[13].

Mặc dù được điều trị hóa xạ trị ngoài đủ liều nhưng chỉ đáp ứng một phần sau xạ ngoài với thể tích GTVres còn lại sau xạ ngoài trên MRI xạ áp sát lần 1 là $14,6 \pm 15,9$, thể tích HR-CTV tại thời điểm xạ trị áp sát là $61,5 \pm 28,8$. Trong nghiên cứu Embrace, thể tích bướu HR-CTV tại thời điểm xạ trị áp sát giai đoạn IIB là 32 (13 - 100)cc và giai đoạn IIIB là 41 (17 - 128)cc[11]. Thể tích HR-CTV trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với nghiên cứu Embrace. Vì thể tích HR-CTV cao nên việc phối hợp xạ trị trong hốc kết hợp xuyên mô là cực kỳ cần thiết nhằm phủ đủ liều xạ vào mô bướu mà liều mô lành vẫn trong giới hạn cho phép. Nhờ sự tương phản tốt của hình ảnh MRI giúp nhận diện rõ bướu, vùng xám và mô xung quanh nên lúc vẽ thể tích chúng tôi nhận thấy kích thước GTVres và HR-CTV giảm đi qua các lần xạ trị. Điều này chứng tỏ bướu đáp ứng rất nhanh và nếu chúng ta thực hiện xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI thì có thể thu nhỏ thể tích HR-CTV qua các lần xạ trị áp sát hay còn gọi là xạ trị đáp ứng dưới hướng dẫn hình ảnh nhằm giảm được liều mô lành tốt hơn.

Liều xạ mô bướu và mô lành

Theo hướng dẫn thực hành mới nhất của EMBRACE II, để đạt mục đích kiểm soát liều tại chỗ thì liều EQD2 của D98 GTVres > 95Gy, D90 HR-CTV > 90 - 95Gy, D98 HR-CTV > 75Gy, D98 IR-CTV > 60Gy trong khi để đảm bảo liều mô lành D2cc bằng quang < 80Gy (tiêu chuẩn cũ dưới 90Gy), D2cc trực tràng < 65Gy và sigma < 70Gy (tiêu chuẩn cũ < 75Gy), điểm trực tràng < 65Gy[11][12]. Theo Mazeron và cộng sự (2016), để đạt được kiểm soát bướu tại chỗ trên 90% thì liều D90 của HR-CTV phải đạt > 71,5Gy đối

với bướu giai đoạn IB - IIA, > 89,7Gy đối với bướu giai đoạn IIB, > 97Gy đối với bướu giai đoạn III - IVA. Nếu dựa vào thể tích bướu HR-CTV, nếu thể tích < 30cm³ thì liều D90 HR-CTV ít nhất phải đạt 73,9Gy, còn nếu thể tích HR-CTV $\geq 30\text{cm}^3$ thì liều D90 HR-CTV phải đạt 92Gy[15].

Liều trung bình điểm A: $151,4 \pm 8,3\text{Gy}$. Theo nghiên cứu Embrace, giá trị của điểm A không có ý nghĩa khi kim xuyên mô đi qua hay sát ngay điểm A. Liều điểm A chỉ có giá trị như giới hạn an toàn trong kiểm soát thiếu liều 1 số trường hợp cụ thể.

Chỉ số TRAK trung bình là $0,44 \pm 0,1$. Chỉ số TRAK lớn gấp trong 2 bệnh nhân có thể tích HR-CTV trên 120cc, còn lại đa số dao động từ 0,4 - 0,45. Do còn nhiều hạn chế trong kỹ thuật tối ưu hóa nên chỉ số TRAK của chúng tôi còn cao hơn so với thông số TRAK của nghiên cứu Embrace II (nhỏ hơn 0.35).

Phân tích biến chứng viêm trực tràng xuất huyết, tác giả Tanderup và cộng sự (2016) đã đưa ra mối tương quan giữa liều xạ D2cc trực tràng và tỉ lệ biến chứng viêm trực tràng xuất huyết độ 2 - 4, nếu D2cc trực tràng < 65Gy thì tỉ lệ biến chứng này là 5 - 10%, nếu liều D2cc trực tràng > 65Gy thì tỉ lệ này là 15 - 25%[12]. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, trung bình liều D2cc trực tràng là 65,1Gy, nhưng tỉ lệ viêm trực tràng xuất huyết độ 2 trở lên trong nhóm của chúng tôi có 9 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 28,1%. Trong đó, tỉ lệ viêm trực tràng xuất huyết độ 2 - 4 ở nhóm bệnh nhân có D2cc trực tràng dưới 65Gy là 23,5%, nhóm D2cc trực tràng trên 65Gy là 62,5%. Số liệu trong nhóm nghiên cứu này của chúng tôi có tỉ lệ biến chứng cao hơn. Điều này có thể lý giải do kỹ thuật boost hạch bằng phương pháp 3D-CRT. Theo nghiên cứu Embrace, tỷ lệ biến

chứng bằng quang trực tràng giảm hơn 50% với kỹ thuật xạ ngoài IMRT phối hợp áp sát dưới hướng dẫn MRI.

Sống còn – tái phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian theo dõi trung bình $28,9 \pm 9$ tháng, ngắn nhất là 5 tháng, lâu nhất là 43 tháng. Trong nhóm nghiên cứu, mất dấu 3 bệnh nhân, 5 bệnh nhân tử vong, 4 bệnh nhân tử vong do ung thư cổ tử cung tiến triển, 1 bệnh nhân tử vong do ung thư tuyến giáp kèm theo không liên quan đến ung thư cổ tử cung, có 2 bệnh nhân tái phát tại chỗ, 03 bệnh nhân di căn xa. Thời gian sống trung bình: $38,8 \pm 1,8$ tháng; sống còn toàn bộ 1 năm là 96,8%, 2 năm là 90,3%, 3 năm là 80,2%; Sống còn toàn bộ 3 năm theo giai đoạn: IB3 và IIB: 100%, IIIB: 53,3%, IIIC1: 75,6%, IVA (100%); Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, sống còn giai đoạn IIIB thấp hơn IIIC1 có thể do số ca giai đoạn IIIB trong nhóm nghiên cứu ít hơn. Hơn nữa, nhóm IIIC1 có tỉ lệ sống còn cao có thể nhờ vào việc xạ boost hạch đại thể và

kết hợp xạ trong hốc với xuyên mô giúp tăng kiểm soát bướu và hạch. Tỉ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ là 93,8% (2/32 ca tái phát tại chỗ). Hai trường hợp tái phát tại chỗ này có bướu ban đầu lớn: một ca có kích thước lớn nhất trên MRI lúc chẩn đoán là 8,6cm (thể tích bướu lúc chẩn đoán 182cc – thể tích HR-CTV lúc xạ áp sát là 65,4cc) và liều EQD2 của D90 HR-CTV được 83,2Gy và một ca có kích thước lớn nhất trên MRI lúc chẩn đoán là 7cm (thể tích bướu lúc chẩn đoán 140cc – thể tích HR-CTV lúc xạ áp sát là 98,5cc) và liều EQD2 của D90 HR-CTV được 86Gy. Theo các nghiên cứu phân tích về liều xạ và tỉ lệ kiểm soát tại chỗ, thì với những ca có thể tích lớn trên 30cc, liều xạ EQD2 của D90 HR-CTV cần đạt trên 90 – 95Gy mới có thể đạt được tỉ lệ kiểm soát tại chỗ trên 90%.

So sánh tỉ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ với các nghiên cứu trên thế giới cũng sử dụng kỹ thuật xạ trị áp sát trong hốc phối hợp với xuyên mô dưới hướng dẫn MRI.

Bảng 6. So sánh tỉ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ

Tác giả	N	EQD2 D90 HR-CTV (Gy)	Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ
Potter 2011	156	93	97%
Mahantshetty 2012	24	71	21/24
Tharavichitkul 2013	47	93	98%
Rikjmans 2014	83	81	93%
Tiwari	151	78,9	88,7%
Chúng tôi	32	90,1	93,8%

Georg và cộng sự của Đại học Vienna đã công bố những kinh nghiệm đầu tiên về xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh MRI trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB - IVA. Thời gian theo dõi trung bình là 51 tháng, tỉ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ đạt được 95% (134/141 bệnh nhân), những yếu tố tiên lượng xấu đối với sự kiểm soát bệnh tại chỗ là bướu lớn (> 5cm) bao gồm tại thời điểm

chẩn đoán và thời điểm xạ trị trong (tái phát tại chỗ là 35%), tuy nhiên sự thoái triển của bướu sau hóa xạ ngoài vùng chậu dưới 5cm là 1 yếu tố tiên lượng tốt với tỉ lệ tái phát tại chỗ là 10,9%[9][10].

Rút ngắn tổng thời gian điều trị (OTT) tính từ ngày bệnh nhân vào xạ trị ngoài đến lúc kết thúc xạ trị áp sát trong ung thư cổ tử cung dưới 50 ngày là rất quan trọng. Dựa

trên những phân tích từ nghiên cứu Retro-EMBRACE, nếu tăng tổng thời gian điều trị 1 tuần thì liều EQD2 của HR-CTV giảm 5Gy[13]. Tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng chúng tôi áp dụng cho tất cả bệnh nhân xạ trị ung thư cổ tử cung cố gắng dưới 7 tuần. Trong nhóm bệnh nhân này, tổng thời gian điều trị trung bình là $55,2 \pm 8,1$ ngày. Bệnh nhân có tổng thời gian xạ trị ngắn nhất là 46 ngày, bệnh nhân xạ trị dài nhất là 78 ngày do lớn tuổi. Tổng thời gian xạ trị dưới 7 tuần có 13 ca (40,6%), 7 - 8 tuần có 13 ca (40,6%), trên 8 tuần có 6 ca (18,8%).

V. KẾT LUẬN

Phát triển xạ trị áp sát đáp ứng dưới hướng dẫn MRI kết hợp trong hốc và xuyên mô trong ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển là rất cần thiết giúp tăng đủ liều vào mô bướu nhằm tăng kiểm soát tại chỗ tốt và tăng sống còn và kiểm soát liều mô lành trong giới hạn cho phép. Nhận định ban đầu của chúng tôi cho thấy kỹ thuật này phức tạp đòi hỏi sự đồng bộ về đào tạo huấn luyện một cách bài bản có hệ thống cũng như tính sẵn sàng của trang thiết bị tại chỗ. Với kinh nghiệm hiện có của thế giới, khi thuận thực chúng ta có thể nâng tỷ lệ sống còn không bệnh lên trên 90 - 95% cho hầu hết các giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng. Theo UN, WHO, GEC-ESTRO, IAEA hiện nay xạ trị áp sát có phối hợp xuyên mô là tiêu chuẩn vàng bắt buộc phải có trong kỹ thuật xạ trị ung thư cổ tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S et al**, (2009), Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009; 93: 311-315.
2. **Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC et al**, (2011), Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011; 100: 116-123.
3. **Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al**, (2007), Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 148-155.
4. **Dimopoulos JC, Schard G, Berger D et al**, (2006), Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, pathoanatomic structures, and organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1380-1388.
5. **Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K et al**, (2012), Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012; 103: 113-122.
6. **Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al**, (2005), Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-245.
7. **Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al**, (2006), Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume

- parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78:67–77.
8. **Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al**, Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010; 96:153–60.
 9. **Potter R, Dimopoulos J, Bachtary B, et al**, (2007), Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol.* 2007; 83(2):148-155.
 10. **Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al**, [2011], Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011; 100(1):116-123.
 11. **Nkiwane KS, Pötter R, Tanderup K, et al**, (2013), Single line source with and without vaginal loading and the impact on target coverage and organ at risk doses for cervix cancer Stages IB, II, and IIIB: treatment planning simulation in patients treated with MRI-guided adaptive brachytherapy in a multicentre study (EMBRACE). *Brachytherapy.* 2013 Jul-Aug; 12(4):317-23.
 12. **Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU et al**, (2016), Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016 Sep; 120(3):428-433.
 13. **Richard Pöttera, Kari Tanderup, Christian Kirisits et al**, (2018), The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018 Jan 11;9: 48-60.
 14. **Nomden CN, de Leeuw AA, Moerland MA et al**, (2012), Clinical use of theUtrecht applicator for combined intracavitary/interstitial brachytherapy treatment in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 15; 82(4):1424-30.
 15. **Renaud Mazon 1, Lars U Fokdal 2, Kathrin Kirchheiner et al**, (2016), Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016 Sep; 120(3):412-419.

VAI TRÒ CỦA FDG-PET/CT TRONG XẠ TRỊ LẬP THỂ ĐỊNH VỊ THÂN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN SỚM

Phạm Văn Luận¹, Nguyễn Đình Tiến¹, Lê Ngọc Hà²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá vai trò của FDG-PET/CT trong điều trị xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn sớm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc 32 BN UTPKTBN giai đoạn T1-T2aN0M0, u phổi ngoại vi, được SBRT, theo dõi và đánh giá từ tháng 01/2015 đến 11/2021. BN được chụp FDG-PET/CT trước điều trị và sau 3 tháng điều trị. Đánh giá mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước điều trị và tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm.

Kết quả: Giá trị SUVmax trung bình là 7,95. Tiêu chuẩn PERCIST giúp cải thiện tỉ lệ đáp ứng so với tiêu chuẩn RECIST, $p = 0,021$. BN có SUVmax < 5 đạt được kiểm soát tại chỗ 2 năm (80%) cao hơn so với BN có SUVmax ≥ 5 (29,6%), $p = 0,033$. Có 70% BN đạt kiểm soát bệnh tại thời điểm 3 tháng theo PERCIST 1.0 vẫn đạt kiểm soát tại chỗ tại thời điểm 1 năm, $p =$

0,044. Trung vị PFS ở BN có SUVmax < 5 dài hơn so với BN có SUVmax ≥ 5 , $p = 0,032$, tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS, $p = 0,31$. Trung vị PFS và OS của nhóm đạt kiểm soát bệnh 3 tháng lần lượt là $34 \pm 7,12$ tháng và $59 \pm 10,38$ tháng, dài hơn trung vị PFS và OS của nhóm không đạt kiểm soát bệnh, $p < 0,01$. Phân tích Cox-Regression thấy BN đạt kiểm soát bệnh theo PERCIST giảm nguy cơ tử vong với HR = 0,053, $p = 0,039$.

Kết luận: FDG-PET/CT là một phương tiện tốt để đánh giá đáp ứng điều trị sau SBRT. Có mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước điều trị và tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Từ khóa: xạ trị lập thể định vị thân, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm, FDG PET/CT.

SUMMARY

THE ROLE OF FDG PET/CT IN STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR EARLY-STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the role of FDG-PET/CT in stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: Prospective study, follow-up of 32 patients with NSCLC stage T1-T2aN0M0 peripheral lung tumors who were SBRT, monitored and evaluated from January 2015 to

¹Khoa Nội Hô hấp – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Luận

Email: Drluan108@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

November 2021. Patients had FDG-PET/CT scan before and after 3 months of treatment. Evaluate the relationship between the pre-treatment SUVmax value and the disease control rate according to PERCIST criteria with the local control rate and survival time.

Result: The average SUVmax value was 7.95. The PERCIST criterion improved the response rate compared to the RECIST criterion, $p = 0.021$. Patients with $\text{SUVmax} < 5$ achieved 2 years of local control (80%) higher than patients with $\text{SUVmax} \geq 5$ (29.6%), $p = 0.033$. 70% of patients who achieved disease control at 3 months according to PERCIST 1.0 still achieved local control at 1 year, $p = 0.044$. Median PFS in patients with $\text{SUVmax} < 5$ was longer than in patients with $\text{SUVmax} \geq 5$, $p = 0.032$, however, there was no statistically significant difference in OS, $p = 0.31$. Median PFS and OS of the group that achieved 3-month disease control were 34 ± 7.12 months and 59 ± 10.38 months, respectively, longer than the median PFS and OS of the group that did not achieve disease control, $p < 0.01$. Cox-Regression analysis showed that patients with disease control by PERCIST had a reduced risk of death with $\text{HR} = 0.053$, $p = 0.039$.

Conclusion: FDG-PET/CT was a good means to evaluate the response treatment after SBRT. There was a relationship between the pre-treatment SUVmax value and the disease control rate according to PERCIST with the local control rate and the patient's survival time.

Keywords: Stereotactic body radiation therapy, early-stage non-small cell lung cancer, FDG PET/CT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật là biện pháp điều trị hiệu quả nhất ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn sớm (T1-

2aN0M0). Tuy nhiên, có khoảng 25% trong số bệnh nhân này không có chỉ định phẫu thuật do bệnh lý nặng kết hợp như COPD, nhồi máu cơ tim, suy tim... hoặc tuổi cao hoặc BN từ chối phẫu thuật[1],[2]. Xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT) là một biện pháp hữu hiệu để thay thế trong trường hợp này. SBRT được coi là một phẫu thuật không xâm lấn, kỹ thuật này đã khắc phục được các nhược điểm của kỹ thuật xạ trị thông thường, cho phép nâng liều điều trị tại khối u và giảm liều chiếu đối với các tổ chức lành xung quanh, do đó, tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các tai biến, biến chứng đối với tổ chức lành[2]. Để có thể chỉ định SBRT một cách phù hợp, BN cần được đánh giá chính xác giai đoạn sớm của bệnh, lập kế hoạch điều trị xạ trị chính xác và có biện pháp đánh giá đáp ứng sau điều trị phù hợp để đưa ra hướng điều trị tiếp theo. FDG-PET/CT là một phương pháp không chỉ có giá trị trong chẩn đoán bệnh mà còn đánh giá được sự thay đổi chuyển hóa của tế bào, giúp phát hiện sớm các tổn thương di căn hạch và di căn xa với kích thước rất nhỏ, cho phép đánh giá đúng giai đoạn bệnh[3]. Bên cạnh đó FDG-PET/CT còn giúp xác định chính xác thể tích điều trị trong lập kế hoạch xạ trị và theo dõi đáp ứng điều trị[4]. Mục tiêu của bài báo này là đánh giá vai trò của FDG-PET/CT trong điều trị SBRT ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

32 BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0), có u

phổi ngoại vi tại Khoa Nội Hô hấp và điều trị xạ trị lập thể định vị thân tại Khoa Xạ trị, xạ phẫu – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2015 đến tháng 11/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: UTPKTBN giai đoạn I (T1-2aN0M0) theo phiên bản 7 của Ủy ban ung thư Hoa Kỳ (AJCC – American Joint Committee on Cancer) kích thước $u \leq 5$ cm, u phổi ngoại vi (khoảng cách từ u phổi đến phế quản chính > 2 cm trên cắt lớp vi tính ngực (CT) hoặc không thấy tổn thương trên nội soi phế quản), không có chỉ định phẫu thuật do bệnh lý kèm theo nặng như COPD, nhồi máu cơ tim chưa ổn định, suy tim, rung nhĩ...tuổi cao trên 75 tuổi hoặc BN từ chối phẫu thuật. $FEV1 \geq 1$ lít/phút khi đo chức năng hô hấp. BN có chỉ số toàn trạng ECOG 0-2 và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có $FEV1 < 1$ lít/phút, chỉ số toàn trạng kém (ECOG 3 - 4), BN có suy hô hấp, suy tim nặng hoặc không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, theo dõi dọc, chọn mẫu thuận tiện.

Các bước nghiên cứu: Khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng, sinh thiết khối u để có chẩn đoán xác định về tuýp mô bệnh học. Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não để phát hiện tổn thương di căn não, chụp FDG-PET/CT để đánh giá giai đoạn và tham khảo lập kế hoạch xạ trị. Sau khi đã chẩn đoán bệnh và giai đoạn bệnh, BN được hội chẩn giữa các khoa Nội Hô hấp, Phẫu thuật lồng ngực, Xạ trị - xạ phẫu quyết định phương pháp điều trị. Lập kế hoạch điều trị và tiến hành điều trị SBRT bằng hệ thống CyberKnife hoặc Truebeam STx.

Theo dõi và đánh giá: BN được theo dõi và đánh giá vào thời điểm mỗi 3 tháng sau điều trị cho đến 1 năm và sau đó định kỳ mỗi 6 tháng bằng khám lâm sàng, marker ung thư, chụp CT ngực – bụng, MRI sọ não, xạ hình xương, chụp FDG-PET/CT (sau 3 tháng) và đo thông khí phổi. Đánh giá đáp ứng sau điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của các khối u đặc với điều trị - RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [5]. Tại thời điểm 3 tháng được đánh giá thêm bằng tiêu chuẩn PET đánh giá đáp ứng chuyển hóa của các khối u với điều trị PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors)[5]. Đánh giá mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước điều trị và tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression Free Survival - PFS) thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS); tỉ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm và tỉ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm.

Thời điểm phân tích số liệu: Tháng 05 năm 2022.

Đạo đức nghiên cứu: BN được lựa chọn SBRT theo hướng dẫn của mạng lưới ung thư Hoa Kỳ. Đề tài nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức của Viện Nghiên cứu Khoa học Dược Y Lâm sàng 108 tại số 142/QĐ-VNC. BN đồng ý tham gia điều trị đều có đơn tự nguyện.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán bằng 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 bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm		Số lượng (n = 32)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung vị		67 (45 – 91)	
Phân bố theo độ tuổi			
< 60		8	25
60 – 74		16	50
≥75		8	25
Giới tính	Nam	21	65,6
	Nữ	11	34,4
Tiền sử hút thuốc	Có	19	59,4
	Không	13	40,6
Tiền sử gia đình			
Có người bị ung thư phổi		1	3,1
Có người ung thư khác		0	00
Không có tiền sử ung thư		31	96,9

Trung vị độ tuổi của BN nghiên cứu là 67 tuổi, cao nhất là 91 tuổi, thấp nhất là 45 tuổi. 50% số BN có độ tuổi từ 60 – 74 tuổi, 1/4 số BN từ 75 tuổi trở lên, còn lại là BN dưới 60 tuổi. Đa số BN là nam giới, chiếm 65,6% và có tiền sử hút thuốc chiếm 59,4%, với trung bình 28,16 bao – năm. Chỉ có 1 BN có tiền sử gia đình có người mắc UTP trước đó, các BN còn lại không có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư.

Bảng 2. Đặc điểm khối u trước điều trị

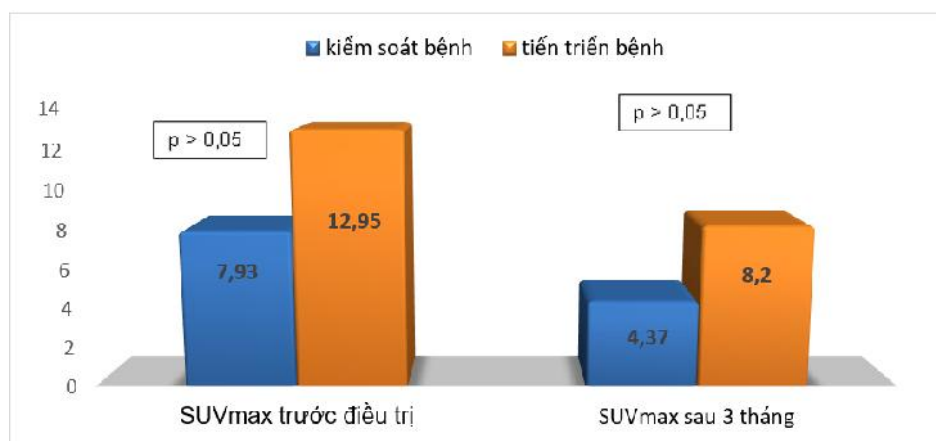
Các đặc điểm		Số lượng (n = 32)	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm khối u trên CT ngực và PET/CT	Phổi phải	18	56,3
	Phổi trái	14	43,7
	Trung vị đường kính khối u (cm)	2,65 ± 1,27 (1,3 - 5)	
	Mức độ tăng FDG (SUVmax)	7,95 ± 3,56 (3,5 - 18)	
Phân tít mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	25	78,1
	Ung thư biểu mô vảy	4	12,5
	Ung thư biểu mô tuyến - vảy	1	3,1
	UTPKTBN không phân loại	2	6,3
Giai đoạn khối u	T1a	8	25
	T1b	10	31,3
	T2a	14	43,7

Đa số BN có khối u nằm bên phổi phải chiếm 56,3% và có 78,1% BN được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) tuyến, UTBM vảy 12,5%. Trung vị kích thước khối u là 2,65cm, lớn nhất là 5cm, bé nhất là 1,3cm. Trung vị giá trị SUVmax là 7,95, thấp nhất là 3,5, cao nhất là 18. Chủ yếu BN có giai đoạn T2a chiếm 43,7%.

Bảng 3. Đáp ứng điều trị sau 3 tháng theo RECIST 1.1 và PERCIST 1.0 (n = 29)

Đáp ứng sau điều trị	RECIST 1.1		PERCIST 1.0		p
	n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn	0	0	1	3,4	
Đáp ứng một phần	12	41,4	19	65,5	0,021
Bệnh ổn định	11	37,9	7	24,1	0,021
Bệnh tiến triển	6	20,7	2	6,9	0,021
Tỉ lệ đáp ứng khách quan		41,4		68,9	
Tỉ lệ kiểm soát bệnh		79,3		93	

Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, không có BN nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 41,4% BN đạt đáp ứng 1 phần, 37,9% BN bệnh ổn định, có 6 BN chiếm 20,7% bệnh tiến triển, tỉ lệ đáp ứng khách quan là 41,4%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 79,3%. Theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0, có 1 BN đạt đáp ứng hoàn toàn, các tỉ lệ khác lần lượt là 65,5%, 24,1%, 6,9%, 68,9% và 93%, sự khác biệt giữa 2 tiêu chuẩn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,021$.

**Biểu đồ 1. Giá trị SUVmax trước và sau 3 tháng điều trị So với mức độ kiểm soát bệnh theo PERCIST 1.0**

Giá trị SUVmax trước điều trị của BN đạt kiểm soát bệnh là 7,93, nhóm tiến triển là 12,95. Sau SBRT 3 tháng, giá trị tương ứng của SUVmax là 4,37 và 8,2. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước điều trị với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 1, 2 và 3 năm (n = 32)

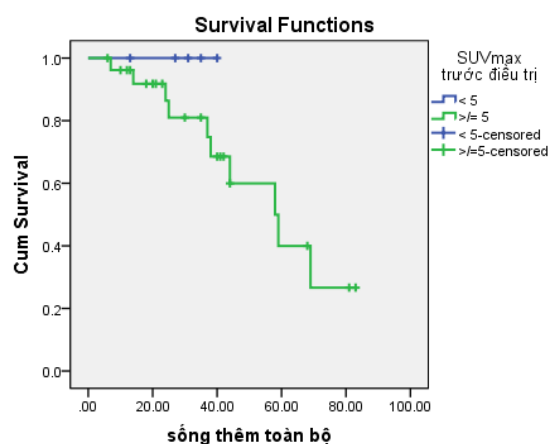
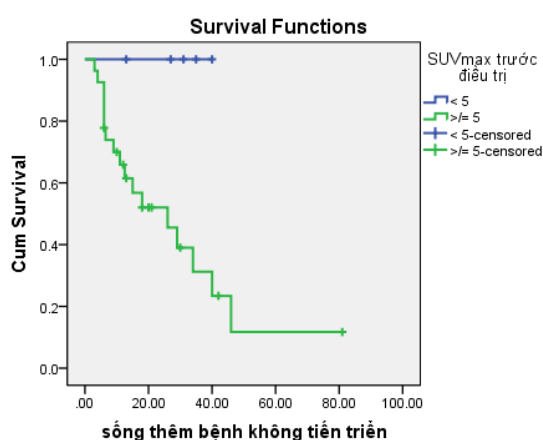
			1 năm		2 năm		3 năm	
			có	không	có	không	có	không
SUVmax trước điều trị	< 5	Số lượng	5	0	4	1	1	4
		Tỉ lệ%	100	0	80	20	20	80
	≥ 5	Số lượng	16	11	8	19	4	23
		Tỉ lệ%	0	100	29,6	70,4	14,8	85,2
p			0,07		0,033		0,77	

Có mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước điều trị với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm. Cụ thể là, 80% số BN có giá trị SUVmax < 5 đạt được kiểm soát tại chỗ 2 năm, tuy nhiên chỉ có 29,6% số BN có SUVmax ≥ 5 có kiểm soát tại chỗ 2 năm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,033$. Không có mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước điều trị với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 1 và 3 năm.

Bảng 5. Mối liên quan giữa tỉ lệ kiểm soát tại chỗ theo PERCIST tại thời điểm 3 tháng với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 1, 2 và 3 năm ($n = 32$)

			1 năm		2 năm		3 năm	
			có	không	có	không	có	không
Kiểm soát 3 tháng	Có	Số lượng	21	9	12	18	5	25
		Tỉ lệ%	70	30	40	60	16,7	83,3
	Không	Số lượng	0	2	0	2	0	2
		Tỉ lệ%	0	100	0	100	0	100
p			0,044		0,25		0,53	

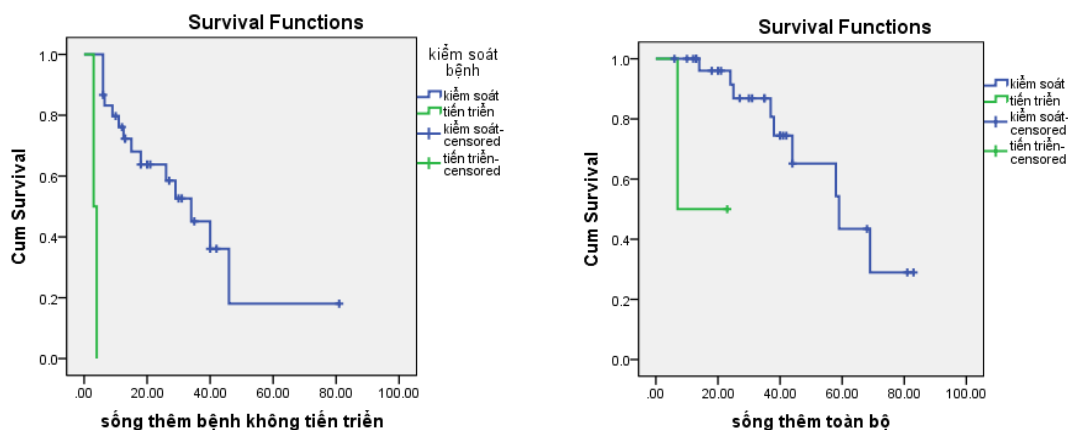
70% số BN kiểm soát bệnh tại thời điểm 3 tháng theo PERCIST 1.0 vẫn đạt kiểm soát tại chỗ tại thời điểm 1 năm, 30% BN còn lại không đạt kiểm soát tại chỗ tại thời điểm 1 năm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,044$. Không có mối liên quan giữa tỉ lệ kiểm soát bệnh 3 tháng với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 và 3 năm, với $p > 0,05$.



Biểu đồ 2, 3. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với SUVmax trước điều trị

Trung vị PFS ở nhóm BN có SUVmax < 5 dài hơn so với nhóm có SUVmax ≥ 5 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trung vị OS ở BN có SUVmax < 5 và nhóm BN có SUVmax ≥ 5 , với $p = 0,31$.



Biểu đồ 4, 5. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với tình trạng kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 tại thời điểm 3 tháng.

Trung vị PFS và OS của nhóm đạt kiểm soát bệnh tại thời điểm 3 tháng lần lượt là $34 \pm 7,12$ tháng (CI 95%: 20,04 – 47,95 tháng) và $59 \pm 10,38$ tháng (CI 95%: 38,65 – 79,35 tháng). Trung vị PFS và OS của nhóm không đạt kiểm soát bệnh là 3 tháng và 7 tháng (CI 95%: NR - NR). Sự khác biệt về PFS và OS đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Phân tích Cox-Regression: BN đạt kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 giảm nguy cơ tử vong với HR = 0,053 (CI 95%: 0,003 – 0,86), $p = 0,039$.

IV. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu trên Thế giới về SBRT cho BN UTPKTBN giai đoạn sớm có xu hướng lựa chọn BN cao tuổi với nhiều bệnh lý kết hợp không dung nạp được phẫu thuật cắt u phổi[1],[6],[7]. Trong nghiên cứu RTOG 0236, trung vị độ tuổi của BN là 72 tuổi với giới hạn tuổi từ 48 – 89 tuổi[6]. Trung vị độ tuổi của chúng tôi thấp hơn 1 chút là 67 tuổi. Sự khác biệt này có thể được giải thích do tỉ lệ BN từ 75 tuổi trở lên của

chúng tôi chỉ chiếm 25%. Đa số BN của chúng tôi là nam giới và tiền sử hút thuốc, trong khi đó, một số nghiên cứu khác lại chủ yếu là BN nữ giới[6],[7].

Các BN của chúng tôi thường có khối u ở phổi phải và có tít mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác khi ung thư biểu mô tuyến là tít mô bệnh học phổ biến nhất[6],[7] và BN UTPKTBN thường có khối u ở phổi phải[7]. Về giai đoạn T của khối u được điều trị, hiện nay Hướng dẫn của các Hiệp hội ung thư lớn trên Thế giới như ACCP, ASTRO hay ESMO đều thống nhất đưa ra chỉ định điều trị SBRT ở BN UTPKTBN với khối u không quá 5cm[1],[2]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên Thế giới cho thấy, BN được điều trị thường có kích thước khối u ở giai đoạn T1a và T1b[6],[7]. Trong khi đó, đa số BN của chúng tôi ở giai đoạn T2a. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của việc tầm soát, sàng lọc ung thư phổi để tăng tỉ lệ BN được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm. Bên cạnh đó, đây cũng là một yếu tố có thể ảnh hưởng đến

hiệu quả của SBRT. Nghiên cứu pha II của Baumann P. và cộng sự cho thấy, nếu BN ở giai đoạn T1a, tỉ lệ thất bại tại chỗ sau 3 năm SBRT là 0%, trong khi đó, giai đoạn T1b và T2a, tỉ lệ này ước tính lần lượt là 25,4% và 40,8%[7].

Đánh giá đáp ứng điều trị SBRT tại thời điểm 3 tháng, chúng tôi sử dụng cả 2 tiêu chuẩn RECIST 1.1 và PERCIST 1.0, kết quả thu được cho thấy, sử dụng tiêu chuẩn PERCIST 1.0 đã làm thay đổi tỉ lệ các mức độ đáp ứng, cụ thể là tiêu chuẩn PERCIST 1.0 đã làm tăng tỉ lệ BN đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần, ngược lại làm giảm tỉ lệ BN đạt bệnh ổn định và được chẩn đoán bệnh tiến triển so với tiêu chuẩn RECIST, sự khác biệt giữa 2 tiêu chuẩn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,021$. Điều này là vô cùng quan trọng, bởi nếu theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 sẽ có tới 13,8% BN không được hưởng lợi ích điều trị mà SBRT mang lại. Trong nghiên cứu của mình, Sheikhabahaei S và cộng sự đã đưa ra kết luận rằng, sử dụng PET/CT để đánh giá sau SBRT không chỉ là một yếu tố tiên lượng đáp ứng mà nó còn giúp đưa ra một kế hoạch điều trị tiếp theo chính xác hơn[8]. Nghiên cứu của Nicholas J. P và cộng sự đã cho thấy, sử dụng PET/CT đánh giá sau SBRT cho độ đặc hiệu và giá trị dự báo âm cao, lần lượt là 94% và 89%, tuy nhiên độ nhạy thấp, chỉ 50%, giá trị dự báo dương là 67%[9]. Đồng thời chúng tôi cũng thấy rằng, giá trị trung bình của SUVmax sau 3 tháng ở nhóm BN bệnh tiến triển cao hơn gấp gần 2 lần so với nhóm bệnh đạt kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0. Tuy

nhien, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Khi phân chia giá trị SUVmax trước điều trị thành 2 nhóm, $SUV_{max} < 5$ và $SUV_{max} \geq 5$, chúng tôi đánh giá mối liên quan với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 1 năm, 2 năm và 3 năm thì thấy rằng, có mối liên quan giữa giá trị SUVmax với tỉ lệ kiểm soát bệnh 2 năm, trong đó có tới 80% số BN có $SUV_{max} < 5$ có tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm, trong khi đó chỉ có 29,6% số BN có $SUV_{max} \geq 5$ là đạt được tỉ lệ kiểm soát 2 năm với $p = 0,033$. Chúng tôi không thấy mối liên quan giữa SUVmax với tỉ lệ kiểm soát 1 năm và 3 năm. Có thể do tỉ lệ BN đạt tỉ lệ kiểm soát tại 3 năm trong nghiên cứu này còn thấp. Nghiên cứu của Horne Z. D. và cộng sự cũng như nghiên cứu của Pierson C. và cộng sự không thấy mối liên quan giữa SUVmax với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ trong nghiên cứu của các tác giả[10],[11]. Đánh giá về vai trò tiên lượng của tỉ lệ đáp ứng theo PERCIST tại thời điểm 3 tháng đối với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ, Pierson C. và cộng sự thấy rằng, sử dụng tiêu chuẩn PERCIST đánh giá đáp ứng sau điều trị có liên quan đến tỉ lệ kiểm soát tại chỗ của BN với $p = 0,015$ [11]. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy có mối liên quan giữa tỉ lệ kiểm soát bệnh theo PERCIST 1.0 với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại thời điểm 1 năm với $p = 0,044$. Trong khi đó, chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ kiểm soát bệnh theo PERCIST 1.0 với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm và 3 năm với $p > 0,05$.

Đánh giá mối liên quan giữa giá trị SUVmax với thời gian sống thêm chúng tôi thấy trung vị PFS ở nhóm SUVmax < 5 dài hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Tuy nhiên đối với OS, sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,31$. Xu hướng tương tự cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu của Takeda K. và cộng sự, các tác giả chỉ thấy mối liên quan giữa giá trị SUVmax với PFS ($p = 0,03$) mà không thấy liên quan với OS ($p = 0,08$)[12]. Cũng với ngưỡng SUVmax là 5, Horne Z. D. và cộng sự thấy giá trị SUVmax là tiên lượng với cả PFS và OS với $p = 0,024$, tuy nhiên, đây không phải là yếu tố tiên lượng với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ[10]. Về mối liên quan giữa tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST 1.0 với thời gian sống thêm của BN, Pierson C. và cộng sự thấy rằng, tiêu chuẩn PERCIST đánh giá đáp ứng điều trị sau SBRT có liên quan đến việc cải thiện tỉ lệ kiểm soát tại chỗ nói chung và PFS, trong khi đó nó không giúp cải thiện OS của người bệnh[11]. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận trung vị PFS của BN đạt kiểm soát bệnh ở thời điểm 3 tháng theo PERCIST 1.0 dài hơn trung vị PFS của nhóm không đạt kiểm soát bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Đối với OS, chúng tôi cũng thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$ giữa trung vị OS ở nhóm đạt kiểm soát bệnh là 59 tháng, cao hơn 8 lần so với trung vị OS ở nhóm tiến triển bệnh. Khi phân tích hàm Cox-Regression chúng tôi còn thấy rằng BN đạt kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST

1.0 còn giảm rất rõ nguy cơ tử vong với $HR = 0,053$, $p = 0,039$. Như vậy có thể thấy, sử dụng tiêu chuẩn PERCIST 1.0 để đánh giá đáp ứng sau SBRT không chỉ cải thiện tỉ lệ đáp ứng so với tiêu chuẩn RECIST 1.1 mà nó còn lại một yếu tố tiên lượng đối với PFS và OS của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

FDG-PET/CT giúp đánh giá tốt đáp ứng điều trị sau SBRT. Có mối liên quan giữa giá trị SUVmax trước điều trị và tỉ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn PERCIST với tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Donington J., Ferguson M., Mazzone P., et al** (2012), American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I Non-small cell lung cancer, *Chest*;142(6): 1620 – 1635.
2. **Schneider B. J., Daly M. E., Kennedy E. B., et al** (2017), Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-stage non-small cell lung cancer: American Society for Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline, *J Clin Oncol*; 36:710 – 719.
3. **Volpi S., Ali J.M., Tasker A., et al** (2018), The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer, *Ann Transl Med*, Volume 6, pp 95.

4. **Somer E.J.** (2012), Recommendations for the use of PET and PET-CT for radiotherapy planning in research projects, *The British Journal of Radiology*, 85: e544-e548.
5. **Wahl R.L.** (2009), From RESIST to PERCIST: Evolving considerations for PET Response Criteria in solid tumors, *J Nucl Med*; 50: 122S-150S.
6. **Timmerman R., Paulus R., Galvin J., et al**, Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early-Stage Lung Cancer, *JAMA*, 2010; 303(11): 1070-6.
7. **Baumann P., Nyman J., Hoyer M., et al** (2009), Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with Stereotactic Body Radiation Therapy, *J Clin Oncol*; 27:3290 – 3296.
8. **Sheikhabaei S., Mena E., Yanamadala A., et al** (2017), The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer, *AJR*; 208, 420 – 433.
9. **Nicholas J. P. Jr., Greer T. J., Tanner N. T., et al** (2014), Assessing the Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT scan After Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer, *CHEST*; 146(2), 406 – 411.
10. **Horne Z. D., Clump D. A., Vargo J. A., et al** (2014), Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy, *Radiation Oncology*, 9:41.
11. **Pierson C., Grinchak T., Sokolovic C., et al** (2018), Response criteria in solid tumors (PERCIST/RECIST) and SUVmax in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy, *Radiation Oncology*, 13:34.
12. **Takeda K., Takanami K., Shirata Y., et al** (2017), Clinical utility of texture analysis of 18F-FDG PET/CT in patients with Stage I lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy, *Journal of Radiation Research*, Vol. 58, No. 6, 862 – 869.

ỨNG DỤNG 18FDG-PET/CT MÔ PHỎNG TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN

Nguyễn Hải Nguyễn¹, Nguyễn Kim Lưu¹,
Ngô Văn Đàn¹, Phạm Hồng Lâm², Ngô Vĩnh Điệp¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá các thông số kỹ thuật của kế hoạch xạ trị sử dụng 18FDG PET/CT mô phỏng so sánh với kế hoạch sử dụng CT mô phỏng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu mô tả trên 62 bệnh nhân chẩn đoán ung thư thực quản có chỉ định xạ trị tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2019 tới tháng 10/2021.

Kết quả: 18FDG PET/CT làm thay đổi thể tích xạ trị vào khối u ở 95,16% bệnh nhân (tăng 50,0%, giảm 45,16%) và 90,33% ở hạch (tăng ở 64,52%, giảm ở 25,80%); chiều dài u trung bình xác định trên 18FDG PET/CT và trên CT là $7,86 \pm 3,68\text{cm}$ và $8,66 \pm 3,36\text{cm}$ ($p < 0,05$); số hạch trung bình phát hiện trên 18FDG PET/CT và CT là $8,66 \pm 3,16\text{cm}$ và $7,35 \pm 3,23\text{cm}$ ($p > 0,05$); liều hấp thu cực đại tại u so với liều chỉ định ở kế hoạch sử dụng 18FDG PET/CT là $105,07 \pm 1,56\%$ cao hơn so với kế hoạch sử dụng CT là $104,76 \pm 2,28\%$ ($p > 0,05$); tỷ lệ đáp ứng sau điều trị hoàn toàn là 22,22%, một phần là 44,44%, không đáp ứng là 25,93%, tiến triển là 7,41%.

Kết luận: Ứng dụng 18FDG PET/CT mô phỏng trong xạ trị 3D theo hình thái khối u giúp xác định các thể tích u và hạch chính xác hơn CT và nên được áp dụng thường quy trong xạ trị ung thư thực quản.

Từ khóa: 18FDG PET/CT, ung thư thực quản, lập kế hoạch xạ trị.

SUMMARY

APPLICATION OF 18FDG - PET/CT SIMULATION IN RADIATION PLANNING IN ESOPHAGEAL CANCER

Objective: To evaluate the specifications of the radiotherapy planning by using 18FDG PET/CT compared with CT.

Subjects and methods: A prospective descriptive clinical intervention study on 62 patients diagnosed with esophageal cancer with indications for radiation therapy at the Oncology Center of Military Hospital 103 from January 2019 to October 2021.

Results: 18FDG PET/CT changed the volume of radiotherapy to the tumor in 95.16% of patients (increased 50.0%, decreased 45.16%) and 90.33% in lymph nodes (increased in 64.52%, decreased 25.80%); the average tumor length determined on 18FDG PET/CT and on CT was $7.86 \pm 3.68\text{cm}$ and $8.66 \pm 3.36\text{cm}$ ($p < 0.05$); the average number of lymph nodes detected on 18FDG PET/CT and CT was $8.66 \pm 3.16\text{cm}$ and $7.35 \pm 3.23\text{cm}$ ($p > 0.05$); The maximum absorbed dose at the tumor compared with the indicated dose in the 18FDG PET/CT plan was

¹Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Quân Y 103

²Khoa Vật lý xạ trị – Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hải Nguyễn

Email: hainguyenhvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

$105.07 \pm 1.56\%$, which was $104.76 \pm 2.28\%$ higher than the one in the CT plan of $104.76 \pm 2.28\%$ ($p > 0.05$); rate of complete response after treatment is 22.22%, partial response is 44.44%, non-responder is 25.93% and progression is 7.41%.

Conclusion: The application of 18FDG PET/CT simulation in 3D radiotherapy according to tumor morphology helps to determine tumor volumes and lymph nodes more accurately than CT and should be applied routinely in radiation therapy for esophageal cancer.

Keywords: 18FDG PET/CT, Esophagus Cancer, Radiation Therapy Planning.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, trên thế giới Ung thư (UT) thực quản có tỉ lệ mắc đứng hàng thứ 8 ở cả hai giới và đứng thứ 6 về tỉ lệ chết; Tại Việt Nam, ung thư thực quản là nguyên nhân thứ 8 trong số nguyên nhân gây tử vong do ung thư, Việt Nam cũng là nước có tỉ lệ tử vong do ung thư thực quản cao nhất ở Đông Nam Á và đứng thứ 12 trong số các nước Châu Á[1].

Trong các phương pháp điều trị UT thực quản, xạ trị là phương pháp điều trị giữ vai trò quan trọng, đem lại hiệu quả cao; kỹ thuật xạ trị 3D theo hình thái khối u là một kỹ thuật hiện đại, cho phép tập trung liều cao vào u và giảm thiểu liều chiếu tới các phần tổ chức lành xung quanh[2].

Trong quá trình xác định các thể tích, lập kế hoạch xạ trị nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước chỉ ra rằng 18FDG PET/CT có độ nhạy cao hơn CT trong việc phát hiện các tổn thương u và hạch ở bệnh nhân ung thư thực quản[3],[4].

Ở Việt Nam bước đầu đã có những nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật chụp 18FDG PET/CT mô phỏng lập kế hoạch xạ trị ung thư thực quản của Nguyễn Đình Châu, Bùi Quang Biểu. Tuy nhiên việc ứng dụng 18FDG PET/CT mô phỏng trong xạ trị ung thư thực quản chưa nhiều. Với mong muốn nâng cao hiệu quả xạ trị, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị ung thư thực quản chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu :

Đánh giá các thông số kỹ thuật của kế hoạch xạ trị sử dụng 18FDG PET/CT mô phỏng so sánh với kế hoạch xạ trị sử dụng CT mô phỏng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu mô tả trên 62 bệnh nhân (BN) chẩn đoán UT thực quản có chỉ định xạ trị tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2019 tới tháng 10/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

BN được chẩn đoán xác định UT thực quản có chỉ định xạ trị.

Các BN được điều trị lần đầu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3 - 4 theo thang điểm ECOG.

BN UT thực quản có bệnh kết hợp mức độ nặng, có nguy cơ tử vong gần.

UT thực quản có biến chứng: Dò thực quản, xuất huyết tiêu hóa...

BN có tiền sử dị ứng với thuốc cản quang.

Quy trình nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư thực quản có chỉ định xạ trị được chụp CT mô phỏng và 18FDG PET/CT mô phỏng. Hai bác sĩ xạ trị tổng hợp có kinh nghiệm và thực hành xạ trị ung thư thực quản trên 5 năm xác định các thể tích xạ trị độc lập trên hai hệ thống hình ảnh CT mô phỏng và 18FDG PET/CT mô phỏng. Tiến hành lập 2 kế hoạch xạ trị độc lập; tiến hành xạ trị 3D theo hình thái khối u trên kế hoạch xạ trị xác định bằng hình ảnh 18FDG PET/CT mô phỏng. Đánh giá đáp ứng điều trị theo trên CLVT theo tiêu chuẩn RECIST 1.1; xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Các BN có tuổi trung bình là $59,42 \pm 9,55$, nam giới chiếm 96,77%, chỉ có 2 BN nữ. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ

số toàn trạng tốt, 93,55% BN có chỉ số PS 0 - 1. Vị trí hay gặp chủ yếu ở 1/3 giữa và 1/3 dưới (75,81%), đặc biệt có 9,68% BN có tổn thương 2 vị trí. Điều này cũng phù hợp với tính chất tổn thương của UT thực quản có tính nhảy cóc. Phần lớn tổn thương giải phẫu bệnh (GPB) là biểu mô vảy (96,77%), tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Đình Châu, Bùi Quang Biểu[4]. Đa số các BN ở giai đoạn III, IV (87,1%); có 1 BN ở giai đoạn IB, đây là bệnh nhân không có nguyện vọng phẫu thuật. Có 80,65% số bệnh nhân được chỉ định xạ trị triệt căn; 12,9% bệnh nhân được xạ trị giảm nhẹ. Nghiên cứu của chúng tôi có 04 BN sau phẫu thuật bệnh nhân có nguy cơ tái phát tại chỗ, kế hoạch xạ trị căn cứ vào ý kiến của phẫu thuật viên và kết quả GPB đại thể.

Bảng 1. Đặc điểm chung (n = 62)

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	60	96,77
	Nữ	02	3,23
Tuổi	$59,42 \pm 9,55$		
Vị trí khối	1/3 trên	9	14,52
	1/3 giữa	19	30,65
	1/3 dưới	28	45,16
	2 vị trí	6	9,68
Giải phẫu bệnh	Biểu mô vảy	60	96,77
	Biểu mô tuyến	2	3,23
Giai đoạn	IB	1	1,61
	IIB	7	11,29
	IIIA	12	19,35
	IIIB	14	22,58
	IIIC	18	29,03
	IV	10	16,13

Chỉ định xạ trị	Xạ trị triệt căn	50	80,65
	Xạ trị hậu phẫu	4	6,45
	Xạ trị triệu chứng	8	12,90

Số lượng tổn thương u xác định trên 18FDG PET/CT là $1,03 \pm 0,18$, trên CT là $1,1 \pm 0,31$; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên chiều dài u xác định trên 18FDG PET/CT lại nhỏ hơn chiều dài u xác định trên CT ($7,35 \pm 3,23$ và $8,66 \pm 3,16$) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$. Trên CT việc xác định tổn thương u chủ yếu dựa vào độ dày thành thực quản; tuy nhiên tình trạng viêm thành thực quản tại hai đầu của khối u cũng như cử

động sinh lý của thực quản làm cho việc xác định này khá khó khăn. Các bác sĩ xạ trị không tránh khỏi các trường hợp dương tính giả khi xác định giới hạn trên và dưới của khối u thực quản trên CT. 18FDG PET/CT giúp khắc phục những hạn chế này giúp xác định chính xác ranh giới của tổn thương do đó chiều dài u thường nhỏ hơn khi xác định trên CT. Điều này rất có ý nghĩa trong xạ trị, giúp nâng cao hiệu quả bảo vệ các tổ chức lành.

Bảng 2. So sánh 18FDG PET/CT và CT trong việc lập kế hoạch xạ trị vào u

Đặc điểm	CT	18FDG PET/CT	p
Số lượng tổn thương u	$1,03 \pm 0,18$	$1,1 \pm 0,31$	$p = 0,16$
Tổng thể tích xạ trị vào u (cc)	$77,03 \pm 34,52$	$81,28 \pm 17,44$	$p = 0,89$
Chiều dài u(cm)	$8,66 \pm 3,16$	$7,35 \pm 3,23$	$p = 0,02$
Liều hấp thụ Max tại u (%)	$104,76 \pm 2,28$	$105,07 \pm 1,56$	$p = 0,379$

Tổng thể tích xạ trị vào u xác định trên 18FDG PET/CT và trên CT lần lượt là $81,28 \pm 17,44$ và $77,03 \pm 34,52$; sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,389$. Tuy nhiên khi phân tích tới từng trường hợp cụ thể theo bảng 3 ta thấy 18FDG PET/CT làm thay đổi thể tích khối u tới 95,16% số trường hợp trong đó có 50,0% 18FDG PET/CT làm tăng thể tích khối u và 45,16% 18FDG PET/CT làm giảm thể tích khối u so với CT. Kết quả này cao hơn hẳn so với các nghiên cứu trước đó như của Nguyễn Đình Châu là 88%[4]. Sự thay đổi này theo

Moureau – Zabotto là 56%; Moureau chỉ ra 18FDG PET/CT làm tăng thể tích khối u nguyên phát ở 21% và giảm thể tích ở 35% bệnh nhân so với CT[5]. Theo Leong, 18FDG PET/CT làm thay đổi thể tích điều trị ở 38% số bệnh nhân[6]. Điều này có thể lý giải do chúng tôi nghiên cứu trên tất cả các vị trí của UT thực quản do đó có sự khác biệt lớn trong khi các tác giả này chỉ nghiên cứu sau về 1 vị trí của UT thực quản. Do vậy cần tiếp tục triển khai nghiên cứu này với số lượng bệnh nhân lớn hơn để có thể có những phân tích dưới nhóm sâu hơn.

Bảng 3. Thay đổi thể tích chiếu xạ vào u của 18FDG PET/CT mô phỏng so với CT

Tăng		Giảm		Không đổi	
n	%	n	%	n	%
31	50,0	28	45,16	3	4,84

Số lượng tổn thương hạch xác định bằng 18FDG PET/CT là $2,81 \pm 1,71$ lớn hơn số lượng hạch xác định trên CT là $2,42 \pm 1,52$, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,18$. Khi phân tích thể tích xạ trị vào hạch; theo bảng 4 ta thấy thể tích xạ trị vào hạch xác định trên 18FDG PET/CT là $80,00 \pm 45,39$ lớn hơn thể tích xác định trên CT là $50,24 \pm 24,58$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Điều này cho thấy giá trị ưu việt của 18FDG PET/CT trong xác định các tổn thương hạch. Trên CT thường chỉ phát hiện được các hạch có kích thước $> 10\text{mm}$. Đặc biệt với những bệnh nhân sau phẫu thuật đã có sự thay đổi về cấu trúc giải phẫu hoặc các trường hợp hạch xâm lấn vào các tổ chức xung quanh, việc xác định chính xác ranh giới trên CT là rất khó khăn.

Bảng 4. So sánh 18FDG PET/CT và CT trong việc lập kế hoạch xạ trị vào hạch

Đặc điểm	CT	18FDG PET/CT	p
Số lượng tổn thương hạch	$2,42 \pm 1,52$	$2,81 \pm 1,71$	$p = 0,18$
Tổng thể tích xạ trị vào hạch (cm^3)	$50,24 \pm 24,58$	$80,00 \pm 45,39$	$p = 0,001$

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng 18FDG PET/CT làm tăng thể tích xạ trị vào hạch ở 64,51% số bệnh nhân và giảm thể tích hạch ở 25,82% số bệnh nhân. Theo Nguyễn Đình Châu nghiên cứu trên 22 bệnh nhân UT thực quản 1/3 trên tỷ lệ này lần lượt là 8% và 28%[4]. Theo Vrieze 18FDG PET/CT làm thay đổi thể tích xạ trị vào hạch ở 59% bệnh nhân[7].

Bảng 5. Thay đổi thể tích chiếu xạ vào hạch của 18FDG PET/CT mô phỏng so với CT

Tăng		Giảm		Không đổi	
n	%	n	%	n	%
40	64,52	16	25,80	6	9,68

Sau khi kết thúc xạ trị 1 tháng, chúng tôi theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị được 54 trong tổng số 62 bệnh nhân, 8 bệnh nhân không quay lại sau quá trình điều trị. Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 22,22%, một phần là 44,44% có 25,93% không đáp ứng và 7,41% số bệnh nhân tiến triển sau điều trị. Theo Nguyễn Đình Châu nghiên cứu xạ trị IMRT cho 22 bệnh nhân UT thực quản 1/3

trên với liều xạ 60Gy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 60%, một phần là 32%[4]. Theo Trevor Leong theo dõi 4 năm bệnh nhân UT thực quản sử dụng 18FDG PET/CT lập kế hoạch xạ trị tỷ lệ kiểm soát vùng là 65%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 37%[6].

IV. KẾT LUẬN

18FDG PET/CT mô phỏng giúp xác định các thể tích điều trị chính xác hơn so với CT

mô phỏng đặc biệt là chiều dài u và thể tích xạ trị hạch. 18FDG PET/CT làm thay đổi thể tích xạ trị vào khối u ở 95,16% bệnh nhân và 90,32% ở hạch; chiều dài u trung bình xác định trên 18FDG PET/CT và trên CT là $7,35 \pm 3,23\text{cm}$ và $8,66 \pm 3,16\text{cm}$ ($p < 0,05$); số hạch trung bình phát hiện trên 18FDG PET/CT và CT là $2,81 \pm 1,71$ và $2,42 \pm 1,52$; liều hấp thu cực đại tại u so với liều chỉ định ở kế hoạch sử dụng 18FDG PET/CT $105,07 \pm 1,56\%$ cao hơn so với kế hoạch sử dụng CT là $104,76 \pm 2,28\%$ ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al.** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249.
2. **Cheung G.S.M.** (2013). Contribution of PET–CT in radiotherapy planning of oesophageal carcinoma: A review. Radiography, 19(3), 259–269.
3. **Muijs C.T., Beukema J.C., Pruim J. et al.** (2010). A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. Radiother Oncol, 97(2), 165–171.
4. **Nguyễn Đình Châu và Bùi Quang Biểu** (2018). Giá trị của 18FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị điều biến liều ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên.
5. **Moureau-Zabotto L., Touboul E., Lerouge D. et al.** (2005). Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 63(2), 340–345.
6. **Ng S.P., Tan J., Osbourne G. et al** (2017). Follow up results of a prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. Clin Transl Radiat Oncol, 2, 76–82.
7. **Vrieze O., Haustermans K., De Wever W. et al.** (2004). Is there a role for FGD-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma?. Radiother Oncol, 73(3), 269–275.

SO SÁNH QUY TRÌNH LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ 3D-CRT VÀ IMRT ĐỐI VỚI BỆNH UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Ngô Trung Nghĩa¹, Nguyễn Anh Tuấn²

TÓM TẮT

Mục tiêu:

Khảo sát và so sánh quy trình lập kế hoạch xạ trị 3D-CRT và IMRT đối với bệnh ung thư trực tràng trên phần mềm Eclipse 13.6 của hãng Varian tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (BVUB TP. HCM), qua đó thống kê và đánh giá kết quả làm được, đưa ra so sánh và đánh giá về chất lượng của kế hoạch được lập nên từ hai kỹ thuật 3D-CRT và IMRT.

Đối tượng và phương pháp:

Dữ liệu và kết quả lập kế hoạch xạ trị 3D-CRT và IMRT đối với ung thư trực tràng giai đoạn II – III của 30 bệnh nhân đã được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Tất cả các kế hoạch được thực hiện trên phần mềm Eclipse 13.6 của hãng Varian. Các tiêu chuẩn về kiểm tra chất lượng kế hoạch xạ trị được dựa vào các quy chuẩn của ICRU 50, 62 và 83.

Kết quả:

Tất cả các kế hoạch được lập bằng hai kỹ thuật 3D-CRT và IMRT đa số đều đạt trong ngưỡng cho phép. Những kế hoạch còn lại đều

đạt được giá trị gần nhất với ngưỡng mà ICRU đã đề ra.

Về các phép kiểm về liều lượng, đối với liều vào bướu ở cả hai kỹ thuật đều đạt được các quy chuẩn của ICRU đề ra. Đối với liều vào các cơ quan quý, ở kỹ thuật IMRT đều đạt được kết quả như mong muốn. Còn đối với kỹ thuật 3D-CRT, liều vào các cơ quan quý cao hơn rất nhiều so với kỹ thuật IMRT.

Bởi vì yêu cầu liều lượng vào bướu và cơ quan quý của bệnh nhân rất nghiêm ngặt nên khi có bất kỳ kế hoạch nào kết quả vượt ngưỡng cho phép đều sẽ được người lập kế hoạch làm lại và hiệu chỉnh cho đến khi liều lượng vào bướu và cơ quan quý đạt ngưỡng cho phép hoặc đạt được kết quả tốt nhất có thể.

Kết luận:

Về liều lượng vào bướu, ở cả hai kế hoạch đều đạt được kết quả trong ngưỡng cho phép. Trong khi đó, liều lượng vào cơ quan quý³ ở kỹ thuật IMRT tốt hơn so với kỹ thuật 3D-CRT. Tuy nhiên, ở một số kế hoạch, kết quả liều vào bướu và cơ quan quý ở cả hai kỹ thuật gần như tương đồng nhau. Từ đó, có thể rút ra được khi nào thật sự cần thiết để sử dụng kỹ thuật cao.

SUMMARY

**PROGRESSIVE COMPARATION OF
PLANNING 3D-CRT AND IMRT
RADIOTHERAPY PLAN FOR RECTAL
CANCER AT THE HO CHI MINH CITY
ONCOLOGY HOSPITAL**

¹KS. Phó Trưởng khoa Kỹ thuật phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²CNVL. Đại học Quốc gia TP. HCM – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Anh Tuấn

Email: ng.anhtuan1199@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Target:

Surveying and comparing 3D-CRT and IMRT radiotherapy planning procedures for rectal cancer on Varian's Eclipse 13.6 software at Ho Chi Minh City Oncology Hospital, thereby statistics and evaluation of the results achieved, compare and evaluate the quality of the plan made from two techniques 3D-CRT and IMRT.

Objects, methods:

Data and results of 3D-CRT and IMRT radiotherapy planning for rectal cancer stage II - III of 30 patients treated at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. All planning was done on Varian's Eclipse 13.6 software. The standards for quality control of radiotherapy plans are based on ICRU 50, 62 and 83.

Results:

All plans prepared using two techniques 3D-CRT and IMRT are mostly within the allowable threshold. The remaining plans all achieved the value closest to the threshold set by the ICRU.

For tumor dose in both techniques, the criteria set forth by ICRU were met. For doses into the organs, in IMRT technique, the desired results were achieved. As for the 3D-CRT technique, the dose to the organs is much higher than that of the IMRT technique.

Since the dosage requirements for the tumor and the patient's organs are very strict, when any plan exceeds the allowable threshold, the planner will be redone and adjusted until the dose is reached tumors and organs reach the allowable threshold or achieve the best possible outcome.

Conclusion:

Regarding the dose to the tumor, in both plans, the results were within the allowable threshold. Meanwhile, the dose to the organ in IMRT technique is better than in 3D-CRT technique. However, in some cases, the results on tumor and organ dose in both techniques were

almost similar. From there, it can be drawn when it is really necessary to use high technology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là một loại ung thư phổ biến ở châu Á, nhất là ở Đông Nam Á. Ung thư trực tràng rất khó để phát hiện sớm vì các triệu chứng của chúng rất giống với bệnh đau dạ dày thông thường và chỉ khi bướu phát triển đủ lớn thì chúng mới cho ra những biểu hiện rõ rệt. Hiện nay, có ba phương pháp chính điều trị cho bệnh ung thư trực tràng là: xạ trị, hóa trị và phẫu thuật. Xạ trị là phương pháp điều trị phổ biến vì có nhiều ưu điểm. Có nhiều kỹ thuật xạ trị tiên tiến được ra đời như kỹ thuật xạ trị ba chiều phù hợp mô đích 3D-CRT sử dụng các trường chiếu hình chữ nhật có kích thước được điều chỉnh tạo ra các chùm tia bao phủ khối bướu. Sau đó, kỹ thuật xạ trị điều biến cường độ IMRT ra đời nhằm khắc phục các hạn chế của 3D-CRT. Kỹ thuật này giúp liều xạ bao phủ phù hợp với hình dạng mô bướu tốt hơn, tránh loe liều ra khỏi vùng thể tích bướu đáng kể. Ngoài ra còn có kỹ thuật cao hơn là VMAT. Để có thể lựa chọn và sử dụng được kỹ thuật phù hợp với bệnh nhân hơn vì không phải lúc nào kỹ thuật IMRT cũng mang lại kết quả tối ưu vượt bậc hơn so với kỹ thuật 3D-CRT chúng ta nên so sánh kết quả của hai kỹ thuật để có thể đưa ra kết luận.

Nhóm tác giả đã thực hiện quy trình lập kế hoạch, phân tích, đánh giá và so sánh kết quả của các kế hoạch được thực hiện bởi hai kỹ thuật trên. Từ đó, rút ra được các ưu điểm cũng như hạn chế của hai kỹ thuật và đưa ra các kiến nghị cho việc sử dụng kỹ thuật xạ trị thích hợp cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân được nghiên cứu**

Độ tuổi	Từ 34 – 89 tuổi, trung bình: 61,5 tuổi
Giới tính	Tỉ lệ nam/nữ: 9/21
Giai đoạn bệnh	II – IIIA: 4 bệnh nhân IIIB: 11 bệnh nhân IIIC: 15 bệnh nhân
Giai đoạn phẫu thuật	Tiền phẫu: 13 bệnh nhân Hậu phẫu: 17 bệnh nhân

Bảng 2. Các tiêu chí cho thể tích PTV[1]

Thể tích đích	Phần trăm liều (%)	Thể tích yêu cầu (%)
PTV	95	100
	98	≥ 93
	105	≤ 10
	110	≤ 5 hoặc 0
	115	0

Bảng 3. Các tiêu chí cho các cơ quan quý[2]

Cơ quan quý	Tiêu chí	Thể tích	Liều (Gy)
Túi ruột	-	180cc	≤ 35
	-	100cc	≤ 40
	-	65cc	≤ 45
	-	195cc	$\leq 45 - 50$
	Liều tối đa	-	< 50
Cổ xương đùi	-	45%	≤ 40
	-	25%	≤ 45
	-	5%	< 50
	Liều tối đa	-	< 50
Bàng quang	-	40%	≤ 40
	-	15%	≤ 45
	Liều tối đa	-	< 65

Trong quá trình thực hiện, nhóm tác giả đã tiến hành thực hiện 3 giai đoạn sau

Lập kế hoạch: Nhóm tác giả tiến hành lập kế hoạch cho 30 bệnh nhân ở bảng 1 và quan sát thực tiễn quy trình lập kế hoạch xạ trị 3D-CRT và IMRT đối với ung thư trực tràng tại

Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Thu thập số liệu: Tác giả tiến hành thu thập những số liệu về bệnh nhân (độ tuổi, giới tính, giai đoạn bệnh, tình trạng phẫu thuật,...), về liều vào bướu (liều tối đa, liều tối thiểu, liều vào 95% thể tích, liều vào 99%

thể tích,...), về liều vào cơ quan quý (túi ruột, bàng quang, cổ xương đùi trái và cổ xương đùi phải). Các kế hoạch đều được thực hiện và tính toán dựa vào các tiêu chí ở bảng 2 và bảng 3, với mức độ ưu tiên liều vào bướu trước sau đó mới đến việc giảm liều vào cơ quan quý. Đối với những kế hoạch liều vào các cơ quan quý chưa đạt, nhóm tác giả đã tiến hành thực hiện lại và hiệu chỉnh cho đến khi đạt được kết quả gần với ngưỡng ở các tiêu chí nhất. Ngoài ra còn tiến hành đánh giá chỉ số đồng nhất HI trên PTV50,4.

Xử lý số liệu: Từ các kết quả thống kê, tác giả so sánh và đưa ra nhận xét liều đáp ứng ở hai kỹ thuật 3D-CRT và IMRT từ đó đưa ra được ưu – nhược điểm của kỹ thuật IMRT so với kỹ thuật 3D-CRT và đưa ra kết luận.

Thể tích bướu được chia làm 2 phần gồm

Thể tích CTV45: Gồm toàn bộ vùng trực tràng và hạch ở vùng có nguy cơ chuẩn.

Thể tích CTV50,4 bao gồm GTV và vùng hạch có nguy cơ cao, tuy nhiên giới hạn của bướu đại thể không rõ ràng nên có thể cộng thêm 5mm theo đẳng hướng xung quanh bướu. Vùng gần cơ quan quý thì chỉ cộng thêm khoảng 1 - 2mm.

Đối với mỗi thể tích CTV ta có các PTV tương ứng.

Thiết lập trường chiếu

Đối với kỹ thuật 3D-CRT: gồm 4 trường chiếu A0, L90, P180, R270 hoặc có thể có 3 trường chiếu L90, P180, R270 mà không có trường A0 để giảm được liều vào ruột khi túi ruột đã nhận liều từ kế hoạch trước (đối với

kế hoạch PTV50,4). Trường chiếu xạ cho trực tràng chủ yếu được dựng theo khối bướu với tâm trùng với tâm chì và mở rộng ra ở một số mốc xương nhằm giảm khả năng tái phát của khối bướu và tiêu diệt vùng hạch không được vẽ lại. Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh sử dụng 2 mức năng lượng là 6MV (6X) đối với 2 trường trước (A0 và P180), sau và 15MV (15X) đối với 2 trường bên (L90 và R270).

Đối với kỹ thuật IMRT: được sử dụng linh động từ 5 đến 9 trường chiếu tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể của từng ca bệnh và năng lượng 6MV cho mỗi trường chiếu, tuy nhiên các trường chiếu không được chọn đối song song. Thông thường, người lập kế hoạch sẽ cho các trường chiếu cách đều nhau, để các hướng chiếu có thể phủ hết khối bướu và mỗi cơ quan lành có ít nhất một trường chiếu tránh được, nhằm cho phần mềm lập kế hoạch có thể điều biến cường độ mỗi chùm tia để cho ra liều như mong muốn. Đối với các khối bướu phức tạp, chúng ta có thể điều chỉnh hướng chiếu sao cho phù hợp với khối bướu và tránh được các cơ quan lành (đặc biệt là túi ruột) mà không nhất thiết phải cho chúng cách đều nhau.

Khảo sát, điều chỉnh và tối ưu hóa

Đối với kỹ thuật 3D-CRT: Có các phương pháp như sử dụng nêm (wedge) sẽ giúp dồn liều về một phía; trọng số trường chiếu (weight) sẽ giúp thay đổi phân bố liều trên các trường chiếu tương ứng; normalize sẽ giúp thay đổi đường phân bố liều theo ý muốn.

Đối với kỹ thuật IMRT: Trước khi tiến hành tối ưu hóa, ở Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, người lập kế hoạch

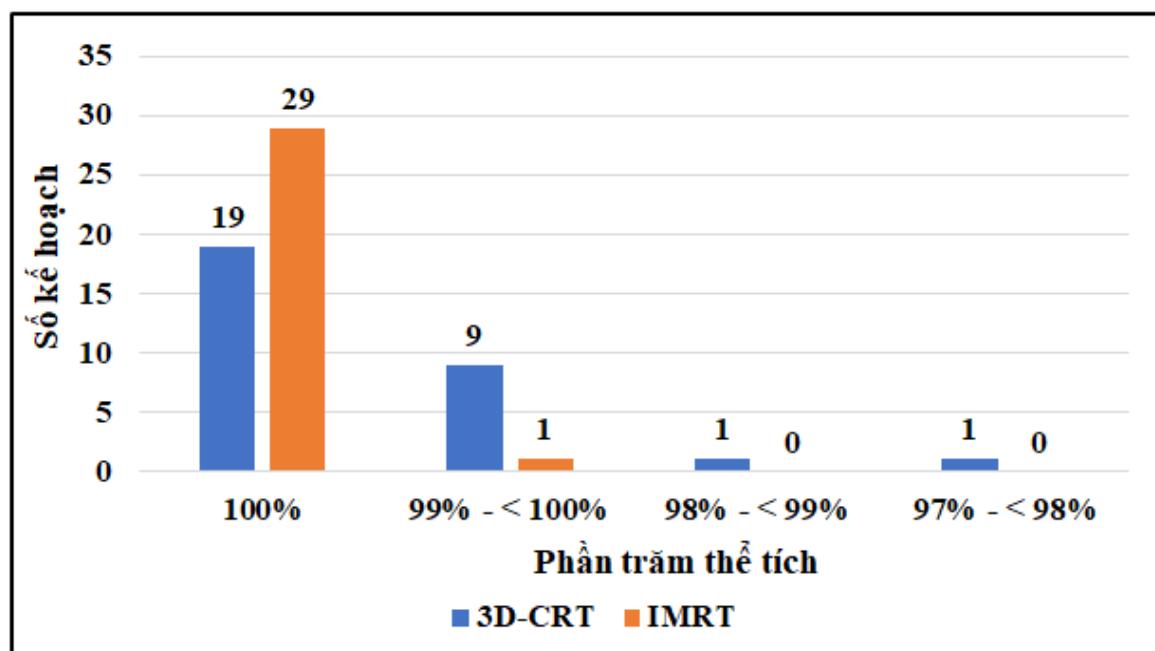
phải chuyển sang thuật toán AAA để kết quả cho ra khi hoàn thành tính toán đạt được tối ưu nhất. Khi các thông số được chọn, máy tính sẽ tiến hành tối ưu hóa kế hoạch IMRT dựa trên các mục tiêu, các tiêu chí ràng buộc được đặt vào. Người lập kế hoạch phải thay đổi các mục tiêu mong muốn của kế hoạch điều trị thành các thông số phù hợp để làm điều kiện ban đầu cho quá trình tối ưu. Trong quá trình tối ưu hóa, người lập kế hoạch sẽ tiến hành xác định các hàm mục tiêu và điều kiện ràng buộc cho khối bướu, cơ quan quý, trọng số (Priority), độ phân giải và vùng kiểm soát liều bên ngoài khối bướu (Normal tissue object, NTO).

Đánh giá kế hoạch: Các kế hoạch được đánh giá theo tiêu chí liều vào bướu dựa vào bảng 2, liều vào cơ quan quý dựa vào bảng 3 và chỉ số đồng nhất HI sau đó được so sánh giữa hai kỹ thuật của một kế hoạch.

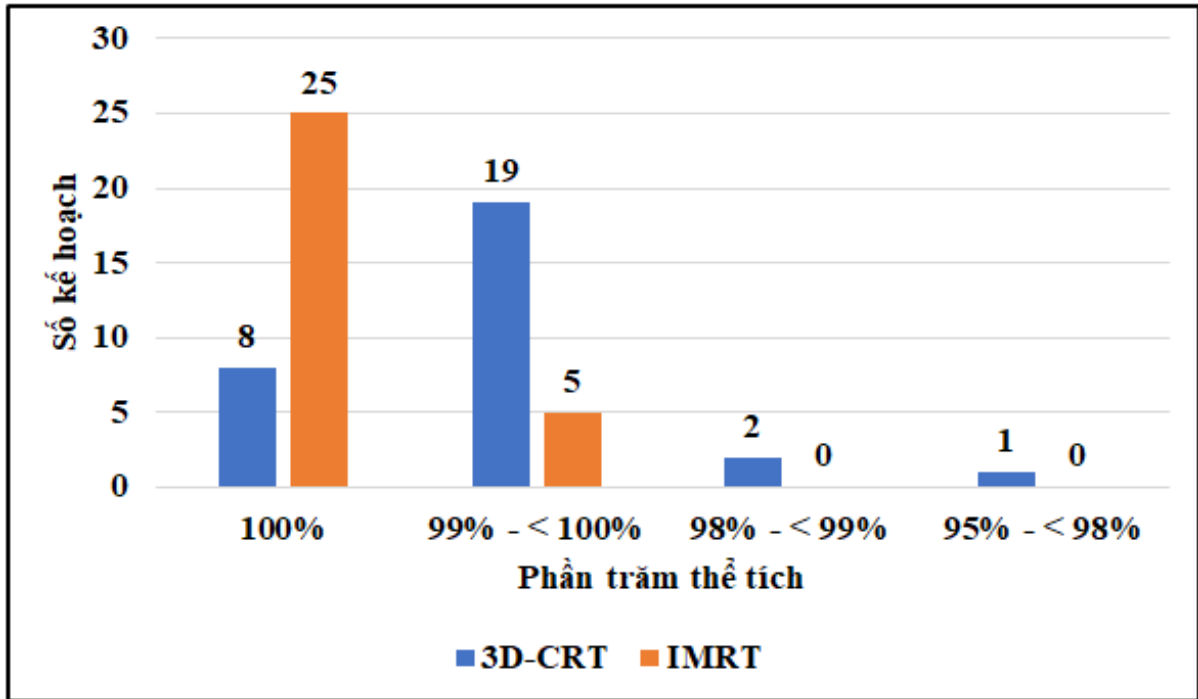
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Quy trình thực hiện xạ trị ung thư bằng kỹ thuật 3D-CRT và IMRT giống nhau về các bước vẽ cơ quan quý và thể tích bướu. Mức độ đáp ứng liều cao ở cả hai PTV45 và PTV50,4. Ngoài ra, độ đồng nhất HI của cả 2 kỹ thuật đều rất cao cho thấy được sự phù hợp cao của liều chỉ định 50,4Gy đối với thể tích PTV50,4. Do sự phù hợp về sự đáp ứng liều vào mô bướu tương đồng nhau (kỹ thuật IMRT đáp ứng tốt hơn nhiều so với kỹ thuật 3D-CRT) nên chúng ta cũng chưa thấy được ưu điểm vượt trội của kỹ thuật IMRT này. Tuy nhiên, khi xét đến các tiêu chí giới hạn liều mà thể tích cơ quan quý được phép nhận. Chúng ta thấy được rằng, kỹ thuật IMRT cho ra kết quả vượt trội hơn rất nhiều so với kỹ thuật 3D-CRT. Các kết quả so sánh của 2 kỹ thuật sẽ được thể hiện dưới các bảng và hình ảnh dưới đây.

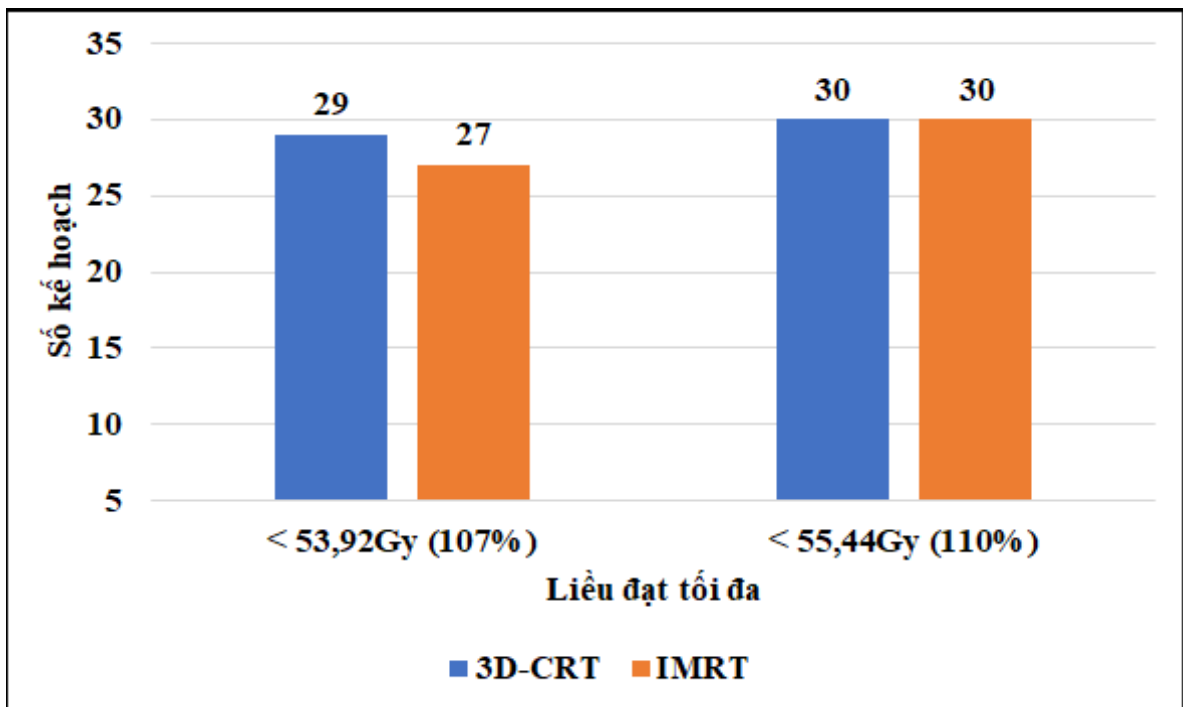
3.1. Liều vào thể tích mô đích



Hình 1. Phân bố phần trăm thể tích PTV45 nhận liều 95%



Hình 2. Phân bố phần trăm thể tích PTV50,4 nhận liều 95%



Hình 3. Phân bố liều tối đa vào PTV50,4

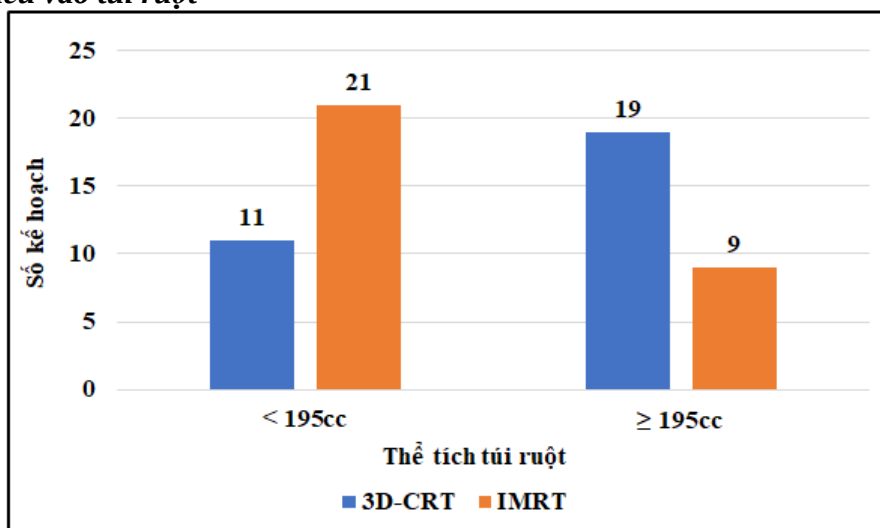
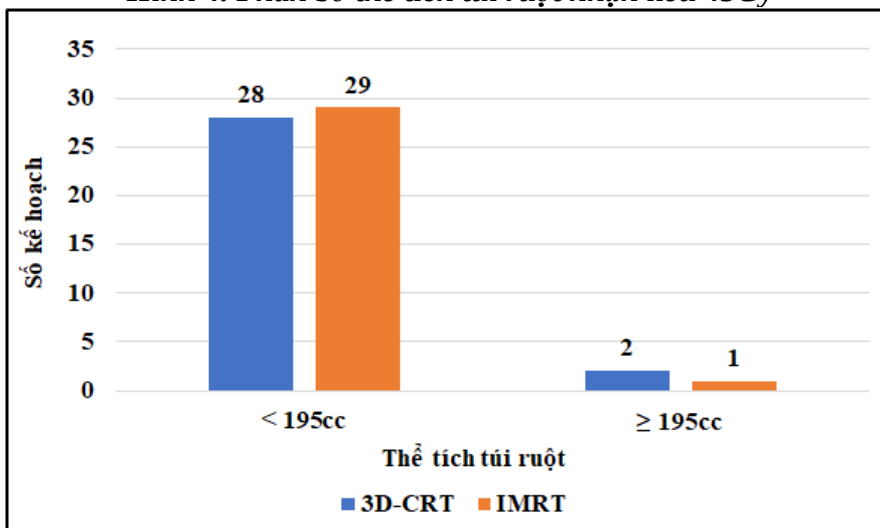
Bảng 4. Tổng hợp liều lượng vào bướu

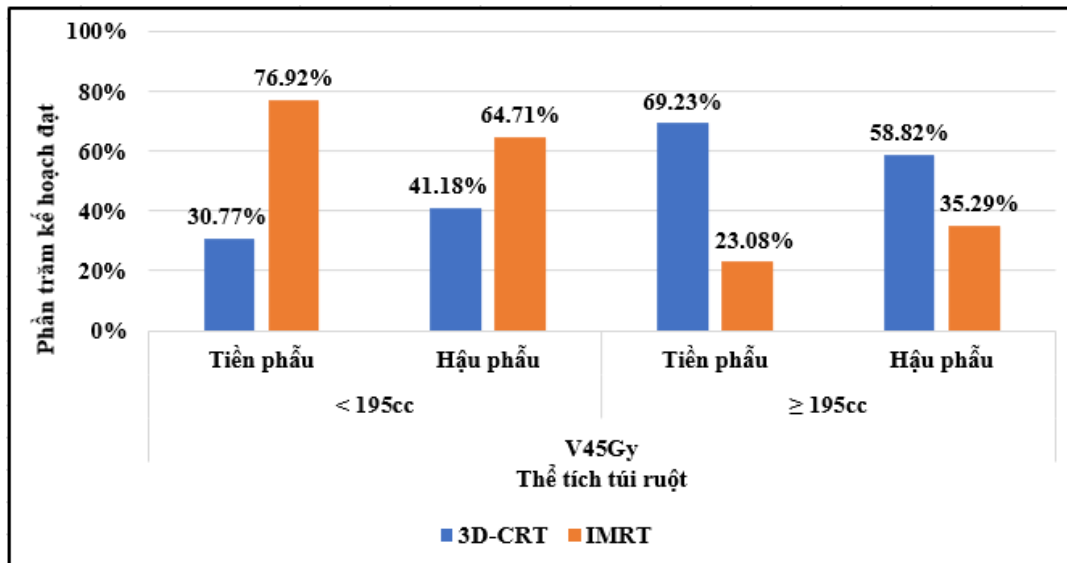
Mục tiêu	Thông số	Giá trị trung bình		Giá trị p	Tỷ lệ đạt	
		3D-CRT	IMRT		3D-CRT	IMRT
PTV45	V95% [%]	99,82 ± 0,05	99,9993 ± 0,0004	0,027	28/30	30/30
PTV50,4	V95% [%]	99,64 ± 0,09	99,9937 ± 0,0027	0,015	27/30	30/30
	Dmax [Gy]	52,77 ± 0,51	53,06 ± 0,56	0,024	29/30	27/30

Loại thống kê được sử dụng là T-test với mức ý nghĩa 5%, p nhỏ hơn 5% thì sự khác nhau giữa hai kỹ thuật có ý nghĩa thống kê. Loại thống kê này được sử dụng cho các bảng tổng hợp liều.

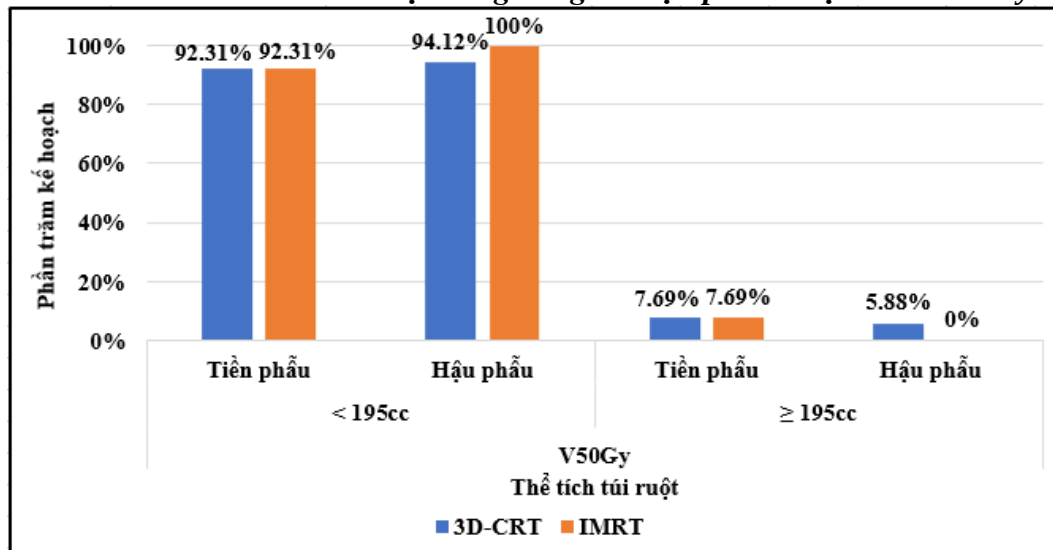
3.2. Liều vào thể tích mô đích

3.2.1. Liều vào túi ruột

**Hình 4. Phân bố thể tích túi ruột nhận liều 45Gy****Hình 5. Phân bố thể tích túi ruột nhận liều 50Gy**



Hình 6. Phân bố thể tích ruột trong các giai đoạn phẫu thuật với liều 45Gy



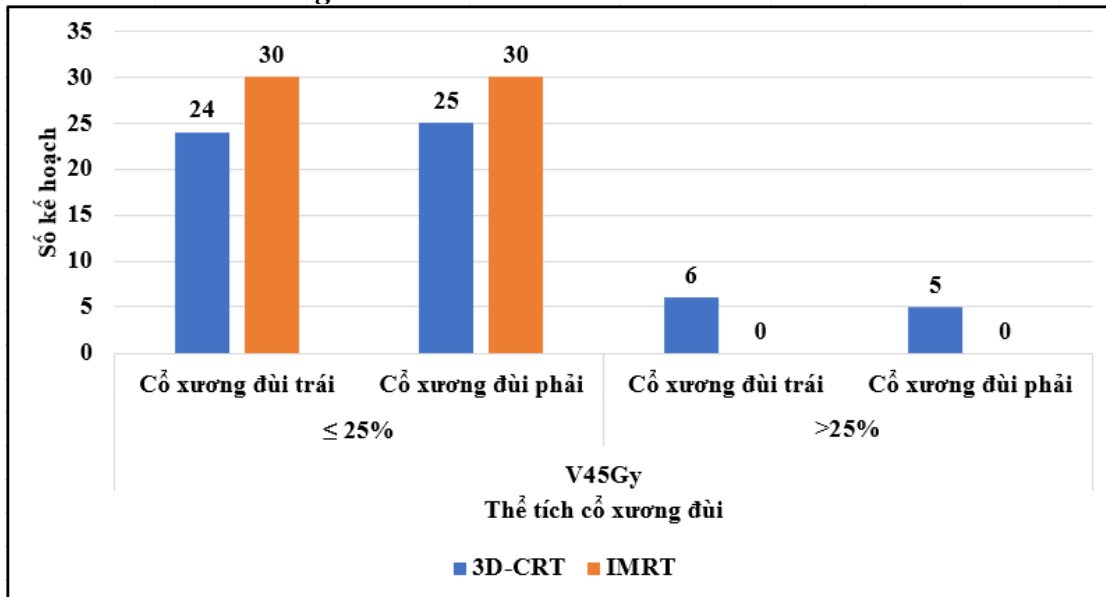
Hình 7. Phân bố thể tích ruột trong các giai đoạn phẫu thuật với liều 50Gy

Bảng 5. Tổng hợp liều lượng vào túi ruột

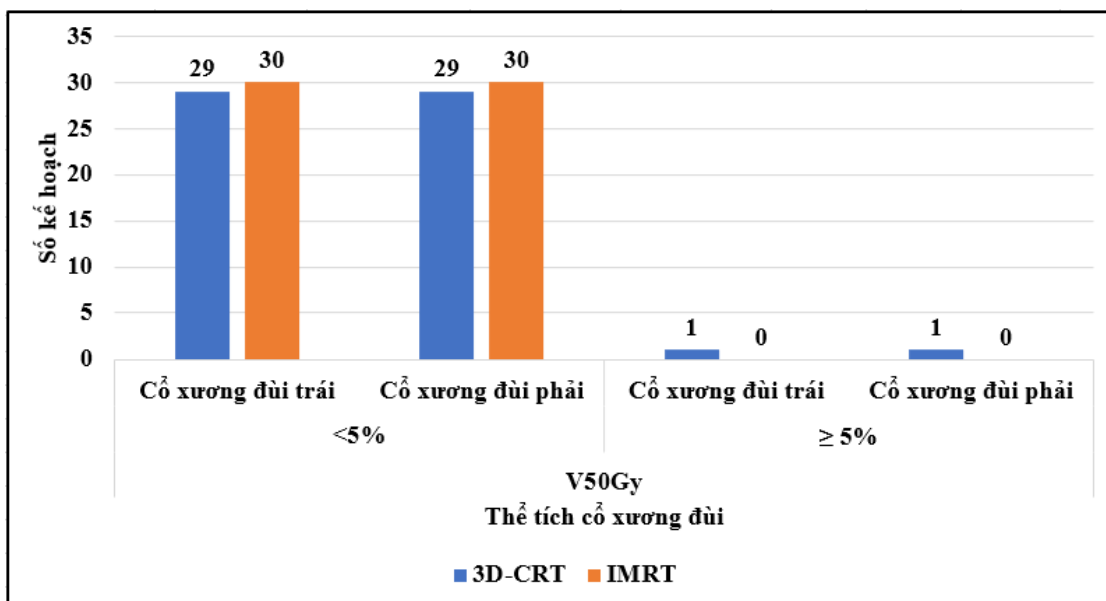
Cơ quan	Thông số	Giá trị trung bình		Giá trị p	Tỷ lệ đạt	
		3D-CRT	IMRT		3D-CRT	IMRT
Túi ruột	V45Gy [cc]	274,41 ± 160,82	171,53 ± 93,75	< 0,0001	11/30	21/30
	V50Gy [cc]	110,34 ± 61,76	68,02 ± 46,84	< 0,0001	28/30	29/30
Túi ruột tiền phẫu	V45Gy [cc]	252,16 ± 148,07	176,82 ± 112,04	< 0,0001	4/13	10/13

	V50Gy [cc]	111,79 ± 65,32	70,43 ± 59,11	0,0009	12/13	12/13
Túi ruột hậu phần	V45Gy [cc]	291,42 ± 172,41	167,48 ± 80,47	< 0,0001	7/17	11/17
	V50Gy [cc]	109,23 ± 60,92	66,18 ± 36,72	< 0,0001	16/17	17/17

3.2.2. Liều vào cổ xương đùi



Hình 8. Phân bố thẻ tích cổ xương đùi với liều 45Gy



Hình 9. Phân bố thẻ tích cổ xương đùi với liều 50Gy

Bảng 6. Tổng hợp liều lượng vào cổ xương đùi

Cơ quan	Thông số	Giá trị trung bình		Giá trị p	Tỷ lệ đạt	
		3D-CRT	IMRT		3D-CRT	IMRT
Cổ xương đùi trái	V45Gy [%]	11,00 ± 14,76	0,56 ± 1,24	0,0002	24/30	30/30
	V50Gy [%]	0,42 ± 1,51	0,00 ± 0,00	0,0713	29/30	30/30
Cổ xương đùi phải	V45Gy [%]	11,19 ± 14,90	1,00 ± 1,90	0,0002	25/30	30/30
	V50Gy [%]	1,14 ± 4,97	0,00 ± 0,00	0,1092	29/30	30/30

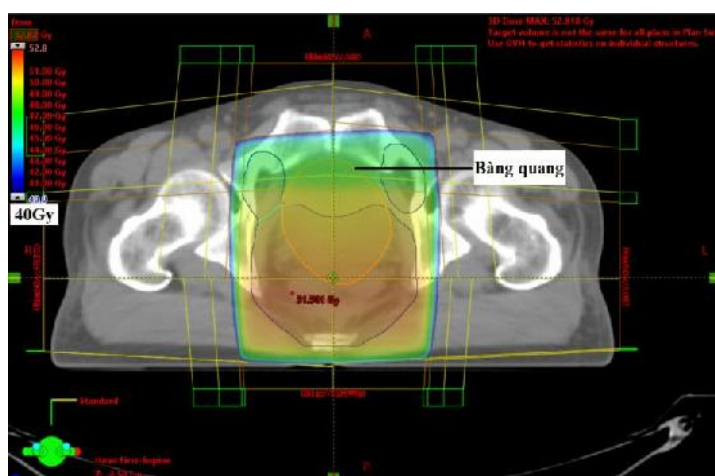
3.2.3. Liều vào bàng quang

Bảng 7. Tổng hợp liều lượng vào bàng quang

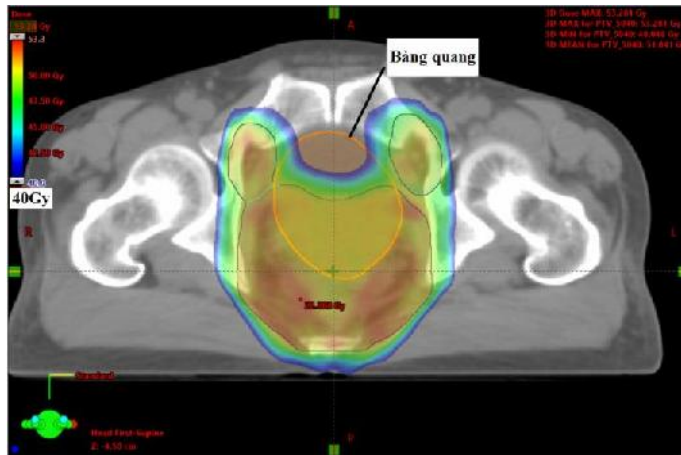
Cơ quan	Thông số	Giá trị trung bình		Giá trị p	Tỷ lệ đạt	
		3D-CRT	IMRT		3D-CRT	IMRT
Bàng quang	V45Gy [%]	91,25 ± 7,89	59,19 ± 12,24	< 0,0001	0/30	3/30
	V50Gy [%]	87,85 ± 9,10	47,89 ± 12,95	< 0,0001	0/30	1/30

Ta có thể thấy rằng ở kỹ thuật IMRT có thể đạt được tiêu chí của bàng quang nhưng ở kỹ thuật 3D-CRT thì không thể được. Do kỹ thuật 3D-CRT cho đường đồng liều là hình chữ nhật bao quanh bướu nên không thể giảm liều bàng quang phải nhận. Ngược lại, đối với kỹ thuật IMRT, đường đồng liều được uốn quanh bao phủ theo hình dạng của

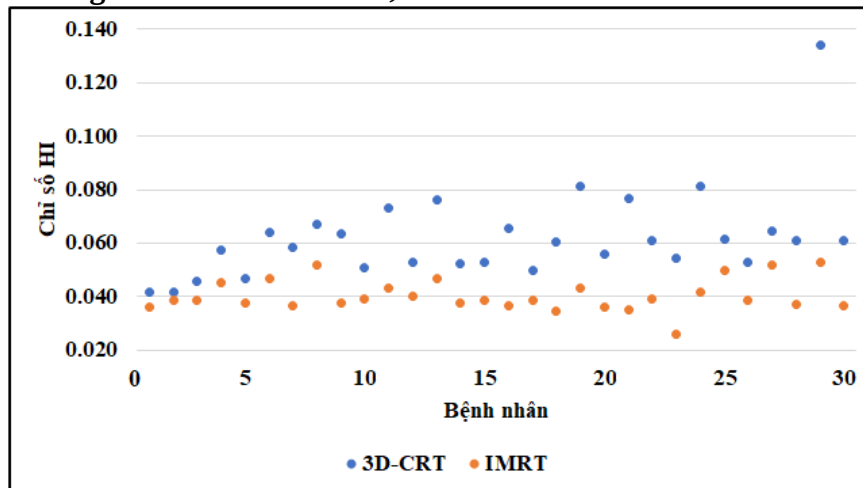
bướu nên có thể tránh được bàng quang nếu thể tích bướu không trùm lên bàng quang như hình 10. Tuy nhiên, để có thể giảm liều của bàng quang chúng ta nên cho bệnh nhân uống nước để bàng quang căng lên trước khi xạ. Điều đó vừa làm giảm thể tích bàng quang nhận liều, vừa nâng ruột lên giúp giảm liều ruột phải nhận.



a) Kỹ thuật 3D-CRT



b) Kỹ thuật IMRT

Hình 10. Đường đồng liều của 2 kỹ thuật ở cùng một lát cắt**3.3. Chỉ số đồng nhất HI trên PTV50,4****Hình 11. Chỉ số HI trên PTV50,4 của 30 bệnh nhân**

Giá trị trung bình chỉ số HI của kỹ thuật 3D-CRT là $0,062 \pm 0,018$ và của kỹ thuật IMRT là $0,040 \pm 0,006$ với độ tin cậy 5% ta được giá trị $p < 0,0001$.

IV. BÀN LUẬN

Ở kỹ thuật 3D-CRT, các trường chiếu không thể điều biến liều như kỹ thuật IMRT nên sẽ có vài kế hoạch sẽ bị thiếu liều ở ngoài rìa bướu làm cho chỉ tiêu $V95\% > 99\%$ không thể đạt được. Tuy nhiên cả 2 kỹ thuật đều đạt được với mức chỉ tiêu $V95\% > 95\%$, cho thấy được liều đáp ứng với bướu tốt có khả năng cao sẽ tiêu diệt được khối bướu mà không gây tái phát.

Các cơ quan quý đều được bảo vệ tốt ở cả 2 kỹ thuật.

Đối với túi ruột ta có thể thấy rằng kết quả bảo vệ túi ruột của kỹ thuật IMRT tốt hơn so với kỹ thuật 3D-CRT. Khả năng đạt tiêu chí của túi ruột còn phụ thuộc vào giai đoạn phẫu thuật của bệnh nhân và hình dạng của khối bướu.

Đối với cổ xương đùi: Liều ở cả hai cổ xương đùi trái – phải là không giống nhau do kích thước khối bướu và hình dạng của khối

bướu Nếu bướu ôm sát cổ xương đùi thì nên sử dụng kỹ thuật IMRT để tránh tối đa liều vào cơ quan này để tránh gây biến chứng đến bệnh nhân sau khi xạ trị.

Ở cả hai kỹ thuật, kỹ sư y vật lý thường không xét đến bàng quang do bàng quang nằm ở trung tâm vùng bướu, để liều có thể đáp ứng bướu, người lập kế hoạch phải chấp nhận để liều vào bàng quang và không tránh cơ quan này. Ngoài ra, bệnh nhân nên xạ trị ở trạng thái bàng quang được căng đầy nhằm giảm liều vào bàng quang phải nhận và giúp ruột được nâng lên nhằm giảm liều ruột nhận.

Tỉ lệ kế hoạch đạt chỉ số đồng nhất HI là 100% giá trị trung bình HI của cả 2 kỹ thuật 3D-CRT (0,062) và IMRT (0,04) là rất thấp. Điều này chứng tỏ các kế hoạch của kỹ thuật IMRT đạt được độ đồng nhất và sự phù hợp cao hơn đối với kỹ thuật 3D-CRT của liều chỉ định 50,4Gy đối với thể tích PTV50,4.

V. KẾT LUẬN

Kế hoạch được lập ra bằng kỹ thuật 3D-CRT hay IMRT đều có thể đáp ứng tốt về liều thể tích bướu và các cơ quan quý đáp ứng được các tiêu chuẩn do ICRU và RTOG đề ra.

Đối với các cơ quan quý, đặc biệt là túi ruột, ta có thể thấy rằng ở kỹ thuật IMRT có thể giảm thể tích phải nhận liều cao tốt hơn rất nhiều so với kỹ thuật 3D-CRT. Tuy nhiên, có một số trường hợp, thể tích ruột giảm rất ít dù có chuyển qua kỹ thuật IMRT. Vì vậy, người lập kế hoạch phải suy xét tùy trường hợp mà có nên sử dụng kỹ thuật IMRT hay không, do quy trình thực hiện kế hoạch IMRT phức tạp, tốn thời gian và công sức của người thực hiện hơn so với kế hoạch 3D rất nhiều.

Về cổ xương đùi, do kế hoạch 3D có 2 trường chiếu L90 và R270 nên thể tích nhận

liều của cơ quan này lớn hơn so với kế hoạch IMRT. Ngoài ra, đối với các trường hợp bướu gần cổ xương đùi hoặc bao quanh cổ xương đùi, kỹ thuật IMRT có nhiều trường chiếu hơn kỹ thuật 3D-CRT nên quá trình điều biến liều vào bướu sẽ tốt hơn đồng thời cũng giảm được liều mà cổ xương đùi phải nhận.

Về bàng quang, do kế hoạch 3D-CRT có đường đồng liều là hình chữ nhật bao quanh bướu nên khả năng giảm liều vào bàng quang gần như không thể. Tuy nhiên, đối với kế hoạch IMRT, đường đồng liều được bao quanh theo hình dạng của bướu cho nên có thể giảm được liều mà bàng quang phải nhận.

Qua những tìm hiểu trên, đối với những trường hợp bướu có hình dạng phức tạp hoặc khối bướu áp sát các cơ quan quý, thì kỹ thuật IMRT sẽ mang lại kết quả vượt trội hơn rất nhiều so với kỹ thuật 3D-CRT. Tuy nhiên, tùy trường hợp cụ thể của từng bệnh nhân mà chúng ta đưa ra được kỹ thuật mang lại hiệu quả tối ưu nhất cho bệnh nhân vì ngoài thể tích bướu ra chúng ta còn phải xem xét đến sức khỏe của bệnh nhân (có thể nằm yên lâu được không) hoặc là về chi phí mà bệnh nhân có thể chi trả để chữa trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)** (2010). Report 0822: A Phase II Evaluation of Preoperative Chemoradiotherapy Utilizing Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) In Combination with Capecitabine and Oxaliplatin for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer, USA.
2. **Cung Thị Tuyết Anh và cộng sự** (09-2019). Phác đồ điều trị khoa xạ 4 (tập 1), Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

KHẢO SÁT QUY TRÌNH ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG KẾ HOẠCH XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN CƯỜNG ĐỘ CHÙM TIA IMRT BẰNG THIẾT BỊ MATRIXX TRÊN MÁY GIA TỐC PRECISE TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Ngô Trung Nghĩa¹, Hoàng Vương Ngọc Thiện²

TÓM TẮT

Mục tiêu:

Khảo sát quy trình đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị IMRT bằng thiết bị ghi nhận phân bố liều MatriXX trên máy xạ trị gia tốc Precise (hãng Elekta) ở Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Qua đó, ghi nhận và đánh giá kết quả đo để đưa ra nhận xét về chức năng và hiệu quả ghi nhận của thiết bị MatriXX đối với từng vùng bệnh và kích thước phân bố liều riêng biệt.

Đối tượng và phương pháp:

Dữ liệu đảm bảo chất lượng (QA, Quality Assurance) các kế hoạch xạ trị IMRT trên máy gia tốc Precise được ghi nhận bằng thiết bị MatriXX và được lưu trữ trên phần mềm myQA sẽ được thống kê từ ngày 15/09/2020 tới 15/05/2021. Các tiêu chuẩn về đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị IMRT được dựa trên AAPM-TG 218.

Kết quả:

Ở cả hai nhóm bệnh xạ đầu - cổ và xạ tổng quát, các phân bố liều ở vùng kích thước 100mm < Y ≤ 200mm luôn có số ca bệnh tương ứng đạt nhiều nhất (xạ đầu - cổ: 13 ca bệnh đạt, trong đó có 1 ca bệnh đạt thấp; xạ tổng quát: 14 ca bệnh đạt, trong đó có 1 ca bệnh đạt thấp) và phần lớn các ca bệnh đều nằm ở vùng giá trị GP cao (từ 97% → >99%).

Ở vùng không đạt (GP < 95%) và đạt thấp (GP thuộc khoảng 95% - 96%), các ca bệnh với phân bố liều ở vùng kích thước Y (≤ 100mm) chiếm chủ yếu (xạ đầu - cổ: 3 ca bệnh đạt thấp; xạ tổng quát: 3 ca bệnh, trong đó 2 ca bệnh không đạt và 1 ca bệnh đạt thấp).

Kết luận:

Việc QA kế hoạch xạ trị IMRT có kết quả thay đổi theo từng loại bệnh: tỉ lệ số ca bệnh khoa xạ đầu - cổ có kết quả QA đạt (100%) cao hơn khoa xạ tổng quát (93,33%, 2 kế hoạch bệnh QA không đạt).

Cả hai nhóm bệnh đều cho kết quả QA tốt ở phân bố liều có vùng kích thước 100mm < Y ≤ 200mm và hầu hết các ca bệnh đạt thấp hoặc không đạt ở cả hai nhóm đều nằm ở vùng kích thước Y (≤ 100mm). Bên cạnh đó, trong những trường hợp các phân bố liều có kích thước lớn hơn vùng hoạt động của thiết bị MatriXX (24,4 × 24,4cm²), phân bố liều thực tế khi thu nhận được sẽ không thực sự đầy đủ và ảnh hưởng đến kết quả đánh giá. Trong những trường hợp này, các kỹ sư khi QA thường phải nâng bàn xạ lên một độ cao nhất định để hệ đo có thể ghi nhận đầy đủ phân bố liều.

¹KS. Phó Trưởng khoa Kỹ thuật phóng xạ – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Cử nhân Kỹ thuật hạt nhân – Đại học Quốc gia TP. HCM – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Vương Ngọc Thiện

Email: hvnthien1999@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

SUMMARY

**SURVEYING THE QUALITY
ASSURANCE PROCESS OF
INTENSITY MODULATED
RADIATION THERAPY PLANNING BY
USING MatriXX DEVICE ON
PRECISE LINEAR ACCELERATOR AT
THE HO CHI MINH CITY ONCOLOGY
HOSPITAL**

Target:

Surveying the quality assurance (QA) process of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) planning by using MatriXX device on Precise linear accelerator at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Whereby, record and evaluate the measurement results to make the consideration for function and recording efficiency of MatriXX device in each body's different parts and size of dose distributions.

Objects, methods:

The data of the quality assurance Intensity Modulated Radiation Therapy planning on Precise linear accelerator is recorded by MatriXX device and stored on myQA software. The statistical data is registered from 15th September 2020 to 15th May 2021. IMRT quality assurance standards is based on AAPM-TG 218.

Results:

In both two cancer disease groups: head – neck and general, dose distributions with size Y between 100 mm and 200 mm always have the most cases (head – neck cancer: 13 cases passed, of which 1 case passed with low rate; general cancer: 14 cases passed, of which 1 case passed with low rate) and almost cancer cases have great GP values (from 97% to greater 99%).

In the range that QA results failed (GP less than 95%) or passed with low rate (GP between 95% and 96%), most of cancer cases have dose distributions with size Y less than or equal 100 mm (head – neck cancer: 3 cases passed with low

rate; general cancer: 3 cases in total, of which 2 cases failed and 1 case passed with low rate).

Conclusion:

The quality assurance of IMRT's planning has results changing in each type of cancer: The QA results rating of cancer cases at head – neck department (with 100% passed) is higher than general department (with 93,33% passed, 2 cases failed).

Both two groups of cancer cases (head – neck, general) showed good QA results in dose distributions with size Y (along Y axis) between 100mm and 200mm, most of cases which passed with low rate or failed probably concentrated in dose distributions with size Y equal or less than 100 mm. Besides, cancer cases with size of dose distributions are greater than the functional area of MatriXX device ($24,4 \times 24,4\text{cm}^2$), the actual dose distributions recorded with lacking results and influenced evaluation. When encountering these cases, medical physicists usually have to shift radiotherapy table (which MatriXX device is placed on) into suitable height for registering fully results.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong những tiêu chí tiên quyết được quan tâm ở phương pháp xạ trị đó là đủ liều xạ đến thể tích đích và hạn chế liều xạ, biến chứng lên các mô lành xung quanh. Các kỹ thuật xạ trị phổ biến hiện nay có thể kể đến như 3DCRT, IMRT, VMAT,... Tuy nhiên, kỹ thuật xạ trị càng hiện đại và phức tạp thì chỉ cần một sai sót nhỏ cũng có thể gây nên hậu quả nghiêm trọng, vì vậy các kế hoạch xạ trị phức tạp (ví dụ như kế hoạch xạ trị sử dụng kỹ thuật IMRT) cần được đảm bảo chất lượng nhằm xác nhận độ chính xác trước khi điều trị cho bệnh nhân. Để thực hiện đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị của các kỹ

thuật phức tạp như IMRT, các thiết bị ghi nhận phân bố liều lượng xạ và các phần mềm hỗ trợ đi kèm thường được sử dụng. Các thiết bị phổ biến thường được sử dụng có thể kể đến như thiết bị Mapcheck2, EPIDs,... có thể thấy rằng việc đảm bảo chất lượng của kế hoạch xạ trị sử dụng kỹ thuật phức tạp đóng vai trò quan trọng trong một quy trình xạ trị kỹ thuật cao nói chung. Vì lý do đó, bài báo cáo này sẽ tập trung nghiên cứu về quy trình đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị IMRT bằng thiết bị ghi nhận phân bố liều MatriXX trên máy xạ trị gia tốc Precise (của hãng Elekta) ở Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả đã sử dụng các tài liệu về thiết bị MatriXX của hãng IBA (2015) như tài liệu tham khảo, các tiêu chí đánh giá liều lượng được sử dụng dựa trên tài liệu của Low và các cộng sự (1998).

Nhóm tác giả đã thực hiện khảo sát quy trình đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị IMRT trên máy xạ trị gia tốc Precise và ghi nhận dữ liệu. Từ số liệu về các ca bệnh thực tế ghi nhận được, đưa ra nhận xét về chức năng và hiệu quả ghi nhận của thiết bị đối với từng vùng bệnh và kích thước phân bố liều riêng biệt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Việc đảm bảo chất lượng cho kế hoạch xạ trị thường được thực hiện sau khi kế hoạch xạ trị IMRT của bệnh nhân được lập và được bác sĩ phê duyệt.

Các kết quả QA kế hoạch xạ trị IMRT được đánh giá dựa trên chỉ số gamma, giá trị gamma $\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$ được định nghĩa là độ chênh lệch giữa hai điểm $(\vec{r}_r)$ và $(\vec{r}_e)$ lần lượt thuộc phân bố liều tham chiếu và phân bố liều đánh

giá trong không gian (trong bài báo cáo này, nhóm tác giả chọn phân bố liều được trích từ kế hoạch xạ trị trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị là phân bố liều tham chiếu, phân bố liều được ghi nhận bởi bảng đầu dò trong hệ đo QA là phân bố liều đánh giá), được tính theo công thức:

$$\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e) = \sqrt{\frac{r^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e)}{\Delta d^2} + \frac{\delta^2(\vec{r}_r, \vec{r}_e)}{\Delta D^2}}, \quad (1)$$

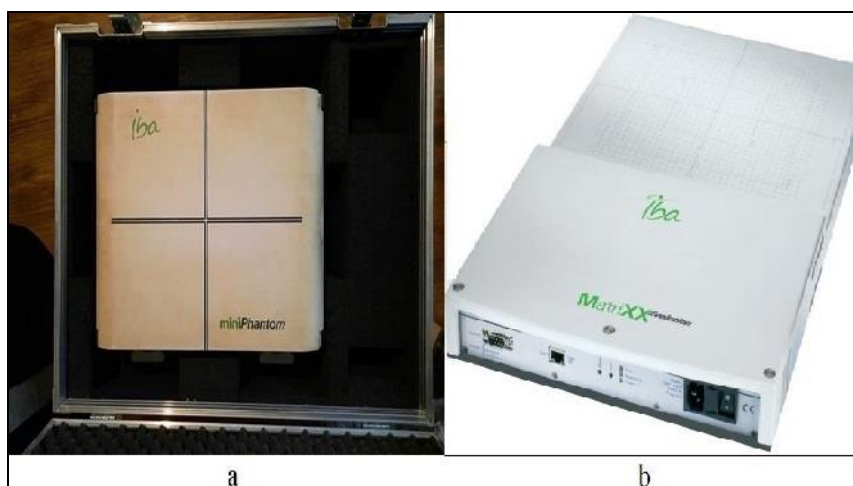
với $r(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$ là khoảng cách giữa điểm liều tham chiếu và điểm liều đánh giá, $\delta(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$ là khác biệt liều lượng, Δd và ΔD lần lượt là giới hạn sai lệch về khoảng cách và liều lượng. Trong các ca QA IMRT thường quy thường sử dụng giá trị $\Delta d = 3 \text{ mm}$ và $\Delta D = 3\%$ [1].

Một điểm liều trên phân bố tham chiếu sẽ được bắt cặp với các điểm liều ở vị trí tương ứng và các vùng lân cận xung quanh trên phân bố liều đánh giá để tính $\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$. Chỉ số gamma $\gamma(\vec{r}_r)$ ứng với điểm liều trên phân bố tham chiếu được định nghĩa là giá trị nhỏ nhất trong tập giá trị $\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)$ thu được ở trên:

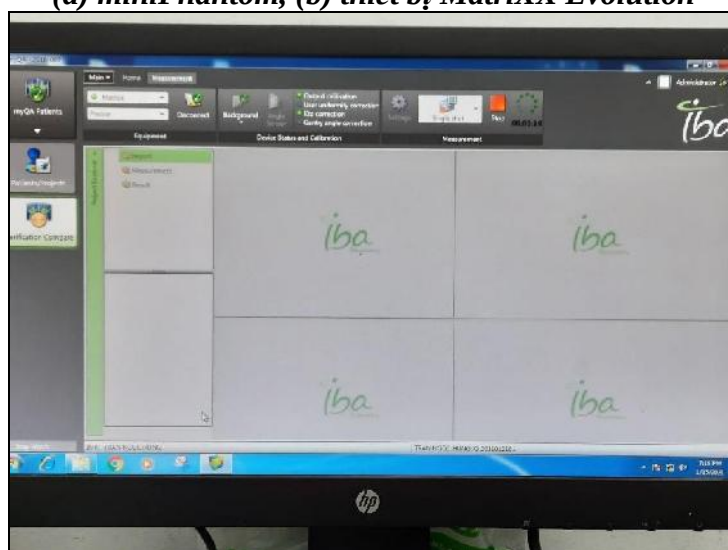
$$\gamma(\vec{r}_r) = \min\{\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)\}, \forall \{\vec{r}_e\} \quad (2)$$

Một phép kiểm định đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị IMRT được gọi là đạt khi chỉ số gamma đạt GP (Gamma Passing value), được định nghĩa là tỉ số giữa số điểm liều trên phân bố tham chiếu có giá trị chỉ số $\gamma \leq 1$ và tổng số điểm liều trên phân bố tham chiếu được đem xét, lớn hơn hoặc bằng 95%.

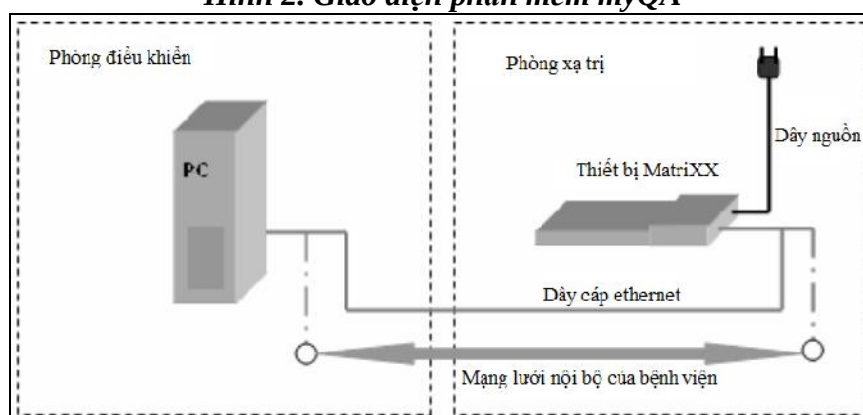
Việc QA kế hoạch xạ trị IMRT trong bài báo cáo này được nhóm tác giả thực hiện theo phương pháp QA 2D (Two – Dimensional) bằng việc sử dụng thiết bị MatriXX Evolution cùng miniPhantom và phần mềm myQA đi kèm.



**Hình 1. Các thiết bị trong hệ đo liều xạ vật lý:
(a) miniPhantom, (b) thiết bị MatriXX Evolution**



Hình 2. Giao diện phần mềm myQA



**Hình 3. Sơ đồ thể hiện cách hệ đo liều được kết nối
với hệ thống điều khiển (thông qua dây cáp mạng ethernet)[2]**

Thiết bị MatriXX là một bảng đầu dò gồm 1020 buồng ion hóa hờ riêng lẻ, được sắp xếp vị trí theo dạng lưới 32×32 (ở bốn góc của lưới, mỗi góc thiếu một buồng ion hóa) (hình 2, 3). Mỗi buồng ion hóa có dạng hình trụ với chiều cao là 5mm, đường kính là 4,5mm và có thể tích là $0,08\text{cm}^3$, khoảng

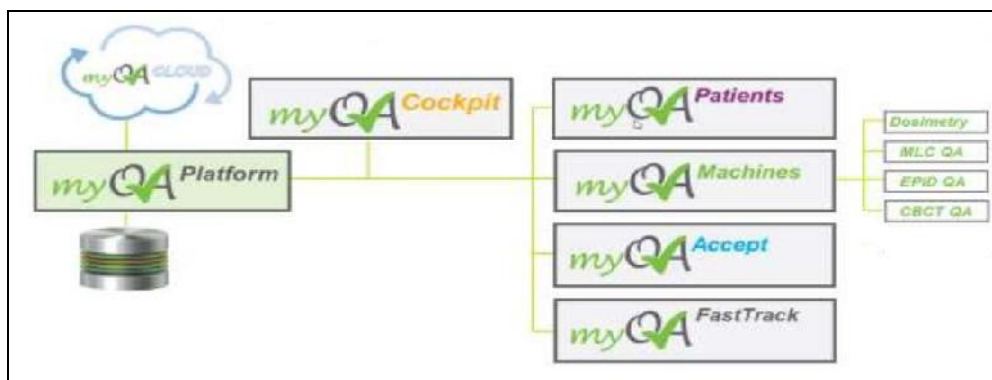
cách giữa hai buồng ion hóa là 7,619mm (tính từ trung tâm của các đầu dò). Vùng hoạt động trên bề mặt thiết bị MatriXX có kích thước lớn nhất là $24,4\text{cm} \times 24,4\text{cm}$. Các thông số chi tiết của thiết bị được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1. Các thông số cơ bản của thiết bị MatriXX Evolution[2]

Thông số thiết bị	
Kích thước thiết bị	$560 \times 60 \times 320\text{mm}$ (dài $\times$ cao $\times$ rộng)
Khối lượng thiết bị	10,5kg
Số lượng và loại buồng ion hóa	1020 buồng ion hóa hờ
Thời gian lấy mẫu	20ms (lấy mẫu song song ở tất cả các buồng ion hóa)
Kích thước vùng hoạt động	$24,4\text{cm} \times 24,4\text{cm}$
Vị trí sắp xếp của các buồng ion hóa	Các buồng ion hóa được sắp xếp theo mạng lưới 32×32 trên bề mặt thiết bị MatriXX
Kích thước mỗi buồng ion hóa	Đường kính 4,5mm
	Chiều cao 5mm
	Thể tích $0,08\text{cm}^3$
Khoảng cách giữa các buồng ion hóa	7,619mm
Độ nhạy tối thiểu	2,6nC/Gy
Suất liều lớn nhất	20Gy/phút
Suất liều nhỏ nhất	0,02Gy/phút
Vật liệu hấp thụ trên bề mặt MatriXX	ABS (Acrylonitrin butadien styren), mật độ $1,06\text{g/cm}^3$
Bề dày hấp thụ tương đương nước	3,3mm
Điện thế cần cung cấp	$500 \pm 30\text{V}$

Hệ thống myQA được tạo nên và phát triển bởi hãng IBA, bao gồm gói phần mềm myQA và các thiết bị đo liều hỗ trợ (ví dụ như thiết bị MatriXX được trình bày trong khóa luận này). Phần mềm myQA với các tùy chọn đa dạng, hỗ trợ các trường hợp đo

liều cho các công việc đảm bảo chất lượng khác nhau như QA máy gia tốc (myQA Machines), QA kế hoạch xạ trị của bệnh nhân (myQA Patients),... (hình 4) giao diện phần mềm myQA được thể hiện ở hình 2[3].



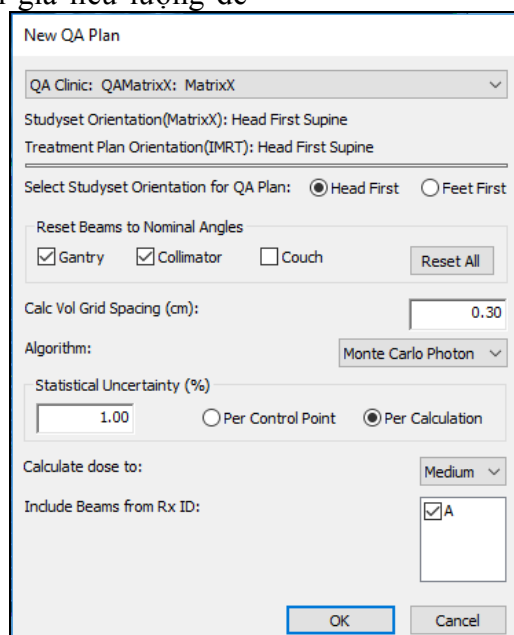
Hình 4. Gói phần mềm myQA[3]

Một cách tổng quát, bằng cách thu nhận ảnh CT của hệ đo liều lượng, gồm phantom QA đồng nhất tích hợp với đầu dò hoặc bảng đầu dò đặc trưng, các dữ liệu ảnh này sau đó được nhập vào hệ thống lập kế hoạch xạ trị và được chuyển vào các thông số thực tế của kế hoạch xạ trị bệnh nhân, tạo thành kế hoạch QA. Hệ đo liều lượng sau đó cũng được xạ với các thông số và thiết lập từ kế hoạch xạ trị của cùng bệnh nhân. Phân bố liều từ kế hoạch QA và lúc xạ thực tế trên hệ đo liều lượng vật lý được đem ra so sánh, sử dụng các tiêu chuẩn đánh giá liều lượng để

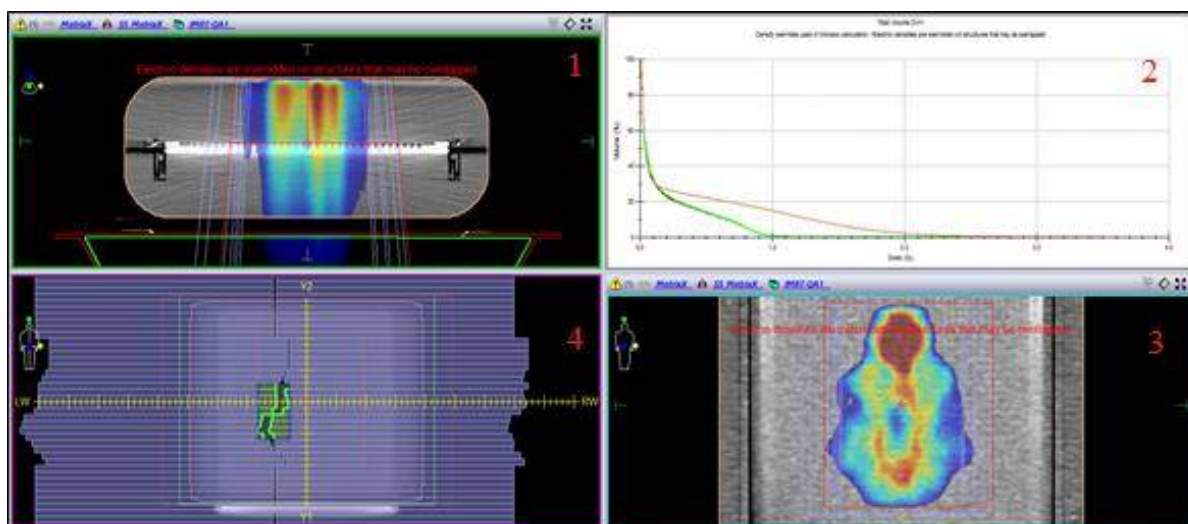
kiểm định tính đúng đắn của kế hoạch xạ trị IMRT. Nếu như phép so sánh này thỏa mãn các tiêu chuẩn liều lượng, kế hoạch xạ trị sẽ được xem là đáp ứng được về mặt lâm sàng[4].

Việc thực hiện QA kết hoạch xạ trị IMRT bằng việc sử dụng thiết bị MatriXX được thực hiện theo các bước sau:

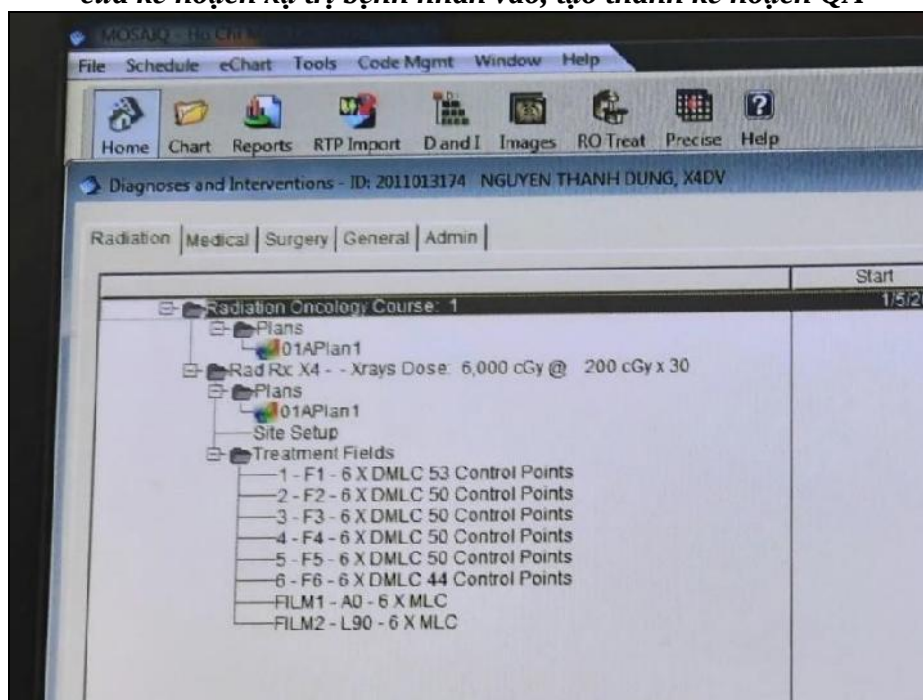
Bước 1: Khởi tạo kế hoạch QA của bệnh nhân và trích lấy tập tin chứa mặt phẳng phân bố liều ở bề mặt các đầu dò trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị.



Hình 5. Giao diện khởi tạo kế hoạch QA trên phần mềm Monaco



Hình 6. CT phantom được truyền các thông số của kế hoạch xạ trị bệnh nhân vào, tạo thành kế hoạch QA



Hình 7. Giao diện phần mềm quản lý bệnh nhân MOSAIQ

Bước 2: Thiết lập hệ đo liều lượng vật lý cho kế hoạch QA

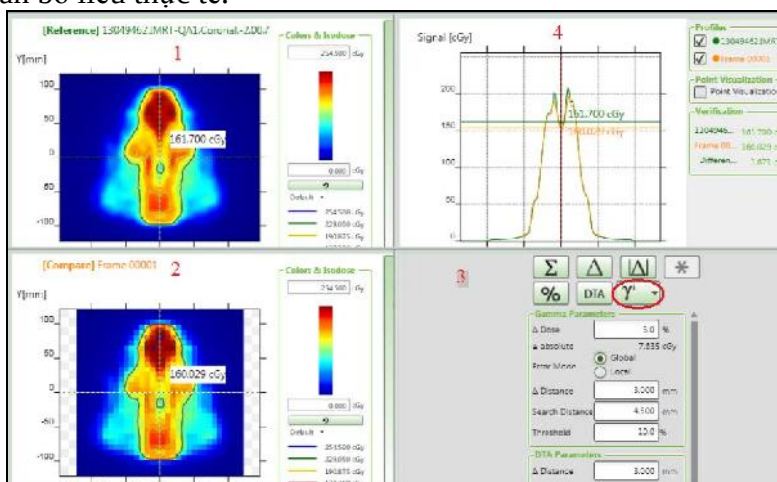
Đặt thiết bị MatriXX vào trong miniPhantom, sử dụng dây cáp mạng ethernet để kết nối hệ đo với hệ thống ở phòng điều khiển, sau đó kết nối hệ đo với nguồn (hình 3). Đặt hệ đo dưới đầu máy xạ

trị, tiến hành mở một trường chiếu nhỏ (cỡ 10 cm × 10cm) nhằm căn chỉnh dây chữ thập của trường chiếu khớp với đường vạch chữ thập trên miniPhantom (hình 1a). Mặt khác, điều chỉnh độ cao bàn xạ sao cho vạch trắng thứ nhất ở bên hông miniPhantom trùng với vạch laser nằm ngang (hình 8).



Hình 8. Hệ đo liều lượng được canh chỉnh độ cao với vạch laser cảm biến

Bước 3: Khởi động phần mềm myQA, tiến hành kết nối phần mềm với hệ đo liều vật lý đã được thiết lập. Tiến hành đo phóng, làm nóng thiết bị và đo trước xạ; sau đó khởi tạo thông tin bệnh nhân, chiếu xạ lên miniPhantom tích hợp MatriXX theo kế hoạch QA đã lập nhằm thu lấy phân bố liều thực tế.



Hình 9. Giao diện phần mềm myQA khi tiến hành so sánh hai phân bố liều

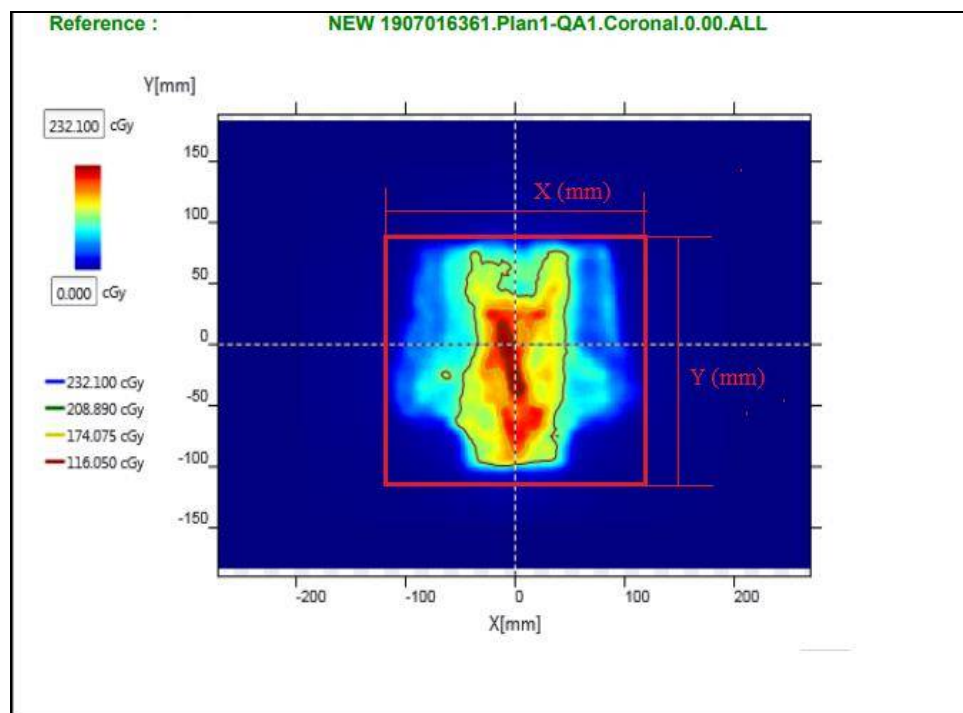
Bước 4: Thu nhận được phân bố liều đánh giá từ dữ liệu xạ được truyền đến hệ thống myQA. Kết hợp với tập tin phân bố liều tham chiếu được chuyển vào hệ thống myQA cùng lúc, tiến hành so sánh hai phân bố theo tiêu chuẩn chỉ số gamma (3%/ 3mm) (hình 9).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Dữ liệu đã ghi nhận được phân loại thành hai nhóm chính: Dữ liệu của các ca bệnh

thuộc khoa xạ trị đầu – cổ và dữ liệu của các ca bệnh thuộc khoa xạ trị tổng quát (gồm các ca bệnh về vùng ngực, các chi, não,...).

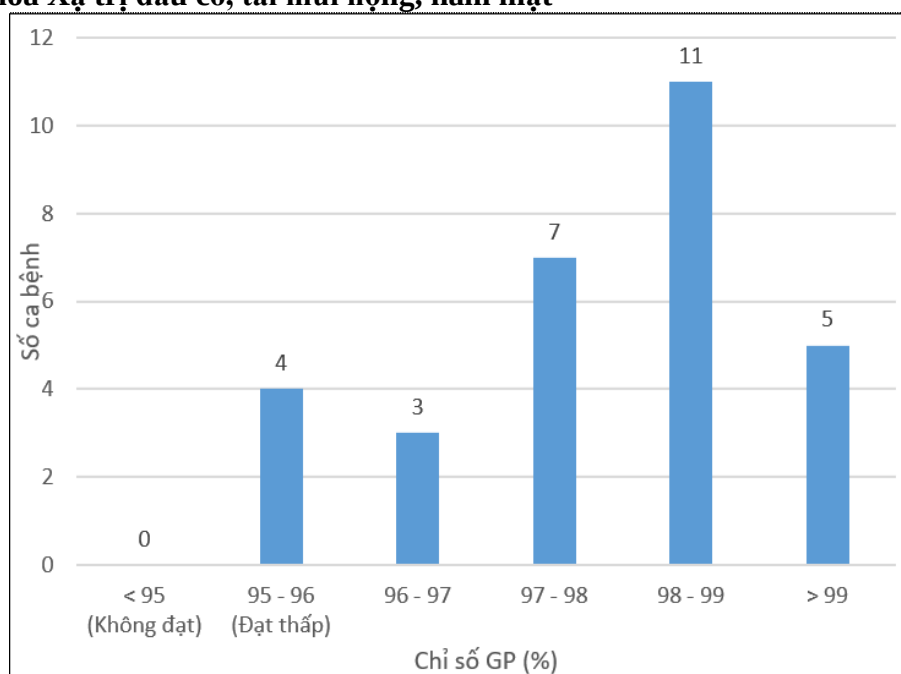
Số lượng mẫu bệnh được thu thập là 30 ở mỗi khoa xạ; như đã thấy ở hình 9, cả phân bố liều tham chiếu (khung 1) và phân bố liều đánh giá (khung 2) đều có thể xác định được kích thước thông qua hai trục đo X (mm) và Y (mm) (hình 10).



Hình 10. Kích thước của phân bố liều được thể hiện qua khung hình chữ nhật bao quanh với hai cạnh X (mm) và Y (mm)

Dữ liệu của 30 ca bệnh ở mỗi khoa xạ được chia thành từng nhóm có phân bố liều thuộc từng khoảng kích thước theo trục Y (mm).

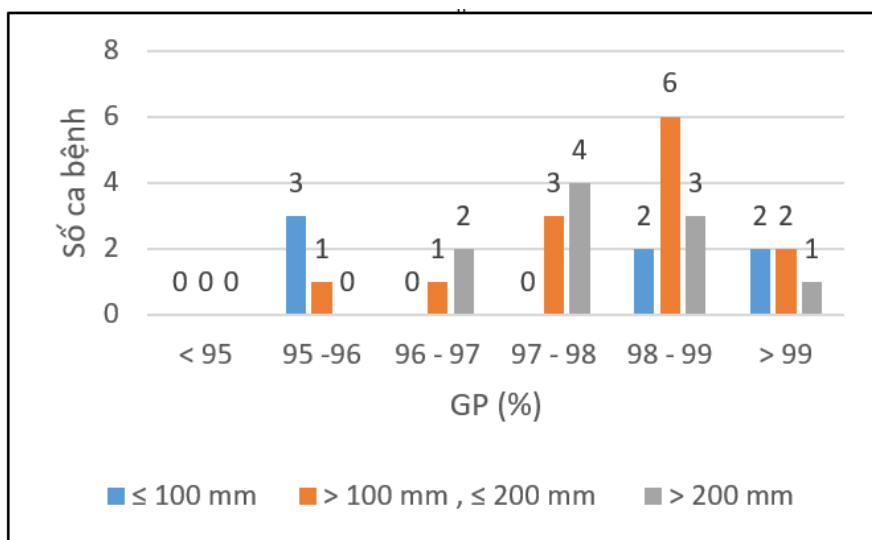
3.1. Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt



Hình 11. Biểu đồ thể hiện số ca bệnh thuộc khoa xạ đầu - cổ ứng với mỗi vùng giá trị chỉ số GP cụ thể

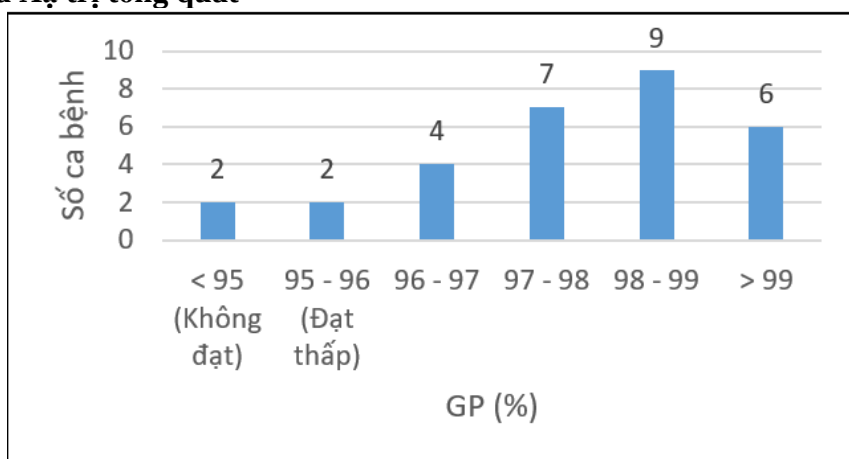
Dựa trên đặc trưng của bộ số liệu ghi nhận được từ các ca bệnh thuộc khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt; có thể thấy rằng hầu hết các phân bố liều ứng với từng ca bệnh đều có kích thước theo trục X dao động trong khoảng $100\text{mm} < X \leq 200\text{mm}$. Trong khi đó, kích thước theo trục Y của các phân bố liều có giá trị dao động lớn, từ khoảng $Y \leq 100\text{mm}$ đến $Y > 200\text{mm}$ và thậm

chí có thể vượt quá phạm vi ghi nhận của bảng đầu dò. Vì lí do đó, kích thước theo trục Y của các phân bố liều khi được xét đến cũng sẽ đại diện cho kích thước tổng thể của các phân bố liều này. Vậy nên ta có thể biểu diễn dưới dạng biểu đồ cột chùm số ca bệnh ở mỗi vùng kích thước phân bố liều ứng với các khoảng giá trị GP như hình 12.

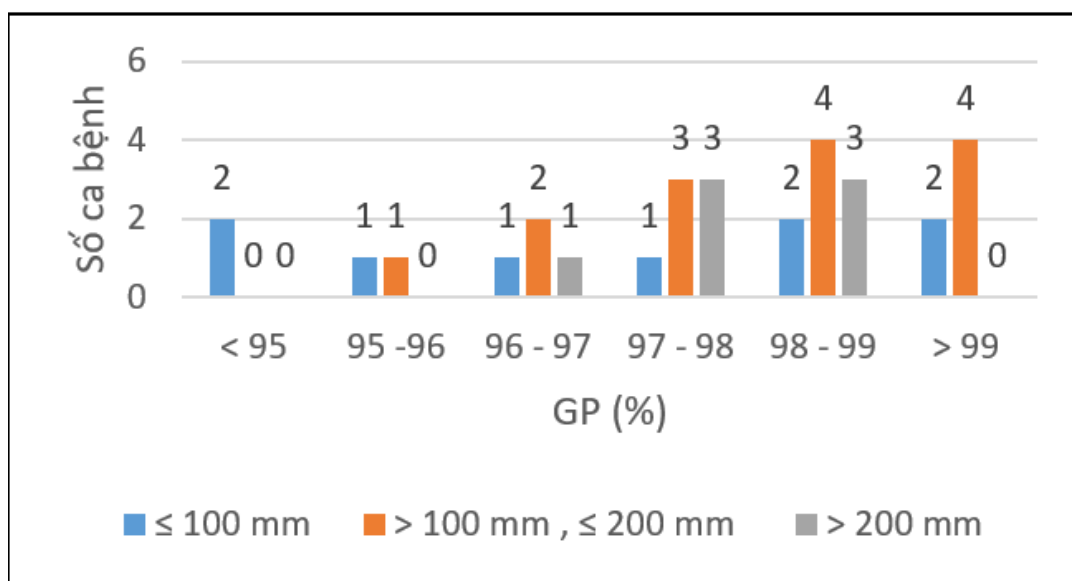


Hình 12. Biểu đồ thể hiện số ca bệnh thuộc khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt ứng với mỗi vùng kích thước phân bố liều theo trục Y (mm) thuộc các khoảng giá trị GP tương ứng

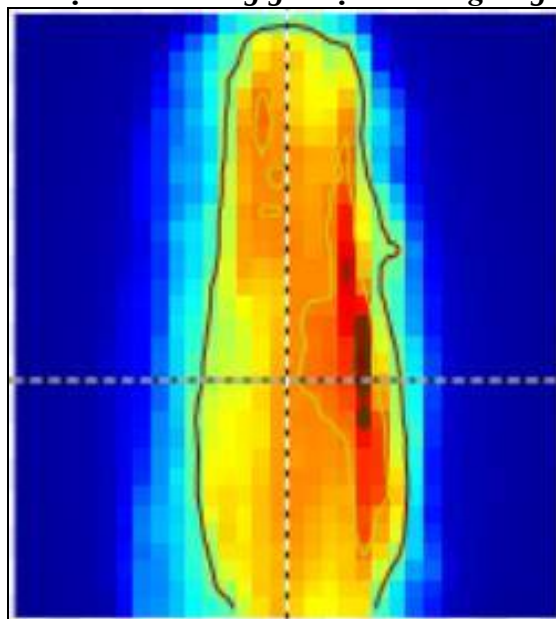
3.2. Khoa Xạ trị tổng quát



Hình 13. Biểu đồ thể hiện số ca bệnh thuộc Khoa Xạ trị tổng quát ứng với mỗi vùng giá trị chỉ số GP cụ thể



Hình 14. Biểu đồ thể hiện số ca bệnh thuộc Khoa Xạ trị tổng quát ứng với mỗi vùng kích thước phân bố liều theo trục Y (mm) thuộc các khoảng giá trị GP tương ứng



Hình 15. Phân bố liều có kích thước vượt quá phạm vi ghi nhận của bảng đầu dò

Từ hình 14, có thể thấy được độ đáp ứng tối ưu kết quả QA đối với các phân bố liều có kích thước $100\text{mm} < Y \leq 200\text{mm}$, các phân bố liều này luôn có số ca bệnh tương ứng lớn nhất ở mỗi vùng giá trị GP đạt (95% - 96%: 1 ca bệnh, 96% - 97%: 2 ca bệnh,

97% - 98%: 3 ca bệnh, 98% - 99%: 4 ca bệnh, > 99%: 4 ca bệnh).

Mặt khác, khi xét đến tổng số ca bệnh không đạt và đạt thấp, nhận thấy 3 trong tổng số 4 ca bệnh đều có kích thước phân bố liều $Y (\leq 100\text{mm})$.

IV. BÀN LUẬN

Vì kích thước vùng hoạt động của thiết bị MatriXX là $24,4\text{cm} \times 24,4\text{cm}$, với những phân bố liều ở vùng kích thước $100\text{mm} < Y \leq 200\text{mm}$ vừa đủ lớn để có một độ phân giải không gian tốt nhưng không vượt quá vùng ghi nhận của thiết bị MatriXX. Do đó, kết quả QA đối với khoảng kích thước này của phân bố liều thường cho giá trị đạt cao. Ngoài ra, đối với các phân bố liều ở vùng kích thước $Y (\leq 100\text{mm})$, nhiều phân bố liều có kích thước rất nhỏ, dẫn tới việc độ phân giải không gian hiển thị từ thiết bị MatriXX không đủ tốt, làm giảm khả năng đạt của kết quả QA.

Những ca bệnh có kích thước phân bố liều vượt quá phạm vi ghi nhận của bảng đầu dò, thường được thấy ở nhóm bệnh thuộc các chi (khoa Xạ trị tổng quát) (hình 15). Các ca bệnh này được phân vào nhóm ca bệnh có kích thước phân bố liều $Y (> 200\text{mm})$, phân bố liều khi được ghi nhận bởi hệ đo liều thường thiếu mất một phần ở một hoặc cả hai đầu (dọc theo trục Y). Như đã nói ở trên, việc thiếu mất một vùng trên phân bố đánh giá sẽ khiến phép kiểm định sử dụng tiêu chuẩn gamma không thể thực hiện ở vùng tương ứng trên phân bố tham chiếu, làm kết quả QA sau cùng không có tính chính xác về mặt tổng thể. Cách khắc phục vấn đề này thường là nâng bàn xạ lên thêm một độ cao nhất định nhằm giúp bảng đầu dò lấy được hết toàn bộ phân bố liều, tiêu chuẩn đánh giá liều lượng được sử dụng cho các phân bố liều thuộc trường hợp này vẫn là tiêu chuẩn chỉ số gamma ($3\%/ 3\text{mm}$).

V. KẾT LUẬN

Việc QA kế hoạch xạ trị IMRT có kết quả thay đổi theo từng loại bệnh: tỉ lệ số ca bệnh khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt có kết quả QA đạt (100%) cao hơn khoa Xạ trị tổng quát (93,33%, 2 kế hoạch bệnh QA không đạt).

Cả hai nhóm bệnh đều cho kết quả QA tốt ở phân bố liều có vùng kích thước $100\text{mm} < Y \leq 200\text{mm}$ và hầu hết các ca bệnh đạt thấp hoặc không đạt ở cả hai nhóm đều nằm ở vùng kích thước $Y (\leq 100\text{mm})$. Bên cạnh đó, trong những trường hợp các phân bố liều có kích thước lớn hơn vùng hoạt động của thiết bị MatriXX ($24,4 \times 24,4\text{cm}^2$), phân bố liều thực tế khi thu nhận được sẽ không thực sự đầy đủ và ảnh hưởng đến kết quả đánh giá. Trong những trường hợp này, các kỹ sư khi QA thường phải nâng bàn xạ lên một độ cao nhất định để hệ đo có thể ghi nhận đầy đủ phân bố liều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Low, D. A. et.al.** (1998). A technique for the quantitative evaluation of dose distributions, Medical physics, 25, 656 - 661.
2. **IBA Dosimetry GmbH** (2016). I'mRT MatriXX User's Guide, Germany.
3. **IBA Dosimetry GmbH** (2016). My QA User's Guide Vol.1: myQA Platform and Devices, Germany.
4. **Miften, M. et.al.** (2018). Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement - based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218, Medical physics, 45, e53 - e83.

QUY TRÌNH ỨNG DỤNG DỮ LIỆU CHUYỂN ĐỔI HOUNSFIELD UNIT (HU) SANG RELATIVE ELECTRON DENSITY (RED) CHO VIỆC TÍNH TOÁN LIỀU ĐIỀU TRỊ

Hoàng Hữu Thái¹, Nguyễn Thị Hoài¹, Bảo Lâm²

TÓM TẮT

Mục đích: Tạo file dữ liệu chuyển đổi mật độ làm cơ sở để tính toán liều lượng trong phần mềm tính toán liều Monaco 5.51 của hãng Elekta.

Đối tượng và phương pháp: Phantom mật độ của hãng Sun Nuclear được quét trên máy CT mô phỏng Somatom Confidence của hãng Siemens. Sử dụng ba chương trình chụp ở ba vùng giải phẫu: vùng đầu – cổ, vùng ngực và vùng bụng – chậu. Trên mỗi vùng giải phẫu dùng bốn cao áp để chụp gồm: 80kVp, 100kVp, 120kVp, 140kVp. Sử dụng phần mềm Syngo Acquisition của hãng Siemens để xử lý và thu thập số liệu.

Kết quả: Giá trị HU của các vật liệu gắn trên phantom đối với các chương trình chụp ở vùng đầu – cổ (bảng 1), vùng ngực (bảng 2) và vùng bụng – chậu (bảng 3). Giá trị HU đo được của các vật liệu khi chụp bằng cao áp 80kVp lớn nhất rồi giảm dần và giá trị HU thấp nhất được ghi nhận đối với cao áp 140kVp. Dựa vào đồ thị 1, bảng 1, 2, 3 có thể thấy rằng: đối với các vật liệu có ED nhỏ hơn 1 (tương đương mô mềm) thì sự khác nhau của các giá trị HU với các cao áp ít hơn, gần như là bằng nhau. Tuy nhiên đối với các vật liệu có ED lớn hơn 1 thì có thể thấy sự khác

biệt giữa các cao áp với nhau, cao nhất đối với 80kVp và thấp nhất đối với 140kVp. Tại cao áp 120kVp, giá trị HU trung bình của các vật liệu gắn trên phantom mật độ CT to ED của ba vùng giải phẫu có thể thấy rằng ở các vật liệu có giá trị ED nhỏ hơn hoặc bằng 1 thì có giá trị HU đo được lớn nhất ở vùng ngực và thấp nhất ở vùng đầu – cổ. Ví dụ như vật liệu Lung LN-450 (ED = 0.44) đối với vùng ngực là -479.50 và giá trị HU đối với vùng đầu – cổ là -558.60. Tuy nhiên, đối với các vật liệu có giá trị ED lớn hơn 1 thì giá trị HU đo được ở vùng bụng – chậu là lớn nhất, giảm dần đối với vùng đầu – cổ và thấp nhất ở vùng ngực. Ví dụ như vật liệu CaCO₃ 50% (ED = 1.46) ở vùng bụng – chậu đối với cao áp 120kVp có giá trị HU đo được bằng 1084.50 còn ở vùng ngực thì giá trị HU bằng 760.60.

Kết luận: Dữ liệu chuyển đổi giữa Hounsfield Unit (HU) sang Relative Electron Density (RED) rất quan trọng đối với việc tính toán liều lượng. Do đó, các cơ sở nên tự quét phantom mật độ CT to ED, tạo file dữ liệu chuyển đổi cho riêng cơ sở mình nhằm giảm sai số tính toán, đạt kết quả điều trị tối ưu nhất cho bệnh nhân.

Từ khóa: CT to ED, HU, RED.

SUMMARY

THE APPLICATION OF THE
HOUNSFIELD UNIT (HU) TO
RELATIVE ELECTRON DENSITY
(RED) DATA FOR THE
CALCULATION OF TREATMENT
DOSE

¹Khoa Xạ Trị, Bệnh viện E

²Công ty Elekta, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Hữu Thái

Email: hoanghuuthai159@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Purpose: To study and establish a Dose calculation using Elekta Monaco planning system, v5.51 based on Electron Density conversion.

Materials and methods: Siemens Somatom Confidence CT simulator was used to scan the density phantom from Sun Nuclear. Utilize three RT protocols for the head-neck, thoracic, and abdominal-pelvic regions of the body. Four high voltages were employed for imaging on each anatomical area: 80kVp, 100kVp, 120kVp, and 140kVp. Processing and gathering data using Syngo Acquisition software from Siemens.

Result: HU values for phantom-mounted RODs in the head-neck region (table 1), thoracic region (table 2), and abdomen-pelvis region (table 3). The measured HU value of the materials was highest when imaged with 80kVp and gradually decreased, with the lowest HU value recorded for 140kVp. Based on graph 1, table 1, 2, and 3, it is clear that: for materials with ED less than 1 (soft tissue equivalent), the HU difference at voltage is less, nearly equal. However, for materials with an ED greater than 1, there is a difference in high voltages, with the highest being 80kVp and the lowest being 140kVp. At 120kVp, the average HU value of materials attached to the CT to ED density phantom of the three anatomical regions can be seen that there is a HU value in materials with an ED value less than or equal to 1. The largest measurement was taken in the chest area, and the smallest in the head and neck area. For instance, the HU value for the head-neck area is -558.60 and the Lung material LN-450 (ED = 0.44) for the chest area is -479.50. The HU value measured in the abdomen-pelvis region is the largest for materials with an ED value greater than 1, declining for the head-neck region, and being the lowest in the thorax region. For instance, the observed HU value at 50% CaCO₃

material (ED = 1.46) in the belly and pelvis for 120kVp is 1084.50, while the HU value for the chest region is 760.60.

Conclusion: Conversion data from Hounsfield Unit (HU) to Relative Electron Density (RED) is required for dose calculations. As a result, facilities should scan CT to ED density phantom on their own, create their own converted data file, and achieve optimal treatment results for patients.

Keywords: CT to ED, HU, RED.

I. MỞ ĐẦU

Ngày nay, các máy gia tốc tuyến tính được sử dụng nhiều trong xạ trị. Để điều trị được bệnh nhân trên máy gia tốc thì cần phải chụp mô phỏng bệnh nhân trên máy CT mô phỏng, sau đó lập kế hoạch xạ trị bệnh nhân trên hệ thống TPS (Treatment Planning System). Một trong những yếu tố có vai trò quan trọng nhất đối với hệ thống lập kế hoạch xạ trị đó là dữ liệu chuyển đổi giữa HU (Hounsfield Unit) sang ED (Electron Density)[1]. Với mỗi phần mềm tính liều thì lại yêu cầu những cơ sở dữ liệu riêng. Ví dụ như đối phần mềm Monaco của hãng Elekta thì cần dữ liệu chuyển đổi giữa HU sang ED, còn phần mềm Eclipse của hãng Varian lại sử dụng dữ liệu chuyển đổi giữa HU sang PD (Physical Density) để tính liều. Trong các thư viện của phần mềm thường có các bộ dữ liệu mẫu – là bộ dữ liệu được đo đạc trên một số máy CT mô phỏng tại nhà máy. Tuy nhiên, để tính toán liều chính xác nhất thì chúng ta cần phải đo đạc phantom mật độ trên máy CT mô phỏng tại cơ sở của mình.

Tháng 6 năm 2021, Khoa Xạ trị – Bệnh viện E Trung ương được thành lập và được trang bị máy CT – mô phỏng Somatom Confidence của hãng Siemens – CHLB Đức[2]. Đây là hệ thống CT chuyên dụng

cho mô phỏng xạ trị với các cải tiến mới so với hệ thống CT thông thường[2]. Nghiên cứu này được thực hiện để mô tả các setup hệ đo, phương pháp phân tích số liệu qua đó có bộ dữ liệu chuyển đổi giữa HU sang ED để ứng dụng trong việc tính toán liều điều trị cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên hai đối tượng chính là máy CT – mô phỏng Somatom Confidence (hình 1) và phần mềm lập kế hoạch Monaco phiên bản 5.51.10

(hình 2) sử dụng phantom mật độ của hãng Sun Nuclear (hình 3)[3].

Máy CT – mô phỏng Somatom Confidence được hãng Siemens thiết kế dành riêng cho mô phỏng xạ trị với các đặc điểm như là máy CT 20 dãy, đường kính gantry là 78cm lớn hơn đáng kể so với các máy CT thông thường. Với tính năng tự hiệu chỉnh mAs dựa theo ảnh tomogram giúp giảm tối đa liều chiếu lên bệnh nhân. Ngoài ra, với một dải cao áp từ 80 đến 140kV phù hợp với nhiều chương trình chụp khác nhau đối với từng vùng giải phẫu khác nhau[2].



Hình 1. Máy CT – mô phỏng Somatom Confidence tại Khoa Xạ trị - Bệnh viện E

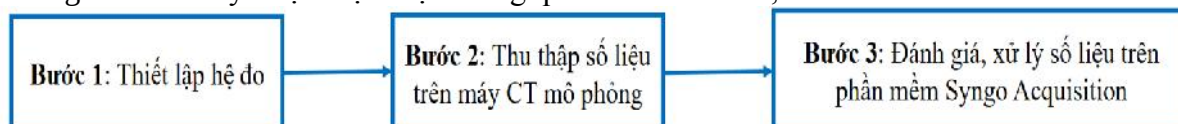
Phần mềm lập kế hoạch xạ trị Monaco phiên bản 5.51.10 của hãng Elekta là một hệ thống mạnh mẽ. Sử dụng ba thuật toán tính liều cho photon là Pencil Beam, Collapsed Cone, Monte Carlo và thuật toán eMonte Carlo cho electron.

Material	Physical Density (g/cm ³)	Electron Density Relative to Water
455 Lung LN-300	0.29	0.28
485 Lung LN-450	0.45	0.44
1553 HE Gen Adipose	0.96	0.94
1454 HE Breast 50:50	0.98	0.97
4 - 1451 HE CT Solid Water® Inserts	1.02	1.00
1481 HE Brain	1.05	1.02
1482 HE Liver	1.08	1.05
1456 HE Inner Bone	1.21	1.16
484 CB2 + 30% CaCO ₃	1.33	1.27
480 CB2 + 50% CaCO ₃	1.56	1.46
1450 HE Cortical Bone	1.93	1.78
2 - True Water Inserts	-1.000-	-1.000-

Hình 4. Giá trị ED, PD của các vật liệu của phantom mật độ[3]

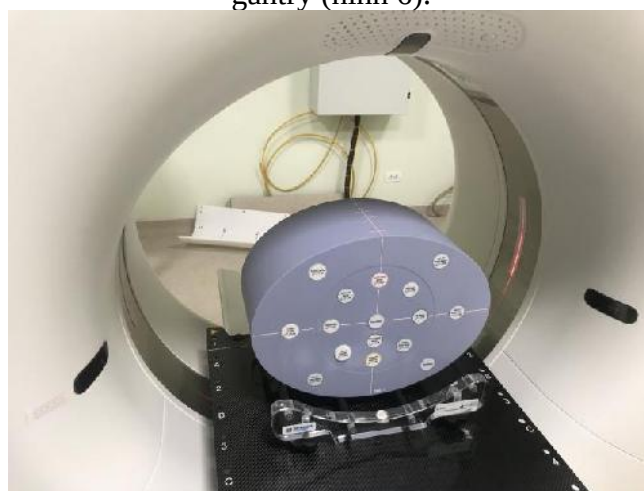
2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện thông qua ba bước chính, theo sơ đồ hình 5 bên dưới.



Hình 5. Sơ đồ các bước thực hiện nghiên cứu

Phantom mật độ được thiết lập trên bàn CT mô phỏng, căn chỉnh theo laser 3 hướng của gantry (hình 6).



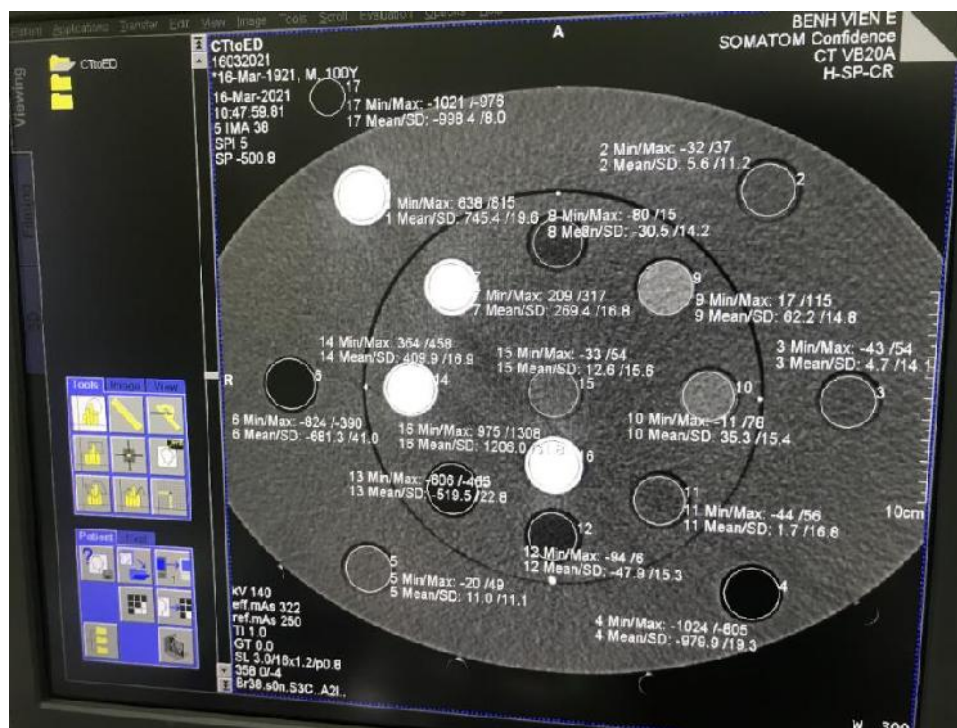
Hình 6. Thiết lập hệ đo phantom mật độ trên máy CT mô phỏng

Với chương trình quét trên ba vùng: vùng đầu – cổ, vùng ngực và vùng bụng chậu sử dụng dải kV từ 80 – 100 – 120 – 140kVp. Độ dày mỗi lát cắt CT là 0.3mm. Hình ảnh sau khi chụp được đánh giá các giá trị HU trên máy CT với các ROI (Region of Interest) đường kính 2cm. Đối với mỗi vật liệu, ghi nhận giá trị HU trung bình ở 3 slide trung tâm liên tiếp nhau (hình 7).

Tác giả sử dụng ROI 2cm để đọc giá trị HU vì với các thể tích càng lớn càng có sự sai lệch giá trị trung bình. Theo phần mềm Monaco, giá trị mặc định để đọc chỉ số HU trong các thể tích là ROI 2.5cm. Giá trị ROI

có thể thay đổi tùy nhiên khi sử dụng giá trị 2,5cm trong các lần đọc tại các slice khác nhau, tác giả nhận thấy độ chênh lệch không lớn. Khi chọn giá trị ROI 2cm (nhỏ hơn) và 3cm (lớn hơn), tác giả nhận thấy có sự thay đổi lớn khi di chuyển và đọc giá trị trung bình ở các slide khác nhau, thậm chí slice liền kề.

Ghi nhận giá trị HU cả các vùng giải phẫu, với mỗi vùng ghi nhận giá trị HU ở bốn dải kVp gồm: 80kVp, 100kVp, 120kVp và 140kVp. Ghi nhận và xử lý đánh giá số liệu trên phần mềm Syngo Acquisition của hãng Siemens.



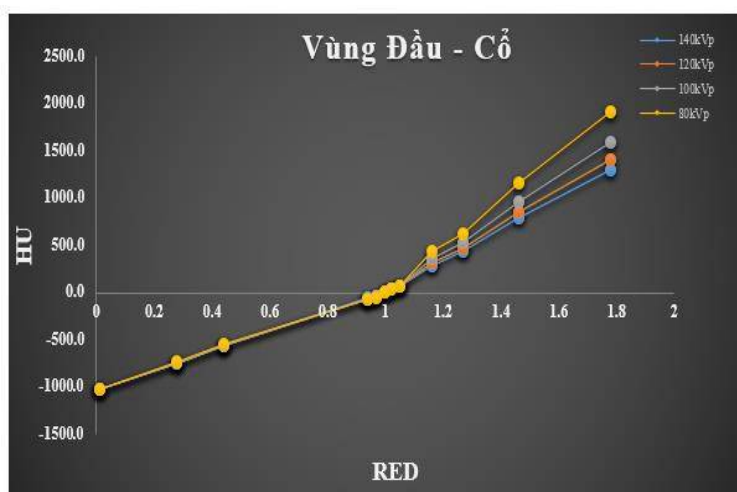
Hình 7. Ghi nhận giá trị HU trên màn hình máy CT mô phỏng

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Kết quả

3.1.1. Kết quả giá trị HU của các thanh vật liệu đối với đối với các vùng giải phẫu

Giá trị HU của các thanh vật liệu gắn trên phantom chụp trên ba vùng giải phẫu: vùng đầu – cổ, vùng ngực và vùng bụng chậu với các cao áp: 80kVp, 100kVp, 120kVp và 140kVp được thể hiện trong đồ thị 1 (vùng đầu – cổ) và bảng 1, 2, 3.



Đồ thị 1. Giá trị HU của các vật liệu gắn trên phantom vùng đầu – cổ

Bảng 1. Giá trị HU của các vật liệu gắn trên phantom vùng đầu – cổ

STT	Robs/Materials	RED	80kV	100kV	120kV	140kV
1	CaCO3 50%	1.46	1160.3	968.8	851.5	791.8
2	HE CT Solid Water	1.00	9.7	9.2	6.6	8.7
3	Air 1(inside phantom)	0.01	-1018.9	-1020.6	-1021.0	-1021.2
4	Lung LN-300	0.28	-740	-740.8	-741.3	-744.8
5	HE Inner Bone	1.16	432.9	359.2	313.5	292.2
6	HE Breast 50:50	0.97	-48.3	-42.2	-40.5	-36.8
7	HE Liver	1.05	74.5	71.1	67.4	68.6
8	HE Brain	1.02	45.1	41.8	37.9	38.7
9	HE Gen Adipose	0.94	-75.1	-67.0	-62.6	-58.6
10	Lung LN-450	0.44	-553.2	-557.5	-558.6	-562.7
11	CaCO3 30%	1.27	628.8	531.9	471.9	444.3
12	True Water	1.00	12.6	10.1	9.1	9.6
13	HE Cortical Bone	1.78	1921.9	1597.1	1300.4	1299.7
14	Air 2 (outside phantom)	0.001	-1009.2	-1009.3	-1009.5	-1009.5

Bảng 2. Giá trị HU của các thanh vật liệu gắn trên phantom vùng ngực

STT	Robs/Materials	RED	80kV	100kV	120kV	140kV
1	CaCO3 50%	1.46	1160.3	863.9	760.6	705.0
2	HE CT Solid Water	1.00	1.3	1.2	-1.7	0.7
3	Air 1(inside phantom)	0.01	-893.0	-902.3	-900.4	-906.6
4	Lung LN-300	0.28	-605.9	-608.2	-609.7	-612.7
5	HE Inner Bone	1.16	380.1	313.5	273.0	254.1

6	HE Breast 50:50	0.97	-40.9	-36.2	-35.5	-10.7
7	HE Liver	1.05	65.1	62.0	58.9	61.4
8	HE Brain	1.02	36.7	35.2	30.0	32.0
9	HE Gen Adipose	0.94	-64.2	-57.0	-54.9	-51.2
10	Lung LN-450	0.44	-475.8	-479.6	-479.5	-484.0
11	CaCO ₃ 30%	1.27	559.6	472.0	417.9	393.6
12	True Water	1.00	13.9	9.8	7.1	8.0
13	HE Coritcal Bone	1.78	1691.2	1288.4	1232.3	1146.1
14	Air 2 (outside phantom)	0.001	-989.2	-994.5	-995.7	-996.9

Phantom mật độ có 14 vật liệu với dải ED từ không khí phía ngoài phantom (ED = 0.001) cho đến các vật liệu tương đương các vật liệu lớn hơn xương như HE Coritcal Bone (ED = 1.78). Bảng 1, 2 và 3 trình bày về giá trị HU trung bình của các thanh vật liệu gắn trên phantom ct to ed của 3 vùng giải phẫu: vùng đầu – cổ (bảng 1), vùng ngực (bảng 2) và vùng bụng – chậu (bảng 3). Giá trị HU đo được của các thanh vật liệu khi chụp bằng cao áp 80kVp sẽ lớn nhất rồi giảm dần và giá trị HU thấp nhất được ghi nhận

đối với cao áp 140kVp. Dựa vào đồ thị 1 có thể thấy rằng: đối với các vật liệu có RED nhỏ hơn 1 thì sự khác nhau của các giá trị HU với các cao áp ít hơn, gần như là bằng nhau. Tuy nhiên đối với các vật liệu có RED lớn hơn 1 thì có thể thấy sự khác biệt giữa các cao áp với nhau, cao nhất đối với 80kVp và thấp nhất đối với 140kVp. Ví dụ như đối với vật liệu HE Coritcal Bone (RED = 1.78) ở vùng đầu – cổ thì giá trị HU ở cao áp 80kVp = 1921.9 còn ở cao áp 140kVp thì HU = 1299.7.

Bảng 3. Giá trị HU của các vật liệu gắn trên phantom vùng bụng – chậu

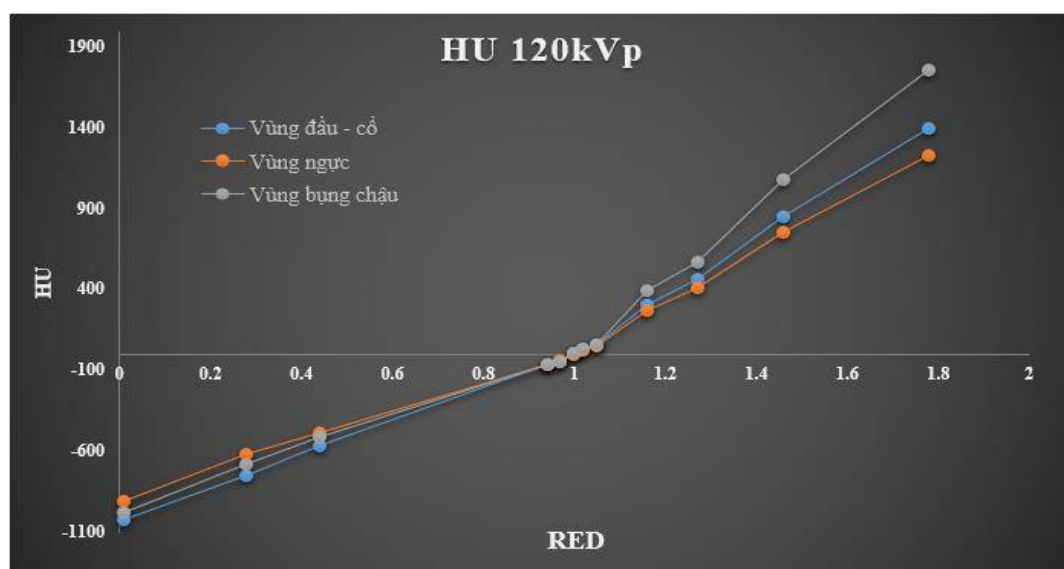
STT	Robs/Materials	RED	80kV	100kV	120kV	140kV
1	CaCO ₃ 50%	1.46	1092.8	1084.5	911.9	744.8
2	HE CT Solid Water	1.00	6.7	6.6	6.2	5.9
3	Air 1(inside phantom)	0.01	-969.9	-970.5	-974.9	-980.4
4	Lung LN-300	0.28	-677.7	-677.3	-680.0	-683.8
5	HE Inner Bone	1.16	396.6	397.4	330.1	268.8
6	HE Breast 50:50	0.97	-41.3	-41.1	-35.7	-30.7
7	HE Liver	1.05	67.8	67.9	64.6	62.7
8	HE Brain	1.02	42.1	41.6	38.1	34.9
9	HE Gen Adipose	0.94	-59.6	-59.6	-53.7	-47.9
10	Lung LN-450	0.44	-509.5	-509.5	-515.2	-519.5
11	CaCO ₃ 30%	1.27	573.7	575.9	490.5	410.2
12	True Water	1.00	21.6	21.6	14.3	12.3
13	HE Coritcal Bone	1.78	1766.8	1759.9	1479.8	1206.2
14	Air 2 (outside phantom)	0.001	-1000.9	-990.9	-996.2	-997.3

3.1.2. Kết quả giá trị HU của các vùng giải phẫu tại cao áp 120 kVp

Giá trị HU của các thanh vật liệu gắn trên phantom của ba vùng giải phẫu đo tại 120kVp được thể hiện trong bảng 4 và đồ thị 4.

Bảng 4 trình bày về giá trị HU trung bình của các vật liệu gắn trên phantom mật độ của ba vùng giải phẫu: vùng đầu - cổ, vùng ngực và vùng bụng - chậu tại cao áp 120kVp. Dựa vào bảng 4 và đồ thị 4 có thể thấy rằng ở các thanh vật liệu có giá trị ED nhỏ hơn hoặc bằng 1 thì có giá trị HU đo được lớn nhất ở

vùng ngực và thấp nhất ở vùng đầu - cổ. Ví dụ như vật liệu Lung LN-450 (ED = 0.44) đối với vùng ngực là -479.50 và giá trị HU đối với vùng đầu - cổ là -558.60. Tuy nhiên, đối với các thanh vật liệu có giá trị ED lớn hơn 1 thì giá trị HU đo được ở vùng bụng - chậu là lớn nhất, giảm dần đối với vùng đầu - cổ và thấp nhất ở vùng ngực. Ví dụ như thanh vật liệu CaCO₃ 50% (ED = 1.46) ở vùng bụng - chậu đối với cao áp 120kVp có giá trị HU đo được bằng 1084.50 còn ở vùng ngực thì giá trị HU bằng 760.60.



Đồ thị 4. Giá trị HU của các vật liệu gắn trên phantom của các vùng giải phẫu tại cao áp 120kVp

Bảng 4. Giá trị HU của các vật liệu gắn trên phantom của các vùng giải phẫu tại cao áp 120kVp

STT	Rods – Materials	RED	Vùng đầu – cổ	Vùng ngực	Vùng bụng – chậu
1	Air 1 (inside phantom)	0.01	-1021.00	-900.37	-970.50
2	Lung LN-300	0.28	-741.33	-609.67	-677.30
3	Lung LN-450	0.44	-558.60	-479.50	-509.50
4	HE Gen Adipose	0.94	-62.63	-54.93	-59.57
5	HE Breast 50:50	0.97	-40.47	-35.47	-41.13
6	HE CT Solid Water	1	7.11	0.03	9.62
7	HE Brain	1.02	37.93	30.00	41.57

8	HE Liver	1.05	67.37	58.93	67.87
9	HE Inner Bone	1.16	313.47	273.00	397.40
10	CaCO3 30%	1.27	471.90	417.93	575.90
11	CaCO3 50%	1.46	851.47	760.60	1084.50
12	HE Coritcal Bone	1.78	1400.43	1232.27	1759.87

3.2. Bàn luận

Hiện nay, các máy CT – mô phỏng được thiết kế để tối ưu quá trình chụp sao cho chất lượng hình ảnh tốt nhất. Nghiên cứu của Zhen J. Wang cùng các cộng sự năm 2018[4] chỉ ra rằng hình ảnh khi kết hợp với các chất cản quang thì chất lượng ảnh chụp ở 80 kVp tăng khoảng 80% so với 140kVp. Các chẩn đoán ở cao áp thấp có lợi thế như giảm liều chiếu xạ cho bệnh nhân, giảm lượng chất cản quang tiêm vào cơ thể đồng thời giảm một số hiện tượng như rối loạn nhịp giả[5]. Một số nghiên cứu khác của tác giả Sahani cùng các cộng sự năm 2007[6] và tác giả Wintermark cùng các cộng sự năm 2000[7] cho kết quả khi dùng cao áp thấp để chụp ảnh sẽ gia tăng sự tương phản trong các trường hợp lâm sàng như CT mạch máu của người cho thận, CT tưới máu. Tuy nhiên, hạn chế của ảnh chụp khi dùng cao áp thấp là dẫn đến nhiều ảnh tăng do đầu ra tia X của nguồn tương đối thấp và cũng làm tăng sự suy giảm tia X của bệnh nhân. Điều này cũng là một vấn đề đáng quan tâm. Các cao áp thấp phù hợp với các cấu trúc mô tuy nhiên với những cấu trúc có mật độ cao như xương hoặc sỏi thận khi dùng cao áp cao sẽ cho độ tương phản cao hơn[8][9]. Do đó, việc sử dụng kết hợp các cao áp thấp và cao trong chẩn đoán nhằm mục đích tận dụng các điểm mạnh của từng cài đặt sao cho hình ảnh nhận được là tối ưu nhất.

Khoa Xạ trị – Bệnh viện E hiện nay là đơn vị non trẻ, mới được thành lập nên đang có sự hạn chế về nguồn nhân lực cũng như sự phối hợp giữa các thành viên kỹ sư và kỹ

thuật viên trong e-kíp nên hiện tại đang sử dụng các protocol được tạo sẵn ở cao áp 120kVp bởi hãng Siemens. Đây cũng chính là lý do tôi so sánh giá trị HU của ba vùng giải phẫu tại cao áp 120kVp (bảng 4). Trong tương lai gần chúng tôi sẽ cố gắng xây dựng bốn chương trình ở bốn cao áp này để áp dụng chụp mô phỏng cho các bệnh nhân, qua đó tạo sự thống nhất giữa kỹ sư và kỹ thuật viên tại khoa.

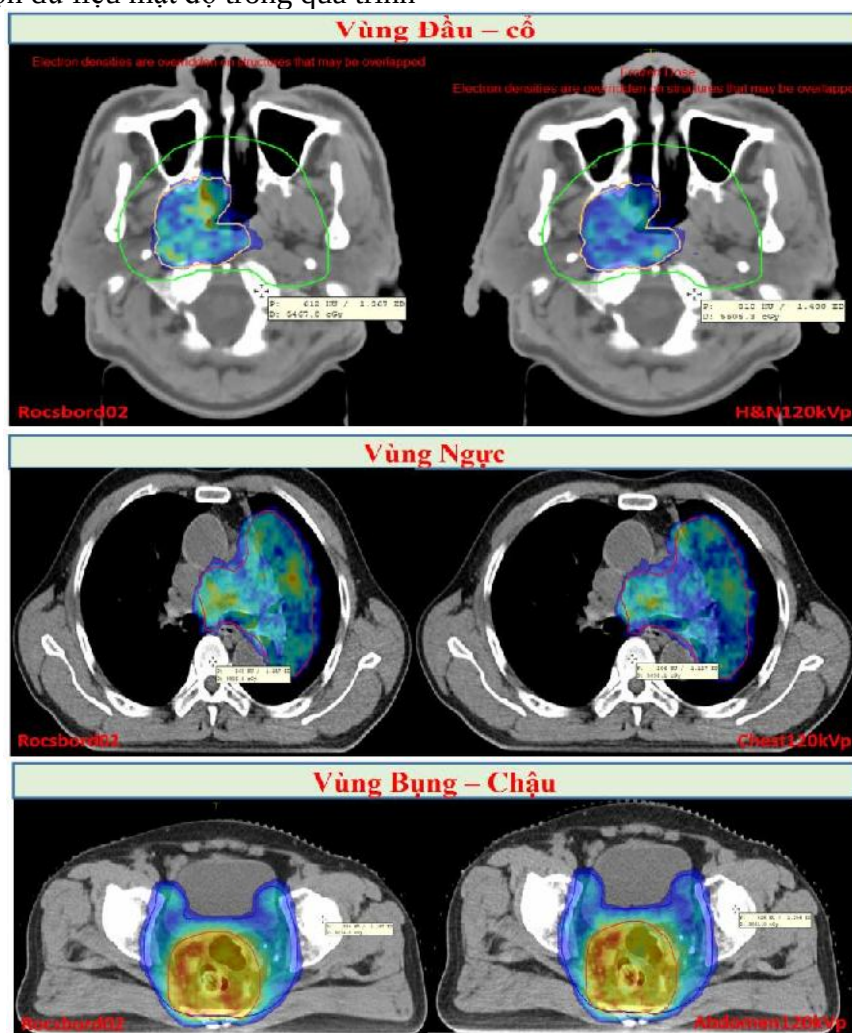
Bên cạnh đó, với ý nghĩa thực tiễn của đề tài, tác giả hướng đến tiếp tục phát triển đề tài. Thực hiện tính toán liều trên phần mềm Monaco, sử dụng 4 dải cao áp vào các vùng tương ứng: vùng đầu cổ, vùng ngực, vùng bụng chậu để so sánh sự khác biệt. Đồng thời, sử dụng cùng một giải cao áp vào ba vùng giải phẫu để tìm sự khác nhau về liều hấp thụ tại các mô mật độ cao và thấp vì đường CT to ED chủ yếu khác nhau ở đầu và cuối.

Ngoài ra, hiện nay tại Việt Nam, các trung tâm ung thư chủ yếu chỉ được trang bị phantom CT to ED thường, không mua thêm các lõi khác như Titanium vì chi phí rất cao, thậm chí một số cơ sở còn không được trang bị. Tác giả rất mong muốn trong tương lai có thể đề xuất mua thêm lõi Titanium có giá trị RED là 3, 7 để mở rộng đường CT to ED vì phần mềm Monaco hỗ trợ thuật toán Monte Carlo với giá trị RED lên đến 15. Đây cũng là một hướng nghiên cứu tiếp theo của đề tài.

Đối với một số cơ sở không có điều kiện đo dữ liệu chuyển đổi giữa HU và ED mà sử dụng bộ dữ liệu mẫu có sẵn trong phần mềm lập kế hoạch xạ trị (TPS) thì có thể sẽ gặp

những sai số trong giá trị HU của các tổ chức cơ quan từ đó ảnh hưởng đến kết quả tính toán liều cho bệnh nhân. Hình 8 dưới đây thể hiện sự so sánh tương đối định tính về liều tính toán và giá trị HU của tổ chức khi sử dụng dữ liệu chuyển đổi HU sang ED đo được tại khoa và bộ dữ liệu mẫu có sẵn trong phần mềm lập kế hoạch Monaco. Kết quả chỉ ra rằng, ở vùng đầu – cổ sai khác giữa giá trị HU khác nhau 24.4%, ở vùng ngực sai khác giá trị HU giữa hai bộ dữ liệu là 23.1% và ở vùng bụng là 21.6%. Tại khoa Xạ trị - Bệnh viện E sử dụng một quy trình để kiểm tra chéo việc chọn dữ liệu mật độ trong quá trình

lập kế hoạch hoặc khi xuất kế hoạch sang phần mềm quản lý bệnh nhân Mosaiq, tránh các sai sót chọn nhầm bộ dữ liệu mật độ gây ảnh hưởng đến kết quả tính toán liều lượng cho bệnh nhân. Ở các nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi sẽ tiến hành đánh giá định lượng sự khác nhau về HU cũng như ảnh hưởng của HU đến giá trị tính toán liều lượng giữa dữ liệu chuyển đổi mẫu trong phần mềm và dữ liệu chuyển đổi đo được trên phantom mật độ ở các bệnh nhân của các vùng giải phẫu cụ thể như: vùng đầu – cổ, vùng ngực và vùng bụng – chậu.



Hình 8. Giá trị HU tại cùng một điểm khi sử dụng hai bộ dữ liệu mật độ

IV. KẾT LUẬN

Dữ liệu chuyển đổi giữa Hounsfield Unit (HU) sang Electron Density (ED) rất quan trọng đối với việc tính toán liều lượng, ảnh hưởng đến kết quả điều trị cho bệnh nhân. Do đó, các cơ sở nên tự quét phantom mật độ, tạo bộ dữ liệu chuyển đổi cho riêng cơ sở mình nhằm giảm sai số tính toán, góp phần đạt kết quả điều trị tối ưu nhất cho bệnh nhân.

V. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn kỹ sư Bảo Lâm – Công ty Elekta đã hỗ trợ, tư vấn và đưa ra những ý kiến chất lượng giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này. Chúng tôi cũng xin cảm ơn Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh đã tổ chức hội nghị này để chúng tôi có cơ hội giao lưu, học hỏi nhiều hơn. Chúc Hội nghị thành công.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **C. B. Saw, A. Loper, K. Komanduri, T. Combine, S. Huq, and C. Scicutella**, “Determination of CT-to-density conversion relationship for image-based treatment planning systems,” *Med. Dosim.*, vol. 30, no. 3, pp. 145–148, 2005, doi: 10.1016/j.meddos.2005.05.001.
2. **S. H. Headquarters**, “SOMATOM Confidence ® RT Pro Edition,” in *SOMATOM Confidence RT Pro Edition*, 2019.
3. **Gammex Inc.**, “Advanced Electron Density Phantom: Model 1467,” p. 28, 2019, [Online]. Available: <https://www.sunnuclear.com/products>.
4. **Z. J. Wang et al.**, “Renal cyst pseudoenhancement at multidetector CT: What are the effects of number of detectors and peak tube voltage?,” *Radiology*, vol. 248, no. 3, pp. 910–916, 2008, doi: 10.1148/radiol.2482071583.
5. **S.-Q. K. S. O. D. T. Hagop Kantarjian Guillermo Garcia-Manero Hui Yang**, “Dual Energy and Low kVp CT in the Abdomen,” *Bone*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2005, doi: 10.2214/AJR.09.2592.Dual.
6. **D. V. Sahani, S. P. Kalva, P. F. Hahn, and S. Saini**, “16-MDCT angiography in living kidney donors at various tube potentials: Impact on image quality and radiation dose,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 188, no. 1, pp. 115–120, 2007, doi: 10.2214/AJR.05.0583.
7. **M. Wintermark et al.**, “Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow,” *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 21, no. 10, pp. 1881–1884, 2000.
8. **W. C. Chan et al.**, “Gallstone detection at CT in vitro: Effect of peak voltage setting,” *Radiology*, vol. 241, no. 2, pp. 546–553, 2006, doi: 10.1148/radiol.2412050947.
9. **M. E. Tublin, M. E. Murphy, D. M. Delong, F. N. Tessler, and M. A. Kliever**, “Conspicuity of renal calculi at unenhanced CT: Effects of calculus composition and size and CT technique,” *Radiology*, vol. 225, no. 1, pp. 91–96, 2002, doi: 10.1148/radiol.2251010242.

REFLEXION X1 – HỆ THỐNG GIA TỐC XẠ TRỊ THEO HƯỚNG DẪN ẢNH SINH HỌC BA TRONG MỘT

Phạm Tiến Chung¹, Hoàng Thị Hồng Vân²

TÓM TẮT

RefleXion X1 là hệ thống xạ trị có hướng dẫn ảnh sinh học đầu tiên sử dụng chính tế bào ung thư để hướng dẫn việc phân phối bức xạ - ngay trong khi các khối u đang di chuyển. Đây là một bước tiến lớn trong quản lý chuyển động liên tục của mục tiêu, giảm thể tích chiếu xạ giúp cho giảm độc tính tới tế bào lành xung quanh, để có thể điều trị nhiều khối u, khối di căn song song trong cùng một phiên.

Bài báo này nhằm mục đích cập nhật các tiến bộ khoa học kỹ thuật y tế mới nhất trên thế giới cho định hướng phát triển chuyên ngành Xạ trị & YHHN tại Việt Nam.

SUMMARY

REFLEXION X1 - THREE-IN - ONE BIOLOGY GUIDED RADIOTHERAPY SYSTEM

RefleXion X1 is the first-in-class Biology guided Radiotherapy system to utilize the cancer itself to guide radiation delivery - even in tumors that are moving - envisioning a leap forward in the ongoing goal of managing motion, reducing margins and diminishing toxicity, so that one-day

multiple tumors can be treated in parallel during the same session.

This article aims to update the latest medical advances in the world for the development orientation of Radiotherapy & Nuclear medicine in Vietnam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Có hai trở ngại lớn trong xạ trị ung thư (UT) ngày nay. Đầu tiên là khối u di chuyển theo các nhu động tự nhiên của các tạng như tim, phổi, hệ tiêu hóa, tiết niệu,... Điều này có nghĩa là xạ trị phải đáp ứng được thách thức là bắn trúng mục tiêu di động một cách chính xác. Trở ngại thứ hai là các mô lành nằm ngay gần các khối u có nguy cơ tổn thương cao nếu bức xạ không được phân phối với độ chính xác đến từng milimet. Để giải quyết hai vấn đề này, cần các kế hoạch và thiết bị phức tạp để xác định vị trí và điều trị chỉ một khối u. Do đó, ở những bệnh nhân có nhiều khối u nhỏ nằm rải rác hay khi các khối u đã di căn đến nhiều vị trí trong cơ thể, lượng thời gian và thiết bị cần thiết để điều trị toàn bộ căn bệnh có thể trở nên quá nặng nề thậm chí là không thể.

RefleXion X1 là hệ thống xạ trị có hướng dẫn ảnh sinh học đầu tiên sử dụng chính tế bào ung thư để hướng dẫn việc phân phối bức xạ - ngay trong khi các khối u đang di chuyển. Đây là một bước tiến lớn trong quản lý chuyển động liên tục của mục tiêu, giảm thể tích chiếu xạ giúp cho giảm độc tính tới tế bào lành xung quanh, để có thể điều trị nhiều khối u/ khối di căn song song trong cùng một phiên.

¹TS.BS. Phó giám đốc Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

²ThS.KSVL. Phó Trưởng Đơn vị Xạ trị & YHHN - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tiến Chung

Email: ptchung68@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

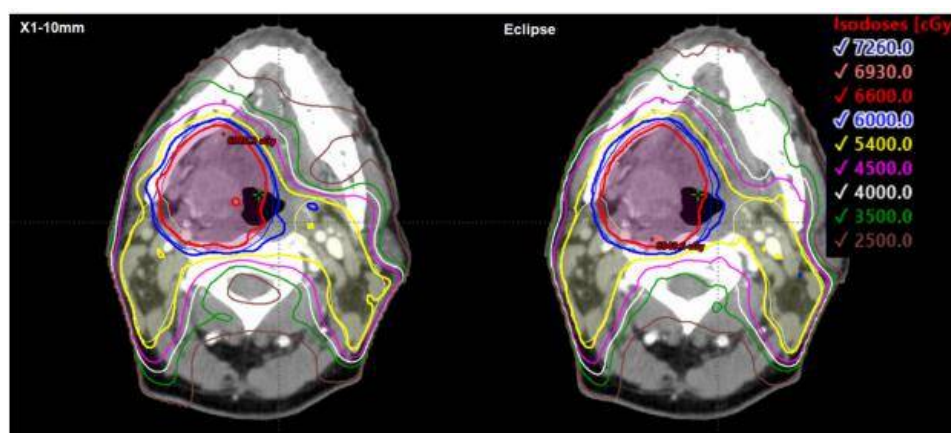
Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Bài báo này nhằm mục đích cập nhật các tiến bộ khoa học kỹ thuật y tế mới nhất trên thế giới cho định hướng phát triển chuyên ngành Xạ trị & YHHN tại Việt Nam.

II. NHỮNG ƯU ĐIỂM CỦA HỆ THỐNG REFLEXION X1

Nền tảng RefleXion X1 được thiết kế để cung cấp các kỹ thuật xạ trị tiên tiến hiện nay như xạ trị điều biến liều (Intensity modulated radiotherapy- IMRT), xạ phẫu (stereotactic radiosurgery-SRS) và xạ phẫu lập thể định vị

thân (Stereotactic body radiation therapy- SBRT) dưới hướng dẫn ảnh CT[5]. Đồng thời RefleXion X1 bổ sung kỹ thuật xạ trị theo hướng dẫn ảnh sinh học (Biology guided RadioTherapy- BgRT) như một phương thức mới hàng đầu. Kết hợp hình ảnh phát xạ positron (Positron Emission Tomography- PET) với hình ảnh kVCT chùm tia quạt, RefleXion X1 giúp giảm thiểu rủi ro của xạ trị trong khi tung ra một đòn mạnh vào khối u.



Hình 1. So sánh hai kế hoạch xạ trị UT Amydal phải bằng kỹ thuật IMRT sử dụng hệ thống máy Reflexion X1 (trái) và máy TrueBeam (phải) – Hệ thống xạ trị tiên tiến nhất của Varian hiện nay

Hình ảnh phân bố đường đồng liều cho ta thấy chất lượng khá tương đồng, thậm chí các đường 25Gy, 35Gy trong kế hoạch của Reflexion X1 còn thu nhỏ hơn, giảm liều vào tủy và xương hàm, tuyến mang tai,...[5]

Thường các bệnh nhân UT giai đoạn 4 thường không thể xạ trị/ phẫu thuật dứt điểm được mà phụ thuộc vào điều trị hóa chất hay các mô thức khác vì nếu xạ tất cả các tổn thương trong một phiên thì kế hoạch quá phức tạp, lượng phóng xạ phân bố quá nhiều gây nên tác dụng phụ quá lớn; còn nếu xạ trị lần lượt từng tổn thương thì số buổi xạ quá

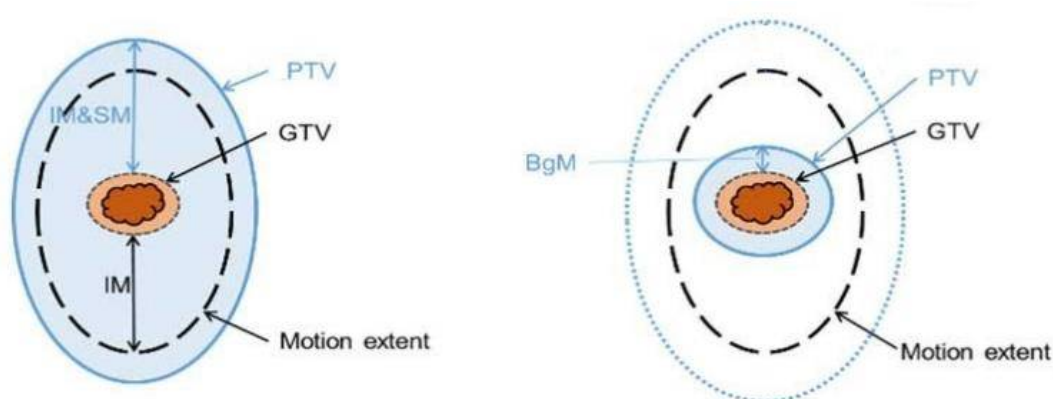
nhiều và các tổn thương vẫn phát triển trong khi chờ đến lượt được điều trị quá lâu.

Khác với việc sử dụng các ảnh PET được chụp từ trước để lập kế hoạch xạ trị cho cả đợt điều trị dài ngày, RefleXion X1 phản hồi theo thời gian thực các chùm tia xạ của máy gia tốc tuyến tính (LINear ACcelerator - LINAC) đối với phát xạ PET, đây là nguyên tắc cơ bản của BgRT, cho phép các biên khối u nhỏ hơn tránh được nhiều mô khỏe mạnh hơn, do vậy có thể xạ được cùng lúc nhiều vị trí UT trong cùng một phiên xạ trị.

Thông thường bệnh nhân UT được chỉ định xạ trị 2 - 3Gy/ngày trong 10 - 25 buổi

xạ. Nhưng với RefleXion X1, kết quả bao phủ chuyển động chỉ ra rằng thể tích lập kế hoạch BgRT nhỏ hơn 48,4% so với SBRT nên các mô lành xung quanh được bảo vệ tối đa, do vậy có thể xạ tăng tốc với liều cao gần tương đương xạ phẫu, thường chỉ cần 5 lần sử dụng PET cho 5 buổi xạ để đạt tổng liều 50Gy, giúp bám sát theo sự thu nhỏ của khối

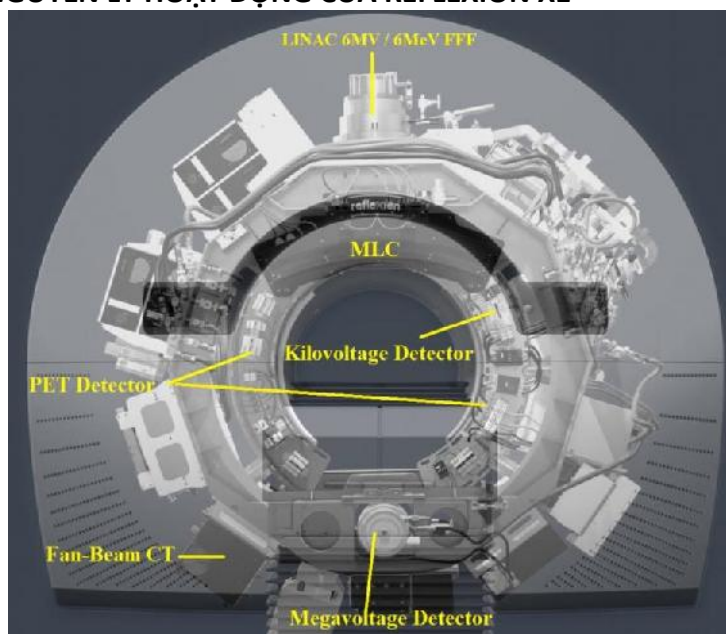
u, hạch di căn, sự di động của các tạng, đặc biệt là bàng quang đầy vơi trong xạ trị UT tiền liệt tuyến... Kết hợp xạ trị bằng RefleXion X1 với phương pháp điều trị đa mô thức như hóa trị, điều trị miễn dịch, thuốc trúng đích,... có thể cải thiện kết quả điều trị UT ở bất cứ giai đoạn nào, thậm chí là giai đoạn IV[4].



Hình 2. Hình ảnh so sánh PTV khi lập kế hoạch xạ trị UT phổi sử dụng kỹ thuật IMRT/ SBRT (trái) và BgRT (phải)

Với kỹ thuật BgRT, PTV được thu nhỏ đáng kể, giúp bảo vệ mô lành xung quanh khối u

III. CẤU TẠO VÀ NGUYÊN LÝ HOẠT ĐỘNG CỦA REFLEXION X1



Hình 3. Các modul CT, PET, LINAC tích hợp bên trong hệ thống RefleXion X1

3.1. Cấu tạo

Hệ thống RefleXion X1 tích hợp máy chụp ảnh PET đầy đủ chức năng kết hợp với hệ thống kVCT chùm quạt tạo ảnh CT và kiến trúc của máy LINAC dạng vòng để xạ trị dưới hướng dẫn sinh học (BgRT). Tất cả 3 hệ thống này cùng được gắn trên 1 gantry dạng vòng, quay liên tục với tốc độ 60 vòng/phút, giúp cho X1 có kích thước rất gọn và thân thiện (như một máy CT) so với các máy gia tốc tuyến tính hiện nay.

Việc tích hợp PET vào khung LINAC yêu cầu các tính năng thiết kế khác với máy PET chẩn đoán. RefleXion X1 có hai vòng cung 90° đối lập nhau chứa các dây SiPM detector quay ở tốc độ 60 vòng/phút, thu thập hàng chục nghìn tín hiệu phát xạ trùng phùng để tạo ra các hình ảnh PET được tái tạo lại, thay vì một vòng tròn các dây detector tĩnh như máy PET thông thường. Để hiểu rõ hơn về hiệu suất của X1-PET, các kỹ sư đã tiến hành so sánh các hình ảnh của một phantom thu được tuần tự trên hệ thống X1-PET và một máy PET/CT truyền thống. Kết quả cho thấy hệ thống X1-PET tạo ra hình ảnh có chất lượng tương đương với máy PET/CT truyền thống[1].

Bóng CT tạo chùm tia X hình quạt đối diện với 16 dây kV detector, cũng quay với

tốc độ 60 vòng/phút tạo nên ảnh CT chất lượng cao hỗ trợ đắc lực cho các kỹ thuật IMRT, SRT, SBRT và cả BgRT.

Hệ thống gia tốc thu gọn là bộ G-force magnetron được tối ưu hóa tạo ra chùm tia photon 6MV hoặc chùm electron 6MeV dạng xung không lọc phẳng. Bên dưới đầu LINAC là bộ chuẩn trực đa lá (MultiLeaf Collimator - MLC) có độ mở tối đa là 40 x 40cm, gồm 64 cặp với tốc độ di chuyển 100 lần/giây cho phép đồng bộ hóa với tần số xung của LINAC, giúp định dạng chùm tia cực nhanh và chuẩn theo hình thái khối u. Đối diện với đầu LINAC là bộ đầu dò bức xạ cao (Megavoltage detector) dạng tấm phẳng, có tốc độ ghi hình rất cao, là công cụ hữu hiệu để kiểm tra, giám sát chất lượng chùm LINAC, và hoạt động của MLC.

RefleXion X1 được trang bị bàn điều trị có thể hiệu chỉnh sai số định vị theo 5 hướng, đồng thời có thể thay đổi độ cao hoặc chuyển động tịnh tiến vào/ ra trong quá trình xạ trị như bàn PET/CT thông thường. Mặt bàn có thể gắn các thiết bị cố định bệnh nhân chuyên dụng hiện có trên thị trường hoặc các thiết bị cố định hiện có của Trung tâm Ung Bướu.

3.2. Nguyên lý hoạt động



Hình 4. LINAC phát chùm tia chính xác đến từng vị trí đánh dấu PET (các nốt xanh dương) được các bác sỹ ung bướu xác nhận là khối ung thư/ di căn trong thời gian thực

Các bước lập một kế hoạch xạ trị thông thường bao gồm: Chụp ảnh CT mô phỏng, kết hợp các hình ảnh chẩn đoán khác như MRI, PET,... để bác sỹ ung bướu xác định vị trí khối u cần xạ trị và vẽ các thể tích điều trị; kỹ sư sử dụng hệ thống lập kế hoạch để tính toán phân phối liều bức xạ cho từng vị trí tổn thương. Khi được bác sỹ thông qua kế hoạch thì sẽ sử dụng cho cả quá trình điều trị dài ngày và hầu như ít thay đổi theo đáp ứng của khối u với quá trình điều trị.

Nhưng với xạ trị đáp ứng sinh học BgRT thì kế hoạch xạ trị gần như thay đổi trước mỗi phiên xạ để phù hợp với hình thái mới của khối u và bảo vệ tối đa tế bào lành xung quanh. **Nguyên lý hoạt động của RefleXion X1 như sau:** Sau khi đã có kế hoạch xạ trị được thông qua từ những ngày trước (có thông tin về vị trí/ hình thái u, liều xạ, tổng thời gian 1 phiên xạ trị,...), trước mỗi phiên xạ trị người bệnh sẽ được tiêm một lượng được chất phóng xạ FDG18 vừa đủ để duy trì phát xạ gamma liên tục trong thời gian đã tính toán. Bản thân tế bào ung thư hấp thụ đồng vị phóng xạ đánh dấu này sẽ phát ra các tia gamma một cách nhanh chóng và liên tục báo hiệu vị trí của khối u ngay cả khi nó đang chuyển động. Các vòng cung SiPM detector đối xứng trên máy RefleXion X1 quay liên tục để phát hiện các tín hiệu trùng phùng này, và LINAC sử dụng thông tin vị trí đó, đối chiếu tương quan với vị trí khối u trong kế hoạch, ngay lập tức cung cấp một chùm bức xạ với liều lượng theo kế hoạch tới

khối u một cách chính xác đến từng mm để phá hủy khối u.

Những thay đổi đáng kể trong phân phối sinh học FDG18 giữa các buổi xạ do khối u đã thu nhỏ lại có thể giúp phần mềm lập kế hoạch cập nhật điều chỉnh ngay lập tức và điều khiển LINAC phát ra những chùm tia phù hợp với hình thái mới của khối u để bảo vệ mô lành xung quanh.

Hiện tại, RefleXion X1 chưa được cục quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (U.S. Food & Drug Administration-FDA) thông qua kỹ thuật BgRT nên chưa công bố đại chúng. Nhưng đã có rất nhiều nghiên cứu so sánh về hiệu quả khi thử nghiệm trên các mẫu phantom cho các loại bệnh UT ở các giai đoạn khác nhau.

Hai kế hoạch BgRT khác nhau đã được tạo ra với chỉ định 50Gy/5 phân liều cho hai mẫu hấp thu FDG18 đồng nhất và không đồng nhất riêng biệt. Chất lượng của mỗi kế hoạch xạ trị được đánh giá dựa trên mức độ bao phủ của thể tích lập kế hoạch (Planning Target Volume-PTV). Các kế hoạch BgRT cho cả mục tiêu hấp thu FDG đồng nhất và không đồng nhất đã được tạo thành công. Liều phân phối trung bình lần lượt là 94,2% và 96,3% đối với PTV1 và PTV2[3].

Ba mẫu có hai tổn thương phổi đồng thời với kích thước tối đa 5cm đã được lập 02 kế hoạch một tâm điểm và hai tâm điểm với hệ thống lập kế hoạch điều trị RefleXion X1. Liều điều trị phù hợp với tiêu chí AAPM TG101 (50Gy/5 phân liều) và được lập kế

hoạch sao cho 95% PTV sẽ nhận được ít nhất 95% liều chỉ định. Trong kế hoạch 1 tâm, isocenter được đặt giữa hai tổn thương, trong khi kế hoạch hai tâm khoanh vùng các isocenter trên mỗi mục tiêu với một giới hạn về hướng IEC-X để tránh va chạm giữa bàn điều trị và vòng gantry. Với RefleXion X1, suất liều được đặt ở 850MU/phút, thì sự khác biệt về tổng thời gian phát tia giữa hai kế hoạch này là khoảng 33 giây. Tuy nhiên, thời gian thiết lập cho tâm điểm thứ hai trong kế hoạch hai tâm có thể sẽ kéo dài tổng thời gian điều trị[2].

IV. KẾT LUẬN

RefleXion X1 giúp cải thiện chất lượng điều trị ở bệnh nhân UT giai đoạn cuối bằng cách nâng cao vai trò xạ trị trong điều trị đa mô thức. Hỗ trợ ổn định bệnh bằng cách tiêu diệt đồng thời cả khối u cũng như các khối di căn. Bên cạnh đó có thể sử dụng RefleXion X1 cho chuyên khoa YHHN, Chẩn đoán hình ảnh để tăng hiệu quả đầu tư và sử dụng thiết bị. Đây là một hướng đi mới cho các Trung tâm Ung Bướu trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **M.Surucu, D.T.Chang.** Comparison of a First-in-Class LINAC-Integrated PET System and a Diagnostic PET/CT Scanner. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1411> .
2. **O.M.Oderinde, S.Tian.** Dosimetric Comparison of Single-Isocenter and Multiple-Isocenter Techniques for Two-Lesion Lung SBRT using the RefleXion High-Speed Ring-Gantry system. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.582>.
3. **M.Surucu, D.T.Chang.** Initial evaluation of Biology-Guided Radiotherapy (BgRT) plans generated using PET acquired on the First Installation of new system. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1412> .
4. **M. Narayanan, D.Zaks.** Physical validation of Biology-Guided Radiotherapy for delivering a tracked dose distribution to a Moving PET-Avid Target. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.078>.
5. **Daniel Pham, D.T.Chang.** IMRT and SBRT Treatment Planning Study for the First clinical Biology-Guided Radiotherapy system. DOI: <https://doi.org/10.1177/15330338221100231>.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

Nguyễn Đức Thành¹, Lê Thị Hương Lan², Nguyễn Văn Giang³,
Đào Minh Nguyệt⁴, Nguyễn Phương Minh⁵

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát thực trạng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư thực quản trước phẫu thuật, 01 tháng sau phẫu thuật và sáu tháng sau phẫu thuật và tìm ra những yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư thực quản sau phẫu thuật tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên, từ tháng 4/2022 đến tháng 10/2022.

Phương pháp: Sử dụng nghiên cứu tiền cứu đo lường chất lượng cuộc sống trước phẫu thuật, 01 tháng sau phẫu thuật và sáu tháng sau phẫu thuật. 102 BN mới điều trị được phỏng vấn trực tiếp thông qua bảng câu hỏi chất lượng sống của EORTC QLQ C30 trước và sáu tháng sau phẫu thuật.

Kết quả: Tuổi trung bình (Mean = 58,3) tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1. Ung thư tế bào vảy chiếm đa số

87 (85,3%). Vị trí 1/3 giữa 45 (44,1%). Theo C30 điểm chất lượng sống tổng thể, điểm trung bình các chức năng trước phẫu thuật, 01 tháng sau phẫu thuật và sáu tháng sau phẫu thuật lần lượt là (Mean = 62,50 ± 23,82), (Mean = 50,17 ± 19,67), (Mean = 75,50 ± 16,70) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điểm số trung bình các triệu chứng đơn tăng sau 01 tháng điều trị như mệt mỏi, buồn nôn và nôn, đau, mất cảm giác ngon miệng, táo bón nhưng điểm trung bình triệu chứng đơn giảm khó thở, mất ngủ, tiêu chảy và tác động tài chính. Tuy nhiên, điểm số trung bình các triệu chứng đơn giảm đáng kể ở tháng thứ sáu sau phẫu thuật. Điểm số triệu chứng đau, mệt mỏi là giảm so với tháng đầu tiên có ý nghĩa thống kê ($t = 18,61$, $p < 0,01$), ($t = 10,56$, $p < 0,01$). Triệu chứng đau là yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật một tháng.

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống, ung thư thực quản, Ung Bướu Thái Nguyên.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE EOSOPHAGECTOMY CANCER PATIENTS AT THAI NGUYEN ONCOLOGY CENTER

Objective: To survey the quality of life of patients with esophageal cancer pre-operative, one-month post-operative and six months after surgery to find out the factors affecting the

¹ThS.ĐD. Điều dưỡng Trưởng khoa Khám bệnh - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²TS.BS. Phó Giám đốc - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

³TS.ĐD. Bộ môn Điều dưỡng Đại Học Y Dược Thái Nguyên

⁴BSCKII. Phó Giám đốc Trung tâm Đào tạo & Chỉ đạo tuyến; Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

⁵ThS.ĐD. Giảng viên Trường Cao đẳng Y Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Thành

Email: thanhnguyenduc.ubtn@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/5/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

quality of life of esophagus cancer patients during operative at Thai Nguyen Oncology Center, Thai Nguyen National Hospital.

Methods: Using prospective study to measure quality of life during time. 102 newly treated patients were interviewed directly through the EORTC QLQ C30 quality of life questionnaire before and six months after surgery.

Results: Mean age (Mean = 58.3) male/female ratio was 2.2/1. Squamous cell cancer is the majority 87 (85.3%). Mid-third position 45 (44.1%). According to QLQ- C30 score of overall quality of life, mean score of functions before surgery, 01 month after surgery and six months after surgery are (Mean = 62.50 ± 23.82), (Mean = 50, 17 ± 19.67), (Mean = 75,50 ± 16,70) had statistical significance ($p < 0.01$). The mean score of single symptoms increased after 1 month of treatment such as fatigue, nausea and vomiting, pain, loss of appetite, constipation, but the mean score of single symptoms decreased dyspnea, insomnia, diarrhea and financial impact. However, the mean score for single symptoms decreased significantly at the sixth month after surgery. The score of pain and fatigue symptoms is statistically significant compared to the first month ($t = 18.61$, $p < 0.01$), ($t = 10.56$, $p < 0.01$). Pain is a factor affecting quality of life one month after surgery.

Keywords: Quality of life, esophageal cancer, Thai Nguyen Oncology Center.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ước tính có khoảng 455.800 trường hợp ung thư thực quản mới mắc và 400.200 trường hợp tử vong xảy ra trong năm 2012 trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc ung thư thực quản khác nhau ở các quốc gia. Mức cao nhất được tìm thấy ở Đông Á và ở Đông, Nam Phi và thấp nhất ở Tây Phi[1]. Ở Việt

Nam, đây là một trong những bệnh khá thường gặp trong các ung thư đường tiêu hóa và có xu hướng tăng mạnh trong những năm gần đây.

Bệnh thường gặp ở nam giới trên 50 tuổi. Các yếu tố nguy cơ chính là nghiện rượu/ thuốc lá, chế độ ăn uống ít rau xanh, nhiều chất sinh ung thư (nitrit, nitrat, nhiều chất béo), các tổn thương mạn tính ở thực quản (sẹo bỏng, viêm trào ngược), người thừa cân/ béo phì, vệ sinh răng miệng không tốt.

Ung thư thực quản là bệnh có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm 5 năm không cao (khoảng 20%), bên cạnh đó do người bệnh đến viện khi ở giai đoạn muộn nên chỉ định phẫu thuật rất hạn chế, mà hóa xạ trị lại cho tỷ lệ đáp ứng thấp vì thể bệnh chủ yếu là ung thư tế bào vảy. Đặc biệt, đây là căn bệnh ảnh hưởng trực tiếp tới việc ăn uống cho nên người bệnh suy kiệt rất nhanh, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống.

Hiện nay, các phương pháp điều trị bao gồm phẫu thuật như cắt bỏ thực quản, xạ trị, hóa trị liệu hoặc sự kết hợp của chúng. Tuy nhiên, tiên lượng của bệnh nhân ung thư biểu mô thực quản nói chung là kém[2]. Như được biết đến rộng rãi, bất kỳ lịch trình điều trị nào làm tổn thương đến tế bào đồng thời tiêu diệt các tế bào ung thư, và điều này có ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống (QOL) cho bệnh nhân.

Chất lượng cuộc sống là thuật ngữ được sử dụng trong nhiều chuyên ngành, thể hiện sự hài lòng của bệnh nhân về thể chất, tinh thần, xã hội khi được điều trị. Để tìm hiểu chất lượng cuộc sống của các bệnh ung thư, Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư châu Âu (EORTC) đã có các bộ câu hỏi tự điền để nghiên cứu chất lượng cuộc sống. Đối với ung thư thực quản được sử dụng hai bộ câu hỏi là EORTC C-30 và EORTC OES18 đã

được chứng minh giá trị và tin cậy[2],[3]. Câu hỏi đặt ra là chất lượng cuộc sống các bệnh nhân ung thư thực quản ra sao, từ đó rút ra các kiến nghị để nâng cao hiệu quả điều trị. Xuất phát từ thực tế trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

Đánh giá thực trạng chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư thực quản trước phẫu thuật, một tháng sau phẫu thuật và sáu tháng sau điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ các bệnh nhân ung thư thực quản mới được điều trị với các mục đích khác nhau tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên trong khoảng thời gian từ tháng 4/2020 đến tháng 10/2022, thỏa mãn các tiêu chuẩn thu nhận và tiêu chuẩn loại trừ.

* Tiêu chuẩn chọn mẫu

- BN đã được chẩn đoán ung thư thực quản bằng giải phẫu bệnh.

- BN đồng ý tham gia phỏng vấn và đủ khả năng nghe nói hiểu tiếng Việt, không mắc bệnh tâm thần.

- Các BN mới được điều trị lần đầu tại Trung tâm.

- Các BN không mắc các bệnh nội khoa kèm theo như (Tăng huyết áp, đái tháo đường, nhồi máu cơ tim....)

* Tiêu chuẩn loại trừ

- Loại trừ các trường hợp mắc hai ung thư.

- Tiền sử đã điều trị bệnh ung thư.

- Những bệnh nhân quá yếu, không đủ khả năng hoàn thành bảng câu hỏi phỏng vấn.

- Những bệnh nhân không hợp tác, từ chối trả lời.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

* Cỡ mẫu

Có chủ đích, chọn toàn bộ BN đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

2.3. Cách thu thập số liệu

Thực hiện phỏng vấn trực tiếp các bệnh nhân nội trú với các thông tin hành chính và bảng hỏi về mức độ đau và chất lượng cuộc sống ở hai thời điểm trước khi nhập viện và trước khi ra viện.

* Công cụ

Bảng câu hỏi về các yếu tố nhân khẩu học như tuổi, giới. Khai thác hồ sơ bệnh án các đặc điểm bệnh nhân ung thư thực quản từ hồ sơ bệnh án quản thể nghiên cứu.

Bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư châu Âu (QLQ C-30 of EORTC) version 3. Đây là bảng câu hỏi chung cho tất cả các loại ung thư gồm 30 câu: chức năng thể chất (câu 1 - 5); chức năng hoạt động (câu 6, 7); chức năng cảm xúc (câu 21 - 24); chức năng nhận thức (câu 20, 25); chức năng xã hội (câu 26, 27); sức khỏe tổng quát (câu 29, 30) và 13 câu về các triệu chứng đơn.

* Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và được phê duyệt thông qua quyết định của bệnh viện.

Đối tượng nghiên cứu được giải thích kỹ lưỡng và chỉ thực hiện khi có sự đồng thuận. Người nghiên cứu chỉ sử dụng các số liệu phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

2.4. Xử lý số liệu

Nhập dữ liệu và xử lý theo phần mềm SPSS 22.0, trong đó có sử dụng các thuật toán phù hợp để phân tích, so sánh (means, R- ANOVA test...), giá trị có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	71	69,6
Nữ	31	30,4
Tuổi trung bình	58,3 ± 10,6 (41 - 83 tuổi)	
Nhóm tuổi ≤ 65	51	50
Nhóm tuổi > 65	51	50
Giải phẫu bệnh		
Ung thư tế bào vảy	87	85,3
Ung thư biểu mô	12	11,7
Khác	3	3
Vị trí		
Vị trí 1/3 trên	28	27,4
Vị trí 1/3 giữa	45	44,1
Vị trí 1/3 dưới	29	28,5
Giai đoạn ung thư		
Giai đoạn 0 - I	13	12,7
Giai đoạn II	38	37,2
Giai đoạn III	35	34,3
Giai đoạn IV	16	15,8
Tiền sử hút thuốc	60	58,8
Tiền sử uống rượu	55	53,9

Tỉ lệ nam/ nữ là 2,2/1, tuổi trung bình 58,3 ± 10,6, ung thư tế bào vảy chiếm đa số 87 (85,3%). Vị trí 1/3 giữa 45 (44,1%).

Bảng 2. Sự khác nhau điểm chất lượng cuộc sống bệnh nhân sau phẫu thuật theo bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30

Lĩnh vực	Trước khi phẫu thuật	01 tháng sau phẫu thuật	06 tháng sau phẫu thuật	R-ANOVA	P
Các mặt chức năng					
Thể chất	73,27 ± 22.58	58,13 ± 18.62	81,67 ± 14.97	19,74	0,00
Hoạt động	69,20 ± 22.00	62 ± 18.47	80 ± 16.50	11,22	0,00
Cảm xúc	60,50 ± 22.82	65,50 ± 19.19	72,50 ± 20.91	4,11	0,02
Nhận thức	76,50 ± 23.24	77,67 ± 21.06	80,83 ± 18.92	0,56	0,57
Xã hội	61,17 ± 24.72	64,17 ± 19.80	72,67 ± 24.63	3,32	0,04
Chất lượng cuộc sống tổng thể	62,50 ± 23.82	50,17 ± 19.67	75,50 ± 16.70	19,52	0,00

Điểm số trung bình chất lượng cuộc sống tổng thể trước phẫu thuật, 1 tháng sau phẫu thuật, 6 tháng sau phẫu thuật lần lượt là (Mean = 62, 50 ± 23.82), (Mean = 50, 17 ± 19,67), (Mean = 75,50 ± 16.70) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Điểm số trung bình CLCS về thể chất trước phẫu thuật, 1 tháng sau phẫu thuật, 6 tháng sau phẫu thuật lần lượt là (Mean =

73,27 ± 22,58), (Mean = 58,13 ± 18,62), (Mean = 81,67 ± 14,97) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Điểm số trung bình CLCS về hoạt động trước phẫu thuật, 1 tháng sau phẫu thuật, 6 tháng sau phẫu thuật lần lượt là (Mean = 69,20 ± 22,00), (Mean = 62,00 ± 18,47), (Mean = 80,00 ± 16,50) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3. Sự khác nhau về sự trải nghiệm các triệu chứng đơn trước khi điều trị, 01 tháng sau điều trị và 06 tháng sau điều trị

Lĩnh vực	Trước khi phẫu thuật	01 tháng sau phẫu thuật	06 tháng sau phẫu thuật	R-ANOVA	P
Các triệu chứng đơn					
Mệt mỏi	67,30	91,43	67,77	10,56	0,01
Buồn nôn và nôn	75,40	79,53	71,51	1,2	0,55
Đau	59,92	94,76	71,82	18,61	0,00
Khó thở	77,19	73,29	76,02	0,30	0,86
Mất ngủ	78,20	74,60	73,30	0,44	0,80
Mất cảm giác ngon miệng	67,70	88,32	70,58	8,33	0,02
Táo bón	74,14	74,90	77,46	0,25	0,88
Tiêu chảy	79,22	75,37	71,91	1,42	0,49
Tác động tài chính	79,47	75,48	71,55	1,10	0,58

Điểm số trung bình các triệu chứng đơn tăng sau 01 tháng điều trị trong hầu hết các triệu chứng ngoại trừ tiêu chảy, tác động tài chính, khó thở, mất ngủ. Điểm số trung bình các triệu chứng đơn giảm đáng kể ở tháng thứ sáu sau phẫu thuật. Điểm số triệu chứng đau, mệt mỏi và chán ăn là giảm so với tháng đầu tiên có ý nghĩa thống kê ($t = 18,61$, $p < 0,01$).

Bảng 4. Những nhân tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống tổng thể sau phẫu thuật

Lĩnh vực	R2	F	p
Trước phẫu thuật			
Thể chất	0,63	82,44	0,00
Mệt mỏi	0,58	67,57	0,00
Một tháng sau phẫu thuật			
Thể chất	0,66	90,94	0,00
Mệt mỏi	0,43	36,95	0,00
Đau	0,24	15,32	0,00
Sáu tháng sau phẫu thuật			
Thể chất	0,75	145,54	0,00
Hoạt động	0,47	42,48	0,00

Sức khỏe thể chất và mệt mỏi có tương quan thuận và giải thích mạnh mẽ chất lượng cuộc sống cả 3 thời điểm trước phẫu thuật, một tháng sau phẫu thuật và sáu tháng sau phẫu thuật với chất lượng cuộc sống tổng thể ($R^2 = 0,63$, $p < 0,01$), ($R^2 = 0,58$, $p < 0,01$). Sau một tháng phẫu thuật đau vẫn là triệu chứng tác động vào chất lượng cuộc sống tổng thể ($R^2 = 0,24$, $p < 0,01$) tuy nhiên sáu tháng sau phẫu thuật triệu chứng đau không còn tác động vào chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư thực quản ($P < 0,01$).

IV. BÀN LUẬN

Cũng tương tự như các công bố về ung thư thực quản[4],[5], kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nam giới mắc bệnh cao hơn nhiều so với nữ, với tỷ lệ 2,2/1; tuổi trung bình khá cao 58,3; điều này có thể do nam giới phơi nhiễm nhiều các yếu tố nguy cơ sinh bệnh và đến khoảng tuổi này mới hình thành bệnh. Ung thư tế bào vảy chiếm đa số 87 (85,3%). Vị trí 1/3 giữa 45 (44,1%).

Điểm trung bình chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư thực quản tại thời điểm trước phẫu thuật (Mean = 62,50) cao hơn sau phẫu thuật 01 tháng (Mean = 50,17), tuy nhiên đến tháng thứ sáu điểm trung bình chất lượng cuộc sống tổng thể cao hơn hai thời điểm ban đầu (Mean = 75,50) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tương tự như vậy ở các mặt thể chất và hoạt động tuy nhiên về mặt cảm xúc, nhận thức và xã hội thì sự khác

biệt điểm số trung bình chất lượng cuộc sống không có ý nghĩa thống kê.

Một vài nhân tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư thực quản sau phẫu thuật đó là sức khỏe thể chất thay đổi, đau và mệt mỏi là ba nhân tố chính ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư thực quản sau phẫu thuật.

Phương pháp điều trị ngoại khoa như là một trong những phương pháp cơ bản để điều trị ung thư thực quản tuy nhiên tỉ lệ sống sót sau 5 năm là 20 - 30%[4,5]. Một vài nghiên cứu chỉ ra rằng phẫu thuật ảnh hưởng phần nào đó tới chất lượng cuộc sống[6].

Kết quả nghiên cứu này chỉ ra rằng CLCS của bệnh nhân phẫu thuật ung thư thực quản là giảm hơn tháng đầu tiên sau phẫu thuật nhưng dần phục hồi ở tháng thứ sáu sau phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

- 102 BN ung thư thực quản, tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1; tuổi trung bình $58,3 \pm 10,6$. Ung thư tế bào vảy chiếm đa số 87 (85,3%). Vị trí 1/3 giữa 45 (44,1%).

- Điểm số trung bình các triệu chứng đơn giảm đáng kể ở tháng thứ sáu sau phẫu thuật. Điểm số triệu chứng đau, mệt mỏi và chán ăn là giảm so với tháng đầu tiên có ý nghĩa thống kê ($t = 18,61$, $p < 0,01$).

- Sức khỏe thể chất và mệt mỏi có tương quan thuận và giải thích mạnh mẽ chất lượng cuộc sống cả 3 thời điểm trước phẫu thuật,

một tháng sau phẫu thuật và sáu tháng sau phẫu thuật với chất lượng cuộc sống tổng thể ($R^2 = 0,63$, $p < 0,01$), ($R^2 = 0,58$, $p < 0,01$). Sau một tháng phẫu thuật đau vẫn là triệu chứng tác động vào chất lượng cuộc sống tổng thể ($R^2 = 0,24$, $p < 0,01$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.** (2015), "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", *Int J Cancer*, 136 (5), pp. E359-86.
2. **Fayers P and Bottomley A;** EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Unit: Quality of life research within the EORTC-
- the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 38 (Suppl 4): 125-133, 2002.
3. **Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al:** Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232: 225-232, 2000.
4. **Wilson KS and Lim JT:** Primary chemoradiotherapy and selective oesophagectomy for oesophageal cancer: goal of cure with organ preservation. *Radiother Oncol* 54: 129-134, 2000.
5. **Forootan M, Tabatabaefar M, Maghsoodi N, et al.** (2014), "Adaptation of a quality of life questionnaire for Iranian patients with esophageal cancer", *Indian J Palliat Care*, 20 (2), pp. 123.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG VÀ TÌNH TRẠNG ĐAU KHỚP TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐIỀU TRỊ AROMATASE INHIBITOR TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

Nguyễn Phương Minh¹, Trần Bảo Ngọc², Nguyễn Đức Thành³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống và tình trạng đau khớp trên bệnh nhân ung thư vú điều trị aromatase inhibitor tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến hành trên 109 người bệnh ung thư vú điều trị aromatase inhibitor tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên từ 1/2018 đến 05/2022.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $(61,5 \pm 7,1)$; BMI = $25,3 \pm 5,3$.

Có sự liên quan mang ý nghĩa thống kê giữa việc từ bỏ sớm AI và đau khớp từ mức độ 4 trở lên ($p < 0,05$).

Kết luận: Chất lượng cuộc sống là ảnh hưởng rất sớm trong liệu trình điều trị bệnh nhân ung thư vú. Bệnh nhân ung thư vú điều trị AI có sự thay đổi chất lượng cuộc sống mà sự thay đổi này là do ảnh hưởng của các triệu chứng đơn mà chủ yếu là triệu chứng đau và trải nghiệm đau

của bệnh nhân. Các bác sĩ và các điều dưỡng nên chú ý triệu chứng đau của bệnh nhân khi sử dụng AI và sớm theo dõi và quản lý các triệu chứng này.

Từ khóa: Ung thư vú, Chất lượng cuộc sống, AI.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE AND IMPACT OF PAIN IN WOMEN TREATED WITH AROMATASE INHIBITORS FOR BREAST CANCER

Objective: This descriptive and cross-sectional study quality of life breast cancer treated with aromatase inhibitors for breast cancer. Determine relationship between pains in women treated AI and refuse intervention with aromatase inhibitors.

Method: We collected 109 patients who treated with aromatase inhibitors. They were interviewed directly through questionnaires on quality of life of EORTC QLQ R-23.

Results: The results showed that the mean age at this study was $61,5 \pm 7,1$ years, BMI = $25,3 \pm 5,3$, There were relationship between refuse treated AI and arthralgia level 4 ($p < 0,05$).

Conclusion: Women treated with aromatase inhibitors display changes in quality of life and the degree of change in quality of life depends mostly on the types of pain experienced. Oncologists and patients should be aware of painful adverse effects of AI and encouraged to provided or receive earlier and more appropriate

¹ThS. ĐD - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²PGS.TS.BS. Phó Giám đốc Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên - Trưởng Bộ Môn Ung thư ĐHYD Thái Nguyên

³ThS.ĐD. Khoa Khám Bệnh – Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Minh
Email: phuongminhcdy@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/5/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022.

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

management of these effects. The mean age at this study was $61,5 \pm 7,1$ years, BMI = $25,3 \pm 5,3$. There were relationship between refuse treated AI and arthralgia level 4 ($p < 0,05$).

Keywords: Breast cancer, Quality of life, arthralgia, pain, aromatase inhibitors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong hàng đầu ở nữ giới. Theo GLOBOCAN 2012, tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư vú đứng thứ nhất và đứng thứ ba nguyên nhân gây tử vong ở nữ giới sau ung thư gan và ung thư phổi[3]. Cùng với tiến bộ của khoa học kỹ thuật và tiến bộ y khoa ung thư vú có thể điều trị khỏi và kéo dài thời gian sống cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh nếu phát hiện sớm, điều trị đúng phác đồ và người bệnh tuân thủ điều trị.

Bệnh nhân ung thư vú điều trị hormone với thuốc kháng Aromatase thế hệ ba aromatase inhibitor (AI) nhằm giảm tiến trình bệnh bằng cách giảm mức độ hormone estrogen. Các thuốc kháng Aromatase thế hệ ba (AI) được kê dùng một cách phổ biến như là một biện pháp điều trị hỗ trợ cho các bệnh nhân ung thư vú mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính đã làm tăng thời gian sống không bệnh (DFS) so với điều trị tiêu chuẩn bằng Tamoxifen[1]. Thời gian khuyến cáo điều trị nội tiết hỗ trợ là 5 năm tuy nhiên một số bệnh nhân vẫn được hưởng lợi từ việc kéo dài điều trị. Hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) khuyến cáo AI có thể điều trị chính, nối tiếp (sau 2 - 3 năm điều trị Tamoxifen) hoặc kéo dài (sau 5 năm điều trị Tamoxifen)[1]. Đo lường chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú trọng tâm là đánh giá quá trình điều trị lâm sàng và theo dõi chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú thay đổi qua từng giai đoạn của bệnh

từ khi mới chẩn đoán, trong quá trình điều trị và kết thúc quá trình điều trị, điều trị ngoại trú theo hẹn... Theo thời gian nó ảnh hưởng bởi các triệu chứng của bệnh đồng thời cũng bị ảnh hưởng bởi các phương pháp điều trị như hóa trị, xạ trị và phẫu thuật[3,4]. Tuy nhiên, một số ít nghiên cứu đánh giá tác động của AI vào chất lượng cuộc sống khi điều trị. Các nghiên cứu hiện tại chủ yếu đưa ra những tuyên bố y khoa về mặt dịch tễ học nhưng lại thiếu đi cái nhìn lâm sàng từ góc độ người bệnh chẳng hạn như nguyên nhân dẫn đến việc từ bỏ sớm AI. Trong nhiều nghiên cứu được công bố gần đây, tỷ lệ ngừng điều trị sớm AI từ 13 - 35%[2,3]. Mặc dù việc ngừng điều trị AI sớm là phổ biến và chúng ta đều biết tác hại của nó tuy nhiên những yếu tố nguy cơ của việc ngừng AI sớm lại ít được thấu hiểu. Bởi vậy mà mặc dù đem lại lợi ích sống còn tuy nhiên nhiều phụ nữ không tuân thủ điều trị thuốc ở các mức độ khác nhau[1,2]. Đau xương khớp cũng được báo cáo ở một vài bệnh nhân ung thư vú, thêm vào đó một vài nghiên cứu đã tìm ra rằng hạn chế vận động, trầm cảm và mệt mỏi cũng xuất hiện trên những bệnh nhân ung thư vú còn sống trong những năm đầu điều trị bệnh. Đau là triệu chứng đơn thường gặp trên bệnh nhân ung thư. Theo một số nghiên cứu đã thống kê 50% bệnh nhân phát triển đau sau khi điều trị AI lần đầu tiên[10,11,12,13]. Thực tế một nghiên cứu thực hiện trong tổng số 135 phụ nữ mắc ung thư vú thì 77 bệnh nhân (57%) báo cáo rằng trải nghiệm đau như đau khớp 48 (36%), đau lan rộng 30 (22%), đau thần kinh 12 (9%), đau cơ 48 (36%), cường độ đau bắt đầu từ trung bình, kéo dài ba tới sáu tháng sau điều trị và kết quả là 12 bệnh nhân từ bỏ liệu trình điều trị. Thêm vào đó, thực tế cho thấy việc không tuân thủ điều trị AI làm tăng

tử vong ở các bệnh nhân ung thư vú. AI có liên quan tới viêm khớp và đau khớp đã được xác định là tác dụng phụ nổi bật ở gần nửa số phụ nữ điều trị bằng AI[4]. Điều dưỡng khi chăm sóc bệnh nhân ung thư vú điều trị AI cần đánh giá và quản lý tình trạng đau trên bệnh nhân để kịp thời báo cáo bác sĩ tình trạng của bệnh nhân cung cấp thêm cơ hội can thiệp sớm nhằm giảm bớt triệu chứng đau và cải thiện việc tuân thủ điều trị cũng như từ bỏ điều trị[5]. Việc xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao từ bỏ AI có thể cung cấp thêm cơ hội can thiệp sớm nhằm giảm bớt triệu chứng đau và giúp nâng cao chất lượng cuộc sống bệnh nhân.

1. Đánh giá đặc điểm của bệnh nhân ung thư vú năm đầu tiên sử dụng AI và đánh giá đau và kiểu đau khi điều trị bằng AI.

2. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú điều trị với AI.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu gồm 109 bệnh nhân ung thư vú đã mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính được điều trị hỗ trợ bằng AI từ 2018 đến 2020 sau đó tái khám tại phòng khám Ung Bướu ngoại trú Khoa Khám Bệnh - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Mãn kinh từ 12 tháng trở lên, có chẩn đoán mô bệnh học rõ ràng, giai đoạn bệnh từ I đến III, được điều trị bằng AI thế hệ 3 (Anastrozole, Letrozole hoặc Exemestane), đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Không thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, đau do bất cứ nguyên nhân khác không liên quan đến sử dụng AI.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.2.1. Thời gian: Từ 01/2018 đến 5/2022.

2.2.2. Địa điểm: Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung tâm Thái Nguyên.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.3.2. Cỡ mẫu: Mẫu thuận tiện.

2.3.3. Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập theo mẫu phiếu điều tra, và bộ câu hỏi xây dựng sẵn.

- Bộ câu hỏi nhân khẩu học bao gồm: Tuổi, BMI, tình trạng kinh nguyệt, giai đoạn ung thư vú, tiền sử hóa trị, xạ trị và phẫu thuật.

- Bộ câu hỏi đau và mệt mỏi đánh giá bằng thang điểm VAS (0-10 điểm) với 0 là “không đau”, 10 “đau nhất”, chúng ta đánh giá đau trên bệnh nhân ung thư vú khi điểm số bệnh nhân ít nhất là 3. Multidimensional fatigue inventory (MFI-20) bao gồm 20 câu hỏi tự đánh giá đo lường mệt mỏi.

- Bộ câu hỏi Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) gồm 7 câu hỏi hỏi về trạng thái trầm cảm và sợ hãi.

- Nguyên nhân mãn kinh: Tự nhiên và không tự nhiên, bệnh kèm theo: Không, một hoặc từ hai bệnh trở lên. Giai đoạn bệnh: I, II, và III, Hóa trị: Hóa trị có Taxan, hóa trị không Taxan, không hóa trị. Số năm điều trị AI. Được điều trị Tamoxifen trước đó. Loại AI: Anastrozole, Letrozole, Exemestane.

2.3.4. Các tiêu chuẩn chỉ số áp dụng trong nghiên cứu

- Mãn kinh: Không hành kinh từ 12 tháng trở lên. Giai đoạn bệnh: từ I đến IV theo phân loại của NCCN. Mức độ đau theo thang điểm từ 0 (không đau) đến 10 (đau không thể tưởng tượng được). Chúng tôi chia điểm đau của bệnh nhân thành hai nhóm từ 0 đến 3 và

từ 4 đến 10 là mức độ đau làm ảnh hưởng đến các chức năng hàng ngày.

- Đau khớp do AI: Thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn chính và ít nhất 3 tiêu chuẩn phụ.

- Tiêu chuẩn chính đau khớp do AI:

+ Đang dùng AI.

+ Đau khớp xuất hiện hoặc nặng hơn từ khi dùng AI.

+ Đau khớp giảm hoặc hết trong vòng 2 tuần sau khi ngừng AI.

+ Đau khớp trở lại khi tiếp tục dùng AI.
Tiêu chuẩn phụ: Đau khớp đối xứng, đau tại khớp bàn hoặc cổ tay, hội chứng ống cổ tay, giảm sức cầm nắm, cứng khớp buổi sáng, các triệu chứng khó chịu ở khớp giảm khi vận động hoặc tập luyện.

2.4. Xử lý số liệu

Nghiên cứu các số liệu, dữ liệu có trong từng hồ sơ, lập các mối liên quan thành các

bảng biểu theo mục tiêu đề tài. Hồi bệnh nhân về chất lượng cuộc sống, đau, triệu chứng đơn theo bộ câu hỏi xây dựng sẵn.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm tin học SPSS 16.0.

Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Người bệnh được thông báo về nghiên cứu và hoàn toàn tự nguyện khi tham gia.

Người tham gia có tự do chấm dứt nghiên cứu nếu thấy không tiếp tục được.

Nghiên cứu viên phải chấm dứt nghiên cứu nếu thấy có khả năng làm tổn hại đến người tham gia.

Đề tài nghiên cứu được thông qua hội đồng Y đức bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

	N	%
Tổng	109	100,0
Tuổi trung bình: 61,5 ± 7,1		
BMI = 25,3 ± 5,3		
>65	33	30,2
55 - 65	51	46,7
< 55	25	20,26
Số năm mãn kinh		
>10 năm	30	27,52
5 - 10 năm	13	11,92
< 5 năm	66	60,56
Bệnh kèm theo		
Không	17	15,6
Một	33	30,3
Từ hai trở lên	59	54,1
Giai đoạn bệnh		
Giai đoạn I	20	18,34
Giai đoạn II	71	65,13

Giai đoạn III	18	16,53
Hóa trị		
Không	11	10,09
Không có Taxan	42	38,53
Có Taxan	56	51,38

Nhận xét: Tuổi trung bình quần thể nghiên cứu là $(61, 5 \pm 7,1)$. BMI = $25,3 \pm 5,3$, độ tuổi 55 - 65 là 51 (46,7%). Đa số bệnh nhân có hai bệnh kèm theo 59 (54,1%). Giai đoạn II 71 (65,13%).

Bảng 2. Đặc điểm đau liên quan với kết thúc điều trị AI sớm

Đặc điểm bệnh nhân	N	%
Mức độ đau khớp nhất theo thông tin của bệnh nhân		
0 - 3	70	64,2
4 - 10	39	35,8
Đau liên quan đến AI		
Không	58	53,21
Có	51	46,79
Điều trị tamoxifen trước đó		
Không	72	66,5
Có	37	33,5
Số năm điều trị AI		
< 1 năm	35	32,11
1 - 3 năm	36	33,02
>3 năm	38	34,87
Loại AI		
Anastrozole	75	68,8
Letrozole	20	18,3
Exemestane	14	12,9

Nhận xét:

Có gần một nửa số bệnh nhân (70 BN chiếm 64,2%) thông báo có đau liên quan đến AI ở mức điểm 0 - 3 điểm. Trong số đó có 39 bệnh nhân (35,8%) bệnh nhân có mức độ đau từ 4-10.

Phần lớn bệnh nhân được điều trị bằng Anastrozole: 75 BN (chiếm 68,8%).

Bảng 3. Chất lượng cuộc sống bệnh nhân điều trị với AI (Aromatase inhibitors)

		Điểm trung bình
Chất lượng cuộc sống	Lo lắng trầm mỷ	$66,6 \pm 33,0$
	Chức năng tình dục	$20 \pm 22,6$
	Mong đợi trong tương lai	$55,3 \pm 31,1$
Các triệu chứng đơn		
	Triệu chứng về vú	$30,0 \pm 23,0$
	Khó cử động khớp vai	$24,02 \pm 24,7$

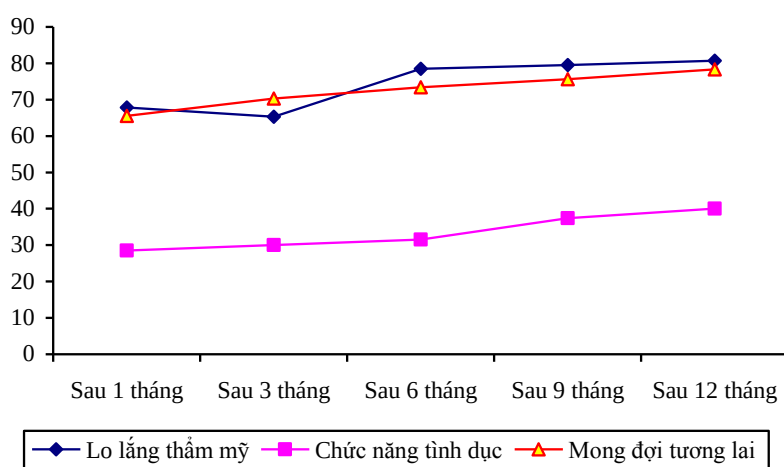
	Lo lắng rụng tóc	$57,3 \pm 42,1$
Sợ bệnh tái phát		$7,2 \pm 3,8$
Trầm cảm		$3,6 \pm 3,0$
Mệt mỏi (MFI20)		$59,7 \pm 6,8$
	Mệt mỏi toàn thân	$12,2 \pm 1,7$
	Mệt mỏi thể chất	$11,0 \pm 4,1$
	Mệt mỏi tâm thần	$8,7 \pm 3,8$
	Mệt mỏi giảm hoạt động	$10,3 \pm 3,8$
	Mệt mỏi không muốn làm việc	$8,6 \pm 3,9$

Nhận xét: Điểm trung bình chất lượng cuộc sống của nhóm nghiên cứu cao nhất là lo lắng trầm mĩ ($66,6 \pm 33,0$), tác dụng không mong muốn là lo lắng rụng tóc ($57,3 \pm 42,1$). Khi hỏi câu hỏi về mệt mỏi (MFI20) điểm số mệt mỏi về thể chất ($11,0 \pm 4,1$), mệt mỏi về tâm thần ($8,7 \pm 3,8$), mệt mỏi giảm hoạt động ($10,3 \pm 3,8$), mệt mỏi không muốn làm việc ($8,6 \pm 3,9$).

Bảng 4. Điểm trung bình chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú điều trị AI sử dụng (EORTC QLQ-BR23)

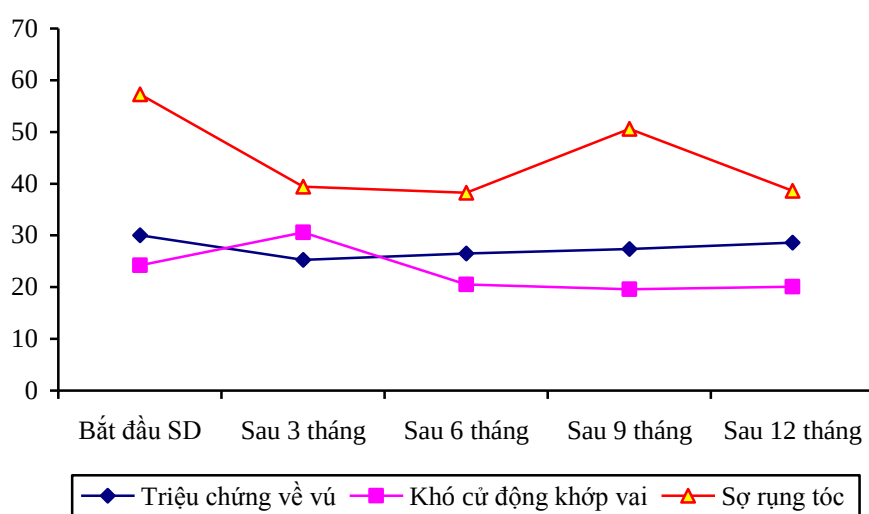
Chất lượng cuộc sống	Điểm trung bình				
	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 9 tháng	Sau 12 tháng
Lo lắng trầm mĩ	$67,8 \pm 17$	$65,3 \pm 33$	$78,5 \pm 31,1$	$79,5 \pm 32,1$	$80,7 \pm 20,3$
Chức năng tình dục	$28,5 \pm 14,7$	$30,0 \pm 22,6$	$31,5 \pm 20,7$	$37,4 \pm 18,5$	$40,0 \pm 20,5$
Mong đợi trong tương lai	$65,5 \pm 15,6$	$70,3 \pm 18,5$	$73,4 \pm 21,5$	$75,6 \pm 20,5$	$78,3 \pm 20,7$

Nhận xét: Nhìn vào bảng 4 và biểu đồ ta nhận thấy chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú điều trị AI thấp ở tháng đầu tiên sau điều trị sau đó tăng dần và giữ ổn định sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng điều trị về tất cả các mặt (lo lắng trầm mĩ, chức năng tình dục, mong đợi tương lai) sử dụng bộ công cụ EORTC 23.



Bảng 5. Điểm trung bình triệu chứng đơn bệnh nhân ung thư vú điều trị AI (Aromatase inhibitors)

Điểm trung bình triệu chứng đơn	Điểm trung bình				
	Bắt đầu sử dụng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 9 tháng	Sau 12 tháng
Triệu chứng về vú	30	25,3	26,5	27,4	28,6
Khó cử động khớp vai	24,2	30,6	20,5	19,6	20,1
Sợ rụng tóc	57,3	39,41	38,27	50,6	38,6



Nhận xét: Nhìn vào bảng 5 ta nhận thấy điểm số các triệu chứng đơn ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú tăng khi bắt đầu sử dụng AI tăng sau đó điểm số triệu chứng đơn giảm sau 3 tháng sử dụng. Triệu chứng về vú giảm 4,7 điểm, lo sợ rụng tóc giảm 15,2 điểm tuy nhiên khó cử động khớp vai tăng 6,4 điểm. Nhìn chung điểm số các triệu chứng cao từ khi bắt đầu điều trị và giảm và giữ ổn định sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng đến 12 tháng sau điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của bệnh nhân ung thư vú điều trị bằng AI

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $61,5 \pm 7,1$, trong đó chủ yếu gặp

độ tuổi từ 55 tuổi trở lên 51 bệnh nhân (46,7%). Theo tác giả N.Lynn Henry và cộng sự tuổi trung bình là 59, tuổi hay gặp là dưới 55 tuổi[7], nghiên cứu của James N. Ingle tuổi trung bình là 64[8]. Như vậy tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là tương tự so với hai nghiên cứu trên. Lứa tuổi hay gặp trong nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt so với nghiên cứu của N.Lynn Henry và cộng sự, điều này có thể do nhóm tác giả nghiên cứu trên các bệnh nhân giai đoạn sớm, còn nghiên cứu của chúng tôi lại bao gồm chủ yếu là bệnh nhân ở giai đoạn hai trở lên. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có mắc một bệnh lý kèm theo (tiểu đường, bệnh lý về tim mạch, bệnh lý tuyến giáp, viêm khớp v.v...) 92 BN (84,4%).

Theo nghiên cứu của tác giả N.Lynn Henry và cộng sự thì tỷ lệ mắc bệnh kèm theo là 78,0%[9]. Tỷ lệ mắc bệnh kèm theo trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả N.Lynn Henry. Như vậy có thể thấy là đa phần bệnh nhân ung thư vú điều trị AI có mắc bệnh nội khoa kèm theo, việc theo dõi điều trị cần kết hợp với theo dõi và điều trị các bệnh nội kèm theo đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn II của bệnh 71 BN (65,13%).

4.2. Đặc điểm đau liên quan với kết thúc điều trị AI sớm

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy có gần một nửa số bệnh nhân (70 BN chiếm 64,2%) thông báo có đau liên quan đến AI ở mức điểm 0 - 3 điểm. Trong số đó có 39 bệnh nhân (35,8%) bệnh nhân có mức độ đau từ 4 - 10. Mặc dù các điều dưỡng khi chăm sóc bệnh nhân thường ghi nhận đau khớp do AI là một dấu hiệu đau quan trọng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân tuy nhiên chúng tôi chưa thấy có một biện pháp đánh giá định lượng cụ thể nào được sử dụng.

Chúng tôi hi vọng trong tương lai điều dưỡng sẽ có đánh giá chi tiết đặc điểm đau, mức độ đau, cường độ đau và vị trí đau trong bảng chăm sóc toàn diện chi tiết để có thể kịp thời thông báo các bác sĩ điều trị cũng như phối hợp cùng các bác sĩ trong điều trị cũng như chăm sóc bệnh nhân qua đó nâng cao chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú điều trị AI.

4.3. Chất lượng cuộc sống bệnh nhân điều trị với AI (Aromatase inhibitors) năm đầu tiên

Điểm trung bình chất lượng cuộc sống của nhóm nghiên cứu cao nhất là lo lắng trầm mĩ ($66,6 \pm 33,0$), tác dụng không mong

muốn là lo lắng rụng tóc ($57,3 \pm 42,1$). Khi hỏi câu hỏi về mệt mỏi (MFI20) điểm số mệt mỏi về thể chất ($11,0 \pm 4,1$), mệt mỏi về tâm thần ($8,7 \pm 3,8$), mệt mỏi giảm hoạt động ($10,3 \pm 3,8$), mệt mỏi không muốn làm việc ($8,6 \pm 3,9$).

4.4. Điểm trung bình chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú điều trị AI theo thời gian

Nghiên cứu này tìm ra rằng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú điều trị AI tăng dần sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng điều trị về tất cả các mặt của chất lượng cuộc sống sử dụng bộ công cụ EORTC 23. Điều này khá phù hợp với nghiên cứu của Kules za-Bronczyk B. Nghiên cứu kết luận rằng điểm số các triệu chứng đơn là giảm theo thời gian dẫn tới tăng chất lượng cuộc sống của người bệnh tuy nhiên sự giữ nguyên điểm số chất lượng cuộc sống qua thời gian có thể là của sự kết hợp giảm triệu chứng khi bệnh nhân được phẫu thuật tuy nhiên gia tăng các triệu chứng đau hoặc không thoải mái khi vẫn sử dụng AI.

4.5. Điểm trung bình triệu chứng đơn bệnh nhân ung thư vú điều trị AI

Điểm số các triệu chứng đơn ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú có sự giảm từ khi bắt đầu sử dụng AI tới 3 tháng sau khi sử dụng: Triệu chứng về vú giảm 4,7 điểm, lo sợ rụng tóc giảm 15,2 điểm tuy nhiên khó cử động khớp vai tăng 6,4 điểm. Nhìn chung điểm số các triệu chứng giảm từ khi bắt đầu điều trị và giảm và giữ ổn định sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng đến 12 tháng sau điều trị.

V. KẾT LUẬN

Chất lượng cuộc sống là ảnh hưởng rất sớm trong liệu trình điều trị bệnh nhân ung thư vú. Điểm trung bình chất lượng cuộc

sống và các triệu chứng đơn là liên quan với lịch sử của hóa trị và liệu trình điều trị taxane. Quản lý các yếu tố về thể chất và tinh thần và các triệu chứng đơn khi điều trị nên được đánh giá sớm ngay năm đầu tiên sử dụng AI. Đau liên quan đến AI là xuất hiện ở những bệnh nhân mà trước kia không có biểu hiện đau nó không giới hạn đau các khớp mà còn biểu hiện đặc điểm đau ở năm vị trí khác nhau và cường độ đau cũng rất khác nhau do vậy Điều dưỡng nên quan tâm chăm sóc, theo dõi các triệu chứng đơn và chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân này sớm nhất có thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shi L., S.H., Zhu H. et al** (2013), Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, and B.G. Alvarez I, Ortmann O, A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *NEJM*, 2004. 350: p. 1092.
2. **Partridge AH, L.A., Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A**, Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 562.
3. **Dent SF, G.R., Kissner M, Pritchard KI**, Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. 126(2): p. 310.
4. **Crew KD, G.H., Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, Sierra A, and H. DL**, Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(2): p. 3883.
5. **Henry NL, A.F., Desta Z, Li L, Nguyen AT, Lemler S, Hayden J, Tarpinian and Y.E. K, Flockhart DA**, Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in earlystage Kulesza-Bronczyk B, Dobrzycka B, Piekut K, Terlikowski R, Mackowiak-Matejczyk B, Wojno A, et al. Quality of life during the first year after breast cancer resection. *Prog Health Sci*. 2014; 4: 124–129.
6. **Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R, Forbes JF, Bianco AR, et al.** Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 866–72.
7. **Crew K, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al.** Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3877–83.
8. **Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al.** Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2–3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer, *J Clin Oncol*. 2006; 24: 910–917.
9. **Yang E, Kim B, Shin H.** Use of the international classification of functioning, disability and health as a functional assessment tool for breast cancer survivors. *J Breast*.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHĂM SÓC BỆNH NHÂN UNG THƯ HỌNG MIỆNG ĐƯỢC PHẪU THUẬT TÁI TẠO BẰNG VẬT TỪ XA

Phạm Thị Hồng Hạnh¹, Trần Thị Thùy Linh¹,
Nguyễn Thị Vân Mai¹, Nguyễn Thị Bảo Ngọc¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả công tác chăm sóc bệnh nhân ung thư họng miệng trước và sau phẫu thuật có tái tạo bằng vật từ xa.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiến cứu 48 bệnh nhân ung thư họng miệng phẫu thuật tái tạo bằng vật từ xa được chăm sóc trong thời gian từ tháng 2 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022 tại khoa Phẫu thuật – Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Trung ương Huế

Kết quả nghiên cứu: Bệnh nhân có tuổi nhỏ nhất là 27 và lớn nhất 85, nam 38(79,1%), nữ 10 (20,9%). Có 93,6% bệnh nhân ổn định vết mổ, phục hồi các biến chứng và ổn định tâm lý trước khi xuất viện. 100% bệnh nhân và người nhà hài lòng về sự chăm sóc.

Kết luận: Chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư họng miệng được tái tạo bằng vật từ xa đóng vai trò quan trọng giúp hỗ trợ điều trị và cải thiện tình trạng biến chứng, phục hồi tốt các chức năng quan trọng sau phẫu thuật họng miệng.

Từ khóa: Ung thư họng miệng, điều dưỡng, phẫu thuật.

SUMMARY

EVALUATION RESULT OF CARING FOR OROPHARYNGEAL CANCER PATIENT POST RECONSTRUCTIVE OPERATION USING REMOTE FLAP

Objective:

Evaluating result of caring for oropharyngeal cancer patients pre- and post reconstructive operation using remote flap.

Materials and methods: A prospective study observed 48 oropharyngeal cancer patients post reconstructive operation using remote flap from February, 2021 to September, 2022.

Result: the Youngest patients: 27, Oldest patients: 85, Male: 38 (79,1%), Female: 10(20,9%), 93,6% patients recovered, had stable wounds, mental status before discharge, 100% patients and their families felt satisfied with care.

Conclusion:

Caring for oropharyngeal cancer patients who underwent reconstructive operation using remote flap plays an important role in providing assistance for treatment, reduce complications, recover significant functions post operation.

Keywords: Oropharyngeal cancer, nursing, operation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư họng miệng là khối u ác tính nguyên phát tại vùng họng miệng như ung thư lưỡi, amygdal,...[1]. Bệnh hay gặp ở nam giới và ở độ tuổi trên 50 tuổi. Ung thư họng miệng là bệnh có thể phát hiện và chẩn đoán sớm, nhưng thực tế tỷ lệ bệnh nhân vào viện

¹CNDD. Khoa Phẫu thuật - Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Hồng Hạnh

Email: phamthihonghanh72@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

điều trị ở giai muộn còn cao do đó khoa Phẫu thuật - TT Ung Bướu đã phát triển kỹ thuật cắt u vùng họng miệng tái tạo bằng vật từ xa, vết hạch cổ. Để các chức năng trở lại bình thường sau phẫu thuật thì việc chăm sóc bệnh nhân trước và sau phẫu thuật là rất quan trọng vì bệnh nhân đau vùng họng miệng rất khó khăn trong các chức năng: nói, ăn, uống và nuốt ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe[2]. Điều dưỡng thực hiện các y lệnh thuốc, chăm sóc vết mổ và vệ sinh vùng họng miệng diễn ra hằng ngày. Chế độ ăn uống dinh dưỡng sau phẫu thuật là rất cần thiết nhằm hỗ trợ cho việc điều trị đạt kết quả tốt. Bên cạnh đó việc chăm sóc tâm sinh lý, phục hồi chức năng sau phẫu thuật không thể thiếu trong nghiên cứu. Do đó vai trò công tác chăm sóc sau phẫu thuật vô cùng quan trọng trong điều trị ung thư họng miệng có tái tạo vật từ xa đòi hỏi tính chuyên biệt và kỹ thuật chăm sóc theo dõi khá đặc thù. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả công tác chăm sóc bệnh nhân ung thư họng miệng trước và sau phẫu thuật có tái tạo bằng vật từ xa tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung Ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

48 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư họng miệng được phẫu thuật tái tạo bằng vật từ xa tại khoa Phẫu thuật Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 2 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022, trong đó 4 bệnh nhân được tái tạo vật trên vai, 8 bệnh nhân tái tạo vật dưới cằm và 36 bệnh nhân tái tạo bằng vật da cơ ngực lớn.

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

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân ung thư họng miệng được phẫu thuật cắt u, khai

khí quản, hoặc không, vết hạch cổ, tái tạo bằng vật từ xa, đặt thông dạ dày mũi hầu hoặc hồng tràng.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân ung thư họng miệng phẫu thuật bình thường không tái tạo bằng vật từ xa.

Xử lý số liệu bằng phần mềm excel.

2.3. Các chỉ tiêu đánh giá công tác chăm sóc

2.3.1. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ

- Đánh giá toàn trạng, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng dinh dưỡng, các xét nghiệm.

- Thủ tục hành chính.

- Tư vấn về điều trị và nguy cơ biến chứng.

- Thực hiện y lệnh trước mổ.

2.3.2. Chăm sóc bệnh nhân sau mổ

- Đánh giá bước đầu về toàn trạng, tình trạng vết mổ, biến chứng.

- Theo dõi toàn trạng, huyết động thực hiện trên từng bệnh nhân tùy theo mức độ và diễn tiến bệnh lý trong suốt thời gian hậu phẫu.

- Theo dõi các biến chứng: kết hợp theo dõi tại chỗ và theo dõi toàn thân, theo dõi tại chỗ như đánh giá tình trạng vết mổ, vùng mổ, xác định vị trí đau, mức độ đau, tình trạng vận động, tâm lý bệnh nhân.

- Chăm sóc vệ sinh tại vùng họng miệng, canuyn, dẫn lưu vết mổ, vết mổ, ống thông dạ dày, chăm sóc toàn thân.

- Chăm sóc về tinh thần.

- Chế độ dinh dưỡng.

- Vệ sinh.

2.3.3. Đáp ứng chăm sóc

- Tình trạng toàn thân, vết mổ.

- Cải thiện tình trạng biến chứng.

- Trạng thái tâm lý người bệnh.

- Mức độ hài lòng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Tuổi, giới****Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới**

Tuổi	27 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 85
Số BN(n)	4	4	25	11	4
Tỷ lệ %	8,3	8,3	52,2	22,9	8,3

Nhận xét: Tuổi nhỏ nhất là 27 và lớn nhất 85, tuổi thường gặp từ 50 đến 59, Nam 38 (chiếm 79,1%) và nữ 10 (chiếm 20,9%).

3.2. Các đặc điểm chung về lâm sàng và cận lâm sàng**Bảng 2. Các đặc điểm chung về lâm sàng và cận lâm sàng**

Đặc điểm		Số BN (n = 48)	Tỷ lệ (%)
KPS70 - 100%		48	100
Chỉ số BMI < 18,5		02	4,1%
Chỉ số BMI18,5 – 22,9		42	87,5
Chỉ số BMI ≥ 23		04	8,4
Mạch, thân nhiệt bình thường		48	100
Cao huyết áp		00	00
XN huyết học bình thường		48	100
XN sinh hóa	Bình thường	48	100
	Đường huyết bình thường	48	100
XQ phổi bình thường		48	100
Điện tim, siêu âm tim bình thường		48	100
Di căn hạch cổ		48	100
Đau vùng họng miệng ăn uống kém, nói khó, nuốt khó		48	100
Khai khí quản		36	75

Nhận xét: Bệnh có những tổn thương tại vùng họng miệng gây đau, nói khó, nuốt khó, ăn uống kém gây sụt cân, khó khăn trong việc hồi phục vết thương. Các chỉ số xét nghiệm bình thường để thực hiện tốt ca phẫu thuật an toàn.

3.3. Chăm sóc bệnh nhân trước và sau mổ**3.3.1. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ****Bảng 3. Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ**

Chuẩn bị bệnh nhân	Số BN được thực hiện	Tỷ lệ %
Đo dấu hiệu sinh tồn: Mạch, nhiệt, huyết áp, nhịp thở	48	100
Nâng cao thể trạng và giảm đau trước mổ	48	100
Thủ tục hành chính:		
Biên bản hội chẩn trước mổ	48	100
Ký giấy cam đoan trước mổ	48	100
Khám gây mê trước mổ	48	100
Khám chuyên khoa trước mổ: Răng hàm mặt, tai	48	100

mũi họng, tim mạch		
Vệ sinh kỹ vùng cổ họng, miệng lưỡi và xung quanh vùng mổ, toàn thân	48	100
Vòng đeo tay	48	100
Khai thác tiền sử dị ứng thuốc	48	100
Thuốc an thần trước mổ	48	100
Tiêm thuốc kháng sinh trước mổ	48	100
Nhịn ăn uống trước mổ	48	100
Tư vấn trước mổ	48	100

Nhận xét: Chuẩn bị trước mổ thực hiện tốt trên tất cả bệnh nhân, không có trường hợp nào hoãn mổ gây ảnh hưởng tâm lý bệnh nhân.

3.3.2. Chăm sóc bệnh nhân sau mổ

* Các bước chăm sóc:

- Tại vùng miệng: Cho bệnh nhân súc miệng bằng oxy già hòa nước muối với tỷ lệ 1/1, dùng gạc chùi răng miệng bằng nước muối sinh lý 4 lần trong ngày, theo dõi tình trạng chảy máu và hoại tử vùng da ghép.

- Tại canuyn: Vệ sinh canuyn, hút đàm giải, vỗ rung tránh ứ đọng đàm giải.

- Thông dạ dày mũi hầu và hồng tràng: Vệ sinh ống thông sau mỗi lần bơm ăn.

- Các ống dẫn lưu: Theo dõi dịch dẫn lưu bao gồm số lượng và màu sắc, thay túi dẫn lưu hàng ngày và khi cần.

- Toàn thân: Gội đầu, cắt móng tay, móng chân, tắm rửa, cho bệnh nhân ngồi dậy đi lại sớm.

- Chế độ ăn: Hội chẩn với khoa Dinh dưỡng, đảm bảo dinh dưỡng đủ năng lượng, thức ăn giàu vitamin, protit, cho bệnh nhân ăn sớm.

- Thay băng các vết mổ: Vết mổ ở ngực, vết mổ ở hàm mặt, vết mổ họng miệng vết mổ chân canuyn, thay băng chân thông dạ dày hồng tràng đối với 07 bệnh nhân mở thông dạ dày.

* Tâm lý: Bệnh nhân sau mổ ung thư vùng họng miệng đặc biệt là ung thư lưỡi

tâm lý của họ rất nặng nề (bị ảnh hưởng nghiêm trọng về mặt tâm lý: phải trải qua một cuộc mổ dài, kèm theo tiên lượng bệnh lý ung thư), sau mổ bệnh nhân phải trải qua quá trình chăm sóc vết thương vùng miệng - họng, chưa thể ăn trực tiếp, ăn qua ống thông gây cảm giác khó chịu vùng mũi họng chưa nói được, cộng thêm vào đó ăn qua thông dạ dày mũi hầu làm bệnh nhân khó chịu bức bối hung dữ, kèm theo sự thèm ăn nhưng không ăn qua miệng được vì sợ hòng vết mổ.

* Kết quả đạt được

- Bệnh nhân lành lặn (vết mổ liền tốt), rút canuyn, ăn qua miệng được, nói được cất chỉ các vết thương xuất viện vui vẻ (hài lòng khi ra viện): 45 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 93,7%.

- Bệnh nhân thường xuất viện sau 1 tháng (Thời gian nằm viện trung bình).

- Số lượng bệnh nhân nhiễm trùng (Tai biến – biến chứng sau mổ: 7 (trong đó có 1 bệnh nhân qua đời sau 2 tháng phẫu thuật, do bệnh tiến triển nặng), 2 bệnh nhân chưa lành vết thương vùng cổ khi xuất viện về nhà chăm sóc tiếp và 4 bệnh nhân được điều trị khỏi xuất viện muộn hơn).

* Những khó khăn

- Đây là phẫu thuật kỹ thuật phức tạp và chăm sóc rất nhiều vấn đề như ăn qua thông, chăm sóc canuyn, chăm sóc cùng lúc nhiều vết mổ và đặc biệt là vùng da ghép. Nếu không tốt thì sẽ dễ nhiễm trùng, và hoại tử

vùng da tái tạo (hoại tử vật dẫn đến thất bại của phẫu thuật), kéo dài ngày nằm viện.

- Chưa có quy trình chăm sóc rõ ràng bệnh nhân ung thư họng miệng được tái tạo vật từ xa.

- Tâm lý bệnh nhân và người nhà rất lo lắng, 100% bệnh nhân rất khó chịu hung dữ trong tuần đầu sau mổ.

3.3.3. Các biến chứng sau mổ và các bước chăm sóc, xử trí chuyên biệt

Bảng 4. Các biến chứng sau mổ và các bước chăm sóc, xử trí chuyên biệt

Tình trạng BN & Các biến chứng	Số BN (n = 48) có ít nhất 5 biến chứng	Phương pháp chăm sóc, xử trí
Hoại tử vùng da mới tái tạo (hoại tử 1 phần vật da)	3	Bác sĩ hội chẩn lại và đưa xuống phòng mổ cắt lại
Chảy máu sau mổ	1	Đưa BN xuống phòng mổ cầm máu
Động dịch vết mổ vùng cổ, ngực	7	Hút dịch, ép dịch bạch huyết, băng ép
Dò dịch ở vùng cổ	2	Thay băng hút dịch
Đau nhiều vùng mổ	48	Thuốc giảm đau
Tắt canuyn do tăng tiết đàm giải trong những ngày đầu sau mổ	20	Vỗ rung, hút đàm giải, cho bệnh nhân vận động
Nhiễm trùng vết mổ	7	Nằm phòng cách ly, dùng thuốc theo kháng sinh đồ, thay băng ngày 4 lần và khi cần
Sụt cân $\geq 3 - 5\text{kg}$ trong 2 tuần đầu	13	Xét nghiệm protide máu, albumin, điện giải đồ, bổ sung đạm, huyết tương, chế độ ăn dinh dưỡng hợp lý, mời khoa dinh dưỡng hội chẩn
Vận động hạn chế trong những ngày đầu	48	Tập phục hồi chức năng, giải thích hướng hồi phục, vitamin B hỗ trợ
Tâm lý rất lo lắng, hung dữ, khó chịu	48	Giải thích, động viên, chế độ nghỉ ngơi hợp lý, mời khoa Sức khỏe tâm trí hội chẩn
Nói khó, nuốt khó	48	Mời khoa Phục hồi chức năng tập nói, nuốt

Nhận xét: Các biến chứng sau mổ thường rất nặng nề, có 1 trường hợp nào chảy máu sau mổ.

3.3.4. Đáp ứng chăm sóc và điều trị

Bảng 5. Đáp ứng chăm sóc và điều trị

Đáp ứng	Bệnh nhân
Tâm lý ổn định và phục hồi tốt các biến chứng	45 (93,7%)
Sụt cân 1 đến 3kg khi xuất viện	16 (33,3%)
Bệnh nhân ra viện chưa lành vết mổ và được chăm sóc tại nhà	02 (41,6%)
Bệnh nhân qua đời	01 (2,1%)
Sự hài lòng của bệnh nhân và người nhà	48 (100%)

Nhận xét: Có 01 bệnh nhân qua đời do bệnh tiến triển nặng và 02 bệnh nhân chưa lành vết mổ vùng cổ dò rò dịch từ vùng miệng xuống, người nhà đã chấp nhận và hài lòng về điều trị và chăm sóc.

IV. BÀN LUẬN

Phẫu thuật ung thư họng miệng tái tạo vật từ xa là phẫu thuật kỹ thuật cao và mới, được thực hiện tại khoa Phẫu thuật Trung tâm Ung Bướu từ tháng 02 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022 có 48 bệnh nhân. Phẫu thuật ung thư họng miệng bao gồm cắt khối u ác tính và kèm theo một bộ phận ở vùng họng miệng, cắt xương hàm, mở lồng ngực để lấy vật tái tạo, hoặc lấy vật vùng dưới cằm, hoặc vật trên vai. Bệnh nhân phải đặt canuyn, ăn qua thông dạ dày mũi hầu[5]. Có 7 trường hợp do viêm nhiễm vùng miệng và vùng cổ nên phải mở thông dạ dày. Do đó hậu phẫu của nó rất nặng nề cần phải có sự chăm sóc đặc biệt và có tính chuyên môn cao. Phẫu thuật này để lại các biến chứng nghiêm trọng nếu không được chăm sóc tốt. Tuy vậy, đa số bệnh nhân được điều trị tốt và xuất viện. Ngoài công việc chăm sóc thường quy theo mô hình chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật, điều dưỡng phải nắm bắt được các công việc đặc thù cho thể bệnh này trong các bước chuẩn bị trước mổ, theo dõi sau mổ, phát hiện và tham gia xử trí các biến chứng do ung thư họng miệng và ảnh hưởng của phẫu thuật đồng thời tư vấn, giải thích rõ

ràng, kỹ lưỡng trước và sau mổ về các nguy cơ và khả năng điều trị, động viên, trấn an bệnh nhân hợp tác điều trị[7-10].

Các công việc chuẩn bị bệnh nhân trước mổ được thực hiện đầy đủ trong nghiên cứu, bệnh nhân sau khi được thông qua hội chẩn và được chỉ định phẫu thuật, chúng tôi đã nắm rõ tình trạng bệnh, phương pháp phẫu thuật để có kế hoạch chuẩn bị trước mổ tốt như: Hướng dẫn cho bệnh nhân hoàn thành các thủ tục hành chính, thực hiện các y lệnh trước mổ đúng theo quy trình, đặc biệt là nâng cao thể trạng trước mổ. Tất cả các bệnh nhân được chuyển mổ theo đúng lịch hẹn và được điều chỉnh tốt chỉ số xét nghiệm trước phẫu thuật không để xảy ra trường hợp hoãn mổ nào có thể ảnh hưởng đến tâm lý của bệnh nhân và thân nhân. Trong bước này, điều dưỡng đã nắm thuần thực và không để xảy ra một sai sót nào[3-5].

Công tác chăm sóc bệnh nhân sau phẫu thuật được đặc biệt chú trọng, khi tiếp nhận bệnh nhân từ khu vực hậu phẫu, chúng tôi khẩn trương có các đánh giá bước đầu về toàn trạng, tình trạng vết mổ, các biến chứng. Theo dõi các biến chứng là công việc thường trực, chúng tôi kết hợp theo dõi tại chỗ và

theo dõi toàn thân để có thể đánh giá chính xác nguy cơ xảy ra các biến chứng. Bên cạnh việc đánh giá tình trạng vết mổ, dẫn lưu vùng mổ (nê, đỏ, đau, tụ dịch, tụ máu, chảy máu); thì theo dõi toàn thân cũng được tiến hành song song như đo các chỉ số huyết động, thân nhiệt, hô hấp; đánh giá mức độ đau nhằm giảm đau tốt cho bệnh nhân, đánh giá tình trạng dinh dưỡng, rối loạn chức năng như: ruột, nói, thở, dấu hiệu lâm sàng khác.

Công việc chăm sóc bệnh nhân thường quy bao gồm thay băng vết mổ hàng ngày, vệ sinh răng miệng, canuyn, hút đàm giải, cho ăn qua ống thông với chế độ ăn cần thiết cho bệnh nhân sau phẫu thuật: nhiều rau xanh, thịt, cá, trứng, sữa và uống nhiều nước hoa quả tươi. Bơm thức ăn đúng kỹ thuật tránh tắc ống thông. Thực hiện thuốc theo chỉ định của bác sĩ điều trị, thay băng vô khuẩn và tiêm truyền đúng quy trình, hướng dẫn bệnh nhân vệ sinh thân thể hàng ngày, hướng dẫn bệnh nhân súc miệng, vệ sinh quanh vùng mổ sạch sẽ và nghỉ ngơi thoải mái, hợp lý. Nhìn chung, các bước chăm sóc được thực hiện tốt trên tất cả bệnh nhân.

Việc theo dõi biến chứng sau mổ được chúng tôi tiến hành thường xuyên và sát sao nhằm kịp thời khắc phục, giảm nhẹ biến chứng, phục hồi các chức năng cơ quan và dự phòng tiến triển xấu. Qua theo dõi, có 1 trường hợp chảy máu cấp sau mổ và được đưa xuống phòng mổ cầm máu, 7 trường hợp nhiễm trùng có thể do vi khuẩn từ miệng. 1 trường hợp qua đời do trước mổ do bệnh nhân với một thể trạng gầy, chảy máu do hoại tử vùng lưỡi đã được xạ trị trước đó, sau đó di căn gây chèn ép gây khó thở. Bệnh nhân chưa lành vết mổ vùng cổ do rò dịch từ

vùng miệng xuống gây nhiễm trùng, thêm vào đó thể trạng gầy chỉ số BMI: 18,3. Có 20 bệnh nhân tắt canuyn trong những ngày đầu do bệnh nhân còn yếu và đau, do đó không tự khạc ra được nên điều dưỡng phải hút và nhỏ alphachoay vào canuyn làm cho đàm lỏng ra. Tình trạng tắt đàm giải này những ca về sau ít xảy ra hơn. Một số biểu hiện khác cũng được đánh giá và chăm sóc, xử trí tốt. 7 bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng vết mổ được chăm sóc vết thương 4 lần trong ngày và khi cần, xét nghiệm kháng sinh đồ và chọn kháng sinh nhạy cảm. Các bệnh nhân lành vết mổ từ 3 đến 4 tuần.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 48 bệnh nhân ung thư họng miệng được phẫu thuật tái tạo vạt bằng vạt từ xa được chăm sóc trong thời gian từ tháng 02 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022, chúng tôi có những kết quả bước đầu như sau:

- Bệnh nhân có tuổi nhỏ nhất là 27 và lớn nhất 85, tuổi thường gặp từ 50 đến 59.
- Nam 38 (79,1%) , nữ 10 (20,9%).
- Chuẩn bị trước mổ và chăm sóc bệnh nhân sau mổ được thực hiện tốt.
- Theo dõi và chăm sóc, xử trí các biến chứng được thực hiện tốt.
- Kết quả chăm sóc với 93,7% bệnh nhân ổn định vết mổ, ổn định tâm lý và phục hồi các biến chứng đề xuất viện.
- Chăm sóc bệnh nhân phẫu thuật ung thư họng miệng tái tạo từ xa đóng vai trò quan trọng giúp hỗ trợ điều trị và cải thiện tình trạng biến chứng, phục hồi tốt các chức năng quan trọng sau phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, “Hướng dẫn qu y trình chăm sóc người bệnh” tập 1, Nhà xuất bản Y học, chương X- Ung thư, 433- 454.
2. **Nguyễn Đức Lợi** (2002)” Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng về một số đặc điểm tiên lượng bệnh nhân ung thư lưỡi được điều trị tại bệnh viện K”.
3. **Bùi Chí Viết, Hoàng Thành Trung, Đoàn Trọng Nghĩa, Hoàng Ngọc Thạch, Đỗ Đình Thanh và cs.** “Khảo sát tình trạng dinh dưỡng tiền phẫu của bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa “Tập chí Ung thư học Việt Nam, số 4 – 2013.
4. **Lê Thị Cẩm Lan, Đỗ Ngọc Thúy An**, 2021, “Lo lắng trước phẫu thuật và đau sau phẫu thuật của người bệnh tại khoa ngoại bệnh viện đa khoa Sài Gòn năm 2021”. Tạp chí điều dưỡng Việt nam số 34-2021.
5. **AleksandarAnicinMD, PhD** (2015).Pectoralis Major Myocutaneous Flap in Primary and Salvage Head and Neck Cancer Surgery. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Volume 73, Issue 10, October 2015, Pages 2057-2064.
6. **Efunkoya AA, Adebola RA, Omeje KU, Amole IO,Akhiwu BI, Osunde DO, et al.** Quality of life following surgical treatment of oral cancers. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2015; 41:19–25.
7. **Fang Q-G, Shi S, Zhang X, Li Z-N, Liu F-Y, Sun C-F.** Assessment of the quality of life of patients with oral cancer after pectoralis major myocutaneous Lap reconstruction with a focus on speech. J Oral Maxillofac Surg. 2013; 71:2004.e1–2004.e5.
8. **Hsing C-Y, Wong Y-K, Wang CP, Wang C-C, Jiang R-S, Chen F-J, et al.** Comparison between free Lap and pectoralis major pedicled Lap for reconstruction in oral cavity cancer patients--a quality of life analysis. Oral Oncol. 2011; 47:522–7.
9. **Humphris GM, Rogers S, McNally D, Lee-Jones C, Brown J, Vaughan D.** Fear of recurrence and possible cases of anxiety and depression in orofacial cancer patients. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003; 32:486–91.
10. **Reisine S, Morse DE, Psoter WJ, Eisenberg E, Cohen D, Cleveland D, et al.** Sociodemographic risk indicators for depressive symptoms among persons with oral cancer or oral epithelial dysplasia. J Oral Maxillofac Surg. 2005; 63:513–20.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG NGƯỜI BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Lương Thị Trang¹, Nguyễn Đặng Quỳnh Anh², Phan Vĩnh Sinh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá và xác định các yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tất cả người bệnh mới chẩn đoán u lympho không Hodgkin từ 16 tuổi trở lên tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 2 năm 2021 đến tháng 2 năm 2022. Đánh giá chất lượng sống của người bệnh bằng bảng câu hỏi FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma).

Kết quả: Trước điều trị, điểm trung bình FACT-G là $74,4 \pm 16,5$, FACT-Lym là $117,7 \pm 21,1$. Giới, tuổi, nghề nghiệp, giai đoạn bệnh không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chất lượng cuộc sống trước điều trị và sau 6 chu kỳ hóa trị. Điểm trung bình FACT-G, FACT-Lym ở người bệnh dùng 1 phác đồ tốt hơn so với dùng nhiều phác đồ điều trị.

Kết luận: Chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trong nghiên cứu này nhìn chung còn thấp so với một số nghiên cứu khác trên thế giới.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE AMONG NON - HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

Aims: Assessing and determining some factors related to the quality of life in non - Hodgkin lymphoma patients.

Patients and methods: A descriptive cross-sectional study on newly diagnosed patients with non - Hodgkin lymphoma who are 16 years of age or over at Danang Oncology Hospital from February 2021 to February 2022. Using FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) to assess quality of life.

Result: Before treatment, medium FACT-G is $74,4 \pm 16,5$ and FACT-Lym is $117,7 \pm 21,1$. Sex, age, job, stage of lymphoma don't influence quality of life before treatment. There is no statistically significant difference between quality of life before treatment and after 6 cycles of chemotherapy. Patients with one chemotherapy regimen have better FACT-G, FACT-Lym score than with several lines.

Conclusion: The quality of life in non-Hodgkin lymphoma patients in this study is worse than some in other studies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, năm 2020, u lympho không Hodgkin là ung thư phổ biến thứ 13[6]. Việc đánh giá và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh u lympho không Hodgkin ngày càng được quan tâm. Bộ câu hỏi Đánh giá chức năng của các liệu pháp điều trị ung thư – Ung thư chung (Functional

¹BS. Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

²ThS.BS. Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Trang

Email: luongtrang94dn@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Assessment of Cancer Therapy – General: FACT-G) là một công cụ được chấp nhận rộng rãi để đánh giá chất lượng cuộc sống của nhiều loại ung thư khác nhau. Đây là bộ công cụ được tổ chức FACIT (Đánh giá chức năng của các liệu pháp điều trị bệnh mạn tính – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) phát triển. FACT-G gồm 27 câu hỏi tự đánh giá chia làm 4 phần: Vấn đề thể chất, mối quan hệ gia đình - xã hội, sức khỏe tinh thần, tình trạng hoạt động. Các câu hỏi sẽ chia làm các mức độ từ không đến rất nhiều tương ứng với thang điểm từ 0 đến 4 điểm. Tổng điểm chung từ 0 đến 108 điểm, điểm càng cao thì CLCS càng tốt và ngược lại. FACT-G đã được nhiều tác giả tại Việt Nam áp dụng để đánh giá chất lượng cuộc sống của nhiều loại ung thư khác nhau.

FACT-lym (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) là bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống dành riêng cho người bệnh u lympho không Hodgkin giúp tăng sự tin cậy của các chỉ số. FACT-lym được phát triển dựa trên cơ sở bộ câu hỏi FACT-G và bổ sung 15 câu hỏi liên quan đến các vấn đề về u lympho không Hodgkin (Lymphoma subscale - LymS) như ngứa, sốt, ra mồ hôi đêm,...[5]. Các câu hỏi phần LymS cũng chia làm các mức độ từ không đến rất nhiều tương ứng với thang điểm từ 0 đến 4 điểm, tổng điểm FACT-lym từ 0 đến 168. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin sử dụng bảng câu hỏi FACT-lym. Tuy nhiên tại Việt Nam, chúng tôi chưa tìm thấy có nghiên cứu nào tương tự. Trên cơ sở bảng dịch FACT-G đã được áp dụng rộng rãi, nhóm nghiên cứu tiến

hành biên dịch bổ sung phần LymS để áp dụng cho nghiên cứu này.

Chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu “Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh lympho không Hodgkin tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng” nhằm các mục tiêu:

- Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin.
- Xác định các yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả người bệnh mới chẩn đoán u lympho không Hodgkin từ 16 tuổi trở lên điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 2/2021 đến 2/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người bệnh từ 16 tuổi trở lên, mới chẩn đoán xác định bệnh u lympho không Hodgkin, sẽ được điều trị bằng hóa trị, đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh nặng, hạn chế giao tiếp không thể hiểu được nội dung bảng câu hỏi.

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

2.4. Cơ mẫu và cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận lợi, tất cả người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian nghiên cứu với $n \geq 30$.

2.5. Phương pháp thu thập số liệu: Phỏng vấn trực tiếp dựa trên bảng câu hỏi FACT-Lym vào hai thời điểm trước điều trị và sau 6 chu kỳ hóa trị.

2.6. Xử lý số liệu: Các dữ liệu được thu thập và phân tích bằng chương trình SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị	n (%)
Tuổi	16 - 65 tuổi	24 (80%)
	> 65 tuổi	6 (20%)
Giới	Nam	17 (56,7%)
	Nữ	14 (43,3%)
Nghề nghiệp	Lao động tay chân	18 (60%)
	Lao động trí óc	12 (40%)
Thể bệnh	U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa	17 (56,7%)
	U lympho không Hodgkin thể nang	2 (6,7%)
	U lympho không Hodgkin tế bào T	6 (20%)
	Khác	5 (16,7%)
Bệnh kèm	Đái tháo đường	1 (3,3%)
	Tăng huyết áp	1 (3,3%)
	Viêm dạ dày	21 (70%)
	Viêm gan B	5 (16,7%)
Giai đoạn bệnh	I	6 (20%)
	II	6 (20%)
	III	6 (20%)
	IV	12 (40%)
Phác đồ hóa trị ban đầu	R-CHOP	14 (46,7%)
	CHOP	4 (13,3%)
	Khác	12 (40%)
Đáp ứng sau 3 chu kỳ hóa trị	Đáp ứng hoàn toàn	8 (26,7%)
	Đáp ứng một phần	17 (56,7%)
	Không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển	5 (16,7%)
Số phác đồ hóa trị đã sử dụng	1	23 (76,7%)
	2	7 (23,3%)

Nhận xét: Nhóm tuổi 16 – 65 tuổi chiếm ưu thế (80%). Tỷ lệ nam: nữ trong mẫu nghiên cứu là 1,3:1. Đa số người bệnh làm nghề lao động tay chân (60%). U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa chiếm tỷ lệ lớn nhất (56,7%). Viêm dạ dày là bệnh

kèm thường gặp nhất (70%). Đa số người bệnh ở giai đoạn muộn (III, IV) (60%). Phác đồ ban đầu thường sử dụng nhất là RCHOP (46,7%). Đa số người bệnh được sử dụng 1 phác đồ hóa trị (76,7%) và đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ hóa trị là chủ yếu (56,7%).

Bảng 2. Chất lượng sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trước điều trị

Tiêu chí	Điểm trung bình	Độ lệch chuẩn
Sức khỏe thể chất (PWB) (0 – 28 điểm)	20,7	5,2
Quan hệ gia đình- xã hội (SWB) (0 – 28 điểm)	19,6	6,7
Sức khỏe tinh thần (EWB) (0 – 24 điểm)	18,2	4,1
Tình trạng hoạt động (FWB) (0 – 28 điểm)	15,9	6,1
Khía cạnh riêng về u lympho không Hodgkin (LymS) (0 – 60 điểm)	43,3	7,9
FACT-Lymphoma TOI (0 – 116 điểm)	82,1	14,5
FACT-G (0 – 108 điểm)	74,4	16,5
FACT-Lym (0 – 168 điểm)	117,7	21,1

Nhận xét: Điểm trung bình cao nhất ở khía cạnh sức khỏe thể chất - 20,7 điểm (tối đa 28 điểm) và thấp nhất ở khía cạnh tình trạng hoạt động - 15,9 điểm (cao nhất 28 điểm).

Bảng 3. Các yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trước điều trị

Yếu tố	Nam	Nữ	16 - 65 tuổi	> 65 tuổi	Lao động tay chân	Lao động trí óc
PWB (0 – 28 điểm)	21,3 ± 4,6	19,9 ± 5,9	21,4 ± 5,4	18,0 ± 2,9	21,1 ± 4,9	20,2 ± 5,7
	P = 0,48		P = 0,15		P = 0,65	
SWB (0 – 28 điểm)	19,0 ± 6,8	20,4 ± 6,8	19,6 ± 7,1	19,5 ± 5,6	19,7 ± 6,6	19,5 ± 7,3
	P = 0,59		P = 0,97		P = 0,95	
EWB (0 – 24 điểm)	18,6 ± 3,8	17,6 ± 4,6	17,9 ± 4,2	19,2 ± 3,9	18,5 ± 4,3	17,7 ± 3,9
	P = 0,53		P = 0,51		P = 0,59	
FWB (0 – 28 điểm)	15,8 ± 5,5	16,2 ± 7,0	16,2 ± 6,3	14,8 ± 5,6	16,3 ± 5,9	15,3 ± 6,6
	P = 0,87		P = 0,63		P = 0,67	
LymS (0 – 60 điểm)	42,7 ± 7,9	44,1 ± 8,1	43,1 ± 8,1	43,8 ± 7,7	44,2 ± 8,5	41,9 ± 7,0
	P = 0,63		P = 0,85		P = 0,45	
FACT-Lymphoma TOI (0 – 116 điểm)	82,5 ± 13,9	81,6 ± 15,7	82,4 ± 15,2	81,0 ± 12,0	83,7 ± 14,5	79,8 ± 14,7
	P = 0,87		P = 0,83		P = 0,47	
FACT-G (0 – 108 điểm)	74,7 ± 16,1	74,1 ± 17,6	75,1 ± 17,2	71,5 ± 14,5	75,6 ± 16,3	72,7 ± 17,3
	P = 0,93		P = 0,64		P = 0,65	
FACT-Lym (0 – 168 điểm)	117,3 ± 21,8	118,2 ± 21,1	118,3 ± 21,7	115,3 ± 20,3	119,7 ± 20,9	114,6 ± 21,9
	P = 0,91		P = 0,77		P = 0,52	

Nhận xét: Không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính, độ tuổi, nghề nghiệp và chất lượng cuộc sống trước điều trị của người bệnh ở tất cả các khía cạnh.

Bảng 4. Sự liên quan giữa giai đoạn bệnh và chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trước điều trị

	Nhóm giai đoạn	Số lượng	Chất lượng cuộc sống trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	P
PWB (0 – 28 điểm)	I, II	12	22.33 $\pm$ 4,98	0,16
	III, IV	18	19.61 $\pm$ 5,09	
SWB (0 – 28 điểm)	I, II	12	17.75 $\pm$ 8,96	0,23
	III, IV	18	20.83 $\pm$ 4,66	
EWB (0 24 điểm)	I, II	12	19.00 $\pm$ 3,62	0,37
	III, IV	18	17.61 $\pm$ 4,41	
FWB (0 – 28 điểm)	I, II	12	16.42 $\pm$ 6,61	0,73
	III, IV	18	15.61 $\pm$ 5,91	
LymS (0 – 60 điểm)	I, II	12	45.00 $\pm$ 7,58	0,33
	III, IV	18	42.11 $\pm$ 8,05	
FACT-G (0 – 108 điểm)	I, II	12	75.50 $\pm$ 19,34	0,77
	III, IV	18	73.67 $\pm$ 14,85	
FACT-Lym (0 – 168 điểm)	I, II	12	120.50 $\pm$ 22,96	0,56
	III, IV	18	115.78 $\pm$ 20,24	

Nhận xét: Không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm giai đoạn bệnh sớm (I, II) hay muộn (III, IV) và chất lượng cuộc sống trước điều trị của người bệnh ở tất cả các khía cạnh của nghiên cứu.

Bảng 5. Sự liên quan giữa chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trước điều trị và sau 6 chu kỳ hóa trị

Tiêu chí	Trước điều trị (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)	Sau 6 chu kỳ hóa trị (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)	P
PWB (0 – 28 điểm)	20,7 $\pm$ 5,2	20,5 $\pm$ 3,9	0,67
SWB (0 – 28 điểm)	19,6 $\pm$ 6,7	19,8 $\pm$ 5,6	0,64
EWB (0 24 điểm)	18,2 $\pm$ 4,1	18,8 $\pm$ 3,6	0,19
FWB (0 – 28 điểm)	15,9 $\pm$ 6,1	16,3 $\pm$ 4,3	0,45
LymS (0 – 60 điểm)	43,3 $\pm$ 7,9	44,3 $\pm$ 6,5	0,19
FACT-Lymphoma TOI (0 – 116 điểm)	82,1 $\pm$ 14,5	83,7 $\pm$ 10,9	0,23
FACT-G (0 – 108 điểm)	74,4 $\pm$ 16,5	75,43 $\pm$ 12,1	0,38
FACT-Lym (0 – 168 điểm)	117,7 $\pm$ 21,1	119,8 $\pm$ 15,3	0,19

Nhận xét: Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chất lượng cuộc sống của người bệnh trước điều trị và sau 6 chu kỳ hóa trị ở tất cả các khía cạnh của nghiên cứu.

Bảng 6. Sự liên quan giữa số phác đồ điều trị đến chất lượng cuộc sống ở người bệnh u lympho không Hodgkin sau 6 chu kỳ hóa trị

Tiêu chí	1 phác đồ	2 phác đồ	P
PWB (0 – 28 điểm)	21,3 ± 3,4	17,9 ± 4,8	0,04
SWB (0 – 28 điểm)	20,7 ± 4,8	17,1 ± 7,3	0,15
EWB (0 – 24 điểm)	19,3 ± 3,8	17,3 ± 2,2	0,19
FWB (0 – 28 điểm)	16,7 ± 4,6	15,0 ± 3,2	0,39
LymS (0 – 60 điểm)	45,1 ± 6,8	41,9 ± 5,1	0,26
FACT-Lymphoma TOI (0 – 116 điểm)	85,7 ± 10,9	77,0 ± 8,6	0,07
FACT-G (0 – 108 điểm)	77,9 ± 11,2	67,3 ± 12,3	0,04
FACT-Lym (0 – 168 điểm)	123,0 ± 14,3	109,1 ± 14,5	0,03

Nhận xét: Người bệnh được sử dụng 1 phác đồ điều trị có chất lượng cuộc sống sau 6 chu kỳ hóa trị tốt hơn người bệnh dùng 2 phác đồ ở khía cạnh sức khỏe thể chất, chất lượng cuộc sống chung (FACT-G) và chất lượng cuộc sống liên quan u lympho không Hodgkin (FACT-lym).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Tỷ lệ nam: nữ có sự tương đồng so với nghiên cứu của tác giả khác như Nguyễn Thị Thu Thủy và cộng sự[3]. Phân bố độ tuổi, thể bệnh phù hợp với dịch tễ học và đặc điểm giải phẫu bệnh[4]. Đa số người bệnh trong nghiên cứu ở giai đoạn muộn (III, IV). Đa số người bệnh trong nghiên cứu được sử dụng 1 phác đồ hóa trị và thường được sử dụng nhất là RCHOP phù hợp với thể bệnh u lympho không Hodgkin lan tỏa tế bào lớn dòng B (chiếm tỷ lệ cao trong các thể bệnh u lympho không Hodgkin).

4.2. Chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trước điều trị và các yếu tố liên quan

Điểm trung bình FACT-G là 74,4 ± 16,5, thấp hơn nghiên cứu của KJ Yost và cộng

sự[7], cao hơn nghiên cứu của tác giả Bùi Vũ Bình[1] và tác giả Nguyễn Nguyễn Thái Bảo[2]. Điểm số trung bình Lym-S là 43,3 ± 7,9, FACT-Lymphoma TOI 82,2 ± 14,5, FACT-lym 117,7 ± 21,1.

Không có mối liên quan giữa chất lượng sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trước điều trị với các yếu tố giới, độ tuổi, nghề nghiệp và giai đoạn bệnh.

4.3. Chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin sau 6 chu kỳ hóa trị và các yếu tố liên quan

Chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin trong suốt quá trình điều trị không cải thiện và tình trạng hoạt động vẫn có điểm số thấp nhất, có thể do ảnh hưởng của quá trình hóa trị. Đây là cơ sở để có những biện pháp tích cực hơn nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Điểm chất lượng cuộc sống sau 6 chu kỳ hóa trị ở khía cạnh sức khỏe thể chất, chất lượng cuộc sống chung (FACT-G) và chất lượng cuộc sống liên quan u lympho không Hodgkin (FACT-lym) ở người bệnh dùng 1 phác đồ tốt hơn so với người bệnh được dùng 2 phác đồ điều trị, có thể do những người bệnh phải áp dụng phác đồ hóa trị thứ 2 thường có đáp ứng điều trị kém với phác đồ ban đầu, điều này ảnh hưởng lên cả sức khỏe thể chất và tinh thần của người bệnh. Việc sử dụng phác đồ hóa trị thứ 2 thường là những phác đồ mạnh hơn và cũng có tác dụng phụ của điều trị nhiều hơn.

V. KẾT LUẬN

Chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng nhìn chung còn thấp so với một số nghiên cứu của thế giới. Đây là cơ sở để chúng tôi có kế hoạch triển khai các biện pháp nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh trong thời gian tiếp theo.

Không có mối liên quan giữa các yếu tố như giới, độ tuổi, nghề nghiệp, giai đoạn bệnh với chất lượng cuộc sống của người bệnh trước điều trị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chất lượng cuộc sống trước điều trị và sau 6 chu kỳ hóa trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Vũ Bình**, 2015, Khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư và một số yếu tố ảnh hưởng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2015.
2. **Nguyễn Nguyễn Thái Bảo**, 2011, Nghiên cứu chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú bằng các bộ công cụ FACT-G, SF-36 và QLQ-C30, Tạp chí Y dược học, số 4, Trường Đại học Y dược Huế, 98-105.
3. **Nguyễn Thị Thu Thủy**, 2019, Phân tích đặc điểm bệnh nhân của người bệnh U lympho không hodgkin tại một số bệnh viện Việt Nam, Tạp chí y học Việt Nam, Tổng hội y học Việt Nam, 198-202.
4. **Phạm Xuân Dũng**, 2016, Bệnh lý huyết học lâm sàng và điều trị, Nhà xuất bản y học, 323-324.
5. **FACT-Lymphoma Scoring Guidelines** (Version 4), <https://www.facit.org/measures/FACT-Lym>.
6. **Globocan** 2020, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
7. **KJ Yost, CA Thompson, DT Eton et al**, The functional assessment of cancer therapy – general (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in non Hodgkin lymphoma patients, Leuk Lymphoma., 54, 2, 2013, 290-297.

CHĂM SÓC BỆNH NHÂN SAU PHẪU THUẬT MILES VỚI TĂNG SINH MÔN ĐÓNG KÍN TỨC THÌ VÀ DẪN LƯU ÁP LỰC ÂM

Nguyễn Thị Phương Linh¹, Nguyễn Mai Chi¹,
Phạm Huy Triều², Nguyễn Đức Minh Trí³

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá hiệu quả và ích lợi trong việc chăm sóc bệnh nhân được phẫu thuật Miles trong ung thư trực tràng với tăng sinh môn được đóng kín tức thì và dẫn lưu áp lực âm (drain-hémovac) tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Bệnh nhân và phương pháp: Hồi cứu, mô tả loạt ca 30 trường hợp ung thư trực tràng điều trị bằng phẫu thuật Miles, đóng kín tầng sinh môn tức thì và dẫn lưu áp lực âm (drain-hémovac) được chăm sóc tại Khoa Ngoại ngực, bụng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2022 đến 12/2022.

Kết quả: Thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân là 6,13 ngày, thời gian rút ống dẫn lưu 6 – 26 ngày và cắt chỉ vùng tầng sinh môn dao động từ 17 – 19 ngày sau mổ, trong đó lượng dịch dẫn lưu qua ống trung bình trong khoảng 73,08ml ở ngày hậu phẫu thứ nhất và giảm dần còn khoảng 34,21ml ở ngày hậu phẫu thứ 6. Việc chăm sóc tại chỗ vết mổ tầng sinh môn nhanh,

nhẹ nhàng, ít đau đớn, ít tổn gòn gạc so với chăm sóc vết thương hở như trước đây tiến tới sự hài lòng của bệnh nhân, vết mổ mau lành kín. Tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng vết mổ trong nghiên cứu là 0%.

Kết luận: Chăm sóc bệnh nhân được phẫu thuật Miles trong ung thư trực tràng với tăng sinh môn được đóng kín tức thì và dẫn lưu áp lực âm (drain-hémovac) tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM có hiệu quả và ích lợi trong việc chăm sóc tại chỗ: vết mổ lành tốt và không bị bung sau khi cắt chỉ tầng sinh môn.

Từ khóa: Chăm sóc, phẫu thuật Miles, ung thư trực tràng.

SUMMARY

CARE OF PATIENTS AFTER MILES PROCEDURE WITH PRIMARY PERINEAL CLOSURE AND NEGATIVE PRESSURE DRAINAGE

Care of patients after miles procedure with primary perineal closure and negative pressure drainage

Purpose: Evaluating the effectiveness and benefit in care of patients after Miles procedure with primary perineal closure and negative pressure drainage (drain-hémovac) at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Patients and methods: Observational study, descriptive 30 cases of rectal cancer patients treated with Miles procedure with primary perineal closure and negative pressure drainage (drain-hémovac). Patients were selected from those who received surgery at the Thoracic and

¹Điều dưỡng Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Kỹ thuật viên Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³Bác sĩ Khoa Ngoại ngực, bụng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Huy Triều

Email: phamhuytrieu7@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Abdominal Surgery Department, HCMC Oncology Hospital between January 2022 and December 2022.

Results: 30 patients were eligible for this study. The average length of hospital stay was 6.13 days, the time of drain removal varied from 6 to 26 days and perineal suture removal ranging from 17 to 19 days after surgery. The average amount of fluid through drainage tube was 73.08ml on the 1st postoperative day and gradually decreased to about 34.21ml on the 6th postoperative day. The perineal incision site care is fast, gentle, less painful, and requires less gauze compared to traditional care. The faster wound healing also improved patients satisfaction. There was no reported case of infection complication.

Conclusion: Caring for patients undergoing Miles surgery for rectal cancer with immediate closure of the perineum and negative pressure drainage (drain-hémoVac) at the HCM City Oncology Hospital is effective and beneficial. The wound healing rate is improved and the wound is stable after suture removal.

Keywords: Abdominoperineal resection, rectal cancer, postoperative care.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan năm 2018, ung thư đại - trực tràng là ung thư thường gặp hàng thứ năm tại Việt Nam với 14,733 ca mới[2]. Theo kết quả ghi nhận ung thư quần thể tại TPHCM năm 2014, ung thư đại - trực tràng là ung thư thường gặp đứng hàng thứ hai (tính chung cả hai giới) với xuất độ chuẩn theo tuổi là 21,3/100.000 dân; chỉ sau ung thư phổi[3].

Phẫu thuật, cho đến nay, vẫn là vũ khí duy nhất có khả năng điều trị khỏi ung thư đại - trực tràng[6], các phương pháp điều trị khác chỉ có giá trị hỗ trợ.

Trước năm 1990, Fry[1] đã nhận định: Từ rất lâu phẫu thuật cắt cắt trực tràng qua đường bụng và tầng sinh môn (phẫu thuật Miles) đã được coi là phương pháp điều trị quy ước dành cho ung thư trực tràng. Tuy nhiên trong chăm sóc sau phẫu thuật này bệnh nhân được can thiệp rút gạc tầng sinh môn, can thiệp này gây cho bệnh nhân cảm giác đau đớn, khó chịu và nguy cơ chảy máu sau rút gạc. Bên cạnh đó bệnh nhân phải mang hậu môn nhân tạo, một điều phiền toái mà một số bệnh nhân không dễ dàng chấp nhận. Gần đây với những hiểu biết rõ hơn về sinh học của ung thư trực tràng, việc phát hiện và chẩn đoán bệnh ở những giai đoạn sớm hơn, sự tiến bộ của các dụng cụ phẫu thuật (các stapler) và các vũ khí điều trị khác (xạ, hóa...)[4,5,7] mà tỉ lệ các trường hợp ung thư trực tràng được điều trị bảo tồn hậu môn ngày một nhiều hơn. Tuy nhiên phẫu thuật Miles vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị các ung thư trực tràng thấp do không thể bảo tồn cơ thắt và việc chăm sóc tại chỗ tầng sinh môn vẫn là gánh nặng trong chăm sóc tại chỗ cho người điều dưỡng.

Trước đây tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, các trường hợp bệnh nhân có can thiệp phẫu thuật Miles đặt gạc vào hốc trống tầng sinh môn 7 – 9 (gạc nhỏ), sau đó rút gạc tầng sinh môn trong 1 – 2 ngày đầu sau mổ và chăm sóc tầng sinh môn để hờ mỗi ngày được xem là thường quy. Hiện nay tại Khoa Ngoại ngực, bụng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi áp dụng phương pháp dẫn lưu áp lực âm với tầng sinh môn đóng kín tức thì trên bệnh nhân phẫu thuật Miles và thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và ích lợi trong việc chăm sóc tại chỗ bệnh nhân được áp dụng kỹ thuật dẫn lưu này.

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

Các bệnh nhân ung thư trực tràng được điều trị phẫu thuật Miles với tăng sinh môn được đóng kín tức thì và có dẫn lưu áp lực âm (drain-hémovac) chăm sóc tại Khoa Ngoại ngực, bụng; Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022, với 30 trường hợp được đánh giá và ghi nhận.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

+ Hồi cứu, mô tả loạt ca.

+ Ghi nhận các biến số sau vào phiếu thu thập số liệu:

Thông tin chung (tuổi, giới, ngày vào viện, ngày ra viện, tiền sử bệnh, thời gian mắc bệnh, giai đoạn bệnh...).

+ Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

+ Bàn luận

2.3. Chăm sóc bệnh nhân

+ Thống kê thời gian chăm sóc:

	Cắt chỉ bụng	Cắt chỉ tăng sinh môn	Rút ống dẫn lưu
Thời gian trung bình sau phẫu thuật	7 - 10 ngày	17 - 19 ngày	6 - 26 ngày

Bệnh nhân được theo dõi chăm sóc trong thời gian hậu phẫu tại khoa.

+ Theo dõi dấu hiệu sinh tồn:

Bệnh nhân được theo dõi: Mạch, huyết áp, nhiệt độ và nhịp thở, kiểu thở 2 lần/ngày hoặc tùy theo tình trạng của bệnh nhân và chỉ định của Bác sĩ.

+ Tâm lý bệnh nhân:

Bệnh nhân được dặn dò chu đáo sau khi được chuyển từ phòng hồi tỉnh về khoa. Kế hoạch chăm sóc: chăm sóc vết mổ, thuốc được thực hiện, chế độ ăn uống.

Tư vấn sâu về cách chăm sóc hậu môn nhân tạo và thích nghi với hậu môn nhân tạo. Động viên, ổn định tâm lý bệnh nhân vượt qua cơn đau trong những ngày đầu sau mổ.

+ Chăm sóc vết mổ bụng, tăng sinh môn và ống dẫn lưu (drain- hémovac):

Theo dõi chảy máu hay tụ dịch vết mổ, tình trạng nhiễm trùng vết mổ. Thời gian theo dõi đặc biệt trong vòng 24 giờ đến 48 giờ sau phẫu thuật, sau đó là theo dõi lượng

dịch ra mỗi 24 giờ. Kiểm tra hệ thống dẫn lưu để đảm bảo bình luôn trong tình trạng có áp lực hút âm, bởi vì tác dụng hút sẽ không còn nếu hệ thống bị hở, bình đầy dịch. Theo dõi số lượng, màu sắc và tính chất của dịch dẫn lưu.

+ Chăm sóc hậu môn nhân tạo:

Sau phẫu thuật bệnh nhân được mở hậu môn nhân tạo vĩnh viễn, vì vậy điều dưỡng cần hướng dẫn bệnh nhân và thân nhân bệnh nhân cách tự chăm sóc hậu môn nhân tạo trong thời gian hậu phẫu và sau khi xuất viện về nhà.

Theo dõi tình trạng hoạt động của hậu môn nhân tạo (xì hơi, ra phân...) và vùng da xung quanh hậu môn nhân tạo có viêm tấy hay loét loét hay không để kịp thời báo bác sĩ có hướng xử lý phù hợp.

+ Dinh dưỡng:

Nhu cầu dinh dưỡng cần phải đủ để hỗ trợ cho sự lành vết thương và đáp ứng miễn dịch. Tất cả bệnh nhân đều được đánh giá

dinh dưỡng trước mổ để có thể can thiệp dinh dưỡng trước mổ nếu bệnh nhân có suy dinh dưỡng hoặc can thiệp dinh dưỡng trong thời gian hậu phẫu.

+ Phục hồi chức năng:

Tập vật lý trị liệu hô hấp và vận động sớm sau mổ: khắc đàm nhớt và thở sâu giúp quá trình trao đổi khí ở phổi tốt làm cho bệnh nhân không còn cảm giác vướng đàm và ho, nhịp thở cũng trở về bình thường. Điều này

giúp hồi phục tốt nhất có thể được và rút ngắn thời gian điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 30 bệnh nhân thỏa điều kiện được đưa vào nghiên cứu. Tuổi của các bệnh nhân trong nghiên cứu dao động từ 40 - 79 tuổi, tuổi trung vị là 59 tuổi. Các đặc điểm về giới, thể trạng, điều trị trước mổ cũng như kích thước bướu được thể hiện trong Bảng 1.

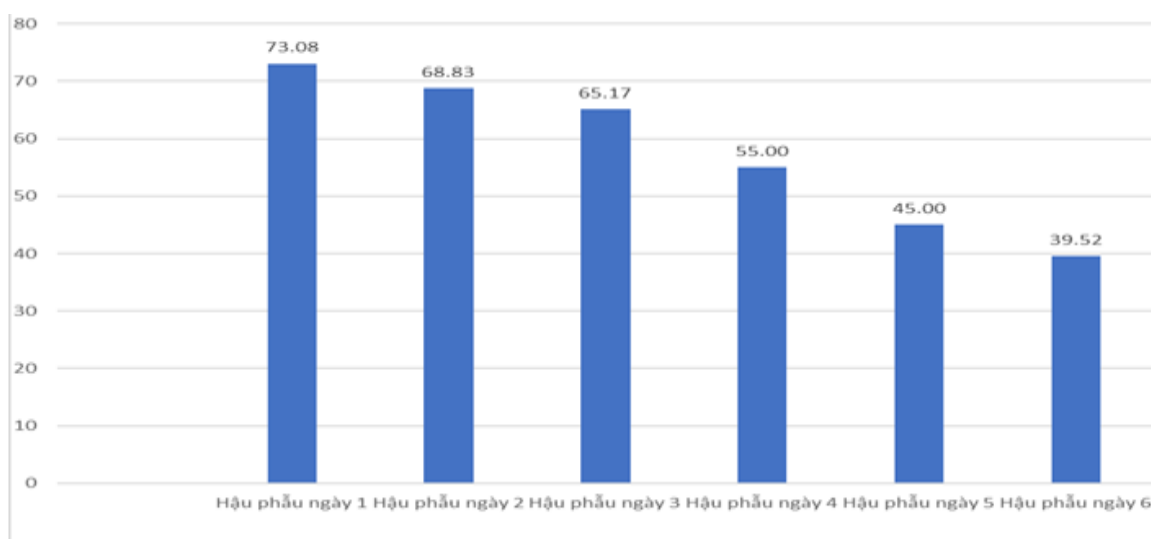
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân		n (%)
Giới tính	Nam	19 (63,3)
	Nữ	11 (36,7)
BMI	Dưới 18,5	1 (3,3)
	Từ 18,5 – 22,9	20 (66,67)
	Trên 23	9 (30)
Điều trị trước mổ	Hóa xạ trước mổ	27 (90)
	HMNT trước mổ	8 (26,7)
Kích thước bướu	< 5cm	22 (73,3)
	>= 5	8 (26,7)

Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân là 6 – 10 ngày trung bình 6,13 ngày. Hầu hết các trường hợp bệnh nhân khi xuất viện đều được lưu lại ống dẫn lưu và chỉ khâu vùng tầng sinh môn. Thời gian rút ống dẫn lưu 6 – 26 ngày và cắt chỉ vùng tầng sinh môn 17 – 19 ngày (Thời gian nằm viện dao động 6 – 10 ngày, trung bình 6,13 ngày. Thời gian cắt chỉ tầng sinh môn 17 – 19 ngày và rút ống dẫn lưu 6 – 26 ngày được thực hiện khi bệnh nhân đã ngoại trú và quay lại tái khám, không còn nằm viện nội trú nên dài hơn thời gian nằm viện trung bình). Việc cắt chỉ và rút ống dẫn lưu được thực hiện tại Khoa Ngoại

ngực, bụng và có sự đánh giá lại của bác sĩ điều trị trước khi quyết định rút ống dẫn lưu. Lượng dịch dẫn lưu qua ống trung bình trong khoảng 73,08ml ở ngày hậu phẫu thứ nhất và giảm dần còn khoảng 34,21ml ở ngày hậu phẫu thứ 6 (biểu đồ 1). Có 3 trường hợp biến chứng sau phẫu thuật bao gồm 2 trường hợp bệnh nhân liệt ruột cơ năng sau mổ được điều trị nội khoa và 1 trường hợp tắc ruột do dính phải phẫu thuật lại. Tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng vết mổ trong nghiên cứu là 0%.

Việc chăm sóc vết thương tầng sinh môn được thực hiện nhanh chóng, nhẹ nhàng, ít gây đau, ít tổn gòn gạc so với chăm sóc vết thương hở trước đây.



Biểu đồ 1. Lượng dịch trung bình qua ống dẫn lưu

IV. BÀN LUẬN

Trước đây tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, các trường hợp bệnh nhân có can thiệp phẫu thuật Miles thì việc chăm sóc và rút gạc tầng sinh môn được xem là thường quy. Tuy nhiên, việc rút gạc tầng sinh môn thường gây đau đớn cho người bệnh và kéo dài thời gian lành vết thương cũng như thời gian nằm viện của bệnh nhân. Chăm sóc cũng cực hơn như: Chăm sóc vết thương hở mỗi ngày, tưới rửa Bétadine vào hốc trống và phải sử dụng nhiều gòn gạc để lau rửa hốc trống tầng sinh môn nên sẽ mất nhiều thời gian và có khi gây chảy máu phải can thiệp ngoại khoa (khâu cầm máu) do gạc dính vào xung quanh khi kéo gạc ra gây xước mô.

Lợi ích trong chăm sóc: nhanh, nhẹ nhàng, ít đau đớn, ít tổn gòn gạc. Lợi ích trong điều trị: với việc dẫn lưu áp lực âm liên tục, kháng sinh phòng ngừa trước phẫu thuật và sau phẫu thuật, thay băng mỗi ngày và đặc

biệt là cắt chỉ muộn tầng sinh môn. Tất cả không ghi nhận ca nào có tình trạng tụ dịch, nhiễm trùng, các vết thương được lành tốt, không bung sau cắt chỉ muộn. Lợi ích tâm lý bệnh nhân: bệnh nhân hài lòng vì thay băng không đau đớn, phục hồi nhanh, tầng sinh môn khô sạch, không thấm ướt suốt ngày như phương pháp chăm sóc để hở tầng sinh môn. Trong nghiên cứu này, hầu hết bệnh nhân đều được lưu lại ống dẫn lưu khi xuất viện và được hướng dẫn cách chăm sóc cũng như theo dõi hoạt động của ống dẫn lưu. Tất cả bệnh nhân sau khi được hướng dẫn đều tuân thủ đúng và có thể tự chăm sóc vết thương cũng như ống dẫn lưu cho đến ngày tái khám và rút ống dẫn lưu. Như vậy cho thấy, việc đóng kín tầng sinh môn tức thì và dẫn lưu áp lực âm là dễ thực hiện và mang lại hiệu quả trong chăm sóc bệnh nhân ung thư trực tràng sau phẫu thuật Miles.

V. KẾT LUẬN

Chăm sóc bệnh nhân được phẫu thuật Miles trong ung thư trực tràng với tăng sinh môn được đóng kín tức thì và dẫn lưu áp lực âm (drain-hémovac) tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM có hiệu quả và ích lợi hơn so với phương pháp rút gạc tăng sinh môn và chăm sóc vết thương hở như trước đây.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fry R.D., Fleshman F.W., Kodner I.J.** (1990). "Sphincter-saving procedures for rectal cancer". In: Schwartz S.I., Ellis H. Maingot's Abdominal Operations, 9th edition. Appleton & Lange: 1119-1130.
2. **Globocan** 2018. (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>).
3. **Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cs** (2016). "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2014". Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 3, tr.13- 21.
4. **Nguyễn Bá Trung** (2005). "Ung thư trực tràng: chẩn đoán và điều trị". Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Luận án Bác sĩ Chuyên khoa cấp II.
5. **Phạm Hùng Cường, Vương Nhất Phương** (1999). "Điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng tại Trung tâm Ung Bướu TPHCM". Y học TPHCM, 3(4), tr.216-225.
6. **Tabbarah H.J.** (1995). "Gastrointestinal tract cancers". In: Casciato D.A., Lowitz B.B. Manual of Clinical Oncology, 3rd edition. Little, Brown and Company: 152-164.
7. **Vương Nhất Phương và cs** (2017). "Kết quả bước đầu hóa-xạ tiền phẫu kết hợp phẫu thuật trong điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II-III". Tạp chí Y học Việt Nam.
8. **Phan Việt Anh** (2020). "Phẫu thuật nội soi điều trị Ung thư trực tràng" Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú chuyên ngành ung thư. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG DA Ở BỆNH NHÂN XẠ TRỊ VÀ HIỆU QUẢ CHĂM SÓC CỦA ĐIỀU DƯỠNG TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Trần Văn Tôn¹, Lê Văn Định², Trần Văn Hạ³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số đặc điểm tổn thương da ở bệnh nhân xạ tại Bệnh viện Quân Y 103. Bước đầu đánh giá hiệu quả theo dõi, chăm sóc tổn thương da do xạ trị của điều dưỡng tại Trung tâm Ung Bướu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu mô tả trên 38 bệnh nhân ung thư được xạ trị tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2022 đến 05/2022.

Kết quả: Sau khi xạ trị liều 20Gy đã xuất hiện tổn thương da, với liều ≤ 40 Gy chỉ gặp tổn thương da độ 1. Khi xạ trị liều từ trên 40Gy trở lên 100% các bệnh nhân đều có tổn thương da, với nhiều hình thái tổn thương độ 2, độ 2,5, độ 3; liều xạ trị càng cao, mức độ tổn thương da càng nặng nề, không có tổn thương da độ 4. Tổn thương da ở các bệnh nhân ung thư vú và ung thư đầu cổ nặng nề hơn các ung thư khác. Điều dưỡng viên đã đánh giá chính xác tổn thương da ở 97,37% số bệnh nhân. Kết quả chăm sóc da của

điều dưỡng giúp cho 86,84% số bệnh nhân được xạ trị liên tục, 13,16% phải ngừng xạ trị. Tỷ lệ hồi phục tổn thương da là 100%.

Kết luận: Đặc điểm tổn thương da của bệnh nhân xạ trị đa dạng, phức tạp phụ thuộc vào liều chiếu và vị trí xạ trị. Việc theo dõi, đánh giá, chăm sóc da của điều dưỡng có vai trò quan trọng, góp phần đem lại hiệu quả điều trị cao.

Từ khóa: Xạ trị, điều dưỡng viên xạ trị, tổn thương da, gia tốc tuyến tính.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF SKIN DAMAGES IN RADIATION PATIENTS AND CARING EFFECTIVENESS OF NURSES AT THE ONCOLOGY CENTER MILITARY HOSPITAL 103

Objective: Identify some characteristics of skin damages in radiotherapy at Military Hospital 103. Initially evaluate the effectiveness of monitoring and caring for radiotherapy - induced skin damages of nurses at the Oncology Center.

Subjects and research methods: Descriptive study of 38 cancer patients receiving radiation treatment at Military Hospital 103 from January 2020 to May 2020.

Results: Skin damages appeared after 20Gy of radiation therapy, with a dose of ≤ 40 Gy only had skin damages of grade 1. When radiotherapy doses above 40Gy or more 100% of patients had skin damage, with many morphologies of grade 2, grade 2.5, and 3; the higher the dose of radiation, the more severe the skin damage, no grade 4 skin damage. Skin damage in patients

¹ThS. - Bác sĩ điều trị - Khoa Vật lý Xạ trị - Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103

²CNDD. Điều dưỡng Trưởng - Khoa Vật lý Xạ trị - Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103

³BSCKII. Phó Chủ nhiệm khoa - Khoa Vật lý Xạ trị - Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Tôn

Email: drton103@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng:

with breast cancer and cancer head and neck cancers are more severe than other cancers. Nurses accurately assessed skin damage in 97.37% of patients. The results of skin care of nurses helped 86.84% of patients receive continuous radiation therapy, 13.16% had to stop radiation treatment. The rate of skin damage recovery is 100%.

Conclusion: Skin damages of radiotherapy patients are diverse and complex depending on the dose and location of radiation therapy. The monitoring, evaluation and skin care of nurses plays an important role, contributing to high treatment efficiency.

Keywords: Radiation therapy, radiationtherapists, skin damage, linear acceleration.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị có vai trò to lớn trong điều trị ung thư, được chỉ định rộng rãi cho nhiều loại ung thư, nhiều giai đoạn, nhiều mục đích khác nhau. Hàng tháng khoa Vật lý Xạ trị - Bệnh viện Quân Y 103 tiến hành điều trị cho khoảng 40 - 50 bệnh nhân xạ trị với khoảng 800 - 1000 lượt chiếu xạ. Tổn thương da ở các mức độ khác nhau là một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp.

Theo dõi, ghi nhận và chăm sóc tổn thương da do xạ trị là một nhiệm vụ thường xuyên của điều dưỡng viên xạ trị. Một số nghiên cứu trong nước như của Nguyễn Đức Lợi (2015)[3], Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng (2017)[1], Vũ Hữu Khiêm (2017)[2]... mới chỉ dừng lại ở việc thống kê tỷ lệ tổn thương da do xạ trị. Chưa có nhiều báo cáo điều dưỡng về thực trạng tổn thương da ở những bệnh nhân xạ trị trên máy gia tốc tuyến tính.

Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

1. Xác định một số đặc điểm tổn thương da ở bệnh nhân xạ trị trên máy gia tốc tuyến tính tại Bệnh viện Quân Y 103.

2. Bước đầu đánh giá hiệu quả theo dõi, chăm sóc tổn thương da do xạ trị của điều dưỡng tại Trung tâm Ung Bướu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiền cứu mô tả trên 38 bệnh nhân ung thư được xạ trên máy xạ trị gia tốc tuyến tính Elekta Precise tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2022 đến tháng 05/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân ung thư có chỉ định xạ trị.
- Các bệnh nhân được điều trị lần đầu.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

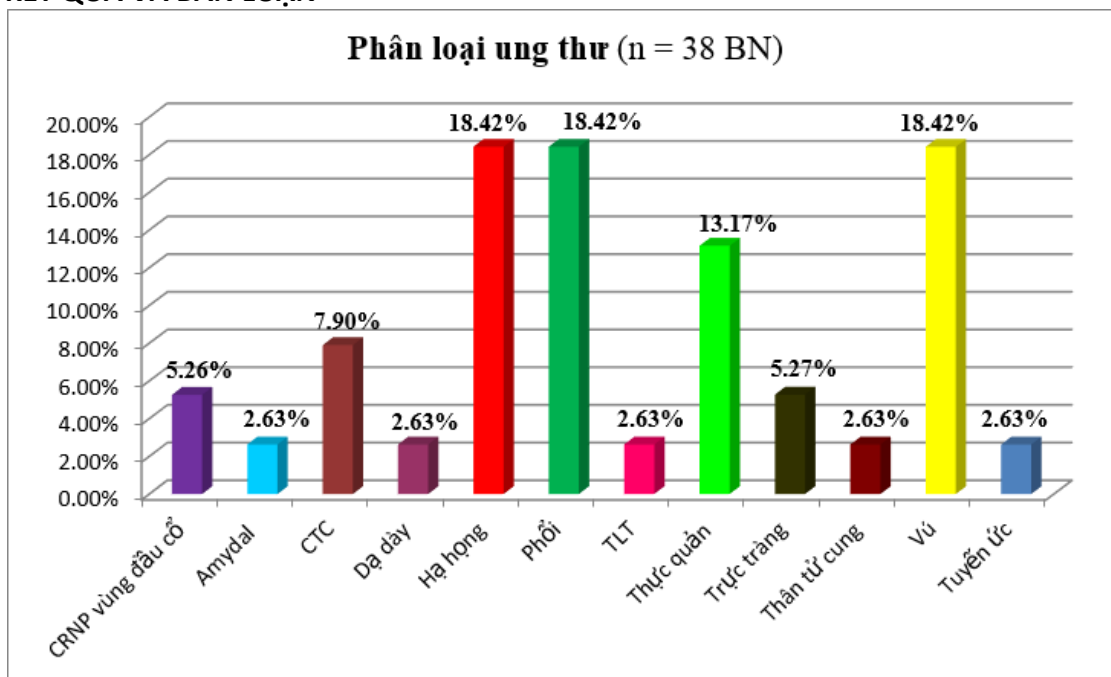
Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân xạ trị từ lần thứ 2.
- Bệnh nhân bỏ trị.
- Thở trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3 - 4 theo thang điểm ECOG, hay chỉ số Karnofsky < 60%.

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được thu thập các thông tin trước điều trị theo bệnh án nghiên cứu. Tư vấn, giải thích cho bệnh nhân về tổn thương da có thể gặp, phát phiếu tư vấn, hướng dẫn bệnh nhân phối hợp theo dõi và chăm sóc tổn thương da trong quá trình xạ trị. Thực hành xạ trị theo kế hoạch, đánh giá và ghi nhận tình trạng tổn thương da theo phân loại của Hiệp hội Xạ trị ung thư (RTOG) của Hoa Kỳ tại các thời điểm: Sau xạ trị 20Gy, sau 30Gy, sau 40Gy, sau 50Gy, 60Gy, 70Gy. Tổng hợp, phân tích và xử lý số liệu. Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và phần mềm tin học SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN



Biểu đồ 1. Phân loại ung thư

Biểu đồ 1 cho thấy nghiên cứu tiến hành trên 12 loại ung thư, đa số đều là các ung thư thường gặp có chỉ định xạ trị. Điều này cho phép đánh giá tình trạng tổn thương da nói chung ở tất cả các bệnh nhân xạ trị cũng như đặc điểm tổn thương riêng ở từng nhóm ung thư.

Chiếm tỷ lệ cao nhất là ung thư vùng đầu cổ (ung thư amydal, ung thư hạ họng, ung thư chưa rõ nguyên phát vùng đầu cổ) với 26,31%. Ung thư vú chiếm 18,42%. Đây là 2 nhóm có tổn thương u và hạch nằm nông

dưới bề mặt da do đó có những đặc điểm tổn thương da riêng biệt.

Nhóm các ung thư vùng lồng ngực có tổn thương nằm sâu trong cơ thể bao gồm ung thư phổi (18,42%), ung thư thực quản (13,17%) và ung thư tuyến ức (2,63%).

Số bệnh nhân xạ trị vùng ổ bụng và tiểu khung chưa nhiều: ung thư dạ dày 2,63%, ung thư cổ tử cung 7,9%, thân tử cung 2,63%; do đó chưa thể đánh giá hết đặc điểm tổn thương da khi xạ trị các vị trí này.

Bảng 1. Mức độ tổn thương da ở liều xạ nhỏ hơn 40Gy

Mức độ tổn thương da	Sau xạ 20Gy (n = 38)		Sau xạ 30Gy (n = 36)		Sau xạ 40Gy (n = 29)	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Độ 0	25	65,79	13	36,11	1	3,45
Độ 1	13	34,21	23	63,89	28	96,55

Sau khi xạ trị liều 20Gy đã xuất hiện tổn thương da. Tất cả các tổn thương da ở liều này đều là tổn thương da độ 1 với tỷ lệ 34.21%. Đây là dạng ban đỏ hoặc nề nhẹ, đi kèm với đó là có thể xuất hiện cảm giác ngứa và đau rát. Kết quả này rất có ý nghĩa, khuyến cáo các điều dưỡng viên xạ trị cần phải theo dõi và chăm sóc các tổn thương da kể cả khi xạ trị liều thấp 20Gy. Với mức độ tổn thương này theo khuyến cáo của RTOG chỉ cần sử dụng các chế phẩm làm tăng cường độ ẩm cho da và duy trì sự toàn vẹn

của da, tránh cọ sát. Các chế phẩm corticoid dạng kem có hiệu quả cao trong việc làm giảm bớt các triệu chứng[6].

Tỷ lệ tổn thương da tỷ lệ thuận với liều xạ trị, liều xạ trị càng cao, tỷ lệ tổn thương da càng tăng. Sau xạ trị 30Gy tỷ lệ tổn thương da là 63.89% và sau 40Gy tỷ lệ này tăng lên 96.55%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Deva Petrova năm 2013 tiến hành trên 20 bệnh nhân xạ trị với liều 40Gy cho thấy tỷ lệ tổn thương da độ 1 là 85%[4].

Bảng 2. Mức độ tổn thương da ở các liều xạ lớn hơn 40Gy

Mức độ tổn thương da	Sau xạ 50Gy (n = 27)		Sau xạ 60Gy (n = 12)		Sau xạ 70Gy (n = 6)	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Độ 0						
Độ 1	19	70,36	3	25		
Độ 2	4	14,82	3	25	1	16,67
Độ 2,5	4	14,82	4	33,33	2	33,33
Độ 3			2	16,67	3	50
Độ 4						

Bảng 2 cho thấy ở liều xạ 50Gy, 100% các bệnh nhân đều có tổn thương da, ở các mức độ khác nhau (độ 1, độ 2, độ 2,5), chủ yếu là độ 1 chiếm 70.36%; bắt đầu xuất hiện tổn thương da độ 2 và 2,5 chiếm tỷ lệ 29,64%. Các độ tổn thương da có các phương pháp chăm sóc khác nhau. Điều dưỡng viên xạ trị cần đánh giá chính xác để lựa chọn biện pháp chăm sóc phù hợp.

Ở liều xạ 60Gy tỷ lệ tổn thương da chủ yếu là độ 2 và độ 2,5 chiếm tỷ lệ (58,33%). Trong nghiên cứu này sau khi xạ trị 60Gy mới xuất hiện tổn thương da độ 3 với tỷ lệ 16,67%. Ở liều xạ trị 60Gy vẫn ghi nhận có các tổn thương da độ 1 với tỷ lệ 25%. Như vậy ở liều xạ trị này ghi nhận tổn thương da ở 4 mức độ khác nhau với 3 nhóm phương pháp điều trị khác nhau. Kết quả này một lần

nữa khuyến cáo các bác sĩ xạ trị cần theo dõi sát, đánh giá chính xác mức độ tổn thương da để có thể lựa chọn biện pháp chăm sóc phù hợp.

Tại liều xạ 70Gy các tổn thương da đều từ độ 2 trở lên; không có tổn thương da độ 1. Trong đó tổn thương da độ 2 chỉ chiếm 16,67%; chủ yếu là tổn thương da độ 3 chiếm 50% và tổn thương da độ 2,5 chiếm 33,33%. Kết quả này cho thấy tỷ lệ tổn thương da độ 2,5 và độ 3 tăng lên so với nhóm xạ trị liều 60Gy (88.33% so với 50%). Như vậy liều xạ càng cao thì mức độ tổn thương da càng lớn.

Trong khuôn khổ nghiên cứu này cho dù xạ trị tới liều 70Gy chúng tôi chưa phát hiện tổn thương da độ 4. Bonomo P và cộng sự năm 2017 tổng hợp 48 nghiên cứu với 2152 bệnh nhân xạ trị vùng đầu cổ cho thấy tổn

thương da độ 3 là 32,5%; độ 4 là 13, 4%[7]. Sự khác biệt này có thể là do số lượng bệnh nhân nghiên cứu chưa nhiều, tuy nhiên việc áp dụng các kỹ thuật xạ trị hiện đại như 3D CRT, IMRT cũng góp phần giúp hạn chế tổn thương trên da cũng như các tác dụng không mong muốn.

Khi xạ trị liều lớn hơn 40 trở lên, tổn thương da từ độ 2,5 trở lên chỉ xuất hiện ở nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ và ung thư vú. Đây là những nhóm bệnh mà các thể tích xạ trị nằm ngay sát bề mặt da, do đó da sẽ chịu liều lượng bức xạ lớn trong quá trình xạ trị, do đó tổn thương da thường nặng nề hơn các nhóm bệnh khác.

Bảng 3. Kết quả đánh giá tổn thương da của điều dưỡng

Kết quả đánh giá tổn thương da	Chính xác	Chưa chính xác
Số bệnh nhân	37	1
Tỉ lệ % (n = 38)	97,37	2,63%

Trong quá trình theo dõi, chúng tôi đã đánh giá chính xác mức độ tổn thương da ở 97,37% số bệnh nhân. Chỉ có 01 trường hợp đánh giá chưa chính xác, ban đầu chúng tôi xác định tổn thương da độ 3, dự kiến yêu cầu ngừng xạ trị, sau đó các bác sĩ hội chẩn xác định tổn thương ở độ 2,5. Việc đánh giá chính xác tổn thương da độ 2,5 hay độ 3 có ý

nghĩa quan trọng, với các tổn thương da từ độ 3 trở lên, yêu cầu bắt buộc phải ngừng xạ trị, chăm sóc da cho tới khi hồi phục về độ 2 hoặc thấp hơn mới có thể tiếp tục xạ trị. Kết quả này cũng chỉ ra rằng cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa điều dưỡng và bác sĩ nhằm đánh giá chính xác mức độ tổn thương da, từ đó đưa ra quyết định điều trị đúng.

Bảng 4. Hiệu quả chăm sóc tổn thương da của điều dưỡng

Tổn thương da ảnh hưởng đến kế hoạch xạ trị		
	Không ảnh hưởng	Ngừng xạ trị
Số bệnh nhân	33	5
Tỉ lệ % (n = 38)	86,84	13,16
Hiệu quả chăm sóc tổn thương da của điều dưỡng		
	Hồi phục	Không hồi phục
Số bệnh nhân	28	0
Tỉ lệ % (n = 28)	100%	0

Công tác dự phòng, theo dõi và chăm sóc tổn thương da được chúng tôi tiến hành ngay từ khi bệnh nhân bắt đầu xạ trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy có việc chăm sóc tổn thương da đem lại hiệu quả, giúp cho 86,84% số bệnh nhân không ảnh hưởng tới kế hoạch điều trị. Có 5 bệnh nhân (chiếm 13,16%) xạ trị liều cao (60 - 70Gy) có tổn thương độ 3 phải ngừng xạ trị. Sau 2 tuần điều trị theo đúng khuyến cáo, các tổn thương này đáp ứng tốt, giảm xuống còn độ 2, bệnh nhân tiếp

tục xạ trị theo kế hoạch. Kết quả nghiên cứu trên tổng thể 28 bệnh nhân có tổn thương da ở các mức độ cho thấy với sự chăm sóc chuyên biệt của điều dưỡng viên xạ trị, các tổn thương này đều hồi phục hoàn toàn.

IV. KẾT LUẬN

Đặc điểm tổn thương da của bệnh nhân xạ trị đa dạng, phức tạp phụ thuộc vào liều chiếu và vị trí xạ trị. Sau khi xạ trị liều 20Gy đã xuất hiện tổn thương da, với liều ≤ 40 Gy

chỉ gặp tổn thương da độ 1. Khi xạ trị liều từ trên 40Gy trở lên 100% các bệnh nhân đều có tổn thương da, với nhiều hình thái tổn thương độ 2, độ 2,5, độ 3; liều xạ trị càng cao, mức độ tổn thương da càng nặng nề, không có tổn thương da độ 4. Tổn thương da ở các bệnh nhân ung thư vú và ung thư đầu cổ nặng nề hơn các ung thư khác.

Điều dưỡng viên đã đánh giá chính xác tổn thương da ở 97,37% số bệnh nhân. Kết quả chăm sóc da của điều dưỡng giúp cho 86,84% số bệnh nhân được xạ trị liên tục, 13,16% phải ngừng xạ trị. Tỷ lệ hồi phục tổn thương da là 100%. Việc theo dõi, đánh giá, chăm sóc da của điều dưỡng có vai trò quan trọng, góp phần đem lại hiệu quả điều trị cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng**, Nghiên cứu kết quả hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật u sao bào độ cao, Luận văn tiến sĩ y học, Chuyên ngành: Ung thư. 2017, Đại học Y Hà Nội. tr. 57.
2. **Vũ Hữu Khiêm**, Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hóa - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng, Luận văn tiến sĩ y học, chuyên ngành: Ung thư. 2017, Đại học Y Hà Nội. tr. 68.
3. **Nguyễn Đức Lợi**, Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại bệnh viện K, Luận văn tiến sĩ y học, Chuyên ngành: Ung thư. 2015, Đại học Y Hà Nội. tr. 83.
4. **Deva Petrova, S.S., Emilija Lazareva, Valentina Krstevska, Igor Stojkovski**, 2013, Skin toxicity during hypofractionated breast irradiation in patient with early breast cancer. *Lancet*. 371: p. 50.
5. **Di Franco, R., et al**, 2012, Skin toxicity from external beam radiation therapy in breast cancer patients: protective effects of Resveratrol, Lycopene, Vitamin C and anthocianin (Ixor(R)). *Radiat Oncol*, 7: p. 12.
6. **James D. Cox, M.D., Joann Stetz, B.S. and Thomas F.Pajak, Ph.D**, 1995,, Toxicity Criteria of The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) The European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol .31.No 3. pp 1341 – 1346.
7. **Pierluigi Bonomo, et al**. 2017 Dec, Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: A systematic review, *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*: 2017 Dec 120, pp 98 -110.

KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ GIAI ĐOẠN III, IV THEO BỘ CÔNG CỤ EORTC QLQ-C30 TẠI KHOA UNG BƯỚU BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Võ Lê Uyên¹, Trần Thụy Diệu Thùy¹, Lê Quốc Tuấn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV theo bộ công cụ EORTC QLQ-C30 tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng và tìm hiểu một số yếu tố liên quan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV đang điều trị tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng từ 3/2021 - 6/2021.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là $55,7 \pm 11$, tỷ lệ nam/nữ là 57/43. Có đến 75% bệnh nhân sức khỏe còn khá tốt (với chỉ số hoạt động Karnofsky 80 - 100%). Chiếm phần lớn số bệnh nhân là giai đoạn IV (84%). Có 53 bệnh nhân ghi nhận xảy ra tình trạng đau ở các mức độ khác nhau. Điểm chuẩn trung bình chất lượng sống tổng quát là $62,4 \pm 20,5$. Trong lĩnh vực chức năng, điểm chuẩn trung bình khả năng nhận thức ($83,5 \pm 16,4$), tâm lý ($86,2 \pm 17$), hoạt động thể lực ($83,5 \pm 16,4$) cao hơn vai trò - hòa nhập xã hội ($77,8 \pm 24,2 - 79 \pm 24$). Về lĩnh vực triệu chứng, điểm chuẩn trung bình của mệt mỏi ($59,1 \pm 17,8$); cảm giác đau ($47,3 \pm 28,7$); mất ngủ (56 ± 30) là cao nhất. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của điểm chuẩn chất lượng sống tổng quát với tình

trạng đau và nhóm chỉ số hoạt động Karnofsky. Có liên quan tuyến tính giữa chỉ số Karnofsky và điểm đau với điểm chuẩn CLS với hệ số r lần lượt là 0,462 và - 0,343 có ý nghĩa.

Kết luận: Điểm chuẩn trung bình CLS của bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng là khá tốt với $62,4 \pm 20,5$. Chỉ số Karnofsky và điểm đau có liên quan tuyến tính đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư lần lượt là thuận và nghịch có ý nghĩa. Đây là các chỉ số lâm sàng quan trọng có thể lượng giá được nên tiến hành đánh giá thường xuyên từ đó có thể can thiệp điều chỉnh theo hướng tích cực sẽ góp phần nâng cao CLS của bệnh nhân.

Từ khóa: Chất lượng sống, ung thư, EORTC QLQ-C30.

SUMMARY

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE OF STAGED III, IV CANCER PATIENTS BY EORTC QLQ-C30 TOOLS AT ONCOLOGY DEPARTMENT OF DA NANG HOSPITAL

Background: Assessment of quality of life of staged III, IV cancer patients by EORTC QLQ-C30 tools at Oncology department of Da Nang Hospital and identifying related factors.

Materials and method: The cross-sectional descriptive study of 100 staged III and IV cancer patients being treated at Oncology department of Da Nang Hospital from 3/2021 to 6/2021.

¹Bệnh viện Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Võ Lê Uyên
Email: voleuyen17041997@gmail.com
Ngày nhận bài: 13/9/2022
Ngày phản biện: 30/9/2022
Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Results: The average age is 55.7 ± 11 , the ratio of male to female is 57/43. Up to 75% of patients are in good status (with Karnofsky index 80 - 100%). The majority are fourth stage (84%). There are 53 patients who reported pain with various degrees. The average general quality of life score is 62.4 ± 20.5 . In functional field, the average score of cognitive ($83,5 \pm 16,4$), psychological ($86,2 \pm 17$), physical activity ($83,5 \pm 16,4$) is higher than the social role - social intergration ($77,8 \pm 24,2 - 79 \pm 24$). In symptomatic field, the average score of fatigue ($59,1 \pm 17,8$); feeling pain ($47,3 \pm 28,7$); insomnia (56 ± 30) are top. There are statistically significant differences of the average general quality of life score with pain status and the Karnofsky index group. There is a linear correlation between the Karnofsky index and the pain score with the average general quality of life score with an r coefficient of 0.462 and - 0.343, respectively.

Conclusion: The average general quality of life score of staged III and IV cancer patients at Oncology department of Da Nang hospital is quite good with $62,4 \pm 20,5$. The Karnofsky index and the pain score having the linearly relation to the general quality of life of cancer patients which are in turn favorable and inversely significant. These are important clinical indicators that can be measured and need to regular assessment to intervene positively so that improving the quality of life of the cancer patient.

Keywords: Quality of life, cancer, EORTC QLQ-C30.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong trên thế giới và cả Việt Nam. Chất lượng sống (CLS) là một thuật ngữ được sử dụng để đánh giá

chung về mức độ tốt đẹp của cuộc sống đối với các cá nhân và trên phạm vi toàn xã hội, bao gồm các lượng giá về mức độ sáng khoái, sự hài lòng hoàn toàn về thể chất, tâm thần và xã hội. Trong đó, sức khỏe là một yếu tố quan trọng. Chính vì sức khỏe là một trong các yếu tố có ảnh hưởng trực tiếp và quan trọng đến CLS nên khi xét riêng trong y học, Tổ chức Y tế Thế giới đề cập đến khái niệm “Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe”. Nó bao gồm tất cả các khía cạnh về sức khỏe của mỗi cá nhân (thể chất và tâm thần) có liên quan và ảnh hưởng trực tiếp đến CLS của cá nhân đó. Do vậy, CLS cũng là một kết quả của quá trình điều trị. Nghiên cứu CLS cung cấp cho đội ngũ y bác sĩ những thông tin đầy đủ và toàn diện hơn về quá trình diễn biến của bệnh cũng như tình trạng sức khỏe của bệnh nhân (BN), từ đó giúp người bệnh và nhóm chăm sóc đưa ra các quyết định điều trị phù hợp để nâng cao CLS của bệnh nhân[7].

Đã có một số nghiên cứu chỉ ra rằng, chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân bị ung thư bị giảm đáng kể từ khi bị mắc bệnh[6],[10],[3]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu về đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư nhất là giai đoạn muộn được điều trị tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Khảo sát chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV theo bộ công cụ EORTC QLQ-C30 tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV đang điều trị tại khoa Ung Bướu - Bệnh viện Đà Nẵng từ 3/2021 - 6/2021.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư giai đoạn III, IV đang điều trị nội trú bằng hóa chất và hoặc tia xạ tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng; người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu; có đủ khả năng giao tiếp.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Những BN quá yếu, không đủ khả năng thực hiện bộ câu hỏi phỏng vấn; đang có tình trạng suy giảm ý thức; những người mắc và tiền sử bệnh lý về tâm thần.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang loạt trường hợp.

- Chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh và các tiêu chuẩn loại trừ.

- Phương pháp tiến hành: Các đối tượng đủ điều kiện nghiên cứu được thực hiện phỏng vấn trực tiếp theo bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng, phân thông tin hành chính thu thập trong hồ sơ bệnh án.

Công cụ thu thập: CLS được đo lường theo Bộ câu hỏi CLS của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC-The European Organization for Research and Treatment of Cancer) (EORTC QLQ-C30) phiên bản 3.0 gồm 30 câu. Bộ câu hỏi đã được chuẩn hóa theo tiếng Việt và được tổ chức điều trị ung thư châu Âu khuyến cáo sử dụng[2]. Bộ câu hỏi nghiên cứu gồm các phần: (1) Thông tin chung của người bệnh; (2) CLS, được sử dụng để phỏng vấn người

bệnh mới nhập viện theo hình thức phỏng vấn trực tiếp.

Cách đánh giá CLS

Các câu hỏi được đo lường theo 4 mức độ tăng dần từ 1 (Không có) đến 4 (Rất nhiều). Quy đổi tuyến tính sang thang điểm 100 theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu CLS của EORTC (Groups.eortc.be/qol)[3],[9]. Điểm thô (Raw Score) là trung bình điểm các câu hỏi cùng vấn đề. Điểm thô (RS) = $(Q1 + Q2 \dots + Qn)/n$.

Điểm chuẩn hóa là điểm thô tính trên tỉ lệ 100 (theo công thức):

• Điểm lĩnh vực chức năng: $\text{Score} = (1 - (RS-1)/3) \times 100$.

• Điểm lĩnh vực triệu chứng: $\text{Score} = ((RS-1)/3) \times 100$.

• Điểm vấn đề tài chính: $\text{Score} = ((RS-1)/3) \times 100$.

• Điểm CLS tổng quát: $\text{Score} = ((RS-1)/6) \times 100$.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Làm sạch số liệu để hạn chế lỗi sau điều tra và nhập số liệu. Xử lý bằng SPSS 20.0.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Sự tham gia của tất cả các đối tượng vào nghiên cứu hoàn toàn mang tính tự nguyện. Mọi thông tin về đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu mà không phục vụ cho bất kỳ một mục đích nào khác. Người bệnh được mời tham gia nghiên cứu được giải thích về ý nghĩa của nghiên cứu và có quyền được từ chối tham gia nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân****Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học**

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ (%)
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$	$55,7 \pm 11$	
	Nhỏ nhất - Lớn nhất	(24 - 76)	
Phân nhóm Karnofsky	50 - 70%	25	25
	80 - 100%	75	75
Nhóm bệnh	Gan - đường mật	3	3
	Phổi	16	16
	Vú	9	9
	Đại trực tràng	27	27
	Dạ dày - thực quản	14	14
	Buồng trứng	5	5
	Đầu mặt cổ	19	19
	Hạch lympho	4	4
	Khác	3	3
Giai đoạn	III	16	16
	IV	84	84
Tình trạng đau	Có	53	53
	Không	47	47

Nhận xét: Tuổi trung bình của BN trong nhóm nghiên cứu là $55,7 \pm 11$ (trong đó BN trẻ nhất là 24 tuổi và cao tuổi nhất là 76 tuổi). Phân nhóm Karnofsky từ 80 - 100% chiếm đa số so với 50 - 70% với tỷ lệ lần lượt là 75% và 25%. Chiếm phần lớn là giai đoạn IV (84%). Có 53 BN ghi nhận xảy ra tình trạng đau ở các mức độ khác nhau.

3.2. Chất lượng sống theo thang đo EORTC QLQ-C30**Bảng 2. Điểm chuẩn trung bình các chức năng theo thang đo QLQ-C30**

Chức năng	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Hoạt động thể lực	83,5	16,4
Vai trò xã hội	77,8	24,2
Hòa nhập xã hội	79,0	24
Tâm lý - cảm xúc	86,2	17
Khả năng nhận thức	87,0	18
Điểm CLS tổng quát	62,4	20,5

Nhận xét: Theo thang đo QLQ-C30, điểm chuẩn CLS tổng quát trung bình $62,4 \pm 20,5$. Theo lĩnh vực các chức năng, điểm chuẩn hoạt động thể lực là $83,5 \pm 16,4$; vai trò xã hội là $77,8 \pm 24,2$; hòa nhập xã hội là 79 ± 24 ; tâm lý - cảm xúc là $86,2 \pm 17$; khả năng nhận thức là 87 ± 18 .

Bảng 3. Điểm chuẩn trung bình các triệu chứng theo QLQ-C30

Triệu chứng	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Mệt mỏi	40,9	20,8
Cảm giác đau	23,2	26,9
Mất ngủ	30,3	30
Khó thở	12	20,9
Rối loạn tiêu hóa	17,7	15,2
Khó khăn tài chính	50,3	29,4

Nhận xét: Điểm chuẩn CLS trung bình về khó khăn tài chính là $50,3 \pm 29,4$. Theo lĩnh vực các triệu chứng, điểm chuẩn trung bình của mệt mỏi là $40,9 \pm 20,8$; cảm giác đau là $23,2 \pm 26,9$; mất ngủ là $30,3 \pm 30$; khó thở là $12 \pm 20,9$; rối loạn tiêu hóa là $17,7 \pm 15,2$.

3.3. Một số yếu tố liên quan với chất lượng sống

3.3.1. Chỉ số hoạt động Karnofsky

Bảng 4. Khác biệt về điểm chuẩn trung bình CLS và phân nhóm Karnofsky

Điểm chuẩn trung bình CLS	Phân nhóm Karnofsky		p
	50 - 70%	80 - 100%	
Hoạt động thể lực	$66,4 \pm 16,8$	$89,2 \pm 11,6$	0,000
Vai trò xã hội	$62 \pm 29,1$	$83,1 \pm 20,0$	0,001
Mệt mỏi	$59,1 \pm 17,8$	$34,8 \pm 18,1$	0,000
Cảm giác đau	$47,3 \pm 28,7$	$15,1 \pm 20,9$	0,000
Mất ngủ	$56,0 \pm 30,0$	$21,8 \pm 24,8$	0,000
Rối loạn tiêu hóa	$26,4 \pm 15,3$	$14,8 \pm 14,1$	0,001
Khó khăn tài chính	$62,7 \pm 27,8$	$46,2 \pm 28,9$	0,012
CLS tổng quát	$52,7 \pm 21,1$	$65,7 \pm 19,4$	0,015

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm chỉ số Karnofsky trong: Hoạt động thể lực, vai trò xã hội, mệt mỏi, cảm giác đau, mất ngủ, rối loạn tiêu hóa, khó khăn tài chính và điểm CLS tổng quát.

3.3.2. Tình trạng đau

Bảng 5. Khác biệt về điểm chuẩn trung bình CLS và tình trạng đau

Điểm chuẩn trung bình CLS	Đau		p
	Không	Có	
Hoạt động thể lực	$88,9 \pm 12,4$	$78,7 \pm 18,0$	0,002
Vai trò xã hội	$85,5 \pm 20,7$	$71,1 \pm 25,4$	0,002
Hòa nhập xã hội	$84,0 \pm 24,8$	$74,5 \pm 22,8$	0,012
Tâm lý cảm xúc	$89,7 \pm 14,9$	$83,0 \pm 18,2$	0,031
Mệt mỏi	$30,7 \pm 16,6$	$49,9 \pm 20,2$	0,000
Cảm giác đau	$0,4 \pm 2,4$	$43,4 \pm 22,0$	0,000
Rối loạn tiêu hóa	$14,0 \pm 15,6$	$20,9 \pm 14,3$	0,006
Khó khăn tài chính	$41,1 \pm 29,7$	$58,5 \pm 26,9$	0,003
CLS tổng quát	$69,3 \pm 19,0$	$56,3 \pm 20,1$	0,001

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN đau và không đau trong tất cả lĩnh vực chức năng chung và triệu chứng và điểm chuẩn CLS tổng quát với $p = 0,001$.

3.4. Kết quả tìm mối liên quan tuyến tính đến chất lượng sống tổng quát

3.4.1. Chỉ số Karnofsky

a. Phân tích tương quan bằng thuật toán Spearman

Bảng 6. Phân tích tương quan giữa chỉ số Karnofsky và CLS tổng quát

			Điểm chuẩn CLS tổng quát	Chỉ số Karnofsky
Spearman's rho	Điểm chuẩn CLS tổng quát	Hệ số tương quan Giá trị Sig N	1,000	0,462
			.	0,000
			100	100
	Chỉ số Karnofsky	Hệ số tương quan Giá trị Sig N	0,462	1,000
			0,000	.
			100	100

Nhận xét: Chỉ số Karnofsky và điểm chuẩn CLS tổng quát có hệ số tương quan r là 0,462 với $p = 0,000$ có ý nghĩa thống kê.

b. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến

Bảng 7. Phân tích hồi quy giữa Chỉ số Karnofsky và CLS tổng quát (Coefficients)

Mô hình		Hệ số hồi quy chưa chuẩn hóa		Hệ số hồi quy chuẩn hóa	t	Sig.
		B	Sai số chuẩn	Beta		
1	(Hằng số)	2,448	12,713		0,193	0,848
	Chỉ số Karnofsky	0,727	0,152	0,434	4,768	0,000

Nhận xét: Ta có phương trình liên quan tuyến tính giữa Chỉ số Karnofsky và điểm chuẩn CLS tổng quát: Điểm chuẩn CLS tổng quát = $2,448 + 0,727 * \text{Chỉ số Karnofsky}$.

3.4.2. Điểm đau

a. Phân tích tương quan bằng thuật toán Spearman

Bảng 8. Phân tích tương quan giữa điểm đau và CLS tổng quát

			Điểm chuẩn CLS tổng quát	Điểm đau
Spearman's rho	Điểm chuẩn CLS tổng quát	Hệ số tương quan Giá trị Sig N	1,000	-0,343
			.	0,000
			100	100
	Điểm đau	Hệ số tương quan Giá trị Sig N	-0,343	1,000
			0,000	.
			100	100

Nhận xét: Điểm đau và điểm chuẩn CLS tổng quát có hệ số tương quan r là - 0,343 với $p = 0,000$ có ý nghĩa thống kê.

b. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến

Bảng 9. Phân tích hồi quy giữa điểm đau và CLS tổng quát (Coefficients)

Mô hình		Hệ số hồi quy chưa chuẩn hóa		Hệ số hồi quy chuẩn hóa	t	Sig.
		B	Sai số chuẩn	Beta		
1	(Hằng số)	68,764	2,490	-0,374	27,620	0,000
	Điểm đau	-3,008	0,754		-3,987	0,000

Nhận xét: Ta có phương trình liên quan tuyến tính giữa điểm đau và điểm chuẩn CLS tổng quát: Điểm chuẩn CLS tổng quát = 68,764 + (-3,008) * Điểm đau.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 100 BN nghiên cứu, độ tuổi trung bình mắc ung thư là $55,7 \pm 11$ (BN trẻ nhất là 24 tuổi và cao tuổi nhất là 76 tuổi). Độ tuổi trung bình này khá giống với một số nghiên cứu khác[6],[8]. Phân nhóm Karnofsky từ 80 - 100% chiếm đa số so với 50 - 70% với tỷ lệ lần lượt là 75% và 25%. Qua bảng 1 cho thấy, BN phần lớn là giai đoạn IV 84% và giai đoạn III là 16%. Năm loại ung thư có tỷ lệ mắc nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là đại trực tràng (27%), vùng đầu mặt cổ (19%), phổi (16%), dạ dày - thực quản (14%), vú (9%), buồng trứng (5%). Đây cũng là những bệnh ung thư thuộc nhóm hay gặp trên thế giới cũng như tại Việt Nam[11]. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu khác. Điều này cũng cho thấy mẫu nghiên cứu có thể đại diện cho quần thể BN ung thư vào điều trị tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng.

Điểm chuẩn trung bình CLS các chức năng là không đều nhau. Kết quả này là khá tốt so với nghiên cứu của Mai Thu Trang (2019)[4]. Chứng tỏ các lĩnh vực chức năng ở BN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung tốt hơn so với nhóm BN trong nghiên cứu của Mai Thu Trang và cộng sự. Điều này có thể giải thích là do nhóm khảo sát của chúng tôi có độ tuổi trung bình thấp

hơn, phần lớn sống tại Đà Nẵng. Độ tuổi trẻ hơn thường đi kèm thể chất tốt hơn, mức sống khá hơn và đa dạng hơn ở thành thị, có điều kiện thuận lợi tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe thể chất - tinh thần và thông tin kiến thức hỗ trợ đa dạng có thể giúp các chỉ số chất lượng sống về chức năng trong nghiên cứu chúng tôi được cao hơn. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy các chỉ số chức năng như hoạt động thể lực, vai trò xã hội và hòa nhập xã hội thấp hơn chỉ số tâm lý cảm xúc và khả năng nhận thức. Nhận định này cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Vũ Văn Vũ[10].

Kết quả của chúng tôi cho thấy các triệu chứng được đề cập trong bộ câu hỏi hầu hết đều gặp ở các BN nghiên cứu, những triệu chứng thường gặp nhất là mệt mỏi, mất ngủ và đau. Kết quả này thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu nước ngoài của Naga Sunanda[5] và tác giả Vũ Văn Vũ (2010)[10]. Điều này có thể phản ánh việc quản lý các triệu chứng và biến chứng của bệnh đã được quan tâm nhiều hơn trong những năm gần đây và người bệnh trong nghiên cứu cũng vậy. Đồng thời, bệnh nhân ung thư ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm hỗ trợ về cả vật chất và tinh thần từ nhiều nguồn lực hơn so với 10 năm trước đây.

Bảng 10. So sánh điểm chuẩn trung bình CLS tổng quát

	Chúng tôi	Phạm Đình Hoàng (2019)	Mai Thu Trang (2019)
Điểm chuẩn trung bình CLS tổng quát	62,4 ± 20,5	66,6 ± 16,2	50,9 ± 19,2

Điểm chuẩn trung bình CLS tổng quát của BN ung thư tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng là 62,4 điểm. Kết quả này thấp hơn một nghiên cứu khác của Phạm Đình Hoàng ghi nhận trên BN ung thư vú đang điều trị tại Bệnh viện Quận Thủ Đức, điểm CLS tổng quát là 66,6 điểm[8]. Lý do khác biệt có thể do tác giả Phạm Đình Hoàng chỉ nghiên cứu trên nhóm BN ung thư vú là nhóm bệnh có khả năng và hiệu quả điều trị cao với nhiều biện pháp đa mô thức và tiến bộ hiện nay giúp nhóm bệnh nhân này có CLS tốt hơn trong các nhóm bệnh ung thư khác nhau. Các nghiên cứu có kết quả thấp hơn chúng tôi như tác giả Nguyễn Thu Hà (2017): 58,6 ± 16,6 điểm[6]; tác giả Vũ Văn Vũ (2010): 53,7 điểm[10]. Thời gian gần đây, BN ung thư đang được quan tâm và nhận nhiều sự hỗ trợ chăm sóc thể chất - tinh thần tích cực đồng thời việc điều trị ung thư ngày càng có nhiều tiến bộ và phát triển mạnh cải thiện được nhiều kết quả tích cực cho người bệnh so với những năm trước đây. Bên cạnh đó, tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng, tập thể khoa luôn quan tâm đến CLS người bệnh, tổ chức nhiều chương trình hoạt động chuyên môn và văn hóa tinh thần hỗ trợ nhiều mặt cho người bệnh được đa số bệnh nhân ủng hộ và hưởng ứng song song với việc không ngừng nâng cao phát triển hoạt động chuyên môn kỹ thuật chăm sóc điều trị bệnh hiệu quả tiến bộ, điều này cũng

đã có thể góp phần làm kết quả ghi nhận về CLS tổng quát trong nghiên cứu của chúng tôi là tốt hơn các nghiên cứu trước đây của các đơn vị khác. Với các nghiên cứu nước ngoài, kết quả của chúng tôi cũng gần tương tự như nghiên cứu của Bjordal là 63 ± 23,9 điểm[1].

Với những BN có chỉ số hoạt động Karnofsky từ 80 - 100% thì điểm chuẩn trung bình các lĩnh vực hoạt động thể lực, vai trò xã hội cao hơn hẳn và có điểm chuẩn trung bình triệu chứng mệt mỏi, cảm giác đau, mất ngủ, rối loạn tiêu hóa và khó khăn tài chính thấp hơn so với nhóm BN 50 - 70%. Kết quả này cũng dễ hiểu vì ở những bệnh nhân thuộc phân nhóm chỉ số hoạt động Karnofsky từ 80 - 100% là những BN có khả năng hoạt động và làm việc bình thường, thể trạng tốt hơn nên BN có thể theo đuổi các sở thích và các hoạt động giải trí mà họ thích. Còn đối với những BN thuộc phân nhóm chỉ số Karnofsky 50 - 70% họ không có khả năng làm việc, cần hỗ trợ chăm sóc nên các hoạt động xã hội bị hạn chế dẫn đến điểm chuẩn trung bình về chức năng sẽ thấp. Bên cạnh đó, nhóm BN này sẽ có nhiều các dấu hiệu và triệu chứng về bệnh hơn nên các điểm chuẩn trung bình về triệu chứng sẽ cao hơn. Đặc biệt có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm chuẩn trung bình CLS tổng quát giữa 2 nhóm chỉ số Karnofsky với $p = 0,015$. Để làm rõ hơn sự tương quan giữa chỉ

số Karnofsky với điểm chuẩn CLS tổng quát, chúng tôi sử dụng phân tích tương quan cho thấy hệ số tương quan r là 0,462 có ý nghĩa thống kê (Bảng 6). Từ đó, chúng tôi đã biểu diễn được phương trình liên quan tuyến tính giữa chỉ số Karnofsky và điểm chuẩn CLS tổng quát là đường thẳng hướng lên trên điều này có nghĩa, Chỉ số Karnofsky càng tăng thì điểm CLS tổng quát sẽ càng cao. Với hệ số tương quan $r = 0,462$ và phương trình liên quan tuyến tính, nhóm nghiên cứu chúng tôi có thể khẳng định, chỉ số Karnofsky và điểm chuẩn CLS tổng quát có sự tương quan thuận khá chặt chẽ với nhau rất có ý nghĩa thống kê. Từ đó có thể thấy, chất lượng cuộc sống của người bệnh còn chịu ảnh hưởng bởi chỉ số hoạt động của người bệnh chứ không chỉ do tình trạng bệnh và các can thiệp chăm sóc tăng cường vận động và phục hồi chức năng hướng đến cải thiện chỉ số hoạt động của người bệnh sẽ mang lại lợi ích về nhiều mặt.

Kết quả chỉ ra rằng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN đau và không đau về lĩnh vực chức năng chung, triệu chứng với $p < 0,05$. Kết quả này càng rõ hơn ở những bệnh nhân có tình trạng đau làm ảnh hưởng đến toàn trạng, tâm lý cảm xúc, làm giảm đi các hoạt động thể lực đồng thời các điểm số trung bình các lĩnh vực triệu chứng như mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa cao hơn. Có sự khác biệt về điểm chuẩn trung bình CLS tổng quát giữa nhóm BN có đau và ko đau là có ý nghĩa thống kê. Từ đây, chúng tôi tiến hành tính toán hệ số tương quan là $r = -0,343$ và xây dựng được phương trình liên quan tuyến tính giữa điểm đau và điểm

chuẩn CLS tổng quát (Bảng 8 và 9). Với đồ thị minh họa có đường thẳng tuyến tính hướng đi xuống, chứng tỏ mối tương quan tuyến tính này là tương quan nghịch. Kết quả này đặt ra yêu cầu trong thực tiễn lâm sàng cần quan tâm tích cực quản lý đau cho người bệnh góp phần cải thiện CLS của bệnh nhân ung thư đang điều trị tại khoa.

V. KẾT LUẬN

Điểm chuẩn trung bình CLS của bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng là khá tốt với $62,4 \pm 20,5$. Kết quả phân tích cho thấy chỉ số Karnofsky và điểm đau có liên quan tuyến tính đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư. Đây là các chỉ số lâm sàng quan trọng có thể lượng giá được nên tiến hành đánh giá thường xuyên từ đó có thể can thiệp điều chỉnh theo hướng tích cực sẽ góp phần nâng cao CLS của bệnh nhân cũng như giảm thiểu các ảnh hưởng tiêu cực về CLS do bệnh tật liên quan mang lại cho người bệnh ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bjordal K. et al, "A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients". European Journal of Cancer 36 (2000) 1796–1807.
2. Dewolf L., Koller M., Velikova G., et al (2009), "EORTC Quality of Life Group translation procedure", (3rd ed.) Brussels, Belgium: EORTC Quality of Life Group, pp.32.

3. **May Leng Tan, Dahliana Binte Idris.** (2014), "Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore", *Asia Pac J Oncol Nurs*, Apr-Jun; 1(1): 22-32.
4. **Mai Thu Trang, Lê Minh Hiếu, Lê Xuân Hưng, Nguyễn Thành Long và cộng sự** (2019), "Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư giai đoạn III, IV theo bộ công cụ EORTC QLQ-C30 tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình", *TNU Journal of Science and Technology*, 225(08): 388 – 394.
5. **Naga Sunanda, M. Priyanka, J. Architha, M. Shravan, A. Srinivasa Rao, Mohd. Abdul Hadi** (2018), "Quality of life assessment in cancer patients of regional centre of Hyderabad city", *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(1), pp.165 – 169.
6. **Nguyễn Thu Hà** (2017), "Chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư vú sử dụng thang đo QLQ-C30 và một số yếu tố liên quan tại một số bệnh viện Ung bướu tại Việt Nam", *Tạp chí Y học Dự phòng*, 27(5): 102.
7. **Nguyễn Thị Kim Tuyền** (2014), "Chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú từ nghiên cứu đến thực tiễn", *Tạp chí Phụ sản*, 12(1), 18-26.
8. **Phạm Đình Hoàng, Đinh Văn Quỳnh, Võ Văn Thắng** (2019), "Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nữ ung thư vú được điều trị tại bệnh viện quận Thủ Đức". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 23(5): 141-147.
9. **Scott N.W., Fayers P., Aaronson N.K., et al** (2008), "EORTC QLQ- C30 Reference Values Manual", (2nd ed.) Brussels, Belgium: EORTC Quality of Life Group, pp. 427.
10. **Vũ Văn Vũ** (2010), "Khảo sát tình trạng đau và chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến xa tại bệnh viện ung bướu TPHCM 7/2009 - 7/2010", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14(4): 811-822.
11. **World Health Organization** (2020), "Cancer Tomorrow", Global Cancer Observatory.

ĐÁNH GIÁ KIẾN THỨC VÀ THỰC HÀNH TIÊM TRUYỀN HÓA CHẤT CỦA ĐIỀU DƯỠNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH NĂM 2021

Nguyễn Thị Hằng¹, Đặng Thị Thu Trâm¹,
Lê Thị Thu Hà¹, Lại Thị Thảo Suong¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kiến thức và thực hành tiêm truyền hóa chất của Điều dưỡng (ĐD) tại BVUB TP. HCM năm 2021

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 139 ĐD đang công tác tại 8 khoa có điều trị hóa chất trong BVUB TP. HCM từ 01/ 06/2021 đến 31/7/2022. Phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Sử dụng bộ câu hỏi để thu thập số liệu. Thống kê mô tả và phân tích được sử dụng để phân tích số liệu.

Kết quả: Kiến thức của Điều dưỡng viên về tiêm truyền hóa trị: Tổng kiến thức $\bar{X} = 14.33$, SD = 2.97; ĐD đạt: Loại giỏi có 23.73% (24/139); khá 13.43% (17/139); TB 40.19% (58/139); TB yếu có 22.65% (40/139).

Thực hành của Điều dưỡng viên về tiêm truyền hóa trị: Tổng thực hành $\bar{X} = 7.79$; SD = 1.07; ĐD đạt loại giỏi 77.8% (111/139); khá 12.1% (32/139); trung bình (TB) có 3.5% (5/139); TB yếu có 2.1% (3/139).

Mối tương quan: Có mối tương quan giữa “Hình thức đào tạo” với “Trình độ chuyên môn” có $p = 0.00$, $r = 0.441^{**}$; “Năm công tác với Số lần tập huấn tiêm truyền hóa chất” $p = 0.045$, $r =$

0.170^{*} và “Năm công tác với Khoa công tác” $p = 0.008$, $r = 0.224^{**}$; “ĐD đã học về bệnh ung thư” với “Có tập huấn chưa” $p = 0.00$, $r = 0.376^{**}$ và “ĐD đã học về bệnh ung thư” với “Học bao nhiêu lần” $p = 0.00$, $r = 0.321^{*}$. Có mối tương quan giữa dị ứng khi truyền với tiêm truyền hóa chất: $p = 0.02$, $r = 0.197^{*}$ và “Dị ứng khi truyền” với “Thực hành giáo dục sức khỏe người bệnh” $p = 0.043$, $r = 0.12^{*}$; “Thực hành tiêm truyền hóa chất” với “Thực hành giáo dục sức khỏe người bệnh”: $p = 0.033$, $r = 0.181^{*}$ và “Thực hành tiêm truyền hóa chất” với “Giao tiếp với người bệnh” $p = 0.027$, $r = 0.187^{*}$; “Thực hành giáo dục sức khỏe người bệnh” với “Giao tiếp với người bệnh”: $p = 0.031$, $r = 0.183^{*}$ và “Thực hành giáo dục sức khỏe người bệnh” với “Theo dõi người bệnh” $p = 0.00$, $r = 0.349^{*}$.

So sánh sự khác nhau: Có sự khác nhau về đã học về ung thư $P = 0.00$; $F(7,131) = 22.275$ với số lần học $P = 0.03$; $F(7,131) = 2.313$; đã tập huấn tiêm truyền hóa chất $P = 0.00$; $F(7,131) = 18.310$ với số lần tập huấn $P = 0.00$; $F(7,131) = 6.690$.

Kết luận: Tổng kiến thức của ĐDV về tiêm truyền hóa trị $\bar{X} = 14.33$, SD = 2.97; ĐD đạt: Loại giỏi có 23.73%; khá 13.43%; TB 40.19%; TB yếu có 22.65. Tổng thực hành của ĐD viên về tiêm truyền hóa chất $\bar{X} = 7.79$; SD = 1.07; ĐD đạt loại giỏi 77.8%; khá 12.1%; TB có 3.5%; trung bình yếu có 2.1%; tuy nhiên, điểm thực hành soạn dụng cụ truyền hóa chất đạt mức TB 56.2%.

¹Phòng Điều dưỡng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hằng

Email: nguyenthihang101081@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

Từ khóa: Tiêm truyền hóa chất, Hóa trị liệu bệnh nhân ung thư.

SUMMARY

EVALUATION OF KNOWLEDGE AND PRACTICING IN INJECTION CHEMICAL OF NURSES AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL IN 2021

Objective: Evaluation of knowledge and practice of chemical infusion of nurses at Ho Chi Minh City Oncology Hospital (HCMC Oncology Hospital) in 2021.

Method: A cross-sectional descriptive study on 139 nurses working in 8 departments with Chemotherapy in HCMC Oncology Hospital from June 1st 2021 to July 31st in 2022. Convenient sampling method. Use questionnaires to collect data. Descriptive and analytical statistics are used to analyze the data.

Result: Nurses's knowledge of chemotherapy Infusion: Total knowledge $\bar{X} = 14.33$, SD = 2.97; Nurses with excellent grade occupied 23.73% (24/139); Good grade at 13.43% (17/139); Average at 40.19% (58/139); below average at 22.65% (40/139).

Practice of nurses on Chemotherapy

Infusion: General Practice $\bar{X} = 7.79$; SD = 1.07; Nurses with excellent grade is 77.8% (111/139); Good at 12.1% (32/139); Average has 3.5% (5/139); below average of 2.1% (3/139).

Correlation: There is a correlation between "Form of training" and "Qualification" with $p = 0.00$, $r = 0.441^{**}$; "Year of work with chemical infusion training" $p = 0.045$, $r = 0.170^{*}$ and "Year of work with the Faculty" $p = 0.008$, $r = 0.224^{**}$; "Have you learned about cancer" with "Have you had been training" $p = 0.00$, $r = 0.376^{**}$ and "Have you learned about cancer treatment" with "How many times you had been training" $p = 0.00$, $r = 0.321^{*}$. There is a correlation between allergy while infusion and chemical infusion: $p = 0.02$, $r = 0.197^{*}$ and

"Allergy while infusion" with "Patients' Health Education Practice" $p = 0.043$, $r = 0.12^{*}$; "Chemical Infusion Practice" with "Patients' Health Education Practice": $p = 0.033$, $r = 0.181^{*}$ and "Chemical Infusion Practice" with "Communication with Patients" $p = 0.027$, $r = 0.187^{*}$; "Patients' Health Education Practice" with "Communication with Patients": $p = 0.031$, $r = 0.183^{*}$ and "Patients' Health Education Practice" with "Patients' Monitoring" $p = 0.00$, $r = 0.349^{*}$

Compare the differences: There is a difference in being learned about cancer treatment: $P = 0.00$; $F(7,131) = 22.275$ with the number of learning times $P = 0.03$; $F(7,131) = 2.313$; Trained chemical infusion $P = 0.00$; $F(7,131) = 18.310$ with the number of being trained $P = 0.00$; $F(7,131) = 6.690$.

Conclusion: General knowledge of nurses about chemotherapy infusion $\bar{X} = 14.33$, SD = 2.97; Nurses with excellent grade occupied 23.73%; Good at 13.43%; Average at 40.19%; below average got 22.65%. General in Nurses' practicing on chemotherapy infusion $\bar{X} = 7.79$; SD = 1.07; Nurses achieved very good grade of 77.8%; good at 12.1%; average had 3.5%; below average has 2.1%; However, the score of chemical infusion instrument preparation was average level at 56.2%.

Keywords: Chemical infusion, Chemotherapy for Cancer patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) là mối quan tâm trên toàn cầu. Thống kê của GLOBOCAN năm 2020, tình hình mắc và tử vong do UT trên toàn thế giới có xu hướng tăng. Tại Việt Nam, ước tính có 182.563 ca mắc mới và 122.690 ca tử vong do UT. Cứ 100.000 người có 159 người chẩn đoán mắc mới UT và 106 người tử vong do UT. Năm 2020, Việt Nam xếp thứ 91/185 về tỷ suất mắc mới và thứ 50/185 về

tỷ suất tử vong trên 100.000 người. Thứ hạng này tương ứng của năm 2018 là 99/185 và 56/185. Như vậy, có thể thấy là tình hình mắc mới và tử vong do UT ở Việt Nam đang tăng nhanh[1]. Điều trị hóa chất (HC) là một trong những phương thức điều trị UT được chỉ định phổ biến nhất[3], có chế độ điều trị phức tạp với các thiết bị công nghệ tiên tiến. Những Điều dưỡng (ĐD) từng thực hiện HC liệu cần cập nhật kiến thức lâm sàng và lý thuyết của họ bao gồm tính toán thuốc, độ pha loãng thích hợp, xác định chất giải độc của thuốc độc tế bào và quản lý tác dụng phụ đặc biệt là trong trường hợp thoát mạch[3]. Cùng với chuyên môn kỹ thuật để đảm bảo việc điều trị an toàn, các ĐD phải chứng minh mức độ chuyên nghiệp để giúp NB UT vấn đề tâm lý do điều trị hóa chất.

Vai trò chính của ĐD trong lĩnh vực UT là quản lý HC là lĩnh vực nhạy cảm trong ĐD UT, nơi sơ suất hoặc sai sót nhỏ có thể dẫn đến hậu quả bất lợi cho NB, nhân viên và môi trường[5,6]. Văn học tiết lộ rằng, thuốc sai sót trong HC là một tỷ lệ phổ biến (44%)[7] do thiếu kiến thức cụ thể và đào tạo nhân viên HC, kê đơn, chuẩn bị và quản trị[8,9]. Thiếu kiến thức và đào tạo nhân viên dẫn đến các trường hợp chết người như hơn liều lượng HC liệu, tính toán sai thuốc, đường truyền sai đôi khi dẫn đến cái chết của NB[4].

Nhận thấy tầm quan trọng của ĐD trong CSNB có sử dụng hóa chất (HC). Phòng ĐD BVUB nghiên cứu (NC) “Đánh giá kiến thức và thực hành tiêm truyền hóa chất của Điều dưỡng tại BVUB TP. HCM năm 2021”.

Mục tiêu nghiên cứu:

Xác định tỷ lệ % kiến thức tiêm truyền HC của ĐD đang công tác tại các khoa có điều trị HC, trong BVUB TP.HCM năm 2021.

Xác định tỷ lệ % kỹ năng thực hành tiêm truyền HC của ĐD tại các khoa có điều trị HC, trong BVUB TP.HCM năm 2021.

Xác định một số yếu tố liên quan đến kiến thức, kỹ năng thực hành tiêm truyền HC của ĐD tại các khoa có điều trị HC, trong BVUB TP.HCM năm 2021, từ đó tìm mối liên quan giữa các yếu tố trên.

So sánh sự khác nhau về thực trạng tuân thủ quy trình tiêm truyền HC giữa các khoa có thực hiện HC trong BVUB.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.2. Đối tượng nghiên cứu: 139 ĐD đang công tác tại 8 khoa có điều trị HC trong BVUB TP. HCM từ 01/ 06/2021 đến 31/7/2022.

2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn: ĐD đang công tác tại 8 khoa có thực hiện tiêm truyền HC (Nội phụ khoa, phổi; Nội huyết học, hạch; Ung Bướu nhi; Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu; Chăm sóc giảm nhẹ; Xạ trị phụ khoa; Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt; Xạ trị tổng quát)

Tiêu chuẩn loại trừ: Kkhông đủ tiêu chuẩn trong tiêu chuẩn chọn.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện $n = 139$ mẫu.

Cỡ mẫu được xác định dựa trên công thức từ Yamane (1973):

$$N = \frac{N}{1 + N(e)^2} = \frac{212}{1 + 212(0.05)^2} = 139$$

n = Cỡ mẫu.

N = Số lượng ĐD 8 khoa = 212.

e = Mức độ chính xác = 0.05.

→ Chúng tôi quyết định chọn $n = 139$.

2.4. Công cụ thu thập số liệu: BCH gồm 3 phần:

2.4.1. Phần A: Thu thập thông tin đối tượng tham gia NC gồm 8 câu: tuổi, giới, thâm niên công tác, trình độ chuyên môn, hình thức đào tạo, khoa công tác, đã được học về bệnh UT bao nhiêu lần, đã được tập huấn về Tiêm truyền HC bao nhiêu lần.

2.4.2. Phần B: Khảo sát kiến thức tiêm truyền HC của ĐD viên gồm 31 câu: Bộ câu hỏi xây dựng bảng kiểm dựa theo bộ câu hỏi Najma Khan¹ và cộng sự trong NC “Assessment of knowledge, skill and attitude of oncology nurses in chemotherapy administration in tertiary hospital Pakistan”[4] 5 câu đánh giá kiến thức ĐD trước và sau điều trị HC; bộ câu hỏi của Iman A.Fadhil và cộng sự “Evaluation of Nurses’ Practices toward Safe Intravenous Chemotherapy Infusion in Baghdad City Hospitals”[10] 10 câu đánh giá thực hành giáo dục sức khỏe của ĐD khi truyền HC cho NB và bộ câu hỏi của Andrea L.Maiorini (2016)[2] “Nursing knowledge and perceived comfort level in acute infusion reactions from antineoplastic agents” 16 câu đánh giá kiến thức tổng quát của ĐD về hiểu biết bệnh UT những phản ứng khi truyền HC, cách xử trí, kiến thức về các loại thuốc HC.

2.4.3. Phần C: Khảo sát thực hành về tiêm truyền HC của ĐD gồm 3 phần, có 47 câu: Bộ câu hỏi Xây dựng bảng kiểm dựa theo giáo trình ĐD cơ bản tập 2, Nhà xuất bản Y học, chi nhánh TP.HCM - 2017-Bộ môn ĐD trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch; Quy trình kỹ thuật ĐD BVUB TP.HCM, 2017.

Xây dựng bảng kiểm dựa theo quy chế quản lý chất thải của Bộ Y tế Việt Nam - Quyết định số: 43/QĐ-BYT năm 2013 của Bộ Y tế.

Xây dựng dựa theo hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh chuyên

ngành Ung Bướu của Bộ Y tế Việt Nam - Quyết định số: 3338/QĐ-BYT năm 2013 của BYT.

Xây dựng bảng kiểm dựa theo hướng dẫn kiểm soát nhiễm khuẩn của BYT Việt Nam - Quyết định số: 3671/QĐ-BYT ngày 27 tháng 9 năm 2012 của Bộ Y tế.

Xây dựng theo thông tư 07/2011/TT-BYT hướng dẫn công tác chăm sóc NB trong bệnh viện.

Xây dựng bảng kiểm dựa theo quy trình kỹ thuật ĐD- BVUB TP.HCM năm 2017.

Quy trình kỹ thuật tiêm truyền HC tĩnh mạch ngoại vi đã được Hội đồng Khoa học Công nghệ BVUB duyệt ISO năm 2019 ngày 20/11/2019.

Kiến thức chung về soạn dựng cụ truyền HC: 13 câu.

Kiến thức chung về thực hiện kỹ thuật chuẩn bị chai dịch truyền và pha HC: 13 câu.

Kiến thức về thực hiện kỹ thuật truyền HC: 21 câu.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

NC này được tiến hành sau khi Hội đồng Khoa học kỹ thuật và công nghệ, Hội đồng đạo đức bệnh viện đồng ý. Trong phiếu NC không thu thập họ và tên của người tham gia NC, đảm bảo tính bảo mật của người tham gia.

2.6. Phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

2.6.1. Thống kê mô tả cắt ngang: Sử dụng tần số, %, TB cộng, độ lệch chuẩn để phân tích số liệu đặc điểm thông tin ĐD.

2.6.2. Phân tích tương quan Pearson: Phân tích mối liên quan giữa yếu tố cá nhân, một số kiến thức và thực hành của ĐD.

2.6.3. Phân tích sự khác nhau ANOVA: So sánh sự khác nhau giữa các khoa về trình độ chuyên môn, tập huấn kiến thức và thực hành HT của ĐD.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhân khẩu học, hình thức đào tạo, thâm niên công tác, khoa công tác, đã học về bệnh UT, tập huấn về “Tiêm truyền HC”

Đặc điểm	Biến số	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	$\bar{X}$	SD
Tuổi	22 - 30	27	19.4	34.03	7.28
	31 - 40	77	55.4		
	>41	35	25.2		
Giới tính	Nam	15	10.5		
	Nữ	124	86.7		
Trình độ chuyên môn	Trung cấp	47	32.9	3.0	0.963
	Cao đẳng	3	2.1		
	Đại học	87	60.8		
	Sau đại học	2	1.4		
Hình thức đào tạo	Chính quy	82	57.3	1.0	0.494
	Vừa làm vừa học	57	39.9		
Thâm niên công tác	<1 năm	1	0.7	4.0	0.685
	1 đến <5 năm	12	8.4		
	5 đến <10 năm	43	30.1		
	≥ 10 năm	83	58.0		
Khoa công tác	Nội phụ khoa, phổi	26	18.2	4.0	0.749
	Nội huyết học, hạch	15	10,5		
	Ung Bướu Nhi	10	7.0		
	Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu	20	14.0		
	Chăm sóc giảm nhẹ	10	7.0		
	Điều trị tổng hợp	14	9.8		
	Xạ trị phụ khoa	10	7.0		
	Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt	22	15,4		
	Xạ trị tổng quát	12	8.4		
Được học về bệnh UT	Chưa được học	2	1.4	2.0	0.494
	Đã được học	137	95.8		
	1 lần	2	1.4		
	2 lần	92	64.3		
	≥ 3 lần	45	31.5		
Được tập huấn về “Tiêm truyền HC	Chưa tập huấn	13	9.1	2.0	0.629
	Đã được tập huấn	126	88.1		
	1 lần	14	9.8		
	2 lần	75	52.4		
	≥ 3 lần	50	35.0		

Nhận xét: Kết quả cho thấy độ tuổi TB của đối tượng NC $\bar{X} = 34.03$, SD = 7.07; giới tính NC $\bar{X} = 2.0$, SD = 0.31, tỷ lệ nữ nhiều hơn nam hơn 8 lần (nữ chiếm 86.7 %, nam chiếm 10.5%); ĐD tham gia NC học đại học chiếm cao nhất 60.8% (87/139 ĐD), tiếp theo 32.9% ĐDTC, 2.1% cao đẳng và sau đại học 1.4%. ĐD có thời gian làm việc trên 10 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 58%, tiếp theo từ 5 đến

dưới 10 năm 30.1%, 8.4% ĐD có thời gian làm việc 1 đến dưới 5 năm và thấp nhất dưới 1 năm 0.7%. Tỷ lệ ĐD đã được học về bệnh UT chiếm tỷ lệ 95.8% và ĐD được tập huấn từ hai lần 64.3%. Tỷ lệ ĐD đã được tập huấn về “Tiêm truyền HC” chiếm tỷ lệ 88.1% và ĐD được tập huấn từ hai lần 52.4%.

3.2. Phân loại kết quả kiến thức hóa chất

Phân loại kiến thức	$\bar{X}$, SD	Điểm câu kiến thức tối đa	Chuyển hệ số 10	Xếp loại điểm đạt 70%	Xếp loại năng lực	n	%
Kiến thức ĐD về phản ứng dị ứng khi truyền HC	$\bar{X} = 19.00$, SD = 5.29	28	8.5 – 10 điểm	Đạt	Giỏi	6	4.3
			7 – 8.4 điểm	Đạt	Khá	44	31.7
			5.5– 6.9 điểm	Không đạt	TB	53	37.8
			4 – 5.4 điểm	Không đạt	TB – Yếu	36	26.2
Kiến thức của ĐD về kỹ thuật truyền thuốc HC	$\bar{X} = 14.00$, SD = 3.53	15	8.5 – 10 điểm	Đạt	Giỏi	66	66.9
			7 – 8.4 điểm	Đạt	Khá	12	8.6
			5.5 – 6.9 điểm	Không đạt	TB	61	24.5
Kiến thức về giáo dục sức khỏe của ĐD sau khi truyền HC	$\bar{X} = 16.00$, SD = 5.89	30	5.5 – 6.9 điểm	Không đạt	TB	58	58.27
			4 – 5.4 điểm	Không đạt	TB – Yếu	81	41.73
Tổng kiến thức	$\bar{X} = 14.33$, SD = 2.97	73	8.5 – 10 điểm	Đạt	Giỏi	24	23.73
			7 – 8.4 điểm	Đạt	Khá	17	13.43
			5.5 – 6.9 điểm	Không đạt	TB	58	40.19
			4 – 5.4 điểm	Không đạt	TB – Yếu	40	22.65

Nhận xét: Tổng kiến thức $\bar{X} = 14.33$, SD = 2.97; ĐD đạt loại giỏi có 23.73% (24/139); ĐD đạt loại khá có 13.43% (17/139); ĐD đạt loại TB có 40.19% (58/139); ĐD đạt loại TB yếu có 22.65% (40/139). Trong đó:

Kiến thức ĐD về phản ứng dị ứng khi truyền HC $\bar{X} = 19.00$, SD = 5.29, có 4.3% ĐD đạt loại giỏi (06/139); 31.7% Khá (44/139); 37.8% TB (53/139); và 26.2% TB - Yếu (36/139).

Kiến thức của ĐD về kỹ thuật truyền thuốc HC đạt $\bar{X} = 14.00$, SD = 3.53, có 66.9% ĐD đạt loại giỏi (66/139); 8.6% Khá (12/139) và 24.5 % TB (61/139).

Kiến thức về giáo dục sức khỏe của ĐD sau khi truyền HC $\bar{X} = 16.00$, SD = 5.89, không có ĐD nào đạt loại giỏi, có 58.27% TB (58/139) và TB Yếu 41.73% (81/139).

3.3. Phân loại kết quả thực hành tiêm truyền hóa chất

Phân loại kiến thức	Điểm câu kiến thức tối đa	$\bar{X}$, SD	Chuyển hệ số 10	Xếp loại điểm đạt 70%	Xếp loại năng lực	n	%
			10 điểm	Đạt	Giỏi		
Thực hành soạn dựng cụ truyền HC	13	$\bar{X} = 11.44$, SD = 3.34	8.5 – 10 điểm	Đạt	Giỏi	78	56.2
			7 – 8.4 điểm	Đạt	Khá	10	7.2
			5.5 – 6.9 điểm	Không đạt	TB	5	3.5
			4 – 5.4 điểm	Không đạt	TB Yếu	3	2.1
Thực hành chuẩn bị chai dịch truyền và pha HC	13	$\bar{X} = 12.04$, SD = 2.32	8.5 – 10 điểm	Đạt	Giỏi	117	84.2
			7 – 8.4 điểm	Đạt	Khá	15.9	22
Thực hành kỹ thuật truyền HC	15	$\bar{X} = 14.47$, SD = 1.7	8.5 – 10 điểm	Đạt	Giỏi	138	93
			7 – 8.4 điểm	Đạt	Khá	1	7
Thực hành giao tiếp với NB	2	$\bar{X} = 1.47$, SD = 0.84	Có	Đạt		109	78.4
			Không	Không đạt		30	21.6
Thực hành xử lý chất thải sau tiêm	1	$\bar{X} = 0.78$, SD = 0.41	Có	Đạt		137	98.6
			Không	Không đạt		2	1.4
Tổng thực hành	44	$\bar{X} = 7.79$ SD = 1.07	8.5 – 10 điểm	Đạt	Giỏi	111	77.8
			7 – 8.4	Đạt	Khá	32	12.1

			điểm				
			5.5 – 6.9 điểm	Không đạt	TB	5	3.5
			4 – 5.4 điểm	Không đạt	TB Yếu	3	2.1
			Có	Đạt		123	41.15
			Không	Không đạt		16	11.5

Nhận xét: Tổng thực hành $\bar{X} = 7.79$; SD = 1.07; ĐD đạt loại giỏi 77.8% (111/139); khá 12.1% (32/139); ĐD đạt loại TB có 3.5% (5/139); ĐD đạt loại TB yếu có 2.1% (3/139). Trong đó:

Thực hành soạn dụng cụ truyền HC có 78% ĐD đạt loại giỏi (56.2/139); 7.2% Khá (10/139); TB 3.5% (5/139); TB Yếu 2.1% (3/139); thực hành chuẩn bị chai dịch truyền và pha HC 117% ĐD đạt loại giỏi (84.2/139); 15.9% Khá (22/139); thực hành

kỹ thuật truyền HC 93% ĐD đạt loại giỏi (138/139); 7% Khá (1/139); thực hành giao tiếp với NB 78.4% ĐD đạt (109/139), không đạt 21.6% (30/139); thực hành xử lý chất thải sau tiêm 98.6% ĐD đạt (137/139), không đạt 1.4% (2/139).

3.4. Mối tương quan giữa yếu tố cá nhân với hình thức đào tạo, trình độ chuyên môn, năm công tác, số lần tập huấn tiêm truyền HC của ĐD

Tương quan giữa yếu tố cá nhân với hình thức đào tạo, trình độ chuyên môn, năm công tác, số lần tập huấn tiêm truyền HC của ĐD trong Phép kiểm Pearson (r)				
Biến số chính	Biến số tương quan	Hệ số (r)	Trị số p	Mức độ
Hình thức đào tạo	Trình độ chuyên môn	0.441**	0.00	TB
Năm công tác	Số lần tập huấn tiêm truyền HC	0.170*	0.045	Yếu
	Khoa công tác	0.224**	0.008	Yếu
Đã học về bệnh UT	Có tập huấn chưa	0.376**	0.00	TB
	Bao nhiêu lần	0.321*	0.00	TB

Nhận xét: Pearson (r) được dùng để kiểm tra thấy có mối tương quan giữa “Hình thức đào tạo” với “Trình độ chuyên môn” có $p = 0.00$ ($p < 0.05$). $r = 0.441^{**}$; “Năm công tác với Số lần tập huấn tiêm truyền HC” $p = 0.045$ ($p < 0.05$). $r = 0.170^{*}$ và “Năm công tác với Khoa công tác” $p = 0.008$ ($p < 0.05$). $r = 0.224^{**}$; “ĐD đã học về bệnh UT” với

“Có tập huấn chưa” $p = 0.00$ ($p < 0.05$). $r = 0.376^{**}$ và “ĐD đã học về bệnh UT” với “Học bao nhiêu lần” $p = 0.00$ ($p < 0.05$). $r = 0.321^{*}$.

3.5. Mối tương quan giữa thực hành tiêm truyền HC, dị ứng khi truyền, giao tiếp ứng xử, giáo dục sức khỏe và theo dõi NB

Tương quan giữa thực hành tiêm truyền HC, dị ứng khi truyền, giao tiếp ứng xử, giáo dục sức khỏe và theo dõi NB của ĐD trong Phép kiểm Pearson (r)				
Biến số chính	Biến số tương quan	Hệ số (r)	Trị số p	Mức độ
Dị ứng khi truyền	Tiêm truyền HC	0.197*	0.02	Yếu
	Thực hành giáo dục sức	0.172*	0.043	Yếu

	khỏe NB			
Thực hành tiêm truyền HC	Thực hành giáo dục sức khỏe NB	0.181*	0.033	Yếu
	Giao tiếp với NB	0.187*	0.027	Yếu
Thực hành giáo dục sức khỏe NB	Giao tiếp với NB	0.183*	0.031	Yếu
	Theo dõi NB	0.349**	0.00	TB

Nhận xét: Pearson (r) được dùng để kiểm tra thấy có mối tương quan giữa “Dị ứng khi truyền” với “Tiêm truyền HC”: $p = 0.02$ ($p < 0.05$). $r = 0.197^*$ và “Dị ứng khi truyền” với “Thực hành giáo dục sức khỏe NB” $p = 0.043$ ($p < 0.05$). $r = 0.12^*$; “Thực hành tiêm truyền HC” với “Thực hành giáo dục sức khỏe NB”: $p = 0.033$ ($p < 0.05$). $r = 0.181^*$ và “Thực hành tiêm truyền HC” với “Giao tiếp với NB” $p = 0.027$ ($p < 0.05$). $r = 0.187^*$; “Thực hành giáo dục sức khỏe NB” với “Giao tiếp với NB”: $p = 0.031$ ($p < 0.05$). $r = 0.183^*$ và “Thực hành giáo dục sức khỏe NB” với “Theo dõi NB” $p = 0.00$ ($p < 0.05$). $r = 0.349^*$.

3.6. So sánh sự khác nhau về số lần học về UT, số lần tập huấn tiêm truyền HC của ĐD

STT	Biến số	P	Phép kiểm
1	Đã học về UT	$P = 0.00$; $F(7,131) = 22.275$	ANOVA < 0.05
2	Số lần học	$P = 0.03$; $F(7,131) = 2.313$	ANOVA < 0.05
3	Đã tập huấn tiêm truyền HC	$P = 0.00$; $F(7,131) = 18.310$	ANOVA < 0.05
4	Số lần tập huấn	$P = 0.00$; $F(7,131) = 6.690$	ANOVA < 0.05

Nhận xét: Dùng ANOVA để so sánh kết quả cho thấy có sự khác nhau về “Đã học về UT” $P = 0.00$; $F(7,131) = 22.275$ với “Số lần học” $P = 0.03$; $F(7,131) = 2.313$; “Đã tập huấn tiêm truyền HC” $P = 0.00$; $F(7,131) = 18.310$ với “Số lần tập huấn” $P = 0.00$; $F(7,131) = 6.690$.

IV. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Tỷ lệ % kiến thức tiêm truyền HC của ĐD đang công tác tại các khoa có điều trị HC: $\bar{X} = 14.33$, $SD = 2.97$; ĐD đạt loại giỏi có 23.73% (24/139); ĐD đạt loại khá có 13.43% (17/139); ĐD đạt loại TB có 40.19% (58/139); ĐD đạt loại TB yếu có 22.65% (40/139)

Tỷ lệ % kỹ năng thực hành tiêm truyền HC của ĐD tại các khoa có điều trị HC: $\bar{X} = 7.79$; $SD = 1.07$; ĐD đạt loại giỏi có 77.8% (111/139); ĐD đạt loại khá có 12.1% (32/139); ĐD đạt loại TB có 3.5% (5/139); ĐD đạt loại TB yếu có 2.1% (3/139).

BV cần tăng cường hơn nữa các chương trình đào tạo thường xuyên cho ĐD kiến thức về tiêm truyền HC, nhất là kiến thức ĐD về phản ứng dị ứng khi truyền HC, kiến thức của ĐD về kỹ thuật truyền thuốc HC và kiến thức về giáo dục sức khỏe cho NB của ĐD sau khi truyền HC cho các ĐD chưa đạt, phòng ĐD tổ chức các buổi thi tay nghề về thực hành tiêm truyền HC, từ đó đánh giá được những ĐD nào chưa làm tốt trong thực hành và cập nhật thêm kiến thức, thực hành.

Tuy nhiên, qua NC điểm thực hành đạt nhưng phần thực hành soạn dụng cụ truyền HC chỉ đạt mức TB 56.2% và điểm thực hành giao tiếp với NB đạt 78.4%, nguyên nhân do số lượng NB được tiêm truyền HC

nhiều nên ĐD không có thời gian sắp xếp dụng cụ theo quy trình kỹ thuật, ĐD cũng không có thời gian dẫn dò, ĐD các khoa có thực hiện tiêm truyền HC NB cũng cần chú trọng hơn nữa về giao tiếp ứng xử với NB và dẫn dò những điều cần thiết để NB biết và thấy có sự quan tâm, ân cần hơn nữa từ phía nhân viên y tế.

Phòng ĐD tăng cường thêm quy chế kiểm tra, giám sát tuân thủ quy trình tiêm truyền HC của các ĐDV, xây dựng chế tài, thưởng phạt phù hợp.

Đối với ĐDV: Nâng cao ý tuân thủ trong thực hành các quy trình kỹ thuật nói chung và tiêm truyền HC nói riêng, thường xuyên trao đổi kinh nghiệm, cập nhật kiến thức mới và thực hành tiêm truyền HC tĩnh mạch ngoại vi theo hướng dẫn Bộ Y tế để có kiến thức đúng, đảm bảo an toàn không gây sốc, thoát mạch cho NB, xử lý chất thải đúng quy định, không tạo chất thải nguy hại cho bản thân, người xung quanh và cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-lanh-dao-bo/asset_publisher/TW6LTp1ZtwaN/content/tinh-hinh-ung-thu-tai-viet-nam.
2. **Andrea L.Maiorini** (2016), "Nursing knowledge and perceived comfort level in acute infusion reactions from antineoplastic agents", Đại học Central Florida's Honours in the Major chương trình dưới sự giám sát của Tiến sĩ Victoria Loerzel.
3. **Jones, L. và Coe, P.** (2004) "Thoát mạch", Hiệp hội Điều dưỡng Ung thư Châu Âu, 8, 355-358.
4. **Najma Khan¹, Khurshid Zulfiqar Ali Khowaja², Tazeen Saeed Ali³** (2012), "Assessment of knowledge, skill and attitude of oncology nurses in chemotherapy administration in tertiary hospital Pakistan", Open Journal of Nursing, <http://dx.doi.org/10.4236/ojn.2012.22015>.
5. **Considine, J., Livingston, P., Bucknall, T. và Botti, M.** (2008) "Đánh giá về vai trò của y tá cấp cứu trong việc quản lý các biến chứng liên quan đến hóa trị liệu", Lâm sàng Điều dưỡng, 18, 2649-2655.
6. **Verity, R., Wiseman, T., Ream, E., Alderman, E. và Richardson, A.** (2008) "Khám phá công việc của các y tá thực hiện hóa trị liệu", Châu Âu về Điều dưỡng Ung thư, 12, 244-252.
7. **McCarthy, E.P., Iezzoni, L.I., Davis, R.B., Palmer, R.H., Cahalane, M., Hamel, M.B. và Davies, D.T.** (2000) "Bằng chứng lâm sàng có hỗ trợ mã hóa chẩn đoán ICD-9-CM các biến chứng không", <http://www.jstor.org/stable/3766966>.
8. **Barker, K.N., Flynn, E.A., Pepper, G.A., Bates, D.W. và Mikael, R.L.** (2002), "Các lỗi dùng thuốc được quan sát thấy ở 36 cơ sở chăm sóc sức khỏe", Lưu trữ Nội khoa, 162, Năm 1897-1903. doi: 10.1001 / archinte.162.16.1897.
9. **Patterson, E.S., Cook, R.I., Marta, L. và Render, F.** (2002), "Cải thiện sự an toàn của bệnh nhân bằng cách xác định các tác dụng phụ từ việc giới thiệu mã vạch trong quản lý thuốc", Hiệp hội Tin học Y khoa Hoa Kỳ, 9, 540-553.
10. **Iman A.Fadhil và cộng sự** (2018), "Evaluation of Nurses' Practices toward Safe Intravenous Chemotherapy Infusion in Baghdad City Hospitals", Iraqi National Journal of Nursing Specialties.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHĂM SÓC VIÊM LOÉT NIÊM MẠC MIỆNG Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ SAU TRUYỀN HÓA CHẤT TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU THÁI NGUYÊN

Lê Thị Hoa¹, Ngô Thị Tính²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả chăm sóc viêm loét niêm mạc miệng ở người bệnh ung thư sau truyền hóa chất tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Đối tượng nghiên cứu: 180 người mắc các bệnh ung thư có chỉ định truyền hóa chất.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Kết quả: Chiếm tỷ lệ cao là bệnh ung thư phổi: 31,6%; ung thư vú: 25%.

Số người bệnh có tác dụng phụ viêm loét niêm mạc miệng hay gặp ở độ I (10%); độ II: (8,3%); độ III: (3,3%). Đánh giá toàn trạng người bệnh trước, trong đợt truyền hóa chất ở mức độ tốt: 53,9%; Khá: 34,4%; Trung bình: 11,7%. Sau 10 ngày theo dõi chăm sóc điều dưỡng số BN viêm niêm mạc miệng độ II, III giảm xuống viêm niêm mạc miệng độ I là 5%, sau 15 ngày các BN ổn định và hết các triệu chứng của viêm niêm mạc miệng.

Kết luận: Người bệnh được tư vấn giải thích, động viên, có sự hiểu biết về phương pháp điều trị trước mỗi đợt truyền hóa chất, sẽ có khả

năng tự chủ hơn, phối hợp tốt với nhân viên y tế sẽ dễ dàng kiểm soát được các tác dụng phụ không mong muốn của hóa trị.

Từ khóa: Viêm loét niêm mạc miệng, chăm sóc điều dưỡng, tác dụng phụ sau truyền hóa chất.

SUMMARY

RESULT-UP CARE FOR ORAL MUCOSAL ULCERS IN CANCER PATIENTS AFTER CHEMOTHERAPY AT THAI NGUYEN ONCOLOGY CENTER

Objective: Evaluated result of monitor oral mucosal ulcer care in cancer patients after chemotherapy at Thai Nguyen Oncology Center.

Research subjects: 180 cancer patients with indications for chemotherapy.

Research methods: Cross-sectional, prospective study.

Results: The percentage of patients with common side effects of oral mucositis was grade I (10%); degree II: (8.3%); Grade III: (3.3%). Evaluation of the patient's general condition before and during the chemotherapy session was at a good level: 53.9%; Fair: 34.4%; Average: 11.7%. After 10 days of nursing care, the number of patients with grade II and III oral mucositis reduced to grade I oral mucositis by 5%, after 15 days the patients were stable and all symptoms of oral mucositis were gone.

Conclusion: Patients who are consulted, explained, encouraged, have an understanding of treatment methods before each course of

¹CNDD. Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²PGS. Nguyên Giám đốc Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hoa

Email: lehoa.ttub.1971@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/6/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

chemotherapy, will be easier to self-control, cooperate well with medical staff, will easily control unwanted side effects of chemotherapy.

Keywords: Oral mucositis, nursing care, side effects after chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền hóa chất là việc đưa thuốc vào cơ thể để làm dừng hoặc làm chậm lại sự phân chia của các tế bào ung thư. Tuy nhiên thuốc cũng làm tác động đến các tế bào lành, nhất là những cơ quan, bộ phận sinh sản nhanh như niêm mạc miệng, đường tiêu hóa hay lông, tóc, các tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Truyền hóa chất điều trị bệnh ung thư có rất nhiều tác dụng không mong muốn, như loại hóa chất, liều, đường dùng, tần suất sử dụng, bệnh lý khoang miệng trước đó, xạ trị đồng thời, sự dung nạp của người bệnh là các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ và thời gian viêm niêm mạc. Các hóa chất thường gây viêm niêm mạc bao gồm: bleomycin, cytarabine, doxorubicin, etoposide liều cao, 5FU tiêm tĩnh mạch, methotrexat.

Đối với người bệnh, viêm loét miệng gây đau đớn, làm giảm khả năng ăn uống, tăng nguy cơ thiếu hụt dinh dưỡng, tăng nguy cơ nhiễm nấm, nhiễm virus và nhiễm trùng toàn thân...

Những tác dụng phụ của truyền hóa chất ở mỗi người bệnh không giống nhau, mức độ triệu chứng cũng khác nhau tùy thuộc vào loại thuốc, liều lượng và cũng tùy thuộc vào từng cơ thể người bệnh, có thể dẫn đến sự chậm trễ điều trị, tăng chi phí chăm sóc, chất lượng cuộc sống giảm và giảm đi sự tuân thủ theo đúng phác đồ điều trị. Vì có nhiều tác dụng phụ như vậy nên có nhiều người không chịu đựng được bỏ dở liệu truyền hóa chất, cho nên vấn đề cần làm ở người điều dưỡng

là đánh giá tình trạng người bệnh, đánh giá mức độ tác dụng phụ, theo dõi chăm sóc động viên, tăng cường dinh dưỡng, thực hiện thuốc để nâng đỡ giúp cho bệnh nhân cố gắng thực hiện hết liệu điều trị theo phác đồ đã được chỉ định trước.

Nhằm nâng cao chất lượng điều trị, góp phần cải thiện chất lượng sống cho người bệnh ung thư, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

Đánh giá kết quả chăm sóc viêm loét niêm mạc miệng ở người bệnh ung thư sau truyền hóa chất tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Những người bệnh ung thư có chỉ định truyền hóa chất tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Những người bệnh đồng ý tham gia khảo sát.

< 80 tuổi

Thông thạo tiếng Việt, tự trả lời được bộ câu hỏi đã được lập sẵn.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Những người bệnh quá nặng không có khả năng tham gia khảo sát.

BN có bệnh lý về thần kinh, sợ hãi.

Không có đủ tiêu chuẩn lựa chọn như trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.3. Cỡ mẫu: Toàn bộ.

2.4. Nội dung nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu

+ Giới, tuổi.

+ Các loại bệnh ung thư/ phác đồ hóa chất được dùng.

+ Phân độ các tác dụng phụ đường tiêu hóa/người bệnh: Phân độ độc tính dựa theo tiêu chuẩn của WHO.

+ Các công tác chăm sóc điều dưỡng

- Đánh giá NB sau theo dõi chăm sóc điều dưỡng: Đánh giá người bệnh sau ngày thứ 5, 10, 15 của đợt điều trị. (Biến chứng viêm niêm mạc họng miệng do hóa trị thường xảy ra sau khi truyền hóa chất và nặng nhất vào ngày thứ 7. Mức độ nặng thay đổi từ viêm đau miệng nhẹ không có tổn

thương thực thể cho đến mức nặng với các tổn thương viêm mụn nước ở niêm mạc gây đau làm ảnh hưởng đến khả năng ăn uống của người bệnh).

- Đánh giá toàn trạng người bệnh: Đánh giá theo thang điểm chỉ số toàn trạng Karnofsky.

100%	Không có triệu chứng rõ ràng của bệnh, khả năng hoạt động mạnh
90%	Khả năng hoạt động bình thường, triệu chứng bệnh tối thiểu
80%	Khả năng hoạt động bình thường nhưng phải có gắng. Có một triệu chứng của bệnh
70%	Không có khả năng làm việc hoạt động bình thường nhưng còn tự phục vụ
60%	Cần có sự trợ giúp cần thiết và được chăm sóc y tế.
50%	Cần có sự trợ giúp rất lớn và được chăm sóc y tế thường xuyên
40%	Không tự phục vụ tối thiểu, cần có sự trợ giúp liên tục và được chăm sóc đặc biệt
30%	Liệt giường, nằm viện nhưng chưa có nguy cơ tử vong
20%	Bệnh nặng, chăm sóc đặc biệt ở bệnh viện
10%	Hấp hối
0%	Tử vong

Kết quả đánh giá

Đạt từ: 80 – 100% là tốt.

Đạt từ: 60 – 70% là khá.

Đạt từ: 30 – 50% là trung bình.

Đạt dưới: 30% là kém.

Phân độ viêm niêm mạc miệng theo Tổ chức Y tế Thế giới WHO.

- Độ 1: Hồng ban niêm mạc (không có hoặc có triệu chứng nhẹ; không cần điều trị gì đặc biệt).

- Độ 2: Loét loang lổ hoặc giả mạc (triệu chứng mức độ vừa, không ảnh hưởng đến ăn uống đường miệng, cần thiết phải thay đổi chế độ ăn).

- Độ 3: Loét tái đi tái lại hoặc giả mạc có chảy máu với chấn thương nhẹ (đau miệng nhiều, ăn uống khó khăn).

- Độ 4: Loét hoại tử, chảy máu tự phát đáng kể gây đe dọa tính mạng (biến chứng

nặng cần được điều trị nhanh chóng).

- Độ 5: Ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, thậm chí tính mạng.

2.5. Kỹ thuật thu thập số liệu

- Phiếu thu thập số liệu thứ cấp từ hồ sơ bệnh án của người bệnh ung thư.

- Phiếu phỏng vấn người bệnh.

2.6. Thời gian địa điểm nghiên cứu:

Từ tháng 01/ 2022 đến tháng 8/2022.

2.7. Phương pháp xử lý số liệu

Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm spss 20.0

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các thông tin do đối tượng nghiên cứu cung cấp được đảm bảo giữ bí mật.

Nghiên cứu chỉ mô tả, công tác chăm sóc điều dưỡng là chủ yếu, mọi chỉ định điều trị hoàn toàn do các bác sĩ điều trị quyết định theo tình trạng của người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh về giới, tuổi

Giới \ Tuổi	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
30 - 39	6	3,4	8	4,4
40 - 49	19	10,5	17	9,4
50 - 59	36	20	29	16,1
60 - 69	18	10	20	11,1
70 - 79	14	7,8	13	7,3
Tổng số	93	51,7	87	48,3

Nhận xét: Trong số 180 bệnh nhân, tuổi 50 - 59 chiếm 36,1%. Tỷ lệ nữ/nam: 1,1/1.

Bảng 2. Nhóm bệnh ung thư/ phác đồ hóa chất được sử dụng

Các loại bệnh ung thư	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
K vòm, thanh quản (Phác đồ CF)	8	4,4	4	2,2
K phổi (phác đồ Paclitaxel kết hợp Cisplatin)	45	25	12	6,6
K vú (Phác đồ AC)			45	25
K đại trực tràng (Phác đồ FOLFOX)	17	9,4	10	5,5
K dạ dày (Phác đồ ECF)	15	8,3	8	4,4
K buồng trứng (Phác đồ CP)			16	8,8
Tổng số	85	47,2	95	52,8

Nhận xét: tổng số 180 BN, chiếm tỷ lệ cao là bệnh ung thư phổi: 31,6%; ung thư vú: 25%.

Bảng 3. Phân độ tác dụng phụ viêm niêm mạc miệng/ người bệnh

Phân độ viêm niêm mạc miệng/ NB	n	%
Độ I	18	10
Độ II	15	8,3
Độ III	6	3,3
Độ IV	0	0
Tổng số	39	21,7

Nhận xét: Hay gặp tác dụng phụ ở độ I (10%); độ II: (8,3%); độ III: (3,3%)

Bảng 4. Đánh giá toàn trạng người bệnh trước, trong đợt truyền hóa chất

Các bệnh ung thư	Tốt		Khá		Trung bình		Kém	
	n	%	n	%	n	%	n	%
K đầu - cổ	4	2,2	1	0,6	1	0,6	0	0
K phổi - lồng ngực	15	8,3	16	8,8	7	3,9	0	0
K tiêu hóa	40	22,3	17	9,4	4	2,2	0	0
K vú, buồng trứng	38	21,1	28	15,5	9	5	0	0
Tổng số	97	53,9	62	34,4	21	11,7	0	0

Nhận xét: Đánh giá toàn trạng người bệnh trước, trong đợt truyền hóa chất ở mức độ tốt: 53,9%; Khá: 34,4%; Trung bình: 11,7%.

Bảng 5. Chăm sóc điều dưỡng người bệnh viêm niêm mạc miệng

Chăm sóc điều dưỡng		Độ I		Độ II		Độ III	
		n	%	n	%	n	%
Thực hiện các kế hoạch chăm sóc điều dưỡng: - Giải thích các tác dụng phụ không mong muốn có thể xảy ra trước hóa trị. - Cho NB đi khám điều trị các bệnh răng miệng trước khi hóa trị. - Hướng dẫn NB luôn giữ khoang miệng sạch và ẩm. - Súc miệng với dung dịch muối và soda 4 giờ/lần. - Tránh thức ăn, đồ uống gây kích ứng niêm mạc và không hút thuốc. - Đảm bảo dinh dưỡng (Chế độ ăn có hàm lượng protein cao như thịt, trứng, sữa...) - Vệ sinh răng miệng sau ăn, uống nhiều nước (≥ 2 lít/ngày)		18	10	15	8,3	6	3,3
Thực hiện thuốc giảm đau, thuốc bôi, thuốc uống (Uống thuốc giảm đau trước bữa ăn 1,5 – 2 giờ.)						6	3,3
Đánh giá sau chăm sóc điều dưỡng	Sau 5 ngày	18	10	15	8,3	6	3,3
	Sau 10 ngày	9	5	0	0	0	0
	Sau 15 ngày	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Sau 10 ngày theo dõi chăm sóc điều dưỡng số BN viêm niêm mạc miệng độ II, III giảm xuống viêm niêm mạc miệng độ I là 5%, sau 15 ngày các BN ổn định và hết các triệu chứng của viêm niêm mạc miệng.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này cho thấy, trong số 180 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ cao là bệnh ung thư phổi: 31,6%; ung thư vú: 25%.

Cũng như trong một số nghiên cứu khác[2],[3],[5] ung thư phổi là loại hay gặp nhất ở nam giới, mặc dù ở phụ nữ, tần suất thấp hơn nhưng hiện nay cũng hàng thứ tư và gây tử vong hàng thứ hai. Các phác đồ hóa chất được dùng trong nghiên cứu đều gây tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như viêm niêm mạc miệng, nôn và tiêu chảy tuy nhiên tỷ lệ không cao, một bệnh nhân có thể gặp đồng thời nhiều tác dụng phụ. Hay gặp tác dụng phụ ở độ I (10%); độ II: (8,3%); độ III: (3,3%). Vai trò của điều dưỡng rất quan

trọng trong việc phối hợp với các bác sĩ chăm sóc đánh giá tình trạng cũng như nhu cầu chăm sóc của người bệnh ở mỗi giai đoạn khác nhau. Đánh giá toàn trạng người bệnh trước, trong đợt truyền hóa chất: ở mức độ tốt, có khả năng hoạt động bình thường nhưng phải cố gắng: 53,9%; ở mức độ khá, cần có sự trợ giúp cần thiết và được chăm sóc y tế: 34,4%; ở mức độ trung bình, cần có sự trợ giúp rất lớn và được chăm sóc y tế thường xuyên: 11,7%.

Những kết quả kiểm soát được các tác dụng phụ, nâng cao thể trạng cho bệnh nhân có ý nghĩa rất lớn về mặt chất lượng sống, góp phần giảm nhẹ các triệu chứng cho bệnh

nhân ung thư ở các giai đoạn trước, trong đợt truyền hóa chất[1].

Viêm niêm mạc miệng làm người bệnh khó khăn trong việc ăn uống, không đảm bảo đủ nhu cầu dinh dưỡng dẫn đến gầy sút, mệt mỏi, thậm chí suy kiệt, khiến người bệnh phải trì hoãn, không thể tuân thủ liệu trình, hay bỏ dở điều trị bệnh ung thư. Đau miệng cũng làm gây cản trở việc vệ sinh răng miệng, tình trạng viêm trở nên nặng hơn, tăng nguy cơ dẫn đến tình trạng nặng nề do bội nhiễm vi khuẩn, nấm... Ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong nghiên cứu này, sau 10 ngày theo dõi chăm sóc điều dưỡng cho các BN viêm niêm mạc miệng như hướng dẫn vệ sinh răng miệng, uống ≥ 2 lít nước/ngày, súc miệng với dung dịch muối và soda 4 giờ/lần, tránh thức ăn, đồ uống gây kích ứng niêm mạc, hướng dẫn chế độ ăn... Số BN viêm niêm mạc miệng đã giảm xuống còn độ I (5%), sau 15 ngày các bệnh nhân ổn định và hết các triệu chứng của viêm niêm mạc miệng.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá kết quả chăm sóc viêm loét niêm mạc miệng ở người bệnh ung thư sau truyền hóa chất tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên cho thấy:

- Trong số 180 bệnh nhân, tuổi 50 - 59 chiếm 36,1%. Tỷ lệ nữ/nam: 1,1/1.
- Chiếm tỷ lệ cao là bệnh ung thư phổi: 31,6%; ung thư vú: 25%.

- Tỷ lệ người bệnh có tác dụng phụ viêm loét niêm mạc miệng hay gặp ở độ I (10%); độ II: (8,3%); độ III: (3,3%).

- Đánh giá toàn trạng người bệnh trước, trong đợt truyền hóa chất ở mức độ tốt: 53,9%; Khá: 34,4%; Trung bình: 11,7%.

- Sau 10 ngày theo dõi chăm sóc điều dưỡng số BN viêm niêm mạc miệng độ II, III giảm xuống viêm niêm mạc miệng độ I là 5%, sau 15 ngày các BN ổn định và hết các triệu chứng của viêm niêm mạc miệng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai** (2010), “Điều trị nội khoa bệnh ung thư”, tr 13-21, Nhà xuất bản y học.
2. **Chăm sóc và điều trị cho người bệnh viêm niêm mạc họng miệng do hóa trị** [CN. Lê Thị Minh Hoa (Tổng hợp) Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai].
3. **Đinh Ngọc Sỹ** “Tổng quan về chẩn đoán và điều trị ung thư phổi” Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 4-2013, tr.26-31.
4. **Đỗ Thị Tường Oanh**. “Tạp chí Thời sự Y học số 10/2017”.
5. **Ngô Thị Tính**. ”Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Paclitaxel kết hợp Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phế quản phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB – IV tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên.
6. **American Cancer Society** (2011), Cancer Facts & Figures 2011. Atlanta, G.<https://www.cancer.org/download>.