

## ĐẦU CỐ - TUYỂN GIÁP

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
UNG THƯ Vòm HẦU TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNGNguyễn Văn Hóa<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Nhật Hoàng<sup>1</sup>, Hà Thành Danh<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Tuyền<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Như Quỳnh<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vòm hầu.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu 39 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu điều trị tại khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2021 – 9/2022.

**Kết quả:** UTVH là bệnh gặp ở mọi lứa tuổi. 3 tháng sau khi xuất hiện triệu chứng là thời điểm nhiều bệnh nhân phải nhập viện nhất (25,6%). Lý do khiến bệnh nhân đến viện chủ yếu là hạch cổ (61,5%). Triệu chứng lâm sàng hạch cổ biểu hiện hầu hết bệnh nhân UTVH chiếm 94,9%. 100% trong mẫu nghiên cứu có giải phẫu bệnh là carcinoma không sừng hóa. Tỷ lệ giai đoạn bướu nguyên phát T1, T2, T3, T4 lần lượt là 10,3%; 38,5%; 28,2%; 23,1%. Tỷ lệ giai đoạn hạch cổ N0, N1, N2, N3 lần lượt là 5,1%; 30,8%; 41%;

23,1%. Phần lớn bệnh nhân chưa có di căn xa, chiếm 97,4%. Bệnh nhân ở giai đoạn III và IVA chiếm 41% và 38,5%. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị HXTĐT triệt để chiếm 76,9%. Kết quả điều trị trên bướu nguyên phát, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần là 76,9% và 23,1%. Kết quả điều trị trên hạch cổ, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần lần lượt là 79,5% và 20,5%. Kết quả điều trị theo tiêu chuẩn RESIST, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 64,1%; đáp ứng một phần là 28,2%; bệnh tiến triển là 7,7%.

**Kết luận:** Triệu chứng hạch cổ biểu hiện hầu hết bệnh nhân UTVH. 100% có giải phẫu bệnh là carcinoma không sừng hóa. Giai đoạn T2 và N3 chiếm tỷ lệ cao nhất. Phần lớn bệnh nhân chưa có di căn xa. Bệnh nhân ở giai đoạn III và IVA chiếm tỷ lệ cao hơn. Đa số bệnh nhân được điều trị HXTĐT triệt để. Kết quả điều trị trên bướu nguyên phát, trên hạch cổ và theo tiêu chuẩn RESIST, đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ cao hơn.

**Từ khóa:** Ung thư vòm hầu, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị.

## SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS,  
SUBCLINICAL CHARACTERISTICS  
AND TREATMENT OUTCOME OF  
NASOPHARYNGEAL CANCER AT DA  
NANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** Describe clinical characteristics, subclinical characteristics and assess treatment outcomes of nasopharyngeal cancer.

<sup>1</sup>BS, Khoa Xạ trị, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>BS, Khoa Ung bướu tổng hợp, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

<sup>3</sup>ThS. BS, Khoa Y, Trường Đại học Kỹ Thuật Y – Dược Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hóa  
SĐT: 0983865233

Email: vanhoa167@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Materials and methods:** A prospective descriptive study of 39 patients diagnosed with nasopharyngeal cancer treated at the Department of Radiation Oncology - Da Nang Oncology Hospital from February 2021 to September 2022.

**Results:** Nasopharyngeal cancer is a disease that affects people of all ages. 3 months after the onset of symptoms is the time when the most patients need to be hospitalized (25.6%). The main reason for the patient to come to the hospital was cervical lymph nodes (61.5%). Clinical symptom of cervical lymphadenopathy presented in most patients with nasopharyngeal cancer, accounting for 94.9%. 100% of the study sample had histology as non-keratinizing carcinoma. The rate of primary tumor stage T1, T2, T3, T4 respectively is 10.3%, 38.5%; 28.2%; 23.1%. The rate of cervical lymph node stage N0, N1, N2, N3 respectively is 5.1%; 30.8%; 41%; 23.1%. Most patients did not have distant metastases, accounting for 97.4%. Patients in stage III and IVA accounted for 41% and 38.5%. The proportion of patients treated with chemoradiation therapy accounted for 76.9%. In terms of treatment outcomes on primary tumors, the rates of complete response and partial response were 76.9% and 23.1%, respectively. In terms of treatment outcomes on cervical lymph nodes, the rates of complete response and partial response were 79.5% and 20.5%, respectively. According to RESIST criteria, the rates of complete response, partial response and progression were 64.1%; 28.2% and 7.7%, respectively.

**Conclusion:** Symptom of cervical lymphadenopathy present in most patients diagnosed with nasopharyngeal cancer. 100% of histopathology was non-keratinizing carcinoma. Stages T2 and N3 account for the highest percentage. Most patients do not have distant metastases. Patients in stage III and IVA account

for a higher proportion. Most of the patients were completely treated with chemoradiation therapy. Treatment outcomes on primary tumor, on cervical lymph nodes and according to RESIST criteria, the rate of complete response is higher.

**Keywords:** Nasopharyngeal cancer, clinical characteristics, subclinical characteristics, treatment outcome.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm hầu (UTVH) là một trong những loại ung thư phổ biến và có tính chất địa lý, chủng tộc rõ rệt [9]. Trên thế giới, năm 2018, ước tính 130.000 case mắc mới và 73.000 case tử vong hằng năm [2]. Tại Việt Nam, UTVH là loại ung thư hay gặp nhất trong các ung thư vùng đầu cổ, là bệnh lý ác tính đứng hàng thứ 5 ở nam giới và đứng hàng thứ 8 trong 10 loại ung thư phổ biến ở nữ giới.

Ung thư vòm hầu được coi là loại ung thư có tiên lượng nặng do tính chất thâm nhiễm hạch và di căn sớm. Mặt khác, do tính chất giải phẫu đặc biệt nên biểu hiện triệu chứng trong ung thư vòm hầu kín đáo và thường là triệu chứng “mượn” của các cơ quan kề cận. Tuy vậy, đa số ung thư vòm hầu thuộc loại ung thư biểu mô không biệt hóa rất nhạy cảm với hóa chất và tia xạ. Chẩn đoán phát hiện sớm và điều trị kịp thời là mấu chốt trong việc kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân. Nghiên cứu tổng hợp các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vòm hầu góp phần giúp các nhà lâm sàng có cái nhìn toàn diện hơn. Để phục vụ cho việc chẩn đoán sớm, chính xác, nâng cao chất lượng điều trị và tiên lượng bệnh chúng tôi thực hiện một nghiên cứu tiền cứu dựa trên thực hành lâm sàng và kết quả điều trị nhằm mô tả một số đặc điểm lâm

sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vòm hầu.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 39 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu điều trị tại khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2021 – 9/2022. **Tiêu chuẩn loại trừ:** 1) Các BN ung thư vòm hầu được điều trị đặc hiệu trước đó và chưa được thực hiện xét nghiệm EBV – DNA huyết, 2) Bệnh nhân bỏ dở điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiến cứu.

#### 2.2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu:

+ Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu có giải phẫu bệnh carcinoma gai sừng hóa và carcinoma không sừng hóa.

+ Tất cả bệnh nhân đều được nội soi tai mũi họng trực tiếp, siêu âm hạch cổ, CT hàm mặt/ Chụp cộng hưởng từ mặt cổ, X-quang ngực thẳng/ CT lồng ngực, siêu âm bụng/CT bụng-tiểu khung, xạ hình xương để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh.

+ Trước điều trị: Bệnh nhân được hội chẩn phác đồ điều trị bao gồm hoá xạ đồng thời, xạ trị đơn thuần, hoá trị dẫn đầu, hoá trị hỗ trợ.

+ Sau điều trị: Nội soi tai mũi họng trực tiếp, siêu âm hạch cổ, CT hàm mặt/ Chụp cộng hưởng từ mặt cổ sau 3-6 tháng để đánh giá đáp ứng điều trị.

#### 2.2.2. Cách đánh giá đáp ứng điều trị:

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới (WHO).

Đáp ứng hoàn toàn: khối u và hạch tan hoàn toàn ít nhất kéo dài trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.

Đáp ứng một phần: giảm  $\geq 50\%$  kích thước lớn nhất của tất cả các tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần. Khi có nhiều hơn 3 tổn thương thì có thể đánh giá dựa vào tổn thương đại diện.

Bệnh không thay đổi: khi kích thước của các tổn thương giảm đi dưới 50% hoặc tăng lên không quá 25%.

Bệnh tiến triển: tăng kích thước của các tổn thương  $> 25\%$  hoặc xuất hiện bất kỳ một tổn thương mới nào.

**2.2.3. Xử lý số liệu:** Phần mềm tin học SPSS 20.0

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

+ Đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện và được hướng dẫn và giải thích đầy đủ.

+ Thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ bí mật.

+ Mục đích của nghiên cứu nhằm nâng cao chất lượng chẩn đoán điều trị.

+ Thiết kế nghiên cứu dựa trên cơ sở khoa học chứng cứ, thu thập số liệu trung thực dựa trên các dữ liệu thực tế, không sao chép, tạo dựng số liệu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tỷ lệ tuổi

**Bảng 1. Phân chia nhóm tuổi**

| Nhóm tuổi | Số BN | Tỷ lệ % |
|-----------|-------|---------|
| 21-30     | 7     | 17,9    |
| 31-40     | 7     | 17,9    |
| 41-50     | 8     | 20,5    |
| 51-60     | 12    | 30,8    |
| 61-70     | 4     | 10,3    |
| >70       | 1     | 2,6     |
| Tổng      | 39    | 100     |

**Nhận xét:** Nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 51 đến 60 tuổi.

### 3.2. Lý do vào viện

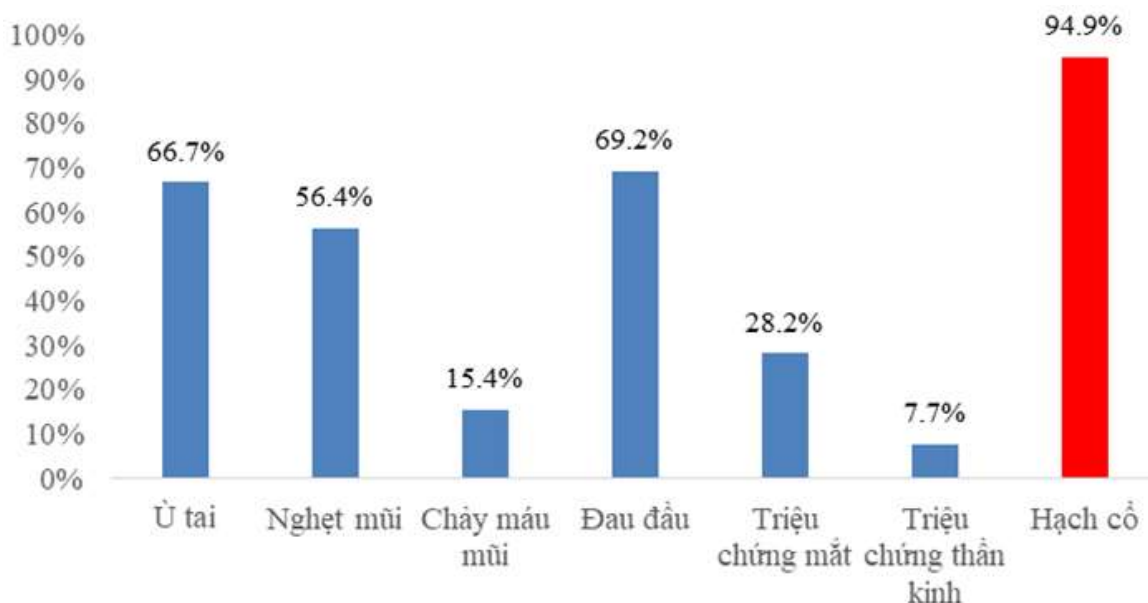
**Bảng 2. Lý do vào viện**

| Triệu chứng | Số BN | Tỷ lệ % |
|-------------|-------|---------|
| Hạch cổ     | 24    | 61,5    |
| Ù tai       | 9     | 23,1    |
| Đau đầu     | 8     | 20,5    |
| Nghẹt mũi   | 10    | 25,6    |

|              |    |      |
|--------------|----|------|
| Chảy máu mũi | 3  | 7,7  |
| Tổng         | 39 | 100% |

**Nhận xét:** Lý do hàng đầu khiến bệnh nhân phải vào viện là phát hiện ra hạch cổ (chiếm 61,5%).

### 3.3. Triệu chứng lâm sàng



**Biểu đồ 1. Tần suất các triệu chứng lâm sàng**

**Nhận xét:** Hạch cổ là triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất gặp ở hầu hết bệnh nhân ung thư vòm trong nghiên cứu (chiếm 94,9%).

### 3.4. Giải phẫu bệnh

100% là carcinoma không sừng hóa

### 3.5. Giai đoạn T, N, M

**Bảng 3. Tỷ lệ giai đoạn T, N, M**

| Giai đoạn | Số BN | Tỷ lệ % |
|-----------|-------|---------|
| T         | T1    | 4       |
|           | T2    | 15      |
|           | T3    | 11      |
|           | T4    | 9       |
| N         | N0    | 2       |
|           | N1    | 12      |
|           | N2    | 16      |

|      |    |    |      |
|------|----|----|------|
| M    | N3 | 9  | 23,1 |
|      | M0 | 38 | 97,4 |
|      | M1 | 1  | 2,6  |
| Tổng |    | 39 | 100  |

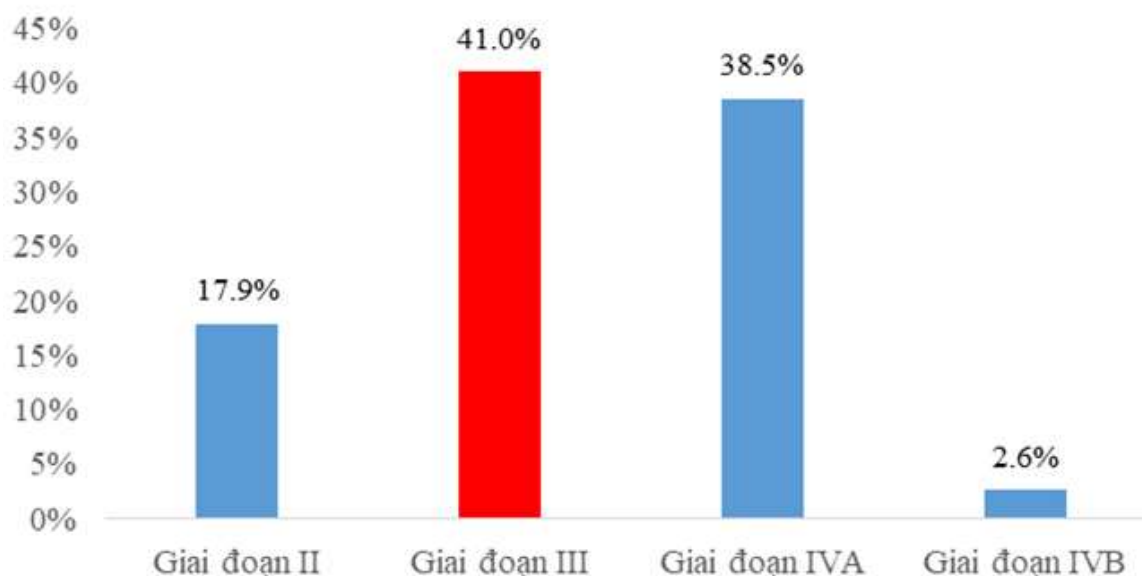
### Nhận xét:

- Tỷ lệ bướu ở giai đoạn T2 và T3 chiếm đa số trong mẫu nghiên cứu, cụ thể tỷ lệ T1 : T2 : T3 : T4 lần lượt là 10,3% : 38,5% : 28,2% : 23,1%.

- Tỷ lệ hạch ở giai đoạn N2 và N1 chiếm đa số, cụ thể tỷ lệ N0 : N1 : N2 : N3 lần lượt là 5,1% : 30,8% : 41% : 23,1%.

- Phần lớn bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu chưa có di căn xa, chiếm 97,4%.

### 3.6. Giai đoạn bệnh



**Biểu đồ 2. Tần suất giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:** Tại thời điểm chẩn đoán, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn III và IVA, chiếm 41%, 38,5% theo thứ tự.

### 3.7. Phương pháp điều trị

Phác đồ điều trị

**Bảng 4. Tỷ lệ các phương pháp điều trị**

| Phương pháp điều trị | Số BN | Tỷ lệ % |
|----------------------|-------|---------|
| HXT đồng thời        | 30    | 76,9    |
| HT dẫn đầu + HXTĐT   | 5     | 12,8    |

|                   |    |     |
|-------------------|----|-----|
| Xạ trị đơn thuần  | 2  | 5,1 |
| HXTĐT + HT hỗ trợ | 2  | 5,1 |
| Tổng số           | 39 | 100 |

**Nhận xét:** Đa số bệnh nhân UTVH trong nghiên cứu này được chỉ định điều trị HXTĐT triệt để chiếm 76,9%.

### 3.8. Kết quả điều trị

**Tỷ lệ đáp ứng trên hạch cổ và trên bướu**

**Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng trên hạch cổ và trên bướu**

|                   | Đáp ứng trên hạch cổ |         | Đáp ứng trên bướu |         |
|-------------------|----------------------|---------|-------------------|---------|
|                   | Số BN                | Tỷ lệ % | Số BN             | Tỷ lệ % |
| Đáp ứng hoàn toàn | 31                   | 79,5    | 30                | 76,9    |
| Đáp ứng một phần  | 8                    | 20,5    | 9                 | 23,1    |
| Bệnh ổn định      | 0                    | 0       | 0                 | 0       |
| Bệnh tiến triển   | 0                    | 0       | 0                 | 0       |
| Tổng số           | 39                   | 100     | 39                | 100     |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở hạch cổ là 31/39 bệnh nhân chiếm 79,5%. Tỷ lệ đáp ứng một phần ở hạch cổ là 8/39 bệnh nhân chiếm 20,5%.

Tỷ lệ u vòm tan hoàn toàn chiếm tỷ lệ 76,9%; có 9 trường hợp còn u sau điều trị chiếm tỷ lệ 23,1%.

**Tỷ lệ đáp ứng theo RESIST**

**Bảng 6. Tỷ lệ đáp ứng điều trị**

|                   | Số BN | Tỷ lệ % |
|-------------------|-------|---------|
| Đáp ứng hoàn toàn | 25    | 64,1    |
| Đáp ứng 1 phần    | 11    | 28,2    |
| Bệnh ổn định      | 0     | 0       |
| Bệnh tiến triển   | 3     | 7,7     |
| Tổng số           | 39    | 100     |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị chiếm 64,1%; tỷ lệ bệnh tiến triển chiếm một tỷ lệ nhỏ 7,7%; không có trường hợp nào có kết quả điều trị là bệnh ổn định.

#### IV. BÀN LUẬN

**Tuổi:** Trong nghiên cứu này, UTVH gặp từ 21-74 tuổi, tỷ lệ gặp cao nhất ở lứa tuổi 51-60. Theo Jin - Ching Lin và cs, nghiên cứu trên 152 bệnh nhân, nhận thấy tuổi mắc UTVH từ 23-84 tuổi [6]. Nghiên cứu của Lê Chính Đại công bố UTVMH có thể gặp ở mọi lứa tuổi, đỉnh cao ở khoảng tuổi 40-49 (chiếm 33,4%) [5].

**Thời gian đến bệnh viện:** Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, thời gian khởi bệnh 3 tháng và 2 tháng là thời điểm nhiều bệnh nhân phải nhập viện nhất chiếm lần lượt 25,6% và 20,5%. Theo Lê Chính Đại (2007), bệnh nhân đến bệnh viện trong khoảng dưới 3 tháng đầu là nhiều nhất chiếm 34,64% [5].

**Lý do vào viện:** Lý do vào viện hàng đầu là hạch cổ (61,5%), tiếp theo là triệu chứng nghẹt mũi và ù tai với tỷ lệ 25,6 % và 23,1%. Nghiên cứu của Stanley và Fong, tỷ lệ hạch cổ trong UTVH chiếm 50 – 70% [7]. Kết quả của Lê Chính Đại, dấu hiệu đầu tiên và cũng là lý do khiến bệnh nhân đến khám bệnh là

xuất hiện hạch cổ chiếm 56,17%; ù tai 10,76%; triệu chứng mũi 9,19% [5].

**Triệu chứng lâm sàng:** Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có di căn hạch cổ là phổ biến nhất chiếm 94,9%. Theo Lê Chính Đại, sự thường gặp của các triệu chứng cơ năng nổi hạch cổ là thường gặp nhất, chiếm 90,81% [5].

**Giải phẫu bệnh:** Thê giải phẫu bệnh carcinoma không sừng hóa thê không biệt hóa là đặc trưng của các nước Đông Á, Đông Nam Á bao gồm nam Trung Quốc, Hồng Kông, Đài Loan, Việt Nam, Singapore... chiếm đến 95% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 39 bệnh nhân đều có giải phẫu bệnh là Carcinoma không sừng hóa.

**Giai đoạn lâm sàng:** Đặc điểm mức độ xâm lấn bướu tại chỗ và di căn hạch vùng trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với diễn tiến tự nhiên của bệnh nhân UTVH có mô bệnh học Carcinoma không sừng hóa loại không biệt hóa là xâm lấn tại chỗ và tại vùng (hạch cổ) và di căn xa (đường máu).

**Đặc điểm điều trị:** Đa số bệnh nhân UTVH trong nghiên cứu này được chỉ định điều trị HXTĐT triệt để chiếm 76,9%. Bởi đây là phác đồ chuẩn đối với bệnh nhân UTVH giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng. Các nghiên cứu phase 3 ngẫu nhiên đa trung tâm cho thấy phác đồ HXTĐT + HT bổ trợ và Hóa trị dẫn đầu + HXTĐT cải thiện sống còn không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ so với HXTĐT, đặc biệt đối với những bệnh nhân UTVH có các yếu tố nguy cơ cao như: T3-4 + N2 hoặc bất kỳ T + N3, EBV-DNA trước điều trị > 20000 copies/ml, thê tích u

nguyên phát ban đầu > 30cm<sup>2</sup>, mức độ tập trung FDG tại u nguyên phát trên PET/CT SUVmax > 10, di căn nhiều hạch cổ và bất kỳ hạch nào > 4cm [3],[4]. Đây là những phác đồ hứa hẹn cải thiện hiệu quả điều trị đối với bệnh nhân UTVH giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng.

#### **Kết quả điều trị:**

Đặc điểm đáp ứng của hạch cổ: Theo Lê Chính Đại tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở hạch cổ chiếm 81,75%, trong đó đáp ứng hoàn toàn với hạch N1,N2, N4 theo thứ tự là 100%, 81,13% và 61,76% [5]. Anthony TC và cs, công bố 99% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng [1]. Trong nghiên cứu này 79,5% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một chiếm tỉ lệ 20,5%.

Đặc điểm đáp ứng bướu nguyên phát: Theo Lê Chính Đại u nguyên phát ở giai đoạn T0, T1 đáp ứng hoàn toàn đạt gần 100%, ở giai đoạn T2, tỷ lệ này đã giảm đáng kể (79,63%) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ u vòm tan hoàn toàn chiếm tỉ lệ 76,9%; có 9 trường hợp còn u sau điều trị chiếm tỉ lệ 23,1%.

Đặc điểm đáp ứng theo RECIST: Theo Lê Chính Đại, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn theo 3 nhóm điều trị xạ trị đơn thuần, HXTĐT và hóa chất tân bổ trợ lần lượt là 88,06%; 90,39%; 90% [5]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị chiếm 64,1%; tỉ lệ đáp ứng một phần chiếm 28,2%; chỉ có một tỷ lệ nhỏ bệnh tiến triển chiếm 7,7%, cụ thể 1 bệnh nhân tiến triển di căn hạch trung thất và phổi, 1 bệnh nhân tiến triển di căn

gan và hạch ổ bụng, 1 bệnh nhân tiến triển di căn hạch trung thất. Nhìn chung, tỉ lệ đáp ứng với điều trị cao, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm cao hơn, phù hợp với đặc điểm của UTVH thể không biệt hóa là đáp ứng tốt với điều trị.

#### **V. KẾT LUẬN**

UTVH là bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, 3 tháng sau khi xuất hiện triệu chứng là thời điểm nhiều bệnh nhân phải nhập viện nhất (25,6%). Lý do khiến bệnh nhân đến viện chủ yếu là hạch cổ (61,5%). Triệu chứng lâm sàng hạch cổ biểu hiện hầu hết bệnh nhân UTVH chiếm 94,9%. 100% trong mẫu nghiên cứu có giải phẫu bệnh là carcinoma không sừng hóa. Tỉ lệ giai đoạn bướu nguyên phát T1, T2, T3, T4 lần lượt là 10,3%, 38,5%, 28,2%, 23,1%. Tỷ lệ giai đoạn hạch cổ N0, N1, N2, N3 lần lượt là 5,1%, 30,8%, 41%, 23,1%. Phần lớn bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu chưa có di căn xa, chiếm 97,4%. Tại thời điểm chẩn đoán, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn III và IVA chiếm 41%, 38,5% theo thứ tự. Về phương pháp điều trị, tỷ lệ bệnh nhân UTVH được chỉ định điều trị HXTĐT triệt để chiếm 76,9%. Xét kết quả điều trị trên bướu nguyên phát, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần là 76,9%, 23,1% theo thứ tự. Xét kết quả điều trị trên hạch cổ, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần lần lượt là 79,5% và 20,5%. Xét kết quả điều trị theo tiêu chuẩn RESIST, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 64,1%, đáp ứng một phần là 28,2%, bệnh tiến triển là 7,7%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anthony TC Chan, YM Dennis Lo, Benny Zee, et al** (2002), Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, 94(21), 1614-1619.
2. **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.
3. **Jingjing Miao, Lin Wang, Sze Huey Tan, et al** (2021), Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial, Wolters Kluwer Health.
4. **Laureen Ribassin-Majed, Sophie Marguet, Anne WM Lee, et al** (2016), What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis.
5. **Lê Chính Đại** (2007), Nghiên cứu điều trị phối hợp hóa-xạ trị và xạ trị đơn thuần bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III,IV(Mo), Luận án Tiến Sĩ Y học Đại học Y Hà Nội.
6. **Lin. J. C, Wang. W. Y, Liang. W. M, et al** (2007), Long-term prognostic effects of plasma epstein-barr virus DNA by minor groove binder-probe real-time quantitative PCR on nasopharyngeal carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 68(5), 1342-8.
7. **Stanley REFong KW** (1997), Clinical presentation and diagnosis Armuar, Pte Ltd Singapor 1997.
8. **Vũ Triệu Ancs** (1984), Một vài khía cạnh trong ung thư vòm họng ở Việt Nam, Y học thực hành 4(252), tr13.
9. **Yu-Pei Chen, Anthony TC Chanet al** (2019), Nasopharyngeal carcinoma, 394(10192), 64-80.



## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ XẠ TRỊ KẾT HỢP CETUXIMAB TRONG ĐIỀU TRỊ TRIỆT ĐỂ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAI VÙNG ĐẦU CỔ GIAI ĐOẠN III-IVB

Phạm Thành Luân<sup>1</sup>, Phạm Viết Hoạt<sup>1</sup>, Vũ Văn Bắc<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả của phác đồ: tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống còn toàn bộ, thời gian sống không bệnh tiến triển.

**Đối tượng và phương pháp:** BN carcinoma gai vùng đầu cổ giai đoạn III đến IVB được xạ trị kết hợp Cetuximab từ năm 2016 đến năm 2022 tại BV Quân y 175 với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ phù hợp. Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

**Kết quả:** Thu nhận 74 BN với đặc điểm: tuổi trung bình  $68,4 \pm 15,1$ ; 93,2% là nam; 91,9% có bệnh kết hợp; 85,1% có PS1; vị trí bướu khoang miệng 17,6%, khẩu hầu 32,4%, hạ họng 17,6%, thanh quản 24,3%, hốc mũi 8,1%; giai đoạn IV 70,2%; liều xạ BED chủ yếu là 70Gy (86,5%); kỹ thuật xạ 3D (46,0%), IMRT (54,0%); tỷ lệ tuân thủ cetuximab 91,9%; độc tính độ 3 trở lên gồm viêm da 37,8%, viêm niêm mạc 58,1%, rash da 12,1%. Kết quả: thời gian theo dõi trung bình 45,4 tháng, đáp ứng điều trị CR (57,0%), PR (22,0%), PD (21,0%); trung vị PFS 30,0 tháng (95%CI: 25,0-34,0), trung vị OS 48,0 tháng (95%CI: 46,0-54,0).

**Kết luận:** Phác đồ Xạ trị + cetuximab có hiệu quả cao, dung nạp tốt có thể áp dụng trong điều trị ung thư tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn

III-IVB không phẫu thuật đặc biệt là nhóm BN lớn tuổi và có bệnh lý kết hợp.

**Từ khóa:** Ung thư vùng đầu cổ, Hóa xạ đồng thời, Cetuximab.

### SUMMARY

#### RESULTS OF RADIATION PLUS CETUXIMAB IN DEFINITIVE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN STAGE III-IVB HEAD AND NECK CANCER

**Objectives:** To evaluate the effectiveness of the regimen: response rate, overall survival time, progression-free survival time.

**Subjects and methods:** Patients with stage III to IVB H&N SCC received cetuximab combined radiotherapy from 2016 to 2022 at Military Hospital 175 with appropriate inclusion and exclusion criteria. Descriptive, retrospective study.

**Results:** 74 patients were recruited with the following characteristics: mean age  $68,4 \pm 15,1$ ; 93,2% are male; 91,9% had co-morbidities; 85,1% have PS1; tumor position in the oral cavity 17,6%, oropharynx 32,4%, hypopharynx 17,6%, larynx 24,3%, nasal cavity 8,1%; stage IV 70,2%; BED radiation dose is mainly 70Gy (86,5%); 3D radiation techniques (46,0%), IMRT (54,0%); compliance rate with cetuximab 91,9%; toxicity grade 3 or more including dermatitis 37,8%, mucositis 58,1%, skin rash 12,1%. Average follow-up time 45,4 months, response to treatment CR (57,0%), PR (22,0%), PD (21,0%);

<sup>1</sup>Khoa xạ trị, Viện Ung bướu và YHHN, BV Quân y 175

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thành Luân

Email: dr.phamthanhluan@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/2/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/2/2023

Ngày duyệt bài: 31/3/2023

median PFS 30,0 months (95% CI: 6,0-60,0), median OS 48,0 months (95% CI: 12,2-68,3).

**Conclusion:** Radiotherapy + cetuximab regimen is highly effective, well tolerated, and can be applied in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma, stage III-IVB, without surgery, especially in the elderly and comorbidity diseased group.

**Keywords:** Head and neck cancer, Concurrent chemoradiotherapy, Cetuximab.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ là một nhóm bệnh lý ác tính của các cơ quan vùng đầu cổ có đặc điểm chung là xuất phát từ lớp biểu mô của đường hô hấp - tiêu hóa trên. Nếu tính chung tổng các ung thư này theo GLOBOCAN sẽ chiếm tỷ lệ cao, thuộc nhóm 10 loại ung thư phổ biến nhất [11]. Điều trị ung thư đầu cổ thường là diễn hình của việc phối hợp đa mô thức phụ thuộc chủ yếu vào giai đoạn của bệnh, với giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn bướu T3,4 và/hoặc có di căn hạch vùng), thì bên cạnh phẫu thuật là lựa chọn đầu tiên thì hóa xạ trị đồng thời triệt để cũng là một lựa chọn hàng đầu đặc biệt khi việc phẫu thuật vừa đảm bảo triệt để về ung thư học vừa bảo tồn chức năng là không khả thi [1], [2], [4], [7], [8]. Cho đến nay, trong các phác đồ hóa xạ trị đồng thời, phác đồ xạ trị kết hợp với Cisplatin liều cao (100mg/m<sup>2</sup> da mỗi 3 tuần) được nhiều hướng dẫn quốc tế khuyến cáo với mức chứng cứ cao nhất [7],[8]. Tuy vậy, với các hóa chất độc tế bào, độc tính và khả năng dung nạp của BN là một yếu tố cần quan tâm để quyết định lựa chọn, nhiều BN có thể trạng và chức năng cơ quan không phù hợp dẫn đến rất khó khăn trong cân nhắc lựa chọn các phác đồ hóa trị có platinum, khi đó

phác đồ xạ trị kết hợp Cetuximab là một lựa chọn điều trị cho nhiều BN [9],[10].

Cetuximab là kháng thể đơn dòng gắn vào thụ thể tăng trưởng biểu bì (EGFR), trên 95% các bướu carcinoma tế bào gai vùng đầu cổ có sự tăng bộc lộ thụ thể này. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về phác đồ xạ trị kết hợp Cetuximab trong ung thư đầu cổ và chứng minh được lợi ích của phác đồ, từ đó phác đồ này đã được chấp nhận trong nhiều hướng dẫn quốc tế [5]. Ở Việt Nam chúng tôi mới thấy một NC được công bố với cỡ mẫu nhỏ và với thời gian theo dõi ngắn đánh giá về hiệu quả của phác đồ trên. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên một cỡ mẫu phù hợp và thời gian theo dõi đủ dài với 2 mục tiêu sau:

- *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ điều trị.*
- *Đánh giá sống còn của BN nghiên cứu: OS và PFS*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các BN carcinoma gai vùng đầu cổ giai đoạn III đến IVB được điều trị triệt để bằng phác đồ xạ trị + Cetuximab từ năm 2016 đến năm 2022 tại Viện Ung bướu và Y học hạt nhân – BV Quân y 175.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu (n=74)

#### 3.1.1. Đặc điểm dịch tễ và bệnh lý BN nghiên cứu

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 68,4±15, BN nhỏ tuổi nhất là 50 và lớn

nhất là 87 tuổi. Phân bố tuổi nhiều nhất là nhóm  $\geq 70$  tuổi (47,2%).

Giới tính BN chủ yếu là nam (93,2%).

Đa số các bệnh nhân có bệnh kèm theo (91,9%): suy thận (12,2%), tăng huyết áp (41,9%), đái tháo đường (29,7%), di chứng

đột quỵ não (8,1%).

Có 100% BN chỉ số hoạt động cơ thể PS1 (85,1%) và PS2 (14,9%).

Vị trí bướu gồm 05 vùng: Khoang miệng (17,6%), khẩu hầu (32,4%), hạ họng (17,6%) và hốc mũi (8,1%).

**Bảng 1: Đặc điểm bệnh lý BN nghiên cứu**

| Đặc điểm   |              | Số lượng    | Tỷ lệ %              | Tổng |
|------------|--------------|-------------|----------------------|------|
| Xếp loại T | T1,2/ T3/ T4 | 17/43/14    | 23,0/58,1/18,9       | 100% |
| Xếp loại N | N0/N1/N2/N3  | 09/22/21/22 | 12,2 /29,7/28,4/29,7 | 100% |
| Giai đoạn  | III/IVA/IVB  | 22 /24/28   | 29,7 /32,4/37,8      | 100% |

### 3.1.2. Đặc điểm về điều trị

Liều xạ và phân liều xạ được lựa chọn là 69,96Gy/33Fx (44,6%) và 70Gy/35Fx (41,9%). Liều 66Gy/33Fx (4,1%) và 60Gy/20Fx (9,5%).

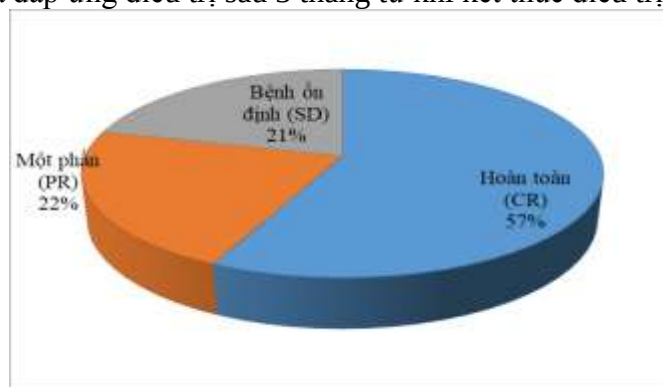
**Bảng 2: Đặc điểm điều trị bệnh nhân nghiên cứu**

| Đặc điểm      |                 | Số lượng    | Tỷ lệ             | Tổng |
|---------------|-----------------|-------------|-------------------|------|
| Kỹ thuật xạ   | 3D-CRT/FIF/IMRT | 17/17/40    | 23,0/23,0/54,0    | 100% |
| Cetuximab     | 6/7/8 (tuần)    | 06/08/60    | 8,1/10,8/81,1     | 100% |
| Viêm da       | Độ 1/2/3/4      | 00/46/26/02 | 0,0/62,2/35,1/2,7 | 100% |
| Viêm niêm mạc | Độ 1/2/3/4      | 00/31/36/07 | 0,0/41,9/48,6/9,5 | 100% |
| Rash da       | Độ 1/2/3/4      | 00/65/07/02 | 0,0/87,9/9,5/2,6  | 100% |

## 3.2. Kết quả điều trị

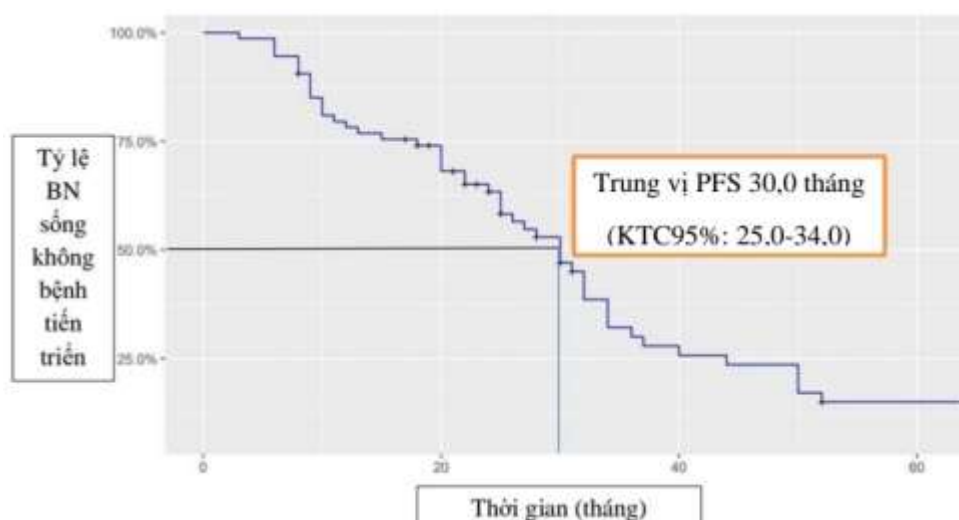
### 3.2.1. Đáp ứng điều trị

BN được đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 tháng từ khi kết thúc điều trị.



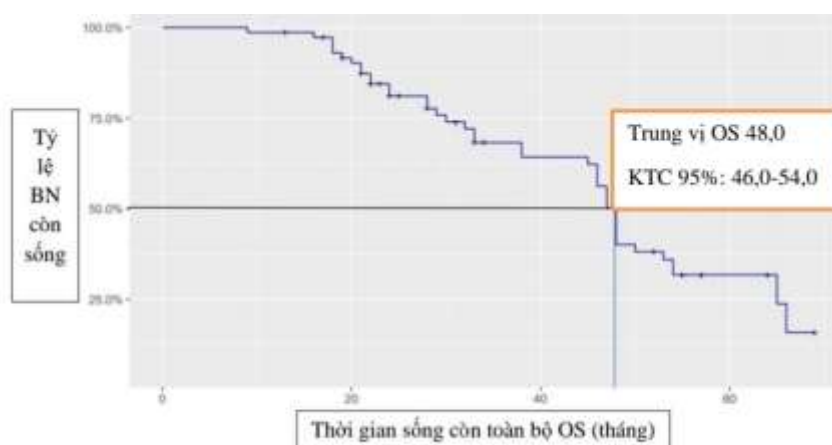
**Biểu đồ 1: Biểu đồ tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ điều trị**

### 3.2.2. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển



**Biểu đồ 2: Biểu đồ biểu diễn thời gian sống còn không bệnh tiến triển**

### 3.2.3. Thời gian sống còn toàn bộ



**Biểu đồ 3: Biểu đồ biểu diễn thời gian sống còn toàn bộ OS**

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm dịch tễ, bệnh lý và điều trị của nhóm BN nghiên cứu

Tuổi trung bình BN trong NC là  $68,4 \pm 15$ , cao hơn đáng kể so với NC của tác giả Lâm Đức Hoàng và CS [2] là 60,0, của Bonner [5] là 56,0 ở nhóm dùng cetuximab. Trong các yếu tố tiên lượng và chỉ định điều trị triệt để của BN ung thư đầu cổ thì tuổi chính là một trong các yếu tố cần quan tâm, đặc biệt khi sử dụng phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao (phác đồ tiêu chuẩn trong

hóa xạ đồng thời triệt để ung thư đầu cổ không phẫu thuật được). Nhiều khuyến cáo đã chỉ ra nhóm BN không phù hợp sử dụng cisplatin liều cao ( $100\text{mg}/\text{m}^2$  da mỗi 3 tuần trong thời gian xạ trị) trong đó có những bệnh nhân trên 70 tuổi, đặc biệt khi có bệnh kèm theo [10].

Trong NC có 14,9% BN có chỉ số hoạt động cơ thể PS=2, và có đến 91,9% BN có bệnh lý kết hợp kèm theo (THA, suy thận, ĐQN cũ, ĐTĐ), cũng giống như tuổi trung bình, điều này cũng phù hợp với các cân

nhắc khi lựa chọn cetuximab thay thế cho hóa chất độc tế bào cho các nhóm BN có bệnh lý kết hợp và chỉ số hoạt động cơ thể thấp [7], [8],[10].

NC này chúng tôi chỉ thu nhận các BN giai đoạn III, IVA, IVB, đây là những giai đoạn việc chỉ định phẫu thuật hạn chế hơn so với các giai đoạn I/II, chỉ định HXĐT có xu hướng được lựa chọn nhiều hơn do hiệu quả cao và khả thi hơn, đặc biệt là khả năng bảo tồn được cơ quan cao hơn đáng kể [1], [2], [7], [8]. NC này có phần lớn BN (70,2%) ở giai đoạn IV (IVA và IVB) tương đồng với NC của Bonner [5] là 74,0% và của tác giả Nguyễn Thị Thái Hòa [3] là 83,7%.

Liều và phân liều xạ trị được chỉ định nhiều nhất là 69,96Gy/33 phân liều (44,6%) và 70Gy/35 phân liều, liều này là phù hợp với các khuyến cáo quốc tế về xạ trị, tổng liều xạ trị triệt để cho các bệnh lý ung thư đầu cổ thường là 66-70Gy [7], [8].

Về sự tuân thủ số chu kì điều trị cetuximab, có 91,9% BN tuân thủ liều chỉ định, chỉ có 8,1% (6 BN) chỉ điều trị được 6 chu kì. NC này của chúng tôi tuổi trung bình của BN lớn hơn và nhóm BN có bệnh lý kết hợp nhiều hơn, nhưng sự tuân thủ điều trị cũng tương tự như NC của Bonner (90%) [5].

Đánh giá về tổn thương niêm mạc do xạ trị (chủ yếu là đánh giá tại khoang miệng) tỷ lệ tổn thương từ độ 3 trở lên là 58,1%, trong đó có 9,5% BN độ 4 cần phải điều trị dài ngày (thời gian chăm sóc sau xạ trị từ 12-18 ngày). Kết quả tương tự với nghiên cứu của Bonner [5] với 56% ở nhóm xạ trị kết hợp cetuximab và 52% ở nhóm chỉ xạ trị đơn thuần ( $p=0,44$ ), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê chứng tỏ việc kết hợp cetuximab không làm trầm trọng thêm độc tính niêm mạc.

Về độc tính da do xạ trị, tổn thương da từ độ 3 + 4 chiếm 37,8%, kết quả này cao hơn đáng kể khi so với NC của Bonner [5] với 23% ở nhóm xạ trị kết hợp cetuximab. Nguyên nhân có thể do trong NC của chúng tôi tỷ lệ BN được sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT và 3D-FIF khá cao (46%), tại sơ sở điều trị của chúng tôi mới chỉ áp dụng kỹ thuật xạ trị IMRT từ năm 2018. Kỹ thuật xạ trị hiện đại (IMRT, VMAT, Proton,...) đã được đưa vào sử dụng và khuyến cáo điều trị cho BN ung thư đầu cổ ngoài việc làm tăng hiệu quả điều trị còn giúp giảm đáng kể tình trạng tổn thương da.

Về tình trạng rash da do cetuximab, tỷ lệ BN bị rash độ 3 và 4 chiếm 12,1%, có thấp hơn nhóm dùng cetuximab trong NC của Bonner (17%) [5]. Việc điều trị độc tính da và rash là đồng thời với điều trị viêm niêm mạc, thường ít nặng nề hơn và sẽ hồi phục trước viêm niêm mạc.

## 4.2. Kết quả điều trị

### 4.2.1. Đáp ứng điều trị (response)

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79% (hoàn toàn 57,0% và một phần là 22%), thời gian đánh giá của chúng tôi là sau 3 tháng kể từ khi kết thúc điều trị. Tỷ lệ này cao hơn so với NC của Lâm Đức Hoàng (tỷ lệ đáp ứng của phác đồ là 55,6%, không đáp ứng 33,3%, không rõ 11,1%) [2], tuy nhiên nghiên cứu của tác giả trên có cỡ mẫu nhỏ ( $n=18$ ). Kết quả này của tương đồng với NC Bonner [5] tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm xạ trị kết hợp cetuximab là 74,0% so với 64,0 % ở nhóm chỉ xạ trị ( $Odds=0,57$ ;  $p=0,02$ ). NC của Nguyễn Thị Thái Hòa [3] tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 90,6% (hoàn toàn 58,1%) tuy nhiên trong NC này dùng xạ trị + hóa chất + Nimotuzumab (một kháng thể đơn dòng có cơ chế tác dụng giống cetuximab), NC của chúng tôi phác đồ điều trị không kết hợp hóa trị.

#### 4.2.2. Thời gian sống còn

##### \* Sống còn không bệnh tiến triển (PFS- Progression- free survival)

Trung vị PFS trong NC sau 45,4 tháng theo dõi là 30,0 tháng (95%CI: 25,0-34,0) cao hơn nhiều so với NC của Bonner [5], trung vị PFS ở nhóm được điều trị kết hợp cetuximab là 17,1 tháng (và 12,4 tháng ở nhóm chỉ xạ trị đơn thuần HR 0,70; p=0,006).

Tỷ lệ BN sống không bệnh tiến triển sau 24 tháng trong NC này là 54,0%, cao hơn so với nhiều NC của các tác giả khác: Nguyễn Thị Thái Hòa (nhóm hóa xạ kết hợp nimotuzumab là 37,4%)[3]; NC của Bonner [5] nhóm xạ trị+cetuximab là 46,0%; Patil [9] PFS 2 năm ở nhóm xạ trị + docetaxel (HR=0,673; p= 0,002).

##### \* Sống còn toàn bộ (OS – Overall survival)

Trung vị OS trong NC này là 48,0 tháng (95%CI: 46,0-54,0), tương đồng với NC của Bonner (RCT, phase 3, cập nhật theo dõi 5 năm), trung vị OS nhóm BN điều trị bằng xạ trị + cetuximab (giống NC của chúng tôi) là 49,0 tháng so với 29,3 tháng ở nhóm chỉ xạ trị (HR=0,73; p=0,018) [5], [6].

OS trung vị NC của chúng tôi cao hơn của Lâm Đức Hoàng là 19,7 tháng (xạ trị+cetuximab) [2], Nguyễn Thị Thái Hòa 20,0 tháng (HXĐT+nimotuzumab) [3], Patil 25,5 tháng (ở nhóm xạ trị+ docetaxel) [9]; tuy nhiên thời gian theo dõi trung bình của cả 3 NC trên đều ngắn hơn NC của chúng tôi.

Tỷ lệ BN còn sống tại thời điểm 36 tháng trong NC của chúng tôi là 61,0%, cao hơn so với NC của Bonner [5] (55,0% ở nhóm xạ trị + cetuximab), tuy nhiên NC của tác giả đã cập nhật tỷ lệ OS 5 năm là 45,6% [6], NC của chúng tôi chưa tính được tỷ lệ này do thời gian theo dõi ngắn hơn.

Ngoài ra, trong NC của Bonner ở nhóm được xạ trị+cetuximab, OS được cải thiện đáng kể ở những BN bị rash ít nhất độ 2 so với những bệnh nhân không bị rash da hoặc rash độ 1 (HR=0,49; p=0,002) [6]. Trong NC của chúng tôi sự khác biệt cũng có ý nghĩa giữa nhóm có rash độ 2 trở lên với nhóm độ 1 + độ 0 với HR=0,53; 95%CI: 0,27-1,0; p=0,05). Tương tự OS ở các BN giai đoạn III cao hơn BN ở giai đoạn IV (HR=0,32; 95%CI: 0,15-0,71; p=0,005).

Khi phân tích tương quan OS với một số yếu tố khác, chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: BN dùng đủ 8 chu kỳ cetuximab hoặc thấp hơn (HR=0,99; 95%CI: 0,39-2,56; p=0,99); BN có độ mô học bướu độ 3 so với độ 1+2 (HR=0,68; 95%CI: 0,34-1,36; p=0,27); BN được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT so với kỹ thuật 3D (HR=0,72; 95%CI: 0,28-1,38; p=0,34).

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ Xạ trị + cetuximab có hiệu quả cao (tỷ lệ đáp ứng chung 79%, PFS trung vị 30,0 tháng, OS trung vị 48,0 tháng), dung nạp tốt, có thể áp dụng trong điều trị ung thư tế bào gai vùng đầu cổ giai đoạn III-IVB không phẫu thuật đặc biệt là nhóm BN lớn tuổi và có bệnh lý kết hợp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ y tế** (2020) Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư. Nhà xuất bản y học, tr.174-184 và tr.198-207.
2. **Lâm Đức Hoàng và cs** (2022) Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư đầu cổ loại tế bào vảy bằng xạ trị ngoài kết hợp thuốc nhắm trúng đích. Tạp chí y học Việt Nam, tập 519, tháng 10- số chuyên đề -2022, tr .31- 40.
3. **Nguyễn Thị Thái Hòa** (2015) Đánh giá kết quả điều trị kết hợp kháng thể đơn dòng

- Nimotuzumab-Hóa xạ trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan tràn tại vùng đầu cổ. Luận án tiến sỹ y học, ĐHY Hà Nội.
4. **Blanchard P, Landais C, Petit C, Zhang Q, Grégoire V, Tobias J, et al** (2016) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Ann Oncol*. 27(Suppl 6): 950O.
  5. **Bonner J A, Harari P M, Giralt J, Azarnia N, et al** (2006) Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, 354 (6): 567-578.
  6. **Bonner J A, Harari P M, Giralt J, Cohen R B, et al** (2010), Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology*, 11 (1): 21-28.
  7. **Keam B, Machiels J P, Kim H R, Licitra L, et al** (2021) Pan-Asian adaptation of the EHNS&#x2013;ESMO&#x2013;ESTRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, *ESMO Open*, 6 (6).
  8. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers V1.** (2023). Available online at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (accessed Jan 30, 2023).
  9. **Patil V M, Noronha V, Menon N S, Laskar S, et al**, (2022) Results of phase 3 randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. *Journal of Clinical Oncology*, 40 (17\_suppl), pp. LBA6003-LBA6003.
  10. **Porceddu S V, Scotté F, Aapro M, Salmio S, et al**, (2020) Treating Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Unsuitable to Receive Cisplatin-Based Therapy. *Frontiers in Oncology*, 9 pp.
  11. **Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, 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.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỚM ĐIỀU TRỊ BƯỚU GIÁP NHÂN LÀNH TÍNH BẰNG SÓNG CAO TẦN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Đặng Nguyên Kha<sup>1</sup>, Hoàng Văn Tùng<sup>1</sup>, Dương Phước Tuấn<sup>1</sup>,  
Hồ Minh Nhật<sup>1</sup>, Nguyễn Vũ Khôi<sup>1</sup>, Hà Thành Danh<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Thân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả sớm điều trị bướu giáp nhân lành tính bằng sóng cao tần tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả 70 trường hợp bướu giáp nhân lành tính được điều trị bằng sóng cao tần tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng trong thời gian từ tháng 1/2019 đến 10/2022.

**Kết quả:** Tuổi trung bình  $35,83 \pm 14,99$  tuổi, thể tích bướu trung bình là  $7,23 \pm 7,58$  mL, tỷ lệ giảm kích thước sau 1, 3, 6, 12 tháng lần lượt là  $55,51 \pm 21,52\%$ ,  $70,21 \pm 16,29\%$ ,  $75,81 \pm 13,79\%$  và  $79,71 \pm 10,61\%$ . Tỷ lệ biến chứng là 4,3%.

**Kết luận:** Điều trị bướu giáp nhân lành tính bằng sóng cao tần là phương pháp điều trị an toàn và có hiệu quả.

**Từ khóa:** Sóng cao tần, bướu giáp nhân lành tính.

**Objective:** To evaluate the early outcomes of benign thyroid nodules treatment by radiofrequency ablation at Da Nang oncology hospital.

**Method:** A retrospective study was conducted on 70 benign thyroid nodules treated by radiofrequency ablation at Da Nang oncology hospital from 1/2019 to 10/2022.

**Result:** The mean age was  $35,83 \pm 14,99$  years. The mean volume was  $7,23 \pm 7,58$  mL. The volume reduction ratio was  $55,51 \pm 21,52\%$ ,  $70,21 \pm 16,29\%$ ,  $75,81 \pm 13,79\%$  and  $79,71 \pm 10,61\%$  at 1, 3, 6, 12 months. The complication rate was 4,3%.

**Conclusion:** Benign thyroid nodules treatment by radiofrequency ablation is a safe and effective technique.

**Keywords:** Radiofrequency ablation, Benign thyroid nodules.

### SUMMARY

#### EVALUATION THE EARLY OUTCOMES OF BENIGN THYROID NODULES TREATMENT BY RADIOFREQUENCY ABLATION AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

<sup>1</sup>Khoa Ung bướu Tổng hợp – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Tùng

SĐT: 0982863643

Email: bshvtung@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp nhân là một vấn đề thường gặp trên lâm sàng, bệnh có tần suất từ 20% đến 76% trong dân số chung [7]. Đa phần bướu giáp nhân là lành tính, tỷ lệ ác tính chỉ gặp trong 7-15% [7]. Các bướu giáp nhân lành tính khi có triệu chứng hoặc kích thước lớn ( $\geq 4$ cm) thì cần phải điều trị [4], [5]. Điều trị nội khoa bằng ức chế TSH hoặc I131 ngày càng ít được sử dụng do hiệu quả kém và nhiều tác dụng phụ [5].

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính cho bệnh lý bướu giáp nhân lành tính. Tuy nhiên phẫu thuật có thể gặp những biến



chứng ảnh hưởng nhiều tới chất lượng cuộc sống của người bệnh như khàn giọng, tê tay chân do suy chức năng tuyến giáp, đặc biệt là vấn đề thẩm mỹ [5]. Gần đây phương pháp phẫu thuật nội soi tuyến giáp được giới thiệu đã khắc phục được điểm yếu của mổ mở là vấn đề thẩm mỹ, tuy nhiên các biến chứng khác vẫn tương đương mổ mở [5].

Điều trị bướu giáp nhân lạnh tính bằng sóng cao tần được giới thiệu lần đầu tại Hàn Quốc với báo cáo đầu tiên của tác giả Young-Son Kim. Với tỷ lệ giảm thể tích khá ấn tượng, biến chứng thấp và không để lại sẹo [4], [7], [9]. Phương pháp này nhanh chóng được sử dụng rộng rãi. Tại Việt Nam đã có nhiều trung tâm sử dụng phương pháp này. Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng triển khai điều trị bướu giáp nhân lạnh tính bằng sóng cao tần từ đầu năm 2019. Tuy nhiên đến hiện tại chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả của phương pháp này. Do vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu:

Đánh giá một số đặc điểm chung của bệnh nhân bướu giáp nhân lạnh tính được điều trị bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

Đánh giá kết quả sớm điều trị bướu giáp nhân lạnh tính bằng sóng cao tần tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 70 trường hợp bướu giáp nhân lạnh tính được điều trị bằng sóng cao tần tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

#### **Tiêu chuẩn chọn bệnh:**

- Bướu giáp nhân lạnh tính: siêu âm lạnh

tính (ACR TI-RADS 1, 2 hoặc 3) và tế bào học lạnh tính (bethesda nhóm II) ít nhất 1 lần.

- Bướu giáp nhân có chỉ định can thiệp: bướu giáp nhân bất kỳ kích thước nào có triệu chứng (tại chỗ, thẩm mỹ, chèn ép khí quản, chèn ép thực quản) hoặc kích thước bướu  $\geq 4\text{cm}$  bất kể có triệu chứng hay không.

- Bướu giáp nhân không có triệu chứng, nhưng tăng kích thước qua 2 lần tái khám (tăng  $\geq 20\%$  ít nhất 2 đường kính).

#### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bướu giáp nhân hai thùy cần can thiệp cả hai thùy, ung thư hay nghi ngờ ung thư trên siêu âm và/ hoặc tế bào học.

- Bướu giáp nhân giáp vôi hóa nhiều, bướu giáp nhân độc, nang đơn thuần chưa được chọc hút trước đó, đang cường giáp hay suy giáp chưa điều trị ổn định.

- Phụ nữ đang mang thai, bệnh nhân tim mạch đang có máy tạo nhịp, khó khăn về mặt kinh tế hay bệnh nhân từ chối điều trị bằng sóng cao tần.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu có theo dõi dọc.

### 2.2.2. Chọn mẫu

Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

### 2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 1/2019 đến tháng 10/2022, tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

## 2.3. Các thông số nghiên cứu và các bước tiến hành

### 2.3.1. Các thông số nghiên cứu và định nghĩa

- Đặc điểm chung: tuổi, giới tính.

- Đặc điểm lâm sàng: triệu chứng cơ năng và thực thể khi thăm khám.

- Đặc điểm cận lâm sàng: siêu âm (vị trí, thể tích và tính chất bướu), chức năng tuyến giáp (T3, FT4 và TSH).

- Kết quả điều trị bướu giáp nhân lạnh tính bằng sóng cao tần: thời gian đốt (phút), biến chứng, thời gian nằm viện (ngày).

- Tái khám: 1, 3, 6 và 12 tháng: siêu âm (tỷ lệ giảm thể tích), chức năng tuyến giáp, biến chứng và tái phát.

- Thể tích bướu được tính theo công thức:  $V = \pi \cdot a \cdot b \cdot c / 6$ , đơn vị mL, trong đó:  $\pi/6$  là hệ số điều chỉnh, a, b, c là đường kính 3 chiều lớn nhất tính bằng cm [7].

- Tính chất bướu trên siêu âm được phân

thành: bướu đặc (thành phần mô đặc  $\geq 80\%$  thể tích), nang (thành phần mô đặc  $< 20\%$  thể tích) và hỗn hợp (thành phần mô đặc chiếm 20-80% thể tích bướu) [10].

- Tái phát được định nghĩa là tăng  $> 50\%$  thể tích so với thể tích nhỏ nhất được ghi nhận [7].

### 2.3.2. Các bước tiến hành

- Các đặc điểm chung trước mổ, trong mổ và sau mổ được ghi nhận qua hồ sơ bệnh án theo mẫu có sẵn.

- Các thông tin tái khám được ghi nhận theo hồ sơ tái khám theo mẫu có sẵn.

- Kỹ thuật điều trị bướu giáp nhân lạnh tính bằng sóng cao tần:



**Hình 1. Một số trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu**

(Máy siêu âm Aloka Prosound Alpha 6, hệ thống đốt giáp CoATherm AK-F200, kim đốt giáp CoATherm)

+ Tư thế: bệnh nhân nằm ngửa, độn gối dưới vai để cổ hơi ngửa, miếng dán điện cực được dán vùng đùi.

+ Tê tại chỗ: Lidocain 2%, tiêm vào: da ngay lỗ vào của kim, quanh bao giáp dưới hướng dẫn của siêu âm, liều tối đa 4,5mg/kg, có thể pha loãng xuống nồng độ 1% nếu dùng liều cao hơn.



**Hình 2. Tê quanh bao tuyến giáp**

+ Rạch da 1-2mm ngay trên vùng eo, rạch da qua hẳn các lớp của da, xuyên kim từ vùng eo giáp vào nhân giáp, chia nhân theo nhiều vùng nhỏ, đốt tinh tiến toàn bộ nhân giáp theo nguyên tắc từ sâu tới nông, từ xa tới gần.



**Hình 3. Đốt nhân thùy trái**

+ Sau thủ thuật bệnh nhân được chuyển về bệnh phòng ngay sau khi xong thủ thuật, có thể ăn uống lại ngay sau đó. Bệnh nhân được xuất viện ngay ngày hôm sau nếu thăm khám không ghi nhận biến chứng nào.

#### **2.4. Xử lý số liệu**

Số liệu được thu thập theo mẫu có sẵn, được xử lý theo phần mềm thống kê y học

SPSS và được trình bày qua các bảng. Các so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p \leq 0,05$ .

#### **2.5. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện để đánh giá kết quả điều trị. Các thông tin được sự đồng ý của bệnh nhân và được giữ bí mật. Nghiên cứu được tiến hành khi đã được hội đồng y đức của bệnh viện thông qua.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu****Bảng 1. Đặc điểm chung**

| Đặc điểm                                    | n (Trung bình) | % (Khoảng) |
|---------------------------------------------|----------------|------------|
| Tuổi                                        | 35,83±14,99    | 12-76      |
| <b>Giới tính</b>                            |                |            |
| Nam                                         | 7              | 10         |
| Nữ                                          | 63             | 90         |
| <b>Vị trí bướu can thiệp</b>                |                |            |
| Thùy phải                                   | 38             | 54,3       |
| Thùy trái                                   | 29             | 41,4       |
| Vùng eo                                     | 3              | 4,3        |
| <b>Triệu chứng lâm sàng</b>                 |                |            |
| Chèn ép                                     | 60             | 85,7       |
| Thảm mỹ                                     | 66             | 94,3       |
| Không                                       | 1              | 1,4        |
| <b>Đặc điểm bướu trên siêu âm</b>           |                |            |
| Thể tích (mL)                               | 7,23 ± 7,58    | 0,13-45,56 |
| Bướu đặc                                    | 22             | 31,7       |
| Nang                                        | 1              | 1,4        |
| Bướu hỗn hợp                                | 47             | 67,1       |
| <b>Chức năng tuyến giáp trước can thiệp</b> |                |            |
| T3                                          | 1,04 ± 0,19    | 0,67-1,8   |
| FT4                                         | 1,06 ± 0,17    | 0,80-1,74  |
| TSH                                         | 1,25 ± 0,79    | 0,30-3,88  |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 35,83±14,99 tuổi, lớn nhất là 76 tuổi và nhỏ nhất là 12 tuổi. Nữ giới chiếm đa số với 90%. Vị trí bướu đại đa số là ở thùy 95,7%, chỉ có 3 trường hợp là bướu ở vùng eo 4,3%. Đại đa số có triệu chứng lâm sàng 98,6%, triệu chứng liên quan đến chèn ép

chiếm 85,7% và liên quan đến thảm mỹ chiếm 94,3%. Thể tích trung bình là 7,23 ± 7,58mL. Bướu chủ yếu là bướu hỗn hợp 67,1%. Tất cả các trường hợp có chức năng tuyến giáp bình thường trước can thiệp.

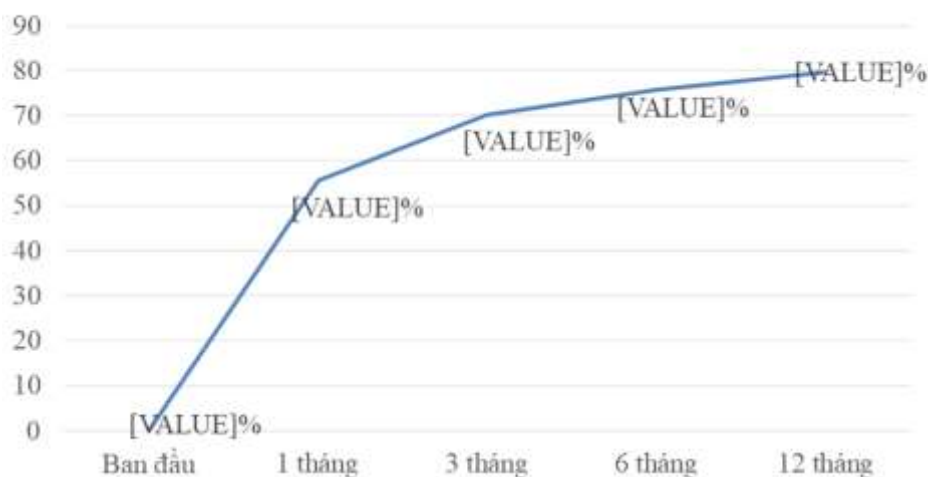
**3.2. Kết quả điều trị bướu giáp nhân bằng sóng cao tần****Bảng 2. Đặc điểm phương pháp điều trị**

| Đặc điểm                   | n (Trung bình) | % (Khoảng) |
|----------------------------|----------------|------------|
| Thời gian đốt (phút)       | 33,7 ± 11,46   | 12-71      |
| Biến chứng trong thủ thuật | 3              | 4,3        |
| Tụ máu                     | 2              | 2,29       |
| Thần kinh                  | 1              | 1,4        |
| Khí quản                   | 0              | 0          |

|                           |           |     |
|---------------------------|-----------|-----|
| Thực quản                 | 0         | 0   |
| Mạch máu                  | 0         | 0   |
| Thời gian nằm viện (ngày) | 1,04±0,20 | 1-2 |

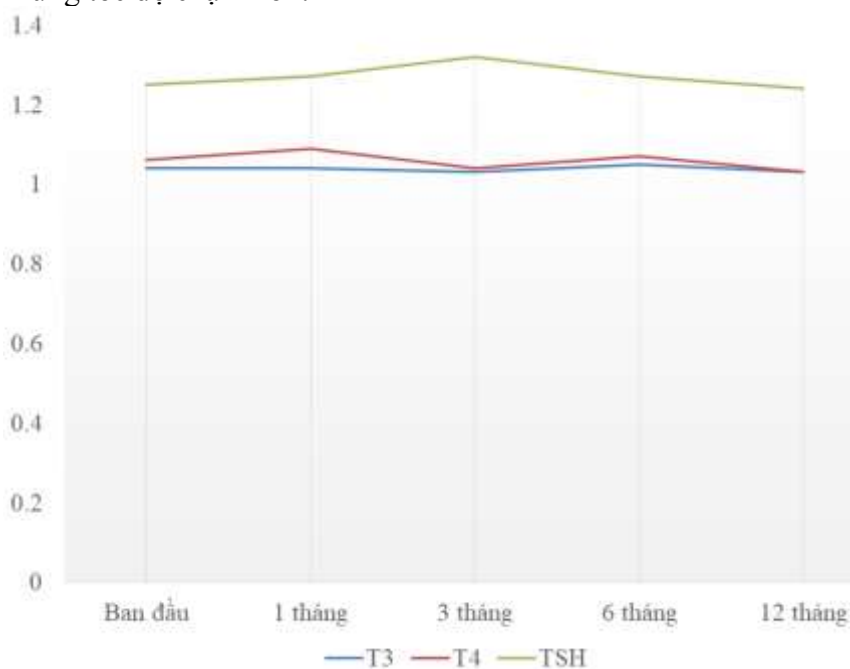
**Nhận xét:** Thời gian đốt trung bình là  $33,7 \pm 11,46$  phút, ngắn nhất là 12 phút dài nhất là 71 phút. Tỷ lệ biến chứng là 4,3%: 2 trường hợp tụ máu và 1 trường hợp tổn thương thần kinh quặt ngược. Thời gian nằm viện trung bình là  $1,04 \pm 0,2$  ngày.

% giảm thể tích



**Biểu đồ 1. Thay đổi thể tích sau đốt giáp**

**Nhận xét:** Sau 1 tháng bướu giảm được 55,51% thể tích ban đầu, đến tháng 12 giảm được 79,71% thể tích ban đầu. Tốc độ giảm thể tích nhiều nhất trong tháng đầu và còn giảm tiếp sau 12 tháng nhưng tốc độ chậm hơn.



**Biểu đồ 2. Chức năng tuyến giáp sau phẫu thuật**

**Nhân xét:** Chức năng tuyến giáp không thay đổi sau thủ thuật. 100% đối tượng có chức năng tuyến giáp trong giới hạn bình thường trong quá trình theo dõi.

**Bảng 3. Một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ giảm thể tích bướu**

| Yếu tố liên quan      | Trung bình | Nhỏ nhất    | Lớn nhất | P     |
|-----------------------|------------|-------------|----------|-------|
| Nhóm tuổi             | <20        | 87,39±1,63  | 86       | 0,047 |
|                       | 20-39      | 80,73±9,87  | 58       |       |
|                       | 40-59      | 75,42±12,48 | 51       |       |
|                       | ≥60        | 0,00±0,00   | 0        |       |
| Giới tính             | Nam        | 71,22±16,83 | 51       | 0,058 |
|                       | Nữ         | 80,70±9,45  | 58       |       |
| Vị trí bướu           | Bên phải   | 78,86±10,64 | 55       | 0,768 |
|                       | Bên trái   | 80,34±12,02 | 51       |       |
|                       | Vùng eo    | 78,21±5,80  | 73       |       |
| Tính chất bướu        | Đặc        | 75,75±11,34 | 55       | 0,022 |
|                       | Nang       | 82,37±0,00  | 82       |       |
|                       | Hỗn hợp    | 82,81±9,23  | 51       |       |
| Thể tích ban đầu (mL) | <10        | 53,8±22,67  | 1        | 0,427 |
|                       | 10-19      | 61,06±16,91 | 36       |       |
|                       | ≥20        | 67,95±10,03 | 57       |       |

**Nhận xét:** Nhìn chung tuổi trẻ, giới tính là nữ, bướu dạng hỗn hợp và có thể tích ban đầu lớn có xu hướng giảm thể tích nhiều hơn. Có mối tương quan giữa nhóm tuổi và tính chất bướu với mức giảm thể tích bướu với  $p \leq 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Qua nghiên cứu 70 trường hợp đốt giáp trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2022 tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng thì độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là  $35,83 \pm 14,99$  tuổi, nhỏ nhất là 12 tuổi và lớn nhất là 76 tuổi. Giới tính nữ chiếm đa số với 90%, tỷ lệ nam/ nữ là 1/9. Bướu vùng eo chỉ chiếm 3/70 (4,3%), đại đa số là ở thùy 95,7%, tỷ lệ thùy trái và phải không khác biệt nhiều 41,4% so với 54,3%. Có 1 trường hợp là không có triệu chứng lâm sàng chiếm 1,4%. Triệu chứng liên quan đến chèn ép

chiếm 85,7%, thẩm mỹ chiếm 94,3%. Thể tích bướu trung bình là  $7,23 \pm 7,58$  mL, lớn nhất là 45,56 mL và nhỏ nhất là 0,13 mL. Phần lớn là bướu hỗn hợp với tỷ lệ 67,1%. 100% có chức năng tuyến giáp bình thường trước điều trị.

So với các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước thì độ tuổi nghiên cứu của chúng tôi trẻ hơn và thể tích nhỏ hơn, còn các đặc điểm khác thì tương tự [1], [2], [3], [4]. Điều này có thể giải thích do một số nguyên nhân sau: Đây là phương pháp can thiệp ngoại khoa không để lại sẹo vùng cổ và có chi phí khá cao do chưa được Bảo hiểm Y tế chi trả nên phương pháp này thường được người trẻ lựa chọn. Ở người Á Đông nói chung và người Việt Nam nói riêng thường có thể trạng gầy do đó khi bướu xuất hiện thường có triệu chứng mặc dù thể tích bướu còn nhỏ. Bên cạnh đó do tâm lý lo lắng, thiếu được tư vấn cũng như dễ tiếp cận Y tế nên bướu thường được can thiệp từ sớm. Đây

cũng là giai đoạn đầu chúng tôi triển khai kỹ thuật này nên chúng tôi thường ưu tiên cho bệnh nhân trẻ và có thể tích bướu không quá lớn. Tất cả các yếu tố đó làm cho độ tuổi trung bình cũng như thể tích bướu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các tác giả khác.

#### **4.2. Kết quả điều trị bướu giáp nhân bằng sóng cao tần**

Về đặc điểm kỹ thuật: thời gian đốt giáp trung bình là  $33,7 \pm 11,46$  phút, ngắn nhất là 12 phút, dài nhất là 71 phút. Tỷ lệ biến chứng trong lúc làm thủ thuật là 4,3%, 2 trường hợp tụ máu, 1 trường hợp khàn giọng do tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản. Thời gian nằm viện trung bình là  $1,04 \pm 0,2$  ngày. So với Y văn tỷ lệ biến chứng của chúng tôi cũng tương đồng, tỷ lệ tụ máu 0,9-17,0%, tổn thương thần kinh 0,5-4,7% [4], [7], [8].

Do thời gian nghiên cứu xảy ra trong giai đoạn dịch Covid bùng phát nên tỷ lệ tái khám của chúng tôi có thay đổi giữa các tháng. Các bệnh nhân tái khám được thì 100% có triệu chứng cải thiện hoặc không thay đổi, chưa ghi nhận trường hợp nào tăng triệu chứng. Thể tích bướu giảm trung bình sau 1 tháng là  $55,51 \pm 21,52$  %, sau 3 tháng là  $70,21 \pm 16,29$ %, sau 6 tháng là  $75,81 \pm 13,79$ % và sau 12 tháng là  $79,71 \pm 10,61$ . Tỷ lệ giảm nhiều nhất trong tháng đầu tiên và tiếp tục giảm trong quá trình theo dõi tuy nhiên tỷ lệ ít hơn. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước đó ở trong và ngoài nước. Theo các báo cáo trước đó, tỷ lệ giảm thể tích trung bình tháng đầu tiên từ 65,1-68,5%, tháng thứ 3 từ 75,0-77,9%, tháng thứ 6 từ 82,4-87,0% và tháng 12 từ 87,0-88,4% [1], [2], [3], [6].

Tái phát được định nghĩa là tăng >50% thể tích so với thể tích được ghi nhận. Theo y

văn thì tỷ lệ tái phát sau điều trị bướu giáp nhân lành tính với tỷ lệ khá thấp 5,9-9% sau 4 năm theo dõi, tỷ lệ tái phát thường xảy ra 2-3 năm sau điều trị [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp tái phát nào, có thể thời gian nghiên cứu của chúng tôi còn quá ngắn. Trong quá trình theo dõi chúng tôi chưa ghi nhận biến chứng nào. Các biến chứng gặp trong nghiên cứu là tạm thời.

Chúng tôi có tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ giảm thể tích bướu sau 12 tháng. Các yếu tố bao gồm: tuổi, tính chất bướu, vị trí bướu và thể tích ban đầu của bướu. Bướu dạng hỗn hợp và tuổi trẻ bướu giảm thể tích nhiều nhất. Mức giảm có ý nghĩa thống kê với  $p \leq 0,05$ . Đối với điều trị bướu giáp nhân bằng RF có rất nhiều yếu tố được đưa ra nhưng có hai yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến mức độ giảm thể tích bướu là thể tích ban đầu và tính chất của bướu. Bướu càng nhỏ và dạng hỗn hợp có xu hướng giảm thể tích nhiều hơn [6].

#### **V. KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu 70 trường hợp được điều trị bướu giáp nhân lành tính bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 10/2022, chúng tôi rút ra một số kết luận:

##### **5.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $35,83 \pm 14,99$  tuổi. Nữ giới chiếm đa số, tỷ lệ nam/ nữ: 1/9. Bướu nằm ở thùy chiếm đa số 95,7%, eo chiếm 4,3%. 98,6% trường hợp có triệu chứng lâm sàng, triệu chứng liên quan đến chèn ép 85,7%, thẩm mỹ 94,3%. Siêu âm: bướu hỗn hợp chiếm đa số 67,1%, thể tích bướu trung bình là  $7,23 \pm 7,58$  mL.

##### **5.2. Kết quả sớm điều trị bướu giáp**

**nhân lành tính bằng sóng cao tần**

Thời gian đốt trung bình là  $33,7 \pm 11,46$  phút. Tỷ lệ biến chứng 4,3%, tụ máu 2,9%, tổn thương thần kinh 1,4%. Thể tích giảm trung bình sau 1, 3, 6 và 12 tháng lần lượt là  $55,51 \pm 21,52\%$ ,  $70,21 \pm 16,29\%$ ,  $75,81 \pm 13,79\%$  và  $79,71 \pm 10,6\%$ . Thể tích bướu giảm nhiều nhất trong tháng đầu tiên. Chức năng giáp không thay đổi so với trước điều trị. Chưa ghi nhận trường hợp nào tái phát hay có biến chứng sau 1, 3, 6 và 12 tháng tái khám.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Lê Quang Đình, Trần Thanh Vỹ, Nguyễn Lâm Vương, Nguyễn Hoàng Bắc** (2018), “Đánh giá kết quả ngắn hạn sau đốt nhân giáp lành tính bằng sóng cao tần”, Y Học TP. Hồ Chí Minh, 22(1), Tr. 20-25.
2. **Huỳnh Quang Khánh, Vũ Hữu Vĩnh, Nguyễn Văn Khôi và cộng sự** (2018), “Kết quả đốt nhân giáp lành tính bằng sóng cao tần”, Y Học TP. Hồ Chí Minh, 22(5), Tr. 195-202.
3. **Lê Thị Việt Hà, Đàm Văn Toại** (2021), “Đánh giá hiệu quả điều trị bướu giáp nhân lành tính bằng sóng cao tần có siêu âm dẫn đường tại bệnh viện nội tiết Trung ương”, Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường, 50, Tr. 1-9.
4. **Haris M., Jonathon O. R., Jennifer H. K.** (2020), “RFA and benign thyroid nodules: Review of the current literature”, Laryngoscope investigative otolaryngology, 6, P. 155–165.
5. **Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al** (2015), “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, 26, P. 1–33.
6. **Jianhua L., Wenping X., Pengfei X.** (2021), “Efficacy of radiofrequency ablation according to the types of benign thyroid nodules”, Scientific Reports, 11, P. 1-12.
7. **Ji-hoon K., Jung H. B., Hyun K. L. et al** (2018), “2017 Thyroid radiofrequency ablation guideline: korean society of thyroid radiology”, Korean J Radiol, 19(4), P. 632-655.
8. **Young-Sun K., Hyunchul R., Kyung T., Dong W. P., Sung T. K.** (2006), “Radiofrequency Ablation of Benign Cold Thyroid Nodules: Initial Clinical Experience”, Thyroid, 6(4), P. 361-367.
9. **Jung S. S., Jung H. B.** (2019), “Long-term outcomes following thermal ablation of benign thyroid nodules as an alternative to surgery: The importance of controlling regrowth”, Endocrinol Metab (Seoul), 34 (2), P. 117–123.
10. **Min K. L., Jung H. B., Chong H. S. et al** (2020), “Clinical practice guidelines for radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: a systematic review”, Ultrasonography, 40(2), P. 256-264.



# ĐÁNH GIÁ SỚM KẾT QUẢ PHẪU THUẬT TẠO HÌNH KHUYẾT HỔNG BỆNH NHÂN UNG THƯ LƯỠI, SÀN MIỆNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Hoàng Hà Thanh<sup>1</sup>, Hồ Quảng Cơ<sup>2</sup>, Võ Lê Quang Khải<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

Phẫu thuật tạo hình là một phần không thể thiếu trong điều trị ung thư lưỡi, sàn miệng. Tạo hình phù hợp không chỉ đem lại sự phục hồi về chức năng mà còn giúp tái tạo thẩm mỹ, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh...

**Mục tiêu:** Đánh giá sớm kết quả phẫu thuật tạo hình khuyết hồng bệnh nhân ung thư lưỡi, sàn miệng.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu 33 bệnh nhân ung thư lưỡi, sàn miệng được phẫu thuật tạo hình khuyết hồng tại bệnh viện ung bướu Đà Nẵng từ tháng 1/2021 đến tháng 4/2022.

**Kết quả:** 33 bệnh nhân ung thư lưỡi, sàn miệng được phẫu thuật tạo hình khuyết hồng, trong đó 24 nam, 9 nữ. Tuổi trung bình  $59,7 \pm 13,3$ . Hoại tử 1 phần vật quan sát thấy 7 bệnh nhân (21,2%), hoại tử hoàn toàn vật 1 bệnh nhân

(3%). Nói ngọng 23 bệnh nhân (69,7%), ảnh hưởng chức năng nuốt 3 bệnh nhân (9,1%).

**Kết luận:** Phẫu thuật tạo hình khuyết hồng bệnh nhân ung thư lưỡi, sàn miệng có tỉ lệ thành công cao, biến chứng không đáng kể, có thể kiểm soát được.

**Từ khóa:** Hốc miệng, ung thư lưỡi- sàn miệng, tạo hình ung thư lưỡi, sàn miệng.

## SUMMARY

### EVALUATE THE EARLY RESULT OF RECONSTRUCTIVE SURGERY IN TONGUE AND FLOOR OF MOUTH CANCER IN DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Reconstructive surgery is an integral part of the treatment of tongue and floor of mouth cancer. Appropriate reconstruction procedure not only brings functional recovery but also helps to restore aesthetics and improves the quality of life for patients.

**Objective:** Evaluate the early result of reconstructive surgery in tongue and floor of mouth cancer.

**Patients and methods:** A retrospective analysis of 33 patients with reconstructive surgery in tongue and floor of mouth cancer at Da Nang oncology hospital from 1/2021 to 4/2022.

**Result:** 33 patients with reconstructive surgery in tongue and floor of mouth cancer, including 24 males and 9 females. Median age  $59,7 \pm 13,3$ . Partial flap necrosis was observed in 7 patients (21,2%), total flap necrosis was

<sup>1</sup>BS, Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>Th.S. BS, Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

<sup>3</sup>ThS. BSNT, Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Hà Thanh

SĐT: 0905989693

Email: thanhthanh196@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

observed in 1 patient (3%). Slurred speech appeared in 23 patients (69,7%), swallowing function was affected in 3 patients (9,1%).

**Conclusion:** Reconstructive surgery in tongue and floor of mouth cancer had high success rate, with negligible and controllable complications.

**Keywords:** oral cavity, tongue and floor of mouth cancer, reconstructive surgery in tongue and floor of mouth cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hốc miệng là một trong những bệnh lý ung thư phổ biến, chiếm tới 30 –40% ung thư vùng đầu cổ. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính, với nguyên tắc phẫu thuật cắt u rộng rãi, nạo vét hạch kết hợp với phẫu thuật tạo hình khuyết hổng. Xạ trị được tiến hành sau phẫu thuật cho những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao[8]. Theo nghiên cứu của Jatin Shah (2020) về tỷ lệ ung thư các vị trí trong hốc miệng vào giai đoạn 1985-2015 tại Hoa Kỳ thì lưỡi và sàn miệng là hai vị trí thường hay gặp nhất. Trong đó ung thư lưỡi chiếm 51% và sàn miệng chiếm 14% [10].

Việc cắt bỏ khối u ở lưỡi và sàn miệng dẫn đến những khuyết hổng phức tạp khó tái tạo. Ngoài các khuyết hổng về giải phẫu, việc mất chức năng, biến dạng thẩm mỹ còn làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Theo bậc thang tạo hình vùng hốc miệng, có nhiều lựa chọn phương pháp tạo hình khác nhau, từ đơn giản như may khẹp, ghép da, vạt tại chỗ, vạt tại vùng đến các vạt phức tạp hơn như vạt tự do[6].

Sự lựa chọn các phương pháp tạo hình phụ thuộc vào nhiều yếu tố như điều kiện của cơ sở y tế, đội ngũ bác sĩ phẫu thuật tạo hình

có tay nghề cao và các yếu tố của bệnh nhân như vị trí và kích thước của khuyết hổng, các tình trạng bệnh đi kèm khác, sự hiểu biết về bệnh của bệnh nhân và người thân. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Đánh giá sớm kết quả phẫu thuật tạo hình khuyết hổng ở bệnh nhân ung thư lưỡi, sàn miệng tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

33 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư lưỡi, sàn miệng và được điều trị phẫu thuật tạo hình tại khoa Ngoại 2 bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 1/2021 đến 4/2022.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca.
- Các bước tiến hành:
  - + Tất cả bệnh nhân đều được mê nội khí quản, đặt sonde mũi dạ dày nuôi ăn, không có trường hợp nào khai khí đạo.
  - + Bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng sang thương lưỡi, sàn miệng cách rìa bướu 1,5- 2cm, nạo hạch cổ cùng bên hoặc hai bên tùy vào vị trí bướu và tình trạng hạch cổ.
  - + Phương pháp tạo hình gồm: may khẹp, ghép da mỏng, vạt lưỡi, vạt mũi má, vạt da cơ dưới móng. Lựa chọn vạt tùy thuộc vị trí, kích thước, thể tích khuyết hổng, chuyên môn, kinh nghiệm của phẫu thuật viên...
  - + Đánh giá kết quả sớm sau mổ: biến chứng hậu phẫu: chảy máu, nhiễm trùng, tình trạng vạt tạo hình: hoại tử vạt 1 phần, hoại tử vạt hoàn toàn, bung vạt; đánh giá phục hồi chức năng: nói, nuốt tại thời điểm xuất viện.

**2.3. Xử lý số liệu:** nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1 Đặc điểm chung

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=33)**

| Giới      | Nam: 24 ca (72,7%)<br>Nữ: 9 ca (27,3%) | Nam: nữ # 2,7: 1 |
|-----------|----------------------------------------|------------------|
| Tuổi      | Trung bình 59,7 ± 13,3                 | Từ 31 -83 tuổi   |
| Nhóm tuổi | Dưới 40 tuổi                           | 3 ca (9,1%)      |
|           | 41- 50 tuổi                            | 4 ca ( 12,1%)    |
|           | 51- 60 tuổi                            | 9 ca (27,3%)     |
|           | > 60 tuổi                              | 17 ca (51,5%)    |

**Nhận xét:** Số lượng nam mắc bệnh là 24 ca (72,7%), nữ là 9 ca (27,3%). Tỷ lệ nam: nữ # 2,7: 1. Tuổi trung bình 59,7 ± 13,3. Nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là nhóm trên 60 tuổi (51,5%).

#### 3.2. Đặc điểm lâm sàng

**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng (n=33)**

|                | Đặc điểm   | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------------|------------|--------------|-----------|
| Đại thể        | Sùi        | 15           | 45,5      |
|                | Loét       | 4            | 12,1      |
|                | Sùi+ loét  | 14           | 42,4      |
|                | Thâm nhiễm | 0            | 0         |
| Vị trí         | Sàn miệng  | 8            | 24,2      |
|                | Bụng lười  | 3            | 9,1       |
|                | Lưng lười  | 1            | 3         |
|                | Rìa lười   | 21           | 63,6      |
| T              | 1          | 4            | 12,1      |
|                | 2          | 15           | 45,5      |
|                | 3          | 12           | 36,4      |
|                | 4          | 2            | 6         |
| N              | 0          | 21           | 63,6      |
|                | 1          | 6            | 18,2      |
|                | 2          | 5            | 15,2      |
|                | 3          | 1            | 3         |
| M              | 0          | 33           | 100       |
|                | 1          | 0            | 0         |
| Giai đoạn bệnh | I          | 4            | 12,1      |
|                | II         | 10           | 30,3      |
|                | III        | 14           | 42,4      |
|                | IV         | 5            | 15,2      |

**Nhận xét:** Đặc điểm lâm sàng về đại thể có 45,5% dạng sùi, dạng loét 12,1%, dạng loét và sùi 42,4%, không có ca nào dạng thâm nhiễm. Vị trí khối u hay gặp nhất là rìa lười (63,6%). Giai đoạn T chủ yếu là T2 (45,5%) và T3 (36,4%). Giai đoạn N chủ yếu là N0 (63,6%)

và giai đoạn bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất là giai đoạn III (42,4%).

### 3.3. Phương pháp tạo hình

**Bảng 3. Phương pháp tạo hình (n=33)**

| Phương pháp tạo hình | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------------------|--------------|-----------|
| May khếp             | 12           | 36,4      |
| Ghép da mỏng         | 2            | 6,1       |
| Vạt lưỡi             | 1            | 3         |
| Vạt mũi má           | 2            | 6,1       |
| Vạt da cơ dưới móng  | 16           | 48,5      |

**Nhận xét:** Có nhiều phương pháp tạo hình đã được sử dụng, trong đó vạt da cơ dưới móng được lựa chọn sử dụng nhiều nhất 48,5%, tiếp theo là may khếp 36,4%, vạt lưỡi ít được sử dụng, chiếm khoảng 3%.

### 3.4. Kết quả sớm sau phẫu thuật

**Bảng 4. Kết quả sớm sau phẫu thuật (n= 33)**

| Đặc điểm                                                      | Số lượng         | Tỷ lệ (%) |
|---------------------------------------------------------------|------------------|-----------|
| <b>Biến chứng phẫu thuật</b>                                  |                  |           |
| Chảy máu                                                      | 0                | 0         |
| Nhiễm trùng                                                   | 1                | 3,0       |
| Hoại tử vạt 1 phần                                            | 7                | 21,2      |
| Hoại tử vạt hoàn toàn                                         | 1                | 3,0       |
| Bung vạt                                                      | 1                | 3,0       |
| Tổng                                                          | 10               | 30,3      |
| <b>Thời gian đặt ống sonde mũi- dạ dày nuôi ăn trung bình</b> |                  |           |
| Thời gian đặt ống sonde mũi - dạ dày nuôi ăn                  | 9,85± 3,85 ngày  | 0-22 ngày |
| <b>Thời gian hậu phẫu trung bình</b>                          |                  |           |
| Thời gian hậu phẫu                                            | 12,88 ± 3,7 ngày | 6-23 ngày |

**Nhận xét:** Có 10/ 33 ca xảy ra biến chứng sớm sau phẫu thuật, chiếm tỉ lệ 30,3%. Không có ca nào có 2 biến chứng trở lên cùng lúc. Không ghi nhận trường hợp nào chảy máu sau mổ. Có 1 trường hợp hoại tử vạt hoàn toàn 3%, hoại tử vạt 1 phần có 7 ca, chiếm tỉ lệ 21,3%, có 1 ca nhiễm trùng vết mổ, 1 ca bung vạt ở vị trí đầu lưỡi.

### 3.5. Đánh giá phục hồi chức năng nói và nuốt sau phẫu thuật

**Bảng 5. Kết quả phục hồi chức năng nói và nuốt (n=33)**

|             | Đặc điểm              | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|-------------|-----------------------|--------------|-----------|
| <b>Nói</b>  | Nói khó               | 0            | 0         |
|             | Ngọng (vẫn hiểu được) | 23           | 69,7      |
|             | Bình thường           | 10           | 30,3      |
| <b>Nuốt</b> | Không ăn được         | 0            | 0         |
|             | Có ảnh hưởng          | 3            | 9,1       |
|             | Bình thường           | 30           | 90,9      |

**Nhận xét:** Không có ca nào nói khó và không ăn được, nói ngọng nhưng vẫn hiểu được có 23 ca (69,7%), nói bình thường có 10 ca (30,3%). Có 30 ca (90,9%) có chức năng nuốt bình thường và 3 ca chức năng nuốt bị ảnh hưởng (9,1%).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới có 24 ca (72,7%), nữ giới có 9 ca (27,3%). Kết quả này tương đồng với các tác giả khác. Tác giả Nguyễn Hồng Nhung khảo sát 61 trường hợp ung thư hốc miệng có 46 ca nam chiếm tỉ lệ 75,4% và 15 ca nữ chiếm tỉ lệ 24,6% [1]. Tác giả Keum- Kang Choi ghi nhận tỉ lệ mắc bệnh của nam và nữ lần lượt là 74,9% và 25,1% [5].

Độ tuổi nhỏ nhất là 31 tuổi, tuổi lớn nhất là 83 tuổi. Tuổi trung bình là  $59,7 \pm 13,3$ . Phần lớn đối tượng có tuổi trên 60 (51,5%). Kết quả trên tương đồng với 1 số tác giả trong và ngoài nước. Theo tác giả Nguyễn Thanh Tùng: tuổi trung bình là 56,3 tuổi, tuổi thường gặp từ 60-69 tuổi chiếm tỉ lệ 45,3% [2]. Theo tác giả G. M de Melo, tuổi bệnh nhân từ 31-80 tuổi, trung bình 57,5 tuổi [7].

##### 4.2. Đặc điểm lâm sàng

Dạng sùi chiếm tỉ lệ 45,5%, dạng loét chiếm 12,1%, dạng sùi và loét kết hợp chiếm 42,4%, không có ca nào đại thể là dạng thâm nhiễm. Tác giả Trần Thanh Phương nghiên cứu tại bệnh viện ung bướu thành phố Hồ Chí Minh cho thấy, triệu chứng lâm sàng dạng sùi chiếm 34,2%, dạng loét chiếm 28,8%, dạng thâm nhiễm chiếm 12,3%, dạng loét thâm nhiễm chiếm 24,7% [3]. Như vậy, tỉ lệ sùi và loét cũng gần tương tự với các tác giả khác, tuy nhiên không ghi nhận ca nào đại thể dạng thâm nhiễm. Do cỡ mẫu của chúng tôi tương đối nhỏ nên có thể chưa

phản ánh được đầy đủ và toàn diện các triệu chứng lâm sàng của bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi có 8 bệnh nhân có khối u sàn miệng và 25 bệnh nhân có khối u ở lưỡi. Trong ung thư lưỡi, hay gặp nhất khối u ở vị trí rìa lưỡi 21/25 ca, chiếm tỉ lệ 84%, các vị trí lưng lưỡi, bụng lưỡi ít gặp hơn, tương tự ghi nhận các tác giả khác. Theo Nguyễn Thanh Tùng, vị trí rìa lưỡi là 78,7% [2], tác giả Trần Thanh Phương cho tỉ lệ u ở rìa lưỡi là 94,5% [3].

Myers và cộng sự ghi nhận hạch N1 là 53,8%, N2 là 38,5%, N3 là 7,7% [9]. Theo tác giả Nguyễn Thanh Tùng, tỉ lệ hạch N1-2-3 lần lượt là 58,6%- 34,3%- 7,1% [2]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ hạch di căn N1 là 50%, N2 là 41,2%, N3 là 8,8%. Như vậy tỉ lệ di căn hạch N1-2-3 của chúng tôi phù hợp với các tác giả trên.

##### 4.3. Đặc điểm phẫu thuật

Chúng tôi lựa chọn nhiều phương pháp phẫu thuật tạo hình khuyết hổng khác nhau từ đơn giản đến phức tạp như:

+ May khếp: Sau khi cắt bỏ bướu nguyên phát, nếu khuyết hổng nhỏ hơn 1/3 lưỡi chúng tôi tiến hành may khếp phần lưỡi còn lại. Đây là phương pháp đơn giản, nhanh chóng. Chúng tôi thực hiện may khếp 12/33 ca, chiếm 36,4%.

+ Ghép da là phương pháp che lấp khuyết hổng nhưng không bù đắp phần thể tích đã mất sau phẫu thuật cắt rộng bướu. Ghép da mỏng có 2/33 trường hợp (6,1%). Da ghép được lấy từ mặt ngoài da đùi, có ưu điểm ít co rút và ổn định qua thời gian.

+ Vạt lưỡi là vạt tại chỗ có thể sử dụng để che lấp khuyết hổng ở lưỡi và sàn miệng. Ưu điểm: đơn giản, dễ thực hiện, nguồn cấp máu cho vạt khá phong phú, nhanh lành thương, có thể sử dụng ở bệnh nhân đã xạ trị

vùng đầu cổ. Chúng tôi sử dụng vật lưỡi ở 1 ca (3%).

+ Vật mũi má là vật nằm trên nếp mũi má. Trục vật song song với rãnh mũi má. Vật được cấp máu bởi rất nhiều nhánh nhỏ xuyên lên nuôi da của động mạch mặt và động mạch ngang mặt. Vật mũi má có 2 ca chiếm 6,1%.

+ Vật da cơ dưới móng: là 1 sự lựa chọn tin cậy cho các khuyết hồng từ nhỏ đến trung bình vùng lưỡi-sàn miệng nhất là ở những bệnh nhân không thể sử dụng vật tự do. Vật này có tỉ lệ thành công cao, ít biến chứng, cho phép thiết kế vật linh hoạt, độ dày tương đối. Đây là phương pháp tạo hình khuyết hồng được sử dụng nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với 16 trường hợp (48,5%).

#### 4.4. Kết quả sớm sau mổ

Trong thời gian nằm viện, có 10/33 trường hợp xảy ra biến chứng sau mổ, chiếm tỉ lệ 30,3%. Trong nghiên cứu của tác giả G.M de Melo, tỉ lệ biến chứng chung là 50% [7]. Tỉ lệ biến chứng trong nghiên cứu này thấp hơn do lựa chọn chỉ định phẫu thuật chủ yếu là bệnh nhân ở giai đoạn II-III và số bệnh nhân giai đoạn IV được chỉ định phẫu thuật khá hạn chế. Độ rộng phẫu thuật là nhỏ hơn nên tỉ lệ biến chứng cũng giảm đi đáng kể. Không có biến chứng chảy máu sau mổ, 1 bệnh nhân nhiễm trùng chiến tỉ lệ 3%.

Chúng tôi phân tích trạng thái của vật dựa trên hiện tượng vật sống, hoại tử hoàn toàn hay hoại tử một phần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 72,8% vật tạo hình sống, 7 bệnh nhân hoại tử 1 phần vật chiếm 21,2% và 1 trường hợp nào hoại tử vật hoàn toàn chiếm 3%. Các biến chứng này đều được phát hiện và xử lý kịp thời. Thời gian hậu phẫu trung bình  $12,88 \pm 3,7$  ngày, thời gian đặt sonde mũi dạ dày nuôi ăn  $9,85 \pm 3,85$  ngày.

#### 4.5. Đánh giá phục hồi chức năng sau phẫu thuật

Trong phẫu thuật ung thư lưỡi, sàn miệng, mục tiêu lý tưởng là phẫu thuật cắt bỏ u rộng rãi, nhưng cần đảm bảo về tính thẩm mỹ và chức năng sau mổ. Bảo tồn chức năng nói và nuốt là cần thiết để đảm bảo chất lượng cuộc sống sau này của bệnh nhân. Tại thời điểm xuất viện, tất cả bệnh nhân đều nói được, trong đó 69,7% trường hợp nói ngọng nhưng vẫn hiểu được và 30,3 % nói bình thường. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Thanh Phương, tỉ lệ nói ngọng là 80,8% [4]. Khả năng phát âm phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tính di động của lưỡi, sự tiếp xúc của lưỡi và vòm miệng, thể tích lưỡi...Tạo hình bằng vật giúp phục hồi thể tích lưỡi nhưng làm giảm sự phối hợp của lưỡi do vật không cử động được. May khép và ghép da có sự di động lưỡi không thay đổi nhưng thể tích lưỡi mất đi không được làm đầy. Điều này có nghĩa các phương pháp tạo hình từ đơn giản đến phức tạp đều có sự ảnh hưởng nhất định đến chức năng nói. Về chức năng nuốt, tất cả các bệnh nhân đều nuốt được, trong đó có 90,1% bệnh nhân có chức năng nuốt bình thường và có 9,1% trường hợp chức năng nuốt bị ảnh hưởng sau phẫu thuật- bệnh nhân chỉ ăn được thức ăn lỏng. Ba trường hợp nuốt bị ảnh hưởng trong nghiên cứu của chúng tôi đều được tạo hình bằng vật da cơ dưới móng, trong đó có 1 ca hoại tử vật hoàn toàn, 2 ca hoại tử vật 1 phần. Vật da cơ dưới móng có lợi thế trong việc bù đắp phần thể tích đã mất nên chức năng nuốt thông thường ít khi bị ảnh hưởng, tuy nhiên trong trường hợp của chúng tôi, vật da cơ dưới móng bị hoại tử hoàn toàn hay 1 phần đã làm thay đổi rất nhiều đến cấu trúc giải phẫu học miệng cũng như sự cảm nhận khối thức ăn, vị giác nên chức năng nuốt bị ảnh hưởng đã xảy ra ở

trường hợp này.

Như vậy phẫu thuật cắt rộng ung thư lưỡi-sàn miệng và nạo hạch cổ kèm tạo hình là phẫu thuật an toàn, biến chứng không đáng kể và có thể kiểm soát được.

## V. KẾT LUẬN

Qua 33 trường hợp phẫu thuật tạo hình khuyết hồng ung thư lưỡi, sàn miệng tại bệnh viện ung bướu Đà Nẵng chúng tôi nhận thấy:

- Tỷ lệ vật sống 72,8%; vật hoại tử hoàn toàn 3%; vật hoại tử 1 phần 21,2%

- Tất cả bệnh nhân đều nói và nuốt được tại thời điểm xuất viện. Thời gian hậu phẫu trung bình là  $12,88 \pm 3,7$  ngày.

Như vậy, phẫu thuật tạo hình khuyết hồng ở bệnh nhân ung thư lưỡi, sàn miệng là phẫu thuật an toàn, hiệu quả, tỉ lệ thành công cao, tỉ lệ biến chứng không đáng kể và có thể kiểm soát được.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hồng Nhung** (2022). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng ung thư khoang miệng, Tạp Chí Y học Việt Nam, 510(1).
2. **Nguyễn Thanh Tùng** (2013). Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, giải phẫu bệnh học ung thư lưỡi tại bệnh viện Chợ Rẫy, Y học thành phố Hồ Chí Minh- Tập 17- Số 1-2013 : 431 – 434
3. **Trần Thanh Phương** (2010). Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư lưỡi, Y học thành phố Hồ Chí Minh- Tập 14- Số 4- 2010: 99 - 103
4. **Trần Thanh Phương** (2010). Kết quả tạo hình sau điều trị ung thư lưỡi, Y học thành phố Hồ Chí Minh - Tập 14- Số 4- 2010: 92 - 98
5. **Choi KK, Kim MJ, Yun PY, Lee JH, Moon HS, Lee TR, Myoung H.** Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. Oral Oncol. 2006 Feb;42(2):208-17
6. **Day, T.A., & Girod, D.A. (Eds.).** (2006). Oral Cavity Reconstruction (1st ed.). CRC
7. **de Melo GM, Ribeiro KDCB, Kowalski LP, Deheinzelin D.** Risk Factors for Postoperative Complications in Oral Cancer and Their Prognostic Implications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127(7):828–833.
8. **DeVita V.T., Lawrence T.S., and Rosenberg S.A.** (2015). DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: Tenth edition. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition, 1–2280.
9. **Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM** (2000) Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg.;122:44–51
10. **Shah J. P. and Gil Z., Current concepts in management of oral cancer--surgery. Oral Oncology**, 2009. 45(4-5): p. 394-401.

## ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ EPSTEIN BARR VIRUS – ACID DEOXYNUCLEIC TRONG HUYẾT TƯƠNG BỆNH NHÂN UNG THƯ Vòm HẦU TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Văn Hóa<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Nhật Hoàng<sup>1</sup>, Hà Thành Danh<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Tuyền<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Như Quỳnh<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá sự thay đổi nồng độ Epstein Barr Virus - Acid Deoxynucleic trong huyết tương bệnh nhân ung thư vòm hầu trước và sau điều trị.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu 39 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu điều trị tại khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2021 – 9/2022.

**Kết quả:** Nồng độ EBV-DNA trước điều trị: Âm tính 41%; dương tính 59%. Nồng độ EBV-DNA sau điều trị: Âm tính 79,5%; dương tính 20,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có EBV-DNA trước điều trị dương tính và sau điều trị âm tính là 69,6%; cao hơn tỷ lệ bệnh nhân vẫn còn EBV-DNA dương tính sau điều trị là 30,4% ( $p > 0,05$ ). Trong nhóm bệnh nhân UTVH giai đoạn T4, nồng độ EBV-DNA dương tính gặp ở 100% bệnh nhân cao hơn tỷ lệ này ở giai đoạn T3, T2, T1 lần lượt là 54,5%; 46,7%; 25,0% ( $p = 0,015$ ). Bệnh nhân giai đoạn hạch N3 có nồng độ EBV-DNA dương

tính chiếm 88,9% cao hơn nhóm bệnh nhân giai đoạn N1 và N2 nồng độ EBV-DNA dương tính lần lượt là 25% và 62,5%; có 2/39 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn hạch N0 có nồng độ EBV-DNA dương tính ( $p = 0,012$ ). Trong nhóm nồng độ EBV-DNA âm tính sau điều trị có 80% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn theo RECIST. Trong nhóm bệnh nhân nồng độ EBV-DNA dương tính sau điều trị chỉ có 20% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và có đến 3/39 bệnh nhân có bệnh tiến triển theo RECIST. Không có bệnh nhân nào EBV-DNA dương tính đáp ứng bệnh một phần ( $p = 0,004$ ).

**Kết luận:** Nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị có sự thay đổi rõ rệt. Có mối liên quan giữa mức nồng độ EBV-DNA trước điều trị với độ xâm lấn bướu, mức độ di căn hạch cổ với  $p < 0,05$ . Có mối liên quan giữa đặc điểm đáp ứng và nồng độ EBV-DNA sau điều trị với  $p = 0,004$ .

**Từ khóa:** Ung thư vòm hầu, nồng độ virus Epstein Barr huyết tương.

### SUMMARY

#### EVALUATE CHANGES OF PRETREATMENT AND POSTTREATMENT PLASMA EPSTEIN BARR VIRUS – ACID DEOXYNUCLEIC LEVELS IN THE PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** Evaluate changes of pretreatment and posttreatment plasma Epstein Barr Virus – Acid Deoxynucleic levels in the

<sup>1</sup>BS, Khoa Xạ trị- Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>BS, Khoa Ung bướu tổng hợp- Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

<sup>3</sup>ThS. BS, Khoa Y- Trường Đại học Kỹ Thuật Y – Dược Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hóa

SĐT: 0983865233

Email: vanhoa167@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 02/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



patients with Nasopharyngeal carcinoma (NPC) at Da Nang oncology hospital.

**Materials and methods:** A prospective descriptive study of 39 patients diagnosed with NPC treated at the Department of Radiation Oncology - Da Nang Oncology Hospital from February 2021 to September 2022.

**Results:** Pretreatment plasma EBV-DNA level was negative in 41% and positive 59%. Posttreatment plasma EBV-DNA level was negative in 79,5% and positive in 20,5%. Positive pretreatment EBV-DNA and negative posttreatment EBV-DNA was found in 69,6% of patients, which was higher than 30,4% of patients with positive posttreatment EBV-DNA ( $p>0,05$ ). In the group of patients with T4 tumor stage, positive EBV-DNA levels were found in 100% of patients higher than this rate in T3, T2, T1 tumor stages, respectively 54,5%; 46,7%; 25,0% ( $p=0,015$ ). The group of patients with N3 nodal stage had positive EBV-DNA level, accounting for 88.9%, higher than group of patients with stage N1 and N2 stage, the levels of EBV-DNA were positive by 25% and 62.5%, respectively. 2/39 patients diagnosed with N0 nodal stage of disease had positive EBV-DNA level ( $p=0,012$ ). In the group of negative posttreatment EBV-DNA, 80% of patients gained to complete response according to RESICT. In the group of positive posttreatment EBV-DNA level, only 20% of patients had complete response and up to 3/39 patients had progressive disease according to RECIST. None of the positive EBV-DNA patients had partial response disease ( $p=0,004$ ).

**Conclusion:** Pretreatment and posttreatment plasma EBV-DNA levels had marked changes. There was a relationship between the levels of pretreatment EBV-DNA and tumor and nodal stages of disease,  $p<0.05$ . Treatment response

was significantly associated with posttreatment EBV-DNA levels,  $p = 0.004$ .

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma, pretreatment plasma EBV-DNA level, posttreatment plasma EBV-DNA level, tumor stage, nodal stage.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm hầu (UTVH) là bệnh lý ác tính có nguồn gốc từ biểu mô vòm mũi họng, là một trong những ung thư phổ biến vùng đầu cổ. Theo Globocan (2020), tỷ lệ mới mắc và tử vong trên 100.000 dân của và ung thư vòm hầu trên thế giới lần lượt là 1,5 và 0,88; trong đó ở Đông Nam Á là 5,0 và 3,3 và ở Việt Nam là 5,3 và 3,3. Số cas mới mắc năm 2020 tại Việt Nam là 6040, số cas tử vong là 3706 và UTVH đứng thứ 9 về tỷ lệ mới mắc và thứ 7 về tỷ lệ tử vong cả 2 giới [2].

Các yếu tố tiên lượng quan trọng nhất cho UTVH bao gồm: giai đoạn T, giai đoạn N (Theo AJCC 8), mức EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị. Trong hai thập kỷ qua, EBV-DNA huyết tương được xem như một biomarker thay thế chính xác, và được chấp nhận rộng rãi trong tầm soát, chẩn đoán, theo dõi điều trị và theo dõi tái phát sau điều trị [4]. Khảo sát nồng độ EBV-DNA trong huyết tương bệnh nhân UTVH trước và sau điều trị có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán, quyết định chiến lược điều trị và theo dõi. Vì vậy, chúng tôi thực hiện một nghiên cứu tiên cứu nhằm đánh giá thay đổi nồng độ Epstein Barr Virus - Acid Deoxynucleic trong huyết tương bệnh nhân ung thư vòm hầu trước và sau điều trị.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 39 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu điều

trị tại khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2021 – 9/2022. **Tiêu chuẩn loại trừ:** 1) Các BN ung thư vòm hầu được điều trị đặc hiệu trước đó và chưa được thực hiện xét nghiệm EBV – DNA huyết, 2) Bệnh nhân bỏ dở điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiên cứu.

### 2.2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu:

+ Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu có giải phẫu bệnh carcinoma gai sừng hóa và carcinoma không sừng hóa.

+ Tất cả bệnh nhân đều được nội soi tai mũi họng trực tiếp, siêu âm hạch cổ, CT hàm mặt/ Chụp cộng hưởng từ mặt cổ, X-quang

ngực thẳng/ CT lồng ngực, siêu âm bụng/CT bụng-tiểu khung, xạ hình xương để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh.

+ Trước điều trị: Bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm đo nồng độ EBV- DNA huyết tương. Bệnh nhân được hội chẩn phác đồ điều trị bao gồm hoá xạ đồng thời, xạ trị đơn thuần, hoá trị dẫn đầu, hoá trị hỗ trợ.

+ Sau điều trị: BN được chỉ định làm xét nghiệm đo nồng độ EBV- DNA huyết tương sau điều trị, nội soi tai mũi họng trực tiếp, siêu âm hạch cổ, CT hàm mặt/ Chụp cộng hưởng từ mặt cổ sau 3-6 tháng để đánh giá đáp ứng điều trị.

Xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 20.0

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Nồng độ EBV-DNA trước điều trị

**Bảng 1. Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị**

| Nồng độ EBV-DNA            | Số BN | Tỉ lệ % |
|----------------------------|-------|---------|
| Âm tính (0 – 499)          | 16    | 41,0    |
| Dương tính (500 – 3999)    | 9     | 23,1    |
| Dương tính ( $\geq 4000$ ) | 14    | 35,9    |
| Tổng                       | 39    | 100     |

**Nhận xét:** Nồng độ EBV-DNA dương tính chiếm tỉ lệ 59%, nồng độ EBV-DNA âm tính xác định có tỉ lệ 41%. Trong nhóm EBV-DNA dương tính trước điều trị có 35,9% bệnh nhân có EBV-DNA dương tính với nồng độ cao ( $\geq 4000$  copies/ml).

### 3.2. Nồng độ EBV-DNA sau điều trị

**Bảng 2. Nồng độ EBV-DNA sau điều trị**

| Nồng độ EBV-DNA            | Số BN | Tỉ lệ % |
|----------------------------|-------|---------|
| Âm tính (0 – 499)          | 31    | 79,5    |
| Dương tính (500 – 3999)    | 3     | 7,7     |
| Dương tính ( $\geq 4000$ ) | 5     | 12,8    |
| Tổng                       | 39    | 100     |

**Nhận xét:** Nồng độ EBV-DNA sau điều trị trở về âm tính chiếm phần lớn nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu (79,5%). Tuy nhiên nồng độ EBV-DNA vẫn dương tính trên 8 BN chiếm tỉ lệ 20,5%. Trong nhóm BN này, có 12,8% bệnh nhân có EBV-DNA dương tính với nồng độ cao ( $\geq 4000$  copies/ml).

**3.3. So sánh nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị****Bảng 3. So sánh nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị**

| Nồng độ EBV-DNA trước điều trị | Nồng độ EBV-DNA sau điều trị |            | Tổng số   | p     |
|--------------------------------|------------------------------|------------|-----------|-------|
|                                | Âm tính                      | Dương tính |           |       |
| Âm tính                        | 15<br>93,8%                  | 1<br>6,2%  | 16<br>41% | 0,072 |
| Dương tính                     | 16<br>69,6%                  | 7<br>30,4% | 23<br>59% |       |
| Tổng số                        | 31<br>79,5%                  | 8<br>20,5% | 39<br>100 |       |

**Nhận xét:**

- Trước điều trị nồng độ EBV-DNA dương tính ở 23/39 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 59%, âm tính ở 41%. Ngược lại, sau điều trị, nồng độ EBV-DNA trở về âm tính ở phần lớn các bệnh nhân nghiên cứu, chiếm tỉ lệ 79,5%, chỉ còn dương tính ở 20,5% bệnh nhân.

- Tỷ lệ bệnh nhân có EBV-DNA trước điều trị dương tính và sau điều trị âm tính là

69,6%, cao hơn tỷ lệ bệnh nhân vẫn còn EBV-DNA dương tính sau điều trị là 30,4%. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,072$  ( $p > 0,05$ ).

**3.4. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA với một số đặc điểm bệnh học**

**Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA trước điều trị và giai đoạn bướu**

**Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA và giai đoạn T**

| Giai đoạn T | Nồng độ EBV-DNA |            | Tổng | p     |
|-------------|-----------------|------------|------|-------|
|             | Âm tính         | Dương tính |      |       |
| T1          | 3               | 1          | 4    | 0,015 |
|             | 75%             | 25%        | 100% |       |
| T2          | 8               | 7          | 15   |       |
|             | 53,3%           | 46,7%      | 100% |       |
| T3          | 5               | 6          | 11   |       |
|             | 45,5%           | 54,5%      | 100% |       |
| T4          | 0               | 9          | 9    |       |
|             | 0%              | 100%       | 100% |       |
| Tổng        | 16              | 23         | 39   |       |
|             | 41%             | 59%        | 100% |       |

**Nhận xét:** Tần suất EBV-DNA trước điều trị dương tính có xu hướng tăng dần theo giai đoạn T. Trong nhóm bệnh nhân UTVH giai đoạn T4, nồng độ EBV-DNA dương tính gấp ở 100% cao hơn tỷ lệ này ở T3 (54,5%). Nồng độ EBV-DNA âm tính là 75% gấp 3 lần bệnh nhân có EBV-DNA dương tính (chiếm 25%). Mối liên quan giữa mức độ xâm lấn bướu và nồng độ EBV-DNA với  $p = 0,015$  có ý nghĩa thống kê.

**Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA trước điều trị và giai đoạn hạch****Bảng 5. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA và giai đoạn N**

| Giai đoạn T | Nồng độ EBV-DNA |            | Tổng | p            |
|-------------|-----------------|------------|------|--------------|
|             | Âm tính         | Dương tính |      |              |
| N0          | 0               | 2          | 2    | <b>0,012</b> |
|             | 0%              | 100%       | 100% |              |
| N1          | 9               | 3          | 12   |              |
|             | 75%             | 25%        | 100% |              |
| N2          | 6               | 10         | 16   |              |
|             | 37,5%           | 62,5%      | 100% |              |
| N3          | 1               | 8          | 9    |              |
|             | 11,1%           | 88,9%      | 100% |              |
| Tổng        | 16              | 23         | 39   |              |
|             | 41%             | 59%        | 100% |              |

**Nhận xét:** Tần suất EBV-DNA trước điều trị dương tính có xu hướng tăng dần theo giai đoạn hạch từ N1 đến N3. Phần lớn bệnh nhân giai đoạn hạch N3 có nồng độ EBV-DNA dương tính chiếm 88,9%. Trong nhóm bệnh nhân giai đoạn N1 và N2 nồng độ EBV-DNA dương tính lần lượt là 25% và

62,5%. Có 2/39 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn hạch N0 có nồng độ EBV-DNA dương tính. Mối liên quan giữa mức độ di căn hạch cổ và nồng độ EBV-DNA với  $p = 0,012$  có ý nghĩa thống kê.

**Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA sau điều trị và kết quả điều trị**

**Bảng 6. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA và kết quả điều trị**

| Đáp ứng    | Nồng độ EBV-DNA |                           | Tổng | p            |
|------------|-----------------|---------------------------|------|--------------|
|            | Âm tính (0-499) | Dương tính ( $\geq 500$ ) |      |              |
| Hoàn toàn  | 20              | 5                         | 25   | <b>0,004</b> |
|            | 80%             | 20%                       | 100% |              |
| Một phần   | 11              | 0                         | 11   |              |
|            | 100%            | 0%                        | 100% |              |
| Tiến triển | 0               | 3                         | 3    |              |
|            | 0%              | 100%                      | 100% |              |
| Tổng       | 31              | 8                         | 39   |              |
|            | 79,5%           | 20,5%                     | 100% |              |

**Nhận xét:** Trong nhóm nồng độ EBV-DNA âm tính sau điều trị có 80% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn theo RECIST. Trong nhóm bệnh nhân nồng độ EBV-DNA dương tính sau điều trị chỉ có 20% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và có đến 3/39 bệnh nhân có bệnh tiến triển theo RECIST. Không có bệnh nhân nào EBV-DNA dương tính đáp ứng bệnh một phần. Mối liên quan giữa đặc điểm đáp ứng và nồng độ EBV-DNA sau điều trị với  $p = 0,004$ , có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Nồng độ EBV-DNA trước điều trị:

Nồng độ EBV-DNA dương tính ở 59% với giá trị thấp nhất đếm được là 675 copies/ml, nồng độ cao nhất được ghi nhận trong nhóm bệnh nhân này là 177651 copies/ml. Trong nhóm EBV-DNA dương tính trước điều trị có 35,9% bệnh nhân có EBV-DNA dương tính với nồng độ cao ( $\geq 4000$  copies/ml). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Anthony T.C và cs (2002), nghiên cứu trên 170 bệnh nhân, lấy điểm giới hạn là 500 copies/ml có kết quả 39,7 % bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA  $< 500$  copies/ml và 60,3% có nồng độ EBV-DNA cao hơn 500 copies/ml <sup>[1]</sup>. Jin-Ching Lin và cs (2007), công bố tỉ lệ xác định được nồng độ EBV-DNA trong huyết tương là 94,1%<sup>[3]</sup>.

##### 4.2. Nồng độ EBV-DNA sau điều trị:

Trong nghiên cứu này, nồng độ EBV-DNA sau điều trị trở về âm tính ở 31 BN chiếm phần lớn nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu (79,5%). Tuy nhiên nồng độ EBV-DNA vẫn dương tính trên 8 BN chiếm tỉ lệ 20,5% (trong đó có 12,8% bệnh nhân có EBV-DNA dương tính với nồng độ cao ( $\geq 4000$  copies/ml)).

##### 4.3. So sánh nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị:

Chúng tôi ghi nhận nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị có sự thay đổi rõ rệt. Trước điều trị nồng độ EBV-DNA dương tính ở 23/39 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 59%, âm tính ở 41%. Ngược lại, sau điều trị, nồng độ EBV-DNA trở về âm tính ở phần lớn các bệnh nhân nghiên cứu, chiếm tỉ lệ 79,5%, chỉ còn dương tính ở 20,5% bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có EBV-DNA trước điều trị dương tính và sau điều trị âm tính là 69,6%, cao hơn tỷ lệ bệnh nhân vẫn còn EBV-DNA dương tính sau điều trị là 30,4%. Theo Anthony T.C (2002) và Jin Chen Lin (2007), sự thay đổi nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị có ý nghĩa quan trọng trong theo dõi đáp ứng điều trị, tiên lượng và gợi ý nguy cơ tái phát. Nồng độ EBV-DNA sau điều trị trở về âm tính là yếu tố tiên lượng tốt. Ngược lại nồng độ EBV-DNA sau điều trị cao hơn trước điều trị dự đoán khả năng tái phát là 87% <sup>[1],[3]</sup>.

##### 4.4. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA với một số đặc điểm bệnh học

Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA trước điều trị và giai đoạn bệnh: Tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA dương tính ở giai đoạn T1 chỉ chiếm 25%, ở giai đoạn T2 chiếm 46,7%, ở giai đoạn T3 chiếm 54,5%. Trong khi đó, 100% bệnh nhân giai đoạn T4 có EBV-DNA trước điều trị dương tính. Dựa vào các con số cho thấy ở giai đoạn T xâm lấn rộng nồng độ EBV-DNA cao hay gặp hơn. Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,015$ .

Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA trước điều trị và giai đoạn hạch: Tần suất EBV-DNA trước điều trị dương tính có xu hướng tăng dần theo giai đoạn hạch từ N1 đến N3. Phần lớn bệnh nhân giai đoạn hạch

N3 có nồng độ EBV-DNA dương tính chiếm 88,9%. Trong nhóm bệnh nhân giai đoạn N1 và N2 nồng độ EBV-DNA dương tính lần lượt là 25% và 62,5%. Mỗi liên quan này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,012$ . Mức độ xâm lấn của bướu nguyên phát và mức độ di căn hạch cổ là hai yếu tố quan trọng để chẩn đoán giai đoạn bệnh, lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh. Theo Peng L và cs (2018), nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị có mối tương quan với gánh nặng bướu và là yếu tố tiên lượng độc lập trong UTVH<sup>[5]</sup>.

Mỗi liên quan giữa nồng độ EBV-DNA sau điều trị và kết quả điều trị: Khảo sát nồng độ EBV-DNA huyết tương các bệnh nhân sau điều trị và mối liên quan với tình trạng đáp ứng chúng tôi ghi nhận giá trị  $p = 0,004$ ; có 80% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với điều trị có nồng độ EBV-DNA âm tính. Trong nhóm nồng độ EBV-DNA âm tính sau điều trị có 80% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn theo RECIST. Có 3/39 bệnh nhân EBV-DNA dương tính sau điều trị xuất hiện bệnh tiến triển theo RECIST.

## V. KẾT LUẬN

Ung thư vòm hầu là bệnh lý ác tính có nguồn gốc từ biểu mô vòm mũi họng, là một trong những ung thư phổ biến vùng đầu cổ. Nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị có sự thay đổi rõ rệt. Có mối liên quan giữa

mức nồng độ EBV-DNA trước điều trị với độ xâm lấn bướu, mức độ di căn hạch cổ với  $p < 0,05$ . Có mối liên quan giữa đặc điểm đáp ứng và nồng độ EBV-DNA sau điều trị với  $p = 0,004$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anthony TC Chan, YM Dennis Lo, Benny Zee, et al**, (2002), Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, 94(21), 1614-1619.
2. **GLOBOCAN** (2020), <https://gco.iarc.fr/>.
3. **Jin-Ching Lin, Wen-Yi Wang, Wen-Miin Liang, et al**, (2007), Long-term prognostic effects of plasma Epstein-Barr virus DNA by minor groove binder-probe real-time quantitative PCR on nasopharyngeal carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy, 68(5), 1342-1348.
4. **Lee V. H, Kwong D. L, Leung T. W, et al**, (2019), The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification, Int J Cancer, 144(7), 1713-1722.
5. **Liang Peng, Yi Yang, Rui Guo, et al**, (2018), Relationship between pretreatment concentration of plasma Epstein-Barr virus DNA and tumor burden in nasopharyngeal carcinoma: an updated interpretation, 7(12), 5988-5998.

## BƯỚC ĐẦU SO SÁNH GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN GIỮA HỆ THỐNG PHÂN LOẠI DỰA TRÊN ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ BAN ĐẦU VÀ HỆ THỐNG PHÂN LOẠI NGUY CƠ THEO ATA TRONG UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA

Võ Lê Quang Khải<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Liên<sup>1</sup>, Phạm Xuân Nam<sup>1</sup>,  
 Hồ Quảng Cơ<sup>1</sup>, Đào Đình Thái<sup>1</sup>, Huỳnh Kim Hồng Văn<sup>1</sup>,  
 Nguyễn Hoàng Hà Thanh<sup>1</sup>, Thái Quân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** so sánh giá trị dự đoán của hệ thống phân loại dựa trên đáp ứng với điều trị ban đầu và hệ thống phân loại nguy cơ theo ATA ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu trên 116 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị iod phóng xạ sau phẫu thuật trong thời gian 2 năm từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 1 năm 2020 và theo dõi ít nhất trong vòng 2 năm. Mỗi bệnh nhân được phân loại nguy cơ theo ATA và phân loại đáp ứng với điều trị. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính và diện tích dưới đường cong ROC để so sánh giá trị của 2 hệ thống phân loại.

**Kết quả:** Giá trị của phân loại nguy cơ ATA trong dự đoán tái phát bệnh: Se 75%, Sp 63,9%, PPV 82,2%, NPV 53,5%. Giá trị của phân loại đáp ứng với điều trị trong dự đoán tái phát bệnh: Se 82,5%, Sp 100%, PPV 100%, NPV 72%. AUC của 2 hệ thống phân loại lần lượt là 0.973 và 0.725.

<sup>1</sup>Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Võ Lê Quang Khải

SĐT: 0353773968

Email: volequangkhai@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 28/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Kết luận:** Hệ thống phân loại dựa trên đáp ứng với điều trị bước đầu cho thấy có khả năng dự đoán kết cục bệnh của ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt hơn so với hệ thống phân loại nguy cơ theo ATA.

### SUMMARY

#### INITIAL COMPARIION THE VALUE OF RESPONSE TO INITIAL THERAPY SYSTEM AND ATA RISK STRATIFICATION IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

**Objective:** to compare the predictive ability of the system based on the response to initial therapy with risk stratification systems proposed by the American Thyroid Association (ATA) in differentiated thyroid cancer patients.

**Patients and Methods:** A retrospective study on 116 cases with differentiated thyroid cancer underwent total thyroidectomy and radioactive iodine therapy from 1/2018 to 1/2020 and followed for at least 2 years. Each patient was stratified using ATA risk classification and response to therapy system. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and the area under ROC curve were determined to compare the predictive ability.

**Results:** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of ATA risk classification system were 75%,

63,9%, 82,2%, 53,5% respectively while these value of response to therapy system were 82.5%, 100%, 100%, 72% respectively. The area under ROC curve were 0.973 for response to therapy system and 0.725 for ATA system.

**Conclusions:** Initial results of this study showed that response to therapy system predicts the outcome of differentiated thyroid cancer better than ATA systems.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ ung thư tuyến giáp biệt hóa đã tăng trong những năm trở lại đây trên thế giới cũng như ở Việt Nam (1), (2). Điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa bao gồm phẫu thuật, iod phóng xạ và liệu pháp ức chế TSH đem lại tiên lượng tốt cho bệnh nhân. Tuy nhiên tái phát, di căn, chuyển dạng kém biệt hóa vẫn còn là thách thức trong việc kiểm soát bệnh (3). Đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa, nguy cơ tái phát, tồn dư cao hơn nhiều so với nguy cơ tử vong (4). Các hệ thống phân loại khác nhau như của AJCC (Hiệp hội Ung thư Mỹ)/UICC (Hiệp hội Phòng chống Ung thư Quốc tế) được dùng để dự đoán nguy cơ tử vong, tuy nhiên phân loại này không đánh giá được nguy cơ tái phát cũng như tồn dư bệnh. Hiệp hội Tuyến giáp Châu Âu (ETA) vào năm 2006 và Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) vào năm 2009 đã đưa ra các hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp, trong đó có phân loại nguy cơ dựa vào các yếu tố liên quan đến khối u, đặc điểm lâm sàng, kết quả xạ hình toàn thân và nồng độ thyroglobulin để đánh giá nguy cơ tái phát và tử vong (5), (6). Tuy nhiên, những phân loại này được đánh giá tại một thời điểm và giữ nguyên trong suốt quá trình theo dõi bệnh. Nhưng thực tế lâm sàng đã ghi nhận mức độ đáp ứng với điều trị ban đầu giúp làm thay đổi tiên lượng bệnh, qua đó

làm thay đổi chiến lược theo dõi cũng như điều trị bệnh sau đó. Vì thế, năm 2010, Tuttle và cộng sự đã phát triển một hệ thống phân loại, sử dụng những dữ kiện lâm sàng trong vòng 2 năm sau điều trị để xếp loại bệnh nhân dựa trên đáp ứng với điều trị ban đầu thành 3 nhóm gồm đáp ứng tốt, đáp ứng chấp nhận được và đáp ứng không hoàn toàn (7).

Trên thế giới đã có những nghiên cứu đánh giá hiệu quả của hệ thống phân loại này trong dự đoán kết cục lâu dài của ung thư tuyến giáp biệt hóa và cho thấy giá trị tốt hơn so với hệ thống phân loại ETA/ATA (8), (9). Tại Việt Nam, trong thực hành lâm sàng, chúng tôi ghi nhận nhiều trường hợp xếp loại nguy cơ thấp theo ATA nhưng tái phát bệnh trong quá trình theo dõi. Đồng thời, mặc dù chúng ta vẫn đánh giá đáp ứng sau điều trị để tiên lượng cũng như lập kế hoạch điều trị tiếp theo, tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả trong việc dự báo kết cục bệnh.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích: so sánh giá trị của hệ thống phân loại dựa trên đáp ứng với điều trị ban đầu và hệ thống phân loại nguy cơ theo ATA ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại 2 Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

116 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa (differentiated thyroid cancer-DTC) được lựa chọn theo phương pháp lựa chọn mẫu thuận tiện được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại 2 Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ năm 2018 đến năm 2020.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Được chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hóa với mô bệnh học sau phẫu thuật là ung



thư biểu mô tuyến giáp thể nhú cùng với các biến thể và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang.

- Được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và điều trị iod phóng xạ sau phẫu thuật

- Được làm đầy đủ các xét nghiệm sinh hóa, hình ảnh, và xạ hình để đánh giá đáp ứng với điều trị cũng như phát hiện tái phát bệnh.

- Được theo dõi tối thiểu trong vòng 2 năm.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân có Anti-Tg dương tính
- Không đủ thông tin bệnh án
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Mô tả hồi cứu

### **2.2.2. Phương tiện nghiên cứu**

Máy siêu âm Aloka Alpha 5,6,7, máy siêu âm Siemens Acuson S với đầu dò Linear tần số 5-10 MHz.

Bộ kit xét nghiệm Tg - ARCHITECT thyroglobulin với giới hạn định lượng là 0,14 ng/ml, bộ kit xét nghiệm Anti-Tg - ARCHITECT Anti-Tg với giới hạn định lượng là 0,2 IU/ml.

ồ sơ bệnh án

### **2.2.3. Các bước tiến hành trong nghiên cứu**

Lựa chọn những bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn chọn bệnh cũng như tiêu chuẩn loại trừ, trong đó, tất cả các bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, những bệnh nhân có hạch cổ trung tâm nghi ngờ trên siêu âm trước phẫu thuật hoặc trong quá trình phẫu thuật phát hiện có hạch nghi ngờ sẽ được tiến hành vét hạch cổ trung tâm. Vét hạch cổ trung tâm dự phòng được tiến hành trong một số trường hợp u nguyên phát ở giai đoạn T3 hoặc T4 hoặc trường hợp có hạch cổ

bên. Đối với hạch cổ bên, vét hạch được tiến hành trong trường hợp xác định là có di căn hạch trước phẫu thuật. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị iod 131 sau phẫu thuật với mục đích diệt giáp, điều trị hỗ trợ hoặc cả hai. Tất cả bệnh nhân được phân loại dựa vào hệ thống phân loại của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ/ Hiệp hội Phòng chống Ung thư Quốc tế (AJCC/UICC) và phân nhóm nguy cơ dựa vào hệ thống của ATA. Các kết quả xét nghiệm thyroglobulin (Tg) không kích thích, xạ hình toàn thân và hình ảnh (siêu âm, cắt lớp vi tính - CT, cộng hưởng từ - MRI) được sử dụng để phân loại bệnh nhân vào các nhóm đáp ứng tốt, đáp ứng chấp nhận được và đáp ứng không hoàn toàn với điều trị.

### **2.2.4. Các biến số trong nghiên cứu**

- Họ và tên bệnh nhân, tuổi, giới tính, thời gian theo dõi trung bình, mô bệnh học của khối u nguyên phát

- Phân giai đoạn bệnh theo AJCC 8 (10).

- Phân loại nguy cơ theo ATA (11)

- Phân loại đáp ứng với điều trị ban đầu theo Tuttle (7)

- + Đáp ứng tốt: bao gồm cả 3 tiêu chí Tg ức chế và kích thích < 1ng/ml, siêu âm cổ không phát hiện tổn thương, xạ hình toàn thân âm tính

- + Đáp ứng chấp nhận được: Tg ức chế < 1ng/ml và Tg kích thích  $\geq$  1ng/ml và < 10 ng/ml hoặc siêu âm cổ phát hiện hạch cổ không điển hình hoặc có thay đổi không điển hình trên xạ hình toàn thân

- + Đáp ứng không hoàn toàn: Tg ức chế > 1 ng/ml hoặc Tg kích thích > 10 ng/ml hoặc có tổn thương tồn dư hoặc tái phát điển hình trên siêu âm cổ hoặc xạ hình toàn thân.

- Kết cục bệnh trong thời gian theo dõi: không tái phát, tăng Tg đơn độc và có tổn thương thực thể.

**2.2.5. Xử lý số liệu**

Thu thập và xử lý số liệu trên máy tính nhờ sự hỗ trợ của các phần mềm SPSS 20.0 Excel 2013 trong đó

Thời gian theo dõi được làm tròn theo đơn vị tháng.

Các biến số định tính: tính tỷ lệ phần trăm

Các biến số định lượng: tính trung bình, độ lệch chuẩn

Đường cong receiver operating characteristic (ROC): dùng để so sánh độ chính xác trong phân biệt tình trạng bệnh của hai hay nhiều phương pháp chẩn đoán.

Tính toán giá trị chẩn đoán của các phương pháp nghiên cứu qua các chỉ số: độ

nhạy (se), độ đặc hiệu (sp), giá trị dự báo dương tính (PPV), giá trị dự báo âm tính (NPV). Trong đó giá trị dự báo âm tính là tỷ lệ tái phát bệnh (tăng Tg hoặc có tổn thương thực thể) ở những bệnh nhân được phân loại nguy cơ trung bình hoặc cao theo ATA hoặc đáp ứng chấp nhận được hoặc không hoàn toàn theo phân loại của Tuttle. Ngược lại, giá trị dự báo dương tính là tỷ lệ không tái phát ở những bệnh nhân được phân loại nguy cơ thấp hoặc đáp ứng tốt. Sử dụng phương pháp hồi quy logistic đa biến để so sánh các giá trị của hai hệ thống phân loại với mức ý nghĩa thống kê  $p < 0.05$ .

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

| <b>Đặc điểm</b>                   | <b>Trung bình (SD)</b> |
|-----------------------------------|------------------------|
| Tuổi                              | 44.6 (13.9)            |
| Thời gian theo dõi                | 37.8 (7.6)             |
| <b>Đặc điểm</b>                   | <b>Phần trăm (n)</b>   |
| <b>Nhóm tuổi</b>                  |                        |
| <55                               | 72.4 (84)              |
| ≥55                               | 27.6 (32)              |
| <b>Giới tính</b>                  |                        |
| Nam                               | 16.4 (19)              |
| Nữ                                | 83.6 (97)              |
| <b>Mô bệnh học</b>                |                        |
| Nhú cổ điển                       | 97.3 (113)             |
| Nhú biến thể nang                 | 0.9 (1)                |
| Nhú biến thể tế bào trụ cao       | 0.9 (1)                |
| Nang                              | 0.9 (1)                |
| <b>Phân giai đoạn theo AJCC</b>   |                        |
| I                                 | 85.3 (99)              |
| II                                | 12.9 (15)              |
| III                               | 0.9 (1)                |
| IVB                               | 0.9 (1)                |
| <b>Phân loại nguy cơ theo ATA</b> |                        |

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| Thấp                                         | 62.9 (73) |
| Trung bình                                   | 27.6 (32) |
| Cao                                          | 9.5 (11)  |
| <b>Phân loại đáp ứng với điều trị</b>        |           |
| Tốt                                          | 51.8 (66) |
| Chấp nhận được                               | 21.6 (25) |
| Không hoàn toàn                              | 21.6 (25) |
| <b>Kết cục bệnh trong quá trình theo dõi</b> |           |
| Không tái phát                               | 67.3 (78) |
| Tăng Tg đơn độc                              | 10.3 (12) |
| Có tổn thương thực thể                       | 22.4 (26) |

**Nhận xét:** Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu này là nữ với tỷ lệ nam/nữ = 1/5.1, tuổi lúc mắc bệnh giới hạn từ 18 đến 82 tuổi, độ tuổi trung bình là  $44.6 \pm 13.9$ , với 27.6% bệnh nhân cao tuổi, được theo dõi trung bình trong  $37.8 \pm 7.6$  tháng. Thể mô bệnh học của khối u nguyên phát hầu hết là thể nhú, chiếm tỷ lệ 97.3%, còn lại là các biến thể của thể nhú như thể nhú biến thể tế bào trụ cao, thể nhú biến thể nang và thể nang chiếm tỷ lệ bằng nhau là 0,9%. Có đến

85.3% bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn I, đa số bệnh nhân được xếp vào nhóm nguy cơ thấp theo ATA, chiếm tỷ lệ 62.9%. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng tốt, đáp ứng chấp nhận được và đáp ứng không hoàn toàn lần lượt là 51.8%, 21.6% và 21.6%. Có 32.7% bệnh nhân được đánh giá tái phát hoặc tồn dư bệnh trong quá trình theo dõi.

### 3.2. Giá trị của hệ thống phân loại nguy cơ theo ATA

**Bảng 2. Giá trị của hệ thống phân loại nguy cơ theo ATA**

| Nguy cơ ATA      | Kết quả điều trị |          | Tổng      |
|------------------|------------------|----------|-----------|
|                  | Không tái phát   | Tái phát |           |
| Thấp             | 60               | 13       | 73        |
| Trung bình + cao | 20               | 23       | 43        |
| Tổng             | 80               | 36       | P < 0.001 |

**Nhận xét:** Khi chia bệnh nhân thành 2 nhóm nguy cơ tái phát thấp và nguy cơ tái phát trung bình + cao, giá trị của phân loại nguy cơ ATA trong dự đoán tái phát bệnh: Se 75%, Sp 63,9%, PPV 82,2%, NPV 53,5%, có mối liên quan giữa phân loại này và kết quả điều trị

### 3.3. Giá trị của hệ thống phân loại dựa theo đáp ứng với điều trị

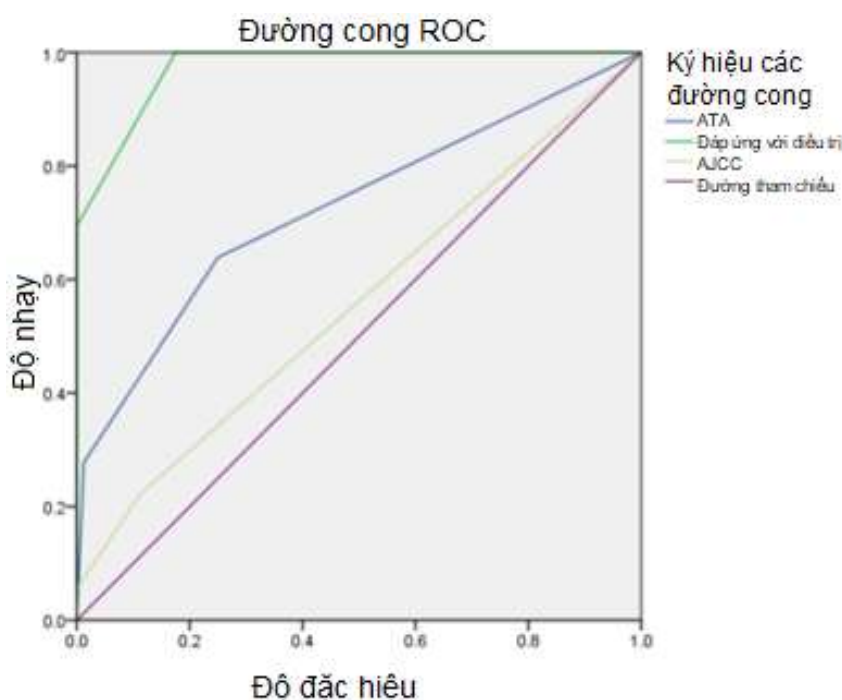
**Bảng 3. Giá trị của hệ thống phân loại dựa theo đáp ứng với điều trị**

| Đáp ứng với điều trị        | Kết quả điều trị |          | Tổng      |
|-----------------------------|------------------|----------|-----------|
|                             | Không tái phát   | Tái phát |           |
| Tốt                         | 66               | 0        | 66        |
| Chấp nhận + không hoàn toàn | 14               | 36       | 50        |
| Tổng                        | 80               | 36       | P < 0.001 |

**Nhận xét:** Khi chia bệnh nhân thành 2 nhóm đáp ứng tốt và đáp ứng chấp nhận + không hoàn toàn, giá trị của phân loại dựa trên đáp ứng với điều trị trong dự đoán tái phát bệnh: Se 82.5%, Sp 100%, PPV 100%,

NPV 72%, có mối liên quan giữa phân loại này và kết quả điều trị.

### 3.4. So sánh giá trị dự đoán tái phát bệnh giữa hệ thống phân loại nguy cơ ATA, đáp ứng với điều trị và phân giai đoạn bệnh theo AJCC



**Biểu đồ 1. Đường cong ROC của ba hệ thống phân loại AJCC, ATA và đáp ứng với điều trị**

**Nhận xét:** Diện tích dưới đường cong ROC (Area under the ROC curve - AUC) của hệ thống phân loại dựa trên đáp ứng với điều trị cao hơn so với hệ thống ATA và AJCC với kết quả lần lượt là 0.973, 0.725 và

0.558. và khi lấy điểm cắt giữa nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình hoặc điểm giữa đáp ứng tốt và đáp ứng chấp nhận được thì tổng độ nhạy và độ đặc hiệu ở cả 2 hệ thống là cao nhất.

**Bảng 4. So sánh giá trị dự đoán của 2 hệ thống phân loại ATA và đáp ứng với điều trị**

|                 | ATA   | Đáp ứng điều trị | P      |
|-----------------|-------|------------------|--------|
| <b>AUC</b>      | 0.725 | 0.973            |        |
| <b>Điểm cắt</b> | 1.5   | 1.5              |        |
| <b>Se</b>       | 75%   | 82.5%            | <0.001 |
| <b>Sp</b>       | 63.9% | 100%             | <0.001 |
| <b>PPV</b>      | 82.2% | 100%             | <0.001 |
| <b>NPV</b>      | 53.5% | 72%              | 0.004  |

**Nhận xét:** Khi lấy điểm cắt giữa đáp ứng tốt và đáp ứng chấp nhận được cũng như giữa nguy cơ thấp và trung bình (ký hiệu 1.5), hệ thống phân loại dựa theo đáp ứng với điều trị có AUC lớn hơn so với hệ thống phân loại ATA, các giá trị Se, Sp PPV, NPV đều lớn hơn so với hệ thống phân loại ATA và có ý nghĩa thống kê (với  $P < 0.05$ ) trong đó Se và PPV của hệ thống phân loại dựa theo đáp ứng với điều trị đạt 100%.

#### IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $44.6 \pm 13.9$ , tương tự với nhiều nghiên cứu khác (1), (8) (12), trong đó, tỷ lệ bệnh nhân lớn hơn hoặc bằng 55 tuổi là 27.6%. Đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu này là nữ với tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 1/5.1, tương tự như các nghiên cứu dịch tễ về ung thư tuyến giáp ở Mỹ và Việt Nam nhưng với tỷ lệ nhỏ hơn (1), (8), (12). Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu này có thể mô bệnh học của khối u nguyên phát là thể nhú cổ điển, chiếm tỷ lệ 97.3%, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Albert (51.7%), khi chỉ xét riêng trong nhóm ung thư tuyến giáp biệt hóa. Tuy nhiên, nếu so sánh với ung thư tuyến giáp thể nang, tỷ lệ thể nhú cổ điển trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn so với các nghiên cứu khác (1), (8), (12). Điều này được giải thích một phần là do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, cách chọn mẫu không ngẫu nhiên, không đại diện cho quần thể. Có tới 85.3% bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn I, nguyên nhân chủ yếu là do bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm do sự tiếp cận của các dịch vụ

y tế dễ dàng cũng như việc cải thiện trong khả năng chẩn đoán cũng như chất lượng của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, đồng thời, đa số bệnh nhân trong nghiên cứu phát hiện bệnh ở độ tuổi còn trẻ, nhỏ hơn 55 tuổi.

Sau thời gian theo dõi trung bình  $37.8 \pm 7.6$  tháng, chúng tôi ghi nhận có 67.3% trường hợp không tái phát bệnh, 10.3% trường hợp có tình trạng tăng Tg kéo dài, 22.4% trường hợp ghi nhận có tổn thương thực thể và không ghi nhận trường hợp nào tử vong. Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của Albert là 21% trong khi đó tỷ lệ này trong nghiên cứu của Tuttle là 48% với thời gian theo dõi trung bình của cả 2 là 7 năm (8), (7). Cao hơn so với tỷ lệ tái phát trong quần thể nói chung theo một nghiên cứu ở Bắc Mỹ là 30% trong vòng 10 năm (3). Nguyên nhân chủ yếu là do sự khác biệt trong cách lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, mặc dù phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC có giá trị trong việc tiên lượng tỷ lệ sống còn toàn bộ, tuy nhiên, lại không chính xác trong đánh giá tái phát hoặc tồn dư bệnh với nguyên nhân chủ yếu là do những bệnh nhân trẻ (dưới 55 tuổi) được xếp vào nhóm II (có di căn xa), những trường hợp này tỷ lệ tử vong thấp tuy nhiên tình trạng tồn dư hay tái phát bệnh lại cao (7), (13). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phân giai đoạn theo AJCC không phải là một công cụ hữu ích để đánh giá nguy cơ tồn dư, tái phát bệnh với AUC chỉ đạt 0.558.

Đánh giá nguy cơ ban đầu theo ATA được ứng dụng để định hướng điều trị cũng như theo dõi trong vòng 1-2 năm đầu. Tuy nhiên tần suất và cách thức theo dõi bệnh sau điều trị cần phải được điều chỉnh để phù hợp

với nguy cơ được đánh giá lại dựa trên đáp ứng với điều trị bởi vì đánh giá nguy cơ ban đầu không bao hàm hiệu quả của điều trị vào trong kết cục bệnh. Frederik cho rằng việc diệt giáp thành công với bằng chứng là nồng độ Tg thấp dưới ngưỡng cũng như xạ hình toàn thân âm tính đem lại một tiên lượng khá tốt về kết cục bệnh và chỉ ra rằng, không có sự khác biệt về tỷ lệ sống còn giữa 2 nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp và nguy cơ cao sau khi được diệt giáp thành công (14).

Khi sử dụng đường cong ROC để so sánh giá trị của 2 hệ thống phân loại, chúng tôi ghi nhận diện tích dưới đường cong của phân loại dựa trên đáp ứng với điều trị đạt 0.973, lớn hơn so với diện tích dưới đường cong của hệ thống phân loại dựa trên nguy cơ của ATA (0.725), qua đó có thể thấy hệ thống phân loại dựa trên đáp ứng với điều trị ban đầu có độ chính xác cao hơn và hiệu quả hơn trong việc dự đoán kết cục của bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Đối với phân loại đáp ứng với điều trị ban đầu, khi lấy điểm cắt giữa đáp ứng tốt và đáp ứng chấp nhận được, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và âm tính đều cao hơn phân loại nguy cơ theo ATA và đều có ý nghĩa thống kê với mức ý nghĩa  $p < 0.05$ . Đặc biệt, độ đặc hiệu cũng như giá trị dự báo dương tính đạt 100% trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Albert cũng lấy điểm cắt tương tự và cho thấy phân loại theo đáp ứng với điều trị ban đầu có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và âm tính đều cao hơn so với phân loại ATA, và khi so sánh với nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy và giá trị dự báo âm tính trong nghiên cứu của Albert cao hơn, trong khi độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính thì ngược lại (8), nguyên nhân là do

những trường hợp dương tính giả trong nghiên cứu, những trường hợp được đánh giá là đáp ứng hoàn toàn nhưng vẫn tái phát bệnh. Tuy nhiên, độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính trong nghiên cứu của Albert cũng rất cao, lần lượt là 91.9% và 97.7%. Một giá trị dự báo dương tính cao như vậy cho phép chúng ta xác định được nguy cơ tái phát thấp ở những bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị. Cụ thể, theo Albert, những bệnh nhân nguy cơ cao theo ATA nhưng đáp ứng tốt với điều trị thì nguy cơ tái phát được đánh giá là thấp, vì vậy chỉ cần theo dõi bệnh nhân bằng các phương tiện siêu âm, Tg không kích thích, tránh được việc sử dụng Tg kích thích và xạ hình toàn thân, đồng thời cũng có thể cân nhắc giảm liều L-thyroxine khi cần thiết (8).

Trong nhóm đáp ứng không hoàn toàn bao gồm 2 nhóm chính, nhóm đáp ứng sinh hóa không hoàn toàn và nhóm đáp ứng thực thể không hoàn toàn. Thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân đáp ứng sinh hóa không hoàn toàn trong thời gian theo dõi không phát hiện tổn thương tái phát thực thể. Vaisman đã so sánh 2 nhóm bệnh nhân trên với nhau và cho thấy nhóm bệnh nhân đáp ứng sinh hóa không hoàn toàn có tỷ lệ tái phát tổn thương thực thể thấp hơn so với nhóm còn lại (17% so với 37%) (15), những bệnh nhân đáp ứng sinh hóa không hoàn toàn nhưng không phát hiện tổn thương tái phát trong quá trình theo dõi được giải thích là do các tế bào tuyến giáp lành tính còn sót lại tiết thyroglobulin (16). Từ đó đề xuất đề xuất điều chỉnh hệ thống phân loại để giúp dự đoán kết cục bệnh tốt hơn ở những bệnh nhân đáp ứng điều trị không hoàn toàn.

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn tồn tại một số nhược điểm. Đây là một nghiên cứu hồi cứu. Thời gian nghiên cứu của chúng tôi ngắn, chỉ trong 2 năm. Mặc dù nhiều nghiên cứu cho rằng phần lớn các trường hợp tái phát xảy ra trong vòng 1 năm sau điều trị (8), tuy nhiên vẫn có nghiên cứu chỉ ra một số ít bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị nhưng lại xảy ra tình trạng tái phát bệnh vào những năm thứ 4 đến thứ 11 sau điều trị (7). Trong đánh giá đáp ứng, nghiên cứu này không sử dụng giá trị Tg kích thích vì không được thực hiện ở bệnh viện chúng tôi. Đây là hạn chế có khả năng làm giảm độ nhạy trong phát hiện những trường hợp kém đáp ứng với điều trị. Vì vậy, cần tiến hành nghiên cứu thêm trên nhiều bệnh nhân hơn và có thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá chính xác giá trị của các hệ thống phân loại và so sánh đầy đủ hơn giá trị dự đoán giữa hai hệ thống phân loại.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu hồi cứu trên 116 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa được điều trị tại khoa Ngoại 2 Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, chúng tôi rút ra được những kết luận:

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $44.6 \pm 13.9$ , nữ gặp nhiều hơn nam (tỷ lệ nam/nữ = 1/5.1). Ung thư tuyến giáp thể nhú cổ điển gặp đa số với tỷ lệ 97.3% trong tổng số các ung thư tuyến giáp biệt hóa. Có 85.3% bệnh nhân được phát hiện bệnh ở giai đoạn I và có 32.7% bệnh nhân bị tái phát hoặc tồn dư tổn thương sau điều trị.

Phân loại dựa theo đáp ứng với điều trị ban đầu có AUC cao hơn so với phân loại

dựa theo nguy cơ của ATA. Khi lấy điểm cắt giữa đáp ứng tốt và đáp ứng chấp nhận được cũng như giữa nguy cơ thấp và trung bình, phân loại dựa theo đáp ứng điều trị ban đầu có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính cao hơn khi so với phân loại dựa theo nguy cơ của ATA và có ý nghĩa thống kê.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pham D.X., Nguyen H.D., Phung A.H.T.,** (2021), "Trends in incidence and histological pattern of thyroid cancer in Ho Chi Minh City, Vietnam (1996-2015): a population-based study", *BMC Cancer*, 21(1), PP.296.
2. **Olson E., Wintheiser G., Wolfe K.M.,** (2019), "Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database", *Cureus*, 11(2), pp.4127.
3. **Shokoohi A., Berthelet E., Gill S.,** (2020), "Treatment for Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: A Canadian Population Based Experience", *Cureus*, 12(2), pp.7122.
4. **Grogan R.H., Kaplan S.P., Cao H.,** (2013), "A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up", *Surgery*, 154(6), pp.1436-1446.
5. **Pacini F., Schlumberger M., Dralle H.,** (2006), "European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium", *Eur J Endocrinol*, 154(6), pp.787-803.
6. **Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R.,** (2009), "Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer", *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*, 19(11), pp.1167-1214.

7. **Tuttle R.M., Tala H., Shah J.,** (2010), "Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system", *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*, 20(12), pp.1341-1349.
8. **Albert C.P., Ignasi C., Ismael C.,** (2014), "Response to Initial Therapy of Differentiated Thyroid Cancer Predicts the Long-Term Outcome Better than Classical Risk Stratification
9. **Vaisman F., Momesso D., Bulzico D.A.,** (2012), "Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy", *Clin Endocrinol (Oxf)*, 77(1), pp.132-138.
10. **Amin M.B., Edge S., Greene F.,** (2017), *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer International Publishing, 8<sup>th</sup>, pp.589-625..
11. **Bryan R.H., Erik K.A., Keith C.B.,** (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*, 26(1), pp.1–133.
12. **Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A.** (2017), "Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States", *JAMA*, 317(13), pp.1338-1348.
13. **Orlov S., Orlov D., Shaytzag M.** (2009), "Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma", *Head Neck*, 31(6), pp.782-788.
14. **Frederik A.V., Marcel P.M., Christian D.** (2010), "No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer", *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(2), pp.276-283.
15. **Vaisman F., Tala H., Grewal R.,** (2011), "In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response", *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 21(12), pp.1317-1322.
16. **Steinschneider M., Pitaro J., Koren S.,** (2021), "Differentiated Thyroid Cancer with Biochemical Incomplete Response: Clinico-Pathological Characteristics and Long Term Disease Outcomes", *Cancers*, 13(21), pp.5422.



## U XƠ ĐƠN ĐỘC Ở TUYẾN GIÁP: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Thị Thủy<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Ngân<sup>2</sup>, Phạm Nhật Anh<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thành Nam<sup>1,2</sup>, Trần Văn Chương<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

U xơ đơn độc của tuyến giáp là loại u cực hiếm gặp. Tính đến nay, mới có khoảng 40 trường hợp được báo cáo trên thế giới bằng các bài báo Tiếng Anh. U xơ đơn độc ở tuyến giáp có thể lành tính hoặc ác tính với lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh không điển hình. Hình ảnh trên tế bào học và mô bệnh học đặc trưng bởi các tế bào u hình thoi, cấu trúc không điển hình, dễ gây nhầm lẫn với các tổn thương có tế bào dạng hình thoi lành tính hay ác tính khác, đặc biệt là ung thư biểu mô thể tủy. Vì vậy, chúng tôi báo cáo một trường hợp gặp được trên lâm sàng: u xơ đơn độc tuyến giáp lành tính để mọi người cùng được biết và có thêm kinh nghiệm trong chẩn đoán cũng như điều trị và theo dõi bệnh.

**Từ khóa:** U xơ đơn độc, tuyến giáp, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch.

### SUMMARY

#### SOLITARY FIBROUS TUMOR OF THE THYROID GLAND: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

<sup>1</sup>Phân hiệu trường Đại học Y Hà Nội tại Thanh Hóa

<sup>2</sup>Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hóa

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngân

SĐT: 0918823368

Email: ngannt.gpb@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 28/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

Solitary fibrous tumor of the thyroid gland is an extremely rare tumor. To date, only 40 cases have been reported worldwide in English-language articles. Solitary fibrous tumor (SFT) of the thyroid gland may be benign or malignant with nonspecific clinical and radiographic findings. The microscopic features of SFT could be mistaken with other benign and malignant spindle cell lesions, especially medullary carcinoma. Therefore, we report a clinical case: benign solitary fibrous tumor of the thyroid for everyone to know and have more experience in the diagnosis, treatment and monitoring of the disease.

**Keywords:** solitary fibrous tumor, thyroid gland, pathology, immunohistochemistry.

### I. GIỚI THIỆU

U xơ đơn độc là một u trung mô không thường gặp, có thể phát triển ở nhiều vị trí khác nhau nhưng hay gặp nhất là ở màng phổi. U xơ đơn độc ở vùng đầu mặt cổ ít gặp hơn và thường ở xoang mũi, mắt hay ổ miệng, rất hiếm gặp ở tuyến giáp.<sup>1</sup> U thường cấu tạo bởi các tế bào u hình thoi phân bố ngẫu nhiên trên chất nền collagen kèm các mạch máu thành mỏng, chia nhánh giống sừng hươu.<sup>2</sup> Ở cấp độ phân tử, u xơ đơn độc được xác định do đột biến gen NAB2-STAT6 gây ra, tương ứng với sự biểu hiện của dấu ấn STAT6 bắt màu ở nhân của tế bào u.<sup>3</sup> Do đó nhuộm hóa mô miễn dịch với

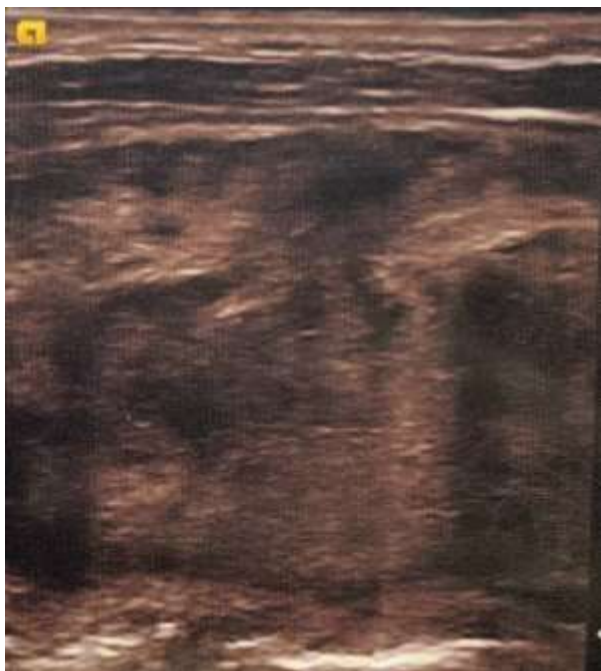
STAT6 đã được chứng minh là có độ nhạy cao và đặc hiệu cho u xơ đơn độc.<sup>4,5</sup> Tuy nhiên, u xơ đơn độc phát triển ở tuyến giáp thường có biểu hiện là một khối u tiến triển thầm lặng nên khi phát hiện kích thước thường lớn, có dấu hiệu giả xâm lấn nên thường gây khó khăn trong chẩn đoán, dễ nhầm lẫn với các u ác tính hay gặp hơn ở tuyến giáp với hình thái tương tự như: ung thư biểu mô thể tủy, sarcom cơ trơn... hay một số u tế bào hình thoi khác như u tế bào Schwann, u cơ trơn lành tính...<sup>1</sup> Vì vậy, để tăng cường hiểu biết về trường hợp u hiếm gặp này, chúng tôi trình bày ca bệnh trên bệnh nhân nữ, 77 tuổi tại Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hóa, đồng thời phân tích các trường hợp đã báo cáo trước đây.

## II. THÔNG TIN TRƯỜNG HỢP BỆNH

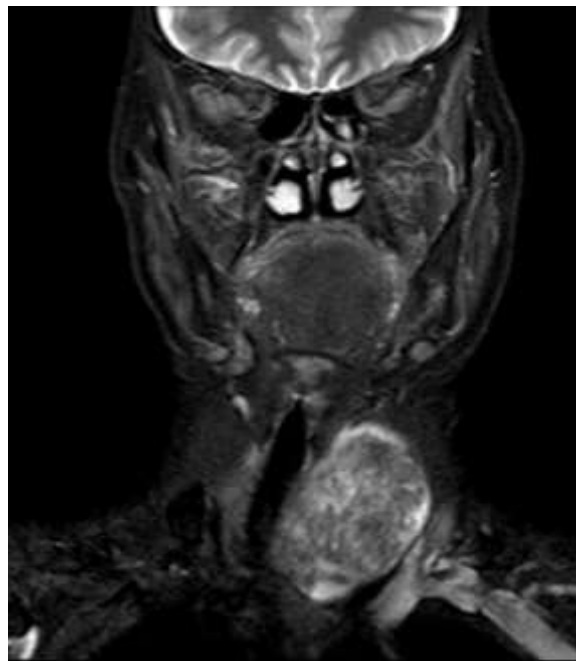
Bệnh nhân Hoàng T. C., nữ 77 tuổi, vào viện vì khối ở cổ to sờ rõ trong vòng 2 tháng nay. Bệnh nhân tới khám tại Bệnh viện Ung bướu tỉnh Thanh Hóa, kết quả siêu âm cho thấy khối hỗn hợp âm, bờ đều, ranh giới rõ, chiếm gần toàn bộ nhu mô thùy trái tuyến giáp, kích thước khoảng 50x26mm, phân loại Tirads 3. Kết quả chụp cộng hưởng từ cho thấy khối u ở thùy trái tuyến giáp, kích thước 62x49x35cm, bờ ranh giới rõ, giảm tín hiệu trên T1W, tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2W, hạn chế khuếch tán trên DWI, sau tiêm gadolinium không đồng nhất. Về sinh hóa, các chỉ số T3, FT4, TSH, calcitonin trong

giới hạn bình thường. Bệnh nhân được chọc tế bào tuyến giáp để chẩn đoán. Trên phiên đồ chọc hút thấy chủ yếu là các tế bào u hình thoi, khá đơn dạng, ranh giới bào tương không rõ, không gợi cấu trúc cụ thể. Nền phiên đồ ít chất keo. Kết luận sau chọc hút kim nhỏ tuyến giáp là u tế bào hình thoi chưa loại trừ tổn thương ác tính.

Bệnh nhân được mổ cắt thùy trái tuyến giáp có u và làm sinh thiết tức thì trong mổ. Trên các lát cắt lạnh của khối u thấy u dạng hình thoi, sắp xếp dạng xoáy bó hoặc ngẫu nhiên. Một số vùng tế bào u dạng biểu mô, có vùng nhân biến đổi nhẹ. Mô đệm thấy một số vùng có các chất bắt màu hồng khá đồng nhất, không rõ bản chất. Kết luận được đưa ra vẫn là u tế bào hình thoi chưa loại trừ tổn thương ác tính, cần đánh giá thêm trên bệnh phẩm mô thường quy. Trên các mảnh cắt mô thường quy, u đơn dạng với các tế bào u hình thoi nhân khá đều, chất nhuộm sắc mịn bào tương đa số không rõ. Một số tế bào nhân dạng gọn sít. Các tế bào sắp xếp ngẫu nhiên trên nền mô đệm collagen, một số vùng u mật độ tế bào thưa, mô đệm hơi nhầy. Vùng u ranh giới không rõ với mô tuyến giáp lành, các tế bào u và các nang giáp xen kẽ nhau tại rìa khối u. Mô u không thấy nhân chia hay hoại tử u. Nhuộm hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính với CD34, STAT6 và âm tính với các dấu ấn CK, S100, SMA. Kết luận cuối cùng được đưa ra là U xơ đơn độc lành tính.

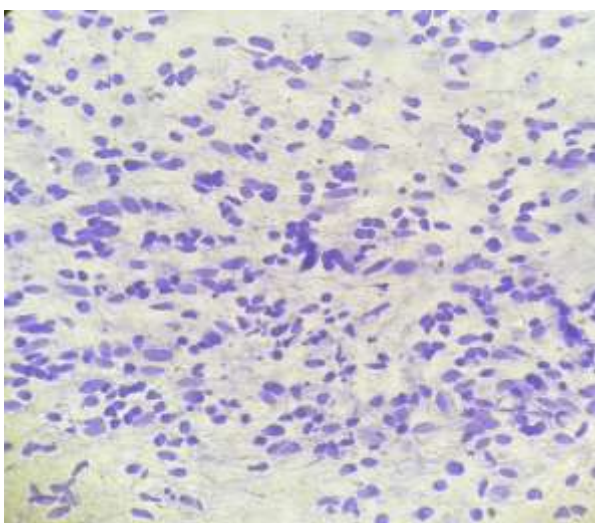


Hình ảnh siêu âm thùy trái

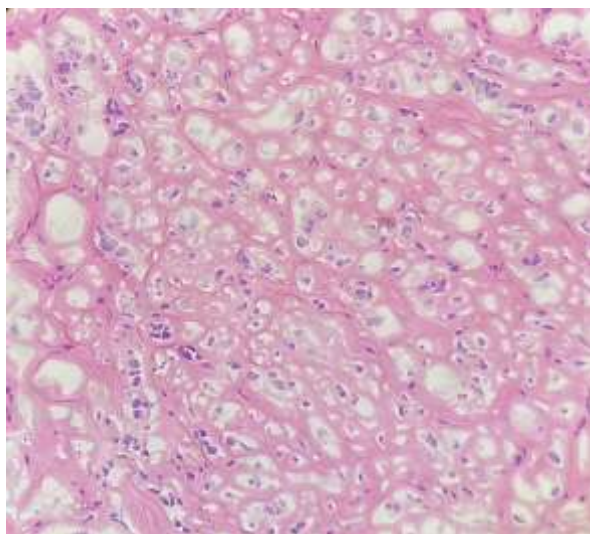


Cắt lớp dọc vùng đầu cổ qua khối u

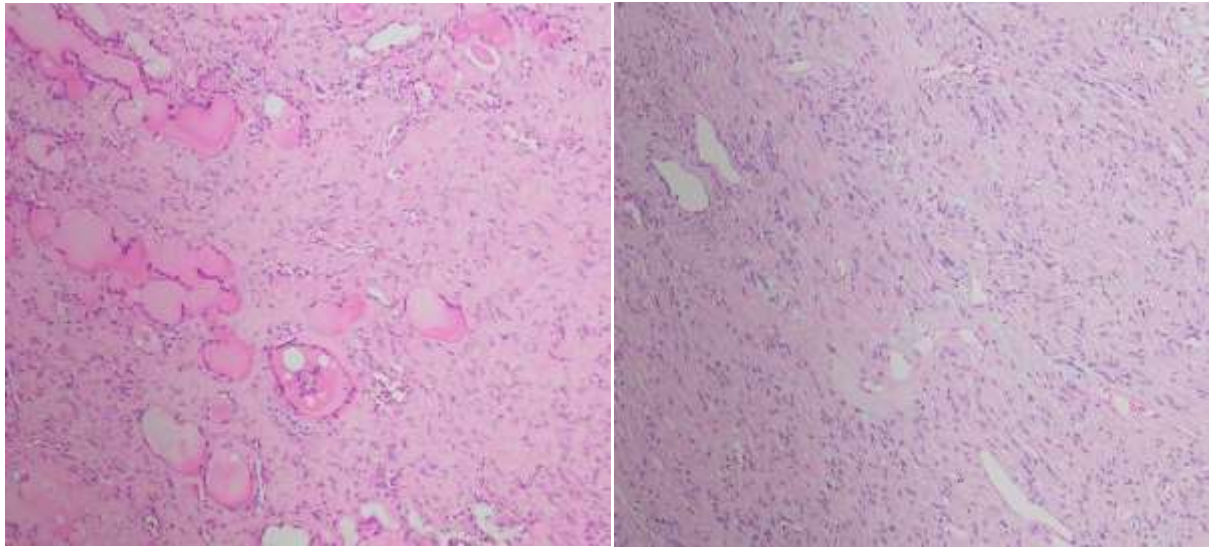
*Hình 1: Kết quả hình ảnh khối u trên cận lâm sàng*



Hình 2a: Hình ảnh tế bào

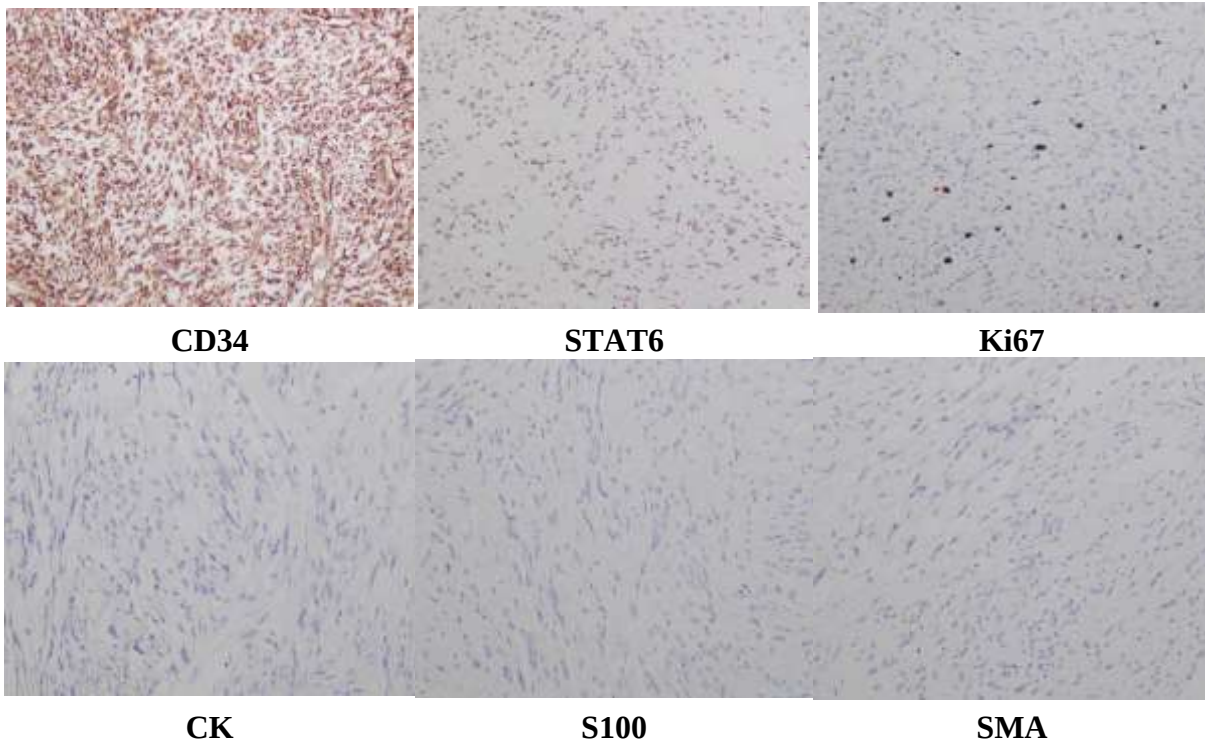


Hình 2b: Hình ảnh sinh thiết tức thì



**Hình 2c,d: Hình ảnh nhuộm HE**

**Hình 2: Một số hình ảnh giải phẫu bệnh – tế bào của khối u**



**CD34**

**STAT6**

**Ki67**

**CK**

**S100**

**SMA**

**Hình 3: Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch**

Y đức: Bệnh nhân đã được giải thích và có giấy đồng thuận về việc tham gia nghiên cứu.



### III. BÀN LUẬN

U xơ đơn độc là khối u trung mô hiếm gặp, có thể gặp ở nhiều vị trí giải phẫu khác nhau, hay gặp nhất ở màng phổi với trên 50% các trường hợp u, có thể gặp ở nhiều vị trí khác trong đó có vùng đầu mặt cổ. Tuy nhiên, SFT ở tuyến giáp rất hiếm gặp.<sup>6,7</sup> Tính đến nay, trên thế giới có khoảng 40 trường hợp lâm sàng u xơ đơn độc ở tuyến giáp được báo cáo qua các y văn bằng tiếng Anh.<sup>1</sup> Thông qua các bài báo, chúng tôi thấy: U xơ đơn độc ở tuyến giáp thường gặp ở người trưởng thành, tuổi trung bình là 43,3 (28-88 tuổi), tỷ lệ gặp ở nam – nữ là như nhau (1:1,1).<sup>1</sup> Trên lâm sàng, các bệnh nhân thường có biểu hiện của một khối sưng vùng cổ, tiến triển chậm, không đau. Đôi khi khối u phát triển lớn, chèn ép thực quản hoặc khí quản gây khó nuốt, khó thở, khàn giọng. Xét nghiệm chức năng tuyến giáp của các bệnh nhân đa số trong giới hạn bình thường.<sup>8-10</sup> Chẩn đoán trước phẫu thuật khối u bằng chọc hút kim nhỏ thường gặp khó khăn do khó lấy được tế bào hoặc các tế bào u hình thoi tương tự nhiều khối u khác của tuyến giáp. Đôi khi chất nền khối u nhiều collagen gây nhầm lẫn với chất nền dạng tinh bột trong UTBM thể tủy. Trên hình ảnh mô bệnh học khối u đặc trưng bởi các tế bào u hình thoi, sắp xếp ngẫu nhiên trên nền mô đệm collagen và mạch máu thành mỏng, chia nhánh dạng sừng hươu. Một số khối u có thể biến đổi dạng tế bào mỡ (lipomatous), hay nhiều tế bào không lồ hoặc có mô đệm dạng nhầy (myxoid)...<sup>11</sup> Các biến thể này thường gây khó khăn cho nhận định bản chất khối u ngay

từ ban đầu. Bên cạnh đó, thường thấy các nang giáp lành bị kẹt trong khối u, đặc biệt ở vùng rìa u dẫn đến nhận định sai lệch về bản tính lành hay ác của khối u do nhầm lẫn những hình ảnh đó là hiện tượng xâm nhập trong khi đây chỉ là sự kết hợp, pha trộn trong SFT ở tuyến giáp.<sup>1</sup> Các đặc điểm để chẩn đoán SFT ác tính theo WHO bao gồm: u giàu tế bào, tế bào không điển hình, hoại tử u, >4 nhân chia/  $2\text{ mm}^2$  và/ hoặc hiện tượng xâm nhập rìa u.<sup>12,13</sup> Hóa mô miễn dịch là phương pháp để chẩn đoán xác định u xơ đơn độc với STAT6 là dấu ấn nhạy và đặc hiệu nhất cho SFT. Các tế bào u dương tính với STAT6 khi nhân bắt màu dấu ấn mạnh, lan tỏa. Trường hợp nhân bắt màu yếu hoặc bắt màu cả ở bào tương cũng có thể gặp ở các khối u khác không phải SFT nên cần đánh giá chính xác.<sup>5</sup> Bên cạnh đó, SFT cũng bắt màu với các dấu ấn như: CD34, Bcl2 và CD99. Tuy nhiên các dấu ấn này không đặc trưng cho SFT, có thể lên ở các khối u tế bào hình thoi khác. Ngoài ra, SFT âm tính với các dấu ấn khác như S100, SMA, Desmin, CK... để loại trừ các khối u như u tế bào Schwann, U cơ trơn hay UTBM thể tủy... U xơ đơn độc của tuyến giáp cũng không có biểu hiện của các dấu ấn như TTF1, Thyroglobulin, calcitonin, Synaptophysin, Chromogranin...<sup>1</sup>

Ở vị trí tuyến giáp có nhiều u tế bào hình thoi cần được đưa ra để chẩn đoán phân biệt với SFT.

Đầu tiên là các khối u có nguồn gốc biểu mô. Một số khối u như u tuyến thể nang, UTBM thể nang, UTBM thể nhú đôi khi có

dị sản tế bào hình thoi nổi trội, cần phân biệt với SFT. Tuy nhiên, các u nói trên có tế bào u thường dương tính với các dấu ấn như CK, Thyroglobulin, TTF1 và âm tính với STAT6, CD34.

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú với mô đệm dạng u xơ tạo bó (Papillary carcinoma with desmoid-type fibromatosis) có các nang tuyến giữa mô đệm nổi trội các tế bào hình thoi sắp xếp thành bó trên nền collagen. Các tế bào nang tuyến có đặc điểm nhân thể nhú (nhân lớn, chông chất, nhân kính mờ, nhân khía, giả thể vùi trong nhân), khác với các nhân của các nang tuyến giáp kệt trong SFT (nhân không có đặc điểm nhân thể nhú). Thành phần mô đệm của UTBM tuyến giáp thể nhú với mô đệm dạng u xơ tạo bó dương tính với SMA, b-catenin và âm tính với CD34, STAT6. Tuy nhiên, b-catenin cũng có thể dương tính yếu ở một số SFT nên không thể dựa vào dấu ấn này để chẩn đoán phân biệt 2 khối u trên.<sup>14</sup>

Ung thư biểu mô không biệt hóa ở tuyến giáp đôi khi biểu hiện dưới dạng các tế bào hình thoi trên nền mô đệm xơ hóa có thể

tương tự như SFT. Tuy nhiên khối u này thường có các tế bào u dương tính với CK, EMA, PAX8 và âm tính với STAT6. Bên cạnh đó lâm sàng của UTBM không biệt hóa thường là khối cứng chắc tiến triển nhanh, xâm lấn, di căn hạch, di căn xa... chứ không tiến triển chậm như SFT.<sup>15</sup>

Ung thư biểu mô thể tủy cũng thường có biểu hiện dưới dạng các tế bào hình thoi. Tuy nhiên trên nền mô đệm có thể thấy các chất dạng tinh bột và bệnh nhân thường có calcitonin tăng cao. Về hóa mô miễn dịch, UTBM thể tủy có biểu hiện dương tính với các dấu ấn như CK, calcitonin và các dấu ấn của thần kinh nội tiết như synaptophysin, chromogranin.<sup>16</sup>

Một số khối u có nguồn gốc trung mô có thể gặp (tuy nhiên hiếm) ở tuyến giáp như u cơ trơn ác tính, u cơ trơn lành tính, u tế bào Schwann, sarcom bao hoạt dịch... cũng biểu hiện bởi các tế bào u hình thoi, mô đệm không đặc trưng, rất khó để chẩn đoán với SFT ở tuyến giáp trên mô bệnh học và cần nhuộm hóa mô miễn dịch để chẩn đoán loại trừ (bảng 1).

**Bảng 1: Các dấu ấn hóa mô miễn dịch để phân biệt một số u trung mô**

|                                      | STAT6 | CD34 | Bcl2 | CD99 | SMA | S100 |
|--------------------------------------|-------|------|------|------|-----|------|
| U xơ đơn độc                         | +     | +    | +    | +    | -   | -    |
| U cơ trơn (lành tính/ ác tính)       | -     | -    | -    | -    | +   | -    |
| U tế bào Schwann/ U tế bào thần kinh | -     | -/+  | -    | -    | -   | +    |
| Sarcom bao hoạt dịch                 | -     | -    | +    | +    | -   | -    |

Phẫu thuật là phương pháp duy nhất được đưa ra đối với SFT ở tuyến giáp. Các trường hợp mắc SFT ở tuyến giáp cần được theo dõi cẩn thận vì một số trường hợp u có biểu hiện

mô bệnh học lành tính cũng có thể tái phát và tử vong. Một số yếu tố đã được đưa vào để nghiên cứu về tiên lượng tồi của khối u như các đặc điểm mô bệnh học chẩn đoán độ ác

tính, tuổi bệnh nhân, kích thước khối u. Tuy nhiên, do SFT rất hiếm gặp ở tuyến giáp nên các nghiên cứu còn hạn chế dữ liệu, chưa đưa ra được kết luận cuối cùng.<sup>1,9</sup>

Dựa vào các thông tin tổng hợp trên, quay lại trường hợp bệnh của chúng tôi: Các thông tin về lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, chẩn đoán hình ảnh, cũng như tế bào học chưa thể gợi ý nhiều về chẩn đoán khối u kể cả bản chất lành tính hay ác tính. Hình ảnh trên sinh thiết tức thì, các tế bào u có nhân bị biến đổi, đôi chỗ lát cắt ngang khiến tế bào có dạng biểu mô càng gây khó khăn cho chẩn đoán. Mô bệnh học sau mổ của khối u với đặc điểm tế bào hình thoi, đôi chỗ mang đặc điểm của u tế bào Schwann với nhân lượn sóng, mô đệm nhầy, vùng giàu, vùng nghèo tế bào. Do đó, hóa mô miễn dịch là cần thiết thực hiện để đưa ra chẩn đoán cuối cùng. Khối u dương tính với CD34 mà đặc biệt là STAT6, âm tính với CK, SMA, S100 nên được chẩn đoán là SFT ở tuyến giáp. Hình ảnh mô bệnh học của khối u không có các đặc điểm của SFT ác tính, Ki67 thấp (1%) nên kết luận được đưa ra là u xơ đơn độc lành tính ở tuyến giáp. Tuy nhiên bệnh nhân nữ, tuổi cao (77 tuổi) khối u kích thước lớn (kích thước lớn nhất 6,2cm) nên sau khi mổ cắt toàn bộ thùy giáp, bệnh nhân vẫn cần được theo dõi sát trên lâm sàng.

#### IV. KẾT LUẬN

U xơ đơn độc ở tuyến giáp là trường hợp rất hiếm gặp, không có biểu hiện lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh hay tế bào học điển hình. Hình ảnh mô bệnh học của khối u cũng cần

chẩn đoán phân biệt với nhiều khối u khác có nguồn gốc biểu mô hoặc trung mô. Cần nhuộm hóa mô miễn dịch để có thể đưa ra chẩn đoán xác định. U xơ đơn độc ở tuyến giáp dương tính với dấu ấn STAT 6, CD34 và âm tính với CK, SMA, S100, TTF1... U xơ đơn độc được chẩn đoán lành tính hay ác tính dựa vào các đặc điểm trên mô bệnh học của nó. Tuy nhiên, một số khối u với biểu hiện lành tính cũng có thể tái phát và gây tử vong. Do đó bệnh nhân sau mổ cắt u hoàn toàn vẫn cần được theo dõi sát và định kỳ để có thể xử lý kịp thời

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thompson LDR, Wei C, Rooper LM, Lau SK.** Thyroid Gland Solitary Fibrous Tumor: Report of 3 Cases and a Comprehensive Review of the Literature. *Head Neck Pathol.* 2019;13(4):597-605. doi:10.1007/s12105-019-01012-6
2. **Chan JK.** Solitary fibrous tumour--everywhere, and a diagnosis in vogue. *Histopathology.* 1997;31(6):568-576. doi:10.1046/j.1365-2559.1997.2400897.x
3. **Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al.** Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet.* 2013;45(2):180-185. doi:10.1038/ng.2509
4. **Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, et al.** STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(4):552-559. doi:10.1097/PAS.000000000000137

5. **Demicco EG, Harms PW, Patel RM, et al.** Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(5):672-682. doi:10.1309/AJCPN25NJTOUNPNF
6. **Ganly I, Patel SG, Stambuk HE, et al.** Solitary fibrous tumors of the head and neck: a clinicopathologic and radiologic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(5):517-525. doi:10.1001/archotol.132.5.517
7. **Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, et al.** Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer.* 2002;94(4):1057-1068.
8. **Rodriguez I, Ayala E, Caballero C, et al.** Solitary fibrous tumor of the thyroid gland: report of seven cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(11):1424-1428. doi:10.1097/00000478-200111000-00011
9. **Papi G, Corrado S, Uberti ED, Roti E.** Solitary Fibrous Tumor of the Thyroid Gland. *Thyroid.* 2007;17(2):119-126. doi:10.1089/thy.2005.0202
10. **Mohamed A, Qureshi F, Eldin R.** Solitary Fibrous Thyroid Tumor: A Case Report. *J Endocr Soc.* 2021;5:A900-A901. doi:10.1210/jendso/bvab048.1838
11. **Cameselle-Teijeiro J, Manuel Lopes J, Villanueva JP, Gil-Gil P, Sobrinho-Simões M.** Lipomatous haemangiopericytoma (adipocytic variant of solitary fibrous tumour) of the thyroid. *Histopathology.* 2003;43(4):406-408. doi:10.1046/j.1365-2559.2003.01696.x
12. **Alves Filho W, Mahmoud RR da GL, Ramos DM, et al.** Malignant solitary fibrous tumor of the thyroid: a case-report and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(4):402-406. doi:10.1590/0004-2730000003230
13. **Ning S, Song X, Xiang L, Chen Y, Cheng Y, Chen H.** Malignant solitary fibrous tumor of the thyroid gland: Report of a case and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2011;39(9):694-699. doi:10.1002/dc.21538
14. **Takada N, Hirokawa M, Ito M, et al.** Papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis: A clinical, pathological, and immunohistochemical study of 14 cases. *Endocr J.* 2017;64(10):1017-1023. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0242
15. **Canos JC, Serrano A, Matias-Guiu X.** Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma: report of two cases. *Endocr Pathol.* 2001;12(2):157-161. doi:10.1385/ep:12:2:157
16. **Papi G, Corrado S, LiVolsi VA.** Primary spindle cell lesions of the thyroid gland; an overview. *Am J Clin Pathol.* 2006;125 Suppl:S95-123. doi:10.1309/4DQW6RQX3C6KRX1J



## ĐIỀU DƯỠNG – CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

# CẤU TRÚC, NỘI DUNG VÀ HIỆU QUẢ CỦA CAN THIỆP GIÁO DỤC QUẢN LÝ CƠN ĐAU CHO NGƯỜI BỆNH UNG THƯ: NGHIÊN CỨU TỔNG QUAN CÓ HỆ THỐNG GIAI ĐOẠN 2010 ĐẾN 2022

Vũ Đình Sơn<sup>1</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Minh Chính<sup>3</sup>, Phạm Ngọc Ánh<sup>4</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Để mô tả có hệ thống cấu trúc, nội dung và hiệu quả của các GDQLĐ quản lý cơn đau cho người bệnh ung thư.

**Phương pháp:** Một đánh giá có hệ thống các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng từ năm 2010 đến tháng 5/2022, được thực hiện bằng cách sử dụng các từ khóa tiếng Anh “Self-Management of Cancer Pain” hoặc “Pain Self-management Intervention for cancer Patients” hoặc “Pain education interventions for cancer patients” hoặc “Pain Self-management education interventions for cancer patients” trên cơ sở dữ liệu điện tử Google và/hoặc Google Scholar, Science Direct, PubMed vv...

**Kết quả:** Có 19 bài báo thử nghiệm lâm sàng đã được sử dụng để phân tích, trong đó 17 thử

nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng, 02 nghiên cứu bán thử nghiệm. Thành phần cấu trúc và nội dung của các can thiệp là đa dạng, có 09 thành phần cấu trúc và 14 thành phần nội dung đã được xác định. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm hoặc trong cùng nhóm can thiệp được tìm thấy: Mức độ đau tệ nhất (8/11 nghiên cứu, 72,73%), mức độ đau trung bình (10/13 nghiên cứu, 76,92%), mức độ đau nhẹ nhất (4/5 nghiên cứu, 80%) và mức độ đau hiện tại (5/5 nghiên cứu, 100%); can thiệp của cơn đau đến các hoạt động hằng ngày (4/7 nghiên cứu 57,14%), chất lượng cuộc sống (5/11 nghiên cứu, 45,45%), kiến thức/các rào cản về cơn đau (09/13 nghiên cứu, 69,23%); hiệu quả tự giảm đau (03/5 nghiên cứu, 60%); tuân thủ điều trị thuốc (02/3 nghiên cứu, 66,67%).

**Kết luận:** Các chương trình can thiệp giáo dục quản lý đau cho người bệnh ung thư đa dạng về cấu trúc và nội dung. Can thiệp giáo dục quản lý đau đã có hiệu quả cải thiện mức độ đau, sự can thiệp của cơn đau đến các hoạt động hằng ngày, chất lượng cuộc sống, kiến thức/rào cản, hiệu quả tự giảm đau và sự tuân thủ thuốc điều trị của người bệnh ung thư.

**Từ khóa:** Bệnh nhân ung thư, can thiệp giáo dục, đau, quản lý đau.

<sup>1</sup>ThS, Khoa Y dược- Trường Cao đẳng Vĩnh Phúc

<sup>2</sup>PGS. TS, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu- Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>TS, Phòng Đào tạo sau đại học- Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định

<sup>4</sup>CN, Viện Ung thư Quốc gia

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đình Sơn

SĐT: 0967797878

Email: vudinhsonvp@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/12/2022

Ngày phản biện khoa học: 13/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**SUMMARY**

**STRUCTURE, CONTENT AND  
EFFICACY OF PAIN MANAGEMENT  
EDUCATIONAL INTERVENTIONS  
FOR CANCER PATIENTS: A  
SYSTEMATIC REVIEW FROM 2010  
TO 2022**

**Objectives:** To systematically describe the structure, content, and efficacy of pain management educational interventions for cancer patients.

**Methods:** A systematic review of clinical trial studies from 2010 to May 2022, conducted using the English keywords “Self-Management of Cancer Pain” or “Pain Self- management Intervention for cancer Patients” or “Pain education interventions for cancer patients” or “Pain Self-management education interventions for cancer patients” on electronic databases Google and/or Google Scholar, Science Direct, PubMed etc...

**Results:** There were 19 clinical trial articles used for analysis, of which 17 randomized controlled trials, 02 semi-trials. The structural and content components of the interventions were diverse, with 09 structural components and 14 content components identified. The statistically significant difference between the 2 groups or in the same intervention group was found in the average pain level (11/13 studies, 84.62%), the mildest pain level (4/5 studies, 80%), current pain level (5/5 studies, 100%); pain intervention on daily activities (4/7 studies 57.14%), quality of life (5/11 studies, 45.45%), knowledge/barriers about pain ( 09/13 studies, 69.23%); effective pain relief (03/5 studies, 60%); adherence to drug treatment (02/3 studies, 66.67%).

**Conclusions:** Cancer pain management educational interventions were diverse in structure and content. Pain management education interventions have improved pain severity, pain interference with daily activities, quality of life, knowledge/barriers, pain self-

efficacy, and adherence to medication in cancer patients.

**Keywords:** Cancer patient, educational interventions, pain, pain management.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Đau là triệu chứng phổ biến, thường gặp ở người bệnh ung thư (NBUT): Con đau xuất hiện ở 59% người bệnh đang điều trị; 64% ở người bệnh tiến triển, di căn, giai đoạn cuối; 53% người bệnh ở tất cả các giai đoạn bệnh; trong số những người bệnh bị đau có hơn 1/3 là đau vừa hoặc nặng [31]. Mặc dù thuốc giảm đau có hiệu quả cao, song việc kiểm soát cơn đau (KSCĐ) vẫn là vấn đề dai dẳng ở NBUT. Con đau do ung thư không được kiểm soát sẽ ảnh hưởng tiêu cực đến các hoạt động sinh hoạt hàng ngày, tâm lý, gia tăng mức độ trầm trọng của bệnh và giảm chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh[2],[26] thậm chí người bệnh có thể chết vì đau, suy kiệt [1].

Hiện tại, có nhiều phương pháp điều trị cơn đau do ung thư: Phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích, miễn dịch... nhằm giảm hoặc loại bỏ cơn đau nhưng việc loại bỏ cơn đau hoàn toàn và lâu dài hiếm khi đạt được [29]. Việc KSCĐ được tối ưu cần có sự tham gia tích cực của NBUT và càng quan trọng hơn khi thời gian điều trị nội trú ngày càng ngắn và thời gian điều trị ngoại trú tăng lên. Tuy vậy, sự tham gia của họ còn rất hạn chế [15] do họ còn thiếu kiến thức, kỹ năng và thái độ đúng mực [18]. Do đó, giáo dục quản lý đau (GDQLĐ) cho NBUT là rất cần thiết.

Trên thế giới, các can thiệp GDQLĐ cho NBUT đã được nhiều tác giả nghiên cứu. Năm 2009, Bennett và cộng sự nghiên cứu có hệ thống đánh giá tác động của GDQLĐ ở

NBUT cho biết: Can thiệp có tác dụng đối với kiến thức/rào cản trong việc quản lý đau, mức độ đau nhiều nhất, mức độ đau trung bình và hiệu quả tự giảm đau, chưa thấy tác dụng đối với tuân thủ thuốc điều trị, sự can thiệp của cơn đau vào các hoạt động hằng ngày và chưa mô tả một cách có hệ thống về thành phần cấu trúc, nội dung trong các chương trình can thiệp GDQLĐ.

Sau 13 năm kể từ khi nghiên cứu của Bennett và cộng sự (2009) đã có nhiều nghiên cứu can thiệp GDQLĐ mới được công bố, một số kết quả đầu ra mới cũng được đánh giá có hiệu quả. Do đó, một nghiên cứu đánh giá có hệ thống về can thiệp GDQLĐ trong giai đoạn này cần được thực hiện để mô tả và đánh giá hiệu quả của các can thiệp GDQLĐ đối với việc KSCĐ của người bệnh, từ đó làm cơ sở để các nhà nghiên cứu vận dụng vào các nghiên cứu tiếp theo, đặc biệt cho các nghiên cứu tại Việt Nam. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Cấu trúc, nội dung và hiệu quả của can thiệp giáo dục quản lý đau cho người bệnh ung thư: Nghiên cứu tổng quan có hệ thống giai đoạn 2010 đến 2022”, với mục tiêu: Mô tả một cách có hệ thống thành phần cấu trúc, nội dung và hiệu quả của các can thiệp GDQLĐ ở người bệnh ung thư.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bài báo khoa học về can thiệp GDQLĐ cho người bệnh ung thư.

#### \* **Tiêu chí lựa chọn:**

(1) Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, (2) Nghiên cứu là bài báo khoa học, (3) Bài báo có tóm tắt và/hoặc bài báo toàn văn bằng

tiếng anh, (4) Bài báo có thông tin về cấu trúc, nội dung của can thiệp và kết quả nghiên cứu cần phân tích.

\* **Tiêu chí loại trừ:** (1) Bài báo không có đủ dữ liệu hay không liên quan đến can thiệp GDQLĐ, (2) Bài báo đề cương nghiên cứu, (3) Nghiên cứu trùng lặp.

### 2.2. Thời gian nghiên cứu

Các bài báo khoa học xuất bản từ tháng 01/2010 đến tháng 05/2022.

**2.3. Phương pháp nghiên cứu:** Tổng quan tài liệu có hệ thống.

### 2.4. Chiến lược tìm kiếm các nghiên cứu

Tìm kiếm, rà soát các bài báo liên quan đến can thiệp GDQLĐ cho NBUT xuất bản từ tháng 01/2010 đến 05/2022 trên cơ sở dữ liệu điện tử Google, Google Scholar, Science Direct, PubMed....bằng cách sử dụng các từ khóa “Self-Management of Cancer Pain” hoặc “Pain Self-management Intervention for cancer Patients” hoặc “Pain education interventions for cancer patients” hoặc “Pain Self-management education interventions for cancer patients”.

### 2.5. Phương pháp lựa chọn nghiên cứu và thu thập dữ liệu:

Nghiên cứu được lựa chọn đưa vào nghiên cứu dựa trên 4 bước theo hướng dẫn PRISMA, bao gồm (1) Dùng phần mềm Endnote loại bỏ các bài báo trùng nhau, (2) Sàng lọc dựa theo tên và tóm tắt của bài báo với 02 lần sàng lọc, mỗi lần cách nhau 1 tuần, (3) Đọc toàn văn bài báo và lựa chọn bài báo theo tiêu chí đặt ra, (4) Trích dẫn và tổng hợp kết quả từ các bài báo được chọn. Kết quả tìm được 19 bài báo có đủ dữ liệu để phân tích cấu trúc, nội dung và hiệu quả của

chương trình can thiệp GDQLĐ cho NBUT từ 51 bài báo tìm kiếm ban đầu.

## 2.6. Quản lý số liệu và trích dẫn tài liệu

Phần mềm EndNote được sử dụng để lưu trữ các thông tin trích dẫn từ các nghiên cứu và xử lý dữ liệu trùng nhau. Tài liệu từ các nguồn dữ liệu điện tử cũng được tải trực tiếp về EndNote. Các dữ liệu tổng hợp được phân tích theo phương pháp xử lý thống kê thông thường của Excel.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung của các bài báo

Có 19 bài báo đã được lựa chọn đưa vào phân tích: 11 bài báo từ nghiên cứu tổng quan hệ thống của Oldenmenger WH[19], 08 bài báo được tìm kiếm trên Google, Google Scholar. Trong 19 nghiên cứu có 17 nghiên

cứ có thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng [4-7, 10, 11, 14, 16, 17, 20, 22, 24, 27, 28, 30, 32, 33], 02 thiết kế bán thử nghiệm lâm sàng [8],[25]. Tổng số người bệnh 2427 (cỡ mẫu giao động từ 26 đến 317), 1395 người bệnh trong nhóm can thiệp và 1032 trong nhóm chứng. Bài báo bằng tiếng Anh 17 bài báo, 02 bài báo tiếng Hàn có tóm tắt bằng tiếng Anh [5, 7]. Quốc gia có số nghiên cứu nhiều nhất là Mỹ (04 nghiên cứu) [11, 27, 28, 32], tiếp đó Hàn quốc 03 nghiên cứu [5, 7, 8], CHLB Đức 02 nghiên cứu [6, 10], Iran 02 nghiên cứu [17, 25] và 08 quốc gia khác mỗi quốc gia có 01 nghiên cứu [4, 14, 16, 20, 22, 23, 30, 33].

### 3.2. Thành phần cấu trúc chương trình can thiệp giáo dục quản lý đau

**Bảng 3.1. Thành phần cấu trúc chương trình can thiệp giáo dục quản lý cơn đau (n=19)**

| Thành phần                                                                                                      | Số nghiên cứu | Tỷ lệ %      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|
| <b>Hình thức can thiệp</b>                                                                                      |               |              |
| Trực tiếp có/không gọi điện và video/băng ghi âm/tập sách nhỏ [4-9, 11, 14, 16, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 30, 33] | 16/19         | <b>84,21</b> |
| Video và/hoặc tập sách nhỏ [28, 32]                                                                             | 2/19          | 10,53        |
| <b>Người nhận can thiệp</b>                                                                                     |               |              |
| Can thiệp ở người bệnh [5, 6, 8, 11, 14, 16, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 32, 33]                                | 15/19         | <b>78,95</b> |
| NBUT và người chăm sóc chính [4, 7, 9, 30]                                                                      | 04/19         | 21,05        |
| Người bệnh ung thư chung [4-9, 11, 14, 16, 17, 20, 22, 23, 25, 28, 30]                                          | 16/19         | 84,21        |
| NBUT cụ thể [27, 32, 33]                                                                                        | 03/19         | 15,79        |
| <b>Người cung cấp can thiệp</b>                                                                                 |               |              |
| Điều dưỡng hoặc tham gia của điều dưỡng [6-9, 11, 16, 17, 20, 22, 23, 25, 28, 30, 33]                           | 14/19         | <b>73,68</b> |
| Phương tiện truyền thông [14, 32]                                                                               | 2/19          | 10,53        |
| Trợ lý nghiên cứu [4]                                                                                           | 01/19         | 5,26         |

|                                                                                    |       |              |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|
| Không rõ [5, 27]                                                                   | 2/19  | 10,53        |
| <b>Thời gian can thiệp</b>                                                         |       |              |
| 4 đến 8 tuần [4, 7, 9, 14, 20, 22, 23, 25, 30, 32]                                 | 10/19 | <b>52,63</b> |
| 03 tháng đến 6 tháng [11, 17, 27, 28, 33]                                          | 05/19 | 26,32        |
| 01 đến 02 tuần [5, 6, 8, 16]                                                       | 4/19  | 21,05        |
| <b>Liều can thiệp</b>                                                              |       |              |
| Từ 1- 3 phiên can thiệp trực tiếp [4-9, 11, 16, 17, 20, 22, 23, 27, 30, 33]        | 15/16 | <b>93,75</b> |
| Trên 3 phiên can thiệp trực tiếp [25]                                              | 1/16  | 6,25         |
| Từ 1-4 cuộc điện thoại theo dõi [4, 20, 22, 23, 28, 30, 32]                        | 7/10  | <b>70,00</b> |
| Từ 1-2 buổi theo dõi trực tiếp [4, 6, 7, 11, 16, 23, 32]                           | 7/7   | <b>100</b>   |
| Phiên can thiệp trực tiếp (30 – 60 phút) [4, 5, 7, 8, 11, 16, 22, 23, 25, 27, 33]  | 11/16 | <b>68,75</b> |
| Thời gian gọi điện thoại từ 4 đến 15 phút/NCBC [23, 30, 32, 33]                    | 4/5   | <b>80,00</b> |
| Thời gian gọi điện thoại 30 phút/Nghiên cứu có báo cáo [28]                        | 01/5  | 20,00        |
| <b>Tài liệu can thiệp</b>                                                          |       |              |
| Tập sách nhỏ/TL phát tay [4-9, 11, 14, 16, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 28, 30, 32, 33] | 19/19 | <b>100</b>   |
| Nhật ký cơn đau [6, 7, 14, 20, 22, 23, 32]                                         | 07/19 | 36,84        |
| Video/CD/Băng cassette [6, 20, 25, 28, 32]                                         | 05/19 | 26,31        |
| Hộp đựng thuốc [9, 22, 23]                                                         | 03/19 | 15,79        |
| <b>Địa điểm can thiệp</b>                                                          |       |              |
| Tại cơ sở y tế [4-9, 11, 16, 17, 25, 27, 28, 30, 33]                               | 14/19 | <b>73,68</b> |
| Nhà người bệnh [14, 23]                                                            | 02/19 | 10,53        |
| Tại cơ sở y tế và nhà người bệnh [20, 22, 32]                                      | 03/19 | 15,79        |

Bảng 3.1. cho biết các thành phần cấu trúc của chương trình can thiệp GDQLĐ chủ yếu là: Hình thức can thiệp trực tiếp có/không điện thoại và video/băng ghi âm/tập sách nhỏ (16/19 nghiên cứu; 84,21%); 15/19 nghiên cứu (78,95%) can thiệp ở NBUT; điều dưỡng hoặc có sự tham gia của điều dưỡng (14/19 nghiên cứu, 73,68%); thời gian từ 4 đến 8 tuần (10/19 nghiên cứu; 52,63%); liều can thiệp chủ yếu từ 01 đến 03 phiên trực tiếp (15/16 nghiên cứu; 93,75%), theo dõi từ 1 đến 4 cuộc điện thoại (7/10 nghiên cứu; 70%), theo dõi trực

tiếp 1-2 lần (7/7 nghiên cứu can thiệp trực tiếp 100%); mỗi phiên can thiệp trực tiếp từ 30 đến 60 phút (11/16 nghiên cứu; 68,75%) và mỗi cuộc điện thoại từ 4 đến 15 phút (4/5 nghiên cứu; 80%). Có 19/19 nghiên cứu, (100%) có tập sách nhỏ hoặc tài liệu phát tay. Chương trình can thiệp GDQLĐ thực hiện tại cơ sở y tế (bệnh viện/phòng khám) có 14/19 nghiên cứu (73,68%).

### 3.3. Thành phần nội dung của chương trình can thiệp giáo dục quản lý đau cho người bệnh ung thư

**Bảng 3.2. Các thành phần nội dung của GDQLĐ quản lý đau cho NBUT**

| Tác giả, năm, nước                 | Nhận thức: Thông tin và Khuyến nghị |                        |                                   |                             |                        |               |                                                 | Hành vi: Hướng dẫn về cách thực hiện hành vi mong muốn |                                  |                                     |                                       |                                           |                                         |   | Thiết lập mục tiêu | Tổng số |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|---|--------------------|---------|
|                                    | Thông tin về đau                    | Quản lý đau bằng thuốc | Các phương pháp giảm đau thay thế | Kiến thức/Rào cản nhận thức | Tác dụng phụ của thuốc | Sử dụng thuốc | Cách đo lường cơn đau, giao tiếp nhân viên y tế | Kỹ năng sử dụng thuốc hiệu quả                         | Kỹ năng giao tiếp nhân viên y tế | Kỹ năng theo dõi và báo cáo cơn đau | Xây dựng kế hoạch quản lý đau cá nhân | Sử dụng các phương pháp giảm đau thay thế | Quản lý tác dụng phụ của thuốc giảm đau |   |                    |         |
| Wilkie DJ và cộng sự, 2010 [32]    | +                                   |                        |                                   |                             |                        |               | +                                               |                                                        | +                                | +                                   |                                       |                                           |                                         |   |                    | 4       |
| Lovell và cộng sự, 2010 [14]       | +                                   | +                      | +                                 | +                           | +                      | +             | +                                               |                                                        |                                  |                                     |                                       |                                           | +                                       |   |                    | 8       |
| Smith và cộng sự, 2010[27]         | +                                   | +                      |                                   | +                           |                        |               |                                                 |                                                        | +                                |                                     |                                       |                                           |                                         |   |                    | 4       |
| Oldenmenger và cộng sự, 2011[20]   | +                                   | +                      | +                                 |                             |                        |               | +                                               |                                                        | +                                | +                                   |                                       |                                           |                                         |   |                    | 6       |
| Kravitz và cộng sự, 2011 [11]      | +                                   | +                      | +                                 | +                           |                        |               | +                                               |                                                        | +                                | +                                   | +                                     |                                           |                                         | + |                    | 9       |
| Chou PL và cộng sự, 2011[4]        | +                                   | +                      |                                   |                             |                        |               |                                                 | +                                                      |                                  | +                                   |                                       |                                           |                                         |   |                    | 4       |
| Tse và cộng sự, 2012 [16]          | +                                   | +                      | +                                 | +                           | +                      | +             |                                                 | +                                                      |                                  | +                                   |                                       | +                                         |                                         |   |                    | 9       |
| Sharif và cộng sự, 2012[25]        | +                                   | +                      | +                                 | +                           | +                      |               |                                                 |                                                        |                                  |                                     |                                       |                                           |                                         |   |                    | 5       |
| Thomas 2012[28]                    | +                                   | +                      | +                                 | +                           |                        | +             | +                                               | +                                                      | +                                |                                     |                                       |                                           |                                         |   |                    | 8       |
| Chun, Y. M và cộng sự, 2013[5]     | +                                   | +                      |                                   | +                           |                        |               |                                                 |                                                        |                                  | +                                   |                                       |                                           |                                         |   |                    | 4       |
| Patrick Jahn và cộng sự, 2014[6]   | +                                   | +                      | +                                 | +                           | +                      |               |                                                 |                                                        |                                  | +                                   |                                       | +                                         |                                         |   |                    | 7       |
| Rustoen T và cộng sự, 2014[23]     | +                                   | +                      | +                                 |                             | +                      | +             | +                                               | +                                                      | +                                | +                                   | +                                     | +                                         | +                                       |   |                    | 12      |
| Williams và cộng sự, 2015[33]      | +                                   | +                      | +                                 |                             | +                      | +             | +                                               | +                                                      | +                                | +                                   | +                                     | +                                         | +                                       |   |                    | 12      |
| Koller và cộng sự, 2018[9]         | +                                   | +                      | +                                 | +                           | +                      | +             | +                                               | +                                                      | +                                | +                                   | +                                     | +                                         | +                                       |   |                    | 13      |
| Su-Jin Koh và cộng sự, 2018[8]     | +                                   | +                      | +                                 | +                           | +                      | +             | +                                               | +                                                      | +                                | +                                   | +                                     | +                                         | +                                       |   |                    | 13      |
| Raphaelis, S và cộng sự, 2020 [22] | +                                   | +                      |                                   | +                           | +                      | +             |                                                 | +                                                      |                                  | +                                   |                                       |                                           | +                                       |   |                    | 8       |
| Kim HJ, và cộng sự, 2020[7]        | +                                   | +                      |                                   | +                           | +                      | +             | +                                               | +                                                      | +                                | +                                   |                                       |                                           |                                         | + |                    | 10      |
| Mahsa và cộng sự, 2021[17]         | +                                   | +                      | +                                 |                             |                        | +             |                                                 | +                                                      |                                  | +                                   |                                       | +                                         |                                         |   |                    | 7       |
| Valenta và cộng sự, 2021[30]       | +                                   | +                      |                                   |                             | +                      | +             | +                                               | +                                                      | +                                | +                                   |                                       |                                           | +                                       |   |                    | 9       |
| Tổng                               | 19                                  | 18                     | 12                                | 12                          | 11                     | 11            | 11                                              | 11                                                     | 12                               | 15                                  | 5                                     | 7                                         | 7                                       | 2 |                    |         |

Có 03 thành phần với 14 nội dung trong các chương trình can thiệp đã được tìm thấy: Nhận thức, hành vi và thiết lập mục tiêu. Thành phần nhận thức có 01/19 nghiên cứu (5,25%), 16/19 nghiên cứu có thành phần nhận thức và hành vi (84,22%) và 02/19 nghiên cứu có nhận thức, hành vi và thiết lập mục tiêu (10,53%).

### **3.4. Hiệu quả của các GDQLĐ quản lý cơn đau cho người bệnh**

**Về mức độ đau:** 16/19 nghiên cứu (84,21%) đo lường mức độ đau; đau hiện tại có 5/5 nghiên cứu (100%), đau nhẹ nhất có 4/5 nghiên cứu (80%), đau tệ nhất có 8/11 nghiên cứu (72,73%), mức độ đau trung bình có 6/13 nghiên cứu (46,15%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ĐTB giữa 2 nhóm hoặc trong cùng nhóm can thiệp sau khi can thiệp

**Về can thiệp của cơn đau đến các hoạt động hằng ngày:** 7/19 nghiên cứu (36,84%), kết quả có 4/7 nghiên cứu (57,14%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ĐTB giữa hai nhóm hoặc trước và sau can thiệp trong từng nhóm.

**Chất lượng cuộc sống:** 11/19 nghiên cứu (57,89%) được báo cáo và 5/11 nghiên cứu (45,45%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ĐTB về CLCS giữa 2 nhóm hoặc trong một nhóm.

**Kiến thức và các rào cản về cơn đau:** 13/19 nghiên cứu (68,42%) đo lường, trong đó 09/13 nghiên cứu (69,23%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ĐTB kiến thức và/hoặc rào cản giữa 02 nhóm hoặc trong nhóm can thiệp.

**Về hiệu quả tự giảm đau của bản thân:** Có 05/19 nghiên cứu (26,32%), trong đó 03/5 nghiên cứu (60%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ĐTB giữa 02 nhóm hoặc trong cùng 01 nhóm.

**Tuân thủ điều trị thuốc:** 03/19 nghiên cứu (15,78%) báo cáo, trong đó 02/3 nghiên cứu (66,67%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ĐTB giữa 2 nhóm hoặc trong cùng 01 nhóm ở thời điểm trước và sau can thiệp.

## **IV. THẢO LUẬN**

### **4.1. Cấu trúc chương trình giáo dục quản lý đau**

Các chương trình can thiệp GDQLĐ đa dạng về thành phần cấu trúc. Thành phần cấu trúc bao gồm hình thức can thiệp, liều, người nhận và cung cấp can thiệp, tài liệu can thiệp, cách tiến hành can thiệp.... Các thành phần cấu trúc chủ yếu được báo cáo: Hình thức can thiệp trực tiếp có /không có các cuộc điện thoại và các phương tiện nghe, nhìn (16/19 nghiên cứu; 84,21%). Liều can thiệp từ 01 đến 03 phiên trực tiếp (15/16 nghiên cứu; 93,75%), điện thoại theo dõi từ 1 đến 4 cuộc (7/10 nghiên cứu; 70%), theo dõi trực tiếp 1-2 lần (7/7 nghiên cứu can thiệp trực tiếp 100%); thời gian cho mỗi phiên can thiệp trực tiếp từ 30 đến 60 phút (11/16 nghiên cứu; 68,75%) và thời gian cho mỗi cuộc điện thoại từ 4 đến 15 phút (4/5 nghiên cứu; 80%). Điều dưỡng hoặc điều dưỡng tham gia (14/19 nghiên cứu; 73,68%), người nhận can thiệp chỉ có sự tham gia của người bệnh chiếm (14/19 nghiên cứu; 73,68%). Thời gian chương trình từ 4 đến 8 tuần (10/19 nghiên cứu; 52,63%). Tập sách nhỏ hoặc tài liệu phát tay (19/19 nghiên cứu; 100%). Can thiệp tại cơ sở y tế gồm bệnh viện hoặc phòng khám (14/19 nghiên cứu; 73,68%). Thành phần cấu trúc có sự khác nhau trong 19 nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu trên tương đồng với kết quả nghiên cứu của Antje Koller và các cộng sự [10] và Oldenmenge và cộng sự (2018) [19] đã báo cáo. Do vậy, các nghiên cứu tiếp theo cần

vận dụng và xây dựng chương trình can thiệp tối ưu nhất áp dụng vào nghiên cứu.

#### **4.2. Nội dung của các chương trình can thiệp giáo dục quản lý đau**

Bảng 3.3 cho thấy có 03 thành phần với 14 nội dung trong các chương trình can thiệp: 07 nội dung nhận thức, 6 nội dung hành vi và thiết lập mục tiêu. Trong 19 nghiên cứu có cứu 01 nghiên cứu chỉ có can thiệp đến nhận thức với 5 nội dung (5,25%) và kết quả đầu ra chỉ đánh giá kiến thức/rào cản là chưa đầy đủ để đánh giá hiệu quả của can thiệp GDQLĐ đối với KSCĐ. Hai nghiên cứu kết hợp cả nhận thức, hành vi và thiết lập mục tiêu với 9 và 10 nội dung (10,53%) có kết quả đầu ra cải thiện trong số các kết quả đầu ra tối đa là thấp (25%) có thể do thành phần nội dung can thiệp là chưa phù hợp, việc thêm nội dung thiết lập mục tiêu làm cho người bệnh quá tải trong việc lĩnh hội kiến thức và thực hành mặt khác làm tăng các giấy tờ hành chính khiến người bệnh không có nhiều thời gian để củng cố nhận thức, xây dựng kỹ năng do đó ảnh hưởng đến việc KSCĐ. Can thiệp có nội dung bao gồm cả nhận thức và hành vi (16/19 nghiên cứu; 84,22%) có các kết quả đầu ra được cải thiện từ 25% đến 100%. Như vậy chương trình can thiệp có nhận thức và hành vi đem lại hiệu quả KSCĐ tốt hơn so với các chương trình can thiệp trên.

**Về thành phần nhận thức:** Bảng 3.3 cho thấy có từ 02 đến 07 nội dung. Các nội dung này xuất hiện trong khoảng 57,89% đến 100% trong các báo cáo và tương đồng kết quả nghiên cứu của Antje Koller và các cộng sự [10]. Tuy nhiên, thông tin về cơn đau và sử dụng các phương pháp giảm đau thay thế trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả này (100% và 63,16% so với 50% và 29,17%). Sự khác biệt này có thể do các

tác giả nghiên cứu sau đã quan tâm đến hiệu quả của các phương pháp giảm đau không dùng thuốc trong việc KSCĐ và người bệnh ngày càng được trao quyền trong việc KSCĐ nên càng có nhu cầu thông tin về cơn đau và cách quản lý nó.

Về các thành phần hành vi: Thành phần hành vi có từ 01 đến 06 nội dung trong 18 nghiên cứu báo cáo và không có nghiên cứu nào chứa đầy đủ 6 hành vi. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu Antje Koller. Tuy nhiên, nội dung can thiệp xuất hiện trong 16,67% đến 41,67% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (27,78% đến 83,33%). Điều này cho thấy các tác giả đã chú trọng hơn đến việc xây dựng kỹ năng quản lý cơn đau cho người bệnh. Bên cạnh đó nội dung sử dụng thuốc (11/19 nghiên cứu; 57,89%) đã được đưa vào can thiệp giúp người bệnh sử dụng thuốc hiệu quả hơn đã góp phần quan trọng KSCĐ.

#### **4.3. Hiệu quả của các chương trình can thiệp giáo dục quản lý đau**

**Mức độ đau của người bệnh:** Mặc dù mức độ đau của người bệnh trong các nghiên cứu này được đo lường với những cách thức khác nhau nhưng 13/16 nghiên cứu (81,25%) có sự khác biệt các mức độ đau có ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt ĐTB mức độ đau tệ nhất, trung bình, nhẹ nhất và hiện tại có ý nghĩa thống kê giữa 02 nhóm hoặc trong nhóm can thiệp lần lượt được báo cáo (8/11 nghiên cứu; 72,73%), (11/13 nghiên cứu; 84,62%), (4/5 nghiên cứu; 80%) và (5/5 nghiên cứu; 100%). Từ kết quả này, chúng ta thấy rằng đa phần các chương trình can thiệp có hiệu quả trong việc giảm các mức độ đau. Kết quả này cao hơn nghiên cứu đánh giá có hệ thống của Oldenmenge (2018) [19] chỉ có 31%. Như vậy, Theo thời gian các can thiệp GDQLĐ ngày càng có hiệu quả hơn trong



việc giảm đau ở NBUT. Lý giải cho cho điều này có thể do các chương trình can thiệp sau đã có sự kế thừa, xây dựng các thành phần cấu trúc, nội dung phù hợp hơn và các công cụ đo lường sử dụng đồng nhất hơn.

**Can thiệp của cơn đau:** Những cơn đau sẽ làm ảnh hưởng đến các hoạt động sinh hoạt hàng ngày như ăn, ngủ, mối quan hệ xã hội, tận hưởng cuộc sống ... làm gia tăng mức độ trầm trọng của bệnh và giảm chất lượng sống của người bệnh do đó cần có phương pháp hiệu quả trong việc KSCĐ do ung thư. Nghiên cứu có 7/19 nghiên cứu (36,84%) báo cáo về sự can thiệp của cơn đau đến các hoạt động hằng ngày, trong đó 4/7 nghiên cứu (57,14%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ĐTB can thiệp của cơn đau giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng. Kết quả này cũng cao hơn 33% của nghiên cứu của Oldenmenge (2018)[19]. Một nghiên cứu đánh giá khác của Bennett (2009) lại cho rằng các chương trình can thiệp GDQLĐ không có lợi ích đáng kể nào đối với việc giảm can thiệp của cơn đau vào các hoạt động hằng ngày[3]. Như vậy, theo thời gian chương trình can thiệp GDQLĐ ngày càng có tác động trong việc giảm sự can thiệp của cơn đau. Tuy nhiên, số lượng các chương trình can thiệp làm giảm can thiệp của cơn đau còn chiếm tỷ lệ chưa cao nên cần tiếp tục nghiên cứu để đánh giá tác động của chương trình can thiệp.

**Chất lượng cuộc sống của NBUT:** CLCS đã trở thành một vấn đề quan trọng trong điều trị ung thư và ngày càng có nhiều bài báo sử dụng chất lượng cuộc sống làm thước đo kết quả chính về hiệu quả của việc KSCĐ [34]. Các đánh giá có hệ thống trước đây cho rằng thuốc giảm đau đã cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh [21], [35] nhưng một số nghiên cứu có hệ thống

lại cho rằng chương trình GDQLĐ chưa có hiệu quả trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh [12], [13]. Trong nghiên cứu này có 11/19 nghiên cứu (57,89%) báo cáo CLCS của người bệnh. Mặc dù sử dụng các thang đo CLCS khác nhau nhưng 5/11 nghiên cứu (45,45%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ĐTB của CLCS giữa 2 nhóm hoặc trong nhóm can thiệp. Kết quả này là minh chứng cho thấy hiệu quả của chương trình can thiệp GDQLĐ đối với cải thiện CLCS của người bệnh. Hơn nữa, 03 nghiên cứu có đánh giá đồng thời kiến thức/rào cản và CLCS thì kiến thức/rào cản và CLCS được cải thiện; 05 nghiên cứu cải thiện CLCS cũng cải thiện mức độ đau là rất phù hợp bởi lẽ chương trình can thiệp cải thiện kiến thức/rào cản đối với cơn đau và cách quản lý cơn đau, từ đó họ có thể KSCĐ hiệu quả hơn bằng phương pháp sử dụng thuốc và/hoặc phương pháp không dùng thuốc dẫn đến giảm mức độ đau và nâng cao CLCS. Về sự khác biệt về hiệu quả can thiệp đối với CLCS với các nghiên cứu trước đó có thể do ngày càng có nhiều nghiên cứu sử dụng CLCS làm thước đo kết quả chính để đánh giá hiệu quả của việc KSCĐ, với các thành phần cấu trúc và nội dung ngày càng được hoàn chỉnh. Tuy vậy, cũng cần tiếp tục có những nghiên cứu tiếp theo với các công cụ đo lường CLCS đồng nhất để đánh giá chính xác tác động của chương trình can thiệp đối với CLCS của người bệnh.

**Kiến thức và các rào cản về cơn đau:** Trong một bài đánh giá trước đây, Bennett (2009) đã cho rằng các chương trình GDQLĐ đã cải thiện kiến thức và/hoặc rào cản liên quan đến bệnh nhân [3]. Nghiên cứu của chúng tôi có 13/19 nghiên cứu (68,42%) báo cáo về kiến thức và/hoặc rào cản liên

quan đến người bệnh, và 09/13 nghiên cứu (69,23%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ĐTB giữa 02 nhóm hoặc trong nhóm can thiệp. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Oldenmenge 2018 (69,23% so với 68%) [19]. Hơn nữa, trong 5 nghiên cứu có đánh giá cả kiến thức/rào cản và mức độ đau, chúng tôi thấy các nghiên cứu có cải thiện kiến thức/rào cản thì mức độ đau cũng được cải thiện là hợp lý. Như vậy, nghiên cứu một lần nữa cho thấy hiệu quả của chương trình can thiệp GDQLĐ trong việc cải thiện kiến thức và/hoặc rào cản liên quan đến người bệnh.

**Về hiệu quả tự giảm đau:** Hiệu quả tự giảm đau ngày càng được báo cáo trong các kết quả nghiên cứu can thiệp GDQLĐ. Tuy nhiên, hiệu quả của nó đối với hiệu quả tự giảm đau khác nhau tùy theo từng giai đoạn và công cụ đánh giá hiệu quả tự giảm đau cũng khác nhau. Theo báo cáo của Bennett năm 2009 có 03/6 nghiên cứu (50%) có sự khác biệt ĐTB hiệu quả tự giảm đau giữa 2 nhóm hoặc trong từng nhóm ở các thời điểm đánh giá và nghiên cứu của Oldenmenge (2018) chỉ có 2/26 nghiên cứu (7,69%). Nghiên cứu của chúng tôi cho biết hiệu quả tự giảm đau có 05/19 nghiên cứu (chiếm 26,32%) và có 3/5 nghiên cứu (60%) có ĐTB hiệu quả tự giảm đau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Từ những phân tích trên chúng ta thấy rằng chương trình can thiệp GDQLĐ có thể cải thiện hiệu quả tự giảm đau của người bệnh và trong thời gian tiếp theo cần đưa nội dung này vào kết quả đánh giá đầu ra bằng cách sử dụng đồng nhất bộ công cụ đo lường.

**Tuân thủ thuốc điều trị:** Bảng 3.4 cho thấy có 03/19 nghiên cứu (chiếm 15,78%) có

báo cáo tuân thủ điều trị thuốc giảm đau, trong đó 02/3 nghiên cứu (66,67%) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ĐTB giữa 2 nhóm hoặc trong cùng 01 nhóm ở thời điểm trước và sau can thiệp. Kết quả này hoàn toàn thích hợp khi điểm kiến thức/rào cản của 02 nghiên cứu này cũng được cải thiện. Nghiên cứu Bennett (2009) và Oldenmenge (2018) có báo cáo tuân thủ điều trị thuốc 03/21 nghiên cứu (14,29%) và 6/26 nghiên cứu (23,07%) trong đó ĐTB tuân thủ thuốc điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê lần lượt là 01/3 nghiên cứu (33,33%) và 3/6 nghiên cứu (50%) [3],[19]. Như vậy, can thiệp GDQLĐ cho người bệnh có thể cải thiện tuân thủ thuốc điều trị nhưng tỷ lệ các nghiên cứu có báo cáo về TTTĐT cũng còn thấp (14,29% đến 23,07%). Do đó, các nghiên cứu can thiệp GDQLĐ tiếp theo cần đưa tuân thủ điều trị thuốc vào kết quả đánh giá để nghiên cứu thêm về tác động của can thiệp GDQLĐ đối với TTTĐT của NBUT.

## V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Các can thiệp GDQLĐ đau cho NBUT đa dạng về cấu trúc và nội dung. Chương trình can thiệp tối ưu bao gồm nội dung can thiệp về nhận thức và hành vi. Can thiệp GDQLĐ cho NBUT đã có hiệu quả cải thiện mức độ đau, sự can thiệp của cơn đau đến các hoạt động hằng ngày, chất lượng cuộc sống, kiến thức/rào cản liên quan đến bệnh nhân, hiệu quả tự giảm đau và sự tuân thủ thuốc điều trị của NBUT. Từ kết quả nghiên cứu này cho thấy cần tăng cường triển khai can thiệp GDQLĐ cho NBUT trong thực hành lâm sàng và nên đánh giá đầy đủ kết quả đầu ra của chương trình can thiệp bằng bộ cụ đánh giá đồng nhất.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Bá Đức và cộng sự.** (2009), Ung thư học đại cương, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội.
2. **American cancer Society.** Managing Cancer Pain at Home, Visit <https://www.at.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-sideeffects/pain/pain.html>, access date 29/5/2020.
3. **Bennett, M.I., Bagnall, A.M and Closs, S.J.** (2009), "How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis", *PAIN®*. 143(3), tr. 192-199.
4. **Chou, P.L and Lin, C.C.** (2011), "A pain education programme to improve patient satisfaction with cancer pain management: a randomised control trial", *Journal of clinical nursing*. 20(13-14), tr. 1858-1869.
5. **Chun, Y. et al.** (2013), "The effects of pain management education on knowledge, concern, and attitude about pain management in cancer patients receiving chemotherapy in outpatient settings", *Asian Oncology Nursing*. 13(2), tr. 95-102.
6. **Jahn, P. et al.** (2014), "Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial", *PAIN®*. 155(4), tr. 746-754.
7. **Kim, H.J, Kim, M.Y, and Kim, H.J.** (2020), "Effects of a Tailored Education and Coaching Program to Enhance Care of Cancer-related Pain", *Journal of muscle and joint health*. 27(1), tr. 12-21.
8. **Koh, S.J, et al.** (2018), "Cancer pain management education rectifies patients' misconceptions of cancer pain, reduces pain, and improves quality of life", *Pain Medicine*. 19(12), tr. 2546-2555.
9. **Koller, A. et al.** (2018), "Testing the implementation of a pain self-management support intervention for oncology patients in clinical practice: a randomized controlled pilot study (ANtiPain)", *Cancer nursing*. 41(5), tr. 367-378.
10. **Koller, A. et al.** (2012), "A systematic evaluation of content, structure, and efficacy of interventions to improve patients' self-management of cancer pain", *Journal of pain and symptom management*. 44(2), tr. 264-284.
11. **Kravitz, R.L. et al.** (2011), "Cancer Health Empowerment for Living without Pain (Ca-HELP): effects of a tailored education and coaching intervention on pain and impairment", *PAIN®*. 152(7), tr. 1572-1582.
12. **Lee, Y.R. et al.** (2014), "Effectiveness of education interventions for the management of cancer pain: a systematic review", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 15(12), tr. 4787-4793.
13. **Ling, C.C, Lui, L.Y.Y and So, W.K.W.** (2012), "Do educational interventions improve cancer patients' quality of life and reduce pain intensity? Quantitative systematic review", *Journal of Advanced Nursing*. 68(3), tr. 511-520.
14. **Lovell, M.R. et al.** (2010), "A randomized controlled trial of a standardized educational intervention for patients with cancer pain", *Journal of pain and symptom management*. 40(1), tr. 49-59.
15. **Lance M McCracken** (1998), "Learning to live with the pain: acceptance of pain predicts adjustment in persons with chronic pain", *Pain*. 74(1), tr. 21-27.
16. **Mimi, M.Y. et al.** (2012), "The effect of a pain management program on patients with cancer pain", *Cancer Nursing*. 35(6), tr. 438-446.
17. **Musavi, M. et al.** (2021), "The Effect of Pain Self-Management Education on Pain Severity and Quality of Life in Metastatic Cancer Patients", *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. 8(4), tr. 419-426.

18. **National Comprehensive Cancer Network** (2016), NCCN Clinical Practice GuidelinesTM: adult cancer pain, chủ biên.
19. **Oldenmenger, W.H. et al.** (2018), "A systematic review of the effectiveness of patient-based educational interventions to improve cancer-related pain", *Cancer treatment reviews*. 63, tr. 96-103.
20. **Oldenmenger, W.H. et al.** (2011), "A combined pain consultation and pain education program decreases average and current pain and decreases interference in daily life by pain in oncology outpatients: a randomized controlled trial", *Pain*. 152(11), tr. 2632-2639.
21. **Quigley, C.** (2008), "Opioids in people with cancer-related pain", *BMJ clinical evidence*. 2008.
22. **Raphaelis, S. et al.** (2020), "Implementation of a nurse-led self-management support intervention for patients with cancer-related pain: a cluster randomized phase-IV study with a stepped wedge design (EvANtiPain)", *BMC cancer*. 20(1), tr. 1-15.
23. **Rustøen, T. et al.** (2014), "A randomized clinical trial of the efficacy of a self-care intervention to improve cancer pain management", *Cancer nursing*. 37(1), tr. 34-43.
24. **Rustøen, T. et al.** (2012), "The PRO-SELF© pain control program improves patients' knowledge of cancer pain management", *Journal of pain and symptom management*. 44(3), tr. 321-330.
25. **Sharif, F. et al.** (2012), "The Effect of Pain Management Education on the Intensity of Pain and Quality of Life of Patients with Cancer", *J Palliat Care Med*. 2(4), tr. 114.
26. **Sholjakova, M. et al.** (2018), "Pain relief as an integral part of the palliative care", *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 6(4), tr. 739.
27. **Smith, M.Y. et al.** (2010), "Impact of a brief intervention on patient communication and barriers to pain management: results from a randomized controlled trial", *Patient education and counseling*. 81(1), tr. 79-86.
28. **Thomas, M.L, Fahey, K.L and Miaskowski, R.N.M.** (2012), A randomized, clinical trial of education or motivational-interviewing-based coaching compared to usual care to improve cancer pain management, *Oncology nursing forum*, *Oncology Nursing Society*, tr. 39.
29. **Turk, D.C** (1990), "Customizing treatment for chronic pain patients: who, what, and why", *The Clinical journal of pain*. 6(4), tr. 255-270.
30. **Valenta, S. et al.** (2021), "Exploring learning processes associated with a cancer pain self-management intervention in patients and family caregivers: A mixed methods study", *Applied nursing research*. 62, tr. 151480.
31. **Van den Beuken,M.H.J. et al.** (2007), "Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years", *Annals of oncology*. 18(9), tr. 1437-1449.
32. **Wilkie, D. et al.** (2010), "Effects of coaching patients with lung cancer to report cancer pain", *Western journal of nursing research*. 32(1), tr. 23-46.
33. **Williams,J.E et al.** (2015), "Routine screening for pain combined with a pain treatment protocol in head and neck cancer: a randomised controlled trial", *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 115(4), tr. 621-628.
34. **Wong, J. et al.** (2008), "Quality of life in brain metastases radiation trials: a literature review", *Current oncology*. 15(5), tr. 25-45.
35. **Yang, Q. et al.** (2010), "Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis", *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 29(1), tr. 1-6.

## ĐẶC ĐIỂM VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN CHĂM SÓC MỞ THÔNG DẠ DÀY BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Văn Thành<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Tổng quan:** Ung thư thực quản là bệnh lý ác tính khá phổ biến trong số các bệnh ung thư đường tiêu hóa và có tiên lượng xấu. Mở thông dạ dày nhằm cung cấp dinh dưỡng cho các trường hợp bệnh nhân không thể ăn uống qua đường miệng - thực quản, tránh bệnh nhân bị suy kiệt, góp phần quan trọng cải thiện chất lượng sống, đảm bảo hiệu quả điều trị.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả tiến cứu, nhằm nhận xét một số đặc điểm và các yếu tố liên quan với kết quả điều trị, quá trình chăm sóc cũng như biến chứng ở 390 bệnh nhân bệnh nhân ung thư thực quản được mở thông dạ dày tại bệnh viện K từ 01/2021-11/2021.

**Kết quả:** Nam chiếm tỷ lệ lớn (98,72%); Vị trí gặp nhiều nhất ở 1/3 trên (39,49%), 1/3 giữa (36,92%), 1/3 dưới 23,59%, Thời gian đặt sonde trung bình  $86,51 \pm 62,19$  (ngày), thời gian nằm trung bình  $23,99 \pm 12,41$  (ngày). Giai đoạn 4 chiếm 50,0%. Phác đồ điều trị chiếm tỷ lệ lớn nhất là hóa xạ trị phối hợp (75,90%). Mở thông dạ dày chủ yếu là phương pháp Jenaway-Depage chiếm 51,54%. Có 254 BN nhiễm trùng chân sonde (65,13%), nhiễm trùng da và chân chỉ đỏ có 218 BN (55,90%).

**Kết luận:** Trình độ học vấn; nghề nghiệp của người chăm sóc là những yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của bệnh nhân được mở thông dạ dày.

**Từ khóa:** mở thông dạ dày, mối liên quan, điều dưỡng, bệnh viện K

### SUMMARY

#### CHARACTERISTIC AND RELATED FACTORS CARE IN GASTROSTOMY FOR ESOPHAGUS CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL

**Overview:** Esophageal cancer is a fairly common malignancy among gastrointestinal cancers and has poor prognosis. Gastrostomy is intended to provide nutrition for patients who cannot eat through the mouth - esophagus, avoiding the patient's malnutrition, making an important contribution to improving the quality of life and ensuring the effectiveness of treatment.

**Materials and methods:** A prospective study to review some characteristics and factors related to treatment outcome, care process as well as complications in 390 Esophagus cancer patients had been Gastrostomy at K hospital from 1/2021-11/2021.

**Results:** Male patients was 77/1. The most lesions position was upper (39,49%); 36,92% in the middle; 23,59% was lower. The mean time of sonde had been setting was  $86,51 \pm 62,19$  (day). The mean time hospitalized was  $23,99 \pm 12,41$  (day). Stage IV was the most (50,0%). The major regiment was chemoradiation (75,90%). Jenaway-Depage gastrostomy procedure was the

<sup>1</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Thành

SĐT: 0988859686

Email: phamvanthanhbvk3@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 23/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

major (51,54%). 254 patients had been infection at sonde plinth (65,13%), infection skin and infection were 218 patients (55,90%).

**Conclusions:** Educational level, caregivers' occupation are factors related to the treatment outcome of patients with gastrostomy.

**Keywords:** gastrostomy, relationship, nursing, K hospital

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là bệnh lý thường gặp trong số các bệnh ung thư đường tiêu hóa. Tổn thương u gây chít hẹp lòng thực quản làm người bệnh nuốt nghẹn, nuốt vướng, thậm chí thức ăn và nước uống không xuống được dạ dày, làm cho bệnh nhân dần dần bị suy kiệt [2]. Mở thông dạ dày là thủ thuật tạo sự thông thương giữa ống tiêu hóa với bên ngoài ổ bụng và là chỉ định thường được áp dụng cho các bệnh nhân vẫn còn khả năng hấp thu bình thường qua đường tiêu hóa nhưng lại không thể ăn uống qua đường miệng - thực quản do nhiều nguyên nhân khác nhau. Mục đích cung cấp dinh dưỡng không qua đường miệng, tránh bệnh nhân bị suy kiệt ảnh hưởng đến chất lượng sống, hiệu quả điều trị [3]. Thường chỉ định cho các bệnh gây chèn ép đường tiêu hóa trên làm bệnh nhân không nuốt được như các khối u tại thực quản, hạ họng, ung thư phế quản chèn ép thực quản... Thực tế lâm sàng cho thấy đa số bệnh nhân (BN) mở thông dạ dày là ung thư thực quản (>80%). Thủ thuật mở thông dạ dày không phải là phương pháp điều trị trực tiếp bệnh ung thư, nhưng lại có ý nghĩa và giá trị quan trọng về mặt nuôi dưỡng, bù năng lượng sống cho người bệnh, đảm bảo duy trì thể trạng cần thiết cho các phương pháp điều trị chính như xạ trị và hoá chất [4]. Tại Việt Nam chưa có đề tài nào nghiên cứu về tình trạng nhiễm trùng, mức

độ và các yếu tố liên quan trong chăm sóc mở thông dạ dày trên bệnh nhân ung thư thực quản. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài nhằm mục tiêu:

1. Đặc điểm người bệnh ung thư thực quản được mở thông dạ dày tại bệnh viện K.
2. Một số yếu tố liên quan đến chăm sóc những người bệnh trên.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 390 bệnh nhân ung thư thực quản có chỉ định điều trị được mở thông dạ dày nuôi dưỡng tại bệnh viện K từ 01/2021-11/2021.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Loại hình nghiên cứu:** Mô tả tiên cứu.

#### 2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện

### 2.3. Kỹ thuật chọn mẫu

Thu thập tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Trong quá trình nghiên cứu thu nhận được 390 bệnh nhân.

#### Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Thông tin chung: Tuổi, giới
- Thông tin chung về người chăm sóc: nghề nghiệp, trình độ học vấn
- Tiền sử của các bệnh nhân: BMI; bệnh lý nội khoa, bệnh lý ngoại khoa
- Phương pháp điều trị: hóa chất, hóa xạ,...
- Phương pháp phẫu thuật mở thông dạ dày, phác đồ điều trị hóa chất...
- Mối liên quan giữa thông tin chung với kết quả điều trị, quá trình chăm sóc, biến chứng, yếu tố trình độ học vấn của người chăm sóc với thực hiện quy trình rửa tay khi chăm sóc

## 2.4. Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 14.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

##### ➤ Đặc điểm bệnh nhân

Độ tuổi 50 – 59 gặp nhiều nhất có 172 BN (44,10%); ít nhất là dưới 40 tuổi chiếm 1,79%. Nam giới chiếm phần lớn với tỷ lệ 98,72%; chỉ có 5 BN là nữ giới chiếm 1,28%.

##### ➤ Đặc điểm tổn thương và điều trị

**Bảng 1. Đặc điểm tổn thương và điều trị**

| Đặc điểm               |                 | Số bệnh nhân                         | Tỷ lệ (%)  |
|------------------------|-----------------|--------------------------------------|------------|
| Vị trí ung thư         | 1/3 trên        | 154                                  | 39,49      |
|                        | 1/3 giữa        | 144                                  | 36,92      |
|                        | 1/3 dưới        | 92                                   | 23,59      |
| <b>Tổng</b>            |                 | <b>390</b>                           | <b>100</b> |
| Thời gian đặt sonde    | < 1 tháng       | 119                                  | 30,51      |
|                        | 1 - 2 tháng     | 60                                   | 15,38      |
|                        | ≥ 3 tháng       | 211                                  | 54,10      |
|                        | Mean ± SD       | 86,51 ± 62,19 (ngày) Min: 5 Max: 240 |            |
| Thời gian điều trị     | < 7 ngày        | 14                                   | 3,59       |
|                        | 7 – 14 ngày     | 69                                   | 17,69      |
|                        | ≥ 15 ngày       | 307                                  | 78,72      |
|                        | Mean ± SD       | 23,99 ± 12,41 (ngày) Min: 2 Max: 60  |            |
| Phương pháp phẫu thuật | Stamm           | 104                                  | 26,67      |
|                        | Fontan          | 53                                   | 13,59      |
|                        | Witzel          | 201                                  | 51,54      |
|                        | Jenaway - Epage | 32                                   | 8,21       |
| <b>Tổng</b>            |                 | <b>390</b>                           | <b>100</b> |

#### Nhận xét:

- Vị trí ung thư chiếm nhiều nhất ở 1/3 trên chiếm 39,49%; tiếp đến 1/3 giữa chiếm 36,92%; ít nhất là vị trí 1/3 dưới 23,59%;

- Phương pháp phẫu thuật mở thông dạ dày chủ yếu là Witzel chiếm 51,54%; tiếp đến là Stamm chiếm 26,67%.

- Thời gian đặt sonde trên 3 tháng chiếm tỷ lệ lớn 54,0%; thời gian đặt sonde trung

bình 86,51 ± 62,19 (ngày); thấp nhất: 5 ngày, nhiều nhất: 240 ngày;

- Thời gian nằm viện đa số ≥ 15 ngày chiếm 78,72%; thời gian nằm trung bình 23,99 ± 12,41 (ngày) thấp nhất: 2 ngày, nhiều nhất: 60 ngày.

#### 3.2. Một số yếu tố liên quan đến chăm sóc người bệnh

**Bảng 2: Tình trạng chân sonde và ống sonde**

| Tình trạng chân sonde         | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------------|--------------|-----------|
| Không viêm                    | 136          | 34,87     |
| Nhiễm khuẩn da và chân chỉ đỏ | 218          | 55,90     |

**HỘI NGHỊ PHÒNG CHỐNG UNG THƯ THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG LẦN V NĂM 2023**

|                                         |            |            |
|-----------------------------------------|------------|------------|
| Nhiễm khuẩn mô dưới da                  | 34         | 8,72       |
| Nhiễm khuẩn gân và cơ                   | 2          | 0,51       |
| Nhiễm khuẩn thấy tạng, phúc mạc         | 0          | 0          |
| <b>Tổng</b>                             | <b>390</b> | <b>100</b> |
| <b>Tình trạng tắc tụt của ống sonde</b> |            |            |
| Trong quá trình điều trị                | Không      | 264        |
|                                         | Có         | 126        |
| Tái khám                                | Không      | 341        |
|                                         | Có         | 49         |
| <b>Tổng</b>                             | <b>390</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:**

- Có 254 BN nhiễm khuẩn chân sonde chiếm 65,13%: nhiễm khuẩn da và chân chỉ đỏ có 218 BN chiếm 55,90%, nhiễm khuẩn mô dưới da có 34 BN chiếm 8,72%, chỉ có 2 BN chiếm 0,51% nhiễm khuẩn gân và cơ.

- Trong quá trình điều trị có 32,31% bệnh nhân có bị tắc, tụt ống sonde  
- Quá trình tái khám sau điều trị còn 12,56% có tình trạng tắc, tụt sonde

**Bảng 3: Mối liên quan giữa việc được nhân viên y tế hướng dẫn và tình trạng tắc, tụt sonde**

| Tắc, tụt sonde<br>Hướng dẫn | Có tắc, tụt |              | Không tắc, tụt |              | p*   | OR<br>95% CI        |
|-----------------------------|-------------|--------------|----------------|--------------|------|---------------------|
|                             | Số lượng    | Tỷ lệ %      | Số lượng       | Tỷ lệ %      |      |                     |
| Được hướng dẫn              | 199         | 96,14        | 181            | 98,91        | 0,08 | 0,27<br>0,02 – 1,41 |
| Không được HD               | 8           | 3,86         | 2              | 1,09         |      |                     |
| <b>Tổng</b>                 | <b>207</b>  | <b>53,08</b> | <b>183</b>     | <b>46,92</b> |      |                     |

\*: test: Chi2

**Nhận xét:** BN có người nhà được nhân viên y tế (NVYT) hướng dẫn chăm sóc tại nhà có tỷ lệ cho ăn qua sonde không tắc, tụt là 98,91% cao hơn tỷ lệ cho ăn qua sonde bị tắc, tụt là 96,14%; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4: Mối liên quan giữa việc được nhân viên y tế hướng dẫn và việc chăm sóc tại nhà đúng quy trình**

| Đúng QT<br>Hướng dẫn | Đúng quy trình |              | Không đúng quy trình |              | p*     | OR<br>95% CI         |
|----------------------|----------------|--------------|----------------------|--------------|--------|----------------------|
|                      | Số lượng       | Tỷ lệ %      | Số lượng             | Tỷ lệ %      |        |                      |
| Được hướng dẫn       | 273            | 99,27        | 107                  | 93,04        | 0,0004 | 10,21<br>1,97 – 9,95 |
| Không được HD        | 2              | 0,73         | 8                    | 6,96         |        |                      |
| <b>Tổng</b>          | <b>275</b>     | <b>70,51</b> | <b>115</b>           | <b>29,49</b> |        |                      |

\*: test: Chi2

**Nhận xét:** BN có người nhà được NVYT hướng dẫn chăm sóc tại nhà có tỷ lệ chăm sóc đúng quy trình là 99,27% cao hơn những người chăm sóc không đúng quy trình là 93,04%; sự khác biệt này có ý nghĩa ( $p <$

0,05). Những người chăm sóc được NVYT hướng dẫn có tỷ lệ chăm sóc đúng quy trình cao gấp 10,21 lần so với những người chăm sóc không được NVYT hướng dẫn (khoảng tin cậy 95% CI từ 1,97–9,95).



**Bảng 5: Mối liên quan giữa nghề nghiệp của người chăm sóc và rửa tay trước chăm sóc**

| Nghề nghiệp                    | Có rửa tay |             | Không rửa tay |             | p*          | OR<br>95% CI                       |
|--------------------------------|------------|-------------|---------------|-------------|-------------|------------------------------------|
|                                | Số lượng   | Tỷ lệ %     | Số lượng      | Tỷ lệ %     |             |                                    |
| Viên chức, hưu trí             | 42         | 97,67       | 1             | 2,33        | <b>0,00</b> | <b>21,09</b><br><b>3,47 – 8,59</b> |
| Nông dân, công nhân, nghề khác | 231        | 66,57       | 116           | 33,43       |             |                                    |
| <b>Tổng</b>                    | <b>273</b> | <b>70,0</b> | <b>117</b>    | <b>30,0</b> |             |                                    |

\*: test: Chi2

**Nhận xét:** BN có người nhà nghề nghiệp là viên chức, hưu trí có tỷ lệ rửa tay trước chăm sóc là 97,67% cao hơn những người chăm sóc có nghề nghiệp khác, tỷ lệ rửa tay trước chăm sóc là 66,57%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Số lượng người có nghề nghiệp là viên chức, hưu trí nghiêm túc thực hiện rửa tay trước chăm sóc người bệnh, nhằm đảm bảo vệ sinh khi chăm sóc sonde mở thông dạ dày cho người bệnh, cao gấp 21,09 lần so với những người chăm sóc có nghề nghiệp khác

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân và điều trị

Tỷ lệ mắc nam/nữ rất chênh lệch, nam 98,72%; chỉ có 5 bệnh nhân là nữ giới chiếm 1,28% tương đương với nghiên cứu của Đặng Lệ Mỹ tỷ lệ giới nam 96,9%, nữ 3,1%. Điều này phản ánh mô hình bệnh tật của BN ung thư được MTDD, phần lớn bệnh nhân ung thư được MTDD là ung thư thực quản, ngoài ra có ung thư hạ họng, ung thư gốc lưỡi là những bệnh ung thư mà nam giới chiếm ưu thế, các bệnh này thường có yếu tố thuận lợi và nguy cơ cao liên quan đến rượu và thuốc lá. Trên lâm sàng, khi hỏi bệnh khai

thác tiền sử bệnh ung thư thực quản đa số bệnh nhân đều có nghiện rượu trong một thời gian dài. Uống rượu và thuốc lá lâu dài dẫn đến bong mạn tính đường tiêu hóa trên (khuang miệng, hạ họng, thực quản, tâm vị dạ dày) lâu ngày dẫn đến phát sinh bệnh ung thư. Tại Việt Nam, tỷ lệ nam giới nghiện rượu bia và thuốc lá cao gấp nhiều lần so với phụ nữ. Vì vậy mà tỷ lệ nam giới mắc bệnh ung thư thực quản cũng cao gấp nhiều lần so với nữ giới. Kết quả này cũng tương nghiên cứu của Nguyễn Văn Thới.

Độ tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 38,5%, tiếp đến lứa tuổi  $\geq 60$  chiếm 33,8%, lứa tuổi 40-49 chiếm 23,1%, lứa tuổi  $\leq 40$  chiếm tỷ lệ rất thấp 4,6%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Đặng Lệ Mỹ, nghiên cứu của tác giả cho thấy lứa tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 38,5%, tiếp đến lứa tuổi  $\geq 60$  chiếm 33,8%, lứa tuổi 40-49 chiếm 23,1%, lứa tuổi  $\leq 40$  chiếm tỷ lệ rất thấp 4,6%. Phản ánh mô hình bệnh ung thư theo lứa tuổi, bệnh ung thư thực quản hay gặp ở lứa tuổi trung niên và tuổi già, hiếm khi gặp ở lứa tuổi trẻ tuổi. Theo Nguyễn Đại Bình ung thư thực quản hay gặp lứa tuổi  $>50$ , hiếm gặp lứa tuổi  $<40$ .

Vị trí ung thư chiếm nhiều nhất ở 1/3 trên chiếm 39,49%; tiếp đến 1/3 giữa chiếm 36,92%; thấp nhất là ung thư ở vị trí 1/3 dưới 23,59%.

Giai đoạn bệnh chủ yếu gặp ở giai đoạn IV của bệnh chiếm 50,0%; giai đoạn III chiếm 35,38% và giai đoạn II chiếm 14,62% so với nghiên cứu của Đặng Văn Thời năm 2017 cho thấy giai đoạn IV chỉ có 32%, giai đoạn III chiếm 34% và giai đoạn II chiếm 32%.

Phương pháp phẫu thuật mở thông dạ dày chủ yếu là Witzel chiếm 51,54%; tiếp đến là Stamm chiếm 26,67%. Hai phương pháp này tuy cổ điển nhưng có những ưu điểm riêng như giá thành rẻ, có thể thay sonde dễ dàng.

Thời gian đặt sonde trên 3 tháng chiếm tỷ lệ lớn 54,0%; thời gian đặt sonde trung bình  $86,51 \pm 62,19$  (ngày); thấp nhất: 5 ngày, nhiều nhất: 240 ngày, phù hợp với tình hình bệnh tật do phải lưu sonde liên tục có khi đến lúc cuối đời.

Thời gian nằm viện đa số đều  $\geq 15$  ngày chiếm 78,72%; với thời gian nằm trung bình  $23,99 \pm 12,41$  (ngày) thấp nhất: 5 ngày, nhiều nhất: 60 ngày. Điều này là do việc điều trị ung thư thực quản thường phức tạp và dài ngày.

Trong số các BN mở thông có 254 trường hợp nhiễm khuẩn chân sonde chiếm 65,13%. Trong đó nhiễm khuẩn da và chân chỉ đỏ có 218 BN chiếm 55,90%, nhiễm khuẩn mô dưới da có 34 BN chiếm 8,72%, chỉ có 2 BN (0,51%) nhiễm khuẩn gân và cơ. Nói chung MTDD là phương pháp an toàn ít biến chứng. Nghiên cứu của Grant DG và cộng sự (2009) trên 172 BN ung thư vùng

đầu cổ được mở thông dạ dày cho thấy tỷ lệ biến chứng chung của thủ thuật là 3,3% [5]. Nghiên cứu của Larson (1987) trên 314 bệnh nhân được mở thông dạ dày cho thấy 93% (291 BN) được tiến hành thủ thuật trong viện, 7% (23 BN) được tiến hành thủ thuật ngoại viện, tỷ lệ biến chứng lớn là 3% và tỷ lệ biến chứng nhỏ là 13%, tác giả kết luận rằng mở thông dạ dày là thủ thuật an toàn ngay cả khi bệnh nhân có bệnh khác kèm theo [6]. Trong quá trình điều trị có 32,31% bệnh nhân có bị tắc, tụt ống sonde; Quá trình tái khám sau điều trị chỉ còn 12,56% BN trả lời có tình trạng tắc, tụt sonde tại nhà.

#### **4.2. Một số yếu tố liên quan đến chăm sóc người bệnh ung thư thực quản được mở thông dạ dày**

Bệnh nhân có người nhà được điều dưỡng hướng dẫn chăm sóc tại nhà có tỷ lệ nhiễm khuẩn là 38,16% thấp hơn những BN có người nhà không được điều dưỡng hướng dẫn chăm sóc tại nhà có tỷ lệ nhiễm khuẩn là 80,0%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Những người chăm sóc chính được điều dưỡng hướng dẫn có tỷ lệ BN nhiễm khuẩn thấp gấp 0,15 lần so với những người chăm sóc không được điều dưỡng hướng dẫn (khoảng tin cậy 95% CI 0,01 – 0,79). Qua nghiên cứu thấy rằng việc hướng dẫn người bệnh và người nhà người bệnh tự chăm sóc sonde mở thông dạ dày là hết sức quan trọng và cần thiết, mang lại giá trị cho chất lượng sống, ý nghĩa sống của người bệnh, công việc giáo dục sức khỏe này phải được làm ngay từ khi bệnh nhân nhập viện và được giáo dục suốt trong quá trình nằm viện, trước khi về gia đình, giữa các đợt điều

trị. Có như vậy mới hạn chế được các biến chứng không mong muốn cho người bệnh như: tắc, tụt, nhiễm khuẩn chân sonde trong suốt thời gian đặt - lưu sonde.

Rửa tay trước và sau khi chăm sóc người bệnh, khi cho ăn qua sonde, khi thay băng là một khâu rất quan trọng trong chuỗi mắt xích trong chăm sóc nhằm hạn chế nhiễm khuẩn khi mà thể trạng bệnh nhân đã suy yếu, giảm sức đề kháng do bệnh tật, do phẫu thuật, hóa chất, xạ trị. Trong nghiên cứu thấy tỷ lệ người nhà chăm sóc chính cho bệnh nhân có nghề nghiệp là viên chức, hưu trí thì tỷ lệ rửa tay trước khi chăm sóc là 97,67% và cao hơn những người chăm sóc có nghề nghiệp khác với tỷ lệ rửa tay trước chăm sóc là 66,57%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Những người chăm sóc được có nghề nghiệp là viên chức, hưu trí có tỷ lệ rửa tay trước chăm sóc cao gấp 21,09 lần so với những người chăm sóc có nghề nghiệp khác (khoảng tin cậy 95% CI 3,47 – 8,59). Trình độ hiểu biết của người nhà chính là thực hiện hành vi tốt cho sức khỏe, tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình chăm sóc trong đó có rửa tay trước và sau khi chăm sóc người bệnh.

Người nhà bệnh nhân có nghề nghiệp là viên chức, hưu trí đạt tỷ lệ chăm sóc đúng quy trình là 88,37% cao hơn những người chăm sóc có nghề nghiệp khác là 68,30%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Và nhóm người này có tỷ lệ chăm sóc đúng quy trình cao gấp 3,53 lần so với những người chăm sóc có nghề nghiệp khác (khoảng tin cậy 95% CI từ 1,33 – 11,76).

Bệnh nhân có người nhà nghề nghiệp là viên chức, hưu trí có tỷ lệ nhiễm khuẩn là 16,28% thấp hơn những người bệnh có người nhà nhóm nghề nghiệp khác là 42,07%; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Những người chăm sóc có nghề nghiệp là viên chức, hưu trí có tỷ lệ BN nhiễm khuẩn thấp gấp 0,26 lần so với những người chăm sóc có nghề nghiệp khác (khoảng tin cậy 95% CI từ 0,09 – 0,63). Trình độ học vấn và nghề nghiệp của người bệnh cũng như người chăm sóc chính cho người bệnh có ảnh hưởng trực tiếp tới việc áp dụng và thực hiện chăm sóc đúng cho người bệnh ung thư thực quản được mở thông dạ dày, cùng phối hợp với thầy thuốc và điều dưỡng nhằm giảm tối thiểu các biến chứng không mong muốn của sonde mở thông dạ dày gây lên nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, chất lượng sống, hạn chế sụt cân, suy kiệt cho người bệnh.

## V. KẾT LUẬN

Ung thư thực quản gặp chủ yếu ở Nam giới (98,72%). Với vị trí ung thư chiếm nhiều nhất ở 1/3 trên (39,49%). Phương pháp phẫu thuật mở thông dạ dày chủ yếu là phương pháp Jenaway-Depage (51,54%) với thời gian đặt sonde trung bình  $86,51 \pm 62,19$  (ngày) và thời gian nằm trung bình  $23,99 \pm 12,41$  (ngày);

Biểu hiện nhiễm trung chân sonde gặp là chủ yếu (65,13%). Trình độ học vấn; nghề nghiệp của người chăm sóc và thực hiện quy trình rửa tay khi chăm sóc là những yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của bệnh nhân được mở thông dạ dày.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mitchell C. Posner, Arlene A. Forastiere, Bruce D. Minsky** (2005). Cancer of Esophagus”. DeVita Hellman Rosenberg Cancer Principles and Practice of Oncology. Part 3, Section 29. 7<sup>th</sup> Edition on CD room. Lippicott William and Wilkin, 2005.
2. **Trần Thị Hợp** (2007). “Ung thư hạ họng”. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 2007. tr. 131-135.
3. **Phạm Hùng Cường, Phó Đức Mẫn** (2007). “Mở thông dạ dày”. Phẫu thuật thực hành. Nhà xuất bản y học. 2007. tr. 169-175.
4. **Nguyễn Đại Bình** (2007) “Ung thư thực quản”. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. 2007. tr. 199-211.
5. **Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn** (2015): Ung thư thực quản, trong: Sổ tay điều trị nội khoa ung thư, NXB Y học, 2015, tr.106-121.
6. **Nguyễn Phong Lan** (2013): Đánh giá quy trình chăm sóc và kết quả chăm sóc ống mở thông dạ dày tại khoa Ngoại Tân Triều - Bệnh viện K. Tóm tắt các công trình nghiên cứu khoa học, Bệnh viện K 2019, tr.105.
7. **Đặng Lê Mỹ** (2010), “Nhận xét một số đặc điểm bệnh nhân ung thư thực được mở thông dạ dày tại bệnh viện K năm 2009” Đề tài cấp cơ sở, bệnh viện K năm 2010.
8. **Đặng Văn Thới** (2017). “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, thương tổn và đánh giá kết quả lâu dài phẫu thuật triệt căn ung thư phần trên dạ dày”, Luận án tiến sĩ Y học, trường đại học Y – Dược, Đại học Huế.
9. **Bộ Y tế, Bệnh viện K** (2019): Chăm sóc người bệnh mở thông dạ dày, trong: Hướng dẫn chăm sóc người bệnh ung thư, tr.274-277.
10. **Grant DG, Bradley PT, Pothier DD, Bailey D, Caldera S, Baldwin DL, Birchall MA** (2009). “Complications following gastrostomy tube insertion in patients with head and neck cancer: a prospective multi-institution study, systematic review and meta-analysis”. Clin Otolaryngol. 2009 Apr;34(2):103-12.
11. **Larson DE, Burton DD, Schroeder KW, DiMagno EP** (1987). “Percutaneous endoscopic gastrostomy. Indications, success, complications, and mortality in 314 consecutive patients”. Gastroenterology. 1987 Jul;93(1):48-52.

# ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG LO ÂU, TRẦM CẢM VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Trương Thị Phương Thảo<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hằng<sup>2</sup>, Quách Thị Ly Na<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ lo âu, trầm cảm và chất lượng cuộc sống ở người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú; Xác định một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang 195 người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2022 đến tháng 09/2022. Công cụ nghiên cứu là Thang đo lo âu-trầm cảm của bệnh viện đáng tin cậy, hợp lệ (HADS) và Đánh giá chức năng của liệu pháp điều trị ung thư-ung thư vú (FACT-B). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

**Kết quả:** Chúng tôi ghi nhận được: Tỷ lệ lo âu trên người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú là 63.1% với điểm trung bình là  $11.06 \pm 4.32$ ; Tỷ lệ trầm cảm là 39.0% với điểm trung bình là  $9.10 \pm 3.54$ . Điểm trung bình chất lượng cuộc sống là  $53.33 \pm 8.26$ . Trong số năm lĩnh vực của FACT-B, Tình trạng chức năng cho điểm trung

bình cao nhất là 12.23 điểm, thấp nhất là Sức khoẻ tinh thần với 8.45 điểm. Tìm thấy yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống là trình độ học vấn, tình trạng kinh tế, nghề nghiệp và lo âu, trầm cảm với  $p < 0.05$ .

**Kết luận:** Đa số người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú đều có lo âu, trầm cảm, nó ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống. Bệnh viện muốn phát triển, điều trị và chăm sóc một cách toàn diện, hướng đến sự hài lòng của người bệnh trong tương lai, cần đào tạo, tập huấn cho nhân viên y tế về vấn đề tâm lý, kỹ năng giao tiếp ứng xử, có thể xây dựng đội ngũ tư vấn riêng về vấn đề tâm lý cho người bệnh.

**Từ khóa:** Lo âu, trầm cảm, chất lượng cuộc sống, ung thư vú sau phẫu thuật.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF ANXIETY, DEPRESSION AND QUALITY OF LIFE AMONG PATIENTS POST-SURGERY BREAST CANCER AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** Determination of anxiety, depression and quality of life among patients post-surgery breast cancer. Identify factors related to the quality of life.

**Subjects and methods:** Cross-sectional description of 195 patients post-surgery breast cancer at Da Nang Oncology Hospital from January 2022 to September 2022. The research tools are the Reliable and Valid Hospital Anxiety-Depression Scale (HADS) and Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast

<sup>1</sup>ThS. ĐD, Bệnh viện Răng Hàm Mặt thành phố Đà Nẵng

<sup>2</sup>ThS. BS. Khoa Xạ trị- Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>3</sup>CNDD. Khoa Xạ trị- Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trương Thị Phương Thảo  
SĐT: 0985260024

Email: phuongthao02021989@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 06/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

Cancer (FACT-B). The data were analyzed using SPSS 22.0 statistical software.

**Results:** We recorded: The rate of anxiety in patients after breast cancer surgery was 63.1% with an average score of  $11.06 \pm 4.32$ ; The rate of depression was 39.0% with a mean score of  $9.10 \pm 3.54$ . The mean score of quality of life is  $53.33 \pm 8.26$ . Of the five areas of FACT-B, Functional well-being gave the highest average score of 12.23, the lowest Emotional well-being with 8.45 points. Finding factors related to quality of life are education level, economic status, occupation and anxiety, depression with  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** Patients after breast cancer surgery have anxiety and depression, which significantly affects their quality of life. The hospital wants to develop, treat and care in a comprehensive way, towards the satisfaction of patients in the future, it is necessary to train and train medical staff on the patient's psychological problems, skills communication and behavior, can build a team of private counseling on psychological issues for patients.

**Keywords:** Anxiety, depression, quality of life, post-surgery breast cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) vẫn là loại ung thư được chẩn đoán phổ biến nhất ở phụ nữ, với khoảng 2,3 triệu ca mắc mới và tỷ lệ tử vong là 6,9%<sup>[14]</sup>. Tại Việt Nam, mỗi năm có khoảng hơn 15.000 phụ nữ được chẩn đoán UTV, hơn 6.000 người thiệt mạng và 42.000 người sống chung với căn bệnh này<sup>[4]</sup>. Việc được chẩn đoán UTV gây ra sự tuyệt vọng, buồn chán, nếu không được chăm sóc tâm lý hoặc can thiệp kịp thời có thể dẫn đến lo âu, trầm cảm, ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh (NB). Trên Thế giới tỷ lệ lo âu, trầm cảm ở

NB sau chẩn đoán ung thư rất cao trên 70%, riêng UTV trên 40%. Tại bệnh viện Quân Y 103 tỷ lệ này là 57.7% với biểu hiện và mức độ khác nhau<sup>[3]</sup>.

Tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, phẫu thuật vẫn là phương pháp được lựa chọn nhiều nhất trong điều trị UTV. Nhưng biến chứng sau phẫu thuật là một vấn đề đáng lo ngại, thêm vào đó việc điều trị kéo dài trở thành gánh nặng ảnh hưởng đến nhận thức về tình dục và hình ảnh cá nhân của người phụ nữ, những thay đổi trong mối quan hệ gia đình, cũng như nỗi đau thể xác là gánh nặng tâm lý cho NB<sup>[9], [15]</sup>.

Ngày nay, khi xã hội càng phát triển, thời gian sống của người bệnh UTV tăng lên do sự tiên tiến trong phương pháp điều trị thì việc nâng cao CLCS, cải thiện vấn đề tâm lý cho NB là nỗ lực lớn của cả nhân loại. Một khi CLCS của NB được nâng cao, vấn đề tâm lý được giải quyết thì sẽ giúp NB tin tưởng, tuân thủ quá trình điều trị và quá trình phục hồi bệnh được nhanh chóng. Đó là lý do chúng tôi tiến hành nghiên cứu về chủ đề **“Đánh giá tình trạng lo âu, trầm cảm và chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng”** với mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ lo âu, trầm cảm và chất lượng cuộc sống ở người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú.
2. Xác định một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú 01 tháng tái khám tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2022 đến tháng 09/2022 phù hợp tiêu chí chọn mẫu.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu**

Người bệnh trên 18 tuổi.

Người bệnh có thể nói, hiểu tiếng Việt và đồng ý tham gia phỏng vấn.

**- Tiêu chuẩn loại trừ**

Người bệnh chưa có chẩn đoán xác định ung thư vú.

Người bệnh từ chối tham gia nghiên cứu.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang

**2.2.2. Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu để ước tính giá trị trung bình đã được tính toán, sử dụng công thức sau:

$$n = Z^2(1 - \alpha / 2) \times \sigma^2 / \epsilon^2 - \mu^2$$

Trong đó n là cỡ mẫu tối thiểu;  $\alpha$  là mức độ tin cậy. Chúng tôi sử dụng  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ ;  $\sigma = 6,32$ : phương sai dân số, dựa trên nghiên cứu năm 2016 do Frick et al<sup>[6]</sup> thực hiện;  $\epsilon = 0,174$ : biên độ sai số;  $\mu = 50,46$ . Từ công thức, cỡ mẫu tối thiểu là 194 NB. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tuyển chọn 195 NB.

**2.2.3. Các biến số nghiên cứu:**

Nhóm biến số về nhân khẩu học: tuổi, giới tính, nghề nghiệp, học vấn, kinh tế (Riêng biến kinh tế phân loại dựa vào mức

thu nhập bình quân đầu người và tiếp cận dịch vụ xã hội cơ bản theo Nghị định của Chính phủ<sup>[5]</sup>).

Nhóm biến số liên quan đến đo lường lo âu, trầm cảm, chất lượng cuộc sống của NB được quy định trong bộ công cụ chuẩn HADS và FACT-B.

**2.2.4. Công cụ nghiên cứu:** Bộ công cụ HADS và FACT-B đã được tác giả cấp phép sử dụng (HADS cho tổng điểm tối đa là 21; Xuất hiện lo âu, trầm cảm khi điểm số  $\geq 8$ . FACT-B tổng điểm dao động từ 0 đến 148, điểm càng cao chất lượng cuộc sống càng tốt).

**2.2.5. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:**

Chuẩn bị các mẫu phiếu khảo sát, giải thích mục đích nghiên cứu, bỏ phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu và ghi lại thông tin hành chính.

Tiến hành phỏng vấn NB với bảng câu hỏi dựng sẵn: HADS và FACT-B.

Số liệu được nhập và xử lý bằng SPSS 20.0; Phân tích giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, phân tích đa biến, Chi bình phương, Anova được sử dụng để thống kê.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học**

| Đặc điểm    |                  | Tổng              |      |
|-------------|------------------|-------------------|------|
|             |                  | N                 | %    |
| Tuổi        | Mean $\pm$ SD    | 49.47 $\pm$ 11.82 |      |
| Nhóm tuổi   | < 50             | 92                | 47.2 |
|             | $\geq 50$        | 103               | 52.8 |
| Giới        | Nữ               | 194               | 99.5 |
|             | Nam              | 1                 | 0.5  |
| Học vấn     | Mù chữ           | 2                 | 1.0  |
|             | Tiểu học         | 95                | 48.7 |
|             | Trung học        | 69                | 35.4 |
|             | Cao đẳng/Đại học | 29                | 14.9 |
| Nghề nghiệp | Nông dân         | 88                | 45.1 |

**HỘI NGHỊ PHÒNG CHỐNG UNG THƯ THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG LẦN V NĂM 2023**

|                    |                     |     |      |
|--------------------|---------------------|-----|------|
|                    | Công nhân           | 46  | 23.6 |
|                    | Buôn bán nhỏ        | 29  | 14.9 |
|                    | Nhân viên văn phòng | 13  | 6.7  |
|                    | Khác                | 19  | 9.8  |
| Tình trạng kinh tế | Đủ sống             | 78  | 40.0 |
|                    | Cận nghèo           | 11  | 5.6  |
|                    | Nghèo               | 106 | 54.4 |

Độ tuổi trung bình của NB tại thời điểm phỏng vấn là  $49.47 \pm 11.82$  (từ 24 tuổi đến 79 tuổi). Trong đó 01 NB nam (chiếm 0.5%) và 194 NB nữ (chiếm 99.5%). Trình độ học vấn chủ yếu đến bậc trung học là 164 NB (chiếm 84.9%). Đa số NB sống bằng nghề nông 88 NB (chiếm 45.1%). Tình trạng kinh tế: 78 NB có mức thu nhập kinh tế đủ sống (chiếm 40.0%), tình trạng kinh tế là nghèo và cận nghèo là 117 NB (chiếm 60.0%).

**Bảng 2. Mức độ lo âu - trầm cảm trên bệnh nhân phẫu thuật ung thư vú**

| Mức độ lo âu - trầm cảm   |                | Tổng             |       |
|---------------------------|----------------|------------------|-------|
|                           |                | N                | %     |
| Lo âu                     | Không lo âu    | 72               | 36.9  |
|                           | Có lo âu       | 123              | 63.1  |
| Tổng ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                | 11.06 $\pm$ 4.32 |       |
| Trầm cảm                  | Không trầm cảm | 119              | 61.0  |
|                           | Có trầm cảm    | 76               | 39.0  |
| Tổng ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                | 9.10 $\pm$ 3.54  |       |
| Tổng                      |                | 195              | 100.0 |

Dựa vào bảng 2 ta thấy tỷ lệ NB có lo âu là 63.1%, 36.9% NB không có lo âu. Tỷ lệ NB trầm cảm là 39.0%, tỷ lệ NB không có dấu hiệu trầm cảm là 61.0%. Tỷ lệ NB mắc lo âu lớn hơn tỷ lệ NB trầm cảm (63.1% và 39.0%).

**Bảng 3. Chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật ung thư vú**

| Chất lượng cuộc sống                              | Tổng  |      |
|---------------------------------------------------|-------|------|
|                                                   | Mean  | SD   |
| Sức khỏe thể chất (7 câu hỏi, điểm: 0-28)         | 10.75 | 3.55 |
| Hạnh phúc gia đình/xã hội (7 câu hỏi, điểm: 0-28) | 10.92 | 4.13 |
| Sức khỏe tinh thần (6 câu hỏi, điểm: 0-24)        | 8.45  | 2.13 |
| Tình trạng chức năng (7 câu hỏi, điểm: 0-28)      | 12.23 | 3.53 |
| Mối quan tâm khác (10 câu hỏi, điểm: 0-40)        | 10.99 | 3.41 |
| Tổng điểm FACT-B (Điểm: 0-148)                    | 53.33 | 8.26 |

Bảng 3 liệt kê Điểm trung bình của CLCS ở NB UTV là 53.33 điểm. Trong số năm lĩnh vực của FACT-B, Tình trạng chức năng cho điểm trung bình cao nhất là 12.23 điểm, Sức khỏe thể chất (10.75 điểm) và Hạnh phúc gia đình và xã hội (10.92 điểm), thấp nhất là Sức khỏe tinh thần với 8.45 điểm.



**Bảng 4. Đặc điểm nhân khẩu học và điểm chất lượng cuộc sống FACT-B**

| Biến               | PWB<br>Mean $\pm$ SD | SWB<br>Mean $\pm$ SD | EWB<br>Mean $\pm$ SD | FWB<br>Mean $\pm$ SD | BCS<br>Mean $\pm$ SD | FACT-B<br>Mean $\pm$ SD | P            |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------|
| <b>Tuổi</b>        |                      |                      |                      |                      |                      |                         | <b>0.922</b> |
| < 50 tuổi          | 10.59 $\pm$ 3.43     | 11.05 $\pm$ 4.13     | 8.48 $\pm$ 2.20      | 12.43 $\pm$ 3.86     | 10.72 $\pm$ 3.46     | 53.27 $\pm$ 8.60        |              |
| $\geq$ 50 tuổi     | 10.89 $\pm$ 3.66     | 10.81 $\pm$ 4.14     | 8.42 $\pm$ 2.07      | 12.04 $\pm$ 3.21     | 11.23 $\pm$ 3.37     | 53.39 $\pm$ 7.98        |              |
| <b>Giới</b>        |                      |                      |                      |                      |                      |                         | <b>0.675</b> |
| Nam                | 14.00                | 19.00                | 10.00                | 14.00                | 3.00                 | 60.00                   |              |
| Nữ                 | 10.73 $\pm$ 3.55     | 10.88 $\pm$ 4.10     | 8.44 $\pm$ 2.13      | 12.23 $\pm$ 3.53     | 11.03 $\pm$ 3.40     | 53.30 $\pm$ 8.30        |              |
| <b>Học vấn</b>     |                      |                      |                      |                      |                      |                         | <b>0.044</b> |
| Mù chữ             | 9.41 $\pm$ 3.87      | 9.59 $\pm$ 4.55      | 7.52 $\pm$ 2.31      | 10.93 $\pm$ 4.10     | 10.41 $\pm$ 3.65     | 47.86 $\pm$ 10.39       |              |
| Tiểu học           | 11.39 $\pm$ 3.08     | 11.86 $\pm$ 3.96     | 8.85 $\pm$ 1.75      | 13.26 $\pm$ 3.25     | 11.32 $\pm$ 3.44     | 52.00 $\pm$ 7.07        |              |
| Trung học          | 11.25 $\pm$ 3.26     | 10.75 $\pm$ 3.86     | 8.54 $\pm$ 2.09      | 12.15 $\pm$ 3.47     | 10.96 $\pm$ 3.45     | 53.65 $\pm$ 6.51        |              |
| CĐ/ĐH              | 14.00 $\pm$ 4.24     | 8.00 $\pm$ 7.07      | 10.00 $\pm$ 1.41     | 8.50 $\pm$ 2.12      | 11.50 $\pm$ 0.71     | 56.68 $\pm$ 5.60        |              |
| <b>Kinh tế</b>     |                      |                      |                      |                      |                      |                         | <b>0.001</b> |
| Nghèo              | 9.18 $\pm$ 3.65      | 9.46 $\pm$ 3.91      | 7.87 $\pm$ 2.44      | 11.04 $\pm$ 3.51     | 10.72 $\pm$ 3.52     | 48.27 $\pm$ 8.61        |              |
| Cận nghèo          | 12.00 $\pm$ 2.19     | 11.27 $\pm$ 5.08     | 8.82 $\pm$ 1.94      | 13.55 $\pm$ 3.98     | 11.46 $\pm$ 3.14     | 57.09 $\pm$ 5.94        |              |
| Đủ sống            | 9.18 $\pm$ 3.65      | 9.46 $\pm$ 3.91      | 7.87 $\pm$ 2.44      | 11.04 $\pm$ 3.51     | 10.72 $\pm$ 3.52     | 48.27 $\pm$ 8.60        |              |
| <b>Nghề nghiệp</b> |                      |                      |                      |                      |                      |                         | <b>0.026</b> |
| Nông dân           | 9.28 $\pm$ 4.41      | 8.24 $\pm$ 4.04      | 7.72 $\pm$ 2.79      | 10.41 $\pm$ 3.31     | 11.28 $\pm$ 3.18     | 46.93 $\pm$ 10.32       |              |
| Buôn bán nhỏ       | 11.74 $\pm$ 3.27     | 12.07 $\pm$ 3.81     | 8.83 $\pm$ 1.76      | 13.22 $\pm$ 3.34     | 11.07 $\pm$ 3.28     | 56.92 $\pm$ 5.99        |              |
| Công dân           | 10.23 $\pm$ 3.24     | 12.64 $\pm$ 3.68     | 8.68 $\pm$ 1.81      | 12.64 $\pm$ 3.79     | 9.64 $\pm$ 3.51      | 53.82 $\pm$ 9.17        |              |
| NVVP               | 11.01 $\pm$ 3.56     | 11.52 $\pm$ 3.93     | 8.52 $\pm$ 1.94      | 12.46 $\pm$ 3.49     | 10.87 $\pm$ 3.39     | 54.38 $\pm$ 7.96        |              |
| Khác               | 12.20 $\pm$ 2.95     | 9.80 $\pm$ 4.66      | 10.20 $\pm$ 0.84     | 9.80 $\pm$ 1.64      | 8.60 $\pm$ 3.21      | 50.60 $\pm$ 4.04        |              |

PWB: Sức khỏe thể chất; SWB: Hạnh phúc gia đình và xã hội; EWB: Sức khỏe tinh thần; FWB: Tình trạng chức năng; BCS: Mối quan tâm khác; FACT-B: Chất lượng cuộc sống

Điểm trung bình của CLCS của người tham gia nghiên cứu cao đối với người bậc

học Cao đẳng/Đại học, thấp đối với bậc tiểu học. Người làm nông CLCS thấp hơn người buôn bán nhỏ và nội trợ. Một số yếu tố nhân khẩu học là yếu tố liên quan với CLCS: Học vấn, kinh tế, nghề nghiệp ( $p < 0.05$ ).

**Bảng 5. Mối liên quan giữa lo âu - trầm cảm, chất lượng cuộc sống**

| Biến            | PWB<br>Mean $\pm$ SD | SWB<br>Mean $\pm$ SD | EWB<br>Mean $\pm$ SD | FWB<br>Mean $\pm$ SD | BCS<br>Mean $\pm$ SD | FACT-B<br>Mean $\pm$ SD | P            |
|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------|
| <b>Lo âu</b>    |                      |                      |                      |                      |                      |                         | <b>0.029</b> |
| Không lo âu     | 10.82 $\pm$ 3.53     | 11.11 $\pm$ 4.02     | 8.50 $\pm$ 2.03      | 12.46 $\pm$ 3.39     | 11.42 $\pm$ 3.30     | 54.32 $\pm$ 8.17        |              |
| Có lo âu        | 10.63 $\pm$ 3.59     | 10.59 $\pm$ 4.31     | 8.36 $\pm$ 2.29      | 11.82 $\pm$ 3.73     | 10.25 $\pm$ 3.49     | 51.65 $\pm$ 8.19        |              |
| <b>Trầm cảm</b> |                      |                      |                      |                      |                      |                         | <b>0.002</b> |
| Không trầm cảm  | 11.30 $\pm$ 3.52     | 11.17 $\pm$ 4.01     | 8.51 $\pm$ 1.85      | 12.99 $\pm$ 3.69     | 11.62 $\pm$ 3.57     | 55.59 $\pm$ 7.98        |              |
| Có trầm cảm     | 10.39 $\pm$ 3.53     | 10.76 $\pm$ 4.21     | 8.40 $\pm$ 2.29      | 11.74 $\pm$ 3.34     | 10.59 $\pm$ 3.26     | 51.89 $\pm$ 8.17        |              |

PWB: Sức khỏe thể chất; SWB: Hạnh phúc gia đình và xã hội; EWB: Sức khỏe tinh thần; FWB: Tình trạng chức năng; BCS: Mối quan tâm khác; FACT-B: Chất lượng cuộc sống

Bảng 5 ta thấy điểm trung bình NB có lo âu và trầm cảm lần lượt là  $51.65 \pm 8.19$  và  $51.89 \pm 8.17$  thì CLCS thấp hơn những người không có lo âu, trầm cảm (Điểm trung bình:  $54.32 \pm 8.17$  và  $55.59 \pm 7.98$ ). Cụ thể nó ảnh hưởng không nhỏ đến tình trạng chức năng của NB. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê  $p < 0.05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Tuổi góp phần quan trọng trong việc di căn và tỷ lệ sống sót ở NB UTV. Độ tuổi trung bình của nhóm NB UTV nghiên cứu chúng tôi là  $49.47 \pm 11.82$ . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu gần đây, cụ thể nghiên cứu của tác giả Ngân và cộng với kết quả độ tuổi trung bình là  $47 \pm 11$ <sup>[4]</sup>. Nó cũng tương đương với nhiều nghiên cứu của tác giả Bùi Vũ Bình<sup>[1]</sup> hay Trần Thị Thanh Hương<sup>[2]</sup> với độ tuổi  $> 50$  tuổi, chứng tỏ mẫu nghiên cứu có tính khái quát cho quần thể NB. UTV ở nam giới là không phổ biến, chiếm không đến 1% trong tổng số các bệnh UTV<sup>[12]</sup>. Trình độ học vấn khác nhau có thể dẫn đến nhận thức khác nhau về UTV, điều này có thể ảnh hưởng đến sự lựa chọn điều trị của NB<sup>[13]</sup>. Tỷ lệ nghề nghiệp tương đối đa dạng, nó tương đương với tỷ lệ về giới và học vấn của NB. Đồng thời, chúng tôi ghi nhận tình trạng kinh tế thấp, đa số NB có tình trạng kinh tế là nghèo và cận nghèo.

Đa số bệnh nhân sau phẫu thuật UTV đều có lo âu và trầm cảm. Tuy nhiên mức độ lo âu chiếm tỷ lệ cao hơn. Qua các nghiên cứu: Hasson và cộng sự tại Malaysia trên tổng số 205 NB phỏng vấn HADS cho tỷ lệ lo âu là 31.7% ( $n = 65$ ) và trầm cảm là 22.0% ( $n = 45$ )<sup>[7]</sup>. Và một nghiên cứu khác ở Thái Lan trên 300 NB UTV, tỷ lệ rối loạn lo âu là 16.0% và trầm cảm là 9.0%<sup>[10]</sup>. Hay tương tự một số nghiên cứu khác của các tác giả<sup>[2], [13]</sup> thì tỷ lệ lo âu và trầm cảm thấp hơn rất nhiều, bởi kết quả của chúng tôi tỷ lệ NB có lo âu là 63.1%, tỷ lệ NB trầm cảm là 39.0%.

Tất cả điều này giải thích có thể do hiện tại tỷ lệ mắc bệnh UTV tại Việt Nam rất cao. Tần suất phẫu thuật NB UTV trung bình tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 3-5 ca/ngày, chưa kể đến việc phẫu thuật ung thư khác nên việc tư vấn tâm lý cho NB bị hạn chế. Một phần nữa, có thể do không chỉ Việt Nam mà cả Thế Giới đang chống chọi với đại dịch COVID-19. Nó ảnh hưởng không nhỏ đến tâm lý nhất là phụ nữ, những người mắc bệnh tâm thần trước đó và những người có bệnh mãn tính đi kèm<sup>[12]</sup>. Nên các kết quả chúng tôi cao về tỷ lệ, thấp về điểm trung bình.

Điểm trung bình của tổng CLCS ở NB UTV là 53.33 điểm so với tổng điểm là 148 điểm. Con số này là thấp hơn so với nghiên cứu CLCS trên 120 NB tại Mỹ sử dụng FACT-G cho điểm trung bình CLCS là 69 điểm<sup>[11]</sup>, và cao hơn nghiên cứu tại Việt Nam trên NB UTV (47.03 điểm)<sup>[1]</sup> tuy nhiên vẫn thấp hơn điểm trung bình là 84 điểm. Vì vậy, việc tư vấn, giáo dục sức khỏe cho người bệnh phải được điều dưỡng viên ưu tiên hàng

đầu. Nó giúp trấn an, xoa dịu tinh thần người bệnh, giúp NB chấp nhận bệnh tật và tuân thủ điều trị.

Về nhân khẩu học: tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trình độ học vấn, tình trạng kinh tế và nghề nghiệp với CLCS ( $p < 0.05$ ) điều này có thể giải thích do sự tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác nhau. Nghề nghiệp không chỉ đơn thuần là vấn đề kinh tế mà còn ảnh hưởng không nhỏ đến đời sống, xã hội và CLCS của NB. Tình trạng kinh tế có ảnh hưởng tới CLCS của NB, khiến CLCS của NB không cao. Tuy nhiên có thể do yếu tố khách quan khiến CLCS của người cận nghèo cao hơn người đủ sống nhưng không đáng kể. Sự gia tăng về trình độ học vấn của các đối tượng được nghiên cứu đã làm tăng điểm CLCS và nó xác nhận kết quả của nghiên cứu hiện tại.

Sức khỏe tâm lý của phụ nữ mắc bệnh UTV bị ảnh hưởng cả trong và sau điều trị. Tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa lo âu, trầm cảm và CLCS ( $p < 0.05$ ). Đau khổ tâm lý ở những NB này có mối liên hệ với suy giảm CLCS, đặc biệt là tình cảm, chức năng, thể chất và xã hội. Kết quả phù hợp với hầu hết nghiên cứu trong và ngoài nước<sup>[2], [8]</sup>. Nó cho thấy tầm quan trọng của việc phát hiện lo âu, trầm cảm đúng lúc và quản lý trong giai đoạn điều trị và sống sót của quỹ đạo bệnh là điều cần thiết.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ lo âu trên NB sau phẫu thuật UTV là 63.1% với điểm trung bình là  $11.06 \pm 4.32$ ; Tỷ lệ trầm cảm là 39.0% với điểm trung bình

là  $9.10 \pm 3.54$ . Điểm trung bình CLCS là  $53.33 \pm 8.26$ . Trong số năm lĩnh vực của FACT-B, Tình trạng chức năng cho điểm trung bình cao nhất là 12.23 điểm, thấp nhất là Sức khỏe tinh thần với 8.45 điểm. Tìm thấy yếu tố liên quan đến CLCS là trình độ học vấn, tình trạng kinh tế, nghề nghiệp và lo âu, trầm cảm với  $p < 0.05$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Vũ Bình, Đỗ Thị Ánh, Dương Tiến Đình, Trương Quang Trung** (2015), “Khảo sát chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư và một số yếu tố ảnh hưởng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2015”. Báo cáo Hội nghị khoa học điều dưỡng Bệnh viện Quân y 103 năm 2015, [www.benhvien103.vn/.../2015-12/1380](http://www.benhvien103.vn/.../2015-12/1380).
2. **Trần Thị Thanh Hương** (2018), “Một số yếu tố liên quan tới lo âu, trầm cảm ở bệnh nhân ung thư vú tại Hà Nội”, Tạp chí nghiên cứu y học, số 3, trang 139-147.
3. **Nguyễn Kim Lưu, Dương Trung Kiên** (2020), Nghiên cứu hội chứng trầm cảm ở bệnh nhân ung thư mới được phát hiện, Học viện Quân Y - Bệnh viện Quân Y 103.
4. **Ngân, T. T., Mai, V. Q., Văn Minh, H., Donnelly, M., & O'Neill, C.** (2021). Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe của bệnh nhân ung thư vú so với những người sống sót sau ung thư và phụ nữ phù hợp với độ tuổi trong dân số chung ở Việt Nam. Nghiên cứu Chất lượng Cuộc sống, 1-11.
5. **Cổng thông tin điện tử** (2021), “Nghị định số 07/2021/NĐ-CP ngày 15/3/2021 Quy định về chuẩn nghèo đa chiều giai đoạn 2021 – 2025”.

6. **Frick, E., Tyroller, M., & Panzer, M.** (2007). Anxiety, depression and quality of life of cancer patients undergoing radiation therapy: a cross-sectional study in a community hospital outpatient centre. *European journal of cancer care*, 16(2), 130-136.
7. **Hansson, M., & Bodlund, O.** (2009). Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *Br J Gen Pract*, 59(566), e283-e288.
8. **Ho, S. S., So, W. K., Leung, D. Y. & Chan, C. W.** (2013). Anxiety, depression and quality of life in Chinese women with breast cancer during and after treatment: a comparative evaluation. *European Journal of Oncology Nursing*, 17(6), 877-882.
9. **Hungr, C., Sanchez-Varela, V., & Bober, S. L.** (2017). Self-image and sexuality issues among young women with breast cancer: practical recommendations. *Revista de investigacion clinica*, 69(2), 114-122.
10. **Lovibond, S., & Lovibond, P.** (1995). Manual for the depression anxiety stress scales. Sydney: Psychology Foundation; In: ISBN 7334-1423-0.
11. **Medeiros, E. A., Castañeda, S. F., Gonzalez, P., Rodríguez, B., Buelna, C., West, D., & Talavera, G. A.** (2015). Health-related quality of life among cancer survivors attending support groups. *Journal of Cancer Education*, 30(3), 421-427.
12. **Ozdin, S., & Bayrak Ozdin, S.** (2020). Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *International Journal of Social Psychiatry*, 66(5), 504-511.
13. **Purkayastha, D., Venkateswaran, C., & Unnikrishnan, U.** (2017). Prevalence of depression in breast cancer patients and its association with their quality of life: A cross-sectional observational study. *Indian journal of palliative care*, 23(3), 268.
14. **Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Jemal, A., & Bray, F.** (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.
15. **Tavakkoli, L., Kalantari-Khandani, B., Mirzaei, M., Khanjani, N., & Moazed, V.** (2018). Breast Cancer Trend, Incidence, and Mortality in Kerman, Iran: A 14-Year Follow-up. *Archives of Breast Cancer*, 122-128.

# NGHIÊN CỨU KIẾN THỨC VÀ NHU CẦU TẦM SOÁT CÁC BỆNH UNG THƯ THƯỜNG GẶP TRONG CỘNG ĐỒNG DÂN CƯ CÁC QUẬN NỘI THÀNH THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG NĂM 2021-2022

Nguyễn Phạm Thanh Nhân<sup>1</sup>, Nguyễn Đặng Quỳnh Anh<sup>1</sup>,  
Đặng Hồng Nhung<sup>1</sup>, Trần Tứ Quý<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kiến thức và nhu cầu tầm soát phát hiện sớm một số các bệnh ung thư thường gặp trong cộng đồng dân cư các quận nội thành thành phố Đà Nẵng năm 2021-2022.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện tại sáu quận nội thành thành phố Đà Nẵng hồi từ tháng 8/2021 đến tháng 5/2023. 1246 người dân từ 18 tuổi trở lên tham gia nghiên cứu để trả lời các câu hỏi trong bộ công cụ nghiên cứu gồm 99 câu.

**Kết quả:** Tuổi trung bình là  $41,19 \pm 15,12$ . Trên 50% người dân lựa chọn ung thư phổi, gan, vú, dạ dày, đại trực tràng là 5 loại ung thư thường gặp nhất. Hiểu biết đúng/ sai về các quan điểm và một số yếu tố nguy cơ gây ung thư có liên quan có ý nghĩa thống kê đến trình độ học vấn. Trên 50% lựa chọn ung thư cổ tử cung, phổi, vú là những loại ung thư được cho rằng có thể phòng tránh được. Trên 60% lựa chọn ung thư vú, cổ tử cung là những loại ung thư được cho

rằng có thể tầm soát phát hiện sớm được. 91,9% đối tượng nghiên cứu muốn tham gia tầm soát phát hiện sớm ung thư. 93,8% muốn bảo hiểm y tế chi trả kinh phí khám tầm soát ung thư. Chỉ có 41,4% đã từng khám tầm soát ung thư. Ung thư vú, phổi, cổ tử cung đã được khám tầm soát nhiều nhất. Ung thư phổi, dạ dày, vú, cổ tử cung được mong muốn khám tầm soát nhiều nhất (trên 40%). Quận cư trú liên quan có ý nghĩa thống kê với nhu cầu “muốn tham gia tầm soát ung thư” và hiểu biết về các chương trình tầm soát ung thư.

**Kết luận:** Hiểu biết của người dân về các bệnh ung thư thường gặp tương đối tốt. Người dân chỉ mới quan tâm hiểu biết nhiều về loại ung thư thường gặp nhất nhưng còn thiếu kiến thức về các loại ung thư phổ biến khác. Phần lớn người dân Đà Nẵng đã có được những hiểu biết đúng đắn về bệnh ung thư, phản ánh hiệu quả của các chương trình truyền thông về phòng chống ung thư tại địa phương. Tuy nhiên, kiến thức về dấu hiệu cảnh báo ung thư của người dân còn hạn chế. Người dân cần được cung cấp thông tin nhiều hơn về ung thư và các chương trình phòng chống ung thư tại địa phương.

**Từ khóa:** ung thư, tầm soát ung thư, quận nội thành.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF KNOWLEDGE AND NEED FOR THE SCREENING OF COMMON CANCERS IN THE RESIDENTIAL COMMUNITY IN

<sup>1</sup>TS. BS. Phòng Kế hoạch Tổng hợp- Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>Giám đốc Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phạm Thanh Nhân

SĐT: 0906568871

Email: bsnhanbvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 06/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

## URBAN DISTRICTS OF DANANG CITY IN 2021-2022

**Objectives:** To investigate the knowledge and need for screening with early detection of some common cancers in the residential community of the urban districts of Danang city in 2021-2022.

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was performed at six urban districts of Danang city from August 2021 to May 2023. A total of 1246 people aged over 18 were administered with questionnaires to answer a 99-question research toolkit.

**Results:** The mean age was  $41.19 \pm 15.12$ . Over 50% of people choose lung, liver, breast, stomach, and colorectal cancers as the five most common cancers. True/false understanding of attitudes and some cancer risk factors are statistically significantly related to education level. More than 50% of people choose cervical, lung, and breast cancers as considered preventable cancer. Over 60% of people choose breast and cervical cancers as cancers that are thought to be screened for early detection. 91.9% of study subjects wanted to participate in screening for early detection of cancer. 93.8% want health insurance to pay for cancer screening. Only 41.4% had ever been screened for cancer. Breast, lung, and cervical cancers have been screened mostly in common cancers. Lung, stomach, breast, and cervical cancers are the most wanted for screening (over 40%). County of residence was statistically significantly associated with a need to “want to participate in cancer screening” and an understanding of cancer screening programs.

**Conclusions:** People's knowledge about common cancers is relatively good. People are only interested in knowing more about the most common types of cancer, but they still lack knowledge about other common cancers. The

majority of Da Nang people have had the right understanding of cancer, reflecting the effectiveness of local cancer prevention communication programs. However, people's knowledge about warning signs of cancer is still limited. People need to be provided with more information about cancer and local cancer prevention programs.

**Keywords:** cancer, cancer screening, urban districts.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh ung thư ngày càng gia tăng mạnh trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Theo thống kê của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế, năm 2018, Việt Nam có khoảng 165.000 ca ung thư mới mắc và trên 115.000 trường hợp tử vong do ung thư [7]. Những tổn hại về kinh tế toàn cầu do ung thư gây ra cho các cá nhân, gia đình và xã hội ước tính khoảng 2,5 nghìn tỷ đô la Mỹ mỗi năm [6]. Theo số liệu từ điều tra toàn quốc về gánh nặng bệnh tật ở Việt Nam cho thấy 74,3% gánh nặng bệnh tật là do các bệnh không lây nhiễm, trong đó ung thư là nguyên nhân thứ hai trong 10 nguyên nhân gây gánh nặng bệnh tật hàng đầu. Vì lý do đó, bệnh ung thư thật sự là một gánh nặng đe dọa một lượng lớn dân số Việt Nam [8].

Theo khuyến cáo của WHO, 40% trường hợp ung thư có thể dự phòng, 30% được chữa khỏi nếu phát hiện sớm và điều trị kịp thời, 30% kéo dài thời gian sống cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống nhờ điều trị phù hợp. Việc phát hiện sớm các trường hợp ung thư đã giúp cho công tác điều trị đơn giản hơn và chi phí chỉ bằng 20% so với điều trị muộn [8]. Công tác phòng chống và tầm soát ung thư ở Việt Nam hiện nay vẫn chưa được triển khai hiệu quả. Theo Bộ Y tế thì

Việt Nam mới chỉ đáp ứng được 10% nhu cầu phòng chống ung thư. Đà Nẵng là một thành phố lớn của Việt Nam, nhưng trong thời gian qua chưa có một nghiên cứu nào khảo sát về kiến thức và nhu cầu tầm soát phát hiện sớm một số bệnh ung thư thường gặp của cộng đồng dân cư. Vì vậy, việc nghiên cứu đề tài là cần thiết giúp cho công tác phòng chống và tầm soát ung thư hiệu quả và định hướng cho những nguồn giải pháp thích hợp cho ngành y tế của thành phố.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

Người dân từ 18 tuổi trở lên, có hộ khẩu thường trú tại sáu quận nội thành thành phố Đà Nẵng: Hải Châu, Thanh Khê, Sơn Trà, Liên Chiểu, Cẩm Lệ, Ngũ Hành Sơn.

### 2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ trung bình trong quần thể:

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

n: là cỡ mẫu nghiên cứu;  $Z_{\alpha/2}$ : mức tin cậy 95%, có  $Z_{\alpha/2} = 1,96$ ; p: ước tính tỷ lệ người dân trong địa bàn thành phố Đà Nẵng hiểu biết đúng về ung thư là 50% để có cỡ mẫu lớn nhất; d: độ chính xác tuyệt đối mong muốn, tại nghiên cứu này lấy  $d = 0,05$ ; hệ số thiết kế (DE: design effect) là 3. Tính toán  $n = 1152$ . Qua nghiên cứu thu được cỡ mẫu là 1.246

Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng theo tỷ lệ nam/nữ của mỗi quận. Tỷ lệ dân số nam chiếm 50,7% và nữ chiếm 49,3%. Trong mỗi quận chọn ngẫu nhiên một phường. Trong mỗi phường chọn ngẫu nhiên một số tổ để khảo sát đúng với số lượng cỡ mẫu dự kiến.

### 2.3. Địa điểm nghiên cứu

Sáu quận nội thành thành phố Đà Nẵng: Hải Châu, Thanh Khê, Sơn Trà, Liên Chiểu, Cẩm Lệ, Ngũ Hành Sơn.

### 2.4. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

### 2.5. Công cụ thu thập số liệu và tiến hành nghiên cứu

Bộ công cụ thu thập số liệu được xây dựng dựa trên thông tin về phòng và phát hiện sớm bệnh ung thư trong cộng đồng từ các bài báo cáo của các địa phương, từ các tạp chí khoa học... Bộ câu hỏi gồm 99 câu hỏi. Nhóm nghiên cứu lập danh sách đối tượng nghiên cứu. Căn cứ vào danh sách đối tượng nghiên cứu, điều tra viên trực tiếp đến từng nhà, phỏng vấn trực tiếp và hướng dẫn đối tượng nghiên cứu cung cấp thông tin theo bộ công cụ thu thập số liệu.

### 2.6. Xử lý số liệu

Các dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình SPSS 16.0. Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số tỷ lệ %. Các biến số định lượng được mô tả bằng số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Khi so sánh các tỷ lệ, dùng phép kiểm  $\chi^2$ . Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã tiến hành phỏng vấn 1246 người dân tại 6 quận nội thành thành phố Đà Nẵng. Qua phân tích số liệu, chúng tôi ghi nhận những kết quả dưới đây:

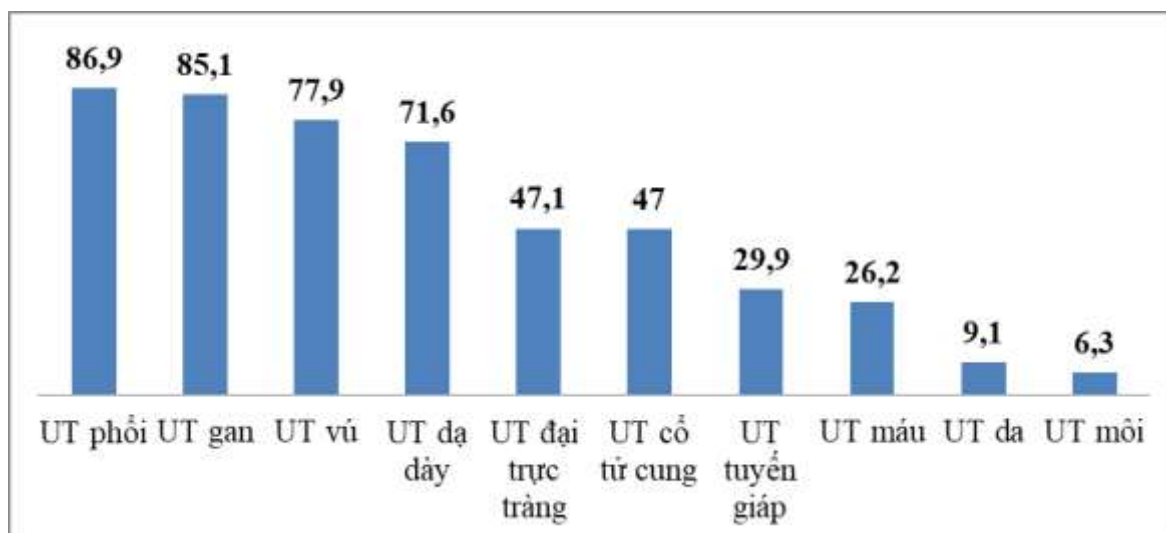
### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình là  $41,19 \pm 15,12$ . Nhân viên văn phòng (25,9%), buôn bán/ lao động tự do (20,5%) là những nghề nghiệp thường gặp nhất. Đa số đối tượng nghiên cứu có

trình độ học vấn cao – cao đẳng, đại học trở lên (54,4%). Đa số đối tượng nghiên cứu có tham gia bảo hiểm y tế (88,0%). 64,6% đối tượng nghiên cứu không bệnh.

### 3.2. Kiến thức tổng quát về ung thư

#### 3.2.1. Kiến thức về 5 loại bệnh ung thư thường gặp nhất



**Biểu đồ 1. Kiến thức về 5 loại bệnh ung thư thường gặp nhất**

Ung thư phổi (86,9%), ung thư gan (85,1%), ung thư vú (77,9%), ung thư dạ dày (71,6%), ung thư đại trực tràng (47,1%) là những loại ung thư thường gặp nhất được đối tượng nghiên cứu lựa chọn.

**Bảng 1. Mối liên quan giữa địa chỉ với kiến thức về 5 loại bệnh ung thư thường gặp nhất**

| Địa chỉ      | UT dạ dày   |            | UT Đại trực tràng |            | UT vú        |            | UT phổi      |            | UT gan       |            |
|--------------|-------------|------------|-------------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|              | Có          | Không      | Có                | Không      | Có           | Không      | Có           | Không      | Có           | Không      |
| Hải Châu     | 155         | 51         | 112               | 94         | 161          | 45         | 190          | 16         | 180          | 26         |
| Thanh Khê    | 180         | 85         | 120               | 145        | 215          | 50         | 231          | 34         | 232          | 33         |
| Sơn Trà      | 164         | 62         | 88                | 138        | 164          | 62         | 197          | 29         | 198          | 28         |
| Ngũ Hành Sơn | 115         | 37         | 80                | 72         | 127          | 25         | 131          | 21         | 126          | 26         |
| Liên Chiểu   | 117         | 54         | 78                | 93         | 135          | 36         | 152          | 19         | 142          | 29         |
| Cẩm Lệ       | 161         | 65         | 109               | 117        | 169          | 57         | 182          | 44         | 182          | 44         |
| <b>Tổng</b>  | <b>892</b>  | <b>354</b> | <b>587</b>        | <b>659</b> | <b>971</b>   | <b>275</b> | <b>1.083</b> | <b>163</b> | <b>1.060</b> | <b>186</b> |
| <b>p</b>     | <b>0,38</b> |            | <b>0,064</b>      |            | <b>0,088</b> |            | <b>0,016</b> |            | <b>0,152</b> |            |

Ung thư phổi là loại ung thư duy nhất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) về sự khác biệt giữa có biết và không biết đây là loại ung thư thường gặp nhất giữa các quận nội thành.

#### 3.2.2. Kiến thức về ba loại ung thư thường gặp nhất theo giới



**Bảng 2. Kiến thức về ba loại ung thư thường gặp nhất ở nam và nữ giới**

| Giới tính          | Nam     |                    |                   | Nữ    |                   |         |
|--------------------|---------|--------------------|-------------------|-------|-------------------|---------|
| Loại ung thư       | UT phổi | UT tiền liệt tuyến | UT đại trực tràng | UT vú | UT đại trực tràng | UT phổi |
| Tỷ lệ trả lời đúng | 55,7%   | 2,5%               | 14,6%             | 70%   | 1,4%              | 11,1%   |

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới năm 2020, ba loại ung thư thường gặp nhất ở nam giới là ung thư phổi, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư đại trực tràng; ở nữ giới là ung thư vú, ung thư đại trực tràng và ung thư phổi. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trả lời đúng loại ung thư thường gặp nhất ở nam giới là ung thư phổi khá cao (55,7%) trong khi tỷ lệ trả lời đúng ung thư đại trực tràng là loại ung thư thường gặp thứ 2 ở nam rất thấp (2,5%).

Tỷ lệ trả lời đúng về loại ung thư thường gặp nhất ở nữ (ung thư vú) khá cao (70%) trong khi tỷ lệ trả lời đúng ung thư đại trực tràng là loại ung thư thường gặp thứ 2 ở nữ rất thấp (1,4%). Tuy nhiên, tỷ lệ đối tượng nghiên cứu trả lời đúng về 3 loại ung thư thường gặp nhất ở nam và nữ bằng nhau và còn thấp (27,5%).

### 3.2.3. Các quan điểm chung về bệnh ung thư

**Bảng 3. Mối liên quan giữa trình độ học vấn với các quan điểm đúng về ung thư**

| Quan điểm đúng                                                         |                | Trình độ học vấn |                | P     |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|----------------|-------|
|                                                                        |                | THPT trở xuống   | CD, ĐH trở lên |       |
| Nếu được chẩn đoán sớm, ung thư có thể chữa khỏi                       | Đúng           | 417              | 546            | 0,002 |
|                                                                        | Sai/Không biết | 151              | 132            |       |
| Tiêm phòng viêm gan B có thể phòng ung thư gan                         | Đúng           | 374              | 493            | 0,005 |
|                                                                        | Sai/Không biết | 194              | 185            |       |
| Tình dục an toàn giúp phòng HIV, ung thư cổ tử cung, ung thư dương vật | Đúng           | 433              | 551            | 0,018 |
|                                                                        | Sai/Không biết | 135              | 127            |       |

Trình độ học vấn liên quan có ý nghĩa thống kê với sự hiểu biết về ba quan điểm đúng trong ung thư được đề cập ( $p < 0,05$ ). Nhóm đối tượng nghiên cứu có trình độ học vấn từ cao đẳng, đại học trở lên có hiểu biết tốt hơn so với nhóm trung học phổ thông trở xuống.

**Bảng 4. Mối liên quan giữa trình độ học vấn với các quan điểm sai về ung thư**

| Quan điểm sai                                                  |                 | Trình độ học vấn |                | p      |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|----------------|--------|
|                                                                |                 | THPT trở xuống   | CD, ĐH trở lên |        |
| Ung thư là bệnh nan y nên phát hiện sớm hay muộn cũng thế thôi | Đúng/Không biết | 153              | 109            | <0,001 |
|                                                                | Sai             | 415              | 569            |        |
| Bị ung thư, dụng dao kéo vào sẽ di căn sớm                     | Đúng/Không biết | 173              | 162            | 0,006  |
|                                                                | Sai             | 395              | 516            |        |

|                                                                                      |                 |     |     |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|-----|--------|
| Bị ung thư là hết hi vọng, chữa hay không cũng vậy nên không chữa làm gì cho tốn kém | Đúng/Không biết | 142 | 121 | 0,001  |
|                                                                                      | Sai             | 426 | 557 |        |
| Ung thư có thể lây sang người khác                                                   | Đúng/Không biết | 130 | 118 | 0,01   |
|                                                                                      | Sai             | 438 | 560 |        |
| Ung thư vú chỉ có ở phụ nữ                                                           | Đúng/Không biết | 304 | 235 | <0,001 |
|                                                                                      | Sai             | 264 | 443 |        |

Trình độ học vấn liên quan có ý nghĩa thống kê với sự hiểu biết về năm quan điểm sai trong ung thư được đề cập ( $p < 0,05$ ). Nhóm đối tượng nghiên cứu có trình độ học vấn từ cao đẳng, đại học trở lên có thể nhận ra các quan điểm sai lầm tốt hơn so với nhóm trung học phổ thông trở xuống.

### 3.3. Tầm soát và phát hiện sớm bệnh ung thư

#### 3.3.1. Kiến thức về dấu hiệu và cách phát hiện sớm bệnh ung thư

Đa số đối tượng nghiên cứu có kiến thức tốt về dấu hiệu sớm của bệnh ung thư, tất cả

các dấu hiệu sớm của bệnh ung thư đưa ra đều được  $> 50\%$  đối tượng nghiên cứu lựa. Đa số đối tượng nghiên cứu có kiến thức tốt về phát hiện sớm ung thư, tất cả các cách phát hiện sớm ung thư đưa ra đều được  $> 50\%$  đối tượng nghiên cứu lựa chọn là những phương pháp phát hiện sớm ung thư. Tự khám vú (81,1%), siêu âm vú định kỳ (87,9%), xét nghiệm tế bào cổ tử cung (83,2%) là những phương pháp phát hiện sớm ung thư được nhiều người biết đến nhất.

#### 3.3.2. Kiến thức về tầm soát ung thư

**Bảng 5. Kiến thức về loại ung thư có thể phòng tránh và tầm soát phát hiện sớm được**

| Loại ung thư           | Phòng tránh được |           | Tầm soát phát hiện sớm được |           |
|------------------------|------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|                        | Số lượng         | Tỉ lệ (%) | Số lượng                    | Tỉ lệ (%) |
| Ung thư vú             | 620              | 49,8      | 955                         | 76,6      |
| Ung thư cổ tử cung     | 656              | 52,6      | 741                         | 59,5      |
| Ung thư dạ dày         | 492              | 39,5      | 543                         | 43,6      |
| Ung thư phổi           | 642              | 51,5      | 552                         | 44,3      |
| Ung thư đại trực tràng | 325              | 26,1      | 373                         | 29,9      |
| Ung thư da             | 378              | 30,3      | 182                         | 14,6      |
| Ung thư gan            | 463              | 37,2      | 302                         | 24,2      |
| Ung thư vòm họng       | 231              | 18,5      | 215                         | 17,3      |
| Ung thư miệng          | 222              | 17,8      | 194                         | 15,6      |
| Ung thư máu            | 112              | 9,0       | 132                         | 10,6      |

Ung thư cổ tử cung (52,6%), ung thư phổi (51,5%), ung thư vú (49,8%) là những loại ung thư được nhiều đối tượng nghiên cứu cho rằng có thể phòng tránh được. Ung thư vú (76,6%), ung thư cổ tử cung (59,5%) là những loại ung thư được nhiều đối tượng nghiên cứu cho rằng có thể tầm soát phát hiện sớm được.

**Bảng 6. Nhu cầu chung về việc tầm soát ung thư**

| Nhu cầu chung về việc tầm soát ung thư                                             | Có                       | Không          | Không biết   |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|--------------|
| <b>G1.</b> Ông/bà có muốn tham gia tầm soát ung thư không?                         | <b>1.145<br/>(91,9%)</b> | 99 (7,9%)      | 2<br>(0,2%)  |
| <b>G2.</b> Ông/bà muốn Bảo hiểm Y tế chi trả kinh phí khám tầm soát ung thư không? | <b>1.169<br/>(93,8%)</b> | 65 (5,2%)      | 12<br>(1,0%) |
| <b>G3.</b> Ông/bà đã từng bao giờ đi khám tầm soát ung thư chưa?                   | <b>512<br/>(41,1%)</b>   | 715<br>(57,4%) | 19<br>(1,5%) |

Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu “muốn tham gia tầm soát ung thư” rất cao 91,9%. Đa số đối tượng nghiên cứu “muốn bảo hiểm y tế chi trả kinh phí khám tầm soát ung thư” (93,8%). Tuy nhiên, chỉ có 41,4% đối tượng nghiên cứu “đã từng khám tầm soát ung thư”.

**Bảng 7. Mối liên quan giữa nhu cầu tầm soát ung thư và quận cư trú**

| Nhu cầu tầm soát ung thư | Hải Châu     | Thanh Khê | Sơn Trà | Ngũ Hành Sơn | Liên Chiểu | Cẩm Lệ | p   |
|--------------------------|--------------|-----------|---------|--------------|------------|--------|-----|
| <b>G1</b>                | <b>Có</b>    | 199       | 239     | 193          | 150        | 165    | 199 |
|                          | <b>Không</b> | 7         | 26      | 33           | 2          | 6      | 27  |
| <b>G2</b>                | <b>Có</b>    | 192       | 251     | 211          | 142        | 159    | 214 |
|                          | <b>Không</b> | 14        | 14      | 15           | 10         | 12     | 12  |
| <b>G3</b>                | <b>Có</b>    | 85        | 94      | 91           | 76         | 75     | 91  |
|                          | <b>Không</b> | 121       | 171     | 135          | 76         | 96     | 135 |

Quận cư trú liên quan có ý nghĩa thống kê với nhu cầu “muốn tham gia tầm soát ung thư” ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.3. Các loại bệnh ung thư đã đi tầm soát và muốn tầm soát

**Bảng 8. Các loại bệnh ung thư đã đi tầm soát và muốn tầm soát**

| Loại ung thư           | Đã đi tầm soát |           | Muốn đi tầm soát |           |
|------------------------|----------------|-----------|------------------|-----------|
|                        | Số lượng       | Tỉ lệ (%) | Số lượng         | Tỉ lệ (%) |
| Ung thư vú             | 247            | 19,8      | 545              | 43,7      |
| Ung thư cổ tử cung     | 208            | 16,7      | 517              | 41,5      |
| Ung thư dạ dày         | 198            | 15,9      | 565              | 45,3      |
| Ung thư phổi           | 209            | 16,8      | 617              | 49,5      |
| Ung thư đại trực tràng | 94             | 7,5       | 258              | 20,7      |
| Ung thư da             | 56             | 4,5       | 124              | 10,0      |
| Ung thư gan            | 139            | 11,2      | 439              | 35,2      |
| Ung thư vòm họng       | 42             | 3,4       | 167              | 13,4      |
| Ung thư miệng          | 40             | 3,2       | 101              | 8,1       |
| Ung thư máu            | 47             | 3,8       | 176              | 14,1      |

Ung thư vú (19,8%), ung thư phổi (16,8%), ung thư cổ tử cung (16,7%) là những loại ung thư được khám tầm soát nhiều nhất. Có 1.145 đối tượng nghiên cứu có nhu cầu tầm soát phát hiện sớm ung thư. Các kết quả nghiên cứu tiếp theo được khảo sát trên 1145 đối tượng nghiên cứu đó. Ung

thư phổi (49,5%), ung thư dạ dày (45,3%), ung thư vú (43,7%) là những loại ung thư được muốn khám tầm soát nhiều nhất.

### 3.4. Thông tin về các chương trình tầm soát ung thư

#### 3.4.1. Thông tin về các chương trình tầm soát ung thư

**Bảng 9. Thông tin về các chương trình tầm soát ung thư**

| Thông tin về các chương trình tầm soát ung thư                                                                      | Có                           | Không          | Không biết     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| <b>F1:</b> Ông/bà có từng nghe về những chương trình tầm soát ung thư nói chung trên địa bàn thành phố Đà Nẵng      | <b>881</b><br><b>(70,7%)</b> | 263<br>(21,1%) | 102<br>(8,2%)  |
| <b>F2:</b> Ông/bà có từng nghe về những chương trình tầm soát ung thư vú trên địa bàn thành phố Đà Nẵng             | <b>853</b><br><b>(68,5%)</b> | 263<br>(21,1%) | 130<br>(10,4%) |
| <b>F3:</b> Ông/bà có từng nghe về những chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung trên địa bàn thành phố Đà Nẵng     | <b>826</b><br><b>(66,3%)</b> | 268<br>(21,5%) | 152<br>(12,2%) |
| <b>F4:</b> Ông/bà có từng nghe về những chương trình tầm soát ung thư phổi trên địa bàn thành phố Đà Nẵng           | <b>786</b><br><b>(63,1%)</b> | 305<br>(24,5%) | 155<br>(12,4%) |
| <b>F5:</b> Ông/bà có từng nghe về những chương trình tầm soát ung thư đại trực tràng trên địa bàn thành phố Đà Nẵng | <b>721</b><br><b>(57,9%)</b> | 325<br>(26,1%) | 200<br>(16,1%) |

Đa số đối tượng nghiên cứu đã từng nghe về những chương trình tầm soát ung thư trên địa bàn thành phố Đà Nẵng. Tất cả các câu hỏi về thông tin của các chương trình tầm soát ung thư trên địa bàn Đà Nẵng đều có > 50% đối tượng nghiên cứu trả lời “đã từng nghe”.

**Bảng 10. Liên quan giữa hiểu biết về các chương trình tầm soát ung thư với quận cư trú**

| Hiểu biết về các chương trình tầm soát ung thư |       | Hải Châu | Thanh Khê | Sơn Trà | Ngũ Hành Sơn | Liên Chiểu | Cẩm Lệ | p      |
|------------------------------------------------|-------|----------|-----------|---------|--------------|------------|--------|--------|
| F1                                             | Có    | 147      | 170       | 140     | 128          | 134        | 162    | <0.001 |
|                                                | Không | 59       | 95        | 86      | 24           | 37         | 64     |        |
| F2                                             | Có    | 130      | 181       | 146     | 117          | 118        | 161    | 0.069  |
|                                                | Không | 76       | 84        | 80      | 35           | 53         | 65     |        |
| F3                                             | Có    | 121      | 182       | 144     | 116          | 106        | 157    | 0.007  |
|                                                | Không | 85       | 83        | 82      | 36           | 65         | 69     |        |
| F4                                             | Có    | 128      | 155       | 145     | 111          | 99         | 148    | 0.041  |
|                                                | Không | 78       | 110       | 81      | 41           | 72         | 78     |        |
| F5                                             | Có    | 114      | 141       | 130     | 112          | 89         | 135    | 0.001  |
|                                                | Không | 92       | 124       | 96      | 40           | 82         | 91     |        |

Quận cư trú liên quan có ý nghĩa thống kê với hiểu biết về chương trình tầm soát ung thư nói chung, chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung, chương trình tầm soát ung thư phổi và chương trình tầm soát ung thư đại trực tràng ( $p < 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành điều tra phỏng vấn các đối tượng nghiên cứu đã được chọn ngẫu nhiên theo phương pháp chọn mẫu nên phân bố về giới và quận cư trú phù hợp với kế hoạch đã đề ra. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $41,19 \pm 15,12$  tuổi nên tình trạng hôn nhân chủ yếu là “có vợ/chồng”. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Bùi Diệu khảo sát trên 1.600 người dân ở Hà Nam là 43, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [1]. Đà Nẵng là một thành phố lớn, nghiên cứu thực hiện tại các quận nội thành nên trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu khá cao. Nghề nghiệp chủ yếu là nhân viên văn phòng, buôn bán, lao động tự do. Nghiên cứu của Bùi Diệu thực hiện ở nông thôn nên nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất (57,6%) và trình độ học vấn chiếm tỷ lệ cao nhất là trung học cơ sở (52,8%) [1]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Dung thực hiện tại 4 huyện của tỉnh Quảng Bình cũng ghi nhận trình độ học vấn chiếm tỷ lệ cao nhất là cấp trung học cơ sở (41,9%) và nghề nghiệp chủ yếu là nông/lâm/ ngư nghiệp (51,3%) [2].

##### 4.2. Kiến thức của cộng đồng dân cư tại các quận nội thành thành phố Đà Nẵng về các bệnh ung thư thường gặp

Ung thư phổi (86,9%), ung thư gan (85,1%), ung thư vú (77,9%), ung thư dạ dày (71,6%), ung thư đại trực tràng (47,1%) là những loại ung thư được đối tượng nghiên cứu lựa chọn nhiều nhất khi được hỏi về 5 loại bệnh ung thư thường gặp nhất. Theo thống kê năm 2020 của Tổ chức y tế thế giới, 5 loại bệnh ung thư thường gặp nhất (tính theo số ca mắc mới) hiện nay là ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư da [6]. Ung thư gan và ung thư dạ dày tuy không thuộc nhóm bệnh ung thư thường gặp nhất nhưng lại thuộc nhóm bệnh ung thư gây tử vong cao nhất [6]. Như vậy, hiểu biết của người dân về các bệnh ung thư thường gặp tương đối tốt, chứng tỏ người dân có quan tâm tìm hiểu và có kiến thức về vấn đề này.

Khi phân tích mối liên quan giữa sự hiểu biết về các loại ung thư thường gặp với quận cư trú, chúng tôi nhận thấy ung thư phổi là loại ung thư duy nhất có ý nghĩa thống kê về sự khác biệt giữa có biết và không biết đây là loại ung thư thường gặp nhất giữa các quận nội thành. Trong nghiên cứu của tác giả Bùi Diệu khảo sát trên 1.400 người dân ở một số tỉnh thành phía Bắc, những loại ung thư được người dân biết đến nhiều nhất là ung thư phổi, ung thư gan, ung thư cổ tử cung, ung thư vú, ung thư dạ dày [1]. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Quốc Tiệp tại Quảng Bình cũng cho thấy người dân biết đến ung thư gan, ung

thư vú, ung thư dạ dày, ung thư phổi và ung thư cổ tử cung nhiều nhất [5].

Theo thống kê của Tổ chức y tế thế giới năm 2020, ba loại bệnh ung thư thường gặp nhất ở nữ giới là ung thư vú, ung thư đại trực tràng và ung thư phổi. Trong đó, ung thư vú là loại ung thư có tỷ lệ mới mắc cao nhất ở nữ giới (khoảng 2,2 triệu ca mới mắc năm 2020) [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số đối tượng nghiên cứu cũng chọn thư vú là loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới (70,0%) chứng tỏ người dân có hiểu biết tốt và có quan tâm đến bệnh lý này. Nghiên cứu của tác giả Bùi Diệu khảo sát sự hiểu biết của người dân về bốn loại bệnh ung thư (ung thư khoang miệng, ung thư cổ tử cung, ung thư đại trực tràng, ung thư vú) cũng ghi nhận tỷ lệ người dân biết về ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất (73%) [1]. Tỷ lệ người dân trả lời đúng ung thư đại trực tràng là ung thư thường gặp thứ hai (1,4%) và ung thư phổi là loại ung thư thường gặp thứ ba (11,1%) ở nữ còn rất thấp.

Ba loại ung thư có tỷ lệ mới mắc cao nhất ở nam giới hiện nay là ung thư phổi, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư đại trực tràng. Trong đó, ung thư phổi là loại ung thư có tỷ lệ mới mắc cao nhất (14,3%) [6]. Trong khảo sát của chúng tôi, đa số đối tượng nghiên cứu chọn thư phổi là loại ung thư thường gặp nhất ở nam giới (55,7%). Hiểu biết về tần suất mắc cao của ung thư phổi giúp người dân có ý thức tốt trong việc tránh tiếp xúc với khói thuốc lá, một yếu tố nguy cơ đã được xác định có liên quan đến ung thư phổi. Ung thư gan và ung thư dạ dày tuy không phải là những loại ung thư có tỷ lệ mới mắc

cao nhất nhưng lại có tỷ lệ tử vong cao. Vì vậy, người dân thường nghĩ những loại ung thư này thường gặp hơn các loại khác. Cũng như ở nữ giới, những loại ung thư thường gặp thứ hai và thứ ba ở nam giới ít được người dân biết đến: ung thư tiền liệt tuyến (2,5%) và ung thư đại trực tràng (14,6%).

Phân tích chung, chúng tôi ghi nhận chỉ có 27,5% đối tượng nghiên cứu trả lời đúng cả 3 loại bệnh ung thư thường gặp ở nữ giới và nam giới. Tỷ lệ này thấp chứng tỏ người dân chỉ mới quan tâm hiểu biết nhiều về loại ung thư thường gặp nhất nhưng còn thiếu kiến thức về các loại ung thư phổ biến khác theo giới tính.

Bệnh ung thư với tỷ lệ mắc và tử vong cao, thật sự là nỗi ám ảnh của người dân. Nhiều người dân quan tâm tìm hiểu thông tin về ung thư, về cách phòng, phát hiện sớm cũng như các phương pháp điều trị ung thư. Tuy nhiên, có rất nhiều quan niệm sai lầm vẫn đang lan truyền trong cộng đồng dân cư qua truyền miệng, qua mạng xã hội. Đây thực sự là vấn đề đáng lo ngại, gây khó khăn cho công tác phòng chống ung thư. Nhiều người dân vì tin vào quan điểm “Ung thư không thể chữa lành, không nên đụng dao kéo,...” đã tự đánh mất cơ hội chữa bệnh ở giai đoạn sớm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đa số người dân tại các quận nội thành thành phố Đà Nẵng có nhận thức tốt, biết được những quan điểm nào là đúng, những quan điểm nào là sai về bệnh ung thư nói chung. Đa số đối tượng nghiên cứu đồng tình với những quan điểm đúng về ung thư. Những quan niệm sai lầm về ung thư cũng được đa số đối tượng nghiên cứu

nhận ra. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy phần lớn người dân Đà Nẵng đã có được những hiểu biết đúng đắn về bệnh ung thư, phản ánh hiệu quả của các chương trình truyền thông về phòng chống ung thư tại địa phương. Tỷ lệ người dân đồng tình với những quan điểm sai lầm trong các nghiên cứu khác cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. 56,2% người dân ở Hà Nam trong nghiên cứu của tác giả Bùi Diệu cho rằng ung thư là bệnh nặng, việc phát hiện sớm hay muộn cũng thế thôi [1]. 48,8% người dân ở hai huyện Phú Vang và Hương Thủy cho rằng ung thư là bệnh không thể chữa khỏi [2].

Khi phân tích mối liên quan giữa trình độ học vấn (theo 2 nhóm: trung học phổ thông trở xuống và cao đẳng, đại học trở lên), chúng tôi nhận thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến việc nhận thức các quan điểm đúng/ sai về ung thư. Những người có trình độ học vấn cao thường điều kiện công việc dễ tiếp cận với các nguồn thông tin chính thống nên sẽ nhận biết được các quan điểm đúng hoặc sai. Đó cũng là lý do tỷ lệ người dân trong nghiên cứu của chúng tôi có những quan điểm đúng về ung thư và nhận ra những quan điểm sai cao hơn trong một số nghiên cứu thực hiện tại khu vực nông thôn với trình độ học vấn chung của người dân thấp hơn [1], [2].

#### **4.3. Kiến thức về tầm soát và phát hiện sớm bệnh ung thư**

“Ung thư biết sớm trị lành” (GS. Nguyễn Chấn Hùng) là một quan điểm hết sức đúng đắn trong điều trị ung thư, nhất là trong thời

đại hiện nay với nhiều phương tiện chẩn đoán hiện đại được sử dụng, giúp phát hiện sớm ung thư. Không những thế, nhiều phương pháp điều trị ung thư ở giai đoạn sớm được nghiên cứu và áp dụng, mang lại hiệu quả cao, giúp kéo dài thời gian sống toàn bộ, thời gian sống không bệnh cũng như nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Vì vậy, “phát hiện sớm” rất có giá trị trong “điều trị lành” nhiều bệnh ung thư. Đa số người dân trong nghiên cứu có kiến thức tốt về phát hiện sớm ung thư.

##### **4.3.1. Kiến thức về dấu hiệu nhận biết từng loại ung thư**

Phần lớn đối tượng khảo sát có kiến thức về dấu hiệu nhận biết các bệnh ung thư thường gặp với tỷ lệ lựa chọn mỗi triệu chứng thường >50%. Những dấu hiệu điển hình của cơ quan bị ung thư được người dân biết đến với tỷ lệ cao hơn các dấu hiệu ít phổ biến (như nổi hạch di căn,...). So với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Đỗ Quốc Tiệp và cộng sự, tỷ lệ người dân tại các quận nội thành thành phố Đà Nẵng biết về các dấu hiệu nhận biết các bệnh ung thư thường gặp cao hơn. Theo nghiên cứu của Đỗ Quốc Tiệp, Phùng Trọng Nghị, tỷ lệ người dân biết đến các dấu hiệu báo động/ biểu hiện của ung thư còn hạn chế (dưới 50%) [3], [5]. Trong nghiên cứu của tác giả Bùi Diệu, trong số những người tự nhận có biết đến dấu hiệu cảnh báo nguy cơ ung thư thì có 19,7% không kể được bất kỳ dấu hiệu nào cảnh báo nguy cơ ung thư. Tỷ lệ biết được từ 4 dấu hiệu cảnh báo nguy cơ ung thư trở lên chỉ chiếm 22,3%. Cao nhất là 22,7%

biết được 3 dấu hiệu, dưới 20% người dân được hỏi chỉ biết được 1 hoặc 2 dấu hiệu cảnh báo nguy cơ ung thư [4].

Như vậy, nhìn chung kiến thức về dấu hiệu cảnh báo ung thư của người dân còn hạn chế. Người dân cần được cung cấp thông tin nhiều hơn về các dấu hiệu nhận biết từng loại bệnh ung thư một cách đầy đủ để có thể áp dụng vào việc tự phát hiện sớm ung thư.

#### **4.3.2. Nhu cầu về tầm soát các bệnh ung thư thường gặp của cộng đồng dân cư**

Người dân cũng có kiến thức tốt về các loại ung thư có thể phòng ngừa và phát hiện sớm. 52,6% đối tượng khảo sát cho rằng ung thư cổ tử cung có thể phòng tránh được. Như vậy, bằng nhiều phương tiện khác nhau, người dân đã có hiểu biết về việc tiêm phòng HPV để dự phòng ung thư cổ tử cung. Cho đến nay, đây là một trong những phương pháp dự phòng ung thư được xem là có giá trị rõ rệt nhất.

Tỷ lệ đối tượng khảo sát chọn ung thư vú và ung thư cổ tử cung là những loại ung thư có thể được tầm soát phát hiện sớm khá cao (ung thư vú: 76,6%; ung thư cổ tử cung: 59,5%). Tuy nhiên, chỉ có 29,9% đối tượng được khảo sát cho rằng ung thư đại trực tràng có thể tầm soát phát hiện sớm được trong khi đây là một trong những loại ung thư được Tổ chức Y tế thế giới cũng như nhiều Hội ung thư quốc gia khuyến cáo thực hiện sàng lọc thông qua các xét nghiệm tìm máu trong phân hay nội soi đại trực tràng.

Đa số người dân muốn được khám tầm soát ung thư (91,9%) nhưng chỉ có 41,1% đối tượng được khảo sát đã từng được khám tầm soát ung thư. Quận cư trú liên quan có ý

nghĩa thống kê với nhu cầu “muốn tham gia tầm soát ung thư” ( $p < 0,05$ ). Kết quả này cho thấy có nhiều cản trở cho việc tiếp cận của người dân đối với các dịch vụ khám tầm soát ung thư. Hiện nay, bảo hiểm y tế vẫn chưa chi trả cho việc khám tầm soát ung thư. Trong khi đó, 93,8% đối tượng nghiên cứu mong muốn bảo hiểm y tế chi trả cho khoản chi phí này. Kinh phí có lẽ là rào cản lớn nhất cho việc tham gia các gói khám sàng lọc, phát hiện sớm ung thư của người dân. Trong nghiên cứu của Bùi Diệu, 83,2% trả lời chưa bao giờ đi khám sàng lọc phát hiện sớm ung thư [4].

Trong số những người đã từng khám tầm soát ung thư, ung thư vú (19,8%), ung thư phổi (16,8%), ung thư cổ tử cung (16,7%) là những loại ung thư được khám tầm soát nhiều nhất. Trong khi đó, loại ung thư được mong muốn khám tầm soát nhiều nhất là: ung thư phổi (49,5%), ung thư dạ dày (45,3%), ung thư vú (43,7%). Ung thư đại trực tràng có lẽ ít được người dân quan tâm nên tỷ lệ từng khám tầm soát ung thư đại trực tràng là 7,5% và mong muốn được khám tầm soát ung thư đại trực tràng là 20,7%.

#### **4.4. Thông tin về các chương trình tầm soát ung thư**

Phát hiện sớm ung thư làm gia tăng đáng kể cơ hội điều trị thành công cho bệnh nhân. Hai thành phần của phát hiện sớm ung thư bao gồm chẩn đoán sớm (hoặc hạ giai đoạn bệnh) và tầm soát bệnh. Chẩn đoán sớm tập trung vào việc phát hiện bệnh sớm nhất có thể, khi bệnh nhân đã có triệu chứng. Trong khi đó, tầm soát là quá trình thăm khám, kiểm tra để tìm ra những bệnh nhân ung thư



trước khi triệu chứng xuất hiện. Hiện nay, Tổ chức Y tế thế giới cũng như một số Hội ung thư quốc gia khuyến cáo nên thực hiện tầm soát một số bệnh ung thư cho một số nhóm người nhất định, tùy theo độ tuổi và nhóm nguy cơ tương ứng với bệnh ung thư đó. Những loại ung thư thường được thực hiện tầm soát là ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, ung thư tiền liệt tuyến,...

Qua khảo sát, chúng tôi ghi nhận đa số đối tượng nghiên cứu đã từng nghe về những chương trình tầm soát ung thư trên địa bàn thành phố Đà Nẵng. Tất cả các câu hỏi về thông tin của các chương trình tầm soát ung thư trên địa bàn Đà Nẵng đều có > 50% đối tượng nghiên cứu trả lời “đã từng nghe”. Điều đó chứng tỏ người dân Đà Nẵng quan tâm đến các chương trình tầm soát ung thư.

## V. KẾT LUẬN

Hiểu biết của người dân về các bệnh ung thư thường gặp tương đối tốt. Người dân chỉ mới quan tâm hiểu biết nhiều về loại ung thư thường gặp nhất nhưng còn thiếu kiến thức về các loại ung thư phổ biến khác. Phần lớn người dân Đà Nẵng đã có được những hiểu biết đúng đắn về bệnh ung thư, phản ánh hiệu quả của các chương trình truyền thông về phòng chống ung thư tại địa phương. Tuy nhiên, kiến thức về dấu hiệu cảnh báo ung thư của người dân còn hạn chế. Người dân cần được cung cấp thông tin nhiều hơn về

ung thư và các chương trình phòng chống ung thư tại địa phương.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Diệu và cộng sự.** Thực trạng kiến thức về phòng phát hiện sớm ung thư của cộng đồng dân cư tỉnh Hà Nam. Tạp chí ung thư học Việt Nam 2014, 1, tr. 9-15.
2. **Nguyễn Dung và cộng sự.** Nghiên cứu kiến thức và hành vi phòng chống ung thư của nhân dân 2 huyện Phú Vang, Hương Thủy. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở. Sở Y tế Thừa Thiên Huế.
3. **Phùng Trọng Nghị và cộng sự.** Nghiên cứu nhận thức và nhu cầu tư vấn của người dân đối với một số bệnh ung thư thường gặp. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2017, 4, tr. 35-40.
4. **Nguyễn Đức Thành và cộng sự.** Thái độ thực hành về tầm soát ung thư cổ tử cung người bệnh dưới 40 tuổi đến khám tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2020, 3, tr. 383-387.
5. **Đỗ Quốc Tiệp, Mai Xuân Sự, Phan Tiến Hoàng, và CS.** Nghiên cứu kiến thức của người dân về phòng chống bệnh ung thư tại Quảng Bình. 2015.
6. **Ferlay J và cộng sự.** Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020, accessed February 2021”
7. **Freddie Bray và cộng sự.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018, 1-31.
8. **World Health Organization.** A short guide to cancer screening, increasing effectiveness, maximize benefits and minimize harm. 2022.

## NGHIÊN CỨU NHU CẦU CHĂM SÓC GIẢM NHẸ TẠI NHÀ VÀ KHẢO SÁT NHU CẦU THÔNG TIN CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐANG ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU ĐÀ NẴNG NĂM 2022

Dương Đình Hiếu<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kim Cúc<sup>1</sup>,  
Huỳnh Thị Mỹ Thủy<sup>1</sup>, Hoàng Thị Hiền<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Thực trạng nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ tại nhà của người bệnh Ung thư và khảo sát nhu cầu sử dụng thông tin của người bệnh bị ung thư cần chăm sóc giảm nhẹ tại nhà.

**Đối tượng và PPNC:** Nghiên cứu mô tả được thực hiện với cỡ mẫu là 290 người bệnh mắc ung thư đang điều trị tại Bệnh Viện Ung Bướu Đà Nẵng năm 2022 từ 1/2022 đến 10/2022.

**Kết quả:** Tỷ lệ ĐTNC có nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ tại nhà chiếm 90,3%, tỷ lệ bệnh nhân có nhu cầu về cung cấp thông tin chiếm 92,2%, tỷ lệ bệnh nhân có nhu cầu về chăm sóc y tế tại nhà là 54,5%. Tỷ lệ nhu cầu giao tiếp của người bệnh chiếm 66,4%, tỷ lệ nhu cầu về hỗ trợ tinh thần 69,2% trong đó đến 70,7% bệnh nhân cần chăm sóc để giảm tình trạng chán nản. Tỷ lệ bệnh nhân có nhu cầu về hỗ trợ vật chất là 58,9% trong đó nhóm bệnh nhân cần cung cấp thêm thông tin về những vấn đề liên quan đến kinh tế chiếm 61%, nhóm cần hỗ trợ về kinh tế và nhóm cần cung cấp thông tin về các cơ sở, tổ chức bảo trợ xã hội chiếm tỷ lệ tương đương nhau 57,9%.

**Kết luận:** Chăm sóc xuất phát từ nhu cầu thực tế của người bệnh. Vì vậy, cần thiết để xây dựng một dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ tại nhà cho

bệnh nhân hướng đến vì lợi ích sức khỏe của người bệnh.

**Từ khóa:** Chăm sóc giảm nhẹ, nhu cầu chăm sóc, chăm sóc ung thư, nhu cầu thông tin.

### SUMMARY

#### RESEARCH ON THE DEMAND FOR HOME PALLIATIVE CARE AND SURVEY OF INFORMATION NEEDS OF CANCER PATIENTS BEING TREATED AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL IN 2022

**Objectives:** Reality of home palliative care needs of cancer patients and survey of information usage needs of cancer patients with home palliative care needs. Subjects and research methods: Descriptive study was carried out with a sample size of 290 cancer patients being treated at Da Nang Oncology Hospital in 2022 from 1/2022 to 10/2022.

**Results:** The proportion of study subjects with a need for palliative care at home accounted for 90.3%, the proportion of patients with a need for information accounted for 92.2%, and the proportion of patients with a need for home care was 54.5%. The proportion of patients with communication needs accounted for 66.4%, and the rate of emotional support needs was 69.2%, of which up to 70.7% of patients needed care to reduce depression. The proportion of patients who need material support is 58.9%, of which the group of patients who need to provide more information about economic-related issues

<sup>1</sup>*Đại học Đông Á*

Chịu trách nhiệm chính: Dương Đình Hiếu

SĐT: 0905601035

Email: hieudd@donga.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/11/2022

Ngày phản biện khoa học: 11/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

accounted for 61%, the group that needed economic support and the group of patients who needs financial support. the demand for providing information about social protection establishments and organizations accounted for 57.9%.

**Conclusion:** Care comes from the actual needs of the patient. Therefore, it is necessary to build palliative care services at home for patients aimed at the patient's health benefits.

**Keywords:** Palliative care, care needs, cancer care, information needs.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) một trong những bệnh không lây nhiễm gây tử vong cao và đang trở thành gánh nặng lớn tại các quốc gia trên thế giới, đặc biệt với các nước nghèo, các nước đang phát triển. Mắc bệnh ung thư là thách thức lớn đối với người bệnh (NB), gia đình và các chuyên gia y tế do nó ảnh hưởng sâu sắc đến sức khỏe thể chất, tâm lý xã hội và kinh tế [8]. Ung thư vẫn luôn là mối quan tâm trên toàn cầu. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2020, tình hình mắc và tử vong do ung thư trên toàn thế giới đều có xu hướng tăng. Vào năm 2021, thế giới đã vượt qua một ngưỡng mới nghiêm trọng - ước tính có khoảng 20 triệu người được chẩn đoán mắc bệnh ung thư và 10 triệu người đã tử vong [10]. Tại Việt Nam, ước tính có 182.563 ca mắc mới và 122.690 ca tử vong do ung thư. Cứ 100.000 người thì có 159 người chẩn đoán mắc mới ung thư và 106 người tử vong do ung thư [6]. Việc phát hiện và điều trị ung thư thường được thực hiện ở giai đoạn muộn làm cho chi phí điều trị gia tăng và khả năng kéo dài sự sống cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống bị hạn chế [8].

Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) là một trong các giải pháp để giải quyết các vấn đề cho người bệnh ung thư ở giai đoạn muộn. Theo tổ chức y tế thế giới “CSGN là cách tiếp cận giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và gia đình, những người đang phải đối mặt với những vấn đề liên quan đến sự ốm đau đe dọa tính mạng, thông qua sự ngăn ngừa và giảm gánh nặng họ phải chịu đựng bằng cách nhận biết sớm, đánh giá toàn diện, điều trị đau và các vấn đề khác như thực thể, tâm lý, xã hội, tinh thần”[7]. Theo WHO ước tính có khoảng 78% người bệnh cần được chăm sóc giảm nhẹ sống ở các nước có thu nhập thấp và trung bình và có khoảng 40 triệu người trên toàn thế giới cần chăm sóc giảm nhẹ mỗi năm [9].

Tại Bệnh Viện Ung Bướu Đà Nẵng cho đến nay vẫn chưa có nhiều nguyên cứu về nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ tại nhà. Với mục đích nâng cao chất lượng dịch vụ để đáp ứng về nhu cầu thể chất, tinh thần, tâm linh và xã hội. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ tại nhà và khảo sát nhu cầu thông tin của người bệnh ung thư đang điều trị tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng năm 2022”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: những người bệnh được chẩn đoán Ung thư và đang điều trị nội trú tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng. Có khả năng nghe nói và trả lời câu hỏi và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: người đang mắc các bệnh nặng không đủ sức khỏe để trả lời các câu hỏi.

**2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:**

- Từ tháng 1/2022 - 10/2022. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

**2.3. Phương pháp nghiên cứu:**

- Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu; sử dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ [5].

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

Trong đó: n là cỡ mẫu tối thiểu;  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  với mức độ tin cậy 95%;  $p = 0,81\%$  (tỷ lệ bệnh nhân cần chăm sóc giảm nhẹ trong nghiên cứu của Phan Cảnh Duy 2020[3];  $d = 0,05$  sai số cho phép ở mức 5%. Thay vào công thức tính được  $n = 237$ , cộng thêm 22% đối tượng có thể từ chối tham gia. Cỡ mẫu cuối cùng tính được là 290 người.

**2.4. Phương pháp thu thập thông tin**

Phỏng vấn trực tiếp NB dựa trên bộ câu hỏi soạn sẵn: **Bước 1:** Xây dựng, hoàn thiện bộ công cụ nghiên cứu: Bộ công cụ được xây dựng dựa trên “Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với NBUT và AIDS” của BHYT [1] và nghiên cứu đánh giá nhu cầu CSGN của một số tác giả khác như: nghiên cứu của tác giả Akon Ndiok và cộng sự [11], tác giả Phan Cảnh Duy [3]. **Bước 2:** Tiến hành điều tra. **Bước 3:** Tổng hợp số liệu thu thập được

**2.5. Phương pháp xử lý số liệu**

Phân tích trên phần mềm SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê mô tả tỷ lệ %

**2.6. Tiêu chuẩn đánh giá**

| STT               | Chỉ số đánh giá             | Số lượng tiêu mục |
|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| 1                 | Nhu cầu về thông tin        | 9                 |
| 2                 | Nhu cầu hỗ trợ chăm sóc     | 8                 |
| 3                 | Nhu cầu về giao tiếp        | 5                 |
| 4                 | Nhu cầu hỗ trợ về tinh thần | 5                 |
| 5                 | Nhu cầu về vật chất         | 3                 |
| Tổng các tiêu mục |                             | 30                |

Với mỗi nội dung câu hỏi, sử dụng thang đánh giá phân thành 2 mức độ. Tùy thuộc vào việc người bệnh có hay không có nhu cầu. Có: 1 điểm; Không: 0 điểm. Chúng tôi đánh giá nhu cầu của người bệnh trong nghiên cứu này theo 2 mức độ: Nhu cầu cao và nhu cầu thấp. Hai mức độ này dựa theo điểm trung bình của tổng điểm các câu hỏi trong tiêu mục trả lời có và tổng điểm là 30 điểm nên: Nhu cầu cao: >15 điểm, nhu cầu thấp: ≤15 điểm

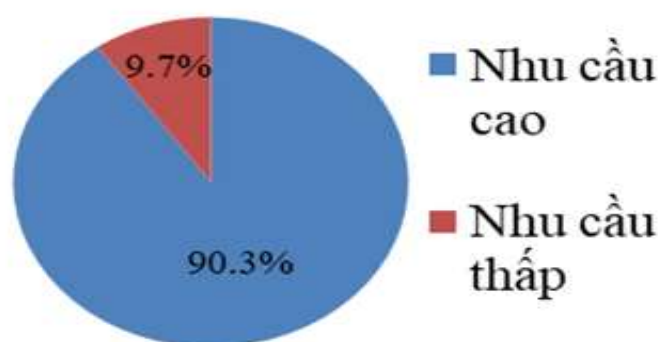
**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Thực trạng các nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ****3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.**

Trong 290 người bệnh mắc ung thư tham gia nghiên cứu có: Nam giới chiếm tỷ lệ cao (62,4%) nữ giới (27,6%). Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $53 \pm 13,92$  (cao nhất là 89 tuổi và thấp nhất là 18 tuổi). Tình trạng sống với gia đình chiếm tỷ lệ (86,6%). Về thu nhập kinh tế thấp dưới 5 triệu có tỷ lệ cao nhất là (47,6%). Tình trạng tham gia bảo hiểm y tế chiếm (99,7%).

**3.1.2. Thực trạng các dấu hiệu đang mắc****Bảng 3.1. Kết quả các dấu hiệu đang mắc**

| STT | Dấu hiệu    | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----|-------------|------------|-----------|
| 1   | Đau         | 223        | 76,9      |
| 2   | Ăn uống kém | 230        | 79,3      |
| 3   | Mất ngủ     | 248        | 85,5      |
| 4   | Lo lắng     | 242        | 83,4      |

**Nhận xét:** Đau chiếm tỷ lệ cao là (76,9%), ăn uống kém chiếm (79,3%), mất ngủ chiếm (85,5%), lo lắng chiếm tỷ lệ (83,4%).

**3.1.3. Mức độ nhu cầu cần chăm sóc giảm nhẹ tại nhà****Mức độ nhu cầu****Biểu đồ 3.1: Nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ**

**Nhận xét:** Tỷ lệ có nhu cầu cần chăm sóc giảm nhẹ chiếm (90,3%).

**3.1.4. Nhu cầu cung cấp thông tin****Bảng 3.2. Kết quả nhu cầu cung cấp thông tin**

| STT | Nhu cầu muốn biết các thông tin             | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----|---------------------------------------------|------------|-----------|
| 1   | Biết chẩn đoán bệnh, tiên lượng bệnh        | 288        | 99,3      |
| 2   | Biết tiên lượng bệnh                        | 250        | 86,2      |
| 3   | Phương pháp điều trị đang sử dụng           | 273        | 94,1      |
| 4   | Biết nguyên nhân gây bệnh                   | 277        | 95,5      |
| 5   | Tác dụng phụ của phương pháp điều trị       | 267        | 92,1      |
| 6   | Biết chế độ dinh dưỡng, ăn uống             | 267        | 92,1      |
| 7   | Chế độ vận động, sinh hoạt và nghỉ ngơi     | 257        | 88,6      |
| 8   | Cách theo dõi, phát hiện, xử trí biến chứng | 272        | 93,8      |
| 9   | Cung cấp thông tin điều trị thường xuyên    | 275        | 94,8      |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân cần cung cấp thông tin chiếm tỷ lệ cao như chẩn đoán bệnh chiếm (99,3%), phương pháp điều trị đang sử dụng chiếm (94,1%), biết nguyên nhân gây bệnh chiếm (95,5%), phương pháp điều trị và ăn uống chiếm (92,1%).

**3.1.5. Nhu cầu hỗ trợ chăm sóc y tế****Bảng 3.3. Kết quả nhu cầu hỗ trợ chăm sóc y tế**

| STT | Nhu cầu hỗ trợ chăm sóc                       | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----|-----------------------------------------------|------------|-----------|
| 1   | Bác sĩ chuyên khoa đến thăm khám bệnh         | 262        | 90,3      |
| 2   | Điều dưỡng có chuyên môn đến chăm sóc         | 240        | 82,8      |
| 3   | Chăm sóc để kiểm soát tốt hơn các triệu chứng | 225        | 77,6      |
| 4   | Chăm sóc về phục hồi chức năng                | 126        | 43,4      |
| 5   | Chăm sóc về y học cổ truyền                   | 124        | 42,8      |
| 6   | Hỗ trợ trong việc ăn uống                     | 129        | 44,5      |
| 7   | Hỗ trợ trong việc vận động, di chuyển         | 72         | 24,8      |
| 8   | Hỗ trợ trong việc vệ sinh cá nhân             | 86         | 29,7      |

**Nhận xét:** Tỷ lệ BN cần bác sĩ chuyên khoa đến thăm khám chiếm (90,3%), điều dưỡng chuyên môn chăm sóc (82,8%), kiểm soát các triệu chứng (77,6%).

**3.1.6. Thực trạng nhu cầu giao tiếp tại nhà****Bảng 3.4. Kết quả tỷ lệ nhu cầu giao tiếp tại nhà**

| STT | Nhu cầu giao tiếp quan hệ                           | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----|-----------------------------------------------------|------------|-----------|
| 1   | Cần NVYT dành thời gian thảo luận                   | 200        | 69,0      |
| 2   | Cần nhân viên chăm sóc, lắng nghe, quan tâm...      | 238        | 82,1      |
| 3   | Cần nói chuyện với những người có cùng hoàn cảnh    | 202        | 69,7      |
| 4   | Cần sự động viên, khích lệ của người thân, gia đình | 251        | 86,6      |
| 5   | Cần thuyết giáo, giảng đạo                          | 71         | 24,5      |

**Nhận xét:** Bệnh nhân cần được nhân viên chăm sóc, lắng nghe, quan tâm chia sẻ chiếm (82,1%), cần sự động viên, khích lệ của người thân và gia đình chiếm (86,6%).

**3.1.7. Nhu cầu hỗ trợ về tinh thần tại nhà****Bảng 3.5. Kết quả tỷ lệ nhu cầu hỗ trợ về tinh thần tại nhà**

| STT | Nhu cầu hỗ trợ về tinh thần                        | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----|----------------------------------------------------|------------|-----------|
| 1   | Cần chăm sóc để làm giảm tình trạng chán nản       | 205        | 70,7      |
| 2   | Giảm bớt nỗi buồn phiền trong điều trị             | 176        | 60,7      |
| 3   | Tôn trọng, cư xử bình thường như những người khác  | 227        | 78,3      |
| 4   | Tham gia các hoạt động có ích                      | 212        | 73,1      |
| 5   | Cần hỗ trợ để làm giảm lo lắng do chi phí điều trị | 184        | 63,4      |

**Nhận xét:** Tỷ lệ tình trạng chán nản chiếm (70,7%), cần được tôn trọng và đối xử bình đẳng chiếm (78,3%), tham gia hoạt động có ích chiếm (73,1%).

**3.1.8. Nhu cầu về vật chất****Bảng 3.6. Kết quả tỷ lệ nhu cầu về vật chất**

| STT | Nhu cầu về vật chất                           | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----|-----------------------------------------------|------------|-----------|
| 1   | Cung cấp TT về những vấn đề liên quan đến KT  | 177        | 61,0      |
| 2   | Cần giúp đỡ về kinh tế                        | 168        | 57,9      |
| 3   | Cần cung cấp TT về các tổ chức bảo trợ xã hội | 168        | 57,9      |

**Nhận xét:** Tỷ lệ cung cấp vật chất như cung cấp thông tin về liên quan kinh tế chiếm (61,1%), cần giúp đỡ về kinh tế, cung cấp thông tin về cơ sở bảo trợ xã hội (57,9%).

### 3.2. Nhu cầu sử dụng công nghệ thông tin của người bệnh ung thư cần chăm sóc giảm nhẹ tại nhà

#### 3.2.1. Lợi ích của công nghệ thông tin mang lại

**Bảng 3.7. Kết quả tỷ lệ lợi ích của công nghệ thông tin mang lại**

| STT | Lợi ích                                                    | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----|------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| 1   | Khám bệnh từ xa                                            | 231        | 79,7      |
| 2   | Tiếp cận với các y bác sĩ giỏi về chuyên môn và nghiệp vụ  | 249        | 85,9      |
| 3   | Tìm kiếm các nguồn thông tin về cách chăm sóc, điều trị    | 265        | 91,4      |
| 4   | Kết nối giao lưu với các bệnh nhân khác cùng đang điều trị | 217        | 74,8      |
| 5   | Chia sẻ kiến thức điều trị với những BN khác               | 228        | 78,6      |
| 6   | Giảm thiểu thời gian chờ khám chữa bệnh                    | 221        | 76,2      |

**Nhận xét:** Lợi ích của CNTT mang lại như khám bệnh từ xa chiếu (79.9%), tiếp cận bác sĩ giỏi (85,9%), tìm hiểu thông tin về điều trị và chăm sóc (74,8%).

#### 3.2.2. Kế hoạch ứng dụng công nghệ thông tin vào quá trình chăm sóc giảm nhẹ tại nhà

**Bước 1:** Phát triển phần mềm ghi nhận

và quản lý thông tin về nhu cầu CSGN tại nhà của bệnh nhân theo hình thức (website).

**Bước 2:** Giới thiệu các nội dung chăm sóc lên trang Website và trang Facebook.

**Bước 3:** Hướng dẫn cách đăng ký trên trang Website và trang Facebook.

**Bước 4:** Liên hệ và lập kế hoạch chăm sóc tại nhà cho bệnh nhân



**Trang chăm sóc giảm nhẹ tại nhà**



**Trang hướng dẫn đăng ký dịch vụ/ Phiếu đăng ký chăm sóc**

**PHẢN HỒI VỀ DỊCH VỤ CHĂM SÓC GÁM NHỆ TẠI NHÀ**

Họ và tên bệnh nhân: \_\_\_\_\_

Địa chỉ: \_\_\_\_\_

Điện thoại: \_\_\_\_\_

Ngày khám: \_\_\_\_\_

Đánh giá dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ tại nhà:

| Hạng mục đánh giá     | Không | Ít | Nhiều | Không | Ít | Nhiều |
|-----------------------|-------|----|-------|-------|----|-------|
| Đánh giá về nhân viên | 1     | 2  | 3     | 4     | 5  | 6     |
| Đánh giá về nội dung  | 1     | 2  | 3     | 4     | 5  | 6     |
| Đánh giá về hình thức | 1     | 2  | 3     | 4     | 5  | 6     |
| Đánh giá về chi phí   | 1     | 2  | 3     | 4     | 5  | 6     |

Ý kiến khác: \_\_\_\_\_

Ngày gửi: \_\_\_\_\_

Chữ ký: \_\_\_\_\_

### *Phản hồi về cung cấp dịch vụ*

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Mức độ nhu cầu cần chăm sóc giảm nhẹ tại nhà

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về mức độ cần chăm sóc giảm nhẹ tại nhà cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nhu cầu cao chiếm 90,3%. Kết quả nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu (NC) của Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [4] là 76,3% và của Phan Cảnh Duy và cộng sự (2020) [3] là 81%. Qua đó có thể thấy được nhu cầu cần chăm sóc giảm nhẹ tại nhà của bệnh nhân ngày càng. Đáp ứng nhu cầu đó cho bệnh nhân, chúng tôi tiến hành dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ tại nhà cho họ để giúp đỡ và tạo không khí thoải mái nhất có thể để giúp bệnh nhân an tâm điều trị.

### 4.2. Thực trạng nhu cầu cần cung cấp thông tin cho người bệnh

Phần lớn bệnh nhân được hỏi đều mong muốn biết được chẩn đoán bệnh của mình chiếm 99,3% kết quả này cao hơn so với NC của Phan Cảnh Duy và cộng sự (2020)[3] là 95%, Phạm Thu Diệu và cộng sự (2020)[2] là 82,9%. Có thể hiểu được bệnh nhân mong muốn được biết mình mắc bệnh và được chẩn đoán là ung thư loại nào để điều chỉnh

tâm lý. Nhu cầu biết về tiên lượng bệnh chiếm 86,2% kết quả này cao hơn so với NC của Phan Cảnh Duy và cộng sự (2020) [3] là 81,3% và của Phạm Thu Diệu và cộng sự (2020) [2] là 77,1%. Thảo luận với bác sĩ, điều dưỡng để biết cách chăm sóc chiếm 85,9% kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Liên và cộng sự (2019)[4] là 79,2%. Các nhóm nhu cầu liên quan đến thông tin khác như nhu cầu về chế độ dinh dưỡng, về tâm lý, tinh thần, tài chính...đều là các nhóm nhu cầu chính đáng và hoàn toàn dễ hiểu của người bệnh. Nhu cầu muốn biết về phương pháp điều trị là 94,1%, nguyên nhân gây bệnh chiếm 95,5%, nhu cầu về dinh dưỡng chiếm 92,1% các kết quả này có sự tương đồng với NC của Ndiok và cộng sự (2018)[11] lần lượt là kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết các nhu cầu phổ biến của bệnh nhân là thông tin về khả năng điều trị và tác dụng phụ (92,8%), chẩn đoán (91,6%), xét nghiệm (91,1%) và các triệu chứng thực thể (90,9%). Nhu cầu chung về cung cấp thông tin cho người bệnh chiếm 92,2%, qua đó có thể thấy được rằng người bệnh muốn được tìm hiểu kỹ các thông tin và sẵn sàng đón nhận cũng như có cái nhìn tích cực hơn về



phương diện điều trị, chăm sóc cũng như về mặt tinh thần của bệnh nhân.

#### **4.3. Thực trạng nhu cầu cần sự chăm sóc y tế của người bệnh tại nhà**

Tỷ lệ bệnh nhân được hỏi về nhu cầu cần bác sĩ, điều dưỡng có chuyên môn giỏi điều trị và chăm sóc lần lượt là 90,3% và 82,8% kết quả này cao hơn so với nghiên cứu Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [4] là 78,2%, cao hơn nghiên cứu của Phan Cảnh Duy và cộng sự (2020) [3] là 77,5%. Nhu cầu kiểm soát các triệu chứng hằng ngày chiếm 77,6% kết quả này cao hơn so với NC của Phan Cảnh Duy và cộng sự (2020) [3] là 66%, của Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [4] là 71,6%. Kết quả nhu cầu hỗ trợ bệnh nhân di chuyển đi lại chiếm 24,8% kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Ndiok và cộng sự (2018)[11] là 60,1%.

#### **4.4. Thực trạng nhu cầu giao tiếp tại nhà**

Đa số bệnh nhân khi được hỏi cần có nhân viên y tế dành thời gian thảo luận các vấn đề khó khăn chiếm 69% kết quả này thấp so với NC của Phan Cảnh Duy và cộng sự (2020) [3] là 77,5%, NC của Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [4] là 76,3%. Nhu cầu giao tiếp với người thân và gia đình là 86,6%, nhu cầu giao tiếp với những người có cùng hoàn cảnh là 69,7%. Kết quả nghiên cứu thấp hơn so với NC của Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [4] lần lượt là 76,3% và 72,1%.. Nhu cầu giao tiếp chung của người bệnh chiếm 66,4%, nắm được những nhu cầu về giao tiếp của bệnh nhân ung thư sẽ giúp cho gia đình và các điều dưỡng chăm sóc tốt hơn trong quá trình điều trị và chăm sóc bệnh nhân.

#### **4.5. Thực trạng nhu cầu hỗ trợ tinh thần tại nhà**

Đa số bệnh nhân khi được hỏi về các nhu

cầu hỗ trợ tinh thần có đến 70,7% bệnh nhân cần chăm sóc để giảm tình trạng chán nản kết quả này tương tự với NC của Trần Thị Liên và cộng sự (2019)[4] là 72,9%. Cần được mọi người tôn trọng chiếm 78,3% kết quả này thấp hơn so với NC của Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [4] là 78,3%. Tham gia các hoạt động có ích 73,1% kết quả này có sự tương đồng với NC của Phan Cảnh Duy và cộng sự (2020) [3] là 72,5%. Nhu cầu chung về hỗ trợ tinh thần 69,2% cho thấy trên NB ung thư các khối u phát triển làm cho các tế bào ung thư giải phóng ra các cytokine, các yếu tố tăng sinh mạnh gây độc cho tế bào.

#### **4.6. Thực trạng nhu cầu hỗ trợ vật chất**

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nhóm bệnh nhân cần cung cấp thêm thông tin về những vấn đề liên quan đến kinh tế chiếm 61% kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [8], nhóm cần hỗ trợ về kinh tế và nhóm cần cung cấp thông tin về các cơ sở, tổ chức bảo trợ xã hội chiếm tỷ lệ tương đương nhau 57,9%. Kết quả nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [8] là 83,4% và 66,6%. Nhu cầu chung về hỗ trợ vật chất là 58,9%. Việc tham gia những liệu trình điều trị ung thư tiêu tốn của bệnh nhân những khoản tiền không hề nhỏ, không phải ai cũng đủ điều kiện để chi trả, chính vì thế mong muốn hàng đầu của những người bệnh ung thư là nhận được thông tin về các vấn đề liên quan đến kinh tế trong quá trình điều trị. Họ rất cần những tổ chức bảo trợ xã hội, những tổ chức từ thiện... chung tay đứng ra gánh vác một phần áp lực kinh tế để có thể yên tâm điều trị Trần Thị Liên và cộng sự (2019) [8]. Những giải pháp hỗ trợ về kinh tế cho NBUT đơn giản nhất có thể kể đến là việc liên hệ, tìm

những tổ chức, cá nhân trên thành phố Đà Nẵng hoặc đầu đó những mạnh thường quân với tấm lòng đáng quý ủng hộ cho những bệnh nhân ung thư.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có nhu cầu CSGN tại nhà cao là 90,3%. Thực trạng bệnh nhân có nhu cầu cũng như đáp ứng nhu cầu CSGN tương đối cao. Trong đó: nhu cầu cung cấp thông tin chung chiếm 92,2%, nhu cầu chung về hỗ trợ chăm sóc y tế tại nhà là 54,4%, nhu cầu chung về giao tiếp tại nhà đạt 66,4%, nhu cầu chung về hỗ trợ tinh thần 69,2%, nhu cầu chung về hỗ trợ vật chất là 58,9%. Lợi ích chung từ công nghệ thông tin mang lại chiếm 81,1%. Chăm sóc xuất phát từ nhu cầu thực tế của người bệnh. Vì vậy, cần thiết để xây dựng một dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ tại nhà cho bệnh nhân hướng đến vì lợi ích sức khỏe của người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2022). Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với người bệnh ung thư và AIDS. Hà Nội. Nhà xuất bản y học.
2. **Phạm Thu Diệu & Vũ Văn Thành** (2020). Đáp ứng nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Nam Định năm 2020. Tạp chí Khoa học Điều dưỡng, 3(3), Art. 3.
3. **Phan Cảnh Duy** (2020). Nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ tại nhà và ứng dụng công nghệ thông tin vào quá trình chăm sóc cho bệnh nhân ung thư tại Khoa Ung bướu-Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Trung ương Huế cơ sở II. Journal of Clinical Medicine- Hue Central Hospital, 65.
4. **Trần Thị Liên và Lê Thanh Tùng** (2019). Thực trạng nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư điều trị tại trung tâm ung bướu-bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2019. Tạp chí Khoa học Điều dưỡng, 2(3 (2)), 13-21.
5. **Lê Hoàng Ninh** (2011). Phương pháp chọn mẫu và xác định cỡ mẫu trong nghiên cứu y học, <https://tailieuvn/doc/bai-giang-xac-dinh-co-mau-pgs-ts-le-hoang-ninh-1788342html>.
6. **George GC, Iwuanyanwu EC et al.** Cancer-Related Internet Use and Its Association With Patient Decision Making and Trust in Physicians Among Patients in an Early Drug Development Clinic: A Questionnaire-Based Cross-Sectional Observational Study. J Med Internet Res. 2019;21(3):e10348.
7. **GrtS.** Institute for Health Metrics, University of Washington. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. 2020.
8. **Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ.** Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue. J Clin Oncol. 2020;38(9):905-14.
9. **Indicator\_Definitions\_Version\_pdf>.** 2014.
10. **Laabar TD, Saunders C, Aurret K, Johnson CE.** Palliative care needs among patients with advanced illnesses in Bhutan. BMC Palliative Care. 2021; 20:NA.
11. **Ndiok, A., & Ncama, B.** (2018). Assessment of palliative care needs of patients/families living with cancer in a developing country. Scandinavian Journal of Caring Sciences, 32(3), 1215–1226.

## THỰC TRẠNG KIẾN THỨC TỰ CHĂM SÓC CỦA NGƯỜI BỆNH XƠ GAN ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Hoàng Thị Thùy Linh<sup>1</sup>, Trần Bảo Ngọc<sup>2</sup>, Vũ Bích Huyền<sup>2</sup>,  
Phan Thị Loan<sup>1</sup>, Đinh Thị Ánh Nguyệt<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Đối tượng và phương pháp:** Một nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 98 người bệnh xơ gan tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

**Mục tiêu:** Mô tả kiến thức tự chăm sóc và các yếu tố liên quan ở người bệnh xơ gan.

**Kết quả:** Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ kém chiếm 56,1%. Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ trung bình chiếm 28,6%, mức độ tốt chiếm 15,3%. Giới tính, trình độ học vấn, thời gian mắc bệnh và tiếp cận với thông tin về bệnh có liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan còn nhiều hạn chế.

**Từ khóa:** Kiến thức, tự chăm sóc, xơ gan, người bệnh

### SUMMARY

#### KNOWLEDGE ABOUT SELF-CARE OF CIRRHOSIS INPATIENTS AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

<sup>1</sup>Phòng Điều dưỡng Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

<sup>2</sup>Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

<sup>3</sup>Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thùy Linh  
SĐT: 0985000666

Email: linhbvdkt@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 11/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 98 patients with cirrhosis at Thai Nguyen Central Hospital.

**Objective:** Describe self-care knowledge and related factors in patients with cirrhosis.

**Results:** The percentage of patients with poor self-care knowledge accounted for 56.1%. The proportion of patients with self-care knowledge at an average level accounted for 28.6%, a good level accounted for 15.3%. Gender, education level, disease duration and access to information about the disease are statistically significantly related to self-care knowledge of patients with cirrhosis ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Self-care knowledge of cirrhotic patients is still limited.

**Keywords:** Knowledge, self-care, cirrhosis, patient

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là một bệnh lý thường gặp ở nước ta và trên thế giới, có ảnh hưởng lớn tới sức khỏe cộng đồng. Theo số liệu của tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2017, trên toàn cầu, xơ gan là nguyên nhân gây tử vong của 1,32 triệu người trong năm 2017, chiếm 2,4% trong tất cả các trường hợp tử vong [5].

Xơ gan là hậu quả của rất nhiều tổn thương mạn tính ở gan dẫn đến hủy hoại tế bào gan[1], Xơ gan do nhiều nguyên nhân gây nên như xơ gan do rượu, viêm gan virus B,C..Xơ gan dù là nguyên nhân nào cũng có nguy cơ cao biến chứng thành ung thư gan

nguyên phát [3]. Theo nghiên cứu của Coskun [7], tỉ lệ Ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân xơ gan trong khoảng 2 – 6,6%. Ung thư biểu mô tế bào gan được biết là dạng phổ biến nhất của ung thư gan nguyên phát [4].

Ung thư gan nguyên phát là một trong những ung thư hay gặp đa số liên quan đến xơ gan. Hiện nay bệnh có xu hướng gia tăng do tỷ lệ người nhiễm viêm gan virus còn cao cùng với tình trạng sử dụng rượu bia quá mức. Nghiện rượu cũng là một nguyên nhân làm tăng khả năng bị ung thư gan.

Xơ gan là căn bệnh chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu hay làm đảo ngược lại quá trình bệnh lý. Việc điều trị và chăm sóc hợp lý, dự phòng các biến chứng làm chậm quá trình gan bị xơ hóa hạn chế biến chứng, kéo dài tuổi thọ là điều hết sức quan trọng. Nếu người bệnh có kiến thức tự chăm sóc tốt và thực hành tốt như thực hiện tốt chế độ dinh dưỡng, luyện tập, không uống rượu, dùng thuốc và khám định kỳ theo hẹn sẽ hạn chế tiến triển bệnh xơ gan. Tuy nhiên, không ít người bệnh thiếu sự kiên nhẫn, bỏ dở quá trình điều trị khiến gan bị tổn thương, xuất phát từ những lí do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Thực trạng kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan điều trị nội trú tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên”** với 2 mục tiêu:

1. Mô tả kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan điều trị nội trú tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2. Các yếu tố liên quan đến kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan và Đề xuất một số giải pháp nâng cao kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan điều trị nội trú tại Bệnh viện trung ương Thái Nguyên.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** NB xơ gan điều trị nội trú tại Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh được chẩn đoán xơ gan đang điều trị nội trú

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Người bệnh hôn mê gan

+ Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu

**2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu nghiên cứu**

- Thời gian: Từ tháng 2 năm 2022 đến tháng 9 năm 2022.

- Địa điểm: Các khoa có NB xơ gan tại Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên

**2.3. Phương pháp nghiên cứu**

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

- Cỡ mẫu: Xác định cỡ mẫu dựa vào công thức ước tính một tỷ lệ:

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

Trong đó:

- n : là cỡ mẫu

- với khoảng tin cậy 95%, có  $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

- p: tỷ lệ kiến thức tự chăm sóc ở mức độ không đạt, giả định là 50% → p = 0.5.

- d : là sai số cho phép, chọn d = 0.1, nghĩa là sai số 10%

Từ công thức trên ta tính được n = 98 người bệnh.

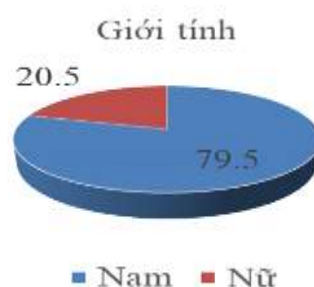
- Phương pháp chọn mẫu: Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện để chọn đủ 98 người bệnh tham gia nghiên cứu.

**2.4. Phương pháp xử lý số liệu:** Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

**2.5. Đạo đức trong nghiên cứu:**

Đối tượng nghiên cứu được giải thích về mục đích và nội dung của nghiên cứu trước khi tiến hành thu thập số liệu. Mọi thông tin cá nhân về đối tượng nghiên cứu được giữ kín.

Nghiên cứu được tiến hành sau khi được được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.



**Biểu đồ 1. Thông tin về giới tính của người bệnh (n= 98)**

**Nhận xét:** Trong 98 bệnh nhân, có 79,5% người bệnh là nam giới, 20,5% trường hợp bệnh là nữ giới.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Phân bố theo nhóm tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp của người bệnh xơ gan**

| Đặc điểm                | Số lượng | Tỷ lệ % |
|-------------------------|----------|---------|
| <b>Tuổi</b>             |          |         |
| < 40 tuổi               | 7        | 7,2     |
| 40-60 tuổi              | 75       | 76,5    |
| > 60 tuổi               | 16       | 16,3    |
| <b>Trình độ học vấn</b> |          |         |
| Tiểu học                | 15       | 15,3    |
| Trung học cơ sở         | 36       | 36,7    |
| Trung học phổ thông     | 34       | 34,7    |
| Trung cấp trở lên       | 13       | 13,3    |
| <b>Nghề nghiệp</b>      |          |         |
| Cán bộ                  | 12       | 12,2    |
| Nông dân                | 42       | 42,9    |
| Công nhân               | 19       | 19,4    |
| Hưu trí                 | 16       | 16,3    |
| Khác                    | 9        | 9,2     |
| <b>Hoàn cảnh sống</b>   |          |         |
| Sống một mình           | 11       | 11,2    |
| Sống cùng gia đình      | 87       | 88,8    |

**Nhận xét:** Đa số người bệnh có độ tuổi từ 40-60 tuổi, chiếm 76,5%. Tỷ lệ người bệnh có trình độ THPT chiếm 34,7%, trình độ trung cấp trở lên chiếm 13,3%. Có 42,9% người bệnh là nông dân. Hầu hết người bệnh sống cùng với gia đình, chiếm 88,8%.

**3.2. Thông tin về đặc điểm tình trạng bệnh xơ gan****Bảng 3.2. Lý do vào viện của người bệnh xơ gan**

| Lý do vào viện            | Số lượng  | Tỷ lệ %    |
|---------------------------|-----------|------------|
| Khi có triệu chứng        | 68        | 69,4       |
| Kiểm tra sức khỏe định kỳ | 10        | 10,2       |
| Theo hẹn                  | 20        | 20,4       |
| <b>Tổng</b>               | <b>98</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Có 69,4% vào viện khi có triệu chứng của bệnh, 10,2% đến viện kiểm tra sức khỏe định kỳ và 20,4% đến viện theo hẹn với bác sĩ.

**Bảng 3.3. Thông tin về thời gian mắc bệnh**

| Đặc điểm về nguyên nhân mắc bệnh | Số lượng  | Tỷ lệ %    |
|----------------------------------|-----------|------------|
| < 1 năm                          | 5         | 5,1        |
| 1-5 năm                          | 25        | 25,5       |
| Trên 5 năm                       | 68        | 69,4       |
| <b>Tổng</b>                      | <b>98</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Đa số người bệnh có thời gian bị bệnh trên 5 năm, chiếm 69,4%. Thời gian bị bệnh từ 1-5 năm chiếm 25,5%.

**Bảng 3.4. Nguồn cung cấp thông tin về bệnh xơ gan của người bệnh**

| Nguồn thông tin                      |                        | Số lượng  | Tỷ lệ %     |
|--------------------------------------|------------------------|-----------|-------------|
| <b>Không được tiếp cận thông tin</b> |                        | <b>34</b> | <b>34,7</b> |
| <b>Có tiếp cận thông tin (64)</b>    | Internet, sách, báo    | 54        | 55,1        |
|                                      | Ti vi, đài             | 14        | 14,3        |
|                                      | Bác sĩ, nhân viên y tế | 44        | 44,9        |
|                                      | Bạn bè, người thân     | 6         | 6,1         |
|                                      | Nguồn khác             | 6         | 6,1         |

**Nhận xét:** Có 34,7% người bệnh chưa được tiếp cận thông tin về bệnh xơ gan. Có 64 người bệnh được tiếp cận với thông tin về bệnh. Các nguồn thông tin chủ yếu qua internet (chiếm 55,1%), qua bác sĩ và nhân viên y tế (chiếm 44,9%)

**3.3. Kiến thức tự chăm sóc phòng bệnh của người bệnh xơ gan****Bảng 3.5. Kiến thức tự chăm sóc phòng bệnh xơ gan của người bệnh**

| Nội dung      |                | Số lượng | Tỷ lệ % |
|---------------|----------------|----------|---------|
| Uống rượu     | Có             | 78       | 79,6    |
|               | Không          | 20       | 20,4    |
| Hút thuốc     | Có             | 56       | 57,1    |
|               | Không          | 42       | 42,9    |
| Dùng thuốc    | Theo đơn       | 56       | 57,1    |
|               | Không đều      | 14       | 14,3    |
|               | Không dùng     | 28       | 28,6    |
| Khám sức khỏe | Theo hẹn       | 20       | 20,4    |
|               | Không theo hẹn | 78       | 79,6    |

|                        |                |    |      |
|------------------------|----------------|----|------|
| Lao động, nghỉ ngơi    | Nhẹ nhàng      | 45 | 45,9 |
|                        | Lao động nặng  | 10 | 10,2 |
|                        | Không lao động | 43 | 43,9 |
| Kiến thức về chế độ ăn | Đúng           | 23 | 23,5 |
|                        | Không đúng     | 75 | 76,5 |

**Nhận xét:** Kiến thức về không uống rượu khi bị bệnh chiếm 20,4%. Kiến thức về không hút thuốc chiếm 42,9%. Kiến thức về dùng thuốc theo đơn chiếm 57,1%. Kiến thức về khám sức khỏe theo hẹn chiếm 20,4%. Kiến thức về chế độ nghỉ ngơi lao động chiếm 89,8%. Tỷ lệ kiến thức đúng về chế độ ăn chiếm 23,5%.

**Bảng 3.6. Kiến thức chung tự chăm sóc của người bệnh xơ gan**

| Kiến thức tự chăm sóc |            | Số lượng | Tỷ lệ % |
|-----------------------|------------|----------|---------|
| Đạt                   | Tốt        | 15       | 15,3    |
|                       | Trung bình | 28       | 28,6    |
| Không đạt             | Kém        | 55       | 56,1    |

**Nhận xét:** Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ kém chiếm 56,1%. Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ trung bình chiếm 28,6%, mức độ tốt chiếm 15,3%.

### 3.4. Yếu tố liên quan đến kiến thức chung tự chăm sóc của người bệnh xơ gan

**Bảng 3.7. Mối liên quan giữa tuổi, giới với kiến thức chung tự chăm sóc của người bệnh xơ gan.**

| Yếu tố \ Kiến thức |           | Đạt (Tốt/ TB) |      | Không đạt (Kém) |      | p      |
|--------------------|-----------|---------------|------|-----------------|------|--------|
|                    |           | SL            | %    | SL              | %    |        |
| Độ tuổi            | ≤ 60 tuổi | 37            | 45,1 | 45              | 54,9 | > 0,05 |
|                    | > 60 tuổi | 6             | 37,5 | 10              | 62,5 |        |
| Giới tính          | Nam       | 27            | 34,6 | 51              | 65,4 | <0,01  |
|                    | Nữ        | 16            | 80,0 | 4               | 20,0 |        |
| Tổng               |           | 43            | 43,9 | 55              | 56,1 |        |

**Nhận xét:** Độ tuổi không có mối liên quan với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan ( $p > 0,05$ ). Giới tính có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan. Nữ giới có tỷ lệ kiến thức đạt (80,0%) cao hơn nam giới (34,6%) ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.8. Mối liên quan giữa học vấn và hoàn cảnh sống với kiến thức chung tự chăm sóc của người bệnh xơ gan**

| Yếu tố \ Kiến thức |                    | Đạt (Tốt/ TB) |      | Không đạt (Kém) |      | p       |
|--------------------|--------------------|---------------|------|-----------------|------|---------|
|                    |                    | SL            | %    | SL              | %    |         |
| Học vấn            | THCS trở xuống     | 9             | 17,6 | 42              | 82,4 | < 0,001 |
|                    | THPT trở lên       | 34            | 72,3 | 13              | 27,7 |         |
| Hoàn cảnh sống     | Sống một mình      | 5             | 45,5 | 6               | 54,5 | > 0,05  |
|                    | Sống cùng gia đình | 38            | 43,7 | 49              | 56,3 |         |
| Tổng               |                    | 43            | 43,9 | 55              | 56,1 |         |

**Nhận xét:** Trình độ học vấn của người bệnh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ những người có trình độ THPT trở lên có kiến thức đạt (72,3%) cao hơn ở những người có trình độ THCS trở xuống (19,6%) .

**Bảng 3.9. Mối liên quan giữa thời gian mắc bệnh và tiếp cận thông tin với kiến thức chung tự chăm sóc của người bệnh xơ gan**

| Yếu tố             | Kiến thức    | Đạt (Tốt/ TB) |      | Không đạt (Kém) |      | P       |
|--------------------|--------------|---------------|------|-----------------|------|---------|
|                    |              | SL            | %    | SL              | %    |         |
| Thời gian mắc bệnh | $\leq 5$ năm | 8             | 26,7 | 22              | 73,3 | < 0,01  |
|                    | > 5 năm      | 35            | 51,5 | 33              | 48,5 |         |
| Tiếp cận thông tin | Không        | 4             | 11,8 | 30              | 88,2 | < 0,001 |
|                    | Có           | 39            | 60,9 | 25              | 39,1 |         |
| Tổng               |              | 43            | 43,9 | 55              | 56,1 |         |

**Nhận xét:** Thời gian mắc bệnh và việc tiếp cận thông tin có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan. Tỷ lệ kiến thức đạt ở những người có thời gian mắc bệnh trên 5 năm (chiếm 51,5%) cao hơn tỷ lệ này ở những người mắc bệnh < 5 năm (chiếm 26,7%),  $p < 0,01$ . Tỷ lệ kiến thức đạt ở những người được tiếp cận thông tin (chiếm 60,9%), cao hơn nhiều so với ở những người chưa được tiếp cận thông tin về bệnh (chiếm 11,8%),  $p < 0,001$

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan

Kết quả nghiên cứu cho thấy, Kiến thức về không uống rượu khi bị bệnh chiếm 20,4%. Kiến thức về không hút thuốc chiếm 42,9%. Kiến thức về dùng thuốc theo đơn chiếm 57,1%. Kiến thức về khám sức khỏe theo hẹn chiếm 20,4%. Kiến thức về chế độ nghỉ ngơi lao động chiếm 89,8%. Tỷ lệ kiến thức đúng về chế độ ăn chiếm 23,5%. Bên cạnh đó, Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ kém chiếm 56,1%. Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ trung bình chiếm 28,6%, mức độ tốt chiếm 15,3%.

Kết quả này chỉ ra rằng, phần lớn người bệnh xơ gan có kiến thức tự chăm sóc chưa tốt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Liêm và Hà Xuân Mai. Kết quả nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân xơ gan còn thiếu nhiều kiến thức về chế độ ăn như kiến thức về chế độ ăn đậm thực vật, kiến thức về chế độ ăn giàu chất bột đường, tinh bột, kiến thức về chế độ ăn nhiều đạm [2].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Cao Thị Dung. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, tỷ lệ người bệnh còn uống rượu còn cao tới 70,9%, tỷ lệ người bệnh còn hút thuốc là 63,6%, tỷ lệ người bệnh không dùng thuốc hoặc uống thuốc không đều là 30,9%, tỷ lệ người bệnh khám bệnh không theo hẹn là 45,5%, Tỷ lệ người bệnh còn phải lao động nặng là 32,7%. Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc đạt loại tốt rất thấp chỉ có 5,4%, đa số người bệnh có kiến thức trung bình chiếm 47,3%, vẫn còn một tỷ lệ khá lớn (47,3%) người bệnh có kiến thức tự chăm sóc đạt loại kém [8].

##### 4.2. Các yếu tố liên quan đến kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan

**\* Mối liên quan giữa giới tính với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan**



Kết quả nghiên cứu cho thấy, giới tính có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan. Nữ giới có tỷ lệ kiến thức đạt (80,0%) cao hơn nam giới (34,6%) ( $p < 0,01$ ). Kết quả này được giải thích là do nam giới thường có những thói quen có hại cho gan như uống rượu, hút thuốc lá.

**\* Mối liên quan giữa học vấn với kiến thức chung tự chăm sóc của người bệnh xơ gan**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trình độ học vấn của người bệnh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ những người có trình độ THPT trở lên có kiến thức đạt (72,3%) cao hơn ở những người có trình độ THCS trở xuống (19,6%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Liêm và Hà Xuân Mai. Trong nghiên cứu đó, trình độ học vấn có liên quan đến kiến thức dinh dưỡng của người bệnh. Tỷ lệ kiến thức tốt ở người có trình độ cấp III trở lên chiếm 90,9%, cao hơn ở những người có trình độ dưới cấp III (chiếm 49,3%) ( $p < 0,01$ ) [2].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Valery P và cộng sự cũng cho kết quả tương tự. Trong đó, trình độ học vấn cao có liên quan đến kiến thức tốt của người bệnh xơ gan (adjusted-OR=5.55, 95% CI 2.40–12.84) [6].

**\* Mối liên quan giữa thời gian mắc bệnh và tiếp cận thông tin với kiến thức chung tự chăm sóc của người bệnh xơ gan**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian mắc bệnh và việc tiếp cận thông tin có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan. Tỷ lệ kiến thức đạt ở những người có thời gian mắc bệnh trên 5 năm (chiếm 51,5%) cao hơn

tỷ lệ này ở những người mắc bệnh  $< 5$  năm (chiếm 26,7%),  $p < 0,01$ . Tỷ lệ kiến thức đạt ở những người được tiếp cận thông tin (chiếm 60,9%), cao hơn nhiều so với ở những người chưa được tiếp cận thông tin về bệnh (chiếm 11,8%),  $p < 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Cao Thị Dung. Theo tác giả này, Điểm trung bình của nhóm có tiếp cận với thông tin là 8,0, nhóm không có tiếp cận thông tin về bệnh là 5,71 điểm. Như vậy điểm trung bình của nhóm có tiếp cận thông tin là cao hơn nhóm không tiếp cận thông tin với  $p=0,01 < 0,05$  sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [8].

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Liêm và Hà Xuân Mai cho thấy, người bệnh đã được hướng dẫn có kiến thức dinh dưỡng đúng cao hơn 2,6 lần so với các bệnh nhân chưa được hướng dẫn,  $p < 0,038$  [2].

## V. KẾT LUẬN

- Kiến thức về không uống rượu khi bị bệnh chiếm 20,4%. Kiến thức về không hút thuốc chiếm 42,9%. Kiến thức về dùng thuốc theo đơn chiếm 57,1%. Kiến thức về khám sức khỏe theo hẹn chiếm 20,4%. Kiến thức về chế độ nghỉ ngơi lao động chiếm 89,8%. Tỷ lệ kiến thức đúng về chế độ ăn chiếm 23,5%.

- Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ kém chiếm 56,1%. Tỷ lệ người bệnh có kiến thức tự chăm sóc ở mức độ trung bình chiếm 28,6%, mức độ tốt chiếm 15,3%.

-Giới tính, trình độ học vấn, thời gian mắc bệnh và tiếp cận với thông tin về bệnh có liên quan có ý nghĩa thống kê với kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan ( $p < 0,05$ ).

## VI. ĐỀ XUẤT

Ung thư gan đang trở thành một gánh nặng cho hệ thống y tế toàn cầu, với người bệnh có nguy cơ cao, đã có xơ gan việc cải thiện kiến thức tự chăm sóc là một cách ít tốn kém nhất để phòng ngừa các biến chứng của bệnh. Để cải thiện kiến thức tự chăm sóc người bệnh cần tăng cường thực hiện các biện pháp như sau:

- Nhân viên y tế cần phải tư vấn hướng dẫn cho người bệnh cách tự chăm sóc cho mình, đặc biệt tạo cho họ tự ý thức, chủ động tham gia vào việc chăm sóc riêng của họ.

- Cần tuyên truyền giáo dục trong cộng đồng, trên các phương tiện thông tin đại chúng để người bệnh xơ gan có thể biết cách tự chăm sóc, quản lý dự phòng tốt thời gian nằm viện sẽ rút ngắn và số lần nhập viện sẽ giảm.

- Mở lớp đào tạo, tập huấn về kiến thức, kỹ năng tư vấn giáo dục sức khỏe cho cán bộ y tế đặc biệt là điều dưỡng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đại học Y Hà Nội.** Bệnh học Nội khoa tập 1, Đại học y Hà Nội – Nhà xuất bản Y học năm 2012
2. **Nguyễn Thanh Liêm, Hà Xuân Mai.** "Khảo sát thực hành dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan của người bệnh xơ gan tại khoa nội tiêu hóa Bệnh Viện Đa khoa Cần Thơ."
3. **Hà Văn Mạo, Hoàng Kỳ, Phạm Hoàng Việt.** Xơ gan và ung thư gan nguyên phát. Nhà xuất bản y học. 2006, 42-48
4. **Nguyễn Quang Tuấn, Nguyễn Sào Trung, Nguyễn Văn Thắng, Trần Minh Thôn.** Ung thư gan nguyên phát: Đặc điểm giải phẫu bệnh -Lâm sàng. Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh 2005.9(1): 65-70
5. **World Health Organization** (2015), "Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection", pp. 1 - 166.
6. **Valery, P. C., Bernardes, C. M., Hayward, K. L., Hartel, G., Haynes, K., Gordon, L. G., ... & Powell, E. E.** (2022). Poor disease knowledge is associated with higher healthcare service use and costs among patients with cirrhosis: an exploratory study. BMC gastroenterology, 22(1), 1-11.
7. **Coskun M. Hepatocellular.** Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Evaluation Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Exp Clin Transplant 2017,15(2):99-107
8. **Cao Thị Dung** (2020). Thực trạng kiến thức tự chăm sóc của người bệnh xơ gan điều trị nội trú tại Bệnh Viện Đa khoa Tỉnh Thái Bình, năm 2020. Chuyên đề tốt nghiệp Chuyên khoa I. Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định.

## TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG BỆNH NHÂN UNG THƯ CÓ CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Phan Văn Công<sup>1</sup>, Trần Thị Thanh<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Khánh Hoài<sup>3</sup>, Lê Thị Huyền Trang<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Sàng lọc và đánh giá tình trạng dinh dưỡng là rất quan trọng và là bước cơ bản đầu tiên cần thực hiện trên tất cả bệnh nhân ngoại khoa nhập viện, qua đó giúp nhận diện được đối tượng có nguy cơ suy dinh dưỡng để có kế hoạch can thiệp phù hợp nhằm cải thiện kết quả điều trị người bệnh.

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ suy dinh dưỡng trước phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư và các yếu tố liên quan.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 133 bệnh nhân ung thư có chỉ định phẫu thuật triệt căn thuộc các nhóm ung thư đường tiêu hóa, ung thư đầu cổ, ung thư lồng ngực và ung thư phụ khoa tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 5 – tháng 10 năm 2022.

**Kết quả:** Qua nghiên cứu trên 133 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện nghiên cứu, chúng tôi

ghi nhận được kết quả: Tỷ lệ suy dinh dưỡng trước mổ của bệnh nhân lần lượt theo BMI là 28,6%, theo công cụ sàng lọc và đánh giá dinh dưỡng là 55,6%; Bệnh nhân chủ yếu không sụt cân hoặc sụt ở mức độ nhẹ > 5% (69,9%), phần lớn bệnh nhân có sụt giảm lượng ăn ở mức > 50% (64,7%); TTDD có liên quan đến độ tuổi của người bệnh ( $p = 0,009$ ).

**Kết luận:** Tỷ lệ SDD của bệnh nhân ung thư có chỉ định phẫu thuật theo nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước. Tỷ lệ SDD tương đối cao, vì vậy việc sàng lọc và đánh giá TTDD của bệnh nhân cần phải được thực hiện sớm, thường xuyên, qua đó giúp đưa ra kế hoạch can thiệp sớm, kịp thời phù hợp với TTDD của người bệnh.

**Từ khóa:** Tình trạng dinh dưỡng, Suy dinh dưỡng, Dinh dưỡng trước phẫu thuật.

### SUMMARY

#### NUTRITIONAL STATUS OF CANCER PATIENTS WITH INSTRUCTIONS FOR SURGICAL AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Background:** Screening and assessment of nutritional status is the first basic and important step to take on all surgical patients, thereby identifying who at risk of malnutrition to plan interventions.

**Objective:** Determining the malnutrition rate in cancer patients who will receive operation and

<sup>1</sup>CN, Khoa Dinh dưỡng - Tiết chế Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>ThS. BS, Khoa Dinh dưỡng - Tiết chế Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>3</sup>BS, Khoa Dinh dưỡng - Tiết chế Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>4</sup>BS, Khoa Nội 1 - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phan Văn Công

SĐT: 0973632751

Email: pvcong06@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 06/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

some related factors.

**Subjects and methods:** A descriptive study on 133 cancer patients with indications for radical surgery in the groups of gastrointestinal cancer, head and neck cancer, thoracic cancer and gynecological cancer at Da Nang Oncology Hospital since May – October 2022.

**Results:** Through the study, we recorded the following results: The preoperative malnutrition rate according to BMI was 28.6%, according to the nutritional screening and evaluation tool was 55.6%; Patients mainly did not lose weight or had a low weight loss of < 5% (69.9%), most patients had a decrease in food intake of < 50% (64.7%); nutritional status is related to the patient's age ( $p = 0.009$ ).

**Conclusions:** The malnutrition rate of cancer patients with surgery indications according to our study is similar to the other domestic and foreign studies. The rate of malnutrition is relatively high, so the screening and assessment of the patient's nutritional status need to be done early and regularly, thereby helping to devise early, timely and appropriate intervention plan.

**Keywords:** Nutritional status, Malnutrition, Preoperative Nutrition.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) đang là một trong tứ chứng nan y của nhân loại. Những tiến bộ đáng kể trong chẩn đoán và sự phát triển của các phương pháp điều trị hiện nay đã tạo được nhiều thành công mới trong việc gia tăng cơ hội sống, kéo dài thời gian sống, làm chậm tiến triển của bệnh. Trong đó, phẫu thuật là phương pháp lâu đời nhất, giúp cắt bỏ khối u và phần mô lành xung quanh giúp loại bỏ triệt để các tế bào ung thư ở khu vực cư trú.

Tuy nhiên, bệnh nhân (BN) có chế độ dinh dưỡng kém do chán ăn và các ảnh hưởng dị hóa của UT có thể gây ức chế hoặc làm chậm quá trình hồi phục sau phẫu thuật, làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, chảy máu sau phẫu thuật. Do đó, việc sàng lọc và đánh giá tình trạng dinh dưỡng (TTDD) là rất quan trọng và là bước cơ bản đầu tiên cần thực hiện trên tất cả BN ngoại khoa nhập viện, qua đó giúp nhận diện được đối tượng có nguy cơ suy dinh dưỡng (SDD) để có kế hoạch can thiệp phù hợp nhằm cải thiện kết quả điều trị người bệnh [8].

Tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng hiện nay đã triển khai thực hiện phẫu thuật hầu hết các bệnh lý UT, để đưa ra được các kế hoạch, phác đồ can thiệp dinh dưỡng phù hợp với TTDD của BN, chúng tôi thực hiện đề tài: “Khảo sát tình trạng dinh dưỡng bệnh nhân ung thư có chỉ định phẫu thuật tại Bệnh viện ung bướu Đà Nẵng” với mục tiêu sau: Xác định tỷ lệ suy dinh dưỡng trước phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư và các yếu tố liên quan.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư có chỉ định phẫu thuật cắt u thuộc các nhóm bệnh sau:

- UT đường tiêu hóa: UT thực quản, UT dạ dày, UT đại tràng, UT trực tràng.
- UT đầu cổ: UT khoang miệng, UT thanh quản.
- UT lồng ngực: UT phổi, U trung thất.
- UT phụ khoa: UT tử cung, UT buồng trứng.

**Tiêu chuẩn loại trừ**

Các bệnh nhân UT thuộc các nhóm bệnh trên nhưng chỉ định phẫu thuật sinh thiết, phẫu thuật triệu chứng, phẫu thuật cấp cứu.

Các bệnh nhân UT không thuộc các nhóm bệnh nhân trên.

**2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Thời gian: tháng 5/2022 đến tháng 10/2022.

Địa điểm: tại các khoa Ngoại (Ngoại 1, Ngoại 2, Ngoại 3, UBTH) – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

**2.3. Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** mô tả loạt ca

**Cỡ mẫu và cách lấy mẫu:** Lấy mẫu thuận tiện: Tất cả bệnh nhân thỏa mãn điều kiện đối tượng nghiên cứu.

**2.4. Nội dung nghiên cứu**

**Các biến số nghiên cứu:**

Thông tin người bệnh: tuổi, giới, chẩn đoán loại UT.

Chỉ số nhân trắc: cân nặng, chiều cao, cân nặng thường có, sau đó tính ra các chỉ số: BMI, tỷ lệ sụt cân, cân nặng mục tiêu.

Phân loại TTDD theo công cụ Sàng lọc và Đánh giá tình trạng dinh dưỡng:

- Nguy cơ dinh dưỡng: có nguy cơ dinh dưỡng hoặc không có nguy cơ dinh dưỡng.

- Đánh giá TTDD: điểm BMI, sụt cân, lượng ăn, bệnh lý, tổng điểm, kết luận.

**Các bước tiến hành nghiên cứu:**

Khi BN tới khám sẽ được ghi nhận thông tin, đo các chỉ số nhân trắc, tính các chỉ số BMI, tỷ lệ sụt cân, cân nặng mục tiêu, ghi vào phiếu thông tin.

Tiếp đến là xác định nguy cơ dinh dưỡng và thực hiện đánh giá TTDD.

Tính điểm đánh giá và phân loại TTDD.

**Tiêu chí đánh giá:**

BMI theo phân loại WHO 2006 khuyến nghị cho người trưởng thành như sau:

- + BMI < 18,5: Suy dinh dưỡng
- + BMI = 18,5 – 24,9: bình thường
- + BMI = 25 – 29,9: thừa cân
- + BMI ≥ 30: béo phì

TTDD theo Phiếu Sàng lọc và Đánh giá tình trạng dinh dưỡng: đánh giá nguy cơ SDD theo 3 mức độ dựa vào tổng điểm đánh giá TTDD:

- + Không suy dinh dưỡng: ≤ 2đ
- + Suy dinh dưỡng nhẹ và vừa: 3 – 5đ
- + Suy dinh dưỡng nặng: 6 – 8đ

**Công cụ nghiên cứu:** bộ câu hỏi xây dựng sẵn, Phiếu Sàng lọc và Đánh giá tình trạng dinh dưỡng (SLDGTDD) đang được sử dụng tại bệnh viện được xây dựng dựa trên công cụ NRS 2002 và công cụ do Trung tâm Dinh dưỡng thành phố Hồ Chí Minh xây dựng[5], phiếu SLDGTDD đã được Hội đồng khoa học bệnh viện thông qua và đã áp dụng tại bệnh viện từ năm 2021 và các dụng cụ đo và tính toán các chỉ số nhân trắc.

SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG  
BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

**PHIẾU SÀNG LỌC VÀ ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG**  
Số phiếu: DD.

Họ và tên: \_\_\_\_\_ Tuổi: \_\_\_\_\_ Giới tính: \_\_\_\_\_  
Chẩn đoán chính: \_\_\_\_\_  
Cân nặng hiện tại: \_\_\_\_\_ kg Chiều cao: \_\_\_\_\_ m Cân nặng thường có: \_\_\_\_\_  
BMI: \_\_\_\_\_ Tỷ lệ sụt cân: %

1. Sàng lọc nguy cơ dinh dưỡng

| Yếu tố nguy cơ                                               | Không                                             | Có                                                        |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| BMI < 20.5 kg/m <sup>2</sup>                                 |                                                   |                                                           |
| Sụt cân trong 1 tháng qua                                    |                                                   |                                                           |
| Lượng ăn sụt giảm trong tuần qua                             |                                                   |                                                           |
| Bệnh nặng hạn chế đi lại                                     |                                                   |                                                           |
| Kết luận: Nguy cơ suy dinh dưỡng (khi có ≥ 1 yếu tố nguy cơ) |                                                   |                                                           |
| Hướng tiếp theo                                              | Tái đánh giá sau 10 ngày <input type="checkbox"/> | Đánh giá tình trạng dinh dưỡng → <input type="checkbox"/> |

2. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng

| BMI                                                       | Điểm                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 20.5 kg/m <sup>2</sup>                                  | <input type="checkbox"/> 0 Điểm                                                                   |
| 18.5 - 20.4 kg/m <sup>2</sup>                             | <input type="checkbox"/> 1 Điểm                                                                   |
| < 18.5 kg/m <sup>2</sup>                                  | <input type="checkbox"/> 2 Điểm                                                                   |
| Sụt cân                                                   | Điểm                                                                                              |
| Không sụt cân hoặc sụt < 5%                               | <input type="checkbox"/> 0 Điểm                                                                   |
| 5% - 9.9% trong 1 tháng qua                               | <input type="checkbox"/> 1 Điểm                                                                   |
| > 10% trong 1 tháng qua                                   | <input type="checkbox"/> 2 Điểm                                                                   |
| Lượng ăn                                                  | Điểm                                                                                              |
| Không giảm hay giảm nhẹ                                   | <input type="checkbox"/> 0 Điểm                                                                   |
| Giảm ≥ 50% trong tuần qua                                 | <input type="checkbox"/> 1 Điểm                                                                   |
| Giảm ≥ 75% trong tuần qua                                 | <input type="checkbox"/> 2 Điểm                                                                   |
| Bệnh lý                                                   | Điểm                                                                                              |
| Bệnh lý nhẹ hay bệnh trung bình                           | <input type="checkbox"/> 0 Điểm                                                                   |
| Bệnh nặng (đại phẫu, TBMMN, nhiễm trùng nặng, ung thư...) | <input type="checkbox"/> 1 Điểm                                                                   |
| Bệnh rất nặng (chấn thương nặng, nằm ICU)                 | <input type="checkbox"/> 2 Điểm                                                                   |
| Tổng điểm                                                 | Kết luận                                                                                          |
| điểm                                                      | <input type="checkbox"/> Bình thường<br><input type="checkbox"/> Suy dinh dưỡng → KH can thiệp DD |

3. Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị: (BN ung thư không bệnh kèm)

- NĂNG LƯỢNG = kcal/ ngày.

- ĐẠM = g/ ngày

4. Kế hoạch can thiệp dinh dưỡng

| Chỉ định chế độ ăn            | Mã số                                                                                       |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Đường ăn                      | Đường miệng<br>Ống thông<br>Tĩnh mạch                                                       |
| Kế hoạch can thiệp dinh dưỡng | Môi hội chẩn<br>Khám chuyên khoa dinh dưỡng<br>Bác sĩ điều trị tư vấn dinh dưỡng            |
| Tái đánh giá                  | Sau 10 ngày (ở người bệnh không suy dinh dưỡng)<br>Sau 7 ngày (ở người bệnh suy dinh dưỡng) |

Ngày tháng năm 2023  
Bác sĩ điều trị

**Hình 1. Phiếu sàng lọc và đánh giá tình trạng dinh dưỡng**

## 2.5. phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Tất cả BN thuộc nhóm đối tượng nghiên cứu sẽ được Sàng lọc và Đánh giá tình trạng dinh dưỡng ngay khi nhập viện. Khi BN có chỉ định và thực hiện phẫu thuật, dựa vào

lich phẫu thuật và tường trình phẫu thuật để xác định đối tượng. Sau khi đã xác định đối tượng nghiên cứu, thông tin sẽ được ghi vào phiếu điều tra.

Số liệu được nhập và xử lý bằng SPSS 20.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm           |                             | n = 133     | %    |
|--------------------|-----------------------------|-------------|------|
| Giới tính          | Nam                         | 68          | 51,1 |
|                    | Nữ                          | 65          | 48,9 |
| Tuổi               | Tuổi trung bình             | 59,6 ± 11,9 |      |
|                    | < 50t                       | 25          | 18,8 |
|                    | 50 - 59                     | 37          | 27,8 |
|                    | 60 – 69                     | 48          | 36,1 |
|                    | > 70                        | 23          | 17,3 |
| Chẩn đoán          | UT tiêu hóa                 | 75          | 56,4 |
|                    | UT phổi – lồng ngực         | 23          | 17,3 |
|                    | UT đầu cổ                   | 20          | 15   |
|                    | UT vú – phụ khoa            | 15          | 11,3 |
| BMI trung bình     |                             | 20,02 ± 2,7 |      |
| Nguy cơ dinh dưỡng | Có nguy cơ dinh dưỡng       | 112         | 84,2 |
|                    | Không có nguy cơ dinh dưỡng | 21          | 15,8 |

Tỷ lệ giữa nam và nữ khá tương đồng.

Độ tuổi trung bình 59,6 ±, trong đó nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 60 – 69 tuổi.

Về bệnh lý: Ut đường tiêu hóa chiếm tỷ lệ cao nhất với 56,4%.

BMI trung bình của nhóm nghiên cứu 20,02.

Phân lớp bệnh nhân có nguy cơ dinh dưỡng trước phẫu thuật, chiếm 84,2%.

#### 3.2. Tình trạng dinh dưỡng theo BMI và phiếu SLDGTTDD

**Bảng 2. Tình trạng dinh dưỡng**

| Đặc điểm       | Chỉ số         | n = 133 | %    |
|----------------|----------------|---------|------|
| BMI            | < 18,5         | 38      | 28,6 |
|                | 18,5 – 24,9    | 89      | 66,9 |
|                | >= 25          | 6       | 4,5  |
| phiếu SLDGTTDD | Không SDD      | 59      | 44,4 |
|                | SDD nhẹ và vừa | 72      | 54,1 |
|                | SDD nặng       | 2       | 1,5  |

Theo BMI, tỷ lệ suy dinh dưỡng là 28,6%, theo phiếu Sàng lọc và đánh giá TTDD thì cho thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng cao hơn với tỷ lệ 55,6%, trong đó chủ yếu là SDD nhẹ và vừa (54,1%).

#### 3.3. Tình trạng dinh dưỡng theo các chỉ số đánh giá

**Bảng 3. TTDD theo các chỉ số đánh giá**

| Chỉ số   | Tiêu chí                           | n = 133 | %    |
|----------|------------------------------------|---------|------|
| BMI      | < 18,5                             | 38      | 28,6 |
|          | 18,5 – 20,4                        | 50      | 37,6 |
|          | ≥ 20,5                             | 45      | 33,8 |
| Sụt cân  | Không sụt hoặc sụt <5%             | 93      | 69,9 |
|          | Sụt 5 – 9,9%                       | 34      | 25,6 |
|          | Sụt ≥ 10%                          | 6       | 4,5  |
| Lượng ăn | Không giảm hoặc giảm ít (dưới 50%) | 86      | 64,7 |
|          | Giảm ≥ 50%                         | 43      | 32,3 |
|          | Giảm ≥ 75%                         | 4       | 3,0  |
| Bệnh lý  | Bệnh lý nhẹ hoặc trung bình        | 0       | 0    |
|          | Bệnh nặng: đại phẫu, ung thư...    | 133     | 100  |
|          | Bệnh rất nặng: chấn thương, ICU    | 0       | 0    |

BN chủ yếu không sụt hoặc cân dưới 5%, với lượng ăn đa số giảm dưới 50%.

### 3.4. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng với một số yếu tố

**Bảng 4. Mối liên quan giữa TTDD và một số yếu tố**

| Yếu tố    | Chỉ số                 | TTDD      |                |          | P              |
|-----------|------------------------|-----------|----------------|----------|----------------|
|           |                        | Không SDD | SDD nhẹ và vừa | SDD nặng |                |
| Tuổi      | < 50t                  | 12        | 13             | 0        | <b>p=0,009</b> |
|           | 50 - 59                | 21        | 16             | 0        |                |
|           | 60 – 69                | 22        | 26             | 0        |                |
|           | > 70                   | 4         | 17             | 2        |                |
| Giới tính | Nam                    | 29        | 37             | 2        | p >0,05        |
|           | Nữ                     | 30        | 35             | 0        |                |
| Chẩn đoán | UT tiêu hóa            | 32        | 41             | 2        | p >0,05        |
|           | UT đầu cổ - họng miệng | 7         | 13             | 0        |                |
|           | UT phổi – lồng ngực    | 13        | 10             | 0        |                |
|           | UT phụ khoa            | 7         | 8              | 0        |                |

Tình trạng dinh dưỡng có mối liên quan đến tuổi của BN (p=0,009).

## IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 133 BNUT với tỷ lệ giữa nam và nữ tương đồng (nam 51,1%, nữ 48,9%). Độ tuổi trung bình là 59,6 ± 11,9, trong đó nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi từ 60 – 69 tuổi (36,1%), đây cũng là độ tuổi hay gặp nhất đối với bệnh ung thư. Bệnh lý UT đường tiêu hóa chiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ 56,4%. Chỉ số

BMI trung bình 20,0, tương đồng với các nghiên cứu của Trương Thị Thư là 19,1, Nguyễn Thùy An là 20,3, Chu Thị Tuyết 19,7 [9]. Phần lớn BN đều có nguy cơ về dinh dưỡng trước khi phẫu thuật (84,2%).

Theo kết quả tại Bảng 2, TTDD theo chỉ số BMI của chúng tôi là 28,6%, tỷ lệ này cao hơn của một số nghiên cứu như của Đào Duy Tân thì tỷ lệ này chỉ có 13,1% [1]; của Phạm



Huy Triều là 17,3% [7]; của Hoàng Việt Bách (2018) là 24%; nhưng thấp hơn so với một số nghiên cứu như của Trương Thị Thu (2018) với tỷ lệ 44,6%. BMI là chỉ số rất dễ đánh giá trên thực tế, tuy nhiên chỉ số này không phản ánh đầy đủ TTDD của người bệnh, khó phát hiện SDD tiềm ẩn ở những BN béo phì (dù BN có sụt cân nhưng BMI vẫn bình thường), BN bị gù vẹo, đoạn chi [6] [8] [9]. Do đó, ngoài việc sử dụng BMI cần thiết phải sử dụng thêm các công cụ sàng lọc, đánh giá tình trạng dinh dưỡng khác để đảm bảo đánh giá đúng, tránh bỏ sót BN.

Hiện nay, có nhiều công cụ để thực hiện sàng lọc và đánh giá TTDD như công cụ NRS 2002, công cụ được chứng thực bởi ESPEN, được sử dụng rộng rãi trên thế giới, châu Á và Việt Nam; công cụ SGA được xem như công cụ chuẩn trong lâm sàng và sử dụng rộng rãi tại nhiều bệnh viện [8]; công cụ PG-SGA thì được khuyến cáo sử dụng cho BNUT[2]. Chúng tôi sử dụng công cụ được xây dựng lại trên nền tảng NRS 2002 để giúp cho việc sàng lọc và đánh giá TTDD được thực hiện dễ dàng hơn cho các bác sĩ lâm sàng, và cũng phù hợp với hướng dẫn của ESPEN về dinh dưỡng cho bệnh nhân ngoại khoa [11]. Kết quả theo công cụ của chúng tôi là 56,6%, phù hợp với các kết quả đã công bố với tỷ lệ 30 – 60% [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu như của Đào Duy Tân (2021) là 52,3% theo PG-SGA [1]; Mauricio SF (2018) là 52,4% theo PG-SGA [10]; Hoàng Việt Bách (2020) là 55% theo SGA [3]; Gupta và cộng sự (2006) là 52% theo SGA [4]. Tuy sử dụng các công cụ khác nhau nhưng kết quả tương đối tương đồng

với nhau, qua đây cho thấy cũng không có một công cụ nào thực sự đặc hiệu để thực hiện việc sàng lọc và đánh giá tình trạng dinh dưỡng, việc sử dụng công cụ nào để sàng lọc và đánh giá tình trạng dinh dưỡng tùy thuộc vào tình hình thực tế tại cơ sở, tuy nhiên công cụ đó phải đảm bảo độ tin cậy, giới hạn dự đoán và đưa ra hành động rõ ràng, chính xác.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được, chúng tôi nhận thấy rằng TTDD của bệnh nhân trước phẫu thuật có liên quan đến độ tuổi của người bệnh với  $p < 0,05$  (Bảng 4), qua đây cho thấy bệnh nhân tuổi càng cao thì nguy cơ SDD tăng, do đó cần có sự quan tâm, chú trọng tới nhóm bệnh nhân này. Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa TTDD với giới tính của người bệnh hay tình trạng bệnh lý, do đó mà không có sự khác nhau hay sự quan tâm đặc biệt khác đối với bệnh nhân nam và nữ hay tình trạng bệnh lý của người bệnh. Theo các chỉ số đánh giá TTDD thì chúng tôi ghi nhận phần lớn bệnh nhân không sụt hoặc sụt cân trong vòng 1 tháng qua ở nhẹ dưới 5% (69,9%), sụt > 5% là 25,6%; về sụt giảm lượng ăn, phần lớn BN đều có sụt giảm lượng ăn vào trong tuần, tuy nhiên số lượng sụt giảm dưới 50% chiếm đa số với 64,7%, chỉ có 4 trường hợp có lượng ăn sụt giảm trên 75%, đều gặp ở những bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ SDD của bệnh nhân ung thư có chỉ định phẫu thuật theo nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước. Tỷ lệ SDD tương đối cao, vì vậy việc sàng lọc và đánh

giá TTDD của bệnh nhân cần phải được thực hiện sớm, thường xuyên, qua đó giúp đưa ra kế hoạch can thiệp sớm, kịp thời phù hợp với TTDD của người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đào Duy Tân** (2021). Tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, Tạp chí Y học Việt Nam, vol. 500, no. Số 1, pp. 252-256.
2. **Đào Thị Yến Phi** (2020). Dinh dưỡng trong điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh.
3. **Hoàng Việt Bách** (2020). Tình trạng dinh dưỡng và chế độ nuôi dưỡng người bệnh ung thư đại trực tràng trước và sau phẫu thuật tại Bệnh viện K, Tạp chí nghiên cứu Y học, vol. 129, no. 5, pp. 82-90.
4. **L. C. G. M. Gupta D.** (2006). Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis, J Clin Epidemiol, vol. 7, no. 59, pp. 704-709.
5. **Lương Ngọc Khuê** (2018). Hướng dẫn thực hành tiết chế trong bệnh viện, TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Tổng hợp.
6. **Lưu Ngân Tâm và cs dịch** (2014). Những vấn đề cơ bản trong dinh dưỡng lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh.
7. **Phạm Huy Triều** (2020). Tình trạng dinh dưỡng trước và sau phẫu thuật ung thư đường tiêu hóa, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, vol. 2, no. 5, pp. 422-429.
8. **Trần Gia Bình và Lưu Ngân Tâm** (2022). Hướng dẫn dinh dưỡng trong điều trị bệnh nhân ngoại khoa, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
9. **Trương Thị Thu** (2018). Tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật cắt dạ dày tại Bệnh viện Quân Y 103, Tạp chí Y - Dược học quân sự, no. 4, pp. 44-52.
10. **X. J. P. C. Maurício S.F.** (2018). Different nutritional assessment tools as predictors of postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer resection, Clin Nutr Edinb Scotl, vol. 37, no. 5, pp. 1505-1511.
11. **W. etal** (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery, <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>.

## GIẢI PHẪU BỆNH – SINH HỌC PHÂN TỬ

## ĐỐI CHIẾU CÁC TÍP MÔ BỆNH HỌC VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG

Nguyễn Thị Tuyền<sup>1</sup>, Lê Quang Vinh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ các típ mô bệnh học và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô nội mạc tử cung.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 120 trường hợp được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô nội mạc tử cung, đã phẫu thuật cắt bỏ tử cung, vòi tử cung, buồng trứng và vét hạch chậu tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ tháng 1/2017 đến 12/2018.

**Kết quả:** UTBM dạng nội mạc gặp nhiều nhất (86,7%). Típ dạng nội mạc, chế nhầy thường gặp u dạng sùi; típ thanh dịch, tế bào sáng và hỗn hợp thường gặp ở dạng dày lan tỏa và 100% típ không biệt hóa gặp ở dạng polyp ( $p < 0,05$ ). Típ 2 có tỷ lệ xâm nhập  $\geq \frac{1}{2}$  cơ tử cung là 84,6% cao hơn típ 1 là 21,5% ( $p < 0,05$ ). Típ 2 có tỷ lệ di căn hạch (30,8%) và xâm nhập mạch (84,6%) cao hơn típ 1 với tỷ lệ là 2,8% và 18,7% ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** UTBM dạng nội mạc gặp nhiều nhất. Típ dạng nội mạc, chế nhầy thường gặp u dạng sùi; típ thanh dịch, tế bào sáng và hỗn hợp thường gặp ở dạng dày lan tỏa và 100% típ không biệt hóa gặp ở dạng polyp. Típ 2 có tỷ lệ xâm nhập  $\geq \frac{1}{2}$  cơ; tỷ lệ di căn hạch và xâm nhập mạch cao hơn típ 1.

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô nội mạc tử cung, típ mô bệnh học.

### SUMMARY

#### COMPARISON OF HISTOLOGICAL TYPES AND SOME PATHOLOGIC FEATURES OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

**Objectives:** To determine the rate of histological types and compares with some pathologic features of endometrial carcinoma.

**Materials and methods:** We performed a cross-sectional descriptive study of 120 cases that were diagnosed histopathological with endometrial carcinoma. These cases were resected uterus, uterus tubes, ovaries and removed pelvic lymph nodes at National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 2017 to December 2018.

**Results:** Endometrioid carcinoma was the most common type (86.7%). Endometrioid, mucinous types were common in warts; Serous, clear-cell, and mixed types were common in diffuse thickening and 100% of undifferentiated types were found in polyps ( $p < 0,05$ ). The rate of

<sup>1</sup>ThS. BS, Khoa Y- Trường Đại học Kỹ Thuật Y Dược Đà Nẵng

<sup>2</sup> PGS. TS. Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tuyền  
SĐT: 0979525990

Email: nttuyen@dhktyduocdn.edu.vn

Ngày nhận bài: 06/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 24/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

penetration  $\geq \frac{1}{2}$  uterine muscle of type 2 was 84,6%, which was higher than type 1, which was 21,5% ( $p < 0,05$ ). Type 2 had a higher rate of lymph node metastasis (30.8%) and vascular invasion (84.6%) than type 1, which was 2.8% and 18.7% ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Endometrioid carcinoma was the most common type. Endometrioid, mucinous type were common in warts; Serous, clear-cell, and mixed types were common in diffuse thickening and 100% of undifferentiated types were found in polyps. Type 2 had penetration  $\geq \frac{1}{2}$  uterine muscle, lymph node metastasis and vascular invasion rate higher than type 1.

**Keywords:** Endometrial carcinoma, histological types.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thân tử cung là một bệnh phổ biến ở đường sinh dục nữ, trong đó ung thư nội mạc tử cung (UTNMTC) chiếm 90%. UTMTC được chia thành hai típ: típ 1-phụ thuộc nội tiết và típ 2-không phụ thuộc nội tiết. Hai típ này có thái độ xử trí và tiên lượng khác nhau [1],[2]. Theo IARC (2020), tỷ lệ mới mắc và tử vong trên 100.000 dân của và ung thư nội mạc tử cung trên thế giới lần lượt là 8,7 và 1,8; trong đó ở các nước Châu Á là 8,2 và 1,4; ở Đông Nam Á là 6,6 và 1,9 và ở Việt Nam là 8,9 và 2,1[3].

Ngày nay nhờ sự phát triển của khoa học công nghệ, đặc biệt là hóa mô miễn dịch cũng như sinh học phân tử, các ung thư nói chung và UTMTC nói riêng đã có thể chẩn đoán xác định, phân loại chính xác bản chất u và chi tiết hơn các típ mô bệnh học cũng như các biến thể từ đó giúp cho việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và tiên lượng được tốt hơn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu để xác định tỷ lệ các típ mô bệnh

học và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô nội mạc tử cung.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 120 trường hợp được chẩn đoán mô bệnh học là UTMTC, đã phẫu thuật cắt bỏ tử cung, vòi tử cung, buồng trứng, nạo vét hạch chậu, mạc nối tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ tháng 1/2017 đến 12/2018.

### 2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Những trường hợp có hai ung thư đồng thời.
- Những bệnh nhân có UTMTC sau điều trị hóa chất, tia xạ.
- Trường hợp u di căn đến NMTC.
- Không còn đầy đủ tiêu bản, khối nén.
- Thiếu thông tin lâm sàng, giải phẫu bệnh.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang dựa trên hồ sơ bệnh án, sổ lưu kết quả GPB và đọc lại tiêu bản theo phân loại của WHO 2014.

### 2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Xử lý mô: Mô lấy ra được cố định trong formol 10%, chuyển, đúc trong paraffin, cắt và nhuộm tiêu bản theo phương pháp Hematoxylin – Eosin thường quy.
- Đánh giá các đặc điểm đại thể: Vị trí u, hình dạng u, sự xâm lấn của u vào thành tử cung.
- Đánh giá các đặc điểm mô bệnh học trên H.E: Típ mô bệnh học theo WHO 2014, di căn hạch, xâm nhập mạch.
- Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Tỷ lệ các típ mô bệnh học của UTNMTC

**Bảng 1. Tỷ lệ các típ mô bệnh học của UTNMTC**

| Típ mô bệnh học     | n          | %           |
|---------------------|------------|-------------|
| UTBM dạng nội mạc   | 104        | <b>86,7</b> |
| UTBM chế nhầy       | 3          | 2,4         |
| UTBM thanh dịch     | 5          | 4,2         |
| UTBM tế bào sáng    | 2          | 1,7         |
| UTBM hỗn hợp        | 5          | 4,2         |
| UTBM không biệt hóa | <b>1</b>   | <b>0,8</b>  |
| <b>Tổng</b>         | <b>120</b> | <b>100</b>  |

**Nhận xét:** UTBM dạng nội mạc phổ biến nhất chiếm 86,7%. UTBM thanh dịch và UTBM hỗn hợp có cùng một tỷ lệ là 4,2%. Tiếp theo là UTBM chế nhầy và UTBM tế bào sáng chiếm tỷ lệ lần lượt là 2,4% và 1,7%. Chỉ có 01 trường hợp UTBM không biệt hóa, chiếm tỷ lệ thấp nhất 0,8%.

#### 3.2. Đối chiếu típ MBH với vị trí u

**Bảng 2. Đối chiếu típ MBH với vị trí u**

| Típ MBH             | Vị trí u, n (%) |           |              | P      |
|---------------------|-----------------|-----------|--------------|--------|
|                     | Đáy TC          | Thân TC   | Phần thấp TC |        |
| UTBM dạng nội mạc   | 39 (37,5)       | 55 (52,9) | 10 (9,6)     | > 0,05 |
| UTBM chế nhầy       | 1 (33,3)        | 2 (66,7)  | 0            |        |
| UTBM thanh dịch     | 1 (20,0)        | 3 (60,0)  | 1 (20,0)     |        |
| UTBM tế bào sáng    | 1 (50,0)        | 1 (50,0)  | 0            |        |
| UTBM hỗn hợp        | 1 (20,0)        | 3 (60,0)  | 1 (20,0)     |        |
| UTBM không biệt hóa | 0               | 1 (100,0) | 0            |        |
| <b>Tổng</b>         | 43 (35,8)       | 65 (54,2) | 12 (10,0)    |        |

**Nhận xét:**

- UTBM dạng nội mạc gặp ở thân tử cung chiếm tỷ lệ cao nhất 52,9%; tiếp đến là đáy tử cung và phần thấp của tử cung chiếm tỷ lệ lần lượt là 37,5% và 9,6%.

- UTBM chế nhầy gặp chủ yếu ở thân tử cung chiếm tỷ lệ 66,7%; tiếp đến là đáy tử cung chiếm tỷ lệ 33,3%.

- UTBM thanh dịch và UTBM hỗn hợp gặp ở thân tử cung chiếm tỷ lệ cao nhất là

60,0%; ở đáy và phần thấp chiếm tỷ lệ tương tự nhau là 20,0%.

- UTBM tế bào sáng gặp ở đáy và thân tử cung với tỷ lệ như nhau là 50,0%. Và 100,0% UTBM không biệt hóa gặp ở thân tử cung.

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 3.3. Đối chiếu típ MBH với hình dạng u

**Bảng 3. Đối chiếu típ MBH với hình dạng u**

| Típ MBH             | Hình dạng u, n(%) |             |            | p               |
|---------------------|-------------------|-------------|------------|-----------------|
|                     | Dạng sùi          | Dày lan tỏa | Dạng polyp |                 |
| UTBM dạng NMTC      | 67 (64,4)         | 27 (26,0)   | 10 (9,6)   | <b>&lt;0,05</b> |
| UTBM chế nhầy       | 3 (100,0)         | 0           | 0          |                 |
| UTBM thanh dịch     | 0                 | 4 (80,0)    | 1 (20,0)   |                 |
| UTBM tế bào sáng    | 1 (50,0)          | 1 (50,0)    | 0          |                 |
| UTBM hỗn hợp        | 1 (20,0)          | 3 (60,0)    | 1 (20,0)   |                 |
| UTBM không biệt hóa | 0                 | 0           | 1 (100,0)  |                 |
| <b>Tổng</b>         | 72 (60,0)         | 35 (29,2)   | 13 (10,8)  |                 |

**Nhận xét:**

- UTBM dạng nội mạc gặp chủ yếu là dạng sùi chiếm tỷ lệ 64,4%. Tiếp đến là dạng dày lan tỏa và polyp chiếm tỷ lệ lần lượt là 26,0% và 9,6%.

- UTBM chế nhầy 100% gặp dạng sùi. Không có trường hợp nào ở dạng dày lan tỏa và polyp.

- UTBM thanh dịch gặp chủ yếu dạng dày lan tỏa chiếm 80,0%; dạng polyp chỉ chiếm 20,0%.

- UTBM tế bào sáng gặp ở dạng sùi và dày lan tỏa với tỷ lệ tương tự nhau là 50,0%.

- UTBM hỗn hợp gặp chủ yếu dạng dày lan tỏa chiếm 60,0%, dạng sùi và polyp chiếm tỷ lệ tương tự nhau là 20,0%.

- UTBM không biệt hóa 100% ở dạng polyp.

Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.4. Đối chiếu típ MBH với xâm nhập cơ, di căn hạch và xâm nhập mạch**

**Bảng 4. Đối chiếu típ MBH với xâm nhập cơ, di căn hạch và xâm nhập mạch**

| Đặc điểm       | Típ MBH, n (%) |           | p      |
|----------------|----------------|-----------|--------|
|                | Típ 1          | Típ 2     |        |
| Xâm nhập cơ TC |                |           |        |
| < ½            | 84 (78,5)      | 2 (15,4)  | < 0,05 |
| ≥ ½            | 23 (21,5)      | 11 (84,6) |        |
| Di căn hạch    |                |           |        |
| Có             | 3 (2,8)        | 4 (30,8)  | < 0,05 |
| Không          | 104 (97,2)     | 9 (69,2)  |        |
| Xâm nhập mạch  |                |           |        |
| Có             | 20 (18,7)      | 11 (84,6) | < 0,05 |
| Không          | 87 (81,3)      | 2 (15,4)  |        |

**Nhận xét:**

- UTBMTC típ 2 xâm nhập  $\geq 1/2$  cơ tử cung thường gặp hơn típ 1 với tỷ lệ lần lượt là 84,6% và 21,5%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- UTBM típ 2 di căn hạch nhiều hơn típ 1

với tỷ lệ lần lượt là 30,8% và 2,8%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- UTBM típ 2 tỷ lệ xâm nhập mạch 84,6%. UTBM típ 1 có tỷ lệ xâm nhập mạch là 18,7%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Tỷ lệ các típ mô bệnh học của UTNMTC

So sánh với các nghiên cứu của các tác giả như Lê Văn Phúc và Xiang-Hua típ UTBM dạng nội mạc vẫn chiếm tỷ lệ cao

nhất (>80%) (Bảng 6). Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác, tỷ lệ các típ lần lượt là khoảng 80% típ dạng NMTC; 1-9% tuyến chế nhầy; 5-10% tuyến thanh dịch; 1-6% UTBM tế bào sáng; UTBM không biệt hóa chiếm 1-2%[5].

**Bảng 5. So sánh kết quả của một số tác giả về típ MBH của UTNMTC**

| Tác giả               | Típ mô bệnh học (%) |          |            |             |         |                |
|-----------------------|---------------------|----------|------------|-------------|---------|----------------|
|                       | Dạng nội mạc        | Chế nhầy | Thanh dịch | Tế bào sáng | Hỗn hợp | Không biệt hóa |
| Lê Văn Phúc (2011)[2] | 80,4                | 1,0      | 7,8        | 5,9         | 2,0     | 2,0            |
| Xiang-Hua (2015)[10]  | 87,8                |          | 0          | 2,0         |         | 10,2           |
| Nghiên cứu này        | 86,7                | 2,4      | 4,2        | 1,7         | 4,2     | 0,8            |

##### 4.2. Đối chiếu típ MBH với vị trí u, hình dạng u

Kết quả trong bảng 3 cho thấy, UTBM dạng nội mạc gặp ở thân tử cung chiếm tỷ lệ cao nhất 52,9%; tiếp đến là đáy tử cung và phần thấp của tử cung chiếm tỷ lệ lần lượt là 37,5% và 9,6%. UTBM chế nhầy gặp chủ yếu ở thân tử cung chiếm tỷ lệ 66,7%; tiếp đến là đáy tử cung chiếm tỷ lệ 33,3%. UTBM thanh dịch và UTBM hỗn hợp gặp ở thân tử cung chiếm tỷ lệ cao nhất là 60,0%; ở đáy và phần thấp chiếm tỷ lệ tương tự nhau là 20,0%. UTBM tế bào sáng gặp ở đáy và thân tử cung với tỷ lệ như nhau là 50,0%. Và 100,0% UTBM không biệt hóa gặp ở thân tử cung. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Kết quả này tương tự nhân xét của WHO năm 2014 [9].

Đối với hình dạng u được trình bày ở bảng 4, UTBM dạng nội mạc gặp chủ yếu là dạng sùi chiếm tỷ lệ 64,4%. Tiếp đến là dạng dày lan tỏa và polyp chiếm tỷ lệ lần lượt là

26,0% và 9,6%. UTBM chế nhầy 100% gặp dạng sùi, không có trường hợp nào ở dạng polyp và dày lan tỏa. UTBM thanh dịch gặp chủ yếu dạng dày lan tỏa chiếm 80,0%; dạng polyp chỉ chiếm 20,0%. UTBM tế bào sáng gặp ở dạng sùi và dày lan tỏa với tỷ lệ tương tự nhau là 50,0%. UTBM hỗn hợp gặp chủ yếu dạng dày lan tỏa chiếm 60,0%, dạng sùi và polyp chiếm tỷ lệ tương tự nhau là 20,0%. UTBM không biệt hóa 100% ở dạng polyp. So sánh với phân loại WHO năm 2014, UTBM dạng nội mạc và chế nhầy thường ở dạng sùi đơn độc, những UTBM thuộc típ 2 có hình ảnh đặc trưng là dày lan tỏa và polyp là dạng hay gặp của UTBM không biệt hóa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống nhận xét của WHO năm 2014 [9].

##### 4.3. Đối chiếu típ MBH với xâm nhập cơ, di căn hạch và xâm nhập mạch

###### 4.3.1. Xâm nhập cơ

**Bảng 6. So sánh kết quả của một số tác giả về mối liên quan giữa típ MBH với xâm nhập cơ**

| Tỷ lệ xâm nhập $\geq \frac{1}{2}$ lớp cơ theo tác giả | Típ mô bệnh học (%) |       | p      |
|-------------------------------------------------------|---------------------|-------|--------|
|                                                       | Típ 1               | Típ 2 |        |
| Pansare Vaishali (2007) [8]                           | 26                  | 60    | < 0,05 |
| Moshira M (2017) [7]                                  | 57,1                | 72,2  | < 0,05 |
| Nghiên cứu này                                        | 21,5                | 84,6  | < 0,05 |

Qua bảng 7, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với nghiên cứu của tác giả Pansare Vaishali và Moshira khi tìm thấy mối liên quan giữa típ mô học và sự xâm nhập  $\geq \frac{1}{2}$  chiều dày lớp cơ. UTMTC típ 2 có tỷ lệ xâm nhập  $\geq \frac{1}{2}$  chiều dày cơ tử cung cao ở tất cả các nghiên cứu.

#### 4.3.2. Di căn hạch

Trong nghiên cứu có 7 trường hợp di căn hạch chiếm 5,8%; trong đó típ 2 có tỷ lệ di

căn hạch là 30,8% cao hơn nhiều so với tỷ lệ di căn hạch của típ 1 là 2,8%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . So sánh với kết quả nghiên cứu của Kumar.S cho kết quả tương tự; tỷ lệ di căn hạch là 9%, trong đó nhóm dạng nội mạc chiếm tỷ lệ là 6%; nhóm dạng khác là 19%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ [6].

#### 4.3.3. Xâm nhập mạch

**Bảng 7. So sánh kết quả của một số tác giả về mối liên quan giữa típ MBH với xâm nhập mạch**

| Tỷ lệ xâm nhập mạch theo tác giả | Típ mô bệnh học (%) |       | p      |
|----------------------------------|---------------------|-------|--------|
|                                  | Típ 1               | Típ 2 |        |
| Pansare Vaishali (2007)[8]       | 39,0                | 61,0  | < 0,05 |
| Moshira M (2017)[7]              | 16,3                | 33,3  | < 0,05 |
| Nghiên cứu này                   | 18,7                | 84,6  | < 0,05 |

Tỷ lệ xâm nhập mạch đối chiếu với típ 1 và típ 2 trong nghiên cứu tương tự với các tác giả nước ngoài, những u thuộc típ 2 thì tỷ lệ xâm nhập mạch cao hơn so với những u thuộc típ 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trong khi nghiên cứu của Lê Văn Phúc sử dụng phân loại 2003 chia thành hai nhóm: típ dạng nội mạc và các típ khác thì không tìm thấy sự khác biệt trong xâm nhập mạch giữa hai típ mô học trên ( $p > 0,05$ )[2].

## V. KẾT LUẬN

Ung thư nội mạc tử cung là một trong các loại ung thư thường gặp ở nữ giới. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch có thể chẩn đoán xác định, phân loại chính xác bản chất u và chi tiết hơn các típ mô bệnh học cũng như các biến thể từ đó giúp cho việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và tiên lượng được tốt hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM dạng nội mạc gặp nhiều nhất (86,7%); tiếp



đó là UTBM thanh dịch (4,2%); UTBM hỗn hợp (4,2%); UTBM chế nhầy (2,4%); UTBM tế bào sáng (1,7%); UTBM không biệt hóa (0,8%). Típ dạng nội mạc, chế nhầy thường gặp ở dạng sùi; típ thanh dịch, tế bào sáng và hỗn hợp thường gặp ở dạng dày lan tỏa và 100% típ không biệt hóa gặp ở dạng polyp ( $p < 0,05$ ). Típ 2 có tỷ lệ xâm nhập  $\geq \frac{1}{2}$  cơ tử cung là 84,6% cao hơn típ 1 là 21,5% ( $p < 0,05$ ). Típ 2 có tỷ lệ di căn hạch (30,8%) và xâm nhập mạch (84,6%) cao hơn típ 1 với tỷ lệ là 2,8% và 18,7% ( $p < 0,05$ ).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội (2004)**, Ung thư nội mạc tử cung, Bài giảng ung thư học, Nhà xuất bản Y học, 148-153.
2. **Lê Văn Phúc (2011)**, Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và tỷ lệ bộc lộ các thụ thể ER, PR trong ung thư biểu mô nội mạc tử cung, Luận văn thạc sỹ Y học, Hà Nội.
3. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. (2020)**, 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.
4. **Fattaneh A.Tavassoli and Peter Devilee (2003)**, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, World Health Organization, IARC Press, 217-257.
5. **John R. L (2007)**, Uterine Cancer, Berek and Novak's Gynecology, Lippincott Williams & Wilkins, 1343-1382.
6. **Kumar S, Podratz K. C, Bakkum-Gamez J. N et al. (2014)**, Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. Gynecol Oncol, 132(1), 38-43.
7. **Moshira M El-Wahed, Abdou Asmaa G, Al-Sharaky Dalia R et al. (2017)**, Clinicopathological differences between type I and type II endometrial carcinoma. Menoufia Medical Journal, 30(3), 946.
8. **Pansare Vaishali, Munkarah Adnan R, Schimp Veronica et al. (2007)**, Increased expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in type I and type II endometrial carcinomas. J Modern Pathology, 20(1), 35.
9. **Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu and C. Simon Herrington (2014)**, Pathology and Genetics of Tumours of Female Reproductive Organs, World Health Organization, IARC, Lyon, 122-154.
10. **Yin Xiang-Hua, Jia Hong-Yan, Shi Min et al. (2015)**, Magnetic resonance imaging for detection of depth of myometrial invasion and cervical invasion in patients with endometrial carcinoma. J International journal of clinical experimental medicine, 8(10), 19501.

## MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA CÁC BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN K

Vương Diệu Linh<sup>1</sup>, Chu Hoàng Hà<sup>2</sup>, Nguyễn Ngọc Quang<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA; đánh giá tương quan giữa các đột biến gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

**Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 251 mô ung thư đại trực tràng được thu thập tại Bệnh viện K. Xác định đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA bằng phương pháp realtime-PCR, pyrosequencing và giải trình tự Sanger; tương quan giữa đột biến và một số đặc điểm bệnh nhân bằng kiểm định Chi-square và Fisher.

**Kết quả:** Tần số đột biến KRAS, BRAF, NRAS, và PIK3CA lần lượt là 34.3%, 6.4%, 7.2% và 17.5%. Đột biến KRAS loại trừ đột biến NRAS và BRAF. Đột biến BRAF thường xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi. Có khác biệt đáng kể giữa đột biến PIK3CA với độ tuổi và mức độ biệt hóa. Ngoài ra, đột biến PIK3CA có xu hướng xảy ra đồng thời với đột biến KRAS nhưng không tồn tại cùng đột biến NRAS và BRAF.

**Kết luận:** Kết quả của chúng tôi cung cấp thêm thông tin về các dấu ấn phân tử tham gia vào cơ chế phát sinh ung thư đại trực tràng.

**Từ khóa:** biến đổi di truyền, đặc điểm bệnh học lâm sàng, ung thư đại trực tràng

### SUMMARY

#### STUDY ON RELATIONSHIP BETWEEN GENETIC ABNORMALITIES AND CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES IN K HOSPITAL'S PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

**Objectives:** The main aims of the study were not only to identify the prevalence of KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA molecular modifications but also to evaluate the relationship between gene changes and clinicopathological characteristics of colorectal cancer (CRC).

**Materials and methods:** A total of 251 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumors from patients who were diagnosed with CRC at National Cancer Hospital K. KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutation were detected by real-time PCR, Pyrosequencing, and Direct sequencing methods, respectively. Chi-square and Fisher's tests were used to determine relation between the mutation of each gene and clinicopathological features.

**Results:** The frequency of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations were 34.3%, 6.4%, 7.2%, and 17.5%, in turn. KRAS mutation was mutually exclusive against that of NRAS

<sup>1</sup>Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học Phân tử, Bệnh viện K

<sup>2</sup>Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Vương Diệu Linh

SĐT: 0915927988

Email: linhvuong88@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/11/2022

Ngày phản biện khoa học: 11/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

and BRAF mutations in CRC. BRAF mutation, were more usual in older age. A significant association between PIK3CA mutations and age together with differentiation of CRC was determined. In addition, PIK3CA mutation tended to coexist with KRAS but not with NRAS and BRAF mutation.

**Conclusion:** Our results indicate the information of molecular markers that contribute to self-sufficient oncogenic mechanisms in the carcinogenesis of CRC.

**Keywords:** Genetic abnormalities, clinicopathological parameters, colorectal cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là ung thư phổ biến, có tỷ lệ tử vong đứng thứ 4 trong các bệnh ung thư. Tỷ lệ UTĐTT ở người da trắng cao hơn đáng kể so với các chủng tộc ở Châu Á. Tuy nhiên, UTĐTT có xu hướng tăng nhanh ở Trung Quốc, Hàn Quốc, Việt Nam, có thể liên quan đến các yếu tố nguy cơ bao gồm chế độ ăn, thói quen vận động, sử dụng các chất kích thích và ô nhiễm môi trường [4]. Đột biến hoạt hóa KRAS, BRAF và NRAS được xem là yếu tố tiên lượng kháng với kháng thể kháng EGFR. Do đó, cần thiết xác định đột biến RAS/RAF trước khi sử dụng cetuximab và panitumumab, cho phép dự đoán chính xác hiệu quả của kháng thể đơn dòng cũng như đặc điểm phân tử của bệnh nhân UTĐTT [8], [9].

Ngoài ra, Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) là họ lipid kinase trong con đường PI3K/AKT/mTOR, đảm nhận nhiều chức năng và thường bị rối loạn điều hòa ở các khối u thể rắn. Nhiều nghiên cứu khẳng định đột biến PIK3CA được quan sát ở nhiều loại ung thư, trong đó có UTĐTT [1], [3], [10]. Đột biến PIK3CA xấp xỉ 10-20% trong

UTĐTT, khoảng 80% các biến đổi tập trung ở exon 9 và exon 20 [10]. Đột biến PIK3CA thường liên quan với đột biến KRAS và methyl hóa quá mức một số gen (the CpG island methylator phenotype, or CIMP) [1], [2]. Kháng thể đơn dòng kháng EGFR là liệu pháp nhắm đích chính đối với UTĐTT di căn, tuy vậy bệnh nhân mang biến đổi PIK3CA ít nhạy cảm hơn với liệu pháp này [10]. Điều này cho thấy các bất thường thuộc con đường RAS/RAF và PI3K nên được đánh giá trước khi điều trị kháng EGFR. Hơn nữa, xác định mối tương tác giữa những thay đổi di truyền bao gồm KRAS, BRAF, NRAS và PIK3CA có thể giúp hiểu chi tiết cơ chế sinh UTĐTT, cũng như giải thích sự đáp ứng khác biệt giữa từng bệnh nhân. Thay đổi RAS/RAF và PIK3CA có thể độc lập hoặc tác động cộng gộp ảnh hưởng tới thời gian và chất lượng sống của bệnh nhân UTĐTT [1], [5]. Mặc dù những hiểu biết mới về cơ chế đã xuất hiện, thông tin về thay đổi phân tử ở bệnh nhân UTĐTT Việt Nam còn chưa rõ ràng. Do đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu:

1. Xác định tần suất đột biến KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA.
2. Đánh giá mối liên quan giữa các biến đổi này với một số đặc điểm của bệnh nhân UTĐTT Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

251 mẫu mô UTĐTT được chẩn đoán và thu thập tại Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K. Bệnh phẩm đủ chất lượng (chứa ít nhất 30% tế bào ung thư, còn đủ khối nền và tiêu bản H&E) đảm bảo cho xét nghiệm sinh học phân tử.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang với cỡ mẫu tiện lợi sử dụng một số phương pháp trong nghiên cứu sinh học phân tử như:

- Tách chiết DNA tổng số: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu đút FFPE sử dụng Bộ mô QIAamp DNA FFPE (Qiagen, Valencia, CA, USA). Nồng độ DNA được xác định bằng máy đo quang phổ Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Inc., USA).

- Phân tích đột biến: Cobas® KRAS Mutation Test, Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche) và Therascreen NRAS Pyro Kit (Qiagen) lần lượt được sử dụng để xác định đột biến trên exon 2, 3 gen KRAS; V600 exon 15 gen BRAF và exon 2, 3 gen NRAS. Đột biến ở exon 9, 20 gen PIK3CA được phân tích bằng hệ thống ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

- Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 22.0 cho phép phân tích tỷ lệ đột biến KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA; đồng thời đánh giá tương quan giữa đột biến 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 nhân UTĐTT được tóm

tắt trong Bảng 1. Độ tuổi trung bình khi chẩn đoán là 59.3 (27 đến 90 tuổi), tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ là 1.28. Theo vị trí u, 54.2% ở đại tràng và 45.8% thu thập ở trực tràng; phần lớn khối u là dạng ung thư biểu mô tuyến (74.5%), tiếp đến là dạng ung thư biểu mô tuyến nhày (21.5%), ung thư biểu mô tế bào nhân (2.8%) và ung thư biểu mô tế bào vảy (1.2%). Bệnh phẩm chủ yếu có độ biệt hóa vừa với 63.7%; 53.8% trường hợp di căn hạch Lymph; đa số khối u có đường kính <5 cm (71.7%). Ngoài ra, giai đoạn bệnh của bệnh nhân được phân bố như sau: giai đoạn I (1.6%), giai đoạn II (44.6%), giai đoạn III (45.8%) và giai đoạn IV (8.0%).

#### 3.2. Tần suất đột biến KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA trên bệnh nhân UTĐTT

Tỷ lệ đột biến KRAS, NRAS, BRAF và PIK3CA trên 251 mẫu UTĐTT lần lượt là 34.3%, 6.4%, 7.2% và 17.5% (Bảng 1). Tất cả các biến đổi đều là đột biến thay thế nucleotide dẫn đến thay đổi trình tự axit amin trong trình tự protein. Cụ thể, 77/86 trường hợp (89.5%) đột biến KRAS xảy ra ở codon 12/13 exon 2, 16/16 (100%) đột biến BRAF V600, 14/18 (77.8%) mang đột biến codon 12/13 exon 2 gen NRAS, 33/44 (75.0%) và 11/44 (25%) bệnh nhân mang đột biến PIK3CA lần lượt trên exon 9 và exon 20.

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và tỷ lệ đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA**

| Đặc điểm    | N (%)      | Đột biến KRAS | Giá trị p | Đột biến NRAS | Giá trị p | Đột biến BRAF | Giá trị p | Đột biến PIK3CA | Giá trị p |
|-------------|------------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
|             |            | Có (%)        |           | Có (%)        |           | Có (%)        |           | Có (%)          |           |
|             | 251 (100)  | 86 (34.3)     |           | 18 (7.2)      |           | 16 (6.4)      |           | 44 (17.5)       |           |
| <b>Tuổi</b> |            |               |           |               |           |               |           |                 |           |
| > 59.3      | 135 (53.8) | 49 (36.3)     | 0.464     | 11 (8.1)      | 0.518     | 13 (9.6)      | 0.023     | 23 (17.0)       | 0.825     |
| < 59.3      | 116        | 37 (31.2)     |           | 7 (6.0)       |           | 3 (2.6)       |           | 21 (18.1)       |           |

|                              |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
|------------------------------|---------------|-----------|-------|----------|-------|----------|-------|-----------|-------|
|                              | (46.2)        |           |       |          |       |          |       |           |       |
| <b>Giới tính</b>             |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
| Nam                          | 141<br>(56.2) | 44 (31.2) | 0.248 | 10 (7.1) | 0.956 | 10 (7.1) | 0.598 | 34 (24.1) | 0.002 |
| Nữ                           | 110<br>(43.8) | 42 (38.2) |       | 8 (7.3)  |       | 6 (5.5)  |       | 10 (9.1)  |       |
| <b>Vị trí khối u</b>         |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
| Đại tràng                    | 136<br>(54.2) | 51 (37.5) | 0.240 | 9 (6.6)  | 0.712 | 9 (6.6)  | 0.864 | 23 (16.9) | 0.779 |
| Trực tràng                   | 115<br>(45.8) | 35 (30.4) |       | 9 (7.8)  |       | 7 (6.1)  |       | 21 (18.3) |       |
| <b>Phân típ</b>              |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
| UTBM tuyến                   | 187<br>(74.5) | 65 (34.8) |       | 17 (9.1) |       | 13 (7.0) |       | 39 (20.9) |       |
| UTBM tuyến<br>nhày           | 54(21.5)      | 17 (31.5) | 0.334 | 0 (0)    | 0.113 | 3 (5.6)  | 0.838 | 4 (7.4)   | 0.114 |
| UTBM tế bào vảy              | 7 (2.8)       | 4 (57.1)  |       | 1 (14.3) |       | 0 (0)    |       | 1 (14.3)  |       |
| UTBM tế bào<br>nhân          | 3 (1.2)       | 0 (0)     |       | 0 (0)    |       | 0 (0)    |       | 0 (0)     |       |
| <b>Độ biệt hóa</b>           |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
| Cao                          | 12 (4.8)      | 5 (41.7)  |       | 1 (8.3)  |       | 2 (16.7) |       | 2 (16.7)  |       |
| Vừa                          | 160<br>(63.7) | 58 (36.3) | 0.314 | 15 (9.4) | 0.239 | 10 (6.3) | 0.486 | 36 (22.5) | 0.043 |
| Kém                          | 15 (6.0)      | 2 (13.3)  |       | 1 (6.7)  |       | 1 (6.7)  |       | 1 (6.7)   |       |
| Không xác định               | 64 (25.5)     | 21 (32.8) |       | 1 (1.6)  |       | 3 (4.7)  |       | 5(7.8)    |       |
| <b>Di căn hạch<br/>Lymph</b> |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
| Có                           | 135<br>(53.8) | 49 (36.3) | 0.464 | 13 (9.6) | 0.103 | 10 (7.4) | 0.470 | 26 (19.3) | 0.437 |
| Không                        | 116<br>(46.2) | 37 (31.9) |       | 5 (4.3)  |       | 6 (5.2)  |       | 18 (15.5) |       |
| <b>Kích thước u</b>          |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
| ≥ 5 cm                       | 71 (28.3)     | 30 (42.3) | 0.094 | 6 (8.5)  | 0.622 | 3 (4.2)  | 0.381 | 12 (16.9) | 0.869 |
| < 5 cm                       | 180<br>(71.7) | 56 (31.1) |       | 12 (6.7) |       | 13 (7.2) |       | 32 (17.8) |       |
| <b>Giai đoạn</b>             |               |           |       |          |       |          |       |           |       |
| I                            | 4 (1.6)       | 0 (0)     |       | 1 (25.0) |       | 0 (0)    |       | 1 (25.0)  |       |
| II                           | 112<br>(44.6) | 37 (33.0) | 0.362 | 4 (3.6)  | 0.150 | 6 (5.4)  | 0.817 | 17 (15.2) | 0.832 |
| III                          | 115<br>(45.8) | 40 (34.8) |       | 11 (9.6) |       | 9 (7.8)  |       | 22 (19.1) |       |
| IV                           | 20 (8.0)      | 9 (45.0)  |       | 2 (10.0) |       | 1 (5.0)  |       | 4 (20.0)  |       |

### 3.3. Tương quan giữa đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTĐTT

Sự liên quan giữa đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA với các đặc điểm bệnh nhân UTĐTT được trình bày trong Bảng 1. Không có sự khác biệt giữa biến đổi KRAS và NRAS với độ tuổi, giới tính, vị trí u, phân típ mô học, độ biệt hóa, sự di căn hạch Lymph, kích thước u và giai đoạn bệnh. Đột biến BRAF phổ biến hơn ở bệnh nhân

trẻ tuổi; biến đổi PIK3CA có tỷ lệ cao hơn ở nam giới và khối u có độ biệt hóa vừa ( $p < 0.05$ ).

Bảng 2 minh họa mối quan hệ giữa các thay đổi của KRAS, BRAF, NRAS và PIK3CA. Kết quả cho thấy trong UTĐTT đột biến KRAS loại trừ đột biến BRAF và NRAS, và liên quan chặt chẽ với đột biến PIK3CA ( $p < 0.05$ ). Trong khi đó, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa đột biến BRAF và/hoặc NRAS và PIK3CA ( $p > 0.05$ ).

**Bảng 2. Tương quan giữa đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA trong UTĐTT**

|                        |     | Đột biến NRAS |       | Giá trị p    | Đột biến BRAF |       | Giá trị P    | Đột biến PIK3CA |       | Giá trị P    |
|------------------------|-----|---------------|-------|--------------|---------------|-------|--------------|-----------------|-------|--------------|
|                        |     | Có            | Không |              | Có            | Không |              | Có              | Không |              |
| N                      | 251 | 18            | 233   |              | 16            | 235   |              | 44              | 207   |              |
| <b>Đột biến KRAS</b>   |     |               |       | <b>0.001</b> |               |       | <b>0.003</b> |                 |       | <b>0.002</b> |
| Có                     | 86  | 0             | 86    |              | 0             | 86    |              | 24              | 62    |              |
| Không                  | 165 | 18            | 147   |              | 16            | 149   |              | 20              | 145   |              |
| <b>Đột biến NRAS</b>   |     |               |       |              |               |       | 0.251        |                 |       | 0.457        |
| Có                     | 18  |               |       |              | 0             | 18    |              | 2               | 16    |              |
| Không                  | 233 |               |       |              | 16            | 217   |              | 42              | 191   |              |
| <b>Đột biến PIK3CA</b> |     |               |       |              |               |       | 0.894        |                 |       |              |
| Có                     | 44  |               |       |              | 3             | 41    |              |                 |       |              |
| Không                  | 207 |               |       |              | 13            | 194   |              |                 |       |              |

## IV. BÀN LUẬN

Đường truyền tín hiệu EGFR tham gia vào nhiều chức năng quan trọng của tế bào, rối loạn điều hòa dẫn đến sự phát triển không kiểm soát, xuất hiện ở các khối u thể rắn, bao gồm UTĐTT [1], [3], [5]. Dựa trên các biến đổi của con đường này, liệu pháp kháng thể đơn dòng kháng EGFR được sử dụng giúp cải thiện và điều trị hiệu quả cho bệnh nhân UTĐTT di căn. De Roock W và cs. (2010) khẳng định đột biến KRAS, BRAF, NRAS và PIK3CA liên quan đến tỷ lệ đáp ứng thấp hơn đối với liệu pháp anti-EGFR [3].

Tần suất đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA được phát hiện lần lượt ở 86/251 (34.3%), 16/251 (6.4%), 18/251 (7.2%), 44/251 (17.5%). Trên thế giới, tỷ lệ đột biến KRAS khác biệt giữa các quần thể khác nhau, dao động 13-66% [1], [2], [6], [7]. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 34.3% đột biến KRAS, phù hợp với các nước Châu Á (20-66%), và thấp hơn báo cáo của dữ liệu TCGA (42%) [1], [2]. Trước đây, rất ít công bố về thay đổi NRAS, tần suất dao động 2-10%, tương đồng với kết quả của nghiên cứu

là 7.2% [1], [7]. Tương tự đột biến KRAS, không có mối liên hệ có ý nghĩa giữa đột biến NRAS với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTĐTT. Sự sai khác giữa các nghiên cứu có thể do yếu tố địa lý, chủng tộc, cỡ mẫu, phương pháp phân tích đột biến. Trên thế giới, tỷ lệ đột biến BRAF thay đổi từ 1.1-25% [1], [2], [6], [7]. Kết quả cho thấy 6.4% bệnh nhân mang biến đổi BRAF, cao hơn các dân tộc Châu Á (1.1-5.8%). Tần suất đột biến BRAF có sự khác biệt theo nhóm tuổi, cao hơn đáng kể ở bệnh nhân lớn tuổi ( $p=0.023$ ), tương tự với công bố Tie J và cs. (2015) chỉ ra thay đổi BRAF V600E tăng từ 10% ở nhóm bệnh nhân ngẫu nhiên lên 37% ở nhóm trên 70 tuổi [8]. PIK3CA thuộc họ PI3K thường xuyên bị đột biến trong ung thư. Đột biến PIK3CA trong nghiên cứu đạt 17.5%, phù hợp với báo cáo trên UTĐTT là 2-18% [1], [2], [6]. Đặc biệt, đột biến PIK3CA có khác biệt có ý nghĩa với giới tính và độ biệt hóa khối u ( $p<0.05$ ). Ziv E và cs. (2017) chỉ ra rằng sau khi xạ trị, các trường hợp mang biến đổi PIK3CA hoặc AKT tiến triển bệnh kém hơn so với kiểu dại (55% so với 92%) [10]. Điều này gợi ý rằng đột biến kích hoạt con đường tín hiệu PI3K, chẳng hạn như PIK3CA là nhân tố tiềm năng ảnh hưởng tới hiệu quả xạ trị ở bệnh nhân UTĐTT.

Nghiên cứu của chúng tôi khẳng định đột biến KRAS loại trừ BRAF và NRAS, cho thấy mỗi biến đổi di truyền có vai trò khác nhau trong phát sinh UTĐTT. Kết quả này có thể được giải thích do sự không đồng nhất hệ gen khối u, chỉ cần 1 loại đột biến thuộc con đường MAPK đều có thể làm dừng chu kỳ tế bào [3]. Một số thay đổi di truyền có thể

cùng tồn tại hoặc độc lập, chẳng hạn như sự cùng tồn tại của đột biến KRAS và APC trong UTĐTT [1], [2], [6], [7]. Trong khi đó, đột biến BRAF và APC hiếm khi xuất hiện đồng thời. Bên cạnh đó, kết quả cũng cho thấy mối tương thuận giữa đột biến PIK3CA và KRAS, tương tự như các báo trước đây. Chẳng hạn, Li HT và cs. (2011) chỉ ra rằng đồng đột biến KRAS/PIK3CA phổ biến ở bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV hơn giai đoạn sớm. Điều này có thể là do tác động cộng gộp của các đột biến dẫn đến kích hoạt đường truyền tín hiệu PI3K-AKT, dẫn đến di căn [5]. Một khi biến đổi PIK3CA/KRAS cùng xảy ra ở giai đoạn sớm, bệnh nhân sẽ có tiên lượng xấu như di căn xa, đáp ứng điều trị kém [9]. Bệnh nhân mang đột biến PIK3CA thường ít nhạy cảm với liệu pháp kháng EGFR. Do đó, ngoài đột biến RAS/RAF, biến đổi các gen tham gia vào con đường PI3K, nổi bật là PIK3CA cũng được coi là dấu ấn tiên lượng âm tính đối với UTĐTT tiến triển khi sử dụng liệu pháp kháng thể đơn dòng.

## V. KẾT LUẬN

Tần suất đột biến KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA ở bệnh nhân UTĐTT Việt Nam lần lượt là 34.3%, 6.4%, 7.2% và 17.5%. Đột biến KRAS loại trừ với đột biến NRAS và BRAF. Đột biến BRAF thường xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi. Có khác biệt đáng kể giữa đột biến PIK3CA với độ tuổi và mức độ biệt hóa. Ngoài ra, đột biến PIK3CA có xu hướng xảy ra đồng thời với đột biến KRAS nhưng không tồn tại cùng đột biến NRAS và BRAF. Nghiên cứu này cung cấp đặc điểm phân tử khối u giúp điều trị theo hướng cá thể hóa,

đồng thời là dấu hiệu tiên lượng và dự báo trong quá trình quản lý UTĐTT.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bando H, Yoshino T, Shinozaki E, et al. (2013)**, Simultaneous identification of 36 mutations in KRAS codons 61 and 146, BRAF, NRAS, and PIK3CA in a single reaction by multiplex assay kit, *BMC Cancer*, 13, 405.
2. **Bisht S, Ahmad F, Sawaimoon S, et al. (2014)**, Molecular spectrum of KRAS, BRAF, and PIK3CA gene mutation: determination of frequency, distribution pattern in Indian colorectal carcinoma, *Med Oncol*, 31, 124.
3. **De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. (2010)**, Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis, *Lancet Oncol*, 11, 753–62.
4. **Deng Y (2017)**, Rectal Cancer in Asian vs. Western Countries: Why the Variation in Incidence? Current treatment options in oncology, 18, e64.
5. **Li H-T, Lu Y-Y, An Y-X, et al. (2011)**, KRAS, BRAF and PIK3CA mutations in human colorectal cancer: relationship with metastatic colorectal cancer, *Oncol Rep*, 25, 1691–7.
6. **Mao C, Zhou J, Yang Z, et al. (2012)**, KRAS, BRAF and PIK3CA mutations and the loss of PTEN expression in Chinese patients with colorectal cancer, *PLoS One*, 7, e36653.
7. **Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, et al. (2014)**, The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis, *Acta Oncol*, 53, 852–64.
8. **Tie J, Desai J (2015)**, Targeting BRAF mutant metastatic colorectal cancer: clinical implications and emerging therapeutic strategies, *Target Oncol*, 10, 179–88.
9. **Velho S, Moutinho C, Cirnes L, et al. (2008)**, BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? *BMC Cancer*, 8, 255.
10. **Ziv E, Bergen M, Yarmohammadi H, et al. (2017)**, PI3K pathway mutations are associated with longer time to local progression after radioembolization of colorectal liver metastases, *Oncotarget*, 8, 23529–38.



## ÁP DỤNG HỆ THỐNG PHÂN LOẠI QUỐC TẾ TRONG CHẨN ĐOÁN TẾ BÀO HỌC TUYẾN VÚ

Nguyễn Thị Tâm<sup>1</sup>, Bùi Thị Mỹ Hạnh<sup>2,3</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Tế bào học là xét nghiệm đang được sử dụng để chẩn đoán các tổn thương tuyến vú, đặc biệt ở các nước đang phát triển còn hạn chế về nguồn lực y tế như Việt Nam. Một số hệ thống phân loại tế bào học tuyến vú đã được giới thiệu nhưng chưa có nhiều ưu việt nên không được sử dụng rộng rãi. Do đó, phân loại Yokohama ra đời với ý nghĩa là một hệ thống phân loại tương đối đầy đủ thuật ngữ, tiêu chuẩn hình thái rõ ràng hơn, giúp chẩn đoán chính xác các tổn thương tuyến vú và cung cấp hướng xử trí cụ thể cho các nhà lâm sàng.

**Mục tiêu:** Áp dụng hệ thống phân loại Yokohama tuyến vú trong chẩn đoán bệnh lý tuyến vú.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang. Bệnh nhân có tổn thương tuyến vú được chọc hút tế bào học bằng kim nhỏ (FNA) tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử bệnh viện K Trung Ương – cơ sở Tân Triều từ tháng 10 năm 2021 đến tháng 3 năm 2022.

**Kết quả:** Nghiên cứu có 776 bệnh nhân được FNA tuyến vú, 189 trường hợp có kết quả mô

bệnh học. Tuổi trung bình là  $42,0 \pm 12,8$ . Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 41 – 50 tuổi. Tỷ lệ phân bố các nhóm theo hệ thống phân loại Yokohama: nhóm I (không đủ mẫu) 21,3%; nhóm II (lành tính) 55,8%; nhóm III (không điển hình) 1,8%, nhóm IV (ngghi ngờ ác tính) 3,1%; nhóm V (ác tính) 18,0%. Nguy cơ ác tính lần lượt của các nhóm II – V là: 3,4%; 37,5%; 95,0%; 99,0%.

**Từ khóa:** tổn thương tuyến vú, tế bào học chọc hút kim nhỏ, phân loại Yokohama, nguy cơ ác tính.

### SUMMARY

#### THE STUDY OF APPLYING AN INTERNATIONAL REPORTING SYSTEM FOR BREAST CYTOPATHOLOGY

**Background:** Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of breast lesions has been considered the primary investigation in detecting breast cancers, especially in low-cost settings such as Vietnam. Several systems of reporting breast cytology have been introduced but they are not yet widely used. Recently, the International Academy of Cytology (IAC) introduced a new reporting system for breast fine-needle aspiration cytology that classifies cytologic diagnoses into five-categories, with full and detailed terminology and clear morphologic criteria for accuracy in breast lesion diagnosis and communicates breast FNA interpretations to the referring physicians.

**Objective:** Applying the Yokohama system for reporting breast lesions.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study of 776 cases of breast lesions FNA, from October 01, 2021 and March 01, 2022 in the

<sup>1</sup>ThS. BS. Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện 199 Đà Nẵng

<sup>2</sup>PGS. TS. Phó trưởng bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>BS. Trung tâm GPB-SHPT Bệnh viện K  
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tâm  
SĐT: 0987490231

Email: nguyentam21589@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 24/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

Center of Pathology and Molecular Biology, K Tan Trieu Hospital.

**Results:** The 776 cases were distributed as follows: Category I (insufficient material) 21,3%, Category II (benign) 55,8%, Category III (atypical) 1,8%, Category IV (suspicious) 3,1%, and Category V (malignant) 18,0%. Histopathological correlation was available in 189 cases. The respective ROM calculated was 3,4%, 37,5%, 95,0%, and 99,0% for Category II-V.

**Keywords:** breast lesion, FNA, Yokohama reporting, ROM

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN, mỗi năm tình hình mắc và tử vong do ung thư lại có xu hướng gia tăng. Năm 2020, thế giới ghi nhận hơn 19 triệu ca mắc ung thư mới, trong đó ung thư vú đã vượt qua ung thư phổi, đứng ở vị trí dẫn đầu với tỉ lệ 11,7%. Tại Việt Nam, năm 2018 có hơn 15000 ca mắc mới ung thư vú, và 6000 ca tử vong. Sau 2 năm, con số tương ứng là gần 22000 và 9000 trường hợp, chiếm 25,8% tổng số người bệnh nữ mới được phát hiện ung thư, và 19,4% tổng số tử vong nói chung[1].

Trong chẩn đoán bệnh lý tuyến vú, phối hợp tốt bộ ba khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (chụp nhũ ảnh/siêu âm) và giải phẫu bệnh cho thấy độ chính xác cao. Tại các nước có nguồn lực y tế còn hạn chế, thì tế bào học CHKN vú vẫn là một phương pháp chẩn đoán nhanh, giá thành rẻ, không xâm lấn và được sử dụng phổ biến. Với mục đích phát triển một hệ thống báo cáo chuẩn hóa và chặt chẽ, Học viện Tế bào học Quốc tế (IAC) đã phát triển hệ thống phân loại tế bào học vú Yokohama, với sự đồng thuận của các nhà tế bào học, giải phẫu bệnh học, chẩn đoán hình ảnh, ngoại khoa và ung bướu[2]. Nhiều nghiên cứu áp dụng vào thực hành

chẩn đoán bệnh lý tuyến vú đã được thực hiện ở các trung tâm trên thế giới, thu được kết quả tốt. Để đánh giá giá trị của hệ thống phân loại Yokohama trong chẩn đoán tổn thương tuyến vú tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: Phân loại tổn thương tuyến vú theo phân loại Yokohama và xác định nguy cơ ác tính của các phân nhóm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân có tổn thương tuyến vú được FNA tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và sinh học phân tử bệnh viện K từ tháng 10/2021 đến tháng 3/2022.

- Thu thập được đầy đủ thông tin nghiên cứu.

- Các trường hợp ung thư vú tái phát bị loại khỏi nghiên cứu.

### 2.2. Các bước nghiên cứu

- Thu thập thông tin bệnh nhân. Các trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, không có tiêu chuẩn loại trừ sẽ được đưa vào nghiên cứu.

- Thu thập tiêu bản tế bào học tuyến vú, đọc và phân loại theo hệ thống phân loại Yokohama thành 5 nhóm: nhóm I (không đủ mẫu); nhóm II (lành tính); nhóm III (không điển hình); nhóm IV (Nghĩ ngờ ác tính); nhóm V (Ác tính).

- Các trường hợp có chỉ định sinh thiết hoặc phẫu thuật sẽ thu thập kết quả mô bệnh học và đây được xem là tiêu chuẩn vàng. Để phục vụ tính toán, kết quả mô bệnh học sẽ được phân thành 2 nhóm lành tính và ác tính. Các trường hợp ung thư biểu mô tại chỗ, u phyllode ác tính, ung thư biểu mô xâm nhập...được xem là ác tính; các trường hợp còn lại như nang vú, u xơ tuyến, biến đổi xơ nang, bệnh xơ tuyến, quá sản ống thông

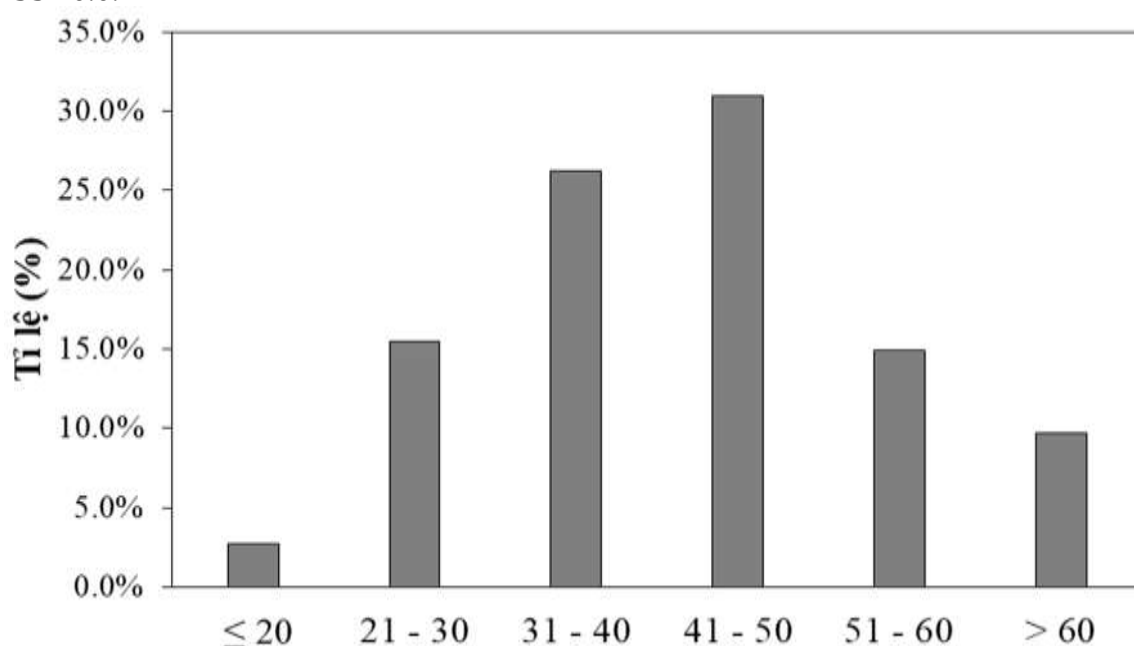
thường và quá sản ống không điển hình, u phyllode lành tính và giáp biên, các tổn thương viêm, áp xe... được xem là lành tính. Tính tỉ lệ của các nhóm tế bào học và nguy cơ ác tính tương ứng. Nguy cơ ác tính (ROM) của mỗi nhóm được xác định bằng số trường hợp có kết quả mô bệnh học là ác tính chia cho tổng số trường hợp của nhóm đó.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 776 trường hợp được thực hiện kỹ thuật tế bào học chọc hút kim nhỏ tuyến vú, trong đó có 189 trường hợp có đối chiếu kết quả mô bệnh học, chúng tôi thu được kết quả sau:

#### 3.1. Đặc điểm tuổi đối tượng nghiên cứu



**Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi (n=776)**

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 42,0 tuổi, bệnh nhân trẻ nhất là 14 tuổi, bệnh nhân già nhất 85 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 41 – 50 tuổi có 244 trường hợp (31,4%).

Tỷ lệ các nhóm tế bào học theo phân loại Yokohama

**Bảng 1: Tỷ lệ các nhóm tế bào học**

| Nhóm TBH             | Số lượng (n) | Tỷ lệ %     |
|----------------------|--------------|-------------|
| I. Không đủ mẫu      | 165          | 21,3%       |
| II. Lành tính        | 433          | 55,8%       |
| III. Không điển hình | 14           | 1,8%        |
| IV. Nghi ngờ ác tính | 24           | 3,1%        |
| V. Ác tính           | 140          | 18,0%       |
| <b>Tổng</b>          | <b>776</b>   | <b>100%</b> |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm lành tính chiếm tỉ lệ cao nhất với 55,8%. Tỉ lệ nhóm không đủ mẫu là 21,3%, nhóm ác tính 18,0%. Nhóm không điển hình có tỉ lệ thấp nhất 1,8%.

### 3.2. Phân bố típ mô học và nguy cơ ác tính của các nhóm tế bào học

**Bảng 2: Phân bố típ mô học và nguy cơ ác tính của các nhóm tế bào học**

| Nhóm tế bào học      | Chẩn đoán mô bệnh học                                                                                         | n          | Nguy cơ ác tính           |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------|
| I. Không đủ mẫu      | U xơ (2); nang vú (1);                                                                                        | 3          |                           |
| II. Lành tính        | <b>UTBM (1); DCIS (1);</b> U xơ (36); Tổn thương viêm (16); Biến đổi xơ nang (2); U nhú nội ống (1); Khác (3) | 58         | <b>3,4%</b><br>(2/58)     |
| III. Không điển hình | <b>UTBM (2); U Phyllode ác tính (1);</b> Viêm xơ tuyến vú (1); Quá sản biểu mô (2); U nhú nội ống (2)         | 8          | <b>37,5%</b><br>(3/8)     |
| IV. Nghi ngờ ác tính | <b>UTBM (18); U Phyllode ác tính (1);</b> U nhú nội ống (1)                                                   | 20         | <b>95,0%</b><br>(19/20)   |
| V. Ác tính           | <b>UTBM (96); DCIS (2); U Phyllode ác tính (1);</b> U xơ có mô đệm bizzar (1);                                | 100        | <b>99,0 %</b><br>(99/100) |
| <b>Tổng</b>          |                                                                                                               | <b>189</b> |                           |

**Nhận xét:** Trong 776 tổn thương tuyến vú được nghiên cứu, có 189 trường hợp có đối chiếu kết quả mô bệnh học. nhóm V chiếm tỉ lệ cao nhất với 100 trường hợp (52.9%), nguy cơ ác tính của các nhóm II, III, IV, V lần lượt là 3,4%, 37,5%, 95,0% và 99,0%.

## IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 42 tuổi, nhóm tuổi thường gặp nhất là 41-50 tuổi với 244 trường hợp (31,4%). So sánh với nghiên cứu của tác giả Trần Mạnh Hà, nhóm tuổi có tổn thương tuyến vú nhiều nhất là 40-49 tuổi (31,3%)[3], với các tác giả nước ngoài: montezuma[4] và cs tuổi trung bình là 44 tuổi. Chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình bệnh nhân có tổn thương tuyến vú thường gặp nhất trong thập niên 40.

Các tiêu bản tế bào học được phân thành 5 nhóm: nhóm I (không đủ mẫu), nhóm II (lành tính), nhóm III (không điển hình), nhóm IV (nghi ngờ ác tính), nhóm V (ác tính) có tỷ lệ tương ứng là 21,3%, 55,8%, 1,8%, 3,1%, 18,0%. Nhóm không đủ mẫu với 21,3% là tỉ lệ trong giới hạn thường gặp (0-42%)[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm II có tỉ lệ cao nhất, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Trần Mạnh Hà,, Nutan Dixit[6].

Trong 189 trường hợp có đối chiếu mô bệnh học, nguy cơ ác tính tăng dần từ nhóm II đến nhóm V, cụ thể: nhóm II – 3,4%; nhóm III – 37,5%; nhóm IV – 95,0%; nhóm V – 99,0%. Kết quả được so sánh với nghiên cứu của các tác giả Montezuma[4], De Rosa[7], Hoda RS[8] và Dixit[6]:

**Bảng 4: So sánh nguy cơ ác tính của các nhóm tế bào học với các nghiên cứu khác**

| Nhóm Yokohama   | Montezuma | De Rosa | Hoda RS | Nutan Dixit | Nghiên cứu chúng tôi |
|-----------------|-----------|---------|---------|-------------|----------------------|
| Lành tính       | 1,4%      | 4,9%    | 4,7%    | 0,5%        | 3,4%                 |
| Không điển hình | 13,0%     | 20,7%   | 51,5%   | 13,3%       | 37,5%                |
| Nguy cơ ác tính | 97,1%     | 78,7%   | 85,4%   | 83,3%       | 95,0%                |
| Ác tính         | 100,0%    | 98,8%   | 98,7%   | 100,0%      | 99,0%                |

Nguy cơ ác tính của nhóm II (Lành tính) và nhóm III (không điển hình) trong các nghiên cứu trên cho kết quả lần lượt trong khoảng từ 0.5% - 4.7% và 13% -51.5%, cụ thể ở nghiên cứu của chúng tôi là 3.4% và 37.5%. Tổn thương gặp nhiều nhất ở nhóm lành tính là u xơ tuyến. Các đặc điểm tế bào học thường gặp của nhóm không điển hình là mật độ tế bào cao, số lượng tế bào đơn lẻ rời rạc tăng, nhân tăng kích thước hoặc có sự đa hình nhẹ, hiện diện hoại tử hoặc chất nhầy, xuất hiện một số mảnh biểu mô có cấu trúc vi nhú hoặc mất sàng. Với nguy cơ ác tính của nhóm không điển hình, cho thấy sự cần thiết phải phối hợp chặt chẽ với lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên, trong 776 trường hợp chỉ có 189 ca có mô bệnh học đối chứng, do vậy chúng tôi cũng nhận thấy sẽ có sự sai lệch giữa kết quả thu được từ nghiên cứu và thực tế. Nếu tất cả đều có đối chiếu mô bệnh học, nguy cơ ác tính của nhóm II và nhóm III có lẽ sẽ thấp hơn tính toán ở đây.

Nhóm IV và nhóm V cho nguy cơ ác tính cao, lần lượt là 95,0% và 99,0%, cho thấy áp dụng bước xử trí tiếp theo của nhóm IV tương tự nhóm V là một hướng dẫn quản lý hợp lý. Bệnh nhân ở hai nhóm này cần được chỉ định làm mô bệnh học để chẩn đoán xác định.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc phân nhóm tế bào học tuyến vú theo phân loại Yokohama sẽ giúp phân tầng nguy cơ ác tính, cho phép xác lập các bước xử trí phù hợp tiếp theo, tạo sự liên lạc và thống nhất giữa bác sĩ giải phẫu bệnh với bác sĩ lâm sàng. Đặc biệt ở các nước đang phát triển như Việt Nam, khi nguồn lực y tế còn hạn chế thì việc khai thác tối đa các dữ liệu sẵn có như lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, và tế bào học sẽ làm tăng độ chính xác của chẩn đoán, phục vụ tốt cho hoạt động điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Mạnh Hà.** Chẩn Đoán Bệnh vú Bằng Lâm Sàng và Tế Bào Chọc Hút Kim Nhỏ Có Hướng Dẫn Của Siêu Âm. Luận văn Tiến sĩ - Đại học Y Hà Nội; 2018.
2. **Cancer today.** Accessed July 23, 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. **Field AS, Schmitt F, Vielh P.** IAC Standardized Reporting of Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytology. Acta Cytol. 2017;61(1):3-6.
4. **Montezuma D, Malheiros D, Schmitt FC.** Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology Using the Newly Proposed IAC Yokohama System for Reporting Breast

- Cytopathology: The Experience of a Single Institution. *Acta Cytol.* 2019;63(4):274-279.
5. **Chauhan V, Pujani M, Agarwal C, et al.** IAC standardized reporting of breast fine-needle aspiration cytology, Yokohama 2016: A critical appraisal over a 2 year period. *Breast Dis.* 2019;38(3-4):109-115.
  6. **Dixit N, Trivedi S, Bansal VK.** A retrospective analysis of 512 cases of breast fine needle aspiration cytology utilizing the recently proposed IAC Yokohama system for reporting breast cytopathology. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(9):1022-1031.
  7. **De Rosa F, Migliatico I, Vigliar E, et al.** The continuing role of breast fine-needle aspiration biopsy after the introduction of the IAC Yokohama System For Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Diagn Cytopathol.* 2020;48(12):1244-1253.
  8. **Hoda RS, Brachtel EF.** International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology: A Review of Predictive Values and Risks of Malignancy. *Acta Cytol.* 2019;63(4):292-301.

# KHẢO SÁT BƯỚC ĐẦU VỀ TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN BRCA1/2 VÀ ĐỐI CHIẾU CÁC TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ VÀ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯƠU TP.HCM

Phan Thị Hồng Đức<sup>1</sup>, Nguyễn Tuấn Khôi<sup>1</sup>, Thái Anh Tú<sup>1</sup>,  
Nguyễn Huy Thịnh<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Quý<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Ung thư vú và buồng trứng di truyền liên quan đến BRCA1 và BRCA2 (HBOC) được đặc trưng bởi sự gia tăng nguy cơ ung thư vú ở nữ và nam, ung thư buồng trứng (bao gồm cả ung thư ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát) và ở mức độ thấp hơn là các bệnh ung thư khác như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và khối u ác tính chủ yếu ở những người có biến thể gây bệnh BRCA2. Nguy cơ phát triển một bệnh ung thư liên quan khác nhau tùy thuộc vào việc HBOC là do biến thể gây bệnh BRCA1 hay BRCA2 gây ra. Tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong năm qua đã thực hiện khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng. Chúng tôi tiến hành mô tả cắt ngang 21 trường hợp ung thư vú và 19 trường hợp ung thư buồng trứng được khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 tại bệnh viện và đối chiếu trên các đặc điểm lâm sàng điều trị của bệnh nhân.

**Từ khóa:** đột biến gen BRCA1/2, ung thư vú, ung thư buồng trứng, HBOC.

## SUMMARY

### INITIAL ANALYSIS ON BRCA1/2 GENE MUTATION AND CLINICAL COMPARISON IN BREAST AND OVARIAN CANCER PATIENTS AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Hereditary breast and ovarian cancers associated with BRCA1 and BRCA2 (HBOC) are characterized by an increased risk of breast cancer in women and men, ovarian cancer (including fallopian tube ovarian cancer, primary peritoneal cancer) and to a lesser extent other cancers such as prostate cancer, pancreatic cancer, and melanoma mainly in those with the pathogenic variant BRCA2. The risk of developing an associated cancer varies depending on whether HBOC is caused by the pathogenic variant BRCA1 or BRCA2. At Ho Chi Minh City Oncology Hospital in the past year, we have been carried out on the status of mutations in the BRCA1/2 gene related to breast and ovarian cancer. We conducted a cross-sectional description of 21 breast cancer cases and 19 ovarian cancer cases surveyed for BRCA1/2 gene mutations status at the hospital and compared the clinical characteristics of the patients.

**Keywords:** BRCA1/2 gene mutations, breast cancer, ovarian cancer, HBOC.

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Quý

SĐT: 0929472508

Email: nguyenhoangquy2009@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 11/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú và buồng trứng di truyền liên quan đến BRCA1 và BRCA2 (HBOC) được đặc trưng bởi sự gia tăng nguy cơ ung thư vú ở nữ và nam, ung thư buồng trứng (bao gồm cả ung thư ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát) và ở mức độ thấp hơn là các bệnh ung thư khác như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và khối u ác tính chủ yếu ở những người có biến thể gây bệnh BRCA2. Nguy cơ phát triển một bệnh ung thư liên quan khác nhau tùy thuộc vào việc HBOC là do biến thể gây bệnh BRCA1 hay BRCA2 gây ra

Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2020, ung thư vú đứng hàng đầu về số ca mới mắc chiếm tỉ lệ 25.8% trong các loại ung thư ở nữ giới ở các độ tuổi. Như vậy, làm sao để phát hiện sớm ung thư vú để giảm thiểu số ca có nguy cơ mắc cũng như có thể phát hiện ở giai đoạn sớm hoặc rất sớm. Vì vậy, vai trò của việc đẩy mạnh tầm soát và tư vấn di truyền giữ yếu tố then chốt trong vấn đề này. Ung thư di truyền là một hướng đi mới tại Việt Nam nhằm 2 mục tiêu chính để dự phòng và điều trị. Tuy nhiên trên thế giới, việc tầm soát ung thư di truyền đã được triển khai gần 20 năm nhưng đến năm 2013, lĩnh vực này đã được đẩy mạnh nhờ vào việc phát hiện sớm nguy cơ ung thư vú của diễn viên Angelina Jolie về nguy cơ ung thư khi phát hiện có đột biến dòng mầm trên BRCA1/2. Nguy cơ mắc ung thư vú 87% và ung thư buồng trứng là 50%.

Trở lại với lĩnh vực điều trị ung thư với các mục tiêu cụ thể từ các cấp độ khác nhau tùy thuộc vào giai đoạn sớm hay giai đoạn muộn nhằm có thể chữa khỏi hay tăng thời gian sống còn trong một chất lượng sống tốt nhất đối với các bệnh nhân ung thư. Việc điều trị cân cân bằng giữa yếu tố lợi ích của

liệu pháp mang lại và nguy cơ độc tính trên bệnh nhân. Trong những năm gần đây, cá thể hóa điều trị dựa vào yếu tố sinh học phân tử là một yếu tố tiên quyết cho việc lựa chọn phương thức điều trị toàn thân phù hợp và dấu ấn tiên đoán BRCA1/2 trong ung thư vú và ung thư buồng trứng đã dẫn đường cho việc chọn lựa các liệu pháp nhắm trúng đích phù hợp với từng bệnh nhân cụ thể nhằm mang lại hiệu quả điều trị.

Tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong năm qua đã thực hiện khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng.

## II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu cắt ngang mô tả 21 trường hợp ung thư vú và 19 trường hợp ung thư buồng trứng được khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 tại bệnh viện và đối chiếu trên các đặc điểm lâm sàng điều trị của bệnh nhân trong thời gian từ tháng 6/2022 đến tháng 11/2022. Chúng tôi có tổng cộng 40 bệnh nhân được thực hiện khảo sát gen BRCA1/2, bao gồm 21 bệnh nhân ung thư vú và 19 bệnh nhân ung thư buồng trứng. Các mẫu thử được thực hiện trên mẫu máu gồm 26 bệnh nhân và mẫu mô là 14 bệnh nhân. Độ tuổi trong nghiên cứu thực hiện < 40 tuổi 8 bệnh nhân, từ 40-50 tuổi 11 bệnh nhân và trên 50 tuổi là 21 bệnh nhân

**Bảng 1: Phân bố theo tỉ lệ ung thư vú và ung thư buồng trứng**

| Ung thư             | n=40 (%) |
|---------------------|----------|
| Ung thư vú          | 21(46,5) |
| Ung thư buồng trứng | 19(53,5) |

Chúng tôi ghi nhận kết quả từ việc khảo sát 40 bệnh nhân này với 1 bệnh nhân ung thư vú có đột biến và 3 bệnh nhân ung thư buồng trứng đều có đột biến BRCA1 với biến thể gây bệnh chiếm trên 50 %.



Chúng tôi dẫn chứng 1 trường hợp bệnh nhân 55 tuổi ung thư buồng trứng FIGO IIIC với giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến tiết dịch trong. Bệnh nhân đã được tiếp cận điều trị lần lượt phẫu thuật cắt 2 phần phụ (tháng 1 năm 2021), điều trị toàn thân bằng bộ ba Paclitaxel - Carboplatin – Bevacizumab. Sau điều trị toàn thân được cắt tử cung - mạc nối lớn (tháng 7 năm 2021) và điều trị duy trì Bevacizumab đủ 22 chu kỳ (dứt tháng 10

năm 2022). Tháng 11 năm 2022 bệnh tiến triển với tình trạng carcinomatosis và CA12.5 tăng cao. Bệnh nhân được tiến hành khảo sát tình trạng BRCA1/2 với kết quả ghi nhận có đột biến BRCA1: c.1016del (p.Lys339ArgfsTer2) với 65.96% gây bệnh. Đối với trường hợp lâm sàng này lựa chọn điều trị tiếp theo có thể sử dụng ức chế PARP kết hợp với hóa trị.

**Kết quả: PHÁT HIỆN 1 BIẾN THỂ MẤT ĐOẠN NUCLEOTIDE NHỎ (DEL) GÂY BỆNH TRÊN GEN BRCA1**

| MÔ TẢ KẾT QUẢ |                                        |        |                          |
|---------------|----------------------------------------|--------|--------------------------|
| Gen           | Biến thể gây bệnh/có khả năng gây bệnh | Tỷ lệ  | Phân loại                |
| BRCA1         | c.1016del<br>(p.Lys339ArgfsTer2)       | 65.96% | Gây bệnh<br>(Pathogenic) |
| BRCA2         | Không phát hiện                        | Không  | Không                    |

Ngày 13 tháng 10 năm 2022

**Hình 1: Kết quả đột biến gen BRCA1/2**

Liên quan đến trường hợp lâm sàng thứ 2 bệnh nhân nữ 59 tuổi chẩn đoán ung thư buồng trứng FIGO III với giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến Grad 3 di căn mạc nối lớn. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt mạc nối lớn (tháng 5 năm 2022) với đánh giá không phẫu thuật tối ưu, hóa trị Paclitaxel - Carboplatin được 04 CK (dứt tháng 8 năm 2022) và tiến hành cắt tử cung kèm 2 phần phụ (tháng 9 năm 2022). Điều trị toàn thân sau phẫu thuật

gồm hóa trị Paclitaxel - Carboplatin - Bevacizumab (chu kỳ 7 tháng 11 năm 2022). Bệnh nhân phát hiện bệnh tiến triển với CT-scan ghi nhận đa nốt gieo rắc phúc mạc và tiến hành xét nghiệm BRCA1/2 và phát hiện tình trạng đột biến BRCA1 c.4997dupA (p.Tyr1666fs) với 55.89% gây bệnh. Dựa vào kết quả này việc điều trị được tiến hành hóa trị +/- PARPi.

**Kết quả: PHÁT HIỆN BIẾN THỂ THÊM ĐOẠN NUCLEOTIDE NHỎ (INS) GÂY BỆNH TRÊN GEN BRCA1**

| MÔ TẢ KẾT QUẢ |                                        |        |                          |
|---------------|----------------------------------------|--------|--------------------------|
| Gen           | Biến thể gây bệnh/có khả năng gây bệnh | Tỷ lệ  | Phân loại                |
| BRCA1         | c.4997dupA<br>(p.Tyr1666fs)            | 55.89% | Gây bệnh<br>(Pathogenic) |
| BRCA2         | Không phát hiện                        | Không  | Không                    |

Ngày 11 tháng 11 năm 2022

**Hình 2: Kết quả đột biến gen BRCA1/2**

### III. BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Trong điều trị ung thư vú bằng ức chế PARP, các kết quả trên thế giới đã phê duyệt các chỉ định điều trị đối với bệnh nhân có tình trạng đột biến BRCA1/2, các kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng đã được áp dụng tại Việt Nam theo phác đồ hướng dẫn điều trị của Bộ Y Tế cho việc sử dụng ức chế PARP. Các chỉ định này dựa trên các kết quả từ nghiên cứu OlympiAD với olaparib so với điều trị chuẩn trên ung thư vú di căn có tình trạng đột biến dòng mầm BRCA1/2 nhóm sinh học HER-2 âm tính cho kết quả khếch lệ giảm 42% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong. Trong điều trị ung thư buồng trứng, các kết quả từ SOLO-1/2/3 với tỉ lệ PFS 3 năm đạt đến 60%. Trong nghiên cứu PAOLA-1 điều trị duy trì Olaparib và bevacizumab cho kết quả với trung vị OS đạt 75,2 tháng, trên 5 năm đối với bệnh nhân ung thư buồng trứng di căn xa.

Trong bài báo này, chúng tôi chỉ giới hạn mô tả 2 trường hợp lâm sàng ung thư buồng trứng có liên quan đến tình trạng đột biến gen BRCA1/2. Trong thời gian tới, chúng tôi hướng đến tổng kết về tình trạng đột biến gen BRCA1/2 và đối chiếu trên lâm sàng của từng nhóm bệnh lý ung thư vú và ung thư buồng trứng trong thời gian từ năm 2023-2027 nhằm có một dữ liệu đời thực liên quan đến ung thư và di truyền.

Trong kỉ nguyên của điều trị y khoa chính xác dựa vào từng đặc điểm sinh học phân tử bệnh nhân, việc cá thể hóa điều trị dựa vào các đột biến dẫn đường như BRCA1/2 trong ung thư vú và buồng trứng là lựa chọn để điều trị với ức chế PARP. Sự

phối hợp đa chuyên khoa, đa mô thức và tầm quan trọng của việc chẩn đoán của giải phẫu bệnh và sinh học phân tử là yếu tố tiên quyết cho việc quyết định điều trị trong thực hành lâm sàng.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P.** Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;119:13–24. [PubMed] [Google Scholar]
2. **Breklemans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al.** Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur. J. Cancer.* 2007;43:867–876. [PubMed] [Google Scholar]
3. **Chen S, Parmigiani G.** Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J. Clin.*
4. **Jaspers JE, Kersbergen A, Boon U, Sol W, van Deemter L, Zander SA, et al.** Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in Brca1-mutated mouse mammary tumors. *Cancer Discov.* 2013;3:68–81. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. **Balmana J, Tung NM, Isakoff SJ, Grana B, Ryan PD, Saura C, et al.** Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. *Ann. Oncol.* 2014;25:1656–1663. [PubMed] [Google Scholar]
6. **Del Conte G, Sessa C, von Moos R, Vigano L, Digena T, Locatelli A, et al.** Phase I

- study of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumours. *Br. J. Cancer*. 2014;111:651–659. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. **Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al.** Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:87–97. [PubMed] [Google Scholar]
  8. **Rajan A, Carter CA, Kelly RJ, Gutierrez M, Kummar S, Szabo E, et al.** A phase I combination study of olaparib with cisplatin and gemcitabine in adults with solid tumors. *Clin. Cancer Res*. 2012;18:2344–2351. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  9. **Samol J, Ranson M, Scott E, Macpherson E, Carmichael J, Thomas A, et al.** Safety and tolerability of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, olaparib (AZD2281) in combination with topotecan for the treatment of patients with advanced solid tumors: a phase I study. *Invest New Drugs*. 2012;30:1493–1500. [PubMed] [Google Scholar]
  10. **Soliman HH, Anderson M, Han HS.** Outcomes in BRCA1/2 breast cancer patients treated with everolimus followed by chemotherapy+/- PARP inhibitors [abstract presented at 2017 ASCO Annual Meeting] *J. Clin. Oncol*. 2017;35(suppl):abstr e12569. [Google Scholar]
  11. **Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al.** Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) *J. Clin. Oncol*. 2015;33:13–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  12. **Han HS, Dieras V, Robson M, Palacova M, Marcom PK, Jager A, et al.** Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann. Oncol*. 2018;29:154–161. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  13. **AbbVie Inc.** A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without the PARP Inhibitor Veliparib (ABT-888) in HER2 Negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-Associated Breast Cancer 2017 [cited 2017 01 September]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02163694>.
  14. **Domchek, S. M., Postel-Vinay, S., Bang, Y.-J., Park, Y. H., Alexandre, J., Delord, J.-P., et al.** An open-label, multitumor, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): results in germline BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 5–9, 2017; abstract PD6-11.
  15. **Byrski T, Huzarski T, Dent R, Marczyk E, Jasiowka M, Gronwald J, et al.** Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in

- BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;147:401–405. [PubMed] [Google Scholar]
16. **von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al.** Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:747–756. [PubMed] [Google Scholar]
  17. **von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, Salat CT, Rezai M, Zahm DM, et al.** Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto) [abstract and slides presented at the 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium] *Cancer Res.* 2016;76(4 suppl):abstrS2–abstrS04. [Google Scholar]
  18. **Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al.** Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3:1378–1385. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  19. **Helwick, C., Sikov, W., von Minckwitz, G.** Role of carboplatin in triple-negative breast cancer still unclear [studies presented at the 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium]: The ASCO Post; 2016. Available from: <http://www.ascopost.com/issues/january-25-2016/role-of-carboplatin-in-triple-negative-breast-cancer-still-unclear/>.
  20. **Litton JK, Scoggins M, Ramirez DL, Murthy RK, Whitman GJ, Hess KR, et al.** A feasibility study of neoadjuvant talazoparib for operable breast cancer patients with a germline BRCA mutation demonstrates marked activity. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:49. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  21. **Litton, J. K., Scoggins, M., Whitman, G. J., Barcnas, C. H., Moulder, S. L., Murthy, R. K., et al.** A feasibility study of neoadjuvant talazoparib for early-stage breast cancer patients with a germline BRCA pathogenic variant: NCT02282345 [abstract and poster presented at 2017 ASCO Annual Meeting]. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(suppl): abstr TPS595.

## SỰ XÂM NHẬP LYMPHO BÀO TRONG MÔ U VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA UNG THƯ VÚ BỘ BA ÂM TÍNH

Nguyễn Thị Tuyền<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Tuấn<sup>2</sup>, Nguyễn Đình Quyết<sup>3</sup>,  
Võ Xuân Quế Ninh<sup>4</sup>, Đặng Thị Huệ<sup>1</sup>, Hồ Thị Nguyên Sa<sup>1</sup>,  
Đặng Thị Yên<sup>1</sup>, Hồ Thị Lan Nhi<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ xâm nhập lympho bào trong mô u và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học ung thư vú bộ ba âm tính.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 127 mẫu bệnh phẩm trên bệnh nhân nữ ung thư biểu mô vú được điều trị phẫu thuật cắt vú và có kết quả hóa mô miễn dịch bộ ba âm tính tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

**Kết quả:** Tỷ lệ nhóm không nổi trội TILs là 58,3%; nhóm nổi trội TILs chiếm 41,7%. Trong nhóm UTBM xâm nhập NST, tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs cao hơn so với tỷ lệ này ở nhóm các típ mô bệnh học khác (61,7% so với 25,0%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs có độ mô học là độ III chiếm 70,4% cao hơn tỷ lệ này ở nhóm có độ mô học II chiếm 37%. Sự khác

biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong các trường hợp không nổi trội TILs, tỷ lệ nhóm có số lượng hạch di căn  $> 3$  là 92,3%; cao hơn nhóm có di căn 1-3 hạch (72,4%) và nhóm không có di căn hạch là 48,2%. Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Sự xâm nhập lympho vào mô u ở nhóm không nổi trội chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm nổi trội. Có mối liên quan giữa TILs với típ mô bệnh học, độ mô học, số hạch di căn với  $p < 0,05$ .

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô vú bộ ba âm tính, xâm nhập lympho vào mô u.

### SUMMARY

#### TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES AND ITS ASSOCIATION WITH HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

**Objectives:** Tumor infiltrating lymphocytes and its association with histopathological characteristics of triple negative breast cancer.

**Materials and methods:** We performed a cross-sectional descriptive study of 127 specimens on female breast carcinoma patients treated with mastectomy and negative triplet immunohistochemistry at Danang Oncology Hospital.

**Results:** The percentage of non-dominant TILs was 58.3%; The dominant group TILs accounted for 41.7%. In the group of invasive carcinoma of no special type, the rate of non-dominant TILs was higher than this rate in the

<sup>1</sup>Trường Đại học Kỹ Thuật Y Dược Đà Nẵng

<sup>2</sup>Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh Viện Phụ Sản- Nhi Đà Nẵng

<sup>3</sup>Khoa Giải phẫu bệnh lý, Bệnh viện Phụ sản Trung Ương

<sup>4</sup>Khoa Sản tự nguyện, Bệnh viện Phụ Sản- Nhi Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tuyền  
SĐT: 0979525990

Email: nttuyen@dhktyduocdn.edu.vn

Ngày nhận bài: 08/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 24/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

group of other histopathological types (61.7% versus 25.0%). This difference is statistically significant with  $p < 0.05$ . The proportion of non-dominant TILs with histology grade III accounted for 70.4%, higher than this rate in the group with histology grade II accounting for 37%. This difference is statistically significant with  $p < 0.05$ . In cases of non-dominant TILs, the proportion of groups with the number of metastatic nodes  $> 3$  was 92.3%; higher than the group with 1-3 lymph node metastases (72.4%) and the group without lymph node metastasis was 48.2%. This relationship is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Lymphocyte infiltration into tumor tissue was higher in the non-dominant group than in the dominant group. There is a relationship between TILs and histopathological type, histological grade, number of metastatic nodes with  $p < 0.05$ .

**Keywords:** Triple negative breast cancer, Tumor infiltrating lymphocytes.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến ở phụ nữ, là một bệnh gây tử vong hàng đầu trong các ung thư. Theo số liệu của Globocan 2020 ước tính gần 2,26 triệu ca chẩn đoán mới, chiếm khoảng 11,7% tổng số bệnh lý ung thư trong đó có khoảng 684.996 ca tử vong [3]. Ung thư vú được chia làm nhiều típ khác nhau dựa vào đặc điểm mô bệnh học cùng với các phân nhóm được xác định bởi sự bộc lộ của thụ thể nội tiết và yếu tố phát triển biểu bì Her-2. Một trong những típ mô bệnh học được chú ý nhiều nhất là ung thư vú bộ ba âm tính (Triple-negative breast cancer-TNBC). TNBC được xác định bởi thụ thể nội tiết estrogen (ER), progesteron (PR), yếu tố phát triển biểu bì (HER2) âm tính,

chiếm khoảng 15-20% các loại ung thư vú [1].

Sự xâm nhập tế bào lympho vào mô u (TILs) đã được nghiên cứu như là một đặc tính quan trọng trong điều trị và tiên lượng của nhiều loại ung thư [1]. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy TILs có liên quan tới tỷ lệ sống không bệnh và tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân TNBC có hoặc không điều trị [4]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu để xác định tỷ lệ xâm nhập lympho bào trong mô u và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học ung thư vú bộ ba âm tính.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 127 mẫu bệnh phẩm trên bệnh nhân nữ ung thư biểu mô vú được điều trị phẫu thuật cắt vú và có kết quả hóa mô miễn dịch bộ ba âm tính tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 01/01/2018 đến 30/12/2020.

### 2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nữ có đặc điểm mô bệnh học khẳng định là ung thư biểu mô nguyên phát tại vú trên bệnh phẩm phẫu thuật vú và chưa được điều trị trước mổ.

- Không có ung thư nào khác trên cơ thể, không có bệnh mạn tính đang được điều trị.

- Có hồ sơ bệnh án cung cấp đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu. Có tiêu bản, khối nén đủ tiêu chuẩn nhuộm HE, HMMD.

- Bệnh nhân được khẳng định có thụ thể nội tiết ER, PR và HER2 đều âm tính trên mẫu bệnh phẩm mổ.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang để xác định tỷ lệ xâm nhập lympho bào trong mô u và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học ung thư vú bộ ba âm tính.

**2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu:**

Xử lý mô: Mô lấy ra được cố định trong formol 10%, chuyển, đúc trong paraffin, cắt và nhuộm tiêu bản theo phương pháp Hematoxylin – Eosin thường quy.

Đánh giá các đặc điểm mô bệnh học trên H.E: Típ mô bệnh học theo WHO 2012, độ mô học, di căn hạch, mức độ xâm nhập lympho vào mô đệm u.

**2.5. Đánh giá xâm nhập lympho vào mô u [9]**

Hội quốc tế về Xâm nhập lympho vào mô u đưa ra các khuyến cáo và hướng dẫn về đánh giá xâm nhập lympho vào mô u như sau:

- TILs được đánh giá trên tiêu bản nhuộm 2 màu HE thường quy
- Thường chọn độ phóng đại của kính là

\*200-400 để quan sát.

- Tất cả các tế bào một nhân đều được tính (tế bào lympho, tương bào). Không tính các tế bào bạch cầu đa nhân, tế bào hạt, đại thực bào, tế bào tua gai.

- TILs được đánh giá cho mô đệm, dưới dạng % mô đệm có xâm nhập, không phải là số tế bào xâm nhập.

- TILs được đánh giá trong ranh giới của u xâm lấn.

- Không đánh giá TILs ngoài ranh giới u, xung quanh DCIS và tiểu thùy bình thường.

- Không đánh giá TILs trong vùng u có các mảnh vụn, hoại tử, hyaline hóa, vùng đã sinh thiết trước đó.

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Tỷ lệ các nhóm TILs nổi trội và không nổi trội****Bảng 1. Tỷ lệ các nhóm TILs nổi trội và không nổi trội**

| Nhóm                | n          | %          |
|---------------------|------------|------------|
| Không nổi trội TILs | 74         | 58,3       |
| Nổi trội TILs       | 53         | 41,7       |
| <b>Tổng</b>         | <b>127</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Nhóm không nổi trội TILs tỷ lệ cao hơn với 74 trường hợp chiếm 58,3%. Nhóm nổi trội TILs có tỷ lệ thấp hơn với 53 trường hợp chiếm 41,7%.

**3.2. Sự liên quan giữa TILs và típ mô bệnh học****Bảng 3. Sự liên quan giữa TILs và típ mô bệnh học**

| Típ mô bệnh học          | Xâm nhập lympho vào mô u, n(%) |                  | p            |
|--------------------------|--------------------------------|------------------|--------------|
|                          | Không nổi trội TILs            | Nổi trội TILs    |              |
| UTBM xâm nhập NST        | 71 (61,7)                      | 44 (38,3)        | <b>0,014</b> |
| Các típ mô bệnh học khác | 3 (25,0)                       | 9 (75,0)         |              |
| <b>Tổng</b>              | <b>74 (58,3)</b>               | <b>53 (41,7)</b> |              |

**Nhận xét:** Trong nhóm UTBM xâm nhập NST, tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs cao hơn với 71 ca chiếm 61,7%. Tỷ lệ này ở nhóm các típ mô bệnh học khác là 3 ca chiếm tỷ lệ 25,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**3.3. Sự liên quan giữa TILs và độ mô học**

**Bảng 4. Sự liên quan giữa TILs và độ mô học**

| Độ mô học   | Xâm nhập lympho vào mô u, n(%) |                  | p            |
|-------------|--------------------------------|------------------|--------------|
|             | Không nổi trội TILs            | Nổi trội TILs    |              |
| Độ 2        | 17 (37)                        | 29 (63,0)        | <b>0,000</b> |
| Độ 3        | 57 (70,4)                      | 24 (29,6)        |              |
| <b>Tổng</b> | <b>74 (58,3)</b>               | <b>53 (41,7)</b> |              |

**Nhận xét:** Tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs có độ mô học là độ III cao hơn với 57 ca chiếm 70,4%; tỷ lệ này ở nhóm có độ mô học II chiếm 37%. Tỷ lệ các trường hợp nổi trội TILs có độ mô học II chiếm 63% cao hơn nhóm có độ mô học III là 29,6%. Sự

khác biệt về tỷ lệ các trường hợp nổi trội TILs và không nổi trội TILs trong các nhóm có độ mô học II và III có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.4. Sự liên quan giữa TILs và số hạch di căn

**Bảng 5. Sự liên quan giữa TILs và số hạch di căn**

| Số hạch di căn | Xâm nhập lympho vào mô u, n(%) |                  | p            |
|----------------|--------------------------------|------------------|--------------|
|                | Không nổi trội TILs            | Nổi trội TILs    |              |
| 0              | 41 (48,2)                      | 44 (51,8)        | <b>0,002</b> |
| 1 - 3          | 21 (72,4)                      | 8 (27,6)         |              |
| > 3            | 12 (92,3)                      | 1 (7,7)          |              |
| <b>Tổng</b>    | <b>74 (58,3)</b>               | <b>53 (41,7)</b> |              |

**Nhận xét:** Trong các trường hợp không nổi trội TILs, tỷ lệ nhóm có số lượng hạch di căn > 3 là 92,3%; cao hơn nhóm có di căn 1-3 hạch (72,4%) và nhóm không có di căn hạch là 48,2%. Trong nhóm nổi trội TILs, tỷ lệ nhóm không có di căn hạch là 51,8% cao hơn nhóm di căn 1-3 hạch và >3 hạch. Mỗi liên hệ này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Pruneri và cộng sự (2016) (18,4%), S. Loi và cộng sự (2014) (11,6%)[6],[8]. Nhưng lại thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Tùng Ngọc là 43,1%[7].

### 4.2. Sự liên quan giữa TILs và típmô bệnh học

Trong bảng 3, nhóm không nổi trội TILs, tỷ lệ UTBM xâm nhập NST cao hơn tỷ lệ các típmô bệnh học khác (61,7% so với 25,0%). Ở nhóm nổi trội TILs, tỷ lệ các típmô bệnh học khác lại cao hơn tỷ lệ UTBM xâm nhập NST (75,0% so với 38,3%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trong nghiên cứu của Nguyễn Tùng Ngọc, ở nhóm không nổi trội TILs, tỷ lệ UTBM xâm nhập NST cao hơn tỷ lệ các típmô bệnh học khác (58,2% so với 50,0%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )[7].

### 4.3. Sự liên quan giữa TILs và độ mô học

Trong nhóm độ mô học III, nhận thấy có

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Tỷ lệ các nhóm TILs nổi trội và không nổi trội

Các nhà nghiên cứu trên thế giới cũng nỗ lực đưa ra một điểm cut-off trong việc phân chia các trường hợp TILs thành hai nhóm nổi trội và không nổi trội. Trong đó xu hướng chủ yếu là lấy điểm cut-off 50%, có thể thấy điều này trong các nghiên cứu về sự xâm nhập lympho và mô u của Pruneri và cộng sự (2016) trên mẫu 647 bệnh nhân TNBC để khảo sát vai trò của TILs trong các trường hợp TNBC [8]; Tỷ lệ các ca nổi trội TILs của chúng tôi cao hơn trong các nghiên cứu của



70,4% các trường hợp không nổi trội TILs, trong nhóm độ mô học II tỷ lệ không nổi trội TILs là 37,0%. Sự cao hơn về tỷ lệ của nhóm nổi trội TILs ở độ mô học 2 so với độ mô học 3 lần lượt là 63,0% và 29,6%. Xu hướng không nổi trội TILs ở nhóm độ mô học 3 cao hơn độ mô học 2 cũng được quan sát thấy ở các nghiên cứu khác trên thế giới bao gồm Pruneri và cộng sự (2016)[8], Kurozumi và cộng sự (2019)[5].

#### 4.4. Sự liên quan giữa TILs và số hạch di căn

Kết quả nghiên cứu trong bảng 5, tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs chiếm tỷ lệ cao ở nhóm trên 3 hạch di căn (92,3%), tiếp đến là nhóm di căn 1-3 hạch (72,4%) và thấp nhất là nhóm không có di căn hạch (48,2%). Xu hướng này cũng có thể quan sát thấy trong nghiên cứu của Pruneri cùng cộng sự (2016), Nguyễn Tùng Ngọc (2019)[7],[8].

### V. KẾT LUẬN

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến ở phụ nữ, là một bệnh gây tử vong hàng đầu trong các ung thư. Một trong những tí mô bệnh học được chú ý nhiều nhất là ung thư vú bộ ba âm tính. Sự xâm nhập tế bào lympho vào mô u (TILs) đã được nghiên cứu như là một đặc tính quan trọng trong điều trị và tiên lượng của nhiều loại ung thư. Tỷ lệ nhóm không nổi trội TILs là 58,3%; nhóm nổi trội TILs chiếm 41,7%. Trong nhóm UTBM xâm nhập NST, tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs cao hơn so với tỷ lệ này ở nhóm các tí mô bệnh học khác (61,7% so với 25,0%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs có độ mô học là độ III chiếm 70,4% cao hơn tỷ lệ này ở nhóm có độ mô học II chiếm 37%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong các trường hợp không nổi trội TILs, tỷ lệ nhóm có số lượng hạch di căn  $> 3$  là 92,3%; cao hơn nhóm có di căn 1-3 hạch (72,4%) và nhóm

không có di căn hạch là 48,2%. Mối liên hệ này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tùng Ngọc (2019), Nghiên cứu đặc điểm lympho bào xâm nhập u và đối chiếu với mô bệnh học của ung thư vú bộ ba âm tính, Đại học Y Hà Nội, Luận văn thạc sỹ Y học.
2. Chacón.R. D và M. V. Costanzo (2010), Triple-negative breast cancer, Breast Cancer Res, 12 (2), 3.
3. Criscitiello.C, H. A. Azim, Jr., P. C. Schouten và các cộng sự. (2012), Understanding the biology of triple-negative breast cancer, Ann Oncol, 23 (6), 3-8.
4. GLOBOCAN (2020), <https://gco.iarc.fr/>.
5. García-Tejido.P, M. L. Cabal, I. P. Fernández và các cộng sự. (2016), Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting, Clin Med Insights Oncol, 10(Suppl 1), 31-9.
6. Kurozumi. S, H. Matsumoto, M. Kurosumi và các cộng sự. (2019), Prognostic significance of tumour-infiltrating lymphocytes for oestrogen receptor-negative breast cancer without lymph node metastasis, Oncol Lett, 17(3), 2647-2656.
7. Loi.S, Michiels. S, R. Salgado và các cộng sự. (2014), Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial, Ann Oncol, 25(8), 1544-50.
8. Pruneri. G, Gray. K. P, Vingiani. A và các cộng sự. (2016), Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG pha
9. Salgado. R, Denkert. C, Demaria. S và các cộng sự. (2015), The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014, Ann Oncol, 26(2), 259-71

## HÌNH ẢNH TẾ BÀO HỌC TRONG CHẨN ĐOÁN U MỠ VÀNG LỚN DẠNG GÂN VÀ DẠNG CỤC: THÔNG BÁO 1 TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VẤN

Trần Hòa<sup>1</sup>, Trương Đức Anh<sup>2</sup>, Lê Thị Tâm<sup>2</sup>,  
Lê Viết Mẫn<sup>2</sup>, Hoàng Thanh Trung<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

U mỡ vàng (u vàng) là một tổn thương được biểu hiện của một tình trạng rối loạn lipid máu, một sự đáp ứng của cơ thể đối với sự tích tụ quá mức các tinh thể cholesterol ngoại bào, thể hiện hình ảnh của một phản ứng mô bào xảy ra ở da và mô dưới da, ở các mô mềm sâu như gân, dây chằng, bao hoạt dịch, xương và các cơ quan nội tạng. U mỡ vàng dạng gân và dạng cục có kích thước lớn cùng trên một bệnh nhân là một trường hợp hiếm gặp. Chúng tôi thông báo một trường hợp u mỡ vàng lớn dạng gân và dạng cục và hồi cứu y văn nhằm mục đích rút kinh nghiệm cho việc nhận định hình thái tế bào học được thể hiện ở u mỡ vàng. Bệnh nhân nam 48 tuổi xuất hiện một tổn thương xuất phát từ bao gân ngón 1 mu bàn chân phải và ngực phải, kích thước 10 x 7 cm và 5 x 3 cm, không đau, mật độ chắc, tiến triển chậm. Bệnh nhân có tình trạng tăng lipid máu. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hình ảnh của tế bào bọt, tế bào khổng lồ, tế bào khổng lồ Touton, ít tế bào viêm. Kết quả mô bệnh học là u mỡ vàng thể gân và thể cục.

Tế bào bọt (đôi khi được gọi là tế bào mỡ vàng) có một nhân với bào tương có hốc với kích

thước vừa phải. Tế bào khổng lồ Touton đặc trưng trong u mỡ vàng thể hiện với hình ảnh tế bào kích thước lớn có nhiều nhân nằm gần trung tâm xếp co cụm (có dạng vòng hoặc giả hoa hồng) quanh một ổ hoặc đảo bào tương không bọt và bao quanh nó là bào tương có bọt. Ở những tổn thương lâu ngày, tổ chức xơ, các bó sợi tạo keo có thể hiện diện thay thế một phần tế bào bọt. U mỡ vàng dạng gân và dạng cục có thể gây nên những thách thức và khó khăn cho chẩn đoán tế bào học với nhiều nguyên nhân như hiếm gặp, thiếu kinh nghiệm, sự thay đổi hình ảnh tổn thương. Sự kết hợp lâm sàng và các xét nghiệm sinh hóa là một hỗ trợ quan trọng trong chẩn đoán tế bào học u mỡ vàng

### SUMMARY

#### CYTOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF THE LARGE TENDINOUS AND TUBEROUS XANTHOMAS: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Xanthomas are lesion present in lipoprotein metabolism disorder which are a reactive histiocytic proliferation in response to altered lipid level. These develop usually in skin, subcutis but may also develop in deep soft tissue as tendon, ligaments, synovium, periosteum. Tendinous and Tuberous Xanthomas co-existence of both form of atypical large sized Xanthomas in same patient are rare. Herein, we present a case Tendinous and Tuberous Xanthomas diagnosed on FNAC. This case is

<sup>1</sup>Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện C Đà Nẵng

<sup>2</sup>Khoa Xét nghiệm- Bệnh viện Gia đình Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Hòa

SĐT: 0905325858

Email: tranhoadok@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 24/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

being reported to emphasize the challenge faced while on FNAC, also of the previous reports have not mentioned the role of cytology in diagnosing these lesions.

A 48 years old male presented with large masses in his right feet and right chest which were circumscribed on the extension tendon sheet of the first toe of right feet. The swellings measured 10 x 7cm and 5 x 3cm in dimensions, painless, firm, non-tendon slowly growing. The patient's lipid profile showed hypercholesterolemia. FNA had appearance with foamy histocytes, giant cells, Touton giant cells, few inflammatory cells. Histological analysis of the surgical specimens confirmed diagnosis of Tendinous and Tuberous Xanthomas. Xanthomas cells or foamy histocytes usually have only one nucleus, although they have several. In Touton giant cells (multinucleated Xanthomas cells) – specific cytological features of the Xanthomas – either the nucleuses are irregularly distributed as in foreign body giant cells or lie near the center of the cell grouped around a small island of non-foamy cytoplasm and are surrounded by foamy cytoplasm. In older lesions, fibroblasts appear, ultimately collagen bundles replace many of the foamy cells.

Tendinous and Tuberous Xanthomas may present as a diagnostic challenge on FNAC due to several reasons such as low yield, lack of experience. Clinical and laboratory data are important in differential diagnosis of Xanthoma. FNA can be a useful tool for the diagnosis of Xanthoma.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U mỡ vàng (u vàng) là bệnh lý có liên quan đến sự rối loạn chuyển hóa lipid toàn thân hay tại chỗ. Tổn thương có những biến đổi khá đa dạng về lâm sàng với các hình ảnh khác nhau thể hiện trên da, mô dưới da, gân,

bao hoạt dịch hoặc ở các cơ quan nội tạng như dạ dày, túi mật, bàng quang,... với những biểu hiện phát ban sần, nốt, sùi... Về mặt giải phẫu bệnh, tổn thương được xếp vào nhóm tiến triển mô bào xơ lạnh tính của mô mềm. U mỡ vàng dạng cục và u mỡ vàng dạng gân phối hợp thể hiện trên một bệnh nhân là biểu hiện hiếm gặp. Tháng 6/2022 tại Bệnh viện đa khoa Gia Đình Đà Nẵng, chúng tôi đã ghi nhận được một trường hợp u mỡ vàng lớn dạng gân và dạng cục được điều trị ngoại khoa, có đánh giá tế bào học trước mổ và được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Với sự hiếm gặp của tổn thương cùng với sự thiếu kinh nghiệm nên gặp một số khó khăn và thách thức trong chẩn đoán FNAC. Chúng tôi thông báo trường hợp này và hồi cứu y văn nhằm mục đích rút kinh nghiệm về nhận định hình thái tế bào học trong tổn thương u mỡ vàng thể gân và thể cục để có được một kết quả tốt hơn trong tương lai.

## II. TÓM TẮT CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân: D.B.D; 43 tuổi; nam. Địa chỉ: Cẩm lệ Đà Nẵng. PID: 752992. Vào viện ngày 17/6/2022. Bệnh nhân có khối u ở mu bàn chân P và ngực P hơn một năm. Bệnh nhân cao 169 cm, cân nặng 70,5 kg. Ở ngón 1 mu bàn chân P có khối U kích thước 10 x 8 cm, chắc, không đau, di động kém, bề mặt da hơi căng, có màu đỏ nhạt hơi vàng, vùng da xung quanh trong giới hạn bình thường. Khối u ở vùng ngực P cách dưới núm vú 2 cm, kích thước 3x2 cm khu trú ở mô dưới da, tính chất tương tự như u ở chân.

Các xét nghiệm về acid uric, đường trong máu, nước tiểu, huyết đồ, chức năng gan thận trong giới hạn bình thường. Nồng độ cholesterol máu: 6,4 mmol/l, LDL máu: 4,59 mmol/l và triglyceride 2,3mmol/l (được chỉ định sau khi có kết quả mô bệnh học).

X.quang xương bàn chân P tổn thương mô mềm, không thấy tổn thương xương

Kết quả chọc hút tế bào kim nhỏ (SID: 1166791) nhuộm Giemsa, cả hai vị trí u có chung hình ảnh tế bào học: một số tế bào khổng lồ, bào tương sáng mờ, có nhiều nhân sắp xếp không đều, rời rạc, hoặc co cụm khối tròn không đều có khoảng trống sậm màu bên trong, khu trú gần trung tâm, có khi lệch tâm. Các tế bào co cụm thành ổ nhỏ hoặc rời rạc, xen lẫn một số khá nhiều tế bào dạng bọt, mô bào, ít tế bào limpho, bạch cầu, ít mảnh vụn liên kết trên một nền chảy máu. Hình ảnh tế bào có thay đổi từ vị trí này đến vị trí khác trên cùng một tiêu bản hoặc trên nhiều tiêu bản.

Trong phẫu thuật ghi nhận: U ở bàn chân khu trú ở vị trí khớp bàn ngón 1 của bàn chân P, xuất phát từ gân duỗi ngón 1, bọc quanh khớp bàn ngón, U vùng ngực xuất phát từ khe gian sườn 5, 6 sát góc ức sườn, u nằm trong cơ ngực lớn.

Kết quả mô bệnh học (tiêu bản H22-2048 và 2055): Nhiều tế bào bọt tăng sản mạnh co cụm thành đám, ổ hoặc bè lan tỏa khắp vi trường, một số tế bào khổng lồ dạng Touton điển hình hoặc không điển hình đứng rời rạc, xen lẫn một số mô bào, tế bào viêm đơn nhân, ít mạch máu xung huyết, ít mảnh vụn sợi tạo keo, một số tế bào xơ co cụm. Không thấy biểu hiện ác tính.

Với lâm sàng, xét nghiệm và trên kết quả giải phẫu bệnh cho thấy tổn thương phù hợp với u mỡ vàng thể gân và thể cục.

### III. BÀN LUẬN

Theo y văn cũng như trong các nghiên cứu gần nhất đều thống nhất và đồng thuận u mỡ vàng là dạng tổn thương có liên quan đến rối loạn chuyển hóa lipid toàn thân hay tại chỗ, không được xem là khối u thật sự mà là

một phản ứng tiến triển của mô bào trong việc đáp ứng của cơ thể trước sự thay đổi của các thành phần lipid huyết tương. Tổn thương là hệ lụy của việc tụ tập các mô bào ăn lipid phát triển ở da, mô dưới da, gân, bao hoạt dịch và các cơ quan nội tạng khác [1],[2],[3].

- **Tùy theo đặc điểm sinh hóa và lâm sàng U được phân loại thành các phân nhóm để áp dụng trong thực hành lâm sàng, theo Ales zak [4]:**

+ U mỡ vàng có nồng độ lipid máu trong giới hạn bình thường (Normolipidemie Xanthomas: NX) thường thể hiện những mảng tổn thương lan tỏa ở da

+ U mỡ vàng có nồng độ lipid máu cao (Hyperlipidemie Xanthomas: HX) tổn thương đa dạng thường là thể cục, thường có ảnh hưởng lên da hoặc gân và khớp.

+ U hạt mỡ vàng hoại tử sinh học (Necrobiotic Xanthogranuloma: NXG) cũng hiện nhiều ổ ở da, có khuynh hướng viêm loét

- **Về lâm sàng, u mỡ vàng được phân loại như sau:**

+ U mỡ vàng dạng nốt nhú (papulonodular xanthomas):

1/Xanthoma eruptivum

2/Xanthoma tuberosum

3/Xanthoma tendineum

4/ Xanthoma articulare

+ U mỡ vàng dạng phẳng (plane xanthomas)

1/Xanthoma diffusum planum

2/Xanthoma intertriginosum

3/Xanthoma striatum palmare

4/Xanthoma disseminatum

5/Xanthelasma palpebrarum

U mỡ vàng xuất hiện sau khi thành phần lipid trong máu tăng cao, các thành phần lipoprotein thoát mạch từ các mao mạch của

lớp bì và tiếp theo đó được thực bào bởi mô bào hoặc đại thực bào dẫn đến sự hình thành của u mỡ vàng [5], [6], [7]. Sự khiếm khuyết các thụ thể LDL dẫn đến sự tích tụ tinh thể cholesterol ở gân và mô dưới da [13].

Những sang chấn cơ học tương tự như các ảnh hưởng của tổn thương do nhiệt ở mức độ vừa đã tác động lên da làm tăng tính thấm mao mạch quanh khu vực chịu sang chấn, điều này đã làm tích tụ LDL khởi phát một phản ứng thực bào của mô bào ăn mỡ [8].

Lipid trong tổn thương u mỡ vàng đều có nguồn gốc từ máu, các thành phần lipoprotein huyết tương từ mạch máu thoát ra và được thực bào ở mô mềm. Các lipoprotein đã được mô bào tiêu hóa và giáng hóa thành lipid và thành phần lipid được phóng thích ra ngoại bào. Mặc dù u mỡ vàng có thể tìm thấy bất kỳ ở vị trí nào của mô mềm, tuy nhiên sự kích thích tại chỗ có liên quan đến tính thấm thành mạch như các tác nhân trong phản ứng viêm gây tăng tính thấm như histamine có thể thúc đẩy sự hình thành nên u mỡ vàng. Các chấn thương hoặc tổn thương nhỏ làm phóng thích histamine nhiều hơn tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành u mỡ vàng [3]. U mỡ vàng thể cục thường khu trú ở lớp bì, mô dưới da vùng chịu áp lực ở vùng da bao phủ quanh các khớp như sau khuỷu tay, gối, khớp bàn tay, bàn chân, u đầu xương cánh tay, cổ chân, bàn chân và mông [3],[4],[9], kích thước thay đổi từ 3 mm đến vài cm [4]. Ngoài ra, tổn thương còn nằm theo trục dài của đường Langer trên da [9].

U mỡ vàng thể gân tổn thương lại thâm nhiễm lan tỏa, phát triển ở các gân, thường khu trú đa ổ ở các gân duỗi, gân dính kèm (attachment), dây chằng, gân, dây chằng xương bánh chè, màng xương, ít gặp hơn ở gân cơ tam đầu và gân duỗi ngón chân. Vị trí

hay gặp nhất là gân Achilles, gân mu bàn tay và ngón tay cũng như vùng khuỷu, đầu gối và gót chân [4],[7],[12]; ngoài ra u cũng thường khu trú ở 1/3 đầu xa gân Achilles [7]. U cũng thường tiến triển ở dưới màng xương của lõi củ xương chày nơi gân xương bánh chè bám vào [4]. Tổn thương dính chặt vào gân không dính vào da [1].

Sự dày lên của gân Achilles có thể được ghi nhận và định lượng được bằng chẩn đoán hình ảnh ngay trước khi phát triển thành u [4].

Một điều cần lưu ý đối với u mỡ vàng thể gân là đôi khi còn có những biểu hiện lâm sàng liên quan đến tổn thương thần kinh.

U mỡ vàng thể gân và thể cục thường có biểu hiện lâm sàng tương tự nhau chỉ phân biệt khi xác định được vị trí tổn thương xuất phát từ gân hay từ mô mềm dưới da, thường thể hiện tổn thương rời rạc, riêng biệt, đơn độc hoặc đa ổ, có khi nhiều nốt tròn hoặc bầu dục lan tỏa nhưng không hợp nhất, hoặc mảng lớn, không đau, tiến triển chậm trừ phi u lớn gây chèn ép và làm hạn chế cử động khớp, mật độ chắc, có thể di động được bao phủ dưới lớp da bình thường [3],[4],[5],[9],[10]. Tổn thương còn thể hiện nhiều thùy, da trên u có thể căng bóng, trơn láng, vùng da xung quanh bình thường, không tăng nhiệt [7], kích thước u có thể thay đổi có thể lớn đến vài cm, u lớn nhất đạt đến 20cm đã được ghi nhận [1]. Về màu sắc có sự biến đổi theo kích thước ở những nốt nhỏ có màu vàng nhạt, nốt lớn có thể có màu hồng nhạt, vàng nâu, hoa cà, nâu đỏ, đỏ cam [7],[10],[11]. Việc phân loại thể gân hay thể cục phải dựa trên cơ sở của việc đánh giá sau phẫu thuật hoặc trên biểu hiện của MRI.

Bệnh nhân chúng tôi có những biểu hiện lâm sàng như ghi nhận của y văn.

U mỡ vàng thể gân và thể cục được xem là biểu hiện hiếm gặp nhất là khi chúng cùng thể hiện trên một bệnh nhân [5],[6],[8].

Sự xuất hiện tổn thương làm biến đổi cấu trúc giải phẫu của da và mô dưới da của u mỡ vàng thể gân hay thể cục và kích thước có đường kính vài cm rất dễ dàng làm cho lâm sàng nghĩ đến bệnh cảnh ung bướu, can thiệp ngoại khoa được xem là phương thức điều trị được lựa chọn đầu tiên [9]. Đây là dấu chứng đầu tiên để bệnh nhân đến bệnh viện. Bệnh nhân chúng tôi cũng không nằm ngoài xu hướng đó. U mỡ vàng dạng cục, dạng gân có khả năng nhầm lẫn cao với các bệnh lý khác như u mỡ, u xơ, viêm gân dạng nốt, nốt thấp hoặc vôi hóa da (calcinosis cutis)[12]

Theo Y văn, u mỡ vàng luôn có một mối quan hệ với rối loạn nồng độ lipide, có liên quan đến di truyền hay mắc phải, có thể là nguyên phát hay thứ phát sau những rối loạn về chuyển hóa lipide, cho nên việc đánh giá tình trạng lipid máu luôn được đặt ra trong quá trình thăm khám bệnh nhân và ở bệnh nhân chúng tôi cũng đã ghi nhận lipid máu cao.

U mỡ vàng có thể xem như là một yếu tố để đánh giá nguy cơ cho bệnh lý rối loạn chuyển hóa và tim mạch. U mỡ vàng thể gân luôn có liên quan đến quá trình tăng lipid máu và nguy cơ bị bệnh tim mạch tăng 300% [4],[13] làm gia tăng nguy cơ các biến cố tim mạch lên 3,2 lần so với một người bình thường, có thể là một nguyên nhân gây đau nếu như nó khu trú tại gân Achilles đôi khi tổn thương có thể gây đứt gân tự nhiên.

Tuy nhiên vẫn có những bệnh nhân bị u mỡ vàng nhưng lại không có tình trạng tăng lipid máu cũng đã được thông báo [7],[12],[14],[15],[16]. Trong những trường hợp này bệnh nhân lại có những mối liên

quan đến các bệnh lý nội khoa khác như xơ gan ứ mật nguyên phát, suy giáp, đái đường, u thận loại Hypernephoman [8],[14]. Nhưng quan trọng hơn cả, u mỡ vàng với tình trạng lipide máu bình thường lại có một mối tương quan mạnh mẽ với những rối loạn về sự tăng sinh hệ lympho liên võng, rối loạn về miễn dịch; vấn đề này đã được Altman và Wintokelmanm thông báo lần đầu tiên vào năm 1962, sau 4 năm theo dõi bệnh nhân [10]. Bệnh lý đa u tủy xương, các dạng bệnh bạch cầu và các bệnh lý về IgG đơn dòng, u lympho, hội chứng Sezary, bệnh Castleman, gia tăng nguy cơ tiến triển các rối loạn lympho ác tính đã được cảnh báo [4],[15],[16]. Sau 9 năm theo dõi cho thấy có đến 3/8 trường hợp chiếm 38% bệnh nhân u mỡ vàng không có tăng lipid máu đã có những rối loạn về bệnh lý IgG và tạo máu, những bệnh nhân này đều có hình ảnh tổn thương u mỡ vàng thể hiện ở thân mình và ở chi - được xem như là một trong những yếu tố cảnh báo cho những rối loạn hệ thống trong dự hậu bệnh nhân [16].

Hình ảnh những ổ hoại tử sinh học có mặt trong u mỡ vàng được xem là một sự kiện có liên quan đến tình trạng rối loạn paraprotein máu, bệnh lý IgG đơn dòng và tăng sinh lympho ác tính [4],[16], chỉ có một số rất ít u mỡ vàng không có tăng lipid máu vô căn, không có mối liên quan nào đến tình trạng rối loạn paraprotein máu hoặc các bệnh lý hệ thống khác và không tìm thấy một rối loạn tiềm ẩn nào trên bệnh nhân trong thời gian theo dõi [16].

Các dữ liệu về dịch tễ chưa được ghi nhận đầy đủ, hầu hết là tản mạn và rời rạc chủ yếu là những thông báo lâm sàng chưa có một sự đánh giá thống kê phù hợp, có sự thay đổi trong báo cáo với nhau. Về mặt số liệu ghi nhận có trên 95% u mỡ vàng thuộc

nhóm Xanthosma palpebrearum, tỉ lệ mắc từ 0.3-1.1%, nữ nhiều hơn nam, chủ yếu là trên >50 tuổi, 4,4% trường hợp Xanthosma được tìm thấy trong quần thể, 10% bệnh nhân có tăng lipid máu đơn độc có u mỡ vàng. Ở bệnh nhân có tăng lipid máu hoặc cholesterol máu có 20-50% bị u mỡ vàng thể gân trong đó 68% tìm thấy ở gân Achilles, 10-15% có u mỡ vàng dạng cục, 8,5% có u mỡ vàng phát ban và 3% u mỡ vàng dạng Striatum [4],[5],[8].

Đối với u mỡ vàng thể gân và thể cục, tuổi mắc bệnh dao động từ 8 tháng đến 85 tuổi, 60% khởi bệnh trên 25 tuổi hay gặp ở nam [10]. Trong khi đó một thông báo khác lại cho thấy tổn thương hay gặp ở lứa tuổi trên 30 tuổi, nữ lại nhiều hơn nam với tỉ lệ 4:3 [7] hoặc nữ lại nhiều gấp đôi nam [4].

Tuy nhiên qua tổng hợp 20 thông báo về 28 trường hợp u mỡ vàng. Chúng tôi nhận thấy nam nhiều hơn nữ 18 nam/10 nữ, khoảng 1.8:1, lứa tuổi mắc bệnh ở nam có xu hướng trên 40 tuổi: 10/18 bệnh nhân #56%. Trong khi đó ở nữ 8/10 bệnh nhân dưới 30 tuổi #80% có ghi nhận u mỡ vàng. Vì thế, một nghiên cứu sâu rộng về u mỡ vàng cần được tiến hành trong tương

Về hình ảnh mô bệnh học: Các y văn đều có chung một nhận định với bất kỳ hình thái lâm sàng và đại thể đa dạng khác nhau nhưng về vi thể u mỡ vàng là kết quả của việc tích tụ mô bào bị lipid hóa được thể hiện dưới hình ảnh tế bào bọt (foamy cell) - nó có hình tròn hoặc bầu dục, có nhân đồng, nhỏ ở trung tâm, với mảnh cắt parafin chất lipid được loại bỏ làm cho bào tương sáng, có hốc có mạng lưới hạt mịn, kèm theo thường có tế bào khổng lồ nhiều nhân dạng Touton - cũng một dạng tế bào khổng lồ lipid hóa (lipidized giant cell), có nhiều nhân xếp thành vòng tròn dạng vòng hoa ở trung

tâm tế bào (Karl Touton mô tả lần đầu tiên vào năm 1885); bên cạnh đó còn có sự co cụm một số tinh thể cholesterol ngoại bào, có dạng ngón tay bị bao quanh là tế bào khổng lồ [1],[3],[11],[14].

Ở giai đoạn sớm, tổn thương có nhiều mô bào không bọt cùng với các tế bào viêm đơn nhân khác, ở giai đoạn muộn có thể kèm theo sự thay thành phần mô xơ nhiều hơn và lan tỏa [1],[10],[14].

Trong trường hợp u mỡ vàng dạng gân, dạng cục thường có mặt một số lượng lớn tế bào bọt xếp thành dải hoặc thành khối chiếm ưu thế so với các tế bào khác [11].

CD 68 được xem được xem là dấu ấn miễn dịch đặc hiệu cho: đại thực bào đơn nhân (monocytes), mô bào, tế bào khổng lồ, tế bào kuffer, hủy cốt bào cho nên các mô bào bọt trong u mỡ vàng dương tính mạnh với CD 68 [5].

Mặt cắt u có màu sắc thay đổi là do tùy thuộc vào thành phần lipide, chảy máu, mô xơ tiến triển trong u và có sự thay đổi từ vị trí này sang vị trí khác thể hiện sự không đồng nhất của tổn thương, do vậy khi tiến hành sinh thiết hoặc pha mẫu cần phải đạt đủ kích thước, đủ thành phần để thuận lợi cho chẩn đoán cũng như phân biệt với các bệnh lý khác [1].

Hình ảnh tế bào bọt còn thấy trong các tổn thương khác, cho nên U mỡ vàng thể gân, thể cục cần có những chẩn đoán phân biệt sau:

- U mỡ vàng ở giai đoạn sớm có biểu hiện các thành phần mô bào hình thoi khá đa dạng, hoặc mô bào không bọt với u sợi bì có hình ảnh lipid hóa: Sự khác biệt về tính chất của mô bào bọt và sự tạo keo hóa lại không nổi bật trong u sợi bì trong khi đó u sợi bì lại nổi trội các thành phần xơ non cũng như sự có mặt các mảnh vụn hemosiderine [3],[11].

- Nevoxanthoendotheliomas hay còn gọi Juvenile xanthogranulomas lại có tỷ lệ cao mô bào không bị lipide hóa so với u mỡ vàng kèm theo với hình ảnh đặc trưng của tế bào khổng lồ wreath và một phản ứng viêm có bạch cầu ái toan.

- Với mặt cắt parafine, các naevus balloon có thể trông giống như xanthomas, tuy nhiên các tế bào này lại không có chứa lipide.

- U vỏ bao thần kinh dạng tế bào hạt (granular cell schwannoma), tế bào u này cũng giống như tế bào bọt nhưng ở độ phóng đại lớn, có thể thấy các hạt trong bào tương nhiều hơn, không mịn so với bào tương của tế bào bọt, thương dương tính với PAS [11].

Bên cạnh đó, u mỡ vàng thể gân, thể cục cũng cần phải phân biệt với u tế bào khổng lồ bao gân, viêm bao hoạt dịch sắc tố dạng nốt, các loại sarcoma có biến đổi mỡ vàng [1]; trong trường hợp u tế bào khổng lồ bao gân có mặt các tế bào khổng lồ dạng hủy cốt bào, hemosiderine, các tế bào đệm đơn nhân, không có tế bào bọt; trong trường hợp sarcoma luôn có sự biến đổi hình thái tế bào như nhân chia bất thường, nhân đa dạng, tăng tính bắt màu [13].

Sự phối hợp lâm sàng và các xét nghiệm hóa sinh vẫn là yếu tố quan trọng trong chẩn đoán phân biệt u mỡ vàng thể gân hay thể cục với các tổn thương khác [11].

Về hình ảnh tế bào học của u mỡ vàng: rất ít được y văn đề cập, các ghi nhận và mô tả thường ngắn gọn, đơn giản, ít thông tin về chi tiết của hình thái tế bào, có sự thay đổi giữa các nghiên cứu được công bố.

Một số nghiên cứu cho thấy, phiên đồ thể hiện mật độ tế bào vừa phải hoặc có khi thưa thớt nổi bật là mô bào bọt đứng rời rạc, rải rác, xen lẫn một số tế bào khổng lồ và tinh thể cholesterol, ít tế bào xơ co cụm thành ổ

nhỏ trên một nền chảy máu [14],[2],[3]. Đôi khi còn thấy một vài tế bào trung mô lành tính [3].

Thông báo khác lại cho thấy mật độ tế bào cao, quần thể mô bào đơn điệu, gắn kết lỏng lẻo như một hình ảnh tản mạn. Các mô bào có kích thước từ trung bình đến lớn với bào tương nhiều không bào nhỏ mịn, có bọt trong bào tương, nhân tròn hoặc bầu dục, nhiễm sắc thể phân tán, các tế bào khổng lồ vừa phải, có hình ảnh tế bào Touton, rải rác các lympho bào và thường gặp vài bạch cầu đa nhân trên một nền chảy máu, đôi khi thấy bạch cầu ưa acid, tính đa dạng vừa phải, thỉnh thoảng có gặp nhân chia, hình ảnh sợi tạo keo cần được lưu ý và không thấy các tế bào thoái [2]. Ngoài ra hình ảnh tế bào học cũng thay đổi theo thời gian tiến triển bệnh, trong giai đoạn sớm có nhiều lympho bào, bạch cầu ưa acid, ở giai đoạn muộn kéo dài thường thấy tế bào bọt, đại thực bào, tế bào Touton và kèm theo lympho bào, tương bào, hồng cầu [10].

Chúng tôi thấy rằng đánh giá hình ảnh thể hiện trên tiêu bản thật sự gặp khó khăn về tính đa dạng các tổn thương, ngoài sự tương đồng với hình ảnh tế bào được các tác giả khác mô tả về mô bào bọt cũng như các tế bào viêm khác, chúng tôi thấy rằng những tế bào Touton là một tế bào khổng lồ nhiều nhân nhưng sự sắp xếp nhân không có hình ảnh điển hình như trên tiêu bản mô bệnh học, nhân cũng sắp xếp khu trú theo một vòng tròn nhưng khó nhận rõ, hơi co cụm dạng hình hoa hồng không điển hình, có lòng hẹp với bào tương sáng mờ, hơi thô ráp ít mịn, nhiều khi bào tương bị thoái hóa, vỡ vụn, các tế bào khổng lồ khác lại có nhân sắp xếp lộn xộn hơn, bào tương vẫn có bắt màu ít nhiều. Các tế bào Touton được ghi nhận có sự biến đổi về hình thái hoặc nó có hình ảnh nhân



phân bố không đều giống như các tế bào khổng lồ dị vật hoặc nó nằm gần trung tâm tạo nhóm quanh các đảo nhỏ có bào tương không có bọt ở giữa và bào tương xung quanh phía ngoài vành nhân lại có bọt. Việc đánh giá và ghi nhận tế bào Touton cần cẩn thận và phụ thuộc vào chất lượng tiêu bản tế bào học.

Các tế bào có bào tương sáng, thô ráp nên dễ nhầm với tế bào tuyến bã trong các tổn thương của tuyến bã tuy nhiên trong trường hợp này các tế bào tuyến bã có kích thước vừa phải, hay đứng co cụm thành ổ nhỏ có sự liên kết giữa các tế bào với nhau.

Hình ảnh tế bào cũng có mối tương đồng với hình thái mô bệnh học, lúc ở giai đoạn sớm thì có sự pha trộn giữa mô bào không bọt, lympho bào, mô bào thông thường, bạch cầu, ở giai đoạn muộn lại có nhiều tế bào bọt, bộ sợi tạo keo. Hình ảnh tế bào cũng có những biến đổi phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh cho nên sự phối hợp lâm sàng sẽ giúp cho việc chẩn đoán được thuận lợi.

Bên cạnh đó trong u mỡ vàng hình ảnh tổn thương có sự thay đổi từ vị trí này đến vị trí khác, có sự khác biệt giữa ngoại vi và trung tâm nên trong những trường hợp u mỡ vàng có kích thước lớn cần thực hiện chọc hút tế bào kim nhỏ ở nhiều vị trí để tăng xác suất bắt gặp nhiều quần thể tế bào hơn, thuận lợi cho chẩn đoán phân biệt với các tổn thương khác.

Các chẩn đoán phân biệt về tế bào học của u mỡ vàng thể gân và thể cục với các bệnh lý khác bao gồm: U tế bào khổng lồ bao gân, viêm bao hoạt dịch do nốt, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ mô bào và các nhóm sarcoma có biến đổi mỡ vàng [17],[8], tất cả đều dựa trên hình ảnh, số lượng của mô bào bọt để loại trừ. Tuy nhiên chẩn đoán phân biệt u mỡ vàng với u xơ mô bào nhất là trong giai đoạn

sớm của bệnh lại được nhấn mạnh và được xem xét trước tiên trong chẩn đoán tế bào học [3]. Sự nhầm lẫn này đã xảy ra trong ca bệnh của chúng tôi. Hình ảnh tinh thể cholesterol trong chẩn đoán tế bào học có nét tương đồng với hình thể cholesterol trong nước tiểu [8].

Nếu có thể được nên làm thêm các xét nghiệm về tình trạng lipid máu để hỗ trợ cho chẩn đoán [4],[14],[17],[3]. Sự kết hợp lâm sàng, hoá sinh và hình ảnh tế bào học là điều quan trọng để có được một chẩn đoán u mỡ vàng chính xác, giúp cho lâm sàng có được hướng điều trị phù hợp.

#### IV. KẾT LUẬN

U mỡ vàng có kích thước lớn dạng gân và dạng cục cùng trên một bệnh nhân nam 48 tuổi là một trường hợp hiếm gặp đã được ghi nhận tại Bệnh viện Đa Khoa Gia Đình. Đây là một bệnh lý giả u có mối liên quan đến sự rối loạn chuyển hóa lipid, làm thể hiện những khối tổn thương không đau, tiến triển chậm, chắc, khu trú ở những vị trí chịu áp lực và chịu sang chấn cơ học kéo dài. Hình ảnh tế bào học nổi bật là những mô bào ăn mỡ có dạng bọt bào, tế bào khổng lồ touton.

Trong quá trình tiếp cận bệnh nhân do không có kinh nghiệm về lâm sàng và giải phẫu bệnh nên đã có một vài thách thức và khó khăn nhỏ trong chẩn đoán tế bào học. Tuy nhiên, chọc hút tế bào kim nhỏ vẫn là phương pháp thích hợp nên được lựa chọn trong chẩn đoán u mỡ vàng. Và khi có được sự phối hợp giữa lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa và hình ảnh tế bào học sẽ mang lại một chẩn đoán đáng tin cậy, giúp cho lâm sàng lựa chọn, phương thức điều trị thích hợp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **John R. Goldblum, Andrew L. Folpe, S. W. Weiss** (2020), Benign histiocytic tumor. In: John R. Goldblum, Andrew L. Folpe, S. W. Weiss (eds), *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumor*, 7<sup>th</sup> edition. P: 405-408, Elsevier, Canada.
2. **Seema Aggarwal** (2010), Cytomorphological diagnosis of Tendinous Xanthomatosis: A case report – *Diagn Cytopathol* 2010, 38: 287-289.
3. **Richa Bhartiya** (2017), Multiple Tuberous Xanthomas: A Diagnostic Dilemma on Cytology, *Anorals of pathology and laboratory medicine*, Vol 4, Issue 6 November-December, Doi: 10.21276/APALM.1406.
4. **Ales Zak** (2014), Xanthomas: Clinical and pathophysiological relations – *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*; Jun 158(2) 181-188.
5. **Chen Zhao** (2016), Multiple large Xanthomas: A case report, *oncology letters* 12: 4327 – 4332.
6. **Jagandeep S. Virk** (2021), Extensive Giant Tuberous and Tendon Xanthomas in a 48-year-old Gentleman: A Case Report, *J. Orthopaedic case reports* August: 11(8): 33-36.
7. **S. K. Venkatesh Gupta** (2017), Bilateral Achilles Tendon Xanthoma in an 18-year-old patient, *Open journal of orthopaedics*, 2017,7; 110-116.
8. **Santos Tumidi** (2019), Multiple Tuberous and Tendinous Xanthomas diagnosed on Fine-needle Aspiration Cytology, Report of a rare case, *Diagn Cytopathol* 47: 939-942.
9. **Phạm Thị Vinh Dung** (2021), Surgical treatment of multiple large Tuberous Xanthomas in familial hypercholesterolemia: A case report, *Int. J. Surgery case report* 89: 1-5.
10. **Wei Kong** (2019), Xanthoma disseminatum: report of one case, *Int. J. Clin Exp Pathol* 2019, 12(12) 4349-4353.
11. **Milton R. Okun** (1988), *Metabolic dermatoses: lipidoses in: Milton R. Okun (eds), Gross and microscopic pathology of the skin. Vol 1 – 2<sup>nd</sup> edition; P: 718, Dermatopathologic Foundation press, USA.*
12. **Du Heon Seo** (2020), Multiple Huge Tendinous Xanthomas with normal lipid profile in all extremities, *Arch Hand Microsurg*, 2020; 25(3) 201-206.
13. **Eduardo B. Bermudez** (2015), An Unusual Case of Multiple Tendinous Xanthomas involving the extremities and the ears, *Case report dermatol* 7: 340-344.
14. **Ashok K. Dash** (2019), Cytological Diagnosis of Multiple Normolipemic Tuberous Xanthoma: An Unusual Occurrence, *Int J Med Res prof*, May; 5(3): 189-93.
15. **Ajay Pal Singh** (2009), Normolipemic Tuberous Xanthomas, *Indian J. Dermatol*; Apr-June, 54(2) 176-179.
16. **Joaquin Marcoval** (1998), Diffuse plane Xanthoma: Clinicopathologic Study of 8 cases, *J. Am Acad Dermatol* 39: 439-42.
17. **Dupika Gupta** (2022), Multiple Tuberous Xanthomas diagnosed on Fine-needle Aspiration Cytologi, Report of a rare case – *Cyto journal* 2022, 19:37 Doi: <https://dx.doi.org/10.25259/cytojournal822020>.

## HUYẾT HỌC

## ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ U LYMPHO HODGKIN Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚI ĐÀ NẴNG

Phạm Ngọc Văn Chương<sup>1</sup>, Đoàn Quốc Bảo<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

#### Tổng quan:

Hodgkin là một nhóm bệnh tăng sinh ác tính của mô lympho. Chiếm khoảng 4% tất cả các loại ung thư ở trẻ em.

#### Kết quả:

Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 2017-2022 đã điều trị 9 bệnh nhân Hodgkin ở độ tuổi dưới 16. Trong đó có 7 nam và 2 nữ. Thể bệnh gồm 5 thể xơ nốt, 4 thể hỗn hợp tế bào. Giai đoạn II có 4 ca, giai đoạn III có 3 ca và giai đoạn IV có 2 ca.

Điều trị với phác đồ OEPA/OPPA cho 5 ca. 4 ca ABVE-PC. Tất cả có độc tính huyết học độ 4. Có 8 ca đáp ứng hoàn toàn, 1 ca đáp ứng 1 phần và được điều trị xạ.

#### Bàn luận:

Việc lựa chọn phác đồ phù hợp với từng nhóm nguy cơ trong điều trị Hodgkin ở trẻ em đem lại hiệu quả cao trong điều trị, kéo dài thời gian sống toàn bộ.

**Từ khóa:** Hodgkin trẻ em, OEPA/OPPA, AVPE-PC, Ung thư trẻ em

### SUMMARY

#### INITIAL ASSESSMENT OF THE FIRST STEP TREATMENT OF LYMPHO HODGKIN IN CHILDREN AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

#### Overview:

Hodgkin's disease is a group of malignant proliferations of lymphoid tissue. It accounts for about 4% of all childhood cancers.

#### Result:

Da Nang Oncology Hospital from 2017-2022 has treated 9 Hodgkin's patients under the age of 16. Of which, 7 males and 2 females. Includes 5 nodular fibrosis, 4 mixed cell types. 4 cases stage II, 3 cases stage III and 2 cases stage IV.

Treatment with OEPA/OPPA regimen for 5 cases and 4 cases with ABVE-PC. All had grade 4 hematological toxicity. There were 8 cases of complete response, 1 case of partial response and required radiation therapy.

#### Discussion:

Choosing the right regimen for each risk group in the treatment of Hodgkin's disease in children is highly effective in treatment and prolongs the overall survival time.

**Keywords:** Pediatric Hodgkin lymphoma, OEPA/OPPA, AVPE\_PC, Pediatric Oncology

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính là thuật ngữ mô tả một nhóm các bệnh ác tính khác nhau trong đó khởi đầu là một tế bào lympho ngoài tuỷ xương chuyển dạng, tăng sinh không kiểm

<sup>1</sup>Khoa Nội 3, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Ngọc Văn Chương

SĐT: 0931968194

Email: phamngocvanchuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 13/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

soát, tạo thành khối u. Do hệ bạch huyết có mặt khắp nơi trong cơ thể nên u lympho có thể bắt đầu ở bất kì chỗ nào và lan tràn đến hầu hết các cơ quan[2].

U lympho ác tính (gồm u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin) là bệnh ác tính đứng hàng thứ ba ở trẻ em (10%) sau bạch cầu cấp (26%) và u não (21%), trong đó u lympho Hodgkin chiếm khoảng 4% tất cả các loại ung thư ở trẻ em. Cao nhất ở lứa tuổi 5-10 tuổi. Bệnh thường gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới[3].

Chẩn đoán u lympho Hodgkin ở trẻ em chủ yếu dựa vào đặc điểm u hạch trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và mô bệnh học.

U lympho Hodgkin ở trẻ em có tỉ lệ chữa khỏi cao. Ngày nay có nhiều thử nghiệm lâm sàng với các phác đồ hoá chất hiệu quả, kết hợp xạ trị trường chiếu vùng liều thấp (Involved-field radiation therapy: IFRT) đã cải thiện đáng kể về thời gian sống thêm không biến cố và thời gian sống thêm toàn bộ ở mức 90%-95%[6].

Từ năm 2017 đến nay. Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng đã bước đầu tiếp nhận và điều trị các bệnh nhân Hodgkin với độ tuổi dưới 16. Với 9 trường hợp, ở các giai đoạn từ II đến IV, với thể bệnh chủ yếu là Hodgkin thể cổ điển tuýp 2 và tuýp 3.

Chúng tôi thực hiện báo cáo này với mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các bệnh nhân u lympho Hodgkin.*

2. *Đánh giá hiệu quả trong điều trị bệnh lý u lympho Hodgkin.*

## II. BÁO CÁO LOẠT CA BỆNH NHÂN HODGKIN Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 2017-2022 bước đầu tiếp nhận và điều trị bệnh nhân u lympho Hodgkin ở độ tuổi dưới 16. Với 9 trường hợp cụ thể như sau:

**2.1. Giới tính:** 7 nam: 2 nữ

**2.2. Thể bệnh:**

Tuýp 2: 5 trường hợp; Tuýp 3: 4 trường hợp.

Không có bệnh nhân thuộc tuýp 1, tuýp 4.

**2.3. Về giai đoạn theo Ann Arbor cải tiến (costworts 1988):**

Giai đoạn II: 4 trường hợp IIA, chưa ghi nhận trường hợp giai đoạn IIB.

Giai đoạn III: 3 trường hợp (1 trường hợp IIIA, 2 trường hợp IIIB với 1 trường hợp hạch bulky ở trung thất).

Giai đoạn IV: 2 trường hợp (1 trường hợp IVB, 1 trường hợp IVB với hạch bulky ở trung thất).

**2.4. Điều trị:**

Hóa trị: OEPA/OPPA: 5 trường hợp; AVBE\_PC: 4 trường hợp.

Xạ trị: 2 trường hợp xạ trị cho bệnh nhân có hạch bulky.

**2.5. Độc tính huyết học:**

Cả 9 trường hợp ở cả 2 phác đồ đều xuất hiện độc tính huyết học độ 4.

**2.6. Đánh giá đáp ứng(Theo NCCN):**

8 Trường hợp được đánh giá lui bệnh hoàn toàn.

1 trường hợp lui bệnh 1 phần và được điều trị xạ trị sau hóa trị.



**Hình 1. Hình ảnh trước và sau điều trị ở bệnh nhân nữ, 15 tuổi  
Hodgkin tuýp 2 giai đoạn IV với tổn thương ở hạch trung thất và phổi**

**Bảng 1. Các trường hợp lâm sàng**

| Case | Giới | Tuổi | Tuýp (Rye) | Giai đoạn (Ann Arbor) | Nguy cơ (COG) | Điều trị | Đáp ứng   |
|------|------|------|------------|-----------------------|---------------|----------|-----------|
| 1    | Nam  | 14   | 3          | IVB Bulky             | Cao           | AVBE-PC  | Một phần  |
| 2    | Nữ   | 15   | 2          | IVB                   | Cao           | AVBE-PC  | Hoàn toàn |
| 3    | Nam  | 9    | 2          | IIIB Bulky            | Cao           | AVBE-PC  | Hoàn toàn |
| 4    | Nam  | 8    | 2          | IIA                   | Thấp          | OEPA     | Hoàn toàn |
| 5    | Nữ   | 8    | 2          | IIIA                  | Trung bình    | OPPA     | Hoàn toàn |
| 6    | Nam  | 6    | 3          | IIA                   | Thấp          | OEPA     | Hoàn toàn |
| 7    | Nam  | 11   | 2          | IIA                   | Thấp          | OEPA     | Hoàn toàn |
| 8    | Nam  | 14   | 3          | IIIB                  | Cao           | AVBE-PC  | Hoàn toàn |
| 9    | Nam  | 4    | 3          | IIA                   | Thấp          | OEPA     | Hoàn toàn |

**III. BÀN LUẬN****Bệnh lý u lympho Hodgkin ở trẻ em****3.1. Định nghĩa**

U lympho Hodgkin là một nhóm bệnh tăng sinh ác tính của mô lympho. Bệnh phát sinh và phát triển chủ yếu ở hệ thống bạch huyết, đặc biệt là các hạch ngoại vi. Tuy nhiên, do mô lympho phân bố khắp cơ thể nên u lympho ác tính cũng có thể phát sinh ở bất cứ cơ quan nào ngoài hệ thống bạch huyết như gan, xương, dạ dày, ruột, phổi, não, tinh hoàn. Các đặc điểm nói trên nói lên tính đa dạng và phức tạp của nhóm bệnh này[1].

**3.2. Dịch tễ học và yếu tố nguy cơ:**

U lympho ác tính (gồm u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin) là bệnh ác tính đứng hàng thứ ba ở trẻ em (10%) sau bạch

cầu cấp (26%) và u não (21%), trong đó u lympho Hodgkin chiếm khoảng 4% tất cả các loại ung thư ở trẻ em. Cao nhất ở lứa tuổi 5-10 tuổi. Bệnh thường gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới.

- Tại Mỹ, thống kê năm 2014 có khoảng 380 trường hợp mới mắc với xuất độ là 12ca/triệu/năm[3].

- Tại Việt Nam, Thành phố Hồ Chí Minh theo IICC3 2017, từ 1995-2013 có 34 ca, với xuất độ 1.3ca/triệu/năm[4].

- Nguyên nhân bệnh Hodgkin đến nay vẫn chưa được biết rõ. Các yếu tố nguy cơ bao gồm: Nhiễm EBV, tính nhạy cảm của gen và yếu tố môi trường được cho là liên quan đến việc hình thành bệnh.

**3.3. Chẩn đoán thể bệnh****Bảng 2. Hệ thống phân loại Rye cho bệnh Hodgkin**

| Tuýp | Tên gọi              | Mô tả                                                                                                                                                                         |
|------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I    | Nhiều Lympho bào     | Cấu trúc hạch bị xóa.<br>Tăng sinh mạnh lympho bào.<br>Rất ít tế bào Reed-Sternberg điển hình.<br>Không có hoại tử.                                                           |
| II   | Thể xơ nốt           | Mô hạch bị xâm lấn bởi nốt tạo bởi tương bào, lympho bào, bạch cầu đa nhân ái toan, tế bào HK, tế bào khuyết (biến thể của tế bào Reed-Sternberg).<br>Bao quanh nốt là bề xơ. |
| III  | Thể hỗn hợp          | Xâm nhập đa hình thái: lympho bào, mô bào, tương bào, bạch cầu đa nhân ái toan và trung tính.<br>Nhiều tế bào Reed-Sternberg điển hình.                                       |
| IV   | Thể nghèo lympho bào | Xơ hóa lan tỏa, nghèo tế bào, đặc biệt là lympho bào.<br>Nhiều tế bào Reed-Sternberg.                                                                                         |

**3.4. Chẩn đoán giai đoạn****Bảng 3. Hệ thống xếp giai đoạn Modified Ann Arbor (Cotswolds 1988)**

| Giai đoạn | Mô tả                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I         | Tồn thương 1 vùng hạch hoặc 1 cấu trúc hạch bạch huyết (lách, tuyến ức, vòng Waldeyer) hoặc 1 vị trí ngoài hệ thống bạch huyết (IE). |
| II        | Tồn thương từ 2 vùng hạch trở lên cùng 1 phía cơ hoành (II), hoặc tồn thương cận kề,                                                 |

|             |                                                                                                                                                                               |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | khu trú chỉ 1 cơ quan, vị trí ngoài hạch cùng hạch vùng ở 1 phía cơ hoành (IIE).                                                                                              |
| <b>III</b>  | Tổn thương các vùng hạch ở cả hai phía của cơ hoành (III), có thể kèm theo tổn thương ở lách (IIIS), hoặc kèm một vị trí ngoài hạch cận kề duy nhất (IIIE) hoặc cả 2 (IIIES). |
| <b>III1</b> | Có hoặc không có tổn thương ở lách, hạch rốn lách, bụng, hạch cửa.                                                                                                            |
| <b>III2</b> | Có tổn thương hạch cạnh động mạch chủ, hạch chậu, hạch mạc treo ruột.                                                                                                         |
| <b>IV</b>   | Tổn thương lan tràn một hay nhiều vị trí ngoài hạch có hoặc không có tổn thương hạch đi kèm.                                                                                  |

**Phân nhóm**

A: Không có triệu chứng toàn thân.

B: Có một trong những triệu chứng sau: sốt (>38 độ C) và/hoặc ra mồ hôi về đêm và, hoặc sút cân >10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.

E: Tổn thương ngoài hạch lympho, S: Tổn thương lympho tại lách.

**3.5. Điều trị****3.5.1. Phân nhóm nguy cơ****Bảng 4. Phân nhóm nguy cơ u lympho Hodgkin ở trẻ em**

| Tổ chức | Nguy cơ thấp                                               | Nguy cơ trung bình                                | Nguy cơ cao             |
|---------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| COG     | IA/IIA<br>Không có hạch Bulky hay tổn thương ngoài hạch(E) | IA(bulky), IB, IE<br>IIA(bulky), IIE<br>IIIA, IVA | IIIB, IVB               |
| GMPS    | IA/B, IIA                                                  | IIB, IIEA, IIIA                                   | IIEB, IIIEA/B, IIIB, IV |

**COG:** Children s' Oncology cacer**GMPS:** German Multicancer Pediatric Studies

EFS(thời gian sống còn không biến cố) và OS.

- Nghiên cứu POG: với 2 thử nghiệm lâm sàng:

• POG P9426: ABVE 2-4 chu kì + xạ trị cho nhóm nguy cơ thấp[9].

• POG P9425: ABVE\_PC 3-5 chu kì + xạ trị cho nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao[8].

Cho thời gian EFS và OS 6 năm lần lượt là 91% và 98% (nhóm nguy cơ thấp) và 85%, 95%(nhóm nguy cơ cao).

- Nghiên cứu COG-59704: BEACOPP +/- Xạ trị cho nhóm nguy cơ cao với kết quả EFS, OS 6 năm là 94%, 97%[5].

**Về điều trị bệnh u lympho Hodgkin tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng:**

Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng có lợi thế trong điều trị bệnh u lympho Hodgkin với khá đầy đủ các phương tiện điều trị (hóa trị và xạ trị).

**3.5.2. Nguyên tắc điều trị chung**

Hóa trị + xạ trị là phương pháp điều trị chính, phẫu thuật chỉ mang ý nghĩa trong chẩn đoán, hoặc trong các trường hợp u ngoài hạch. Lựa chọn phác đồ phụ thuộc vào phân nhóm nguy cơ.

Các điều trị mới đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng:

**3.5.3. Kết quả điều trị trong một số nghiên cứu**

U lympho Hodgkin ở trẻ em là một trong những bệnh lý ác tính có tiên lượng tốt với OS(thời gian sống còn toàn bộ) 5 năm lên đến 90-95%.[2]

Kết quả nghiên cứu của các thử nghiệm lâm sàng về điều trị u lympho Hodgkin ở cả Bắc Mỹ và Châu Âu đều cho kết quả tốt về

Việc lựa chọn phác đồ hóa trị phụ thuộc vào giai đoạn, phân nhóm nguy cơ và tình hình thuốc hóa chất hiện có tại bệnh viện.

Phác đồ OEPA(nam)/OPPA(nữ) dành cho nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình. Phác đồ AVBE\_PC ở nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao là 2 phác đồ được lựa chọn điều trị. Vì các thuốc hóa chất có sẵn thường xuyên tại bệnh viện.

Độc tính huyết học xảy ra trên tất cả các bệnh nhân đặc biệt là độc tính giảm bạch cầu hạt độ IV. Đa số xuất hiện từ chu kỳ 3 trở đi và thời gian giảm sâu nhất từ ngày thứ 10 đến 15 của hóa trị.

Xạ trị hiện tại chỉ áp dụng cho các trường hợp với khối bướu bulky, hoặc các trường hợp còn khối bướu tồn lưu. Kỹ thuật xạ trị liều thấp, trường chiếu vùng chưa được triển khai tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Đánh giá đáp ứng hiện tại được dựa vào NCCN. Các bảng đánh giá đáp ứng dựa vào PET/CT vẫn chưa được áp dụng thường quy. Do một số khó khăn trong việc chỉ định và thanh toán bảo hiểm.

Hiện tại 9 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn và theo dõi định kỳ cho đến hiện tại.

#### IV. KẾT LUẬN

U Lympho Hodgkin là bệnh lý ác tính nguyên phát hạch lympho. Chiếm 4% trong tổng số các ung thư trẻ em thường gặp.

Lâm sàng thường đặc trưng bởi hạch lớn và các triệu chứng toàn thân như sốt, sụt cân, ra mồ hôi về đêm . . .

Chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học

Điều trị u lympho Hodgkin ở trẻ em bao gồm nhiều phương pháp mà nòng cốt là hoá trị kết hợp với xạ trị trường chiếu vùng liều thấp.

Việc lựa chọn phác đồ phù hợp với từng nhóm nguy cơ đem lại hiệu quả cao trong

điều trị, kéo dài thời gian sống toàn bộ cũng như thời gian sống không biến cố.

Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng bước đầu điều trị bệnh lý u lympho Hodgkin ở trẻ dưới 16 tuổi. Đạt đáp ứng điều trị tốt sau hóa trị.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế:** Bệnh Hodgkin ở trẻ em, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. 2020.
2. **Donald s.s, Introduction and Historical Background:** Pediatric Hodgkin Lymphoma, 2007.
3. **Elizabeth Ward, Carol DeSantis, Anthony Robbins, Betsy Kohler, Ahmedin Jemal.** Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014.
4. **International Incidence of Childhood Cancer Volume III** <http://iicc.iarc.fr/results>.
5. **Kara M.Kelly,** BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group, Blood, 2011.
6. **Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al.** Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study, 2010.
7. **Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al.** Pediatric Hodgkin Lymphoma, 2015.
8. **Schwartz CL, Constine LC, Villaluna D, et al.** A Risk-Adapted, Response-Based Approach Using ABVE-PC for Children and Adolescents with Intermediate and High Risk Hodgkin Lymphoma: The results of P9425. Blood. 2009.
9. **Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al.:** Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. 2012.



## ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM CỦA HỘI CHỨNG LY GIẢI U TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH MÁU ÁC TÍNH TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thị Hoàng Yến<sup>1</sup>, Trần Thị Thanh Hương<sup>1</sup>,  
Huỳnh Thị Ngọc Vân<sup>1</sup>, Lê Hoàng Trường<sup>1</sup>,  
Trương Thế Diễm Trinh<sup>2</sup>, Nguyễn Phạm Thanh Nhân<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu đặc điểm và một số yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xuất hiện hội chứng ly giải u ở bệnh nhân bệnh máu ác tính tại bệnh viện Đà Nẵng.

**Đối tượng và phương pháp:** Thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 236 bệnh nhân mới được chẩn đoán bệnh máu ác tính tại bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 9/2020 đến tháng 10/2021

**Kết quả:** Tỷ lệ mắc hội chứng ly giải u chiếm 8,9% bệnh máu ác tính, trong đó ly giải u xét nghiệm chiếm 4,24% và ly giải u lâm sàng chiếm 4,66%. Tỷ lệ xuất hiện hội chứng ly giải u ở nhóm bệnh nhân ALL chiếm tỷ lệ cao nhất 14,29%, tiếp theo là MM 12%, AML là 11,11%. Tăng acid uric và phospho là bất thường xét nghiệm hay gặp ở bệnh nhân có ly giải u. Các chỉ số trung bình của acid uric, phospho, kali ở nhóm có ly giải u cao hơn ở nhóm không ly giải u. Tỷ lệ suy thận và tử vong ở nhóm bệnh nhân có hội chứng ly giải u là 55% và 9,5%. Trong các yếu tố

liên quan thì nồng độ creatinin cao lúc vào viện làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng ly giải u.

**Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi góp phần nhận biết và chẩn đoán sớm bệnh nhân nguy cơ xuất hiện hội chứng ly giải u, từ đó điều trị sớm giúp làm giảm nguy cơ tử vong.

**Từ khóa:** Hội chứng ly giải u, bệnh máu ác tính, tăng acid uric.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF THE CHARACTERISTICS OF TUMOR LYSIS SYNDROME IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES AT DA NANG HOSPITAL

**Objectives:** To study the characteristics and some risk factors related to the occurrence of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies at Da Nang Hospital.

**Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study was performed on 236 patients newly diagnosed with hematologic malignancies at Da Nang hospital from September 2020 to October 2021.

**Results:** The rate of tumor lysis syndrome accounted for 8.9% of hematologic malignancies, of which laboratory tumor lysis accounted for 4.24% and clinical tumor lysis accounted for 4.66%. The rate of occurrence of tumor lysis syndrome in the group of ALL patients accounted for the highest rate of 14.29%, followed by MM 12%, AML was 11.11%.

<sup>1</sup>Khoa Nội Thần kinh - Cơ xương khớp - Huyết học – Bệnh viện Đà Nẵng

<sup>2</sup>Khoa Huyết học Truyền máu- Bệnh viện Đà Nẵng

<sup>3</sup>Phòng Kế hoạch tổng hợp- Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoàng Yến  
SĐT: 0906568875

Email: thanhhuongmd@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 06/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

Elevated uric acid and phosphorus are common laboratory abnormalities in patients with tumor lysis. The average index of uric acid, phosphorus, potassium in the group with tumor lysis was higher than in the group without tumor lysis. The rates of renal failure and death in the group of patients with tumor lysis syndrome were 55% and 9.5%, respectively. Among related factors, high creatinine level on admission increases the risk of tumor lysis syndrome.

**Conclusions:** Our study contributes to early recognition and diagnosis of patients at risk of tumor lysis syndrome, thereby early treatment reduces the risk of death.

**Keywords:** Tumor lysis syndrome, hematologic malignancies, hyperuricemia.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ly giải u (HCLGU) xảy ra do sự tan vỡ nhanh chóng các tế bào ác tính, làm giải phóng các chất nội bào gây ra các triệu chứng tăng acid uric, phospho, kali máu và hạ calci máu, dẫn đến tiến triển đến các triệu chứng lâm sàng bao gồm suy thận, rối loạn nhịp tim, co giật và tử vong<sup>1,2</sup>. Bởi vậy, nhận biết sớm bệnh nhân có nguy cơ và bắt đầu điều trị dự phòng hội chứng ly giải u là điều cần thiết<sup>6</sup>. HCLGU thường gặp nhất ở bệnh máu ác tính liên quan đến bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và u lympho không Hodgkin độ ác tính cao, đặc biệt là u lympho Burkitt<sup>1,3</sup>. Tại Việt Nam, tỷ lệ HCLGU ở nhóm bệnh nhân bệnh bạch cầu là 9,4%, trong đó HCLGU xét nghiệm chiếm khoảng 6,1%, mức độ lâm sàng 3,3%<sup>4</sup>.

Tại Đà Nẵng chúng tôi đã đang tiếp nhận cấp cứu và điều trị hóa chất trong bệnh máu

ác tính ngày càng tăng, việc nhận biết và điều trị dự phòng sớm HCLGU giúp đem lại lợi ích. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu mô tả đặc điểm HCLGU và một số yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân bệnh máu ác tính.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu trên 236 bệnh nhân mới được chẩn đoán bệnh máu ác tính chưa điều trị hóa, xạ trị gồm: AML (Bạch cầu cấp dòng tủy), ALL (Bạch cầu cấp dòng lympho), CML (Bạch cầu mạn dòng tủy), CLL (Bạch cầu cấp dòng lympho), NHL (Lymphoma), MM (Đa u tủy), ET (Tăng tiểu cầu tiên phát), tuổi từ 14 tuổi tại bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 9/2020 đến tháng 10/2021

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

### 2.3. Nội dung nghiên cứu:

- Xét nghiệm máu đánh giá hội chứng ly giải u và các yếu tố nguy cơ: Acid uric, phospho, kali, calci, creatinin, công thức máu, LDH.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng ly giải u theo Cario và Bisop.

- Đánh giá Hội chứng ly giải u mức độ xét nghiệm và Hội chứng ly giải u mức độ lâm sàng.

### 2.4. Phương pháp phân tích số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê: mô tả, kiểm định so sánh 2 tỷ lệ loại số trung bình.  $p < 0,05$  với độ tin cậy 95% có ý nghĩa thống kê.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm Hội chứng ly giải u trên bệnh máu ác tính

##### 3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=236)**

| Biến số         | Đặc điểm | Số lượng n            | Tỉ lệ % |
|-----------------|----------|-----------------------|---------|
| Tuổi trung bình |          | 58,17 ± 18,45 (14-91) |         |
| Tuổi            | 14- 64   | 135                   | 57,2    |
|                 | ≥ 65     | 101                   | 42,8    |
| Giới            | Nam      | 120                   | 51      |
|                 | Nữ       | 116                   | 49      |
| Thể bệnh        | AML      | 36                    | 15,25   |
|                 | ALL      | 07                    | 2,97    |
|                 | CML      | 16                    | 6,78    |
|                 | ET       | 28                    | 11,86   |
|                 | NHL      | 30                    | 12,71   |
|                 | MM       | 75                    | 31,78   |
|                 | Khác     | 44                    | 18,64   |

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 58,17±18,45, thấp nhất là 14 tuổi, cao nhất là 91 tuổi, nhóm tuổi dưới 65 chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm tuổi trên 65. Tỷ lệ nam và nữ gần như nhau. Trong 6 nhóm thể bệnh chính và một số thể bệnh khác được ghi nhận thì thể bệnh MM chiếm tỷ lệ cao nhất 31,78%.

##### 3.1.2. Tỷ lệ mắc Hội chứng ly giải u

**Bảng 2. Tỷ lệ mắc hội chứng ly giải u**

| Kết quả                        | n   | %    |
|--------------------------------|-----|------|
| Hội chứng ly giải u xét nghiệm | 10  | 4,24 |
| Hội chứng ly giải u lâm sàng   | 11  | 4,66 |
| Không hội chứng ly giải u      | 215 | 91,1 |
| Tổng                           | 236 | 100  |

Tỷ lệ mắc hội chứng ly giải u chiếm 8,9 %, trong đó ly giải u xét nghiệm chiếm 4,24 %, hội chứng ly giải u lâm sàng chiếm 4,66%.



**Hình 1: Tỷ lệ mắc hội chứng ly giải u theo thể bệnh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xuất hiện hội chứng ly giải u ở nhóm bệnh nhân chẩn đoán ALL chiếm tỷ lệ cao nhất 14,29 %, tiếp theo là nhóm bệnh nhân chẩn đoán MM chiếm tỷ lệ 12%, AML chiếm 11,11%, thấp nhất là nhóm bệnh nhân chẩn đoán ET: 3,57%.

### 3.2. Các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân ly giải u

#### 3.2.1. Tỷ lệ xuất hiện các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân HCLGU

**Bảng 3. Tỷ lệ xuất hiện các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân ly giải u**

| Xét nghiệm                  | Hội chứng ly giải u xét nghiệm n (%) (n= 10) | Hội chứng ly giải u lâm sàng n (%) (n= 11) |
|-----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Acid uric > 476 $\mu$ mol/l | 8/10 (80%)                                   | 7/11 (63,64%)                              |
| Phospho $\geq$ 1,45 mmol/l  | 6/10 (60%)                                   | 8/11 (72,72%)                              |
| Kali $\geq$ 6 mmol/l        | 4/10 (40%)                                   | 2/11 (18,18%)                              |
| Calci toàn phần <1,75mmol/l | 2/10 (20%)                                   | 6/11 (54,55%)                              |

Tăng acid uric hay gặp với tỷ lệ 80% ly giải u xét nghiệm và 63,64% ly giải u lâm sàng, tăng phospho chiếm tỷ lệ 60% ly giải u xét nghiệm và 72,72% ly giải u lâm sàng. Hạ calci máu ít gặp hơn, chiếm tỷ lệ 20% ở nhóm ly giải u xét nghiệm và 54,55% ly giải u lâm sàng, Tăng kali máu chiếm 40% ly giải u xét nghiệm và 18,18% ly giải u lâm sàng.

#### 3.2.2. Giá trị trung bình các bất thường xét nghiệm bệnh nhân ly giải u

**Bảng 4. Giá trị trung bình các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân ly giải u**

| Chỉ số                   |                 | Trung bình          | Thấp nhất | Cao nhất | p      |
|--------------------------|-----------------|---------------------|-----------|----------|--------|
| Acid uric ( $\mu$ mol/l) | Ly giải u       | 574,94 $\pm$ 193,73 | 350       | 1.030    | 0, 000 |
|                          | Không ly giải u | 330,91 $\pm$ 132,76 | 91        | 634      |        |
| Phospho (mmol/l)         | Ly giải u       | 1,61 $\pm$ 0,61     | 0,36      | 1,94     | 0,000  |
|                          | Không y giải u  | 1,04 $\pm$ 0,2      | 0,7       | 1,6      |        |
| Kali (mmol/l)            | Ly giải u       | 4,06 $\pm$ 0,97     | 2,28      | 6,06     | 0,014  |
|                          | Không ly giải u | 3,7 $\pm$ 0,54      | 2,01      | 4,88     |        |
| Calci toàn phần (mmol/l) | Ly giải u       | 2 $\pm$ 0,37        | 1,23      | 3,05     | 0,213  |
|                          | Không ly giải u | 2,11 $\pm$ 0,32     | 1,79      | 3,45     |        |

**Bảng 5. Tỷ lệ suy thận và tử vong ở bệnh nhân ly giải u**

| Chỉ số             | Ly giải u | Không ly giải u | p     |
|--------------------|-----------|-----------------|-------|
| Tỷ lệ suy thận (%) | 55,0%     | 36,7%           | 0,000 |
| Tỷ lệ tử vong (%)  | 9,5%      | 0,9%            | 0,000 |

Tỷ lệ suy thận ở nhóm bệnh nhân ly giải u là 55,0 %, cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm không ly giải u là 36,7%. Tỷ lệ tử vong ở nhóm có hội chứng ly giải u 9,5%, cao hơn có ý nghĩa thống kê nhóm không có ly giải u là 0,9%.

### 3.3. Các yếu tố liên quan đến sự xuất hiện Hội chứng ly giải u

**Bảng 6. Liên quan giữa các chỉ số xét nghiệm và hội chứng ly giải u**

| Yếu tố | Ly giải u n (%)    | Không ly giải u n (%) | P     |
|--------|--------------------|-----------------------|-------|
| LDH    | LDH $\geq$ 2 ULN   | 4 (14,81)             | 0,795 |
|        | LDH < 2 ULN        | 10 (12,82)            |       |
| WBC    | WBC $\geq$ 100 G/l | 4 (17,39)             | 0,133 |

|           |                            |            |             |       |
|-----------|----------------------------|------------|-------------|-------|
|           | WBC < 100 G/L              | 17 (7,98%) | 196 (92,02) |       |
| Creatinin | Cre $\geq$ 124 $\mu$ mol/l | 11 (44)    | 14 (56)     | 0,000 |
|           | Cre < 124 $\mu$ mol/l      | 10 (4,74)  | 201(95,26)  |       |

Nguy cơ xuất hiện hội chứng ly giải u ở nhóm có nồng độ LDH lúc vào viện  $\geq$  2 ULN là 14,81% cao hơn không đáng kể so với nhóm có LDH < 2 ULN là 12,82%. Hội chứng ly giải ở nhóm có số lượng bạch cầu  $\geq$  100 G/l có tỷ lệ ly giải u là 17,39%, cũng cao hơn không đáng kể nhóm có số lượng bạch cầu < 100 G/l là 7,98%. Nồng độ creatinin  $\geq$  124  $\mu$ mol/l có tỷ lệ ly giải u là 44%, cao hơn nhóm có nồng độ creatinin < 124  $\mu$ mol/l chiếm 4,74% xảy ra hội chứng ly giải u và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm Hội chứng ly giải u trên bệnh nhân bệnh máu ác tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là  $58,17 \pm 18,45$ , nhóm tuổi dưới 65 chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm tuổi trên 65. Tỷ lệ nam và nữ gần như nhau. Kết quả này tương đương với kết quả tại Viện huyết học- Truyền máu Trung ương (VHHTMTU)<sup>6</sup> nhưng AML là nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất (53,6%) trong khi nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân gặp nhiều nhất ở bệnh máu ác tính là MM (31,78%). Điều này do nhóm bệnh bạch cầu cấp chẩn đoán chỉ cần dựa vào huyết đồ hoặc tủy đồ nên dễ chẩn đoán hoặc nghi ngờ AML và chuyển trực tiếp lên tuyến cao hơn. Trong khi, MM khó chẩn đoán hơn, hầu hết bệnh nhân vào trong bối cảnh đau xương hoặc suy thận, cần bổ sung thêm nhiều xét nghiệm để chẩn đoán.

Tỷ lệ mắc HCLGU trong nghiên cứu là 8,9 %, và tỷ lệ ly giải u lâm sàng (4,66%) cao hơn ly giải u xét nghiệm (4,24 %). Theo nghiên cứu của VHHTMTU<sup>4</sup>, tỷ lệ mắc HCLGU chiếm 9,4%, trong đó ly giải u xét nghiệm 6,3%, ly giải u lâm sàng 3,1%. Chúng tôi chỉ thực hiện trên bệnh nhân trước điều trị (HCLGU nguyên phát) và những bệnh nhân xuất hiện ly giải u đến với chúng tôi khi đã muộn. Hơn nữa nhóm tác giả trên nghiên cứu ở cả bệnh nhân sau điều trị hóa chất và có điều trị dự phòng ly giải u và phát hiện ra ly giải u ở mức độ xét nghiệm sớm, có can thiệp để hạn chế xảy ra ly giải u mức độ lâm sàng.

Tỷ lệ xuất hiện HCLGU ở nhóm bệnh nhân chẩn đoán ALL chiếm tỷ lệ cao nhất 14,29 %, MM chiếm tỷ lệ 12%, AML chiếm 11,11%, thấp nhất là nhóm bệnh nhân chẩn đoán ET: 3,57%. Tương tự kết quả của VHHTMTU<sup>4</sup>, hội chứng ly giải u ở nhóm bệnh nhân ALL chiếm tỷ lệ cao nhất 20,4%, xếp thứ 2 là ở bệnh nhân CML 16,4%, AML 5,7%, thấp nhất là nhóm bệnh nhân CLL 3,1%. Theo Yohannes Belay<sup>3</sup>, HCLGU xảy ra thường xuyên nhất trong NHL độ ác tính cao và bệnh bạch cầu cấp tính và ít phổ biến hơn trong bệnh bạch cầu mạn tính và MM<sup>3</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tỷ lệ ly giải u cao nhất thuộc nhóm bệnh nhân ALL. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ ly giải u ở nhóm bệnh nhân MM cao hơn chiếm tỷ lệ 12% trong tổng số bệnh nhân MM mới phát hiện, có thể do bệnh nhân MM của chúng tôi phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn.

#### 4.2. Các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhân ly giải u

HCLGU giải phóng các chất nội bào như acid nucleic, protein, phospho và kali gây ra các triệu chứng tăng acid uric, phospho và kali và hạ calci máu thứ phát do tạo thành tủa của calci phosphate<sup>1</sup>. Tỷ lệ của chúng tôi tương tự nghiên cứu của VHHTMTU<sup>4</sup>: tăng acid uric và tăng phospho hay gặp nhất chiếm tỷ lệ từ 60-80-100%, hạ calci máu, tăng kali máu ít gặp hơn<sup>4</sup>. Tỷ lệ này so với tác giả Montesinos P<sup>5</sup> tỷ lệ tăng acid uric máu và phospho lần lượt là 45 và 61%, hạ calci máu là 42%, tăng kali máu là 36%. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với Montesinos bởi tác giả này nghiên cứu trên bệnh nhân AML có hóa trị và có đến 95% số bệnh nhân được điều trị dự phòng bằng bicarbonate trong khi nghiên cứu của chúng tôi thực hiện cắt ngang khi bệnh nhân mới nhập viện, chưa điều trị dự phòng bằng bicarbonate nên có nồng độ acid uric cao hơn và ít hạ calci máu hơn.

Chỉ số trung bình của acid uric, phospho, kali giữa hội chứng ly giải u cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm không ly giải u. Kết quả của chúng tôi, tương tự với nghiên cứu của VHHTMTU<sup>4</sup>. Riêng calci toàn phần sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, bởi chúng tôi chỉ nghiên cứu HCLGU nguyên phát, trước điều trị, không có dự phòng bicarbonate nên ít hạ calci máu hơn.

HCLGU có thể gây tổn thương thận do sự lắng đọng của acid uric, xanthin và calci phosphate ở ống thận<sup>5</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ suy thận ở nhóm bệnh nhân ly giải u là 55,0 %, cao hơn ở nhóm không ly giải u là 36,7% ( $p < 0,05$ ). Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ suy thận cao hơn với

nghiên cứu của VHHTMTU<sup>4</sup>, tỷ lệ suy thận nhóm có ly giải u là 32,3%, không ly giải u là 3,7%. Sự khác biệt này có thể do tỷ lệ ly giải u ở nhóm bệnh nhân MM của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao, đặc trưng của bệnh MM là tỷ lệ suy thận cao. So với Montesinos P tỷ lệ suy thận có ly giải u là 69%, cao do hóa trị ở bệnh nhân AML làm tăng nguy cơ suy thận<sup>5</sup>.

Về tỷ lệ tử vong ở nhóm ly giải u 9,5%, cao hơn nhóm không có ly giải u là 0,9% ( $p < 0,05$ ). So với nghiên cứu của Montesinos P (2008), tỷ lệ tử vong là 24% ở nhóm ly giải u mức độ xét nghiệm và 79% ở nhóm ly giải u mức độ lâm sàng<sup>5</sup>, thì tỷ lệ chúng tôi thấp hơn. Do đối tượng nghiên cứu của tác giả này là AML đã hóa trị. Nghiên cứu của VHHTMTU<sup>4</sup>, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh có ly giải u là 26,4%, trong đó cao nhất nhóm HCLGU mức độ lâm sàng là 43,7%, cao hơn mức độ ly giải u mức độ xét nghiệm là 13,6% và nhóm không có HCLGU là 11,6%, do nhóm tác giả này nghiên cứu ở cả nhóm ly giải u nguyên phát và ly giải u thứ phát sau điều trị. Từ đó cho thấy vai trò của việc chẩn đoán và điều trị hội chứng ly giải u sớm giúp giảm tỷ lệ tử vong.

#### 4.3. Các yếu tố liên quan đến sự xuất hiện Hội chứng ly giải u

Nguy cơ xuất hiện HCLGU ở nhóm có nồng độ LDH hay số lượng bạch cầu cao không khác biệt so với nhóm có LDH hay số lượng bạch cầu thấp vì nghiên cứu của chúng tôi mặt bệnh gặp nhiều nhất là MM thường tỷ lệ tăng LDH, BC không cao, trong khi của các tác giả khác là AML, ALL<sup>2,5,6</sup>. Hơn nữa cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ, hy vọng những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đầy đủ hơn trong tương lai sẽ bổ sung thêm cho phần nghiên cứu này.

Nồng độ creatinin  $\geq 124 \mu\text{mol/l}$  có tỷ lệ ly giải u là 44%, cao hơn nhóm có nồng độ creatinin  $< 124 \mu\text{mol/l}$  chiếm 4,74% xảy ra HCLGU ( $p < 0,05$ ). Điều này phù hợp với nghiên cứu của VHHTMTU, Cairo<sup>1,2</sup> đều xác định bệnh nhân có nồng độ creatinine cao làm tăng nguy cơ xuất hiện HCLGU. Suy thận làm giảm khả năng thanh thải acid uric, xanthin, phospho và kali, do đó làm tăng nồng độ các chất này trong máu làm tăng nguy cơ xuất hiện HCLGU<sup>2,6</sup>.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ mắc HCLGU chiếm 8,9% bệnh máu ác tính, trong đó ly giải u xét nghiệm chiếm 4,24% và ly giải u lâm sàng chiếm 4,66%. Tỷ lệ xuất hiện HCLGU ở nhóm bệnh nhân ALL chiếm tỷ lệ cao nhất 14,29%. Nồng độ creatinin cao lúc vào viện làm tăng nguy cơ xuất hiện HCLGU. Nghiên cứu của chúng tôi góp phần nhận biết và chẩn đoán sớm bệnh nhân nguy cơ xuất hiện hội chứng ly giải u, từ đó điều trị sớm giúp làm giảm nguy cơ tử vong.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cairo MS, Bishop M**, (2004), “Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification”, *British Journal of Haematology*, 127(1):3–11.
2. **Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A**, (2010), “Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus”, *Br J Haematol*, 149 (4):578-86.
3. **Yohannes Belay, Ketsela Yirdaw**, (2017), “Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies”. *J Oncol*, 9684-909
4. **Nguyễn Hà Thanh, Bùi Thu Trang, Nguyễn Quốc Nhật**, (2020) “Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm hội chứng tiêu khối u ở bệnh nhân Lơ xơ mi tại Viện huyết học – truyền máu Trung ương”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 496, tr 274-280
5. **Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, et al**, (2008), “Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model”, *Haematologica*, 93(1):67–74.
6. **Bùi Thu Trang, Nguyễn Hà Thanh, Nguyễn Ngọc Ban, Nguyễn Quốc Nhật**, (2020), “Các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xuất hiện hội chứng tiêu khối u ở bệnh nhân Lơ xơ mi tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2020, tập 496, trang 281-87.

## NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔM TẾ BÀO T/NK NGOÀI HẠCH THỂ MŨI BẰNG HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI KẾT HỢP PHÁC ĐỒ VIPD TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Thị Thanh Sơn<sup>1</sup>, Lưu Hùng Vũ<sup>2</sup>, Phạm Xuân Dũng<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp VIPD trên bệnh nhân u lymphôm tế bào T/NK ngoài hạch thể mũi (ENKTL) mới chẩn đoán giai đoạn I/IIIE.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang trên 25 bệnh nhân ENKTL giai đoạn I/II mới chẩn đoán từ 01/01/2019 đến 31/12/2020 tại Bệnh viện Ung Bướu điều trị phác đồ hóa xạ trị đồng thời (xạ trị 50Gy/25 lần và hóa trị Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> x 4 chu kỳ, mỗi chu kỳ 1 tuần) sau đó hóa trị VIPD x 3 chu kỳ (liều Etoposide 100mg/ m<sup>2</sup>, ngày 1→3; Ifosfamide 1000mg/ m<sup>2</sup>, ngày 1→3; Cisplatin 33mg/ m<sup>2</sup>, ngày 1→3; dexamethasone 40mg/ m<sup>2</sup>, ngày 1→4), mỗi chu kỳ 4 tuần.

**Kết quả:** Tuổi trung bình 39,1; bệnh nhân > 60 tuổi chiếm 7,7%; tỷ lệ nam là 76,9%. Triệu chứng lâm sàng gồm nghẹt mũi (84,6%), u bít kín hốc mũi (96,2%), chảy máu mũi (46,2%). Xét

nghiệm EBV DNA dương tính (46,2%), giai đoạn I (46,2%), giai đoạn II (53,8%). Chỉ số tiên lượng PINK-E chủ yếu 1 điểm (50%). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn: 76,9%, đáp ứng một phần 7,7%, bệnh tiến triển/tái phát 15,4%. Xác suất sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển 3 năm lần lượt là 77,9% và 75,8%.

**Kết luận:** Phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp VIPD là một sự lựa chọn cho bệnh nhân ENKTL giai đoạn I/II giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng và xác suất sống còn.

**Từ khóa:** Lymphôm T/NK ngoài hạch thể mũi, virus Epstein-Barr (EBV), hóa xạ trị đồng thời, VIPD

### SUMMARY

#### STUDY ON TREATMENT OF NEW DIAGNOSED, NASAL, EXTRANODAL, NATURAL KILLER/T-CELL LYMPHOMA USING THE CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY VIPD REGIMEN AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

**Purpose:** To evaluate the role of concurrent chemoradiotherapy followed by VIPD regimens in newly diagnosed, stage I/IIIE, nasal, extranodal, natural killer/T-cell lymphoma (ENKTL)

**Patients and Methods:** A cross study on 25 patients with newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal ENKTL received CCRT (radiation 50Gy/25 times and Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> weekly).

<sup>1</sup>ThS. BS. Bộ môn Ung Bướu Khoa Y Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, khoa Nội Huyết Học - Hạch Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

<sup>2</sup>BSCCKII. Trưởng khoa Nội Huyết Học - Hạch Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

<sup>3</sup>TS. BSCCKII. Giám đốc Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Sơn  
SĐT: 0902410387

Email: ngtthanhson@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 13/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



Three cycles of VIPD (etoposide 100mg/m<sup>2</sup> days 1 through 3; Ifosfamide 1200mg/m<sup>2</sup> days 1 through 3; Cisplatin 33mg/m<sup>2</sup> days 1 through 3 and dexamethasone 40mg, days 1 through 4) were sheduled after CCRT.

**Result:** The average age of patients was 39,1. The male was 76,9%. Main symptoms included nasal congestion (84.6%), nasal cavity obstruction (96.2%), nosebleed (46.2%). EBV DNA test was positive with 46.2% and the PINK-E prognostic index was 1 point, i.e 50%. The complete response rate, partial response rate and disease progression/relapse rate were 76.9%, 7.7% and 15,4%, respectively. The estimated 3-years, progression-free and overall survival rate were 75.8% and 77.9%, respectively

**Conclusion:** Patients with newly diagnosed, stage IE/IIIE, nasal ENKTL are best treated with CCRT and VIPD regimen to improve response rate and survival rate.

**Keywords:** Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, Epstein-Barr virus

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lymphôm không Hodgkin (ULKH) là bệnh lý tăng sinh tế bào lymphô ác tính, thường gặp ở người lớn, có xuất độ và tỷ lệ tử vong cao. Theo phân loại WHO 2008 và cập nhật WHO 2016, ULKH được chia làm 2 loại chính: ULKH tế bào B (80-90%) và ULKH tế bào T/NK trưởng thành (10-20%). Tuy chiếm tỷ lệ thấp, ULKH tế bào T có hơn 40 thực thể bệnh khác biệt về đặc điểm lâm sàng, hình thái tế bào, phenotip miễn dịch và phân tích gen. Kết quả điều trị lymphôm tế bào T thường xấu hơn lymphôm tế bào B, bệnh hay tái phát, tỉ lệ tử vong cao.

Nổi bật trong các phân nhóm bệnh lymphôm tế bào T là lymphôm tế bào T/NK ngoài hạch, chiếm 3 – 10% trong bệnh lý lymphôm ở các nước Đông Á. Bệnh liên

quan với virus Epstein-Barr (EBV), chia làm 2 phân nhóm là thể mũi và không phải thể mũi. Đối với lymphôm tế bào T/NK ngoài hạch thể mũi (ENKTL) biểu hiện lâm sàng thường gặp là viêm loét hoại tử hốc mũi và các cấu trúc đường giữa nên trước đây người ta gọi là “u hạt độc đường giữa”. Chẩn đoán dựa vào mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, điều trị khác biệt so với các phân nhóm khác vì không nhạy với doxorubicin. Đối với giai đoạn I hay II thì hóa trị + xạ trị hay hóa trị + xạ trị + hóa trị (kiểu sandwich) với các phác đồ như DeVIC, VIPD, VIDL mang lại đáp ứng tốt hơn... Đây cũng là thể bệnh lymphôm tế bào T có mức độ ác tính khá cao, với thời gian sống còn toàn bộ 5 năm 32%, thời gian sống còn trung bình 8 tháng. Trên thế giới, đã có nhiều công trình nghiên cứu về phác đồ điều trị tối ưu cho thể bệnh ENKTL. Riêng ở nước ta ít có đề tài nghiên cứu nào về ENKTL giai đoạn IE, IIE điều trị hóa xạ đồng thời với phác đồ VIPD. Chính vì thế, chúng tôi thực hiện đề tài để khảo sát đáp ứng điều trị phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp VIPD trên bệnh nhân ENKTL mới chẩn đoán giai đoạn I/IIIE qua đó rút kinh nghiệm để điều trị thực thể bệnh kể trên ngày càng tốt hơn.

### Vai trò virus Epstein Barr (EBV)

Một đặc điểm xác định của tất cả các loại lymphôm tế bào T/NK là các tế bào lymphôm đều nhiễm EBV. Hơn nữa, khi đánh giá trình tự lặp lại các chuỗi cho thấy EBV trong tế bào lymphôm là bản sao virus, ngụ ý rằng sự gây nhiễm có thể xảy ra trước hoặc tại thời điểm lymphôm hình thành. Do đó, nhiễm EBV đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của lymphôm tế bào NK. Theo đó, chứng minh nhiễm EBV là điều kiện tiên quyết trong chẩn đoán lymphôm tế bào T/NK.

**Lâm sàng**

Bướu hốc mũi là vị trí thường gặp nhất trong ENKTL gây triệu chứng nghẹt mũi, chảy dịch mũi đục, nếu bướu sùi loét có thể gây chảy máu, thậm chí xâm lấn các cấu trúc lân cận như các xoang cạnh mũi, hốc mắt, khẩu cái cứng dẫn đến thủng khẩu cái.

**Cận lâm sàng**

CT scan hoặc MRI hốc mũi (MRI tốt hơn CT scan về đánh giá mức độ xâm lấn bướu), PET - CT hoặc CT scan toàn thân. Tùy đồ/sinh thiết tùy dù tỉ lệ xâm nhập tùy lúc chẩn đoán < 10%.

Định lượng EBV DNA huyết tương trong chẩn đoán giúp đo lường chính xác tải lượng virus. Nó cũng cung cấp cách đánh giá lymphôm đáp ứng với điều trị nên có ý nghĩa tiên lượng. Tuy nhiên, EBV-DNA không là yếu tố đủ cho chẩn đoán.

Trong phòng thí nghiệm thông thường, EBV thường được phát hiện bằng phương pháp lai tại chỗ cho RNA EBV (EBER). Nếu bằng phương pháp lai tại chỗ, bệnh nhân không có nhiễm EBV thì cần phải có thêm CD56 hoặc phân tử độc tế bào (granzyme B, perforin, TIA1) tồn tại.

**Chỉ số tiên lượng**

- PINK (the prognostic index of NK lymphoma)
  - Tuổi > 60
  - Giai đoạn III, IV
  - Thâm nhiễm hạch ở xa
  - Không phải thể mũi (non – nasal type)
- PINK-E: gồm 4 yếu tố trên + EBV DNA

**Điều trị**

Ngược lại với các phân nhóm lymphôm khác, phác đồ hóa trị có chứa anthracycline, cho đáp ứng kém trên bệnh nhân ENKTL vì tế bào khối u thể hiện nồng độ cao P-

glycoprotein biểu hiện đa kháng thuốc, dẫn đến kháng anthracycline. Do đó, những phác đồ không dựa trên anthracycline bao gồm ifosfamide và methotrexate và etoposide, có hiệu quả để điều trị rối loạn tế bào lymphô liên quan đến EBV. L-Asparaginase là một loại thuốc chính khác được sử dụng cho các phác đồ hóa trị không dựa trên anthracycline vì tế bào khối u không thể tổng hợp L-asparagine và chết khi các nguồn L-asparagine của chúng bị cạn kiệt bởi men L-asparaginase. Phác đồ điều trị dựa trên L-Asparaginase có tỷ lệ đáp ứng vượt trội hơn 80% ở những bệnh nhân ENKTL kháng trị hoặc tái phát.

Bên cạnh đó, xạ trị cũng là một phương pháp điều trị ban đầu cho bệnh nhân ENKTL giai đoạn sớm, đặc biệt trong các trường hợp liên quan đến xoang mũi và các vị trí lân cận, vì tổn thương thường xuyên xuất hiện như một khối nhỏ giới hạn trong xoang mũi và cho đáp ứng tốt với xạ trị. Theo đó, điều trị xạ trị trước giúp cải thiện tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở bệnh nhân ENKTL khu trú tại chỗ liên quan đến các xoang mũi. Tuy nhiên, xạ trị đơn thuần hiện được xem là không đủ để cải thiện sống còn vì một số lượng đáng kể bệnh nhân bị tái phát tại chỗ và toàn thân sau xạ trị đơn thuần. Kết quả là sự kết hợp hóa trị phác đồ không dựa trên anthracycline với xạ trị đã được đề xuất như là một điều trị đầu tay đối với bệnh nhân mới được chẩn đoán ENKTL khu trú tại chỗ tại vùng.

**Mục tiêu nghiên cứu:**

1. Đánh giá kết quả điều trị của hóa xạ trị đồng thời với phác đồ VIPD trên bệnh nhân ENKTL qua tỷ lệ đáp ứng.
2. Khảo sát độc tính hóa trị, xạ trị.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân > 15 tuổi được chẩn đoán xác định là lymphôm không Hodgkin hốc mũi giai đoạn I-II có mô bệnh học tế bào T/NK ngoài hạch, thể mũi tại khoa Nội Huyết học-Hạch, Bệnh viện Ung Bướu từ 01/01/2019 - 31/12/2020

#### Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân mới được chẩn đoán lymphôm không Hodgkin hốc mũi giai đoạn I-II có mô bệnh học tế bào T/NK ngoài hạch, thể mũi, giai đoạn IE, IIE dựa vào mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, điều trị phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp VIPD 3 chu kỳ.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

- Có xâm nhập hệ thần kinh trung ương
- Có bệnh nội khoa kèm theo
- Giai đoạn III, IV
- Tổn thương lan rộng tại chỗ (da cánh mũi hay thủng khẩu cái)

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang

### 2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS 26

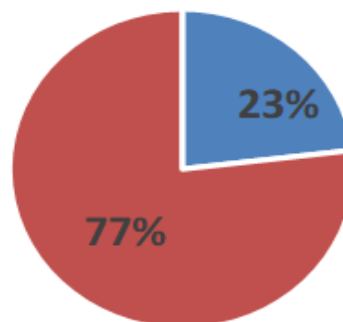
## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/01/2019 đến 31/12/2020 tại Bệnh viện Ung Bướu có 26 bệnh nhân mới chẩn đoán ENKTL và

được điều trị phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp VIPD.

### 3.1. Đặc điểm dịch tễ

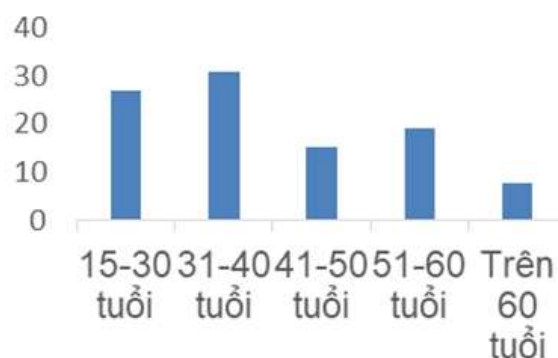
#### Giới tính



■ Nữ ■ Nam

Biểu đồ 1. Phân bố giới tính

#### Nhóm tuổi



Biểu đồ 2. Phân bố nhóm tuổi

### 3.2 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

| Triệu chứng      | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
|------------------|-----------|-----------|
| Nghẹt mũi        | 22        | 84,6      |
| U bí kín hốc mũi | 25        | 96,2      |
| Chảy máu mũi     | 12        | 46,2      |
| Kèm hạch cổ      | 1         | 3,8       |
| Triệu chứng B    | 6         | 23,1      |
| ECOG             |           |           |
| 0                | 17        | 65,4      |
| 1                | 9         | 34,6      |

**Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng**

|                                     | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Nội soi Tai mũi họng</b>         |           |           |
| U hốc mũi trái hoặc phải            | 15        | 30,8      |
| U hốc mũi 2 bên                     | 3         | 57,7      |
| Phù nề vách ngăn mũi                | 8         | 57,7      |
| <b>CT scan</b>                      |           |           |
| Tổn thương hốc mũi                  |           |           |
| Tổn thương xâm lấn các cơ quan khác | 26        | 100       |
| <b>LDH</b>                          |           |           |
| Bình thường                         | 16        | 61,5      |
| Tăng                                | 10        | 38,5      |
| <b>Beta2 microglobulin</b>          |           |           |
| Bình thường                         | 20        | 76,9      |
| Tăng                                | 6         | 23,1      |
| <b>HbsAg</b>                        |           |           |
| Dương tính                          | 2         | 7,7       |
| <b>EBV DNA</b>                      |           |           |
| Dương tính                          | 12        | 46,2      |
| Âm tính                             | 14        | 53,8      |
| <b>Tủy đồ</b>                       |           |           |
| Bình thường                         | 26        | 100       |

**3.3. Giai đoạn bệnh theo Ann Arbor****Bảng 3. Giai đoạn bệnh**

|              | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
|--------------|-----------|-----------|
| Giai đoạn I  | 12        | 46,2      |
| Giai đoạn II | 14        | 53,8      |

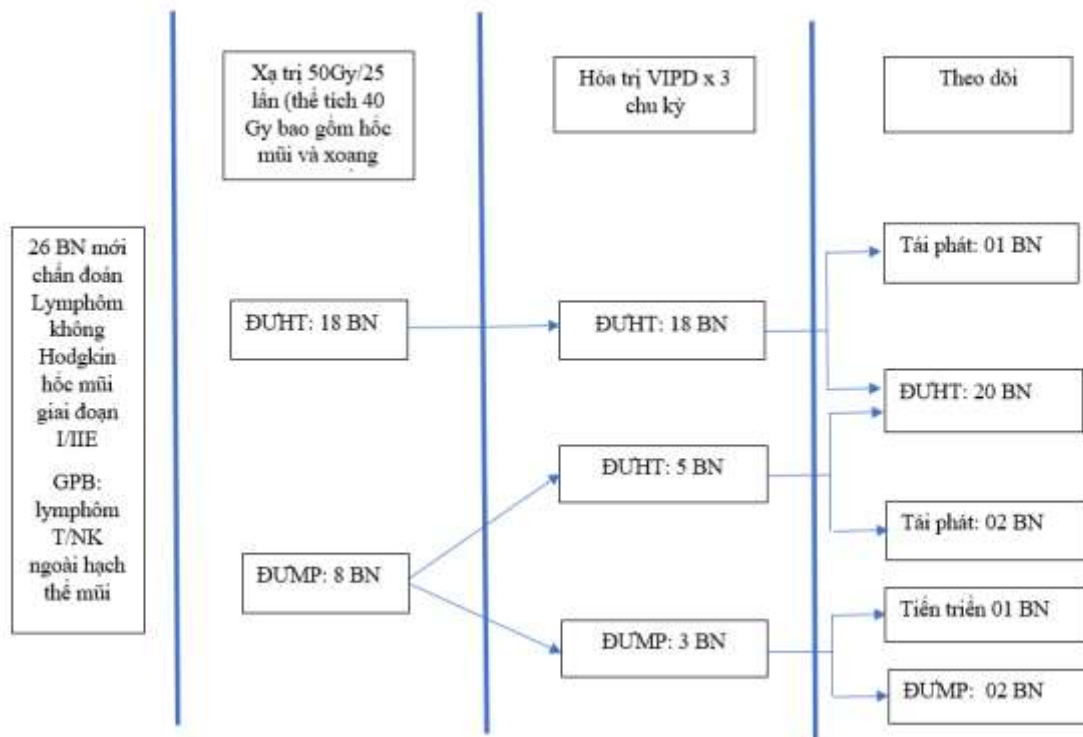
**3.4. Chỉ số tiên lượng****Bảng 4. Chỉ số tiên lượng bệnh**

|                 | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----------------|-----------|-----------|
| <b>PINK</b>     |           |           |
| 0               | 25        | 96,2      |
| 1               | 1         | 3,8       |
| <b>PINK - E</b> |           |           |
| 0               | 12        | 46,2      |
| 1               | 13        | 50        |
| 2               | 1         | 3,8       |

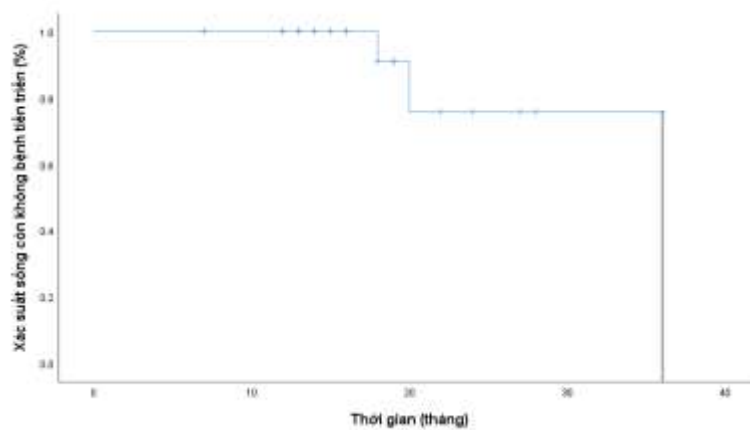
### 3.5. Đánh giá đáp ứng

**Bảng 5. Đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời kết hợp phác đồ VIPD**

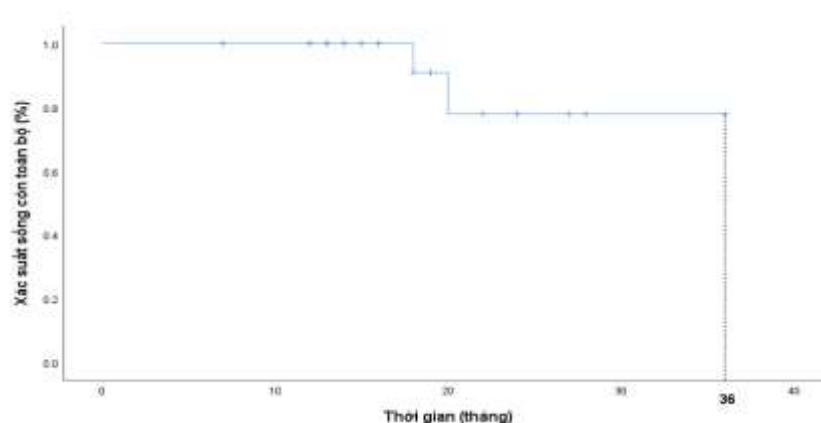
|                            | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Đáp ứng hoàn toàn          | 20        | 76,9      |
| Đáp ứng một phần           | 2         | 7,7       |
| Bệnh tiến triển / tái phát | 4         | 15,4      |
| Tổng                       | 26        | 100       |



### 3.6. Xác suất sống còn



**Biểu đồ 3. Tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển**



**Biểu đồ 4. Tỷ lệ sống còn toàn bộ**

### 3.7. Tác dụng phụ trong quá trình điều trị

**Bảng 6. Tác dụng phụ trong quá trình điều trị**

| Độc tính                      | Phân độ | (n=26)    |           |
|-------------------------------|---------|-----------|-----------|
|                               |         | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
| Giảm bạch cầu                 | Độ 0    | 8         | 30,7      |
|                               | Độ 1-2  | 16        | 61,5      |
|                               | Độ 3-4  | 2         | 7,8       |
| <b>Giảm 3 dòng</b>            |         | 1         | 3,8       |
| Tăng men gan                  | Độ 0    | 12        | 46,2      |
|                               | Độ 1-2  | 14        | 53,8      |
|                               | Độ 3-4  | 0         | 0         |
| <b>Tái hoạt hóa HBV (n=2)</b> |         | 0 *       | 0         |
| Thần kinh                     | Độ 0    | 20        | 76,9      |
|                               | Độ 1    | 6         | 23,1      |
| Buồn nôn - Nôn                | Độ 0    | 20        | 76,9      |
|                               | Độ 1    | 6         | 23,1      |
| Tiêu chảy                     | Độ 0    | 22        | 84,6      |
|                               | Độ 1    | 4         | 15,4      |
| Rụng tóc                      | Không   | 0         | 0         |
|                               | Có      | 32        | 100       |

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Tỷ lệ mắc bệnh

Theo y văn, tỉ lệ mắc bệnh của ENKTL < 1 % tại các nước Châu Âu và các nước Đông Á, tỉ lệ mắc bệnh 3-10%. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ mắc bệnh 3,4% do chúng tôi gặp

khó khăn trong việc sinh thiết tổn thương hốc mũi nếu ở giai đoạn sớm, cũng như khả năng chẩn đoán mô bệnh học còn hạn chế và bệnh diễn tiến rất nhanh và tử vong cao nếu ở giai đoạn trễ nên hầu như bệnh nhân tử vong trước khi điều trị đặc hiệu.

#### 4.2. Lâm sàng

Triệu chứng thường gặp nhất là u hốc mũi 1 hoặc 2 bên dẫn đến nghẹt mũi chiếm tỷ lệ > 84% và dẫn đến tình trạng viêm hốc mũi hầu họng với mùi hôi rất đặc trưng thậm chí nếu không kiểm soát tốt tình trạng nhiễm trùng này sẽ dẫn đến nhiễm trùng huyết và shock nhiễm trùng, từ đó làm trì hoãn thời gian điều trị cũng như tử vong. Lưu ý triệu chứng chảy máu mũi chiếm tỉ lệ 42% do đó bệnh nhân nhập viện trong tình trạng cấp cứu.

#### 4.3. Cận lâm sàng

Do tiêu chuẩn chọn mẫu giai đoạn I/II nên các tổn thương ghi nhận trên nội soi và CT đều khu trú. Nhưng do hạn chế tại bệnh

viện nên thời điểm nghiên cứu, không có bệnh nhân nào được chụp PET/CT hay làm sinh thiết tủy.

#### 4.4. Tỷ lệ đáp ứng và sống còn

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tương đương với nghiên cứu Kim và cộng sự là 80%, từ đó cho thấy hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị đồng thời VIPD cũng như sự quan trọng khi chẩn đoán xác định càng sớm giúp làm tăng tỉ lệ đáp ứng. Sống còn toàn bộ 3 năm trong nghiên cứu chúng tôi tương đương với các nghiên cứu sử dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp VIPD cho thấy hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời +VIPD cao hơn so với phác đồ CHOP + xạ trị hay hóa trị đơn thuần.

**Bảng 7. Sống còn 3 năm ở các nghiên cứu**

| Nghiên cứu       | Phác đồ                     | Kết quả        |
|------------------|-----------------------------|----------------|
| Lee và cs (2006) | Hóa trị + xạ trị            | OS 3 năm 67 %  |
| Kim và cs (2009) | Hóa xạ trị đồng thời + VIPD | OS 3 năm 86,3% |
| Nghiên cứu này   | Hóa xạ trị đồng thời + VIPD | OS 3 năm 77,9% |

#### 4.5. Tác dụng phụ

Độc tính sớm: Độc tính huyết học là độc tính thường gặp nhất. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 1 - 2 là 61,5%, trong đó có 1 trường hợp giảm ba dòng tế bào máu, đa số bệnh nhân không có triệu chứng nhiễm trùng kèm theo mà thường được phát hiện thông qua xét nghiệm công thức máu vào ngày 10 sau hóa trị và khi bắt đầu chuẩn bị vào hóa trị chu kỳ tiếp theo. Một bệnh nhân giảm ba dòng tế bào máu nhưng không có biến chứng nghiêm trọng. Giảm bạch cầu hạt là một độc tính huyết học nặng nề, đặc biệt việc giảm bạch cầu hạt kéo dài và mức độ nặng có thể tăng tỉ lệ tử vong do bệnh và tăng chi phí điều trị, kèm theo việc phải giảm liều thuốc hóa trị

cho chu kỳ tiếp theo hay trì hoãn việc điều trị. Quan trọng cần chú ý những đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao giảm bạch cầu hạt như BN lớn tuổi, chỉ số hoạt động cơ thể kém, bệnh nội khoa kèm theo, bệnh giai đoạn tiến xa, tỉ số diện tích da/ chỉ số khối cơ thể thấp, số lượng tế bào máu căn bản thấp là những yếu tố nguy cơ chung cho mọi phác đồ hóa trị. Tăng men gan chủ yếu độ 1 và không làm trì hoãn quá trình điều trị, nguyên nhân có thể do việc phối hợp tình trạng nhiễm EBV.

Tóm lại các tác dụng phụ được ghi nhận ở mức độ trung bình, bệnh nhân có thể dung nạp được phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp VIPD.

**V. KẾT LUẬN**

ENKTL là loại bệnh hiếm và tiên lượng xấu nên cần được chẩn đoán giai đoạn sớm. Việc sử dụng hóa xạ trị đồng thời kết hợp phác đồ VIPD cho loại bệnh lý này giúp tăng tỉ lệ đáp ứng và xác suất sống còn không bệnh tiến triển với các tác dụng phụ chấp nhận được.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Nguyễn Hữu Huy.** Chẩn đoán và điều trị lymphom tế bào T. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ, 2016
2. **Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh và cộng sự .** Năm ung thư hàng đầu của thành phố Hồ Chí Minh. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Hội Ung thư Việt Nam. 2014;3;22
3. **Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, và cs.** Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol. 2006;24:612–8.
4. **Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S.** Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. Hematol Oncol. 2008; 26:66–72.
5. **Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, Moriai S, Nagato T, Ishii H.** Nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: clinical, histological, virological, and genetic features. Int J Clin Oncol. 2009;14:181–90.
6. **Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, et al.** Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. Ann Oncol. 2010; 21:1032–40.
7. **Kim TM, Park YH, Lee SY, Kim JH, Kim DW, Im SA, et al.** Local tumor invasiveness is more predictive of survival than international prognostic index in stage I(E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood. 2005; 106:3785–90.
8. **Gualco G, Domy-Duarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y, Bacchi CE.** Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. Am J Surg Pathol. 2011; 35:1195–203.



# NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ CẬN LÂM SÀNG ĐẾN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG BẰNG PHÁC ĐỒ CÓ BORTEZOMIB TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Trần Thị Thanh Hương<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hoàng Yến<sup>1</sup>,  
Hoàng Khánh Tuyền<sup>1</sup>, Nguyễn Phạm Thanh Nhân<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá giá trị tiên lượng của của một số chỉ số cận lâm sàng tới hiệu quả điều trị bệnh đa u tủy xương tại bệnh viện Đà Nẵng.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện tại Bệnh viện Đà Nẵng trên bệnh nhân đa u tủy xương chẩn đoán từ tháng 4/2017 đến tháng 8/2022. 90 bệnh nhân đa u tủy xương điều trị 4 đợt hóa chất trở lên được ghi nhận đặc điểm cận lâm sàng huyết học, cận lâm sàng và đáp ứng lâm sàng. Phân tích sự liên quan giữa các đặc điểm huyết học và một số chỉ số cận lâm sàng với kết quả điều trị và thời gian sống không bệnh tiến triển.

**Kết quả:** 61,1% người bệnh được điều trị bằng phác đồ VCD. Nhóm nguy cơ cao theo tuổi ( $\geq 65$  tuổi) chiếm 38,9%, theo ECOG ( $\geq 2$ ) chiếm 40%, theo tỷ lệ tương bào ( $\geq 30\%$ ) chiếm 40%, theo nồng độ Hb ( $< 100$  g/L) chiếm 71,1%, theo tỷ lệ NLR ( $\geq 2,25$ ) chiếm 50%, theo số lượng tiểu cầu ( $< 150$  G/L) chiếm 28,9%, theo Albumin ( $< 35$  g/L) chiếm 62,2%, theo  $\beta 2M$  ( $\geq 5,5$  mg/L)

chiếm 34,4%. Tỷ lệ đáp ứng một phần rất tốt trở lên là 76,7%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 12,2% và bệnh không đáp ứng hoặc tiến triển là 11,1%. Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) chung là  $19 \pm 1,46$  tháng (CI 95%, 16,13 – 21,85). Nồng độ albumin  $< 35$ g/L và các phác đồ điều trị là 2 yếu tố tiên lượng liên quan có ý nghĩa tới tỷ lệ đáp ứng điều trị. Số lượng tiểu cầu  $\geq 150$  G/L là yếu tố tiên lượng huyết học duy nhất có ý nghĩa liên quan tới thời gian sống thêm không bệnh tiến triển PFS.

**Kết luận:** Các chỉ số cận lâm sàng về huyết học và bệnh sinh đa u tủy có thể được sử dụng như là các yếu tố tiên lượng đến hiệu quả điều trị và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trong đa u tủy xương. Người bệnh cần được làm các xét nghiệm đầy đủ để nhận biết các yếu tố tiên lượng và chẩn đoán sớm bệnh nhân nguy cơ cao, từ đó giúp lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu làm giảm nguy cơ tử vong.

**Từ khóa:** đa u tủy, giá trị tiên lượng, cận lâm sàng.

## SUMMARY

### PROGNOSTIC VALUE OF SOME LABORATORY INDICATORS TO THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF MULTIPLE MYELOMA AT DA NANG HOSPITAL

**Objectives:** To evaluate the prognostic value of some paraclinical indicators to the treatment effectiveness of multiple myeloma in Da Nang hospital.

<sup>1</sup>Khoa Nội Thần kinh – Cơ xương khớp - Huyết học Bệnh viện Đà Nẵng

<sup>2</sup>Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh Hương  
SĐT: 0906568875

Email: thanhhuongmd@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 06/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was performed at Danang Hospital on patients who were diagnosed with multiple myeloma from April 2017 to August 2022. Ninety multiple myeloma treated-patients with 4 or more chemotherapy cycles were recorded the hematological and laboratory parameters characteristics of multiple myeloma and clinical outcome. Analysis of the relationship between hematological and some laboratory parameters with clinical outcome and progression-free survival.

**Results:** 61.1% patients were treated with VCD regimen. The high-risk group according to age ( $\geq 65$  years old) accounted for 38.9%, to ECOG ( $\geq 2$ ) for 40%, to plasma plasma ratio ( $\geq 30\%$ ) for 40%, to Hb concentration ( $< 100$  g/L) for 71.1%, to NLR ( $\geq 2.25$ ) for 50%, to platelet count ( $< 150$  G/L) for 28.9%, to Albumin concentration ( $< 35$  g/L) for 62.2%, to  $\beta 2$ M concentration ( $\geq 5.5$  mg/L) for 34.4%. The rate of very good partial response was 76.7%, partial response rate was 12.2%, and non-responding or progressive disease was 11.1%. Overall progression-free survival (PFS) was  $19 \pm 1.46$  months (95% CI, 16.13 – 21.85). Albumin concentration  $< 35$ g/L and treatment regimens are two significance prognostic factors related to the rate of treatment response. Platelet count  $\geq 150$  G/L was the only significance hematological prognostic factor in relation to PFS progression-free survival.

**Conclusions:** Laboratory parameters of hematology and pathogenesis of multiple myeloma can be used as prognostic factors for treatment efficacy and progression-free survival in multiple myeloma. Patients need to be fully tested to recognize prognostic factors and high-risk patients early, thereby helping to choose the optimal treatment regimen to reduce the risk of death.

**Keywords:** multiple myeloma, prognostic value, laboratory parameters.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) hay còn gọi bệnh Kahler là một bệnh ác tính về máu, do sự tăng sinh ác tính của dòng tương bào dẫn đến tăng sản xuất các immunoglobulin (Ig) đơn dòng trong huyết tương và hoặc nước tiểu gây tổn thương các cơ quan khác<sup>1</sup>. Bệnh ĐUTX tại Việt Nam bệnh chiếm khoảng 10% các bệnh lý ung thư hệ thống tạo máu<sup>5</sup>. Mặc dù hiện nay đã có nhiều phương pháp điều trị bao gồm cả hóa chất liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc nhưng đa u tủy xương vẫn là bệnh không thể điều trị khỏi được<sup>2</sup>. Nhiều phác đồ điều trị cũng được đưa ra với nhiều loại thuốc khác nhau cùng với ghép tế bào gốc tự thân đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng và giảm tỷ lệ tái phát sớm của bệnh, cải thiện chất lượng cuộc sống, đồng thời kéo dài thời gian sống thêm nói chung, tuy nhiên bệnh hiện nay vẫn khó điều trị khỏi<sup>2,3</sup>. Nhiều chỉ số lâm sàng, chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng đã được sử dụng như là các yếu tố tiên lượng để đánh giá mối liên quan đến hiệu quả điều trị<sup>5,8</sup>. Bệnh viện Đà Nẵng điều trị bệnh đa u tủy xương và đã đánh giá được hiệu quả điều trị nhưng chưa tiên lượng được hiệu quả điều trị cũng như thời gian sống thêm của các nhóm bệnh nhân điều trị với các phác đồ khác nhau. Vì vậy, đề tài được triển khai nhằm đánh giá giá trị tiên lượng của các yếu tố tiên lượng tới hiệu quả điều trị bệnh đa u tủy xương tại bệnh viện Đà Nẵng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 90 bệnh nhân  $\geq 16$  tuổi được chẩn đoán đa u tủy xương điều trị tại bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 4/2017 đến tháng 8/2022.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Bệnh nhân mới được chẩn đoán đa u tủy xương theo tiêu chuẩn chẩn đoán của IMWG (hoặc NCCN). Các phác đồ điều trị được sử dụng bao gồm VCD, VD, VTD, RVD (4- 8 chu kỳ).

- Bệnh nhân được theo dõi từ lúc được chẩn đoán cho đến kết thúc nghiên cứu hoặc tử vong.

**Tiêu chuẩn loại trừ**

Các bệnh nhân đa u tủy xương điều trị bằng phác đồ không có Bortezomib.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**2.3. Các chỉ số nghiên cứu**

Đặc điểm cá nhân: Tuổi; giới

Đặc điểm bệnh học: đặc điểm chẩn đoán đa u tủy

Tiền lượng lâm sàng: chỉ số ECOG theo thang điểm WHO,

Đặc điểm cận lâm sàng: huyết học, NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio), PLR (Platelet to lymphocyte ratio), beta-2 microglobulin, định lượng Ig, LDH, albumin.

Phác đồ điều trị: VCD, VD, VTD, RVD.

Đánh giá đáp ứng: Tiêu chuẩn của nhóm làm việc quốc tế về đa u tủy xương (IMWG 2006). Đánh giá đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT),

đáp ứng một phần rất tốt (ĐUMPRT), đáp ứng một phần (ĐUMP), bệnh không đổi (BKĐ), bệnh tiến triển (BTT) và tái phát sau 4- 8 chu kỳ.

- Thời gian sống thêm không bệnh.

**2.4. Phương pháp phân tích số liệu**

Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê: mô tả, kiểm định so sánh bằng phép kiểm  $\chi^2$  với độ tin cậy 95%.

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

Nhóm nguy cơ cao theo tuổi ( $\geq 65$  tuổi) chiếm 38,9%, nhóm nguy cơ thấp ( $< 65$  tuổi) chiếm 61,1%, tuổi mắc bệnh trung bình là 62,9 tuổi. Nữ là 56,7%. Nhóm nguy cơ cao (ECOG  $\geq 2$ ) chiếm 40%, trong khi đó nhóm nguy cơ thấp là 60%. Nhóm người bệnh thể IgG Kappa chiếm cao nhất là 23,3%, IgG Lambda chiếm 13,3%, chuỗi nhẹ (Kappa và Lambda) là 28,9%. Nhóm người bệnh điều trị bằng phác đồ VCD chiếm đa số (61,1%), VTD và VD chiếm tỉ lệ tương đương nhau 15,6% và 17,8%, phác đồ khác (RVD và PAD) chiếm tỉ lệ thấp (<5%).

**3.2. Đặc điểm cận lâm sàng người bệnh**

**Bảng 1: Đặc điểm các yếu tố tiền lượng huyết học**

| Giá trị           | Phân loại      | Số lượng | Tỷ lệ % |
|-------------------|----------------|----------|---------|
| Tỷ lệ tương bào   | $< 30\%$       | 54       | 60,0    |
|                   | $\geq 30\%$    | 36       | 40,0    |
| Nồng độ Hb        | $< 100$ g/L    | 64       | 71,1    |
|                   | $\geq 100$ g/L | 26       | 28,9    |
| NLR               | $< 2,25$       | 45       | 50,0    |
|                   | $\geq 2,25$    | 45       | 50,0    |
| Số lượng tiểu cầu | $< 150$ G/L    | 26       | 28,9    |
|                   | $\geq 150$ G/L | 64       | 71,1    |
| PLR               | $< 155$        | 49       | 54,4    |
|                   | $\geq 155$     | 41       | 45,6    |

Nhóm người bệnh có tỷ lệ tương bào  $\geq 30\%$  chiếm 40%; nhóm nguy cơ cao có nồng độ Hb  $< 100$  g/L chiếm 71,1%; NLR: nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ  $NLR \geq 2,25$  tương đương nguy cơ thấp  $NLR < 2,25$  là 50%; nhóm nguy cơ cao có số lượng tiểu cầu  $< 150$  G/L chiếm 28,9; nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ  $PLR < 155$  chiếm 54,4%.

**Bảng 2: Đặc điểm các yếu tố tiên lượng sinh hóa**

| Giá trị            | Phân loại       | Số lượng | Tỷ lệ % |
|--------------------|-----------------|----------|---------|
| Nồng độ Albumin    | $\geq 35$ g/L   | 34       | 37,8    |
|                    | $< 35$ g/L      | 56       | 62,2    |
| Nồng độ $\beta 2M$ | $< 5,5$ mg/L    | 59       | 65,6    |
|                    | $\geq 5,5$ mg/L | 31       | 34,4    |

Nhóm nguy cơ cao có nồng độ Albumin  $< 35$  g/L chiếm 62,2%; Nhóm nguy cơ cao có nồng độ  $\beta 2M \geq 5,5$  mg/L chiếm 34,4%.

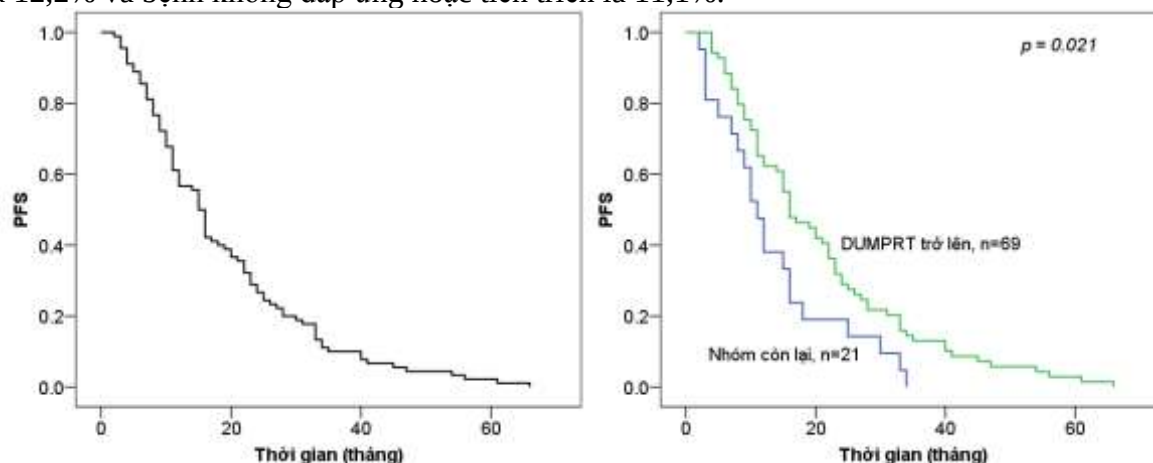
### 3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và hiệu quả điều trị

#### 3.3.1. Kết quả đáp ứng điều trị chung

**Bảng 3: Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị**

| Tình trạng đáp ứng               | Số lượng | Tỷ lệ % |
|----------------------------------|----------|---------|
| KĐU hoặc tiến triển              | 10       | 11,1    |
| Đáp ứng một phần                 | 11       | 12,2    |
| Đáp ứng một phần rất tốt trở lên | 69       | 76,7    |
| Tổng                             | 90       | 100,0   |

Sau 4 đợt điều trị tỷ lệ đáp ứng một phần rất tốt trở lên là 76,7%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 12,2% và bệnh không đáp ứng hoặc tiến triển là 11,1%.



**Biểu đồ 1: Thời gian sống không bệnh PFS chung và theo phân nhóm DUMPRT trở lên**

Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) trung bình là  $19 \pm 1,46$  tháng (CI 95%, 16,13 – 21,85), Thời gian sống trung vị là 15 tháng (thấp nhất là 2 tháng, dài nhất là 66 tháng). Thời gian PFS trung bình của nhóm 69 người bệnh đạt DUMPRT trở lên là 20,68

$\pm 1,74$  tháng, cao hơn 21 người bệnh nhóm còn lại với thời gian  $13,42 \pm 2,13$  tháng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p=0,021$ ).

#### 3.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố và phác đồ điều trị với đáp ứng điều trị

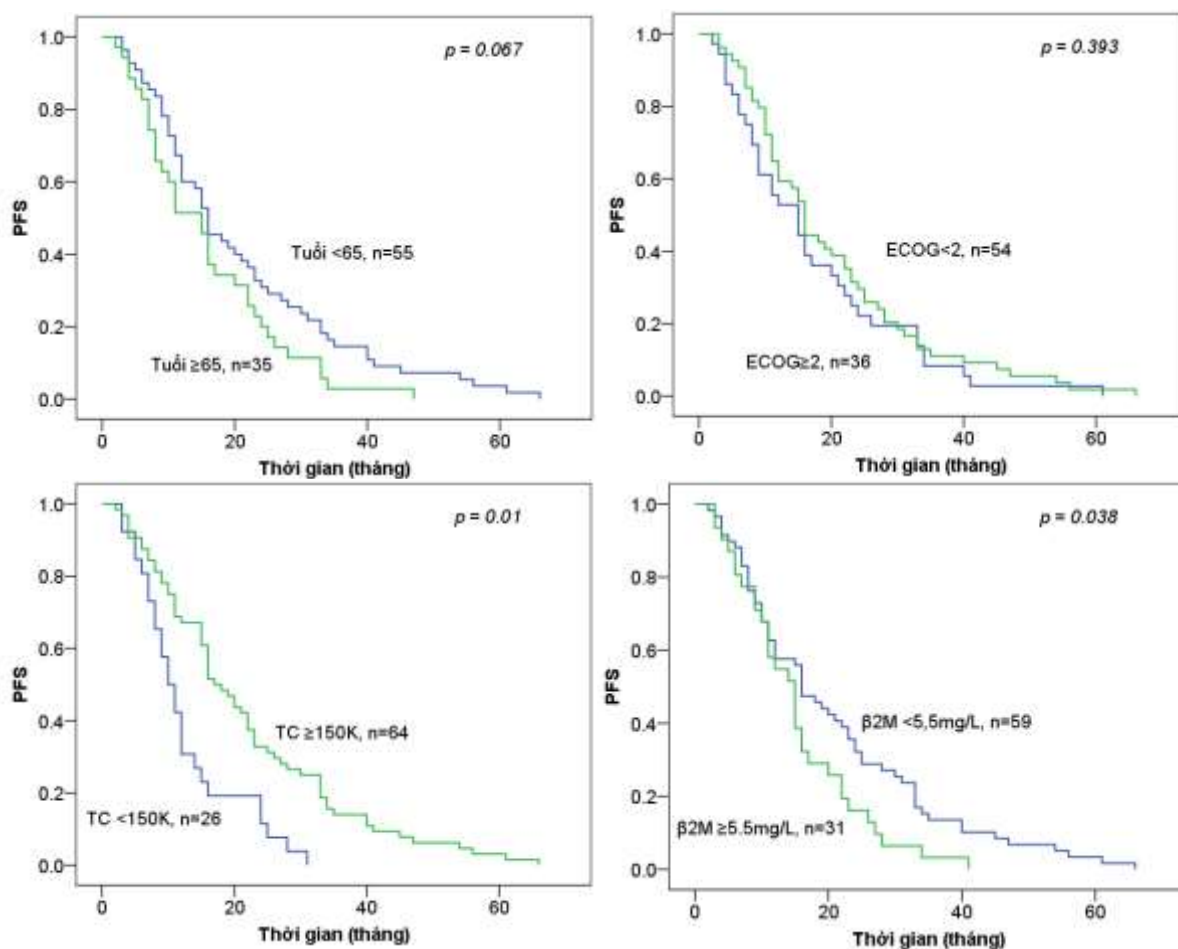
**Bảng 4: Liên quan giữa các yếu tố tiên lượng, phác đồ điều trị và đáp ứng điều trị**

| Yếu tố            | Phân loại  | Đáp ứng MPRT trở lên |         | Nhóm còn lại |         | P     |
|-------------------|------------|----------------------|---------|--------------|---------|-------|
|                   |            | Số lượng             | Tỷ lệ % | Số lượng     | Tỷ lệ % |       |
| Tuổi              | < 65 tuổi  | 44                   | 63,8    | 11           | 52,4    | 0,349 |
|                   | ≥ 65 tuổi  | 25                   | 36,2    | 10           | 47,6    |       |
| ECOG              | < 2 điểm   | 40                   | 58,0    | 14           | 66,7    | 0,476 |
|                   | ≥ 2 điểm   | 29                   | 42,0    | 7            | 33,3    |       |
| Tỷ lệ tương bào   | < 30%      | 41                   | 59,4    | 13           | 61,9    | 0,839 |
|                   | ≥ 30%      | 28                   | 40,6    | 8            | 38,1    |       |
| Nồng độ Hb        | < 100 g/L  | 49                   | 71,0    | 15           | 71,4    | 0,971 |
|                   | ≥ 100 g/L  | 20                   | 29,0    | 6            | 28,6    |       |
| NLR               | < 2,25     | 34                   | 49,3    | 11           | 52,4    | 0,803 |
|                   | ≥ 2,25     | 35                   | 50,7    | 10           | 47,6    |       |
| Số lượng tiểu cầu | < 150 G/L  | 18                   | 26,1    | 8            | 38,1    | 0,288 |
|                   | ≥ 150 G/L  | 51                   | 73,9    | 13           | 61,9    |       |
| PLR               | < 155      | 38                   | 55,1    | 11           | 52,4    | 0,828 |
|                   | ≥ 155      | 31                   | 44,9    | 10           | 47,6    |       |
| Nồng độ Albumin   | ≥ 35 g/L   | 31                   | 44,9    | 3            | 14,3    | 0,011 |
|                   | < 35 g/L   | 38                   | 55,1    | 18           | 85,7    |       |
| Nồng độ β2M       | < 5,5 mg/L | 45                   | 65,2    | 14           | 66,7    | 0,903 |
|                   | ≥ 5,5 mg/L | 24                   | 34,8    | 7            | 33,3    |       |
| Phác đồ điều trị  | VCD        | 48                   | 69,6    | 7            | 33,3    | 0,025 |
|                   | VTD        | 7                    | 10,1    | 7            | 33,3    |       |
|                   | VD         | 10                   | 14,5    | 6            | 28,6    |       |
|                   | RVD        | 3                    | 4,3     | 1            | 4,8     |       |
|                   | PAD        | 1                    | 1,4     | 0            | 0,0     |       |

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm nguy cơ liên quan đến tuổi, ECOG, chỉ số huyết học (tỷ lệ tương bào, nồng độ Hb, tỷ lệ NLR, Số lượng tiểu cầu và tỷ lệ PLR), Nồng độ β2M với mức độ đáp ứng điều trị ( $p > 0,05$ ). Nhóm nguy cơ thấp nồng độ Albumin  $\geq 35$ g/L có tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên cao hơn nhóm còn lại, sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,011$ . Tỷ lệ nhóm đáp ứng MPRT trở lên của các phác đồ khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đáp ứng và tiến triển ( $p = 0,025$ ).

### 3.3.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng tới thời gian PFS



**Biểu đồ 2. Thời gian sống không bệnh PFS chung và theo phân nhóm DUMPRT trở lên**

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm nguy cơ liên quan đến tuổi, ECOG, chỉ số huyết học (tỷ lệ tương bào, nồng độ Hb, tỷ lệ NLR, tỷ lệ PLR- số liệu không trình bày), Nồng độ Albumin với thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ( $p>0,05$ ). Nhóm nguy cơ thấp ( $SLTC \geq 150G/L$ ) và nguy cơ cao ( $SLTC < 150G/L$ ) có thời gian PFS lần lượt là 17 và 10 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,01$ ), sự giảm SLTC ảnh hưởng xấu đến PFS. Nhóm nguy cơ thấp ( $\beta 2M < 5,5 \text{ mg/L}$ ) và nguy cơ cao ( $\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/L}$ ) có thời gian PFS lần lượt là 16 và 15 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0,01$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

ĐUTX là bệnh lý người lớn tuổi, tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 62,9 tuổi, nhóm nguy cơ cao theo tuổi ( $\geq 65$  tuổi) chiếm 38,9%. Theo nghiên cứu của tác giả Suzanne MCB, tuổi mắc bệnh trung bình là 62,5 tuổi, cũng giống như tác giả Huỳnh Văn Mẫn tuổi mắc bệnh trung bình là 61 tuổi<sup>1,2</sup>. Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ nam 43,3% so với nữ 56,7%. Điều này giống như các nghiên cứu của tác giả ở trong nước với tỉ lệ nam ít hơn nữ<sup>1,2,5</sup>. Nghiên cứu của tác giả Bạch Quốc Khánh và Suzanne MCB, tỉ lệ nam cao

hơn nữ lần lượt là 2 và 1,7 lần<sup>3,4</sup>. Tuy nhiên, theo các tác giả, giới tính không cho thấy sự liên quan về ý nghĩa tiên lượng.

Tỷ lệ người bệnh có chỉ số lâm sàng ECOG  $\geq 2$  chiếm 40%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với nghiên cứu hay tác giả Dimopoulos MA<sup>7</sup> cho thấy tỷ lệ ECOG  $\geq 2$  là 44,43%. Nhưng tỉ lệ nhóm bệnh nặng này lại thấp hơn so với tác giả Hàn Viết Trung đáng kể (87,89%) do hầu hết người bệnh được chẩn đoán và điều trị muộn với triệu chứng lâm sàng trầm trọng và diễn hình [10]. Tỷ lệ người bệnh được chẩn đoán thể bệnh IgG Kappa chiếm cao nhất là 23,3%. Tỷ lệ phần trăm các thể bệnh phù hợp với kết quả thường gặp theo tác giả Suzanne MCB<sup>4</sup>, Bạch Quốc Khánh<sup>3</sup>.

Phác đồ 3 thuốc được khuyến cáo hơn phác đồ 2 thuốc trong điều trị tấn công ban đầu trên bệnh ĐUTX<sup>2,4</sup>. Phác đồ có bortezomib bao gồm bortezomib – dexamethasone (VD), kết hợp với thuốc thứ ba thalidomide (VTD), lenalidomide (RVD) hoặc cyclophosphamide (VCD) đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao hơn trong các thử nghiệm [18]. Sự kết hợp VCD đã được chứng minh hiệu quả nên đây là phác đồ chiếm đa số (61,1%), phác đồ VTD và VD chiếm tỉ lệ tương đương nhau 15,6% và 17,8%, phác đồ khác (RVD và PAD) chiếm tỉ lệ thấp trong nhóm nghiên cứu (<5%).

#### 4.2. Các yếu tố tiên lượng người bệnh ĐUTX

Nhóm người bệnh có tỷ lệ tương bào  $\geq 30\%$  chiếm 40%, tỷ lệ tương bào < 30% chiếm 60%. Kết quả của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn Hàn Viết Trung<sup>5</sup> với nhóm có tỷ lệ tương bào  $\geq 30\%$  khá cao 48,8%, tỷ lệ

tương bào < 30% chiếm 51,2%, hay nghiên cứu của Qian J<sup>8</sup> (lần lượt 49,09% và 50,91%) [38]. Nhóm nguy cơ cao (Hb < 100 g/L) chiếm tới 71,1%, nhóm Hb  $\geq 100$  g/L chiếm 28,9%. Kết quả này tương tự Hàn Viết Trung<sup>5</sup> có nhóm nguy cơ cao (Hb < 100 g/L) chiếm tới 73,7% [10], cao hơn nghiên cứu của tác giả Qian J<sup>8</sup> là 64,78% [38]. Nguyên nhân là do người bệnh ở trung tâm chúng tôi được chẩn đoán muộn, nhập viện với những biến chứng nặng của bệnh. Nhóm nguy cơ cao (NLR  $\geq 2,25$ ) tương đương nguy cơ thấp (NLR < 2,25) là 50%. Nhóm nguy cơ cao NLR  $\geq 2,25$  theo nghiên cứu của tác giả Romano A<sup>6</sup> (46,6%), Hàn Viết Trung (46,4%) thì tỷ lệ này cũng tương đồng [10, 21]. Nhóm nguy cơ (Tiểu cầu < 150 G/L) chiếm 28,9% so với nhóm nguy cơ thấp (Tiểu cầu  $\geq 150$  G/L) chiếm 71,1%. Tương tự kết quả nhóm nguy cơ cao (SLTC < 150 G/L) chiếm 28-39% [10]. Nhóm nguy cơ cao (Albumin < 35 g/L) chiếm 62,2%, nhóm nguy cơ thấp (Albumin  $\geq 35$  g/L) chiếm 37,8%. Nhưng nồng độ  $\beta 2M$ , nhóm nguy cơ cao ( $\geq 5,5$  mg/L) chiếm 34,4%, nhóm nguy cơ thấp ( $\beta 2M$  < 5,5 mg/L) chiếm 65,6%. Theo tác giả Hàn Viết Trung<sup>5</sup>, nồng độ Albumin < 35g/L chiếm 31,14% và  $\beta 2M \geq 5,5$  mg/L chiếm 63, 67% do người bệnh thường nhập viện muộn [10].

#### 4.3. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và hiệu quả điều trị

##### 4.3.1. Kết quả đáp ứng điều trị chung

Về mặt đánh giá đáp ứng điều trị, bệnh nhân được đánh giá theo IMWG [13]. Sau khi sử dụng phác đồ có bortezomib, tỷ lệ đáp ứng một phần rất tốt trở lên là 76,7%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 12,2% và bệnh không

đáp ứng hoặc tiến triển là 11,1%. Như vậy tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 88,9%. Kết quả này tương đương tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 76,69% trong nghiên cứu của tác giả Suzanne MCB<sup>4</sup>, 71,4% trong nghiên cứu của tác giả Huỳnh Văn Mẫn<sup>2</sup>. Tỷ lệ đáp ứng chung của chúng tôi đạt 88,9% cao hơn 63,06% trong đó tỷ lệ DUMPRT trở lên là 76,7% cao hơn 54,05% của nghiên cứu của tác giả Hàn Việt Trung<sup>5</sup>. Nhưng kết quả này thấp hơn so với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 96.3% trong nghiên cứu của tác giả Bạch Quốc Khánh<sup>3</sup>.

Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) chung của nhóm nghiên cứu trung bình là  $19 \pm 1,46$  tháng, thời gian sống trung vị là 15 tháng. Nghiên cứu thời gian PFS trung bình của nhóm 69 người bệnh đạt DUMPRT trở lên là  $20,68 \pm 1,74$  tháng cao hơn 21 người bệnh nhóm còn lại với thời gian  $13,42 \pm 2,13$  tháng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p=0,021$ ). Kết quả này thấp hơn thời gian PFS trung bình của các tác giả có thể do chi phí điều trị ngoại trú là một cản trở đối với nhiều người bệnh<sup>5,7</sup>.

#### **4.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với hiệu quả điều trị**

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm nguy cơ liên quan đến tuổi, ECOG, chỉ số huyết học (tỷ lệ tương bào, nồng độ Hb, tỷ lệ NLR, Số lượng tiểu cầu và tỷ lệ PLR), Nồng độ  $\beta 2M$  với mức độ đáp ứng điều trị, đặc biệt với đáp ứng MPRT trở lên ( $p>0,05$ ). Nhóm nguy cơ thấp nồng độ Albumin  $\geq 35g/L$  có tỷ lệ đáp ứng MPRT trở lên cao hơn nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,011$ . Tỉ lệ nhóm đáp ứng MPRT trở lên của các phác đồ khác biệt nhau có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đáp ứng và tiến triển ( $p=0,025$ ). Kết

quả của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Hàn Việt Trung<sup>5</sup> về tuổi; nhưng có sự khác nhau về ECOG, tỷ lệ tương bào, nồng độ Hb, tỷ lệ NLR, Số lượng tiểu cầu và tỷ lệ PLR. người bệnh có chỉ số lâm sàng tốt thường là những người bệnh trẻ, quá trình điều trị đáp ứng tốt hơn với các phác đồ. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy NLR là một yếu tố tiên lượng cho nhiều dạng khác nhau của cả hai loại khối u ác tính và ung thư hệ thống tạo máu trong đó có ĐUTX<sup>5,8</sup>.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm nguy cơ liên quan đến tuổi, ECOG, chỉ số huyết học (tỷ lệ tương bào, nồng độ Hb, tỷ lệ NLR, tỷ lệ PLR- số liệu không trình bày), Nồng độ Albumin với thời gian sống thêm không bệnh tiến triển. Yếu tố tuổi và chỉ số lâm sàng ECOG được coi là yếu tố liên lượng quan trọng đối với PFS ở một số nghiên cứu, thời gian sống thêm của nhóm người trẻ tuổi, thể trạng khỏe hơn được cho là tốt hơn nhiều so với nhóm cao tuổi hơn, nhiều bệnh kèm.

Nhóm nguy cơ thấp ( $SLTC \geq 150G/L$ ) và nguy cơ cao ( $SLTC < 150G/L$ ) có thời gian PFS lần lượt khác biệt đáng kể là 17 và 10 tháng, sự giảm SLTC ảnh hưởng xấu đến PFS. Theo Hàn Việt Trung<sup>5</sup>, thời gian PFS ở nhóm nhóm nguy cơ chuẩn là 38,4 tháng so với nguy cơ cao là 25,4 tháng. Có sự chênh lệch nhiều về thời gian do thời gian theo dõi của chúng tôi chưa dài. Nhóm nguy cơ thấp ( $\beta 2M < 5,5 mg/L$ ) và nguy cơ cao ( $\beta 2M \geq 5,5 mg/L$ ) có thời gian PFS khác biệt đáng kể lần lượt là 16 và 15 tháng. Nồng độ  $\beta 2M$  được một số nghiên cứu chỉ ra là yếu tố tiên lượng độc lập và quan trọng với người bệnh ĐUTX,  $\beta 2M$  đánh tế bào khối u, việc gia



tăng nồng độ  $\beta 2M$  là một yếu tố tiên lượng xấu do khối u lớn, ảnh hưởng tới kết quả điều trị dẫn đến PFS giảm có ý nghĩa thống kê.

## V. KẾT LUẬN

Các chỉ số cận lâm sàng về huyết học và bệnh sinh đa u tủy có thể được sử dụng như là các yếu tố tiên lượng đến hiệu quả điều trị và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trong đa u tủy xương. Người bệnh cần được đánh giá đầy đủ các yếu tố tiên lượng về lâm sàng, huyết học, sinh hóa và chẩn đoán sớm bệnh nhân nguy cơ cao, từ đó giúp lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu và giúp tiên lượng người bệnh đồng thời làm giảm nguy cơ tử vong.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Suzanne MCB Thanh Thanh** (2011). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của bệnh đa u tủy tại khoa huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học TP HCM, Phụ Bản Tập 15, Số 4: 267-273
2. **Huỳnh Văn Mẫn, Nguyễn Tấn Bình, Trần Thanh Tùng, Nguyễn Trường Sơn**(2011). Điều trị đa u tủy với các phác đồ có Bortezomib tại thành phố Hồ chí Minh". Tạp chí Y Học TP HCM. Tạp chí Y học TP HCM, Phụ Bản Tập 15, Số 4: 147-50
3. **Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí** (2015), "Nghiên cứu kết quả ghép TBGNV tế bào gốc tự thân bệnh đa u tủy xương và u lympho tại Viện HHTMTW giai đoạn 2006-2014". Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 4, Tập 429, (số đặc biệt/2015), tr. 158-64.
4. **Suzanne MCB Thanh Thanh, Đào Thị Thắm, Phan Thị Xinh và cs** (2019). Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ bortezomib, dexamethasone trên bệnh nhân đa u tủy xương: tổng kết 5 năm 2014-2018. Tạp chí Y học TP HCM, Phụ Bản Tập 23, Số 6: 156-16
5. **Hàn Viết Trung** (2021). Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả của một số phác đồ điều trị Đa u tủy xương từ 2015 – 2018. Luận án Tiến sỹ y học
6. **Romano A, Parrinello NL, Consoli ML, et al.** Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents. Annals of hematology. Nov 2015;94(11):1875-1883.
7. **Dimopoulos M, Kastritis E, Delimpasi S, et al.** Multiple myeloma in octogenarians: Clinical features and outcome in the novel agent era. European journal of haematology. 04/03 2012;89:10-15.
8. **Qian J, Jin J, Luo H, et al.** Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases. Hematology (Amsterdam, Netherlands). Sep 2017;22(8):472-476.

# NHÂN TRƯỜNG HỢP GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐẦU TIÊN Ở BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Đặng Quỳnh Anh<sup>1</sup>, Phan Vĩnh Sinh<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thanh Thảo<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

Đa u tủy xương chiếm khoảng 10% trong các bệnh ung thư huyết học và khoảng 1% các trường hợp ung thư nói chung [3], [6]. Ba mươi năm sau khi được giới thiệu lần đầu tiên, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân vẫn là phương pháp điều trị chuẩn cho những bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán, trẻ tuổi hoặc lớn tuổi nhưng thể trạng tốt [6]. Tại Việt Nam, phương pháp ghép tế bào gốc tự thân đã được sử dụng tại một số trung tâm và chủ yếu để điều trị bệnh lý đa u tủy xương [2]. Năm 2022 vừa qua, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng đã thực hiện thành công ca ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đầu tiên để điều trị đa u tủy xương. Chúng tôi báo cáo ca bệnh này nhằm đóng góp kinh nghiệm trong việc áp dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị một số bệnh lý huyết học ác tính nói chung và bệnh đa u tủy xương nói riêng.

**Từ khóa:** Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, đa u tủy xương.

## SUMMARY

### CASE REPORT: THE FIRST CASE OF MULTIPLE MYELOMA TREATED WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

Multiple myeloma accounts for approximately 10% of hematologic cancers and 1% of all cancers in general [3], [6]. More than 30 years after its introduction, autologous stem cell transplantation (ASCT) remains the standard for treating newly diagnosed multiple myeloma in young and in select, fit, elderly patients [6]. In Vietnam, autologous stem cell transplantation has been used in some centers and mainly to treat multiple myeloma [2]. In 2022, Da Nang Oncology Hospital successfully performed the first autologous stem cell transplant to treat multiple myeloma. We report this case to contribute experience in applying autologous stem cell transplantation to treat some hematological malignancies in general and multiple myeloma in particular.

**Keywords:** Autologous stem cell transplantation, multiple myeloma.

<sup>1</sup>ThS. BS, Phòng Kế hoạch tổng hợp – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>ThS. BS, Phó giám đốc- Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>3</sup>BS. Khoa Nội 3 – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng  
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đặng Quỳnh Anh  
SĐT: 0779539562

Email: ndqa86@yahoo.com

Ngày nhận bài: 01/03/2023

Ngày phản biện khoa học: 13/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương là bệnh máu ác tính với đặc trưng là sự tăng sinh, tích lũy các tương bào bất thường. Các tế bào này sản xuất ra một loại globulin đơn dòng, gây tổn thương các cơ quan, thường gặp nhất là xương và thận.

Đa u tủy xương là một bệnh chưa thể chữa khỏi. Hiện nay, cùng với sự ra đời của nhiều loại thuốc miễn dịch, thuốc điều trị

trúng đích, hiệu quả điều trị của đa u tủy xương đã cải thiện đáng kể. Tuy nhiên, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân vẫn đang là một phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh nhân đa u tủy xương, nhất là nhóm bệnh nhân dưới 65 tuổi và thể trạng tốt [6].

Để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cần thực hiện các bước huy động và thu thập tế bào gốc, điều kiện hóa bằng phác đồ hóa trị liệu liều cao, ghép lại tế bào gốc và sau đó là chăm sóc sau ghép. Quá trình chăm sóc sau ghép khá quan trọng, nhất là giai đoạn giảm bạch cầu do tủy xương của bệnh nhân bị diệt bằng hóa chất và tế bào gốc mới ghép chưa mọc [1].

Tại Việt Nam, phương pháp ghép tế bào gốc tự thân đã được sử dụng tại một số trung tâm và chủ yếu để điều trị bệnh lý đa u tủy xương. Năm 2022 vừa qua, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng đã thực hiện thành công ca ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đầu tiên để điều trị đa u tủy xương. Chúng tôi báo cáo ca bệnh này nhằm đóng góp kinh nghiệm trong việc áp dụng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị một số bệnh lý huyết học ác tính nói chung và bệnh đa u tủy xương nói riêng.

## II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ sinh năm 1967, tiền sử thoái hóa cột sống thắt lưng khoảng 3 năm. Khoảng 2 tháng trước nhập viện, bệnh nhân đau thắt lưng và hông trái nhiều, không đi lại được. Bệnh nhân nhập viện lần đầu tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng vào ngày 30/8/2021.

Một số đặc điểm lâm sàng và kết quả cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán:

Lâm sàng: Tổng trạng gầy, ECOG 3. Đau thắt lưng và hông trái lan xuống 2 chân, yếu 2 chân, cơ lực 2/5, không rối loạn cảm giác, không rối loạn cơ vòng.

Cận lâm sàng:

- Công thức máu: Bạch cầu: 4,7 G/L; Bạch cầu hạt trung tính: 2,8 G/L; Hồng cầu: 2,5 T/L; Hemoglobin: 70 g/L; Tiểu cầu: 145 G/L.

- Huyết đồ - Tủy đồ: Đa u tủy xương (plasmocyte 32%)

- Dấu ấn miễn dịch: Ghi nhận quần thể plasmocytes bất thường khoảng 12% bạch cầu tủy với đặc điểm: CD dương tính: CD45 yếu, CD117, CD38, CD138, CD56, CD19, CD20, Lambda, CD33; CD âm tính: CD34, HLA-DR, CD10, CyCD79a, Kappa, CD3, CD4, CD8, CD36, CD64, MPO.

- Công thức nhiễm sắc thể: CD59,XXYY,+3,+5,+7,+9,+20,+mar1,+mar2,+mar3,+mar4,+mar5,+mar6[12]/46,XY[2].

- Sinh hóa máu: Ure: 9,2 mmol/L; Creatinin: 126  $\mu$ mol/L; Calci ion hóa: 1,4 mmol/L; Protein toàn phần: 116 g/L; Albumin: 30 g/L; LDH: 243 U/L;  $\beta$ 2 microglobulin: > 16,0 mg/L; Kappa: 0,34 g/L; Lambda: 9,93 g/L; IgA: > 35,50 g/L; IgG: < 3,20 g/L; IgM: < 0,25 g/L; IgE: < 25,0 IU/mL.

- Điện di protein: Tăng gammaglobulin đơn dòng.

- X quang hệ thống xương: Hình ảnh hủy xương nhiều vị trí

- Cộng hưởng từ cột sống thắt lưng: Nghiến tổn thương xương đa u tủy ở L2, L3, L4, L5, khối xương cùng và xương cánh chậu hai bên/ Thoái hóa kèm loãng xương cột sống thắt lưng, xẹp nặng L1, chèn ép chóp tủy ngang mức L1.



**Hình 1: Hình ảnh cộng hưởng từ cộng hưởng thắt lưng và X quang xương sọ của bệnh nhân**

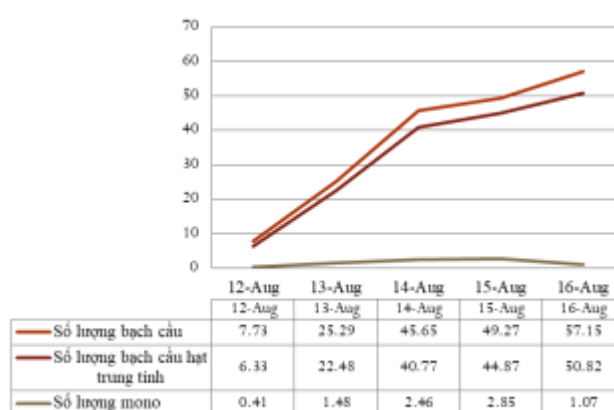
Kết hợp lâm sàng và kết quả cận lâm sàng, bệnh nhân được chẩn đoán: Đa u tủy xương thể IgA-Lambda giai đoạn III (theo ISS)

Bệnh nhân được điều trị hóa trị phác đồ VCD (Bortezomib – Cyclophosphamide – Dexamethasone) 4 chu kỳ, phác đồ VD (Bortezomib – Dexamethasone) 2 chu kỳ, phác đồ VCD 4 chu kỳ và thuốc chống hủy xương mỗi tháng (Acid zoledronic).

Đến tháng 8 năm 2022, sau khi kết thúc điều trị phác đồ VCD, bệnh nhân được đánh

giá đáp ứng hoàn toàn (Kết quả xét nghiệm dấu ấn miễn dịch tủy xương: Ghi nhận quần thể plasmocytes bất thường khoảng 1,5% bạch cầu tủy có kiểu hình CD117+CD56+CD138+CD38+Lambda+), thể trạng phù hợp để ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

Ngày 12/8/2022, bệnh nhân bắt đầu được huy động tế bào gốc tạo máu bằng Filgrastim 300  $\mu$ g x 2 ống/ngày (khoảng 13  $\mu$ g/kg/ngày) trong 4 ngày.



**Biểu đồ 1: Diễn biến số lượng bạch cầu, số lượng bạch cầu hạt trung tính và số lượng bạch cầu mono trong quá trình huy động tế bào gốc**

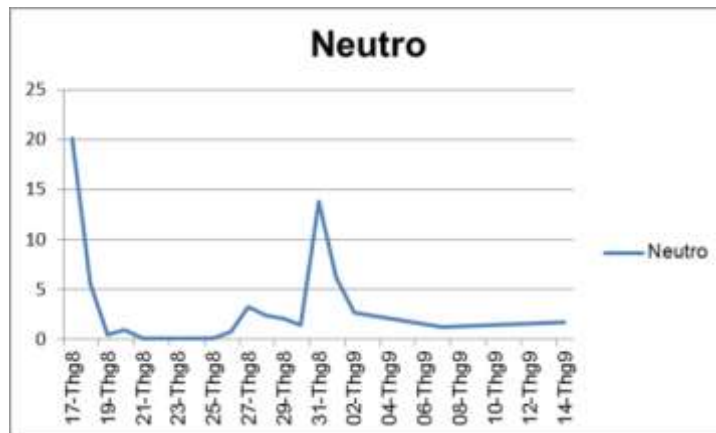
Sáng ngày 16/8/2022, xét nghiệm đếm tế bào gốc CD34+ trong máu ngoại vi:  $66 \times 10^6/L$ , đạt tiêu chuẩn để tiến hành thu hoạch tế bào gốc từ máu ngoại vi. Bệnh nhân được gạn tách tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi, sử dụng máy Spectra Optia, thu được túi tế bào gốc với thể tích 250ml, số lượng tế bào gốc CD34+ trong túi  $350 \times 10^6/L$  (tương đương  $2,08 \times 10^6/kg$ ), đủ số lượng tế bào gốc cho ghép. Túi tế bào gốc được bảo quản ở tủ lạnh trữ máu nhiệt độ  $2 - 8^\circ C$  tại khoa Xét nghiệm – Truyền máu của Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

Ngay sau khi gạn tách đủ tế bào gốc, bệnh nhân được truyền hóa chất liều cao (Melphalan  $200mg/m^2$ ). Kết thúc truyền hóa chất an toàn. Bệnh nhân được chuyển vào

khu điều trị vô trùng để tiếp tục chăm sóc, điều trị.

24 giờ sau khi kết thúc truyền hóa chất liều cao, bệnh nhân được truyền lại túi tế bào gốc. Kết thúc truyền an toàn.

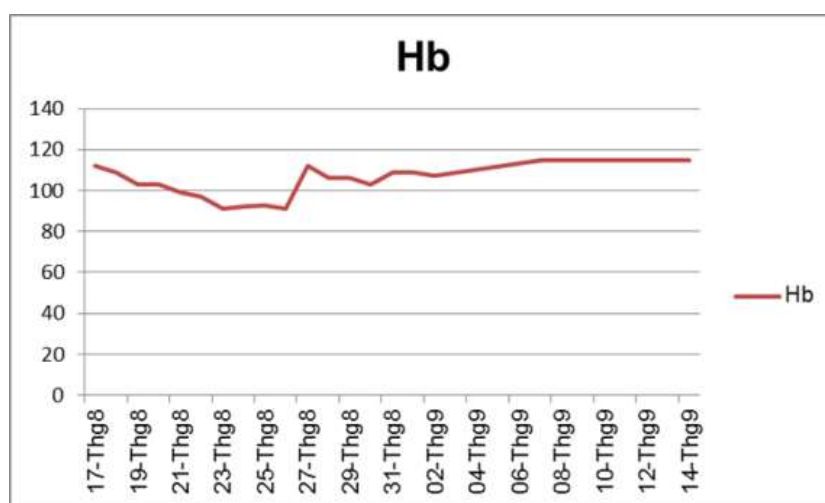
Những ngày tiếp theo, bệnh nhân trải qua nhiều biến chứng của hóa trị liều cao: suy tủy sâu, sốt giảm bạch cầu hạt, loét niêm mạc đường tiêu hóa, nôn, tiêu chảy, nấm miệng, rối loạn điện giải,... Bệnh nhân được điều trị hỗ trợ tích cực, truyền chế phẩm máu (hồng cầu khối, tiểu cầu gạn tách), dùng thuốc kích bạch cầu (Filgrastim), dinh dưỡng tĩnh mạch, kháng sinh kinh nghiệm cho sốt giảm bạch cầu hạt, kháng nấm, kháng virus, điều chỉnh điện giải,...



**Biểu đồ 2: Diễn biến số lượng bạch cầu hạt trung tính trong quá trình ghép**



**Biểu đồ 3: Diễn biến số lượng tiểu cầu trong quá trình ghép**



**Biểu đồ 4: Diễn biến nồng độ huyết sắc tố trong quá trình ghép**

Ngày 31/8/2022, công thức máu của bệnh nhân hồi phục dần, bạch cầu hạt trung tính > 0,5 G/L, lâm sàng cải thiện, giảm sốt, bệnh nhân được chuyển ra khỏi khu điều trị vô trùng để tiếp tục theo dõi, điều trị hỗ trợ.

Ngày 7/9/2022, bệnh nhân ổn định, đã được rút đường truyền tĩnh mạch trung tâm, có thể ăn uống được, kết quả xét nghiệm ổn định (bạch cầu: 4,01 G/L, bạch cầu hạt trung tính: 1,22 G/L, Hb: 115 g/L, tiểu cầu: 74 G/L; chức năng các cơ quan trong giới hạn bình thường), đủ điều kiện sức khỏe nên được cho ra viện.

Kết quả xét nghiệm dấu ấn miễn dịch tủy xương sau ghép: Ghi nhận quần thể plasmocytes bất thường khoảng 0,3% bạch cầu tủy có kiểu hình CD117 + CD56 + CD138 + CD38 + Lambda+

Sáu tháng sau ghép tế bào gốc tạo máu, hiện tại, bệnh nhân ổn định, đang được điều trị duy trì với Thalidomide và thuốc chống hủy xương định kỳ.

### III. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị cho bệnh nhân đa u tủy xương đủ điều kiện ghép đến nay vẫn là phương pháp điều trị có hiệu quả. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán đa u tủy xương thể IgA-Lambda giai đoạn III (ISS) với tuổi 54 tại thời điểm chẩn đoán, thể trạng chung tốt, không có bệnh nền nặng. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân [1]. Sau 4 chu kỳ điều trị với phác đồ VCD, bệnh nhân đạt lui bệnh một phần rất tốt, có thể thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Tuy nhiên, tại thời điểm đó, đại dịch COVID-19 đang diễn biến rất phức tạp nên chúng tôi chưa thể thực hiện ghép tế bào gốc cho bệnh nhân được. Sau khi điều trị thêm 2 chu kỳ VD và 4 chu kỳ VCD, bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn. Đánh giá tình trạng bệnh nhân phù hợp và tình hình dịch COVID-19 đã ổn định, chúng tôi đã tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu tự thân cho bệnh nhân.

Chúng tôi lựa chọn phương pháp huy động tế bào gốc bằng G-CSF, là phương

pháp đơn giản, dễ thực hiện. Sau 4 ngày huy động tế bào gốc bằng G-CSF, số lượng tế bào gốc CD34+ trong máu ngoại vi đủ tiêu chuẩn để tiến hành gạn tách ( $> 10 \times 10^6/L$ ) [1], [3]. Hiện nay, có nhiều phác đồ huy động tế bào gốc khác nhau: G-CSF liều chuẩn đơn thuần; G-CSF giảm liều kết hợp hóa trị cyclophosphamide hoặc cytarabine liều trung bình hoặc plerixafor. Trong đó, G-CSF giảm liều kết hợp cytarabine liều trung bình hoặc plerixafor là những phác đồ có hiệu quả cao nhất với tỷ lệ huy động tế bào gốc CD34+ thành công lên đến 100% [4], [8]. Bệnh nhân của chúng tôi được huy động tế bào gốc bằng G-CSF liều chuẩn, số lượng tế bào gốc CD34+ trước gạn tách khá cao,  $66 \times 10^6/L$ .

Liều tế bào gốc CD34+ truyền cho bệnh nhân là yếu tố ảnh hưởng chính đến thời gian mọc mảnh ghép trong ghép tế bào gốc tự thân để điều trị đa u tủy xương [1]. Liều tế bào gốc CD34+ tối thiểu để thực hiện ghép tế bào gốc tự thân là  $2 \times 10^6/kg$  [1], [3]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy, liều tế bào gốc CD34+ tối ưu là  $3 - 5 \times 10^6/kg$  [4], [8]. Để đạt được mục tiêu đó, bệnh nhân có thể được gạn tách tế bào gốc một đến hai lần. Bệnh nhân của chúng tôi được gạn tách tế bào gốc CD34+ bằng máy một lần, liều tế bào gốc thu được là  $2,03 \times 10^6/kg$ , vừa đủ để thực hiện ghép tế bào gốc tự thân. Bốn bệnh nhân đa u tủy xương đầu tiên tại bệnh viện Bạch Mai được ghép tế bào gốc tự thân có liều trung bình tế bào gốc CD34+ thu thập được khá cao,  $6 \pm 0,623 \times 10^6/kg$ , trong đó, 1

bệnh nhân được gạn tách 2 lần và 3 bệnh nhân được gạn tách 1 lần [2].

Tại bệnh viện của chúng tôi chưa có hệ thống lưu trữ lạnh sâu - 196 độ C nên chúng tôi sử dụng phương pháp bảo quản khối tế bào gốc bằng tủ lạnh trữ máu, ở nhiệt độ 2 - 4 độ C. Theo xu hướng hiện nay, túi tế bào gốc máu ngoại vi sau khi được gạn tách sẽ được xử lý và bảo quản ở nhiệt độ - 196 độ C để có thể chủ động được bệnh nhân cũng như quá trình ghép. Tuy nhiên, ghép tế bào gốc không qua xử lý và bảo lạnh sâu vẫn là phương pháp phù hợp để điều trị đa u tủy xương ở những cơ sở lần đầu triển khai ghép, chưa có hệ thống lưu trữ phù hợp [1], [2].

Liều Melphalan được sử dụng trong ghép tế bào tự thân để điều trị đa u tủy xương hiện nay theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam là  $200 \text{ mg/m}^2$  [1]. Bệnh nhân của chúng tôi được sử dụng đúng liều khuyến cáo này. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy, liều Melphalan  $140 \text{ mg/m}^2$  cho hiệu quả tương đương và ít độc tính hơn ở nhóm bệnh nhân đạt lui bệnh tốt trước ghép [5], [7]. Bệnh nhân của chúng tôi sau khi được truyền Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  đã được chuyển vào khu điều trị vô trùng, được chăm sóc và điều trị tích cực. Bệnh nhân đã trải qua một số biến chứng của hóa trị liều cao như loét đường tiêu hóa, thiếu máu, giảm tiểu cầu, sốt giảm bạch cầu hạt, nhiễm nấm miệng. Đây là những biến chứng thường gặp trong ghép tế bào gốc tự thân. Tại bệnh viện Bạch Mai, trong 4 bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, có 4 bệnh nhân có buồn nôn - nôn, 3

bệnh nhân có tiêu chảy, 1 bệnh nhân sốt nhiễm trùng và loét miệng [2].

Thời gian mọc mảnh ghép của bệnh nhân của chúng tôi là 14 ngày đối với bạch cầu hạt trung tính ( $> 0,5$  G/L) và 21 ngày đối với tiểu cầu ( $> 50$  G/L). Thời gian này dài hơn so với các báo cáo của các trung tâm khác với thời gian hồi phục bạch cầu khoảng 9 – 10 ngày và tiểu cầu là 10 – 13 ngày [2]. Kết quả này cho thấy liệu tế bào gốc CD34+ có ảnh hưởng quan trọng đến thời gian mọc mảnh ghép của bệnh nhân [3].

Bệnh nhân của chúng tôi đạt lui bệnh hoàn toàn trước ghép. Kết quả xét nghiệm đếm tế bào dòng chảy cho thấy quần thể plasmocyte trong tủy xương của bệnh nhân là 1,5% bạch cầu tủy. Sau ghép tự thân, tỷ lệ này giảm xuống còn 0,3%. Đến nay, sau 6 tháng từ khi được ghép tế bào gốc tự thân, bệnh nhân ổn định, chất lượng cuộc sống tốt.

#### IV. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đến nay vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh nhân đa u tủy xương với tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được, giúp cải thiện đáp ứng điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2022), "Ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh máu", Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, 415-426.
2. **Phạm Quang Vinh, Đỗ Mạnh Tuấn, Vũ Văn Trường, và cộng sự** (2013), "Một số đặc điểm khối tế bào gốc và diễn biến sau ghép tế bào gốc tự thân 4 bệnh nhân đa u tủy xương tại bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 17(5):220-225.
3. **Ali Z. Bolaman, Atakan Turgutkaya, İrfan Yavaşoğlu** (2021), "Factors Affecting Time to Engraftment During Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma", Plamacytoma, 15.
4. **Chengxin Luo, Guxian Wu, Xiangtao Huang, et al** (2022), "Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systemic review and network meta – analysis of randomized controlled trials", Stem Cell Research & Therapy, 13:123-142.
5. **Holger W.Auner, Simonia Iacobelli, Giulia Sbianchi, et al** (2018), "Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> or 200 mg/m<sup>2</sup> for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party", Hematologica, 103(3): 514–521.
6. **Rama Al Hamed, Abdul Hamid Bazarbachi, et al** (2019), "Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma", Blood Cancer Journal, 9(4):44.
7. **Samer A. Srour, Denái R. Milton, Qaiser Bashir, et al** (2021), "Melphalan dose intensity for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma", Hematologica, 106(12): 3211–3214.
8. **Whitney D Wallis, Muzaffar H Qazibash** (2017), "Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma: Growth factors or chemotherapy", World Journal of Transplantation, 7(5):250-259.



## PHỔI – LỒNG NGỰC

# ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT THÙY PHỔI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN SỚM

Đặng Nguyên Kha<sup>1</sup>, Dương Phước Tuấn<sup>1</sup>, Nguyễn Vũ Khôi<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Phẫu thuật nội soi lồng ngực (VATS) cắt thùy phổi ngày nay là một phương pháp dần thay thế trong phẫu thuật cắt phổi. VATS cắt thùy phổi không dùng dụng cụ banh sườn đạt được yêu cầu xâm lấn tối thiểu.

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm I,II.

**Đối tượng và phương pháp:** 35 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I,II theo phân loại TNM phiên bản lần thứ 8 được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, phương pháp hồi cứu.

**Kết quả:** Tuổi trung bình  $60,97 \pm 8,35$  tuổi, thùy trên phải chiếm tỷ lệ cao nhất 37,1%, thời gian phẫu thuật trung bình 188,6 phút. Kết quả tốt 94,2%. Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS: không có độ 4,5.

**Kết luận:** Phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi là kỹ thuật có tỷ lệ tai biến, biến chứng thấp, kết quả sớm tốt, đau sau mổ ít.

**Từ khóa:** Phẫu thuật nội soi lồng ngực.

## SUMMARY

### EVALUATE THE RESULTS OF VATS LOBECTOMY IN TREATMENT FOR EARLY STAGE NON SMALL CELL LUNG CANCER

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy is an alternative modality of lung resection nowadays. VATS lobectomy without rib extractor fulfil the current requirements of minimally invasive lung resection.

**Objective:** to evaluate the initial outcomes of VATS lobectomy in treatment for early stage non small cell lung cancer.

**Subject and method:** thirty five non small cell lung cancer stage I,II according to TNM classification 8th who underwent VATS lobectomy, a retrospective analysis.

**Result:** The mean age was  $60,97 \pm 8,35$  years, right upper lobe was the highest proportion (37,1%), the operating time was 188,6 mins. The rate of good result was 94,2%. Pain level was assessed by VAS: level 4,5 weren't recorded.

**Conclusion:** VATS lobectomy was demonstrated with low rate complication, good early outcome, mild pain postoperative.

**Keywords:** Video-assisted thoracoscopic surgery, VATS

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhóm bệnh lý ác tính trên toàn thế giới với ước tính khoảng 1,76 triệu

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Dương Phước Tuấn

SĐT: 0935351810

Email: drtuantuan1810@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

người chiếm 18,4% tổng số bệnh nhân do ung thư.

Phẫu thuật là một lựa chọn tốt cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm. Ngày nay, phẫu thuật nội soi điều trị ung thư phổi đã trở thành phẫu thuật thường quy.

Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi được thực hiện tại nhiều bệnh viện lớn trong nước và không ngừng phát triển. Năm 2019, bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng đã bước đầu triển khai phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm” nhằm mục tiêu: ***Đánh giá sớm kết quả phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm.***

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

35 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm (I,II) được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 10/2019 đến tháng 10 năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I,II có u ngoại vi kích thước  $\leq 7$ cm.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu.

### 2.3. Kỹ thuật mổ

Gây mê nội khí quản 2 nòng Carlens.

Tư thế bệnh nhân nằm nghiêng  $90^\circ$  về phía đối diện, chân dưới co, chân trên duỗi thẳng, tay dưới để sang ngang một góc  $90^\circ$  so với thân, tay trên vắt qua đầu, độn gối dưới ngực.

Vị trí các đường vào:

- Bên ngực T: trocar 10mm dùng cho tay trái phẫu thuật viên, chỉ dùng được các dụng cụ thẳng. Vị trí liên sườn 3 giữa đường nách giữa và đường nách trước. Trocart 10mm dùng cho ống kính camera. Vị trí khoang liên sườn 6 đường nách trước. Trocart oval 15x25mm vị trí khoang liên sườn 7 đường nách sau.

- Bên ngực P: trocar 10mm dùng cho tay trái PTV, chỉ dùng được dụng cụ thẳng. Vị trí khoang liên sườn 4 đường nách sau ngay sát bờ ngoài xương vai. Trocart 10 dùng cho ống kính camera. Vị trí khoang liên sườn 8 ra sau đường nách sau khoảng 1,5cm. Trocart oval 15x25mm vị trí khoang liên sườn 5 đường nách trước và đường giữa đòn.

- Kỹ thuật PTNS cắt thùy phổi: dưới màn hình nội soi, phẫu tích bóc lộ mạch máu và phế quản. Đối với trường hợp rãnh liên thùy không hoàn toàn, giải phóng rãnh liên thùy bằng stapler. Kiểm soát mạch máu và phế quản bằng stapler.

### 2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

Thời gian mổ, thời gian rút dẫn lưu.

Mức độ đau sau mổ theo VAS.

Tai biến, biến chứng, tỷ lệ chuyển mổ mở, nguyên nhân chuyển mổ mở.

Đánh giá kết quả chung sau mổ theo Dindo

- Tốt: không có tai biến, biến chứng.

- Trung bình: có tai biến được phát hiện, xử trí kịp thời ngay trong mổ bằng phẫu thuật nội soi hoặc có biến chứng được điều trị thành công không cần gây toàn thân, không phải mổ lại.

- Xấu: có tai biến, biến chứng được điều trị thành công trong đó tai biến phải chuyển mổ hở, biến chứng phải mổ lại hoặc phải can thiệp thủ thuật dưới gây mê toàn thân.

- Rất xấu/tử vong: tử vong trong mổ hoặc có tai biến, biến chứng điều trị thất bại.

### 2.5. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS

16.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Đặc điểm chung****Bảng 3.1. Đặc điểm chung**

| <b>Đặc điểm</b>       |                  | <b>Kết quả</b>    |
|-----------------------|------------------|-------------------|
| Tuổi trung bình       |                  | 60,97 ± 8,35 tuổi |
| Giới                  | Nam              | 48,6%             |
|                       | Nữ               | 51,4%             |
| Vị trí u              | Thùy trên phổi P | 37,1%             |
|                       | Thùy giữa phổi P | 5,4%              |
|                       | Thùy dưới phổi P | 11,4%             |
|                       | Thùy trên phổi T | 20%               |
|                       | Thùy dưới phổi T | 25,8%             |
| Giai đoạn bệnh sau mổ | IA               | 31,5%             |
|                       | IB               | 17,1%             |
|                       | IIA              | 11,4%             |
|                       | IIB              | 40%               |
|                       | IIIA             | 0%                |
| Kích thước u          | ≤30mm (T1)       | 37,1%             |
|                       | 31-50mm (T2)     | 42,9%             |
|                       | 51-70mm (T3)     | 20%               |
| Thời gian phẫu thuật  |                  | 188,6 phút        |
| Thời gian rút dẫn lưu |                  | 3 ngày            |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình 60,97. Tỷ lệ nam cao hơn nữ. U thùy trên phổi P chiếm tỷ lệ cao nhất 37,1%. Kích thước u nhóm 31-50mm chiếm tỷ lệ cao nhất.

**3.2. Đặc điểm phẫu thuật****3.2.1. Loại phẫu thuật****Bảng 3.2. Loại phẫu thuật**

| <b>Loại phẫu thuật/Lý do chuyển mổ hở</b> |           | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------------|-----------|----------|----------|
| Phẫu thuật nội soi                        |           | 34       | 97,1     |
| Chuyển mổ hở                              | Hạch dính | 1        | 2,9      |
| Tổng                                      |           | 35       | 100      |

**Nhận xét:** Có 1 trường hợp chuyển mổ hở do hạch dính.

**3.2.2. Biến chứng****Bảng 3.3. Biến chứng**

| <b>Biến chứng</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------|----------|----------|
| Chảy máu trong mổ | 1        | 2,9      |
| Sau mổ            | 0        | 0        |
| Tử vong           | 0        | 0        |

**Nhận xét:** Không có bệnh nhân nào có biến chứng sau mổ và tử vong.

**3.2.3. Mức độ đau theo VAS****Bảng 3.4. Mức độ đau**

| Mức độ đau               | n  | %    |
|--------------------------|----|------|
| Độ I (Đau nhẹ 1-2)       | 16 | 45,7 |
| Độ II (Đau vừa phải 3-4) | 18 | 51,4 |
| Độ III (Đau nhiều 5-6)   | 1  | 2,9  |
| Độ IV (Đau dữ dội 7-8)   | 0  | 0    |
| Độ V (Đau khủng khiếp)   | 0  | 0    |
| Tổng                     | 35 | 100  |

**Nhận xét:** Không có bệnh nhân nào đau độ IV,V.

**3.3. Kết quả sớm sau mổ****Bảng 3.5. Kết quả sớm sau mổ**

| Kết quả    | n  | %    |
|------------|----|------|
| Tốt        | 33 | 94,2 |
| Trung bình | 1  | 2,9  |
| Xấu        | 1  | 2,9  |
| Rất xấu    | 0  | 0    |
| Tổng       | 35 | 100  |

**Nhận xét:** Kết quả tốt chiếm 94,2%.

**IV. BÀN LUẬN****4.1. Đặc điểm chung**

Trong nhóm nghiên cứu 35 bệnh nhân có tuổi trung bình là  $60,97 \pm 8,35$ . Các nghiên cứu về ung thư phổi trong và ngoài nước gần đây cũng nhận thấy tuổi của ung thư phổi đang trẻ hóa. Theo ghi nhận của Yang P. và các cộng sự (2005) từ 1997 tới 2003 ghi nhận tuổi trung bình của những người mắc ung thư phổi là 65,4. Nghiên cứu của F. Yang và các CS (2010), trên 917 BN ung thư phổi ở Trung Quốc thấy độ tuổi trung bình chỉ là 60 tuổi và tuổi thấp nhất là 20 tuổi. Đến năm 2013, 2014 các tác giả Dazhong Liu, Datong Zheng công bố tuổi trung bình mắc ung thư phổi lần lượt là 60,8 và 57 tuổi.

Trong nguyên cứu của chúng tôi lại cho thấy ung thư phổi gặp chủ yếu ở nữ giới với

18 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 51,4%, cao hơn một ít so với nam giới chiếm 48,6 %. Điều này lại tương tự như một số các nghiên cứu gần đây, cho thấy tỷ lệ nữ mắc ung thư phổi ở nữ giới cao hơn trước như Lê Hoàng Minh và Phạm Xuân Dũng (2013), với 2668 BN nam và 1359 BN nữ, tỷ lệ nam/nữ khoảng 2/1. Theo nghiên cứu thống kê của Nguyễn Bá Đức và cộng sự ghi nhận, ung thư mới mắc tại Việt Nam, sau 10 năm từ 2000 đến 2010, tỷ lệ mắc ung thư phổi ở nữ đã tăng hơn 200% (6,4/100.000 năm 2000 đến 13,9/100.000 dân năm 2010), là một trong 5 loại ung thư có tốc độ tăng nhanh nhất. Tất cả các nghiên cứu trên cho thấy ung thư phổi đang có chiều hướng gia tăng ở nữ giới, phù hợp với ghi nhận của hiệp hội phổi của Mỹ (2014), thống kê từ năm 1975 đến 2011, cho

thấy tỷ lệ ung thư phổi của nữ ngày càng tăng so với nam.

Ở trong nghiên cứu của chúng tôi: tỷ lệ khối u phổi phải gặp cao hơn chiếm 54,2%. Trong đó khối u thùy trên phổi phải thường gặp nhất chiếm 37,1%, ít gặp nhất là u thùy giữa phổi phải 5,7%. Phan Lê Thắng có tỷ lệ BN u phổi bên phải: 64,2% (thùy trên là 25,9%; thùy giữa là 12,3% và thùy dưới là 25,9%) nhiều hơn so với phổi trái: 35,8% (thùy trên là 21,0%; thùy dưới là 14,8%). Tạ Bá Thắng, có tỷ lệ BN u phổi bên phải: 58% và phổi trái: 42% trên xquang phổi. Nhìn chung các nghiên cứu đều ghi nhận khối u phổi phải gặp với tần suất nhiều hơn phổi trái, nhưng vị trí khối u không được đưa vào tiêu chí đánh giá phân loại hay tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, về mặt giải phẫu học thì vị trí khối u có liên quan đến di căn hạch và phương pháp phẫu thuật.

Kích thước khối u có ảnh hưởng lớn đến kỹ thuật mổ và tiên lượng bệnh. Khi khối u càng lớn xâm lấn rộng vào các cấu trúc mạch máu, phế quản làm hạn chế rất nhiều khả năng phẫu thuật triệt để vì vậy chỉ định mổ sẽ giảm đi. Vì vậy, tỷ lệ gặp các khối u kích thước lớn ở giai đoạn sớm là rất ít. Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy những khối u ở giai đoạn sớm  $\leq 30\text{mm}$  chiếm tỷ lệ khoảng một phần ba 37,1%, khối u có  $\text{đk} > 30\text{mm}$  chiếm tỷ lệ 62,9%.

Thời gian phẫu thuật trung bình của chúng tôi là 188,6 phút, dài hơn so với các tác giả Lê Hải Sơn 143,5 phút, Trần Minh Bảo Luân 105 phút. Thời gian phẫu thuật chúng tôi dài hơn có lẽ là do chúng tôi mới triển khai kỹ thuật.

Thời gian rút dẫn lưu dài là một trong

những yếu tố quan trọng làm tăng thời gian nằm viện. Trong nghiên cứu chúng tôi thời gian rút dẫn lưu trung bình 3 ngày, thời gian chúng tôi ngắn do không gặp biến chứng nào sau mổ.

#### 4.2. Biến chứng và lý do chuyển mổ hở

Theo Sawada và cộng sự (2009), tỷ lệ chuyển mổ mở trong 5 năm đầu khi thực hiện phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi là 8%, trong 5 năm tiếp theo là 5%, nguyên nhân chuyển mổ hở được chia thành 2 nhóm:

- Liên quan đến kỹ thuật: chảy máu trong mổ, tai biến cần mổ mở để tạo hình lại các cấu trúc giải phẫu.
- Không liên quan đến kỹ thuật: hạch dính, rãnh liên thùy không hoàn toàn, hạch di căn.

Trong nghiên cứu chúng tôi có 1/35 trường hợp chảy máu trong mổ do bung dụng cụ kẹp động mạch phổi. Bệnh nhân này đã được cầm máu bằng nội soi nên không phải chuyển mổ hở. 1/35 trường hợp do hạch dính, không thể phẫu tích hạch ra khỏi mạch máu dưới nội soi nên chúng tôi chuyển mổ hở.

Không có trường hợp nào có biến chứng sau mổ và tử vong.

#### 4.3. Kết quả chung và đau sau mổ

Trong nghiên cứu chúng tôi, kết quả tốt 94,2%, kết quả trung bình 2,9%, kết quả xấu 2,9%. Đánh giá mức độ đau theo VAS: không có trường hợp nào đau độ IV,V, đau độ I,II chiếm tỷ lệ cao nhất 97,1%.

Chúng tôi và các tác giả đánh giá kết quả của phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi dựa vào sự thực hiện thành công phẫu thuật và các mức độ tai biến, biến chứng. Kết quả chúng tôi thu được tương đồng với kết quả trong

nghiên cứu Trần Minh Bảo Luân, Nguyễn Hoàng Bình, Lê Hải Sơn.

Hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho rằng bệnh nhân sau phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi đau ít hơn so với mổ hở. Nguyễn Hoàng Bình 2015 so sánh giữa nhóm được ptns và nhóm mổ hở cho thấy điểm đau trung bình lần lượt là 3,6 và 6,8. Tuminello và cộng sự 2018 nghiên cứu so sánh 1987 bệnh nhân ung thư phổi được ptns với 1913 bệnh nhân mổ mở thấy rằng: nhóm PTNS có tuổi cao hơn, ít biến chứng hơn, kết quả tốt hơn, ít phụ thuộc giảm đau sau mổ trong 90 ngày.

## V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi an toàn, biến chứng thấp, đau sau mổ ít, kết quả ban đầu tốt.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Hoàng Bình (2015)**, Đánh giá tính khả thi và hiệu quả phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi trong bệnh lý phổi. In Ngoại lồng ngực, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
2. **Trần Trọng Kiểm (2016)**, Đánh giá hiệu quả phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 2016, tr. 85-91.
3. **Trần Minh Bảo Luân (2018)**, Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi và nạo hạch. In ngoại lồng ngực, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
4. **Nguyễn Văn Lợi (2021)**, Ứng dụng phẫu thuật nội soi lồng ngực trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I đến IIA. In ung thư, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
5. **Bray F et al (2018)**, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A cancer journal for clinicians 68(6): 394-424.
6. **Dindo D, Demartines N, Clavien PA (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): 205-513.
7. **Yang P., Allen M.S., Marie C., Aubry M.C., et al (2005)**, "Clinical features of 5628 primary lung cancer patients: Experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003", Chest, 128(1), 452-462.
8. **Fu Yang, Haiquan Chen, Jiaqing Xiang, Yawei Zhang et al (2010)**, "Relationship between tumor size and disease stage in non-small cell lung cancer", BMC Cancer, 10(1), 1-6.
9. **Tuminello S et al (2018)**, Opioid use after open resection or video assisted thoracoscopic surgery for early stage lung cancer. JAMA oncol 4(11): 1611-1613.

## ĐỘT BIẾN KRAS TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Kim Thông<sup>1</sup>, Nghiêm Trần Vượng<sup>1</sup>, Lương Thị Mỹ Trang<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tình trạng đột biến KRAS và đáp ứng điều trị trong nhóm bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 419 mẫu xét nghiệm NGS và hồ sơ bệnh án của BN ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, từ tháng 04-2020 đến tháng 07-2022.

**Kết quả:** Đột biến KRAS chiếm tỷ lệ 13.8%, chủ yếu ở codon 12, chiếm tỷ lệ 75.9%; 87.9% xảy ra ở nam giới; 10.3% đột biến KRAS xảy ra đồng thời với các đột biến gen khác. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 4.14 tháng.

**Kết luận:** Tình trạng đột biến KRAS tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng tương đồng với các dữ liệu trong y văn.

**Từ khóa:** KRAS, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

### SUMMARY

#### KRAS MUTATION CHARACTERISTICS IN NON-SMALL- CELL LUNG CANCER AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

<sup>1</sup>Khoa Nội 2, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng  
Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Trần Vượng  
SĐT: 0373346951

Email: ntvtn.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Purpose:** We aimed to evaluate the KRAS mutation and treatment response in non-small-cell lung cancer patients at Da nang Oncology Hospital.

**Materials and Methods:** 419 NGS test samples and medical records from April 2020 through July 2022 in Da nang Oncology Hospital were reviewed retrospectively.

**Results:** KRAS mutation accounted for 13.8%, mainly in codon 12, accounting for 75.9%. 87.9% occurred in men. 10.3% of KRAS mutation occurred concurrently with other gene mutations. The objective response rate was 13.3%. Median progression-free survival was 4.14 months.

**Conclusion:** The KRAS mutation in Da nang Oncology Hospital is consistent with the data in the literature.

**Keywords:** KRAS, non-small cell lung cancer.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi có tỷ lệ mắc mới và tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, ở Việt Nam, đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan, chiếm 19.4% tổng số trường hợp tử vong do ung thư[1]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ 80 – 85 %, phần lớn được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi bệnh đã tiến triển, di căn xa[2]. BN được khuyến cáo làm xét nghiệm đột biến gen để có thể sử dụng các thuốc đích tương ứng (EGFR, ALK, ROS1...), trong đó EGFR là đột biến thường gặp nhất ở người châu Á.

Họ gen RAS (gồm HRAS, NRAS và KRAS) là những gen có tỷ lệ đột biến cao trong các bệnh ung thư ở người. Trong UTPKTBN, KRAS (Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog) là một trong những gen sinh ung thư (oncogene) bị đột biến chiếm tỷ lệ cao với chủ yếu là dạng đột biến thay thế một nucleotid tại codon 12 và 13, hiếm khi ở codon 61[3]. Đột biến KRAS phổ biến ở ung thư phổi loại biểu mô tuyến, có tỷ lệ thấp ở ung thư biểu mô vảy và không bao giờ xảy ra ở ung thư phổi tế bào nhỏ. Nhiều nghiên cứu cho thấy, đột biến KRAS thường gắn liền với tiên lượng đáp ứng điều trị kém cũng như thời gian sống thêm ngắn hơn.

Chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: 1. Đánh giá tình trạng đột biến KRAS trong nhóm bệnh nhân (BN) ung thư phổi

không tế bào nhỏ tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng. 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân có đột biến KRAS.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 419 mẫu NGS và hồ sơ bệnh án bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 04/2020 – 07/2022.

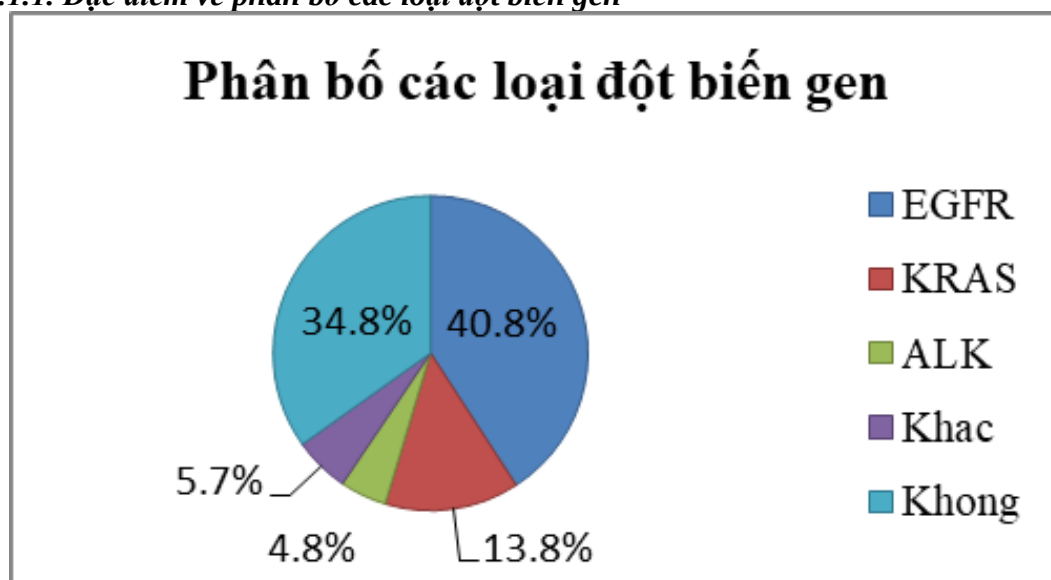
### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu dựa trên kết quả giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing) được thực hiện tại Viện di truyền y học và dựa trên hồ sơ bệnh án các bệnh nhân có đột biến gen KRAS.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm các loại đột biến gen

#### 3.1.1. Đặc điểm về phân bố các loại đột biến gen

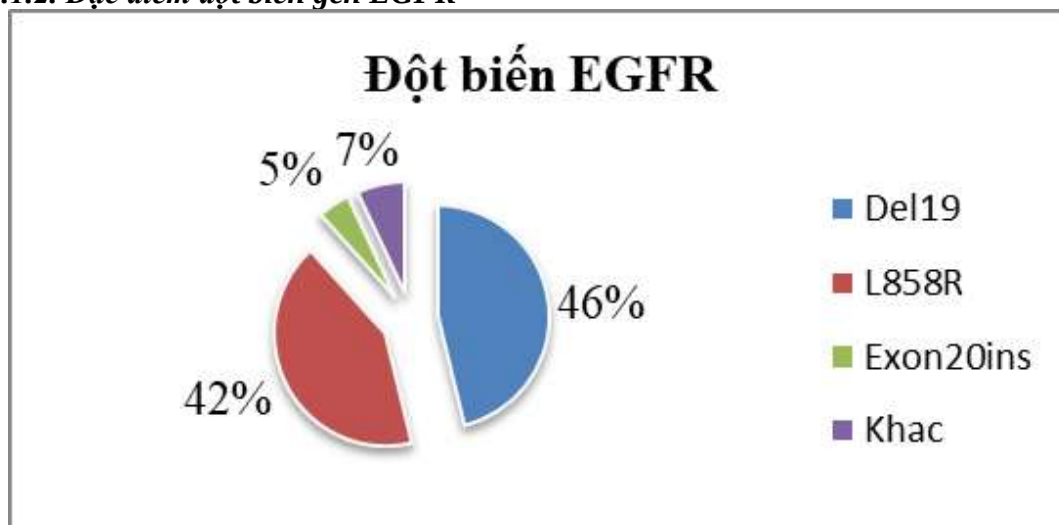


**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo loại đột biến**

**Nhận xét:** Đột biến thường gặp nhất là EGFR, chiếm tỷ lệ 40.8%. Đột biến KRAS đứng thứ 2, chiếm tỷ lệ 13.8%. Có 34.8% không phát hiện có đột biến gen.



### 3.1.2. Đặc điểm đột biến gen EGFR



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đột biến gen EGFR**

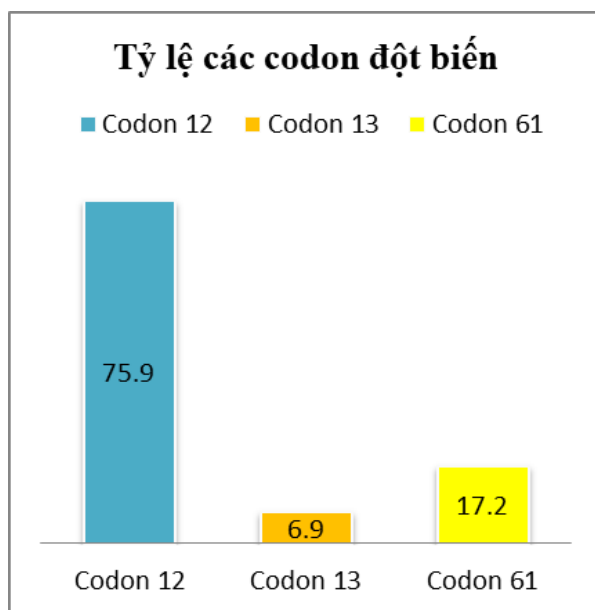
**Nhận xét:** Đột biến Del19 và L858R thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 88%. Đột biến chèn đoạn exon20 và các đột biến khác chiếm tỷ lệ thấp.

### 3.2. Đột biến KRAS

#### 3.2.1. Mẫu xét nghiệm trong nhóm KRAS



**Biểu đồ 3.3. Tình trạng đột biến gen EGFR**

**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các codon đột biến KRAS**

**Nhận xét:** Mẫu xét nghiệm thực hiện NGS chủ yếu là mẫu mô, chiếm tỷ lệ 86.2%.

### 3.2.2. Tỷ lệ các codon đột biến

**Bảng 3.1. Tỷ lệ các loại đột biến KRAS**

| Đột biến | Số BN | %    |
|----------|-------|------|
| G12A     | 4     | 6.9  |
| G12C     | 23    | 39.7 |
| G12D     | 11    | 19.0 |
| G12F     | 3     | 5.2  |
| G12S     | 1     | 1.7  |
| G12V     | 2     | 3.4  |
| G13C     | 3     | 5.2  |
| G13D     | 1     | 1.7  |
| Q61H     | 4     | 6.9  |
| Q61L     | 1     | 1.7  |
| Q61R     | 5     | 8.6  |

**Nhận xét:** Đột biến phổ biến nhất là G12C, chiếm tỷ lệ 39.7%

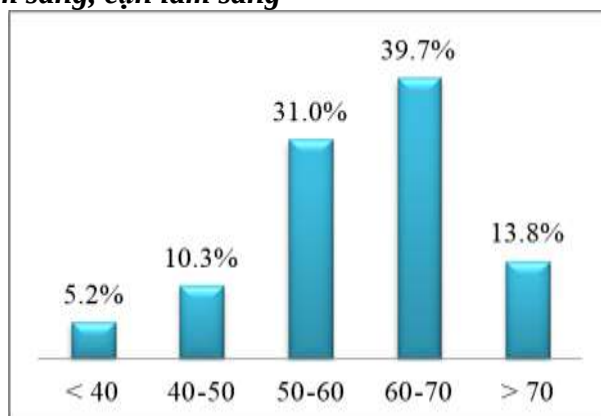
**Bảng 3.2: Tỷ lệ các đột biến kép có KRAS(+)**

| Đột biến    | Số BN | Tỷ lệ % |
|-------------|-------|---------|
| KRAS        | 52    | 89.7    |
| KRAS+EGFR   | 2     | 3.4     |
| KRAS+ROS1   | 1     | 1.7     |
| KRAS+BRAF   | 1     | 1.7     |
| KRAS+PIK3CA | 2     | 3.4     |

**Nhận xét:** Đột biến KRAS chủ yếu là đột biến điểm xảy ra ở codon 12, chiếm tỷ lệ 75.9%.

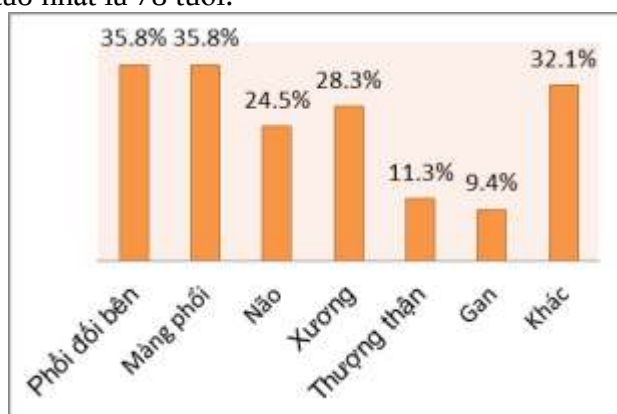
### 3.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân có đột biến KRAS

#### 3.3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng



**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân theo tuổi**

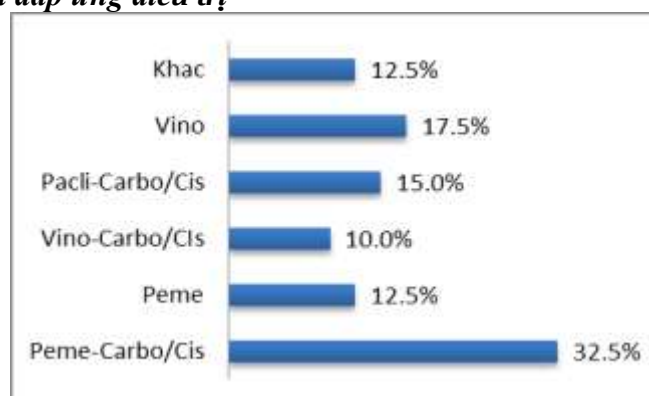
**Nhận xét:** Tuổi trung vị là 62, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-70 tuổi, chiếm 70.7%. Tuổi thấp nhất là 33, cao nhất là 78 tuổi.



**Biểu đồ 3.6. Vị trí di căn**

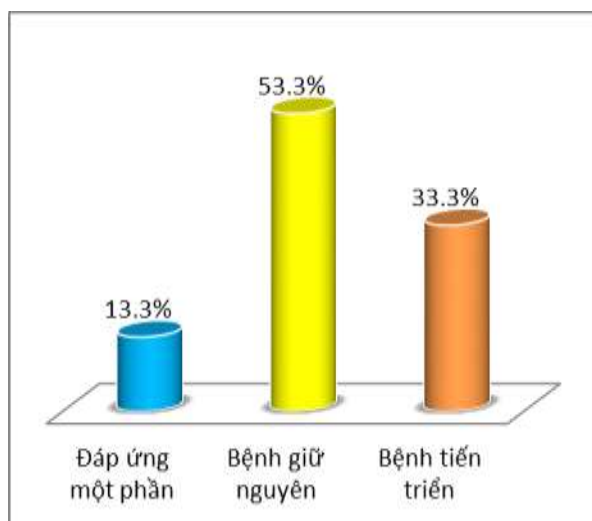
**Nhận xét:** Vị trí di căn thường gặp nhất là phổi đối bên, màng phổi, chiếm tỷ lệ 35.8%. Di căn não chiếm tỷ lệ 24.5%.

#### 3.3.2. Phác đồ và đáp ứng điều trị



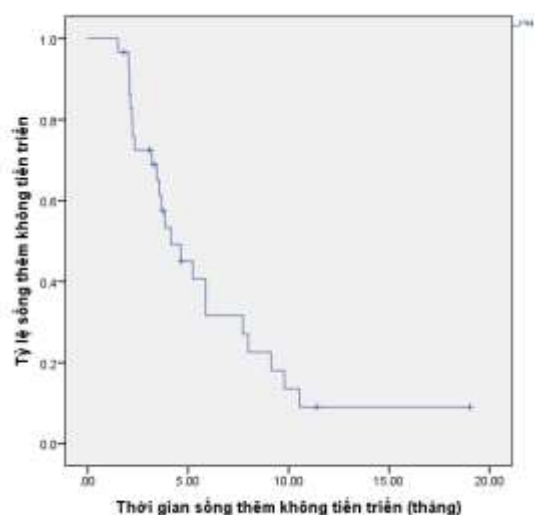
**Biểu đồ 3.7. Phác đồ hóa chất sử dụng**

**Nhận xét:** Phác đồ hóa chất thường dùng nhất là Pemetrexed-Carboplatin/Cisplatin chiếm tỷ lệ 32.5%.



**Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ đáp ứng khách quan**

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%. Có 33.3% bệnh tiến triển.



**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm không tiến triển**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4.14 tháng

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm các loại đột biến

Trong số 419 BN được xét nghiệm bằng phương pháp NGS, có 65.2% xuất hiện các loại đột biến, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là đột biến EGFR 40.8%. Trong một phân tích tổng hợp từ 94 nghiên cứu, tỷ lệ đột biến

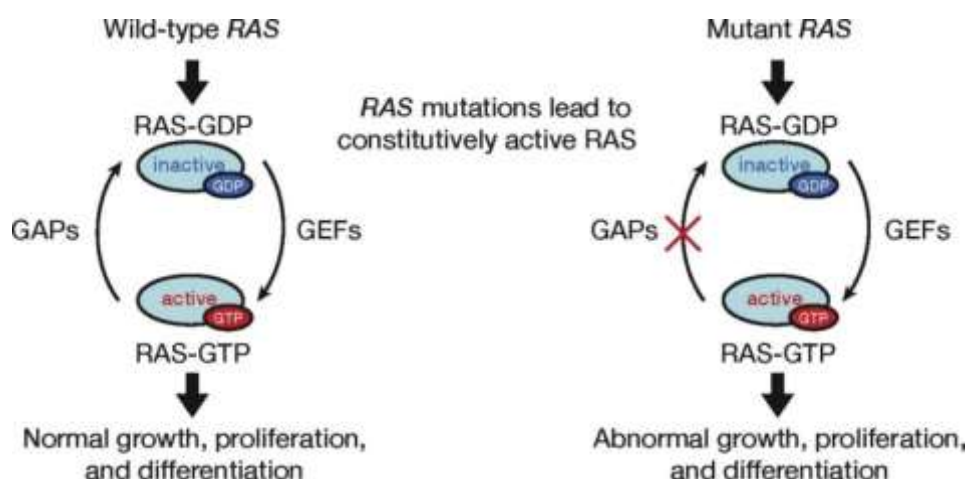
EGFR trong ung thư biểu mô tuyến của phổi ở người châu Á là 47.9%, cao hơn so với châu Âu (19.2%), trong nghiên cứu PIONEER tỷ lệ này lên đến 51.4%, đặc biệt ở nữ giới, không hút thuốc lá; do vậy được hưởng lợi từ các thuốc điều trị nhắm trúng đích EGFR, giúp kéo dài thời gian sống thêm

bệnh không tiến triển so với hóa trị[4]. Hai loại đột biến EGFR thường gặp là Del 19 (46.2%) và L858R (42.1%). Theo Đỗ Mai Linh (2017) tỷ lệ này lần lượt là 61.1% và 38.9%. Tương tự theo nghiên cứu EURTAC (châu Âu) đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ 66% so với 34% có đột biến exon 21[5].

Đột biến KRAS được phát hiện ở khoảng 20-25% trong nhóm ung thư biểu mô tuyến của phổi ở châu Âu và khoảng 10-15% số trường hợp ở châu Á. Trong nghiên cứu này, kết quả là 13.8%. KRAS thường được phát hiện trong nhóm ung thư biểu mô tuyến, ít gặp ở nhóm ung thư biểu mô tế bào vảy; đặc biệt ở nhóm BN hút thuốc lá nhiều; chỉ khoảng 5-10% đột biến KRAS ở nhóm không hút hoặc hút ít thuốc lá[3]. Gen KRAS

mã hóa cho protein KRAS đóng vai trò truyền tín hiệu nội bào xuôi dòng từ EGFR. Gen KRAS bị đột biến sẽ mã hóa những protein RAS có khả năng chống lại hoạt tính GTPase của GAPs. Do đó, những protein RAS này sẽ luôn tồn tại ở trạng thái hoạt hóa RAS-GTP, có khả năng kích hoạt các con đường tín hiệu nằm xuôi dòng nó, bất kể có sự hoạt hóa thụ thể EGFR hay không. Một số báo cáo cho thấy đột biến KRAS đồng thời với EGFR làm giảm tác dụng của thuốc đích kháng EGFR tyrosin kinase[6].

Các đột biến khác gặp với tỷ lệ thấp hơn như ALK (4.8%) và các đột biến hiếm gặp khác (ROS1, BRAF V600E, PIK3CA, NRAS).



**Biểu đồ 4.1: Vai trò của đột biến KRAS trong việc kích hoạt gây ung thư và bất hoạt các con đường tín hiệu RAS bình thường**

#### 4.2. Đặc điểm đột biến KRAS

Các mẫu xét nghiệm NGS được lấy là mẫu mô, mẫu máu và dịch màng phổi/ màng tim, trong đó chủ yếu là mẫu mô sinh thiết, chiếm tỷ lệ 86.2%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đột biến KRAS xảy ra chủ yếu ở codon 12 (75.9%), trong đó phổ biến nhất là đột biến KRAS G12C, chiếm tỷ lệ 39.7%. Kết quả này phù

hợp với các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam. Trong một nghiên cứu trên thế giới, đột biến KRAS xảy ra phần lớn (95%) ở codon 12 (>80%) và 13. Thay đổi codon phổ biến nhất, chiếm khoảng 39% đột biến KRAS là KRAS-G12C. Một số đột biến phổ biến khác bao gồm KRAS-G12V (18-21%) và KRAS-G12D (17-18%)[7].

### 4.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là  $62 \pm 9.4$  tuổi. Hầu hết các BN ở lứa tuổi trên 40, nhóm tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ thấp (5.2%), nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50 – 70, chiếm 70.7%. Trong nghiên cứu EORTC tuổi trung vị trên nhóm BN châu Âu là 65 tuổi. Vị trí di căn thường gặp nhất là phổi đối bên và màng phổi, chiếm tỷ lệ 35.8%. Di căn não chiếm tỷ lệ 24.5%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Phác đồ hóa chất thường dùng là hóa trị bộ đôi dựa trên nền tảng platinum, chiếm 57.5%. Trong đó thường dùng nhất là Pemetrexed-Carboplatin/Cisplatin chiếm tỷ lệ 32.5%. Một số trường hợp dùng hóa trị đơn chất do toàn trạng ban đầu kém. Kết quả này phù hợp với các hướng dẫn điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở Việt Nam và trên thế giới. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%, trong đó đều là đáp ứng một phần, không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Kết quả này thấp hơn so với trong các nghiên cứu khác: Hàn Thị Thanh Bình (2018) là 31%; trong NC của Nguyễn Việt Hà (2022) điều trị phác đồ Pemetrexed-Cisplatin là 39.4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ bệnh giữ nguyên) là 66.6%, thấp hơn so với các nghiên cứu khác về điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV nói chung.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4.14 tháng, thấp hơn trong NC của Nguyễn Việt Hà (2022) là 6.1 tháng; Hàn Thị Thanh Bình (2018) là 5.9 tháng; hay trong NC EORTC (2012) là 5.2 tháng, liên quan đến đáp ứng điều trị kém của nhóm bệnh nhân.

Đột biến KRAS liên quan đến tiên lượng xấu với thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn so với nhóm không có đột biến ở nhóm UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm trên 580 BN UTPKTBN giai đoạn IV, trong đó 35.5% có đột biến KRAS (KRAS<sup>mut</sup>). Khi so sánh với nhóm KRAS không có đột biến (KRAS<sup>wt</sup>) được điều trị bước 1 với hóa trị bộ đôi có platinum, KRAS<sup>mut</sup> có thời gian sống thêm ngắn hơn, với trung vị thời gian sống thêm toàn bộ OS là 9 tháng so với nhóm KRAS<sup>wt</sup> là 11 tháng ( $p=0.018$ ). Ở nhóm bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 cao ( $TPS \geq 50\%$ ), BN KRAS<sup>mut</sup> có OS kéo dài hơn nhóm KRAS<sup>wt</sup> ( $p=0.036$ ). Đáp ứng bước 1 với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm KRAS<sup>mut</sup> ( $p=0.006$ )[8].

Nghiên cứu CodeBreak 100 là một nghiên cứu đa trung tâm, đơn nhánh, nhân mở bao gồm các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến KRAS G12C tiến triển trong hoặc sau ít nhất một liệu pháp điều trị toàn thân trước đó. Bệnh nhân được nhận sotorasib 960mg uống hàng ngày – một chất ức chế họ RAS GTPase, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Tỷ lệ đáp ứng khách quan ORR là 36% (95% CI: 28%, 45%) với trung vị khoảng thời gian đáp ứng là 10 tháng (thay đổi từ 1.3-11.1). Các tác dụng không mong muốn thường gặp là tiêu chảy, đau cơ xương, buồn nôn, mệt mỏi; xét nghiệm giảm BC lympho, thiếu máu, tăng men gan. Ngày 28/05/2021, FDA đã phê duyệt sotorasib (Lumakras) trong điều trị BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn đã nhận được ít nhất một liệu pháp toàn thân trước đó[9].

Một số nghiên cứu khác về điều trị đích phân tử KRAS vẫn đang được tiến hành

và các kết quả đang chờ được công bố với hi vọng tăng tỷ lệ đáp ứng cũng như kéo dài thời gian sống thêm ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS.

## V. KẾT LUẬN

- EGFR là đột biến thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 40.8%, chủ yếu là đột biến ở exon 19 (46.2%) và exon 21 (42.1%).

- Đột biến KRAS đứng thứ hai, chiếm tỷ lệ 13.8%, chủ yếu ở codon 12 (75.9%).

- 87.9% đột biến KRAS xảy ra ở nam giới; 10.3% đột biến KRAS đồng thời với các đột biến gen khác.

- Trong nhóm BN có đột biến KRAS: tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4.14 tháng.

- Một số NC cho thấy đột biến KRAS liên quan đáp ứng điều trị tốt hơn với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và đáp ứng kém hơn với hóa trị bộ đôi có platinum ở BN UTPKTBN giai đoạn IV.

- Hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên hồ sơ bệnh án do đó đặc điểm lâm sàng của nhóm BN nghiên cứu không được đầy đủ. Nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ bước đầu đánh giá đặc điểm và đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân có đột biến KRAS. Điều trị liệu pháp miễn dịch bước một và điều trị sotorasib bước hai ở nhóm KRAS G12C cần được kiểm chứng bằng các nghiên cứu trong tương lai.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN**. International agency for research on cancer, 2020.
2. **Nguyễn Văn Hiếu.**, Ung thư học. 2015, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. 153-169.
3. **Dearden, S., et al.**, Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Annals of oncology*, 2013. 24(9): p. 2371-2376.
4. **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). *Journal of thoracic oncology*, 2014. 9(2): p. 154-162.
5. **Gridelli, C. and A. Rossi**, EORTC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis*, 2012. 4(2): p. 219-20.
6. **Skoulidis, F., et al.**, Co-occurring Genomic Alterations Define Major Subsets of KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma with Distinct Biology, Immune Profiles, and Therapeutic Vulnerabilities Co-occurring Genomic Alterations Define KRAS Subgroups. *Cancer discovery*, 2015. 5(8): p. 860-877.
7. **Dogan, S., et al.**, Molecular Epidemiology of EGFR and KRAS Mutations in 3,026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-Related KRAS-Mutant Cancers Molecular Epidemiology of Lung Cancer Driver Mutations. *Clinical cancer research*, 2012. 18(22): p. 6169-6177.
8. **Eklund, E.A., et al.**, KRAS Mutations Impact Clinical Outcome in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, 2022. 14(9): p. 2063.
9. **Skoulidis, F., et al.**, Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p. G12C mutated non-small cell lung cancer. 2021, Wolters Kluwer Health.

## HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ VINORELBINE Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV

Trần Mạnh Hoàng<sup>1</sup>, Đỗ Kim Quế<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Hồng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** đánh giá đáp ứng, độc tính phác đồ có vinorelbine ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại khoa Ung bướu bệnh viện Thống Nhất.

**Đối tượng nghiên cứu:** bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV điều trị với vinorelbine tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất từ tháng 1/2019-6/2022.

**Phương pháp nghiên cứu:** hồi cứu mô tả hàng loạt ca.

**Kết quả:** trong 3,5 năm có 43 trường hợp có sử dụng phác đồ vinorelbine điều trị, chia làm 2 nhóm gồm 25 bệnh nhân điều trị bước một và 18 bệnh nhân điều trị bước sau tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 44,2%; trung vị kéo dài đáp ứng là 15 tháng; trung vị sống còn bệnh không tiến triển 6 tháng; trung vị sống còn toàn bộ 8 tháng; tỉ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 27,9%.

**Kết luận:** vinorelbine có hiệu quả và an toàn.

**Từ khóa:** Hiệu quả vinorelbine, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

### SUMMARY

#### EFFICIENCY OF VINORELBINE REGIMEN FOR STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER

<sup>1</sup>Khoa Ung bướu Bệnh viện Thống Nhất

<sup>2</sup>PGS. TS, Phó Giám đốc Bệnh viện Thống Nhất

Chịu trách nhiệm chính: Trần Mạnh Hoàng

SĐT: 0909306320

Email: manhhhoang.tran@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Objectives:** Evaluation of response and toxicity of vinorelbine algorithm in patients with stage IV non-small cell lung cancer at Thong Nhat Hospital's Oncology Department.

**Methods:** Retrospective descriptive case series in 1/2019-6/2022.

**Results:** in 3,5 years 2019 and 2022, retrospectively 43 cases using vinorelbine chemotherapy was divided into 2 groups including 25 patients on first-line treatment and 18 patients on second-line treatment, overall response rate was 44,2%; median duration of response was 15 months; median progression-free survival was 6 months; median overall survival was 8 months; overall 1-year survival rate was 27,9%.

**Conclusion:** Metronomic vinorelbine is effective and safe.

**Keywords:** Vinorelbine efficacy, stage IV non-small cell lung cancer.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được không đột biến chủ đạo chủ yếu dựa vào hóa trị bộ đôi với platinum. Hóa trị với các phác đồ có platinum vẫn là nền tảng của điều trị toàn thân UTPKTBN vì tỉ lệ không có đột biến chủ đạo còn cao và các thuốc điều hòa miễn dịch còn tương đối mới ở Việt Nam. Năm 2002 nghiên cứu ECOG 1594 so sánh các phác đồ hóa trị 4 thuốc mới phối hợp platinum cho thấy không có phác đồ nào tối ưu [1].

Điều trị giảm nhẹ thường là mục tiêu chính trong ung thư di căn và tiến triển, độc



tính và chất lượng cuộc sống luôn là yếu tố quan trọng khi quyết định phác đồ và lịch trình điều trị. Chiến lược tiềm năng kéo dài thời gian điều trị bao gồm: các biện pháp nhắm trúng đích đến khi bệnh tiến triển, hóa trị luân phiên sau một số chu kỳ nhất định để tránh độc chất tích lũy và kháng thuốc. Hóa trị metronomic là sử dụng liều hiệu quả tối thiểu về sinh học mà không có khoảng ngưng thuốc kéo dài nhằm hướng đến hoạt tính kháng bướu [2]. Hóa trị metronomic được phát triển như là một phương thức kéo dài kiểm soát bệnh và giảm thiểu tác dụng phụ, hóa trị lâu dài với liều tương đối thấp và dùng thuốc liên tục không có thời gian nghỉ. Hóa trị metronomic được thiết kế để nhắm vào tế bào nội mô và chất nền của khối u, giảm thiểu độc tính. Hóa trị metronomic có thể dùng hàng tuần hoặc dùng cách ngày.

Ba cơ chế tác dụng của hoá trị Metronomic: ức chế tăng sinh mạch, hoạt hoá miễn dịch, ức chế trực tiếp tế bào ung thư phát triển. Trong đó, cơ chế kháng khối u có thể tác dụng trực tiếp và gián tiếp. Trực tiếp bằng cách ngưng tăng trưởng hoặc hoạt hóa quá trình tự chết của tế bào nội mô của u tân tạo mạch máu và huy động tế bào nội mô ức chế lâu dài. Gián tiếp bằng cách phát triển thrombospondin 1 từ đó cũng làm ngưng tăng trưởng hoặc hoạt hóa quá trình tự chết của tế bào nội mô CD36 (+) của u tân tạo mạch máu và huy động tế bào nội mô ức chế lâu dài [2]. Thuốc hóa trị thế hệ 3 vinorelbine uống cách ngày chủ yếu nhắm vào tế bào nội mô của mạch máu đang tăng sinh của khối bướu với ưu điểm độc tính tích lũy thấp nên có thể điều trị đến khi tác dụng phụ không dung nạp hay bệnh tiến triển.

Chúng tôi làm đề tài này đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ vinorelbine ở bệnh

nhân (BN) UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện Thống Nhất với mục tiêu:

1. *Đánh giá đáp ứng (tỉ lệ đáp ứng, trung vị thời gian sống còn đến khi bệnh tiến triển, trung vị thời gian sống còn toàn bộ, tỉ lệ sống còn 1 năm).*

2. *Đánh giá độc tính của thuốc.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Phương pháp nghiên cứu:** hồi cứu mô tả hàng loạt ca có theo dõi dọc.

**2.2. Đối tượng nghiên cứu:** tất cả những BN UTPKTBN điều trị với phác đồ vinorelbine tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất trong khoảng thời gian 1/2019 – 6/2022 thỏa điều kiện chọn bệnh.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh: BN trên 18 tuổi, UTPKTBN giai đoạn IV, chỉ số hoạt động cơ thể 0-2, BN điều trị với vinorelbine cách ngày tối thiểu 2 tháng, tổn thương có thể đo được, không có chống chỉ định với vinorelbine.

- Tiêu chuẩn loại trừ: ung thư thứ 2, điều trị với vinorelbine truyền tĩnh mạch hoặc vinorelbine tuần 1 lần, bệnh lý nội khoa nặng kèm theo như suy tim-gan-thận nặng, đài tháo đường không kiểm soát được đường huyết, nhồi máu cơ tim, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ.

**2.3. Biến số thu thập gồm:** tuổi, giới tính, chỉ số hoạt động cơ thể, tình trạng thuốc, vị trí bướu, mô học, độ biệt hóa, có di căn gan-não không, số chu kỳ hóa trị, thời gian đến khi bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ, tỉ lệ sống còn 1 năm.

Thời điểm kết thúc và phân tích dữ liệu ngày 30/8/2022, chúng tôi đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 gồm đáp ứng hoàn toàn (CR): mất tổn thương bướu và hạch, đáp ứng một phần(PR): giảm ít nhất 30% tổng đường kính của sang thương đích

và không xuất hiện sang thương mới, bệnh tiến triển (PD): tăng ít nhất 20% tổng đường kính sang thương đích so với kích thước nhỏ nhất ghi nhận được kể từ khi bắt đầu điều trị (và  $\geq 5\text{mm}$ ) và/hoặc xuất hiện thêm nốt hay nhiều sang thương mới, bệnh bệnh ổn định (SD): không đủ tiêu chuẩn để đánh giá là bệnh đáp ứng một phần hay tiến triển, tổn thương bướu nguyên phát  $\geq 10\text{mm}$  và hạch di căn  $\geq 15\text{mm}$ .

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) tính từ thời gian bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Thời gian sống còn toàn bộ (OS) tính từ thời gian bắt đầu điều trị đến khi BN tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc thời điểm biết tin cuối của bệnh nhân.

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR): gồm tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) cộng với tỉ lệ đáp ứng một phần (PR). Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR): gồm tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) cộng tỉ lệ bệnh ổn định (SD).

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Chúng tôi hồi cứu 43 BN được điều trị vinorelbine cách ngày liều  $60\text{mg}/\text{m}^2$  da mỗi tuần chia đều uống 3 ngày/tuần sau đó có thể tăng liều tối đa  $80\text{mg}/\text{m}^2$  da mỗi tuần, uống liên tục không có khoảng nghỉ dài, có thể phối hợp với platinum như cisplatin truyền tĩnh mạch  $75\text{mg}/\text{m}^2$  da vào ngày thứ 1 của mỗi chu kỳ 3 tuần, hoặc carboplatin AUC=5 vào ngày thứ 1 của mỗi chu kỳ mỗi 3 tuần, phối hợp với bevacizumab được bác sĩ giải thích cho bệnh nhân và là lựa chọn của bệnh nhân.

Sử dụng phần mềm Exel và SPSS 20.0 thống kê, đánh giá đáp ứng sau mỗi 3 tháng cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp; BN hóa trị với bộ đôi platinum sau 4-6 tháng sẽ chuyển sang vinorelbine đơn chất và tiếp tục theo dõi đánh giá sau mỗi 3 tháng tiếp theo.

Đề tài chỉ với mục đích nghiên cứu khoa học, nâng cao chất lượng điều trị chất lượng cuộc sống BN, thông tin BN được mã hóa và bảo mật.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm dịch tễ:** Trong thời gian 1/2019-6/2022 có 43 BN thỏa điều kiện chọn mẫu; tỉ lệ nam:nữ = 2,1:1; trung vị tuổi 65; 62,8% BN có hút thuốc.

**Bảng 3.1. Đặc điểm dịch tễ học**

| Nam:nữ | Trung vị tuổi | Hút thuốc:không | ECOG PS |
|--------|---------------|-----------------|---------|
| 2:1    | 65            | 1,69            | 0-2     |

#### 3.2. Đặc điểm lâm sàng:

**Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng**

| Dạng mô học gai:tuyến | EGFR nhạy thuốc | Triệu chứng                  | Bệnh kèm theo               | Điều trị bước 1 25 BN |
|-----------------------|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 0,87                  | 30,2%           | Ho (46,5%), đau lưng (30,2%) | Tăng huyết áp (THA) (62,7%) | 58,1%                 |

**Nhận xét:** Mô học tuyến chiếm 23/43 (53,5%); triệu chứng chủ yếu là ho và đau lưng, ngoài ra còn có các triệu chứng khác như khó thở, hạch cổ...; 30,2% BN có đột

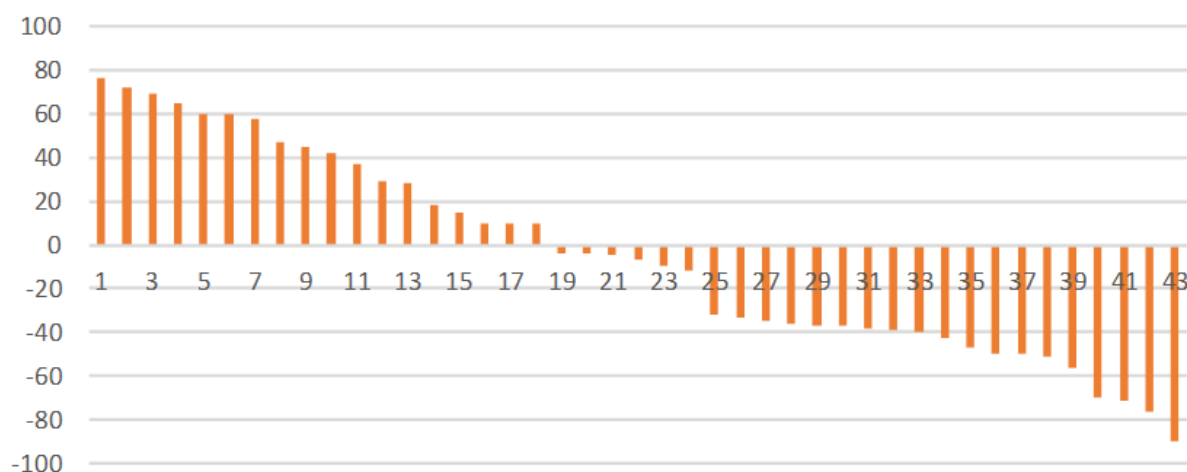
biến EGFR nhạy thuốc đã được điều trị với các thuốc đích ở bước 1; di căn 2 phổi-xương-tràn dịch màng phổi thường gặp, không BN nào di căn gan hay não, chủ yếu

một vị trí di căn; bệnh lý đi kèm thường gặp nhất là THA 62,7%; 58,1% BN(25/43) được điều trị ở bước 1; 39,5% BN có phối hợp platinum, chỉ có 2/43 BN(4,7%) phối hợp bevacizumab.

### 3.3. Đánh giá đáp ứng

#### 3.3.1. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR)

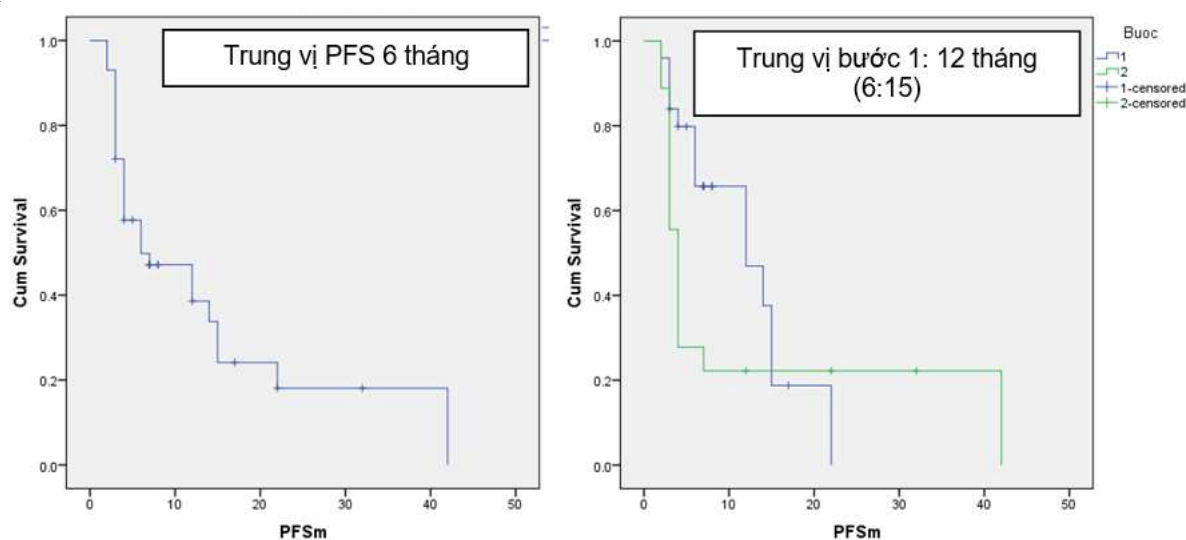
44,2%, búi giảm kích thước nhiều nhất 90%, không có đáp ứng hoàn toàn, bệnh ổn định 25,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 69,8%.



**Biểu đồ 3.1. Đáp ứng trên sang thương đích**

#### 3.3.2. Trung vị sống còn bệnh không tiến triển (PFS)

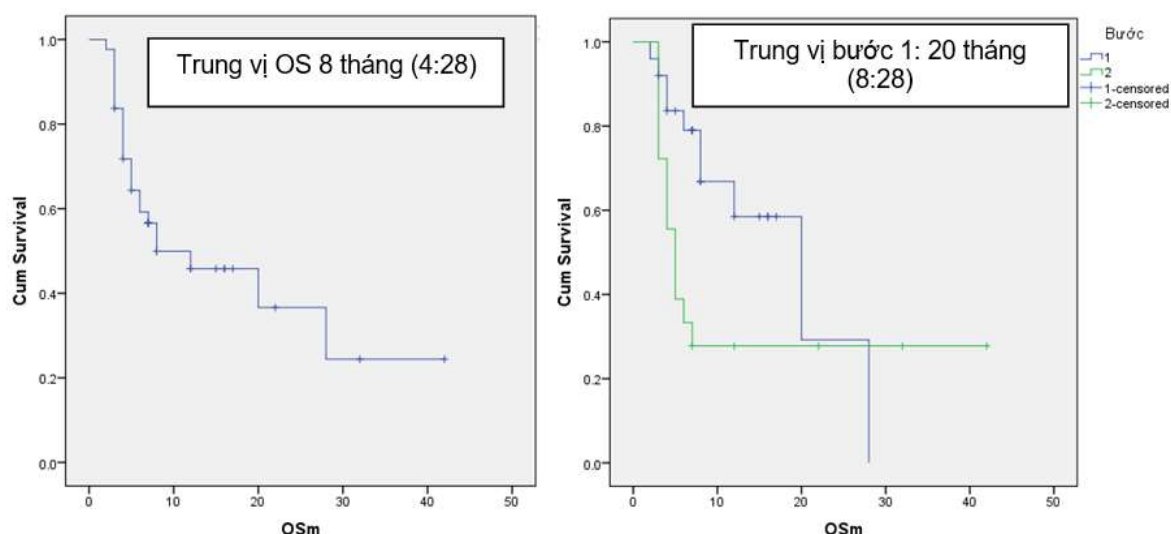
Trung vị PFS 6 tháng, bước 1 là 12 tháng, bước 2 là 4 tháng, phép kiểm Log rank  $p=0,134$ .



**Biểu đồ 3.2. Trung vị PFS**

#### 3.3.3. Trung vị sống còn toàn bộ(OS)

Trung vị OS 8 tháng, bước 1 là 20 tháng bước 2 là 5 tháng, phép kiểm Log Rank  $p=0,054$ . Tỷ lệ sống còn(OS) 1 năm là 27,9%.



**Biểu đồ 3.3. Trung vị sống còn toàn bộ OS**

#### 3.3.4. Trung vị thời gian đáp ứng(DOR)

Trong nghiên cứu này trung vị thời gian đáp ứng là 15 tháng(12,2-17,7).

#### 3.4. Độc tính

Độc tính trên hệ huyết học độ 3-4 không gặp trong lô nghiên cứu này, giảm bạch cầu độ 1-2 54%, thiếu máu độ 1-2 47%, giảm tiểu cầu độ 1 23% không có độ 2.

### IV. BÀN LUẬN

#### 4.1. Giới:

Nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm đa số gấp 2,1 nữ; tỉ lệ này khác biệt giữa các nghiên cứu do đặc điểm mẫu nghiên cứu.

#### 4.2. Tuổi:

Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 65 tuổi, khoảng tuổi ghi nhận của nhiều nghiên cứu ung thư phổi từ 50 - 70 tuổi [1][2][3].

#### 4.3. Tình trạng hút thuốc:

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ hút thuốc có/không là 1,69; đa số BN có hút thuốc phù hợp nam nhiều hơn nữ trong nghiên cứu này.

#### 4.4. Đột biến nhạy thuốc

Có 30,2% BN có đột biến nhạy thuốc đã được điều trị với TKIs bước 1, ở bước sau không có những đột biến nhạy thuốc tiếp theo nên được điều trị với vinorelbine.

#### 4.5. Tình trạng hoạt động cơ thể:

Nghiên cứu này BN có PS=0-2. Tình trạng hoạt động cơ thể không những ảnh hưởng đến việc lựa chọn phương thức điều trị mà còn ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân. Theo nghiên cứu của Vũ Văn Vũ thì bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể tốt hơn thì có thời gian sống còn dài hơn [4].

#### 4.6. Đáp ứng khách quan:

Trước những năm 1990 các phối hợp dựa trên platinum với các thuốc cũ trung vị OS 6 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm 15-20% ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

Schiller (2002)(1155 BN) so sánh hiệu quả 4 phác đồ hoá trị phối hợp thuốc mới với patinum, tỉ lệ đáp ứng 19%; không có sự khác biệt sống còn đáng kể nào giữa các phác đồ này trung vị sống còn 7,9 tháng; tỉ lệ sống còn 1 năm 33% [1].

Ramsey S.D và cộng sự (2004) hóa trị phối hợp platinum với một thuốc mới tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 25 – 35%; trung vị PFS từ

4–6 tháng; trung vị OS 8–10 tháng; tỉ lệ sống còn một năm 30–40% [5].

Nghiên cứu của tác giả Vũ Văn Vũ (2006) có tỉ lệ đáp ứng 32,2% trung vị thời gian sống còn 9,87 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm 25% [4]; Nghiên cứu của Trần Đình Thanh và cộng sự (2013) (gemcitabine+carboplatin) tỉ lệ đáp ứng 32%; trung vị OS 8,43 tháng và tỉ lệ OS 1 năm 34% [6]; tác giả Trương Vương Vũ (2018) tỉ lệ đáp ứng 15,4%; trung vị OS 8,9 tháng; tỉ lệ OS 1 năm 30,8% [7].

Một nghiên cứu ở bệnh viện K(2016), navelbine đơn chất bước 2, đáp ứng một phần 11,5% (7/61 bệnh nhân); bệnh ổn định 55,7%; bệnh tiến triển 32,8%; không có đáp ứng hoàn toàn; trung vị sống còn bệnh không tiến triển 5,9 tháng.

Tác giả Scagliotti điều trị bước 1 pemetrexed+cisplatin tỉ lệ đáp ứng 30,6% so với 28,2% gemcitabine + cisplatin ở nhóm không gai; trung vị PFS 5,3 tháng trung vị OS 12,6 tháng tỉ lệ sống còn 1 năm 43,5% [8].

Tác giả Luis Paz Ares điều trị duy trì pemetrexed sau hóa trị gây đáp ứng trung vị OS 13,9 tháng so với 11,0 tháng nhánh giả được, khác biệt có ý nghĩa thống kê [9].

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu do cách chọn BN, tác nhân hóa trị, thời điểm nghiên cứu... pemetrexed ưu thế hơn ở nhóm biểu mô tuyến.

#### 4.7. Trung vị PFS, trung vị OS, sống còn 1 năm

Những tác nhân độc tế bào mới phối hợp platinum trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa tỉ lệ đáp ứng còn thấp, trung vị OS còn ngắn và tỉ lệ OS 1 năm có cải thiện. UTPKTBN vẫn là loại bệnh lý ít nhạy với hóa chất, thời gian đáp ứng với hóa trị ngắn và tiên lượng đối với giai đoạn tiến xa còn xấu. Tác giả Scagliotti (nghiên cứu JMDB pha III) phối hợp pemetrexed+cisplatin tăng OS và giảm độc tính so với phác đồ gemcitabine+cisplatin trên BN UTPKTBN không gai giai đoạn tiến xa [8].

**Bảng 4.1. Trung vị PFS, trung vị OS, sống còn 1 năm**

|                                   |                            | Trung vị PFS (tháng) | Tỉ lệ sống còn 1 năm (%) | Trung vị thời gian sống (tháng) |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------|
| <b>Schiller (2002) n=1155</b>     | pac+cis (nhóm chứng) n=288 | 3,4                  | 31                       | 7,8                             |
|                                   | gemcitabine+cis n=288      | 3,2                  | 36                       | 8,1                             |
|                                   | docetaxel+cis n=289        | 3,7                  | 31                       | 7,4                             |
|                                   | pac+ car n=290             | 3,1                  | 34                       | 8,1                             |
| <b>Scagliotti (2008)</b>          | pemetrexed+cis n=839       | 5,3                  | 43,5                     | 12,6                            |
|                                   | gemcitabine+cis n=830      | 4,8                  | 41,9                     | 11,7                            |
| <b>Vũ Văn Vũ (2006) n=100</b>     |                            |                      | 25                       | 9,87                            |
| <b>Trần Đình Thanh(2013) n=50</b> |                            |                      | 34                       | 8,4                             |
| <b>Trương Vương Vũ(2018) n=52</b> |                            |                      | 30,8                     | 8,9                             |
| <b>NC chúng tôi</b>               | Chung n=43                 | 6,0                  | 27,9                     | 8,0                             |
|                                   | Bước 1 n=25                | 12,0                 |                          | 20,0                            |
|                                   | Bước sau n=18              | 4,0                  |                          | 5,0                             |

Hướng dẫn ESMO 2020, dựa trên 2 phân tích tổng hợp, lợi ích của hóa trị so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất, cụ thể giảm 23% nguy cơ tử vong, tăng 9% khả năng sống sót sau 1 năm và tăng tuyệt đối trung vị sống còn 1,5 tháng và cải thiện chất lượng cuộc sống. Dựa trên một phân tích tổng hợp năm 2006, giảm có ý nghĩa thống kê (bằng 22%) nguy cơ tử vong sau 1 năm ở nhóm phối hợp platinum so với nhóm không phối hợp, mà không gây ra sự gia tăng độc tính không thể chấp nhận được, các bộ đôi dựa trên platinum được khuyến nghị nếu không có chống chỉ định.

#### 4.8. Trung vị thời gian kéo dài đáp ứng

Luis Paz Ares và cộng sự sau 4 chu kỳ hóa trị gây đáp ứng điều trị duy trì pemetrexed 11,9 chu kỳ [9]; nghiên cứu chúng tôi trung vị thời gian đáp ứng 15 tháng.

#### 4.9. Độc tính

Nghiên cứu của chúng tôi là hồi cứu, việc đánh giá độc tính được ghi nhận bằng khám lâm sàng như: độc tính tiêu hóa, thần kinh ngoại biên, da, tóc... dựa vào ghi nhận trên hồ sơ và không chính xác do ghi nhận không đầy đủ. Vì vậy chúng tôi chỉ ghi nhận các độc tính được đánh giá qua các xét nghiệm như: độc tính huyết học, gan, thận.

Trong 43 BN khảo sát chúng tôi ghi nhận dung nạp thuốc tốt, không xuất hiện tác dụng phụ gây tử vong, không trường hợp nào bỏ điều trị vì tác dụng phụ; tiêu chảy, nổi mẩn, tê đầu chi, rối loạn thận tiết niệu... không ghi nhận trong nghiên cứu này.

Tác dụng phụ trên hệ huyết học độ 3-4 không gặp trong lô nghiên cứu này, giảm

bạch cầu độ 1-2 54%, thiếu máu độ 1-2 47%, giảm tiểu cầu độ 1 23% không có độ 2.

Nghiên cứu của Trương Vương Vũ ghi nhận độc tính huyết học thường gặp nhất là thiếu máu độ 3-4 11,5%. Giảm bạch cầu hạt độ 3-4 13,5%. Chỉ có 1 bệnh nhân giảm tiểu cầu độ 3 được hóa trị phác đồ docetaxel+carboplatin.

### V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 43 trường hợp UTPKTBN giai đoạn IV điều trị với phác đồ vinorelbine cách ngày tại bệnh viện Thống Nhất chúng tôi rút ra một số nhận định sau:

- Tỷ lệ ORR 44,2%; trung vị PFS 6 tháng; trung vị OS 8 tháng; tỉ lệ OS 1 năm 27,9%.
- Giảm bạch cầu độ 1-2 54%, thiếu máu độ 1-2 47%, giảm tiểu cầu độ 1 23% không có độ 2; không gặp độc tính độ 3-4.
- Phác đồ vinorelbine cách ngày hiệu quả, kéo dài thời gian đáp ứng, an toàn, điều trị kéo dài không tăng độc tính.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schiller JH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer, N Engl J Med. 2002; 346:92–98.
2. Klement G.L & Kamen BA J Paediatr.Haematol. Oncol. 33,1-3, 2011
3. Nguyễn Chấn Hùng, Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh. Xuất độ ung thư thành phố Hồ Chí Minh: Kết quả từ ghi nhận ung thư quần thể 2007-2011, tạp chí ung thư học Việt Nam. 2013;phụ bản số 4:19-27.

4. **Vũ Văn Vũ.** Hóa liệu pháp Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Luận Án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2006.
5. **Ramsey S.D, Howlader N, Etzioni R.D. & Donato B (2004).** Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare, J Clin Oncol. 2004; 22(24):4971-4978.
6. **Trần Đình Thanh, Nguyễn Thiện Nhân & Võ Trần Ái Trân.** Đánh giá kết quả phác đồ gemcitabine - carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2013;1:216-223.
7. **Trương Vương Vũ.** Kết quả hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại bệnh viện đa khoa tỉnh Khánh Hòa, Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2018.
8. **Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al.** 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. 2008;26(21):3543-3551.
9. **Luis Paz-Ares, et al (2016).** Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2016;12:247-255.
10. **European Society for Medical Oncology.** Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores, from <https://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>.

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 2 BẰNG OSIMERTINIB BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Lựu<sup>1</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị bước 2 bằng Osimertinib bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu có theo dõi dọc được tiến hành trên 41 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR thất bại sau điều trị EGFR-TKIs thế hệ 1,2 xuất hiện đột biến kháng thuốc thứ phát T790M được điều trị bằng osimertinib tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2018 đến hết tháng 02/2022, theo dõi đến hết tháng 8/2022.

**Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của Osimertinib bước 2 là 61%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 85,4%, trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) 11 tháng, trung vị PFS nhóm người bệnh có đột biến Del 19 là 11 tháng cao hơn so với nhóm đột biến L858R là 6 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy (41,5%), ban mụn (39%), da khô (26,8%), viêm móng (24,4%). Hầu hết đều ở mức độ nhẹ, không có bệnh nhân nào phải giảm liều điều trị.

**Kết luận:** Phác đồ osimertinib có hiệu quả cao và an toàn trong điều trị bước 2 bệnh ung thư

phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR T790M, osimertinib.

### SUMMARY

#### RESULTS OF SECOND – LINE TREATMENT OSIMERTINIB IN NON – SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR MUTATION AT BACH MAI HOSPITAL

**Objective:** To evaluate the results of second-line osimertinib treatment in stage IV non-small cell lung cancer with EGFR mutation.

**Subjects and methods:** A descriptive cohort study was conducted in 41 patients with EGFR mutation positive stage IV non-small cell lung cancer who failed after first- and second-generation EGFR-TKIs therapy with presence of secondary T790M resistance mutation was treated with osimertinib at Nuclear medicine and Oncology Center Bach Mai Hospital from January 2018 to the end of February 2022 and follow up until the end of August 2022.

**Results:** The overall response rate of osimertinib was 61%, disease control rate was 85.4%, the median progression-free survival (PFS) was 11 months, the median PFS in the group of patients with the Del 19 mutation was 11 months higher than the L858R mutant group was 6 months, difference were statistically significant,  $p < 0.05$ . The most common side effects were diarrhea (41.5%), rash (39%), dry skin (26.8%), paronychia (24.4%). Most of them were mild, and no patient required a dose reduction.

<sup>1</sup>Khoa Ung bướu và Y học Hạt nhân, Bệnh viện Đại học Quốc Gia Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Lựu

SĐT: 0982046392

Email: thachluy.tb@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



**Conclusion:** The osimertinib regimen is highly effective and safe in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, EGFR T790M mutation, osimertinib

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ác tính phổ biến, nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 2 sau ung thư vú trên thế giới, có xu hướng ngày càng tăng nhanh. Theo GLOBOCAN, tại Việt nam, năm 2020 ước tính số mắc mới UTP khoảng 26262 trường hợp (chiếm 14,4%) và tử vong khoảng 23797 trường hợp (chiếm 19,4%) trong các loại ung thư [1]

Đối với UTP giai đoạn sớm, bệnh có thể kiểm soát được bằng phẫu thuật và phối hợp với các phương pháp hỗ trợ. Nhưng thực tế 70% bệnh nhân UTP phát hiện ở giai đoạn muộn điều trị phức tạp, đòi hỏi phải phối hợp đa phương pháp trong đó vai trò quan trọng của phương pháp điều trị toàn thân. Nghiên cứu LUX-Lung 3, 6 chứng minh hiệu quả của EGFR-TKIs (Epidermal Growth Factor-Tyrosine Kinase Inhibitors: Ức chế Tyrosine Kinase của Thụ thể Yếu tố Phát triển Biểu bì) thế hệ 1, 2 so với hóa trị dựa trên platinum điều trị chuẩn bước 1 cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến triển có đột biến EGFR tại exon 19 (Del 19) và exon 21(L858R) [2]. Tuy nhiên sau một thời gian điều trị, trung bình khoảng từ 6 đến 12 tháng, bệnh nhân sẽ có sự tiến triển bệnh và không đáp ứng với thuốc TKI thế hệ 1, 2. Nguyên nhân chủ yếu là do xuất hiện đột biến thứ phát T790M (chiếm khoảng 60%) trên exon 20. Osimertinib là một EGFR-TKI thế hệ thứ 3 đã được phát triển để điều trị cho những bệnh nhân UTPKTBN tiến triển có đột biến

T790M. Nghiên cứu AURA3 khi so sánh Osimertinib với hóa trị chuẩn nhóm platinum-pemetrexed trên bệnh nhân UTPKTBN tiến triển sau điều trị liệu pháp EGFR-TKIs xuất hiện đột biến kháng thuốc thứ phát T790M cho kết quả tỷ lệ đáp ứng, kéo dài đáng kể thời gian sống không tiến triển, chất lượng cuộc sống cao hơn hẳn ở nhóm bệnh nhân điều trị Osimertinib. Đồng thời Osimertinib có khả năng dung nạp tốt, với tương đối ít bệnh nhân ngừng điều trị vĩnh viễn vì các tác dụng phụ [3]. Chính vì vậy Hiệp hội ung thư châu Âu khuyến cáo Osimertinib được chỉ định điều trị bước 2 trong UTPKTBN có đột biến EGFR giai đoạn tiến xa kháng thứ phát với EGFR-TKI thế hệ 1,2 có đột biến T790M dương tính [4]. Tại Việt Nam, Osimertinib được chấp thuận điều trị từ năm 2018, đến nay chưa có nghiên cứu nào đề cập đến vấn đề này. Do đó chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: ***Đánh giá kết quả điều trị bước 2 bằng Osimertinib bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR.***

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** gồm 41 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR thất bại sau điều trị EGFR-TKI thế hệ 1,2 xuất hiện đột biến kháng thuốc thứ phát T790M được điều trị bằng osimertinib tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu (YHHN và UB) Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2018 đến hết tháng 02/2022, theo dõi đến hết tháng 8/2022.

### 2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán xác định là ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ bằng mô bệnh học.
- UTPKTBN giai đoạn IV (theo phân loại

lần thứ 8 của AJCC năm 2017) có đột biến EGFR

- Đã điều trị EGFR-TKI thế hệ 1, 2.
- Có bằng chứng về sự tiến triển của bệnh sau liệu pháp EGFR-TKIs đầu tiên.
- Đột biến T790M (+) thử phát được xác định từ mẫu sinh thiết mô hoặc huyết thanh sau khi tiến triển bệnh.
- Được điều trị ít nhất 3 chu kỳ (3 tháng).
- Không có các bệnh nội khoa nặng (suy gan, suy thận, suy tim nặng).
- Có thông tin đầy đủ.

### 2.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh có chống chỉ định điều trị Osimertinib (quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kì thành phần tá dược nào của thuốc).
- Người bệnh bỏ dở điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu:

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu có theo dõi dọc.

### 2.2.2. Chỉ số, biến số nghiên cứu:

- Tuổi, giới, toàn trạng (PS) của người bệnh.
- Loại mô bệnh học của UTPKTBN.
- Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng (chẩn đoán hình ảnh, công thức máu, sinh hóa máu trước, trong và sau điều trị).
- Số đợt điều trị, liệu điều trị.
- Mức độ đáp ứng:
  - + Đáp ứng khách quan (theo RECIST 2.1).
  - + Thời gian đáp ứng: tính từ ngày có đáp ứng đến khi bệnh tiến triển.
  - + Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: tính từ ngày bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển.
  - + Sự tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với tình trạng đột biến EGFR.
  - + Độc tính trên hệ huyết học và ngoài hệ huyết học.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

| Biến số       |                       | n     | Tỷ lệ % |
|---------------|-----------------------|-------|---------|
| Giới          | Nam                   | 12    | 29,3    |
|               | Nữ                    | 29    | 70,7    |
| Tuổi          | Trung bình            | 63,1  |         |
|               | Khoảng tuổi           | 42-79 |         |
| ECOG PS       | PS $\leq$ 1           | 31    | 75,6    |
|               | PS $\geq$ 2           | 10    | 24,4    |
| Mô bệnh học   | Ung thư biểu mô tuyến | 41    | 100     |
| Đột biến EGFR | Del 19                | 32    | 78      |
|               | L858R                 | 9     | 22      |
| Giai đoạn     | Giai đoạn IV          | 41    | 100     |
| Di căn não    | Có di căn não         | 11    | 26,8    |
|               | Không di căn não      | 30    | 73,2    |

ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status - Tình trạng hoạt động của người bệnh theo phân loại của Nhóm Ung thư Hợp tác Miền đông), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor- Thụ thể Yếu tố Tăng trưởng Biểu bì).

**Nhận xét:** Tuổi trung bình 63,1, tuổi nhỏ

nhất 42, lớn nhất là 79. Tỷ lệ nữ (79,7%) gặp nhiều hơn nam (29,3%). 100% người bệnh được chẩn đoán UTP biểu mô tuyến, giai đoạn IV. Đột biến Del 19 thường gặp chiếm 78%, đột biến L858R ít gặp hơn chiếm 22%. Có 11/41 người bệnh chiếm 26,8% được chẩn đoán di căn não.

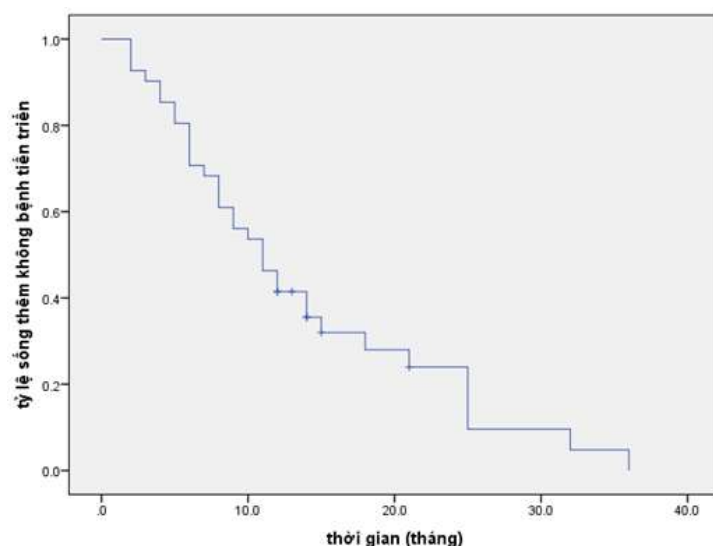
**Bảng 2. Tỷ lệ mức độ đáp ứng**

| Đáp ứng thực thể  | N  | Tỷ lệ % |
|-------------------|----|---------|
| Đáp ứng hoàn toàn | 1  | 2,4     |
| Đáp ứng một phần  | 24 | 58,6    |
| Bệnh giữ nguyên   | 10 | 24,4    |
| Bệnh tiến triển   | 6  | 14,6    |
| Tổng              | 41 | 100     |

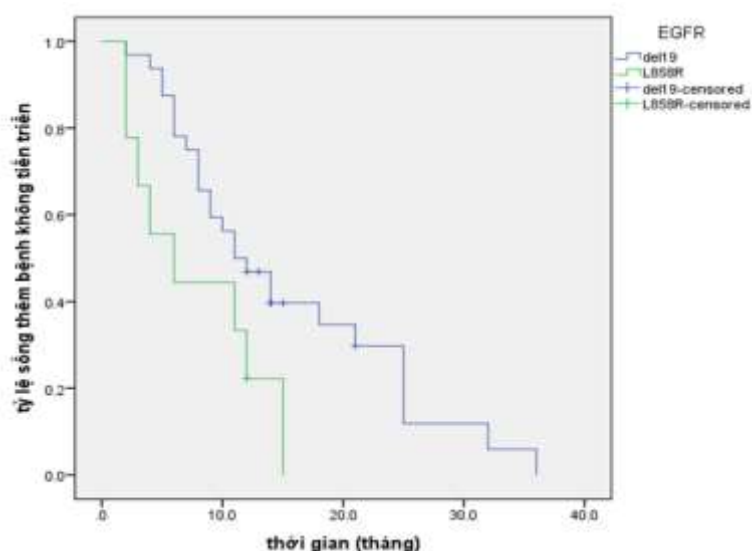
**Nhận xét:** 25/41 người bệnh trong nghiên cứu đạt đáp ứng điều trị khách quan chiếm tỷ lệ 61%. Chỉ có 6/41 người bệnh bệnh tiến triển chiếm 14,6%.

**Biểu đồ 1. Tỷ lệ kiểm soát bệnh**

**Nhận xét:** Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 85,4%

**Biểu đồ 2. Thời gian sống bệnh không tiến triển**

**Nhận xét:** Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) đạt 11 tháng. Ngắn nhất 2 tháng, dài nhất 36 tháng. PFS  $\geq 6$  tháng đạt 86,5%.



**Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không tiến triển theo đột biến EGFR**

**Nhận xét:** Trung vị PFS nhóm người bệnh có đột biến Del 19 là 11 tháng cao hơn nhóm người bệnh trong nhóm đột biến L858R (6 tháng), với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của Osimertinib**

| Phản ứng không mong muốn | Độ độc tính       |      |             |     |
|--------------------------|-------------------|------|-------------|-----|
|                          | Tất cả các mức độ |      | $\geq$ độ 3 |     |
|                          | n                 | %    | n           | %   |
| Tiêu chảy                | 17                | 41,5 | 0           | 0   |
| Viêm niêm mạc miệng      | 5                 | 12,2 | 0           | 0   |
| Ban đỏ, nốt sần trên da  | 14                | 34,2 | 2           | 4,8 |
| Da khô                   | 11                | 26,8 | 0           | 0   |
| Viêm kẽ móng             | 10                | 24,4 | 0           | 0   |
| Kéo dài khoảng QT        | 1                 | 2,4  | 0           | 0   |
| Bệnh phổi mô kẽ          | 0                 | 0    | 0           | 0   |
| Giảm bạch cầu            | 3                 | 7,3  | 0           | 0   |
| Giảm tiểu cầu            | 4                 | 9,7  | 0           | 0   |

**Nhận xét:** Hầu hết các độc tính gặp ở mức độ nhẹ (độ I, II), các độc tính hay gặp khi điều trị bằng osimertinib là tiêu chảy 41,5%, ban da 39%, da khô 26,8%, viêm kẽ móng 24,4%.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi trên 41 người bệnh mắc ung thư phổi biểu mô tuyến giai

đoạn IV có đột biến EGFR đã thất bại điều trị EGFR-TKI thế hệ 1, 2 xuất hiện đột biến kháng thuốc thứ phát T790M được điều trị bằng osimertinib. Tuổi trung bình của nhóm người bệnh nghiên cứu là 63,1 tuổi, nữ

nhiều hơn nam tương ứng 70,7% và 29,3%, tình trạng đột biến gen tại Del 19 (78%) gặp nhiều hơn so với đột biến L858R (22%), người bệnh có ECOG PS  $\geq 2$  chiếm 24,4%. Các nghiên cứu đều cho thấy nguy cơ mắc bệnh ung thư tăng theo độ tuổi với độ tuổi thường gặp 40-70 tuổi, do có quá trình lao động và nguy cơ tiếp xúc, tích lũy với các yếu tố sinh bệnh cao hơn lứa tuổi khác. Đối với UTPKTBN có đột biến gen EGFR xu hướng gặp ở nữ nhiều hơn nam giới đặc biệt là nữ không hút thuốc, đột biến tại vị trí Del 19 hay gặp hơn so với đột biến điểm L858R. Khác với hóa trị thường dùng đường tĩnh mạch và được chỉ định cho người bệnh có chỉ số toàn trạng tốt (PS0,1), các TKIs dùng đường uống mang lại sự tiện lợi cho người bệnh và được chỉ định cho các đối tượng có chỉ số toàn trạng  $\leq 3$ . Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng trong các nghiên cứu chung về UTP KTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR như nghiên cứu AURA3, Satoshi Igawa và Cs (2019), Auliac và Cs (2018) [3] [5] [6]

#### 4.2. Kết quả điều trị.

Ngày nay với sự tiến bộ của chẩn đoán hình ảnh, việc đánh giá đáp ứng khách quan dựa trên sự thay đổi kích thước khối u, cũng như phát hiện các tổn thương mới trở nên dễ dàng và chính xác hơn. Điều này giúp cho bác sĩ điều trị có được cái nhìn khách quan, giúp lựa chọn được phương pháp điều trị thích hợp cho người bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn đánh giá khách quan cho khối u đặc theo RECIST. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan

đạt 61%, trong đó 1 người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn chiếm 2,4%, có 14,6 % người bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 85,4%. Các nghiên cứu trên thế giới cũng đều cho thấy hiệu quả ưu việt của osimertinib trong điều trị bước 2 bệnh UTPKTBN sau thất bại với EGFR-TKI thế hệ 1, 2 như trong nghiên cứu AURA3, tỷ lệ đáp ứng khách quan, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt tương ứng 70%, 93% trong nhóm osimertinib so với hóa trị chỉ đạt 31%, 74% [3]. Nghiên cứu phân tích tổng hợp từ 11 thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả osimertinib bước 2 của tác giả Lilan Yi và Cs (2019) cho kết quả tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 58%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 80% [7]. Satoshi Igawa và Cs (2019), đánh giá hiệu quả và tính an toàn của osimertinib bước 2 cho kết quả tỷ lệ đáp ứng khách quan 58,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 82,3% [5]

Điều trị bước 2 trong UTP giai đoạn muộn là một trong những điều trị khó khăn, nhiều thách thức, tiên lượng sống ngắn. Trung bình và trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển trong nghiên cứu này:  $13,8 \pm 1,6$  tháng và 11 tháng (ít nhất 2 tháng, dài nhất 36 tháng), PFS tại thời điểm 6 tháng đạt 86,5%. Nghiên cứu AURA3 (2017) trên người bệnh UTPKTBN có đột biến thứ phát T790M đã được điều trị EGFR-TKIs trước đó cho thấy có cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê về PFS trên nhánh người bệnh điều trị bằng Osimertinib so với nhánh hóa trị (10,1 tháng so với 4,4 tháng) [3], các nghiên cứu của Satoshi Igawa và Cs (2019), Auliac và Cs (2018) cũng cho thấy trung vị PFS

lần lượt là 7,8 tháng và 12,4 tháng [5] [6].

Nghiên cứu Satoshi Igawa (2019) so sánh hiệu quả của đột biến gen EGFR ảnh hưởng đến điều trị osimertinib trên 51 người bệnh cho kết quả PFS trong nhóm đột biến Del là 8 tháng, cao hơn so với nhóm đột biến L858R là 5,2 tháng. Auliac và Cs (2018) cho kết quả tương tự 13,5 tháng so với 9,7 tháng giữa Del 19 và L858R, với  $p=0,049$  [5] [6]. Nghiên cứu của Michael Offin và Cs (2019) đã chứng minh rằng gánh nặng đột biến khối u ở những người bệnh có đột biến L858R cao hơn đáng kể so với những người bệnh có đột biến Del 19 và nghiên cứu cũng cho thấy lợi ích lâm sàng của liệu pháp EGFR thế hệ thứ 1,2 ở nhóm gánh nặng khối u thấp cao hơn đáng kể so với nhóm gánh nặng khối u cao [8]. Dựa trên những phát hiện này có thể đưa ra giả thuyết rằng EGFR-TKIs có hiệu quả hơn ở nhóm người bệnh đột biến Del 19 so với L858R do sự khác biệt về gánh nặng khối u giữa các kiểu gen. Trong nghiên cứu này kết quả của chúng tôi cũng cho thấy trung vị PFS trong nhóm Del 19 (11 tháng) cao hơn đáng kể so với nhóm L858R (6 tháng), với  $p=0,039$ . Điều này cũng gợi ý, bác sĩ lâm sàng nên xem xét, phân tầng đột biến gen trong điều trị osimertinib

#### 4.3. Tác dụng không mong muốn.

Các EGFR có vai trò trong việc duy trì khả năng tái tạo và thúc đẩy quá trình tái tạo tế bào biểu mô. Do đó, các TKIs bên cạnh việc ức chế EGFR tế bào ung thư thì cũng ức chế quá trình tái tạo của các tế bào biểu mô lành tính, phá vỡ lớp hàng rào bảo vệ này dễ

dẫn đến các tổn thương trên da, niêm mạc (tiêu hóa, hô hấp..). Trong nghiên cứu này, độc tính hay gặp khi điều trị bằng osimertinib là các rối loạn trên hệ tiêu hóa và các rối loạn da, mô dưới da. Tổn thương các cơ quan này gây ra các triệu chứng tiêu chảy (41,5%), ban da (39%), khô da (26,8%), viêm kẽ móng (24,4%), viêm niêm mạc miệng (12,5%). Đây cũng là các độc tính phổ biến trong các nghiên cứu AURA 3, tỷ lệ này lần lượt 41%, 34%, 23%, 22%, 15%. Nghiên cứu của Lilan Yi và Cs (2019) cũng cho kết quả tương tự 44%, 42%, 29%, 27%, 16% [3] [7]. Độc tính trên huyết học bao gồm giảm số lượng bạch cầu 7,3% , tiểu cầu 12,2% , tất cả đều ở mức độ nhẹ (độ I) thường chỉ thoáng qua và ở giai đoạn sớm điều trị. Các trường hợp này đều tự hồi phục sau đó mà không cần phải can thiệp điều trị. Không có trường hợp nào xảy ra độc tính nghiêm trọng trên huyết học. Các nghiên cứu lớn như AURA 3, Lilan Yi và Cs (2019) cũng cho thấy mức độ độc tính trên huyết học độ III (giảm bạch cầu trung tính độ III) là hiếm gặp với tỷ lệ khoảng 1-2%. Hầu hết các độc tính đều ở mức độ nhẹ (I,II), không có người bệnh nào phải giảm liều hay ngưng vĩnh viễn vì độc tính của thuốc.

#### V. KẾT LUẬN

Phác đồ osimertinib có hiệu quả cao và an toàn trong điều trị bước 2 bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR giai đoạn tiến xa thất bại sau điều trị EGFR - TKI thế hệ 1,2 xuất hiện đột biến kháng thứ phát T790M

## 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. **Wu Y.-L., Xu C.-R., Hu C.-P., et al.** (2018). Afatinib versus gemcitabine/cisplatin for first-line treatment of Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring *EGFR* mutations: subgroup analysis of the LUX-Lung 6 trial. *OncoTargets Ther*, 11, 8575–8587.
3. **Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., et al.** (2017). Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in *EGFR* T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376(7), 629–640.
4. **ESMO NICE.** Recommends Osimertinib for Advanced *EGFR* T790M Mutation-Positive NSCLC. <<https://www.esmo.org/oncology-news/archive/nice-recommends-osimertinib-for-advanced-egfr-t790m-mutation-positive-ncslc>>, accessed: 06/18/2021.
5. **Igawa S., Ono T., Kasajima M., et al.** (2019). Impact of *EGFR* genotype on the efficacy of osimertinib in *EGFR* tyrosine kinase inhibitor-resistant patients with non-small cell lung cancer: a prospective observational study. *Cancer Manag Res*, 11, 4883–4892.
6. **Auliac J.B., Pérol M., Planchard D., et al.** (2019). Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer harboring *EGFR* T790M mutation. *Lung Cancer*, 127, 96–102.
7. **Yi L., Fan J., Qian R., et al.** (2019). Efficacy and safety of osimertinib in treating *EGFR*-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer*, 145(1), 284–294.
8. **Offin M., Rizvi H., Tenet M., et al.** (2019). Tumor Mutation Burden and Efficacy of *EGFR*-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with *EGFR*-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 25(3), 1063–1069.

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THỂ HỆ 1 BỆNH NHÂN NỮ GIỚI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV

Vũ Văn Thịnh<sup>1</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị bước 1 thuốc ức chế tyrosin kinase thể hệ 1 ở bệnh nhân nữ giới mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi tiến cứu trên 75 bệnh nhân nữ mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV, có đột biến EGFR, điều trị bước 1 thuốc ức chế tyrosin kinase thể hệ 1 tại Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019-2021.

**Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng một phần 76%, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 93,3%. Đáp ứng cao hơn ở nhóm có tác dụng phụ trên da với cả hai thuốc gefitinib và erlotinib (có ý nghĩa thống kê). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình  $12,5 \pm 0,6$  tháng, trung vị 12 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị của hai thuốc gefitinib và erlotinib khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các yếu tố ảnh hưởng tốt đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG PS 0-1, đột biến exon 19 và tác dụng phụ trên da (nổi ban,

nổi mụn). Độc tính chủ yếu là nổi ban và tiêu chảy, đa số ở độ I và II. Tỷ lệ tạm ngừng điều trị và giảm liều do độc tính thấp (2,7% và 1,3% tương ứng).

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, nữ giới, đột biến EGFR, Gefitinib, Erlotinib.

## SUMMARY

### FIRST-LINE OUTCOME TREATMENT THE FIRST-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS IN FEMALE PATIENTS WITH STAGE IIIB-IV NON- SMALL CELL LUNG CANCER

**Objectives:** To evaluate the results of the first-line therapy after the first-generation tyrosine kinase receptor inhibitors (TKIs) in female patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IIIB-IV.

**Subjects and methods:** Regression study on 75 female patients with NSCLC stage IIIB-IV, harboring EGFR mutation, received 1st generation TKIs as first-line treatment at Bach Mai hospital from 2019-2021.

**Results:** Partial response rate 76%, no patient had complete response. Disease control rate is 93,3%. The response was higher in the group having the adverse event in the skin with both gefitinib and erlotinib (statistically significant). Prolonged progression-free survival was  $12,5 \pm 0,6$  months, median of 12 months. The prolonged progression-free survival median of two groups using gefitinib and erlotinib as first-line treatment is non statistical significance. The independent factors that have a good influence

<sup>1</sup>Khoa Phẫu trị - Xạ trị và Y học hạt nhân, Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí

<sup>2</sup>Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Văn Thịnh

SĐT: 0394798992

Email: dr.thinh207@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 17/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



on prolonged progression-free survival are the whole state just before treatment: the ECOG PS value 0-1, the exon 19 mutation and adverse events in the skin (rash). Common adverse events were rash and diarrhea, the majority I and II. The rates of treatment discontinuation and dose reduction due to low toxicity were 2,7% and 1,3%.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, female, EGFR mutation, Gefitinib, Erlotinib.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư phổi (UTP) được chẩn đoán phổ biến thứ hai, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư. Ước tính có khoảng 2,2 triệu ca UTP mới mắc hàng năm chiếm 11,4% và khoảng 1,8 triệu ca UTP tử vong hàng năm chiếm 18%[1].

Trong hai thập kỷ 80-90, hóa trị là phương pháp điều trị cơ bản cho bệnh nhân (BN) giai đoạn muộn với trung vị thời gian sống thêm chỉ kéo dài khoảng 8-10 tháng. Đầu thế kỉ 21 đánh dấu nhiều bước tiến trong điều trị UTP giai đoạn tiến xa như điều trị đích, miễn dịch. Trong các thuốc điều trị đích thì thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) của các thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) mang lại hiệu quả cao cho những BN ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IIIB-IV có đột biến gen EGFR. Tần suất đột biến EGFR cao ở khu vực Châu Á, không hút thuốc, mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến và ở nhóm BN nữ giới[2]. Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu (NC) này với mục tiêu sau: **Đánh giá kết quả điều trị bước một thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 1 trong nhóm bệnh nhân nữ giới ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV.**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

75 BN nữ chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, có đột biến EGFR, điều trị bước 1 thuốc ức chế TKIs thế hệ 1 tại bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến năm 2021.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** BN nữ chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, có đột biến gen EGFR mất đoạn exon 19 hoặc L858R exon 21. Tuổi >18, PS 0-3, chức năng gan thận cho phép. Điều trị thuốc TKIs ít nhất 3 tháng.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** UTP di căn não chưa được kiểm soát tại não. Có đột biến hiếm hoặc kháng thuốc. Mắc 2 ung thư trở lên hoặc đã điều trị hóa chất trước đó.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, có theo dõi dọc.

- Cỡ mẫu: thuận tiện.

- Thu thập số liệu: Theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Thông tin cần thu thập: Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng gồm: Tuổi, hút thuốc, ECOG, triệu chứng cơ năng, đặc điểm u nguyên phát, hạch vùng, di căn xa, thể mô bệnh học, đột biến gen EGFR. Các đặc điểm điều trị và kết quả điều trị: thuốc sử dụng, điều trị phối hợp, đáp ứng cơ năng, đáp ứng thực thể, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (STKTT), tác dụng phụ của thuốc.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. So sánh, kiểm định sự khác biệt giữa các biến định tính giữa 2 nhóm bằng test  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p \leq 0,05$ . Kiểm định so sánh Log-rank, phương trình hồi quy Cox.

**2.3. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học trường Đại học Y Hà Nội.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân**

- Tuổi: Trung bình là  $67,1 \pm 7,9$ . Nhóm tuổi chủ yếu 61-70 tuổi, chiếm 56%.

- PS 0-1: 70,7%, PS 2-3: 29,3%

- Tỷ lệ hút thuốc: 1,3%

**3.2. Kết quả điều trị****3.2.1. Đáp ứng cơ năng****Bảng 3.1. Đáp ứng cơ năng**

| Cơ năng               | Gefitinib |            | Erlotinib |            | Tổng      |            |
|-----------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
|                       | N         | Tỷ lệ (%)  | n         | Tỷ lệ (%)  | n         | Tỷ lệ (%)  |
| Không còn triệu chứng | 3         | 6,8        | 2         | 6,5        | 5         | 6,7        |
| Thuyên giảm           | 28        | 63,7       | 20        | 64,5       | 48        | 64         |
| Không thay đổi        | 10        | 22,7       | 7         | 22,5       | 17        | 22,6       |
| Nặng hơn              | 3         | 6,8        | 2         | 6,5        | 5         | 6,7        |
| <b>Tổng</b>           | <b>44</b> | <b>100</b> | <b>31</b> | <b>100</b> | <b>75</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Phần lớn BN có cải thiện tốt các triệu chứng chủ quan (70,7%). Đáp ứng hoàn toàn không còn triệu chứng 6,7%. Tỷ lệ đáp ứng cơ năng ở 2 nhóm sử dụng thuốc Gefitinib và Erlotinib không khác biệt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**3.2.2. Đáp ứng thực thể****Bảng 3.2. Đáp ứng thực thể**

| Thực thể          | Gefitinib |            | Erlotinib |            | Tổng      |            |
|-------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
|                   | N         | Tỷ lệ (%)  | n         | Tỷ lệ (%)  | n         | Tỷ lệ (%)  |
| Đáp ứng hoàn toàn | 0         | 0          | 0         | 0          | 0         | 0          |
| Đáp ứng một phần  | 32        | 72,7       | 25        | 80,6       | 57        | 76         |
| Bệnh ổn định      | 9         | 20,4       | 4         | 12,9       | 13        | 17,3       |
| Bệnh tiến triển   | 3         | 6,9        | 2         | 6,5        | 5         | 6,7        |
| <b>Tổng</b>       | <b>44</b> | <b>100</b> | <b>31</b> | <b>100</b> | <b>75</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** 76% BN đạt đáp ứng một phần. 6,7% BN tiến triển, không có BN nào đáp ứng hoàn toàn. Kiểm soát bệnh đạt 93,3%. Tỷ lệ đáp ứng của nhóm sử dụng thuốc Erlotinib cao hơn nhóm sử dụng thuốc Gefitinib nhưng không khác biệt ý nghĩa thống kê ( $p = 0,834$ ).

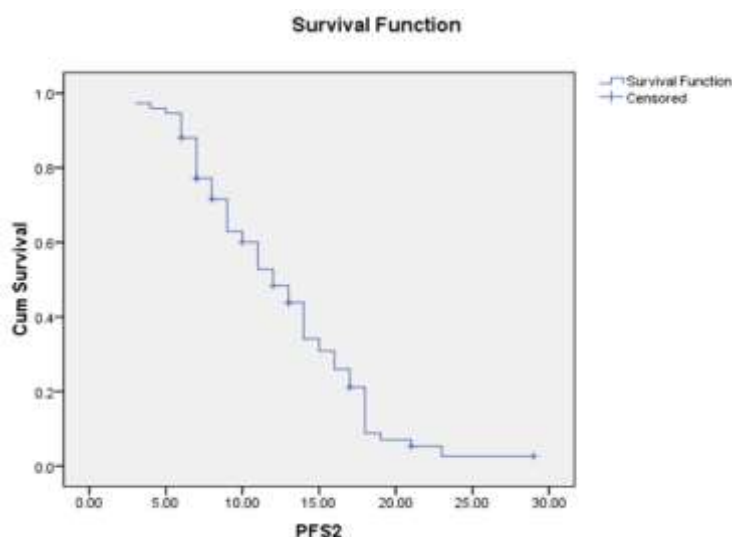
**3.2.3. Đáp ứng thực thể theo các yếu tố liên quan****Bảng 3.3. Mối liên quan giữa đáp ứng thực thể và các yếu tố**

| Yếu tố                  |           | Tỷ lệ đáp ứng/thuốc (tỷ lệ %) |           | p/thuốc   |           |
|-------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                         |           | Gefitinib                     | Erlotinib | Gefitinib | Erlotinib |
| Tuổi                    | <65       | 25                            | 45,1      | 0,722     | 0,3942    |
|                         | $\geq 65$ | 47,7                          | 35,4      |           |           |
| Toàn trạng              | 0-1       | 54,5                          | 54,8      | 0,707     | 1         |
|                         | $\geq 2$  | 18,2                          | 25,8      |           |           |
| Đột biến EGFR           | Exon 19   | 43,2                          | 38,6      | 1         | 0,664     |
|                         | Exon 21   | 29,5                          | 41,9      |           |           |
| Số lượng cơ quan di căn | <2        | 29,5                          | 48,4      | 0,068     | 0,676     |
|                         | $\geq 2$  | 43,2                          | 32,2      |           |           |
| Độc tính da             | Có        | 54,5                          | 64,6      | 0,005     | 0,007     |
|                         | Không     | 18,2                          | 16,1      |           |           |

**Nhận xét:** Chỉ có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN có tác dụng phụ trên da-nổi ban.

### 3.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển(STKTT)

#### 3.3.1. STKTT



**Biểu đồ 3.1. Phân bố thời gian sống thêm không tiến triển**

**Nhận xét:** Thời gian STKTT trung bình  $12,5 \pm 0,6$  tháng. Trung vị 12 tháng (min 3 tháng, max 29 tháng). STKTT 3 tháng 97,3%, 6 tháng 86,7%, 1 năm 42,7%.

#### 3.3.2. PFS theo từng nhóm bệnh nhân

**Bảng 3.5. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian STKTT**

| Yếu tố                                   | Log - rank | p            |
|------------------------------------------|------------|--------------|
| Tuổi (<65, ≥65)                          | 0,203      | 0,652        |
| Chỉ số toàn trạng (ECOG PS<2, ECOG PS≥2) | 13,732     | <b>0,000</b> |
| EGFR (exon 19, exon 21)                  | 6,119      | <b>0,013</b> |
| Tác dụng phụ trên da (có, không)         | 17,207     | <b>0,000</b> |
| Số lượng cơ quan di căn (<2, ≥2 cơ quan) | 0,662      | 0,416        |
| Tình trạng di căn não (có, không)        | 0,009      | 0,925        |
| Thuốc sử dụng (Gefitinib, Erlotinib)     | 0,086      | 0,769        |
| Đáp ứng bệnh                             | 4,328      | <b>0,037</b> |

**Nhận xét:** Chỉ số toàn trạng, loại đột biến, tác dụng phụ trên da, đáp ứng điều trị thuốc TKIs là các yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian STKTT ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.6. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian STKTT**

| Yếu tố                                   | Hệ số $\beta$ | Sai số chuẩn | p            | Tỷ suất nguy cơ (HR) | Khoảng tin cậy (95%CI) |
|------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|------------------------|
| Tuổi (<65, ≥65)                          | 0,197         | 0,302        | 0,514        | 1,218                | 0,674 – 2,199          |
| Chỉ số toàn trạng (ECOG PS<2, ECOG PS≥2) | 0,805         | 0,319        | <b>0,012</b> | 2,237                | 1,198 – 4,179          |
| EGFR (exon 19, exon 21)                  | 0,679         | 0,277        | <b>0,014</b> | 1,972                | 1,146 – 3,395          |
| Tác dụng phụ trên da (có, không)         | -0,938        | 0,306        | <b>0,002</b> | 0,391                | 0,215 – 0,713          |
| Số lượng cơ quan di căn                  | 0,033         | 0,301        | 0,914        | 1,033                | 0,572 – 1,865          |

|                                      |       |       |       |       |               |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| (<2, ≥2 cơ quan)                     |       |       |       |       |               |
| Tình trạng di căn não (có, không)    | 0,149 | 0,350 | 0,670 | 1,161 | 0,584 – 2,306 |
| Thuốc sử dụng (Gefitinib, Erlotinib) | 0,069 | 0,314 | 0,826 | 1,071 | 0,579 – 1,984 |
| Đáp ứng bệnh                         | 0,158 | 0,329 | 0,630 | 1,172 | 0,615 – 2,231 |

**Nhận xét:** Chỉ số toàn trạng trước điều trị, loại đột biến và tác dụng phụ trên da (nổi ban, mụn) là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN khi phân tích đa biến ( $p < 0,05$ ).

### 3.4. Tác dụng phụ

**Bảng 3.7. Tác dụng phụ của thuốc TKIs thế hệ 1**

| Tác dụng phụ | Độ I-II<br>n (Tỷ lệ %) |           | Độ III-IV<br>n (Tỷ lệ %) |           |
|--------------|------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
|              | Gefitinib              | Erlotinib | Gefitinib                | Erlotinib |
| Nổi ban      | 28 (63,6)              | 18 (58)   | 0 (0)                    | 3 (9,7)   |
| Khô da       | 6 (13,6)               | 11 (35,5) | 0 (0)                    | 0 (0)     |
| Viêm kẽ móng | 7 (15,9)               | 9 (29)    | 0 (0)                    | 0 (0)     |
| Tăng men gan | 5 (11,4)               | 2 (6,5)   | 0 (0)                    | 0 (0)     |
| Buồn nôn     | 5 (11,4)               | 3 (9,7)   | 0 (0)                    | 0 (0)     |
| Viêm miệng   | 6 (13,6)               | 5 (16,2)  | 0 (0)                    | 0 (0)     |
| Tiêu chảy    | 10 (22,8)              | 11 (35,5) | 0 (0)                    | 0 (0)     |

**Nhận xét:** Tác dụng phụ hay gặp nổi ban: Gefitinib 63,6% chủ yếu độ I-II, Erlotinib 67,7%, với độ III-IV chiếm 9,7%. Tiêu chảy là tác dụng phụ hay gặp thứ 2 (22,8% và 35,5% tương ứng), chỉ gặp độ I-II. Tăng men gan, buồn nôn ít gặp, chủ yếu mức độ I-II.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đáp ứng cơ năng

Phần lớn BN không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị (70,7%) (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib 63,7%, Erlotinib 64,5%). Tương tự kết quả NC Đỗ Mai Linh (2017) (Gefitinib, Erlotinib bước 1) tỷ lệ triệu chứng thuyên giảm sau điều trị 70,4%[3].

### 4.2. Đáp ứng thực thể

Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh trong NC của chúng tôi được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1 là 76% và 93,3% tương ứng (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib: 72,7% và 93,1%; Erlotinib: 80,6% và 93,5%). Tương tự NCIPASS, tỷ lệ đáp ứng Gefitinib bước 1 ở các BN có đột biến EGFR là 71,2%[4]. NC OPTIMAL tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với Erlotinib 83%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 96%[5].

Nổi ban trên da là một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng các thuốc ức chế TKIs. Qua phân tích mối liên quan giữa đáp ứng khách quan với tình trạng nổi ban trên da, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ đáp ứng của nhóm có nổi ban trên da cao hơn nhóm không có tác dụng phụ này ( $p = 0,000$ ) (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib

và Erlotinib có p lần lượt 0,005 và 0,007). Kết quả này phù hợp với NC của Đỗ Mai Linh (2017)[3]. Phân tích gộp 24 NC về mối liên hệ giữa tác dụng không mong muốn nổi ban trên da và tỷ lệ đáp ứng của thuốc kháng TKIs thế hệ 1 BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao 42% so với 7% giữa 2 nhóm có nổi ban và không nổi ban,  $p < 0,00001$ [6].

Trong NC của chúng tôi: tuổi, chỉ số toàn trạng, triệu chứng lâm sàng, vị trí di căn xa, số lượng cơ quan di căn, loại đột biến gen EGFR không có ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng.

#### 4.3. Sống thêm bệnh không tiến triển

Thời điểm dừng để phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi là 31/12/2021. Tại thời điểm này có 64/75 BN tiến triển. Thời gian STKTT trung bình  $12,5 \pm 0,6$  tháng; trung vị 12 tháng (min 3, max 29). Tỷ lệ STKTT 3 tháng 97,7%, 6 tháng 86,4%, 1 năm 42,7%. Tương tự với các NC: NC IPASS (Gefitinib bước 1) có trung vị STKTT 9,5 tháng[4]. NC OPTIMAL (Erlotinib bước 1) có trung vị STKTT 13,1 tháng[5]. So sánh với các NC điều trị TKIs bước 2, kết quả trung vị STKTT của chúng tôi cao hơn. NC WJOG 5108L (2016) (Gefitinib, Erlotinib bước 2) trung vị STKTT của hai thuốc lần lượt là 6,5 tháng và 7,5 tháng[7].

Như vậy, đột biến mới chính là yếu tố quan trọng có tính tiên lượng về lợi ích điều trị TKIs. Với BN đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, việc điều trị với TKIs bước 1 đem lại thời gian STKTT vượt trội so với hoá trị.

#### 4.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

##### 4.4.1. Chỉ số toàn trạng (Personal Status) ECOG

Nhóm BN ECOG  $PS \geq 2$  có trung vị thời gian STKTT 8 tháng thấp hơn nhóm ECOG  $PS 0-1$ : 14 tháng. So sánh các tỷ lệ STKTT sau 3 tháng, 6 tháng, 1 năm cũng thấy nhóm ECOG  $PS \geq 2$  thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại (98,1% so với 95,4%; 94,3% so với 68,2%; 52,8% so với 18,2%),  $p < 0,001$ . Phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: Chỉ số toàn trạng là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ( $p = 0,012$ ; HR=2,237; 95%CI: 1,198-4,179).

##### 4.4.2. Tình trạng nổi ban trên da

BN có nổi ban trên da có trung vị STKTT, STKTT 3 tháng, 6 tháng, 1 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không nổi ban (lần lượt là 14 tháng so với 8 tháng; 100% so với 92,6%; 100% so với 66,7%, 56,2% so với 18,5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,000$ . Phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: nổi ban là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ( $p = 0,002$ ; HR=0,391; 95%CI: 0,215-0,713).

##### 4.4.3. Đáp ứng khách quan với thuốc TKIs

Thời gian STKTT trung vị, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm có đáp ứng cao hơn hẳn nhóm không đáp ứng (tương ứng là 13 tháng so với 8 tháng; 98,2% so với 94,4%; 93% so với 66,7%; 45,6% so với 33,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,037$ . Tuy nhiên khi phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: đáp ứng thực thể với thuốc TKIs không phải là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN ( $p = 0,630$ ; HR=1,172;

95%CI:0,615-2,231).

#### 4.4.4. Loại đột biến EGFR

Thời gian STKTT trung vị, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm đột biến exon 19 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đột biến exon 21 (14 tháng so với 10 tháng; 100% so với 94,3%; 87,5% so với 85,7%; 47,5% so với 37,1%),  $p=0,013$ . Phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: loại đột biến là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ( $p=0,014$ ; HR=1,972; 95%CI:1,146-3,395).

Thuốc sử dụng, Nhóm tuổi trong NC của chúng tôi không phải là yếu tố ảnh hưởng thực sự có ý nghĩa đến thời gian STKTT ( $p>0,05$ ).

#### 4.5. Tác dụng phụ

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ độc tính da dạng ban sẩn chiếm 65,3%, có 4% BN nổi ban độ III là mức độ cao nhất, còn lại hầu hết độ I-II (61,3%) (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib 63,6%, Erlotinib 67,7%). Kết quả này phù hợp với báo cáo của Đỗ Mai Linh (2017) (Gefitinib, Erlotinib bước 1): 66,7%, chủ yếu mức độ I-II[3]. NC IPASS (Gefitinib bước 1): 69,3%, chỉ có 3,1% mức độ III-IV[4].

Tiêu chảy là một tác dụng phụ thường gặp khi điều trị TKIs liên quan đến cơ chế hoạt động của thuốc lên EGFR gây ảnh hưởng đến quá trình tái tạo niêm mạc và tăng tiết clorid. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ tiêu chảy gặp 28% các trường hợp và thường ở độ I-II (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib 22,7%, Erlotinib 35,5%), không gặp BN nào độ III-IV. Tương tự kết quả NC OPTIMAL với tỷ lệ tiêu chảy chỉ 25%[5], thấp hơn NC

IPASS tỷ lệ tiêu chảy 50,4%, chủ yếu độ I-II, dưới 5% độ III-IV[4].

Tác dụng phụ khác như tăng men gan, viêm niêm mạc miệng, buồn nôn ít gặp, chủ yếu mức độ I-II và ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

### V. KẾT LUẬN

Qua NC 75 BN nữ UTPKTBN giai đoạn tiến xa (IIIB-IV) điều trị bước 1 thuốc ức chế TKIs thế hệ 1 tại bệnh viện Bạch Mai từ 2019 đến 2021. Chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

#### 5.1. Tỷ lệ đáp ứng

- Tỷ lệ đáp ứng một phần 76%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 93,3%.

- Tỷ lệ đáp ứng thực thể và đáp ứng tổn thương não không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN dùng thuốc Gefitinib và Erlotinib.

- Đáp ứng cao hơn ở nhóm có tác dụng phụ trên da (ở cả 2 thuốc TKIs) (có ý nghĩa thống kê).

#### 5.2. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

- Thời gian STKTT trung bình  $12,5 \pm 0,6$  tháng, trung vị 12 tháng (min 3, max 29).

- Không có khác biệt ý nghĩa thống kê về thời gian STKTT ở 2 thuốc TKIs.

#### 5.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

- Chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG PS 0-1, đột biến exon 19 và tác dụng phụ trên da (nổi ban, nổi mụn) là các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến STKTT.

#### 5.4. Tác dụng phụ

- Thuốc dung nạp tốt. Độc tính chủ yếu

nổi ban và tiêu chảy, đa số độ I-II. Tỷ lệ tạm ngừng điều trị và giảm liều do độc tính rất thấp (2,7% và 1,3% tương ứng).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. **Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al.** The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985-78993.
3. **Đỗ Mai Linh, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tuyết Mai.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase, *Tạp chí ung thư học Việt Nam.* 2017; 3: 86-93.
4. **Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al.** Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *JCO.* 2011;29(21):2866-2874.
5. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.** Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2011;12(8):735-742.
6. **Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. et al (2012).** Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer Amst Neth,* 78(1), 8-15.
7. **Urata Y, Katakami N, Morita S et al.** Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L, *J Clin Oncol.* 2016; 24(27): 3248-57.

## KẾT QUẢ HOÁ XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN 3 VỚI PHÁC ĐỒ CISPLATIN - VINORELBINE ĐƯỜNG UỐNG

Nguyễn Thị Thái Hòa<sup>1</sup>, Trương Công Minh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III với phác đồ Cisplatin – Vinorelbine đường uống tại bệnh viện K và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trên nhóm bệnh nhân không điều trị cùng cố Durvalumab.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 43 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn III (AJCC 2017 – TNM 8<sup>th</sup>) tại bệnh viện K, được xạ trị lồng ngực đồng thời với hóa chất phác đồ Cisplatin – Vinorelbine đường uống từ tháng 12/2021 đến tháng 6/2022.

**Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 58,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 83,7%. Trung vị PFS trên nhóm bệnh nhân không điều trị cùng cố Durvalumab là 7,8 tháng. Phân tích đơn biến cho thấy kéo dài thời gian xạ trị > 14 ngày là yếu tố ảnh hưởng xấu đến PFS.

**Kết luận:** Hóa xạ trị đồng thời UTPKTBN giai đoạn III sử dụng phác đồ Cisplatin – Vinorelbine đường uống đem lại tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không tiến triển khả quan.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, hóa xạ trị đồng thời, Cisplatin và Vinorelbine đường uống

### SUMMARY

#### ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY WITH CISPLATIN AND ORAL VINORELBINE IN STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**Objectives:** The aims of our study were to evaluate the response rate and progression-free survival (PFS) of concurrent chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer patients.

**Patients and Methods:** In this prospective study, we enrolled 43 patients with stage III non-small-cell lung cancer (according to the AJCC 2017 classification) who had a good performance status (PS of 0-1). These patients were treated with a combination of radiation therapy and chemotherapy, consisting of Cisplatin and oral Vinorelbine.

**Result:** The overall response rate was 58,1% and the median PFS was 7,8 months. On univariate analyses, prolonged radiation treatment time of more than 14 days was associated with a decreased PFS.

**Summary:** Concurrent chemoradiotherapy with regimen of Cisplatin and oral Vinorelbine for patients stage III NSCLC elicited favorable response rates and progression-free survival outcomes.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, chemoradiation, Cisplatin and oral Vinorelbine

<sup>1</sup>TS. BS, Trưởng Khoa Nội 2 – Bệnh viện K

<sup>2</sup>ThS. BS, Khoa Nội 2 – Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hòa

SĐT: 0989743185

Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính của Globocal 2020, ung thư phổi (UTP) đứng thứ 2 về tỷ lệ mắc và đứng đầu trong các nguyên nhân gây tử vong do ung thư trên thế giới; ước tính mỗi năm có 2,2 triệu ca mắc mới và 1,8 triệu ca tử vong do ung thư phổi. Hóa xạ trị đồng thời (HXĐT) hiện là điều trị tiêu chuẩn của ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn III không phẫu thuật được.

Phác đồ hóa trị kết hợp Vinorelbine và Cisplatin đã chứng minh được vai trò quan trọng trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tại chỗ, tại vùng cũng như giai đoạn di căn xa. Đối với hóa xạ trị đồng thời, Vinorelbine đường uống đem lại sự thuận tiện trong điều trị, và có khả năng duy trì nồng độ thấp trong máu và duy trì đặc tính tăng nhạy cảm tia xạ so với Vinorelbine đường tĩnh mạch<sup>1</sup>. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu áp dụng hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Vinorelbine đường uống kết hợp với Cisplatin và đem lại những kết quả khả quan.

Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu:

1. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của hóa xạ trị đồng thời phác đồ Cisplatin kết hợp Vinorelbine đường uống trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III.
2. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển và một số yếu tố liên quan.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 43 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III (AJCC 2017 – TNM 8<sup>th</sup>) tại bệnh viện K, được xạ trị lồng ngực đồng thời với hóa chất phác đồ Cisplatin – Vinorelbine đường uống từ tháng 12/2021 đến tháng 6/2022.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi, thể mô

bệnh học không tế bào nhỏ; được phân giai đoạn IIIA không còn khả năng phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật hoặc giai đoạn IIIB, IIIC theo phân loại AJCC/UICC 8. Không có xâm lấn cột sống gây chèn ép tủy sống, không có hội chứng trung thất cần phải can thiệp bằng xạ trị gấp. Tuổi từ trên 18 đến dưới 75 tuổi. Thể trạng chung tốt: PS từ 0-1 theo phân loại ECOG.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân đã điều trị đặc hiệu ung thư (phẫu thuật, hóa chất, xạ trị) trước đó. Tiền sử có ung thư thứ 2 ngoài UTPKTBN. Bệnh nhân từ chối hợp tác, mất theo dõi.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không đối chứng. Cỡ mẫu nghiên cứu: thuận tiện.

#### 2.2.2. Các bước tiến hành

- Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân, thu thập thông tin trước điều trị.

- Điều trị

+ Xạ trị: Được tiến hành đồng thời với hóa trị, bắt đầu từ ngày đầu tiên của chu kỳ hóa trị thứ nhất. Kỹ thuật xạ trị 3D theo hình dạng khối u (3D-CRT) hoặc kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) với tổng liều 60-66 Gy, phân liều 1,8-2Gy. Các thể tích bia được xác định theo tiêu chuẩn của báo cáo ICRU 50/62.

+ Hóa trị: Phác đồ hoá chất Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup> tĩnh mạch ngày 1 kết hợp Vinorelbine 40mg/m<sup>2</sup> uống ngày 1, 8 (chu kỳ 3 tuần). Điều trị Durvalumab củng cố được chỉ định với các bệnh nhân không tiến triển sau HXĐT.

- **Đánh giá đáp ứng:** Đánh giá các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1. Nếu bệnh nhân đồng ý điều trị củng cố có Durvalumab, đánh giá đáp ứng vào ngày 1-15 sau khi kết thúc xạ trị. Nếu bệnh nhân

không đồng ý điều trị Durvalumab, đánh giá đáp ứng vào ngày 30 sau xạ trị.

*- Đánh giá sống thêm không tiến triển*

Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS): là thời gian từ lúc bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh tiến triển, hoặc tái phát tại vùng, hoặc di căn xa hoặc tử vong (khi chưa có tiến triển). Thời điểm kết thúc nghiên cứu là ngày 31/01/2023. Tiến hành phân tích PFS và các yếu tố liên quan trên nhóm BN không điều trị củng cố Durvalumab (bao gồm các BN tiến triển sau HXĐT và các BN có chỉ định nhưng từ chối điều trị).

**2.2.3. Xử lý số liệu**

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Biến định tính: Tính tỷ lệ %. Biến định lượng: Tính giá trị trung bình, độ lệch. Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan – Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**2.2.4. Đạo đức nghiên cứu**

Phác đồ nghiên cứu đã được phê duyệt trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ” của Bộ Y Tế. Đảm bảo thông tin mà bệnh nhân cung cấp được giữ bí mật, không công bố danh tính người tham gia nghiên cứu.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm chung**

**Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

|                    | Đặc điểm    | N=43       | Tỷ lệ (%) | N = 37 (*) | Tỷ lệ (%) |
|--------------------|-------------|------------|-----------|------------|-----------|
| <b>Tuổi</b>        | Trung vị    | 59 (41-72) | (tuổi)    | 60 (41-72) | (tuổi)    |
| <b>Giới</b>        | Nam         | 37         | 86,0      | 32         | 86,5      |
|                    | Nữ          | 6          | 14,0      | 5          | 13,5      |
| <b>Thể trạng</b>   | PS 0        | 27         | 62,8      | 23         | 62,2      |
|                    | PS 1        | 16         | 37,2      | 14         | 37,8      |
| <b>Mô bệnh học</b> | UTBM vảy    | 11         | 25,6      | 11         | 29,7      |
|                    | UTBM tuyến  | 30         | 69,8      | 24         | 64,9      |
|                    | UTBM TB lớn | 1          | 2,3       | 1          | 2,7       |
|                    | Khác        | 1          | 2,3       | 1          | 2,7       |
| <b>Giai đoạn</b>   | IIIA        | 10         | 23,3      | 9          | 24,3      |
|                    | IIIB        | 20         | 46,5      | 17         | 45,9      |
|                    | IIIC        | 13         | 30,2      | 11         | 29,8      |

(\*): N=37: nhóm bệnh nhân không điều trị củng cố Durvalumab

**3.2. Đánh giá đáp ứng**

**Bảng 3.2: Đánh giá đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1**

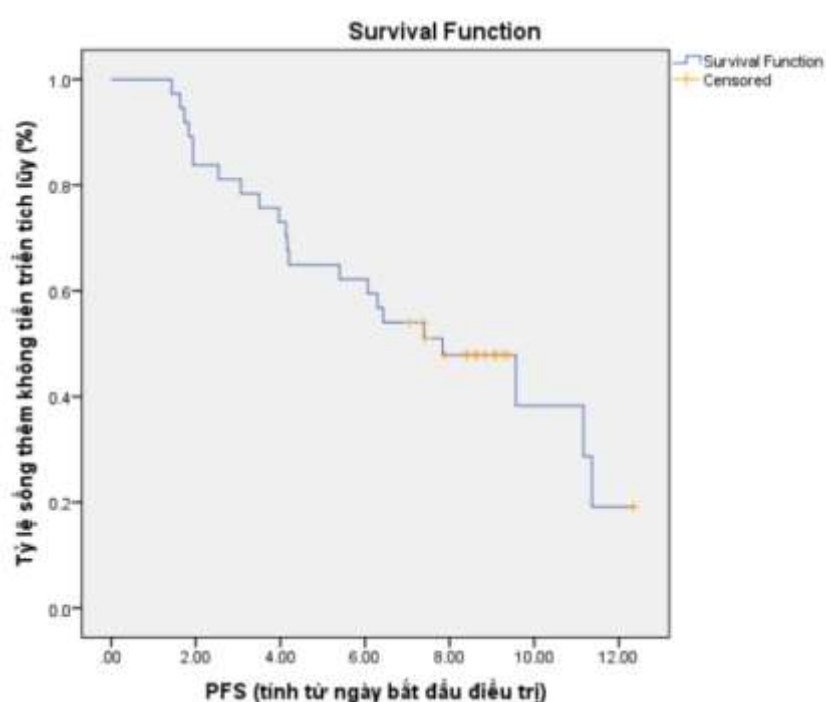
| Đáp ứng           | N         | Tỷ lệ (%)  |
|-------------------|-----------|------------|
| Đáp ứng hoàn toàn | 0         | 0          |
| Đáp ứng một phần  | 25        | 58,1       |
| Bệnh ổn định      | 11        | 25,6       |
| Bệnh tiến triển   | 7         | 16,3       |
| <b>Tổng</b>       | <b>43</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển lần lượt là 0%; 58,1%; 25,6% và 16,3%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 58,1%; tỷ lệ kiểm soát bệnh: 83,7%

### 3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển

**Bảng 3.3: Tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại các thời điểm**

| Sống thêm theo Kaplan- Meier                  | 3 tháng          | 6 tháng | 9 tháng |
|-----------------------------------------------|------------------|---------|---------|
| Số trường hợp xảy ra biến cố tích lũy         | 7                | 14      | 19      |
| Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy (%)       | 81,1%            | 62,2%   | 47,9%   |
| Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển | 7,8 tháng        |         |         |
| Thời gian theo dõi trung bình                 | 10,4 ± 1,9 tháng |         |         |



**Biểu đồ 3.1: Thời gian sống thêm không tiến triển**

**Nhận xét:** Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) đạt 7,8 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển tích lũy tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng lần lượt là 81,1%; 62,2% và 47,9%.

### 3.3. Một số yếu tố liên quan đến PFS

**Bảng 3.4: Một số yếu tố liên quan đến PFS (phân tích đơn biến)**

| Đặc điểm    | Số bệnh nhân<br>(tỷ lệ) | Median PFS<br>(tháng) | Phân tích đơn biến (log-rank test) |
|-------------|-------------------------|-----------------------|------------------------------------|
|             |                         |                       | p                                  |
| Mô bệnh học |                         |                       |                                    |
| UTBM vảy    | 11 (29,7%)              | 7,8                   | 0.803                              |

|                               |            |     |                                                                            |
|-------------------------------|------------|-----|----------------------------------------------------------------------------|
| UTBM không vảy                | 26 (80,3%) | 7,4 |                                                                            |
| Giai đoạn                     |            |     |                                                                            |
| IIIA                          | 9 (24,3%)  | 7,8 | p(IIIA vs IIIB): 0,818<br>p(IIIB vs IIIC): 0,562<br>p(IIIA vs IIIC): 0,580 |
| IIIB                          | 17 (46,0%) | 9,5 |                                                                            |
| IIIC                          | 11 (29,7%) | 6,3 |                                                                            |
| Thể trạng                     |            |     |                                                                            |
| PS 0                          | 23 (62,2%) | 7,8 | 0,741                                                                      |
| PS 1                          | 14 (37,8%) | 6,4 |                                                                            |
| Thời gian kéo dài xạ trị (**) |            |     |                                                                            |
| Trì hoãn > 14 ngày            | 27 (73%)   | 9,5 | 0,033                                                                      |
| Trì hoãn < 14 ngày            | 10 (27%)   | 4,1 |                                                                            |

(\*\*): **Thời gian kéo dài xạ trị:** được tính theo số phân liều (fr) xạ trị. Cụ thể: >45 ngày với liều 60 Gy- 30 fr; >47 ngày với 64Gy-32 fr; >49 ngày với 66Gy-33fr; >51 ngày với 63Gy-35fr hoặc 70Gy - 35fr<sup>[2]</sup>

**Nhận xét:** Kết quả phân tích đơn biến với kiểm định log-rank cho thấy có 1 yếu tố có liên quan đến PFS của nhóm bệnh nhân không điều trị cùng cố Durvalumab, đó là thời gian kéo dài xạ trị > 14 ngày (p=0,033). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị PFS giữa nhóm UTBM vảy và UTBM không tế bào vảy (p=0,803); giữa thể trạng PS 0 và PS 1 (p=0,741); giữa các giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC (p>0,05).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đáp ứng điều trị

Khi phân tích trên 43 bệnh nhân được thực hiện phác đồ nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) là 58,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 83,7%. Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới điều trị HXĐT phác đồ Cisplatin kết hợp Vinorelbine uống. Nghiên cứu phase II của

Krzakowski và CS (2008) thực hiện trên 54 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, với hóa chất dẫn đầu (induction) Vinorelbine uống 60mg/m<sup>2</sup> – Cisplatin theo sau là 2 chu kỳ Vinorelbine uống 40mg/m<sup>2</sup> – Cisplatin cùng với xạ trị lồng ngực; cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 53,7%<sup>3</sup>. Nghiên cứu phase II RENO study (2018) so sánh phác đồ Vinorelbine uống – Cisplatin (OV-C) và Etoposid-Cisplatin (EP) trong HXĐT ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. Kết quả ở nhánh OV-C và nhánh EP cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 61,9% và 63,1%<sup>4</sup>.

Các phác đồ hóa chất khác trong HXĐT UTPKTBN cũng đem lại tỷ lệ đáp ứng khả quan. Liang J và CS (2017) nghiên cứu so sánh đối đầu giữa phác đồ Etoposid-Cisplatin (EP) và Paclitaxel-Carboplatin (PC) trong HXĐT UTPKTBN giai đoạn III, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ EP và PC lần lượt là 73,7% và 54,5% (p=0,21)<sup>5</sup>. Nghiên cứu PROCLAIM (2016), một nghiên cứu ngẫu nhiên III thực hiện trên 598 bệnh nhân, so sánh phác đồ Pemetrexed-Cisplatin (PeC) với EP phối hợp đồng thời xạ trị lồng

ngực cho bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn III. Tỷ lệ đáp ứng của HXĐT phác đồ PeC và EP lần lượt là 35,9% và 33,0%<sup>6</sup>. Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu trên thấp hơn các nghiên cứu khác có thể giải thích do tỷ lệ không điều trị ở nhánh PeC và EP lần lượt là 9,3% và 9,8%.

#### **4.2. Thời gian sống thêm không tiến triển**

Với thời gian theo dõi trung bình  $10,4 \pm 1,9$  tháng; chúng tôi thu được trung vị PFS của nhóm bệnh nhân không điều trị củng cố Durvalumab là 7,8 tháng. Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Paul Lesueur (2018) tổng hợp các nghiên cứu phase II, phase III sử dụng phác đồ Vinorelbine – Cisplatin trong HXĐT UTPKTBN cũng cho kết quả trung vị PFS dao động từ 6,4 tháng – 12 tháng<sup>7</sup>.

Bên cạnh đó, khi so sánh với các phác đồ khác sử dụng đồng thời với xạ trị UTPKTBN giai đoạn III, nghiên cứu PROCLAIM cho thời gian trung vị PFS của nhánh PeC là 11,4 tháng; nhánh EP là 9,8 tháng<sup>6</sup>. Một nghiên cứu phase III đa trung tâm của Liang J và CS, đối đầu giữa phác đồ EP và PC trong HXĐT UTPKTBN giai đoạn III, cho kết quả thời gian trung vị PFS của nhánh EP và PC lần lượt là 14,0 tháng và 12,0 tháng<sup>5</sup>.

Có một số yếu tố có thể là nguyên nhân khiến nghiên cứu của chúng tôi có thời gian trung vị PFS thấp hơn so với các nghiên cứu trên. Thứ nhất, khi phân tích kết quả PFS, chúng tôi thực hiện phân tích trên nhóm các bệnh nhân không điều trị củng cố Durvalumab, như vậy sau khi loại bỏ các trường hợp dùng Durvalumab thì tỷ lệ bệnh

tiến triển sau HXĐT cũng tăng lên và có ảnh hưởng đến kết quả trung vị PFS. Thứ hai, do ảnh hưởng của dịch COVID-19 trong thời gian tiến hành nghiên cứu, có nhiều bệnh nhân phải kéo dài thời gian xạ trị.

Khi nhìn sang dữ liệu gần đây của nghiên cứu phase III PACIFIC (2018), kết quả trung vị PFS của nhánh không điều trị củng cố Durvalumab là 5,6 tháng<sup>8</sup>. Lưu ý rằng cách tính PFS trong nghiên cứu PACIFIC bắt đầu từ thời điểm phân ngẫu nhiên (sau khi kết thúc HXĐT), còn nghiên cứu của chúng tôi tính PFS từ thời điểm bắt đầu HXĐT; và thời gian trung bình của quá trình HXĐT là 6 tuần. Như vậy, có thể thấy kết quả trung vị PFS 7,8 tháng (tính từ thời điểm bắt đầu điều trị) là khả quan và tương đương với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Về các yếu tố ảnh hưởng đến PFS của HXĐT UTPKTBN, trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 yếu tố tiên lượng xấu đối với PFS, đó là thời gian kéo dài xạ trị >14 ngày. Matthew T. McMillan và CS đã hồi cứu trên 14154 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III trên cơ sở dữ liệu National Cancer Database, cho thấy các bệnh nhân kéo dài thời gian xạ trị có kết quả OS kém hơn so với nhóm điều trị tiêu chuẩn (18,6 tháng so với 22,7 tháng,  $p < 0,0001$ )<sup>2</sup>.

#### **V. KẾT LUẬN**

Hóa xạ trị đồng thời UTPKTBN giai đoạn III sử dụng phác đồ Cisplatin – Vinorelbine uống đem lại tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) 58,1%. Trung vị PFS của nhóm bệnh nhân không điều trị củng cố

Durvalumab là 7,8 tháng; với thời gian theo dõi trung bình  $10,4 \pm 1,9$  tháng. Thời gian kéo dài xạ trị  $> 14$  ngày là yếu tố tiên lượng xấu đối với PFS của nhóm bệnh nhân trên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Perri F, Lazzari G, Della Vittoria Scarpati G, Silvano G.** Oral vinorelbine: a feasible and safe partner for radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:2359-2364.
2. **McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, et al.** Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;98(5):1142-1152.
3. **Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al.** Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(9):994-1002.
4. **Isla D, De Las Peñas R, Insa A, et al.** Oral vinorelbine versus etoposide with cisplatin and chemo-radiation as treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer: A randomized phase II (RENO study). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2019;135:161-168.
5. **Liang J, Bi N, Wu S, et al.** Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(4):777-783.
6. **Senan S, Brade A, Wang LH, et al.** PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(9):953-962.
7. **Lesueur P, Martel-Laffay I, Escande A, et al.** Oral vinorelbine-based concomitant chemoradiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18(11):1159-1165.
8. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.** Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2342-2350.

## PHÂN TÍCH CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ATEZOLIZUMAB SAU BƯỚC 1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV

Nguyễn Thị Thái Hòa<sup>1</sup>, Đoàn Thị Tuyết<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống bệnh không tiến triển và các yếu tố liên quan của liệu pháp Atezolizumab sau bước 1 trên bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 29 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tiến triển sau hóa trị bộ đôi được điều trị Atezolizumab liều 1200 mg.

**Kết quả:** Liệu pháp miễn dịch đơn trị với Atezolizumab cho tỷ lệ đáp ứng đạt 55,2%, 3,4% bệnh ổn định, 41,4% bệnh tiến triển. Thời gian sống không bệnh tiến triển trung vị là 4,2 tháng. Tỷ lệ đáp ứng không khác biệt giữa các nhóm tuổi, kích thước u, bệnh nhân di căn nhiều vị trí có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nhóm di căn một vị trí. Thời gian sống bệnh không tiến triển chưa khác biệt giữa các nhóm tuổi, có hay không di căn não. Di căn đơn ổ và không có di căn màng phổi, màng tim có tiên PFS dài hơn có ý nghĩa thống kê.

**Kết luận:** Nghiên cứu ghi nhận trên nhóm bệnh nhân đầu tiên điều trị Atezolizumab đơn trị sau bước 1 tại bệnh viện K cho kết quả khả quan

trên tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống bệnh không tiến triển.

**Từ khóa:** Điều trị miễn dịch, ung thư phổi không tế bào nhỏ, đáp ứng, sống không tiến triển bệnh.

### SUMMARY

#### INITIAL ASSESSMENT OF TREATMENT RESULTS OF ATEZOLIZUMAB AS SUBSEQUENT THERAPY FOR STAGE IV NON- SMALL-CELL LUNG CANCER

**Objectives:** Evaluate the objective radiographic response (ORR) and the secondary endpoint was progression-free survival (PFS) of atezolizumab as subsequent treatment in stage IV, and analyze the factors relating to the results.

**Patients and Methods:** In this prospective study, 29 patients non-small-cell lung cancer stage IV progression after dual chemotherapy were treated with Atezolizumab dose 1200 mg.

**Result:** Following treatment of the 29 study patients with Atezolizumab as mono-immunotherapy, the overall response rate was 55,2%; stable disease and progressive disease was observed in 1 patient (3,4%) and 12 patients (41,4%); respectively. The median progression-free survival was 4,2 months. There was no significant difference in the ORR between patients of different age groups or with varying tumor sizes. However, patients with multiple sites of metastasis exhibited a lower response rate compared to those with a single site of metastasis. The PFS time did not differ based on

<sup>1</sup>Khoa Nội 2 – Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hòa

SĐT: 0989743185

Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

age group or presence of brain metastasis. Unifocal metastases and no pleural and pericardial metastases had statistically significant longer PFS.

**Conclusion:** The treatment results of 29 initial patients cohort in Vietnam National Cancer hospital treated with subsequent-line Atezolizumab were positive on ORR and PFS.

**Keywords:** Immunotherapy, non-small cell lung cancer, response, progression-free survival

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu ước tính của IARC trên Globocan 2020, số liệu mới mắc ung thư trên toàn cầu tăng lên 19,3 triệu ca, có khoảng 10 triệu ca tử vong do ung thư. Trong đó, ung thư phổi có khoảng hơn 2,2 triệu ca mới mắc, là một trong những ung thư phổ biến ở nam giới, xếp thứ 3 trên cả 2 giới [1]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là một trong những bệnh lý ác tính hay gặp; chiếm khoảng 85% số ca mắc ung thư phổi [2]. Hóa trị là điều trị phổ biến cho giai đoạn muộn, tuy nhiên thuốc hóa chất vấp phải vấn đề về thiếu tính chọn lọc đặc hiệu trên từng cá thể, nhiều tác dụng không mong muốn [3][4]. Trong những thập niên gần đây, với những bước tiến vượt bậc trong điều trị nhắm trúng đích phân tử đã cải thiện đáng kể chất lượng và hiệu quả điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn [5]. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có đột biến gen thấp, nên sự xuất hiện của thuốc miễn dịch điều trị ung thư đã mở ra cơ hội mới cho người bệnh [6]. Miễn dịch liệu pháp gắn liền với hệ thống miễn dịch tự thân [7]. Các chiến lược điều trị miễn dịch đối với ung thư phổi phổ biến là sử dụng các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch [8].

Atezolizumab là thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, đã chứng minh hiệu quả qua các nghiên cứu lớn như Impower 150,

IMPower 130, OAK... Theo nghiên cứu OAK Atezolizumab đã thể hiện lợi ích kéo dài thời gian sống toàn bộ ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân, bao gồm phân nhóm có biểu hiện PD-L1 < 1% trên tế bào khối u.

Hiện nay tại Việt Nam, Atezolizumab ngày càng được chỉ định phổ biến hơn cho điều trị bước 2. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca bệnh nhằm 2 mục tiêu:

1. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và các yếu tố liên quan của điều trị Atezolizumab sau bước 1 trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV.

2. Đánh giá thời gian sống không bệnh tiến triển và các yếu tố liên quan của phác đồ trên.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

#### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV, sau thất bại ít nhất 1 phác đồ hóa trị, chuyển điều trị miễn dịch thuốc Atezolizumab.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- BN trên 18 tuổi
- Các BN được chẩn đoán xác định là UTPKTBN có kết quả mô bệnh học.
- Tiến triển sau ít nhất một phác đồ hóa trị
- Được chỉ định điều trị bằng Atezolizumab

#### 2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN có kết hợp bệnh ung thư khác.
- BN có di căn não đang tiến triển hoặc phụ thuộc corticosteroid.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt bệnh. Cỡ mẫu nghiên cứu: thuận tiện.

#### 2.2.2. Các bước tiến hành



- Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân, thu thập thông tin trước điều trị.

- Điều trị

+ Điều trị bước 1: ghi nhận các phác đồ hóa trị đã dùng, đáp ứng điều trị hóa trị, thời gian điều trị.

+ Điều trị miễn dịch đơn trị từ bước 2,3,4: Atezolizumab đơn trị liều 1200mg, chu kỳ 3 tuần, theo dõi đánh giá đáp ứng sau 3 tháng, 6 tháng, thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc dừng điều trị.

- Đánh giá đáp ứng điều trị.

+ Đánh giá các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1.

+ Đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS): Thời gian từ khi được bắt đầu điều trị Atezolizumab cho đến khi bệnh tiến triển nặng hơn hoặc chết do mọi nguyên nhân.

+ Dùng thuật toán thống kê phân tích các mối tương quan tìm các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

### 2.2.3. Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

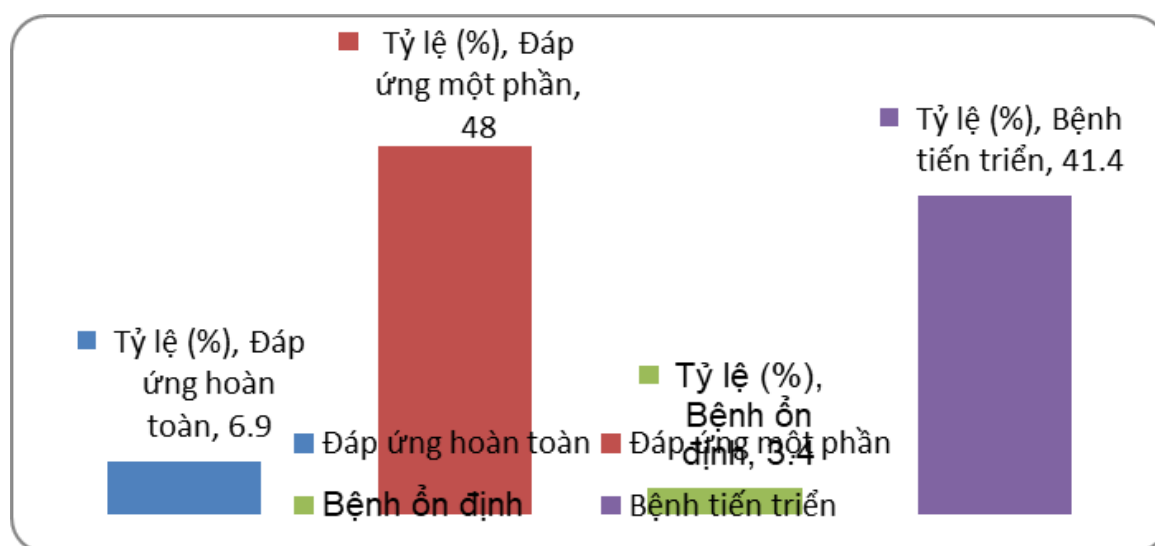
### 2.2.4. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ nghiên cứu đã được phê duyệt trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ” của Bộ Y Tế.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đa số bệnh nhân là nam giới chiếm 93,1%, chỉ số toàn trạng tốt PS từ 0-1, tuổi trung bình là 62,3 tuổi, có 13,8% bệnh nhân trên 70 tuổi. Vị trí u tại phổi phải và phổi trái là tương đương nhau, bệnh nhân giai đoạn IV nên đa phần u kích thước lớn, di căn nhiều vị trí. Hầu hết bệnh nhân được điều trị hóa chất bộ đôi có chứa platinum bước 1, trong đó phác đồ Pemetrexed – platinum có tỷ lệ cao nhất chiếm 55%. Nhóm bệnh nhân không đáp ứng hóa chất bước 1 chiếm tới 72,4%. 29 bệnh nhân điều trị Atezolizumab, có 10 bệnh nhân điều trị ở bước 2, 12 bệnh nhân điều trị ở bước 3, 7 bệnh nhân điều trị ở bước 4.

### 3.1. Tỷ lệ đáp ứng điều trị Atezolizumab và các yếu tố liên quan



**Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ đáp ứng của điều trị Atezolizumab đơn trị sau bước 1**

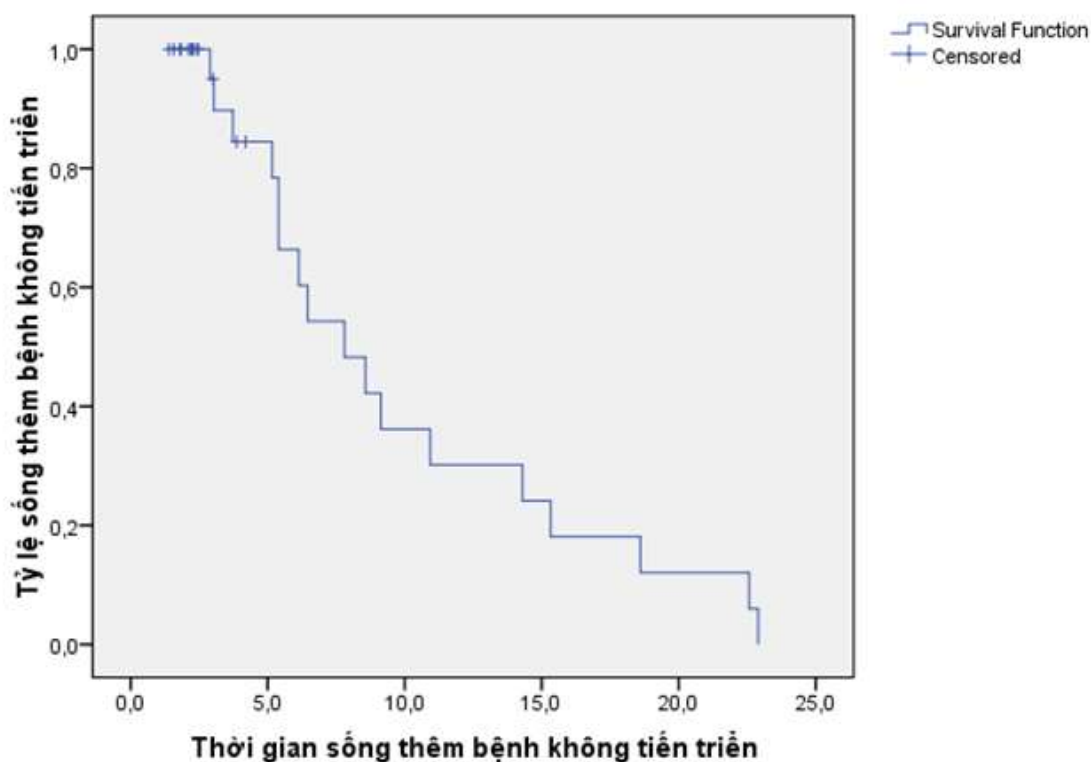
**Nhận xét:** tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) điều trị Atezolizumab chiếm 58,6%, 41% bệnh nhân không đáp ứng.

**Bảng 3.1: Một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng điều trị Atezolizumab**

| Yếu tố ảnh hưởng              | Số người bệnh | Đáp ứng điều trị<br>(n = 17) | Không đáp ứng<br>(n = 12) | p      |
|-------------------------------|---------------|------------------------------|---------------------------|--------|
| <b>Kích thước u</b>           |               |                              |                           |        |
| T4                            | 14            | 9 (64,3)                     | 5 (35,7)                  | > 0,05 |
| Kích thước khác               | 15            | 8 (53,3)                     | 7 (46,7)                  |        |
| <b>Số lượng vị trí di căn</b> |               |                              |                           |        |
| 1 vị trí di căn               | 10            | 8 (80,0)                     | 2 (20,0)                  | > 0,05 |
| > 1 vị trí di căn             | 19            | 9 (47,4)                     | 10 (52,6)                 |        |
| <b>Vị trí di căn</b>          |               |                              |                           |        |
| Di căn não                    | 12            | 7(58,3)                      | 5(41,7)                   | > 0,05 |
| Di căn ngoài não              | 17            | 10 (58,8)                    | 7(41,2)                   |        |

**Nhận xét:** Kết quả bảng trên cho thấy tỷ lệ đáp ứng không phụ kích thước u, vị trí di căn. Tuy nhiên, ở nhóm có 1 vị trí di căn có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm có nhiều vị trí di căn. Trên nhóm bệnh nhân có di căn não, tỷ lệ đáp ứng đạt 58,3%.

### 3.2. Thời gian sống bệnh không tiến triển của điều trị và các yếu tố liên quan

**Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của phác đồ Atezolizumab đơn trị**

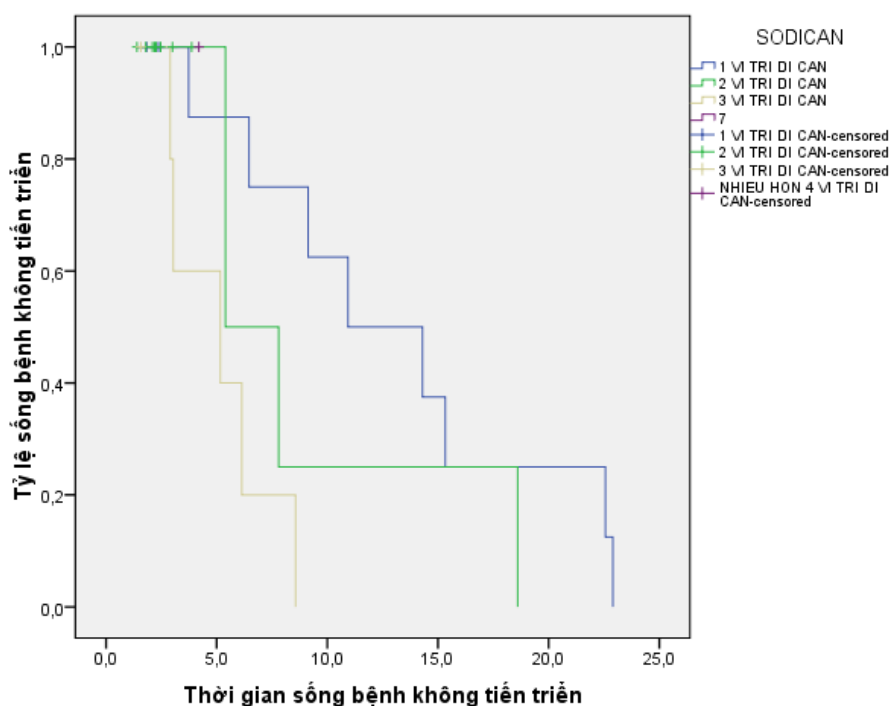
|           | 6 tháng | 12 tháng | 18 tháng |
|-----------|---------|----------|----------|
| Số lượng  | 17      | 7        | 4        |
| Tỷ lệ (%) | 58,6    | 24,1     | 13,8     |

**Nhận xét:** Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4,2 tháng (1,4-22,9 tháng).

**Bảng 3.2. Bảng thời gian PFS theo mức độ đáp ứng điều trị Atezolizumab**

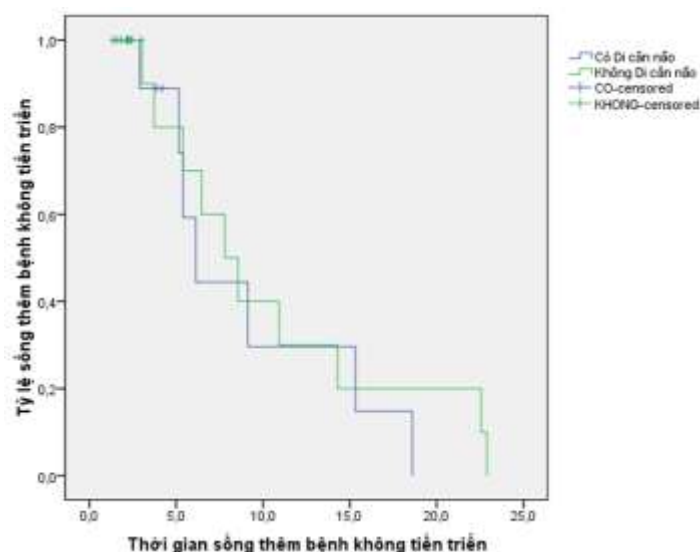
| Mức độ đáp ứng Atezolizumab | Thời gian điều trị trung bình Atezolizumab (tháng) | P      |
|-----------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| Đáp ứng (n = 17)            | 9,9 ± 6,5                                          | < 0,05 |
| Không đáp ứng (n = 12)      | 2,4 ± 0,9                                          |        |
| Tổng (n = 29)               | 6,8 ± 6,5                                          |        |

**Nhận xét:** PFS trên nhóm bệnh nhân đáp ứng dài hơn nhóm không đáp ứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Biểu đồ 3.3: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo số lượng vị trí di căn (n = 29)****Bảng 3.3. PFS theo vị trí di căn**

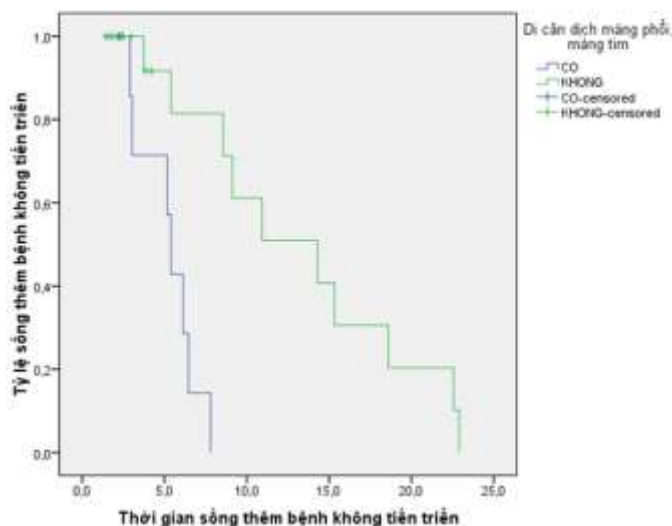
| Yếu tố                    | Thời gian sống thêm không tiến triển |                   | P<br>(log-rank) |
|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------|
|                           | Trung vị (tháng)                     | Trung bình (x+SD) |                 |
| Số lượng vị trí di căn    |                                      |                   |                 |
| 1 vị trí di căn (n = 10)  | 10,0                                 | 11,0 + 7,7        | 0,03            |
| 2 vị trí di căn (n = 12)  | 2,7                                  | 4,7 + 4,8         |                 |
| 3 vị trí di căn (n = 6)   | 4,1                                  | 4,6 + 2,6         |                 |
| > 4 vị trí di căn (n = 1) | 4,2                                  | 4,2               |                 |

**Nhận xét:** Bệnh nhân có ít vị trí di căn có PFS dài hơn nhóm bệnh nhân di căn nhiều vị trí.



**Biểu đồ 3.4: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo di căn não (n = 29)**

**Nhận xét:** trung vị PFS của nhóm có di căn não là 4,7 tháng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa PFS của nhóm bệnh nhân có di căn não và nhóm bệnh nhân không có di căn não với  $p = 0,567$ .



**Biểu đồ 3.5: PFS theo di căn dịch màng phổi, màng tim**

**Nhận xét:** nhóm bệnh nhân di căn dịch màng phổi, dịch màng tim có PFS thấp hơn nhóm không có di căn dịch màng phổi, màng tim với  $p = 0,001$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Liệu pháp miễn dịch là phương pháp điều trị ung thư mới trên thế giới cũng như ở Việt Nam, nên tiến hành nghiên cứu thuốc miễn dịch gặp rất nhiều khó khăn. Nghiên được thực hiện trong 2 năm từ 2019 đến 2021 tại bệnh viện K, nhưng chỉ thu tuyển được 29 bệnh nhân.

Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu đạt 58,6% , trong đó đáp ứng hoàn toàn có 2 bệnh nhân chiếm 6,9%, đáp ứng 1 phần chiếm 48,2%, 1 bệnh nhân bệnh giữ nguyên nhưng có lợi ích trên lâm sàng. Tỷ lệ đáp ứng này tương đương với tỷ lệ đáp ứng khách quan trong nghiên cứu OAK ( 58,6% so với 58%). Tuy nhiên, có thể do cỡ mẫu nhỏ nên chưa tìm

được các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến ORR. Nhận thấy, ở nhóm bệnh nhân di căn 1 vị trí có 8/10 trường hợp có đáp ứng. Như vậy, điều trị sớm trước khi bệnh lan rộng nhiều cơ quan sẽ có kết quả khả quan hơn.

Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển của nghiên cứu đạt 4,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau 6 tháng là 58,6%, sau 12 tháng là 24,1%, sau 18 tháng là 13,8%. Vì số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu chưa nhiều nên kết quả có khác biệt với nghiên cứu OAK, trung vị PFS đạt 2,8 tháng, có tới 55% bệnh nhân sống còn sau 12 tháng, 40% bệnh nhân còn sống sau 18 tháng. Nhóm di căn 1 vị trí cũng có xu hướng PFS dài hơn nhóm di căn nhiều vị trí.

Nhóm bệnh nhân di căn não có tỷ lệ đáp ứng 58,3% tương đương với ORR chung, và PFS trung vị 4,1 tháng gần tương đương PFS chung, không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không di căn não. Như vậy, điều trị miễn dịch có hiệu quả đối với bệnh nhân di căn não.

Số lượng bệnh nhân chưa cao nên kết quả khó đối chiếu, so sánh với các nghiên cứu trên thế giới. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, số bệnh nhân được điều trị Atezolizumab tại bước 3, bước 4 nhiều hơn bước 2, xét nghiệm PDL1 chưa thực hiện sớm, đồng bộ, rất nhiều bệnh nhân không được xét nghiệm PDL1. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy điều trị miễn dịch từ bước 2, khi bệnh chưa lan rộng nhiều cơ quan sẽ cho kết quả điều trị tốt hơn.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu hồi cứu 29 bệnh nhân điều trị Atezolizumab đơn trị sau điều trị bước 1 cho kết quả: tỷ lệ đáp ứng điều trị Atezolizumab đơn trị đạt 58,6%, và thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) trung vị là 4,2 tháng. Không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa các phân nhóm tuổi, kích thước u, số lượng, vị trí di căn. Về PFS, có

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở phân nhóm bệnh nhân di căn nhiều ổ so với đơn ổ, di căn dịch màng phổi màng tim so với không di căn màng phổi, màng tim.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hyuna Sung PhD, Jacques Ferlay MSC, ME, Rebecca L.Siegel MPH.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021/02/04 <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. **Govindan, Ramaswamy , Nathan P, et al. (2006).** Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years:analysis of the surveillance, epidemiologic,and end results database.Journal of clinical oncology, 24(28), 4539-4544.
3. **Siegel R., Ward E., Brawley O et al (2011).**Cancer statistics.CA: a cancer journal for clinicians, 61(4), 212-236.
4. **Bremnes RM, Dønnem T, Al-Saad S et al (2011).** The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol, 6(1), 209-17.
5. **Hirsch FR et al (2009).** Predictive value of EGFR and HER2 overexpression in advanced non-small-cell lung cancer. Oncogene, 28(Suppl 1), S32-7.
6. **Yang CY, L. M. Lin MW, Chang YL et al (2014).** Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. Eur J Cancer, 50(7), 1361-9.
7. **Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ et al (2008).** PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol, 26, 677-704.
8. **Hall RD, Gray JE, Chiappori AA (2013).** Beyond the standard of care: a review of novel immunotherapy trials for the treatment of lung cancer. Cancer Control, 20(1), 22-31.

## TIÊU HÓA – GAN MẬT

# ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ THỜI GIAN SỐNG THÊM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH CỬA TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Danh Hiền<sup>1</sup>, Phạm Tấn Vương<sup>1</sup>, Tôn Thất Tuấn<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Đối với các trường hợp Ung thư biểu mô tế bào gan mới chẩn đoán, việc phát hiện tình trạng có huyết khối tĩnh mạch cửa có ý nghĩa rất lớn cho việc tiên lượng cũng như cân nhắc các phương pháp điều trị.

**Mục tiêu:** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh và thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 58 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa tại khoa Nội 4, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2020 đến 2/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu  $56,5 \pm 11,9$ . Tỷ lệ nam/nữ: 5/1. Triệu chứng chủ yếu là đau hạ sườn phải (89,7%), mệt mỏi (84,5%), chán ăn (86,2%), sút cân (75,9%). 65,5% có nồng độ AFP huyết thanh  $> 400$  (ng/ml). Một số yếu tố nguy cơ: viêm gan B (63,8%), xơ gan (48,3%), viêm gan C (27,6%). Một số đặc điểm u gan trên siêu âm: 53,1% u ở

thùy phải, 37,9% ở cả hai thùy; 75,9% có từ 2 u trở lên; 56,9% tăng sinh mạch; 43,1% có tính chất hỗn hợp âm; 50% có kích thước u từ 5-10cm, kích thước u trung bình  $7,1 \pm 3,9$ cm. Một số đặc điểm u gan trên chụp CLVT: 58,6% nhiều hơn 3 u, 62,1% tăng sinh mạch; 15,5% có hoại tử u; 32,8% tăng tỷ trọng; 43,1% có kích thước u 5-10cm, kích thước trung bình  $6,4 \pm 4,2$ cm. Chỉ số ECOG: 1 điểm (43,1%) cao nhất, 2 điểm (41,4%), 3 điểm (10,3%) và 0 điểm (5,2%). Phân loại Child-Pugh: A (55,2%), B (34,5%), C (10,3%). Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm nghiên cứu là  $5,68 \pm 3,7$  tháng.

Kết luận: Ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa có thời gian trung bình sống bệnh nhân là  $5,68 \pm 3,7$  tháng. Cần phải được phát hiện sớm và điều trị.

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô tế bào gan; Huyết khối tĩnh mạch cửa

## SUMMARY

### EVALUATION OF CLINICAL, PARACLINICAL FEATURES AND EXTRA SURVIVAL TIME IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS WITH PORTAL VEIN TUMOR THROMBUS AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

For newly diagnosed hepatocellular carcinoma cases, the detection of portal vein tumor thrombus has great significance for

<sup>1</sup>Khoa Nội 4 Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tấn Vương

SĐT: 0909409133

Email: ptvuong250485@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

prognosis as well as consideration of treatment methods.

**Objectives:** Evaluating the clinical, paraclinical, image characteristics and extra survival time in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus.

**Method:** A cross-sectional study in 58 hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus at Da Nang Oncology Hospital from Feb 2020 to Feb 2023.

**Results:** The average age was  $56.5 \pm 11.9$ . Male/Female ratio: 5/1. The main symptoms were right upper quadrant pain (89.7%), fatigue (84.5%), anorexia (86.2%), weight loss (75.9%). 65.5% had serum AFP levels  $> 400$  (ng/ml). Some risk factors: hepatitis B (63.8%), cirrhosis (48.3%), hepatitis C (27.6%). Some characteristics of liver tumors on ultrasound: 53.1% tumors in the right lobe, 37.9% in both lobes; 75.9% have 2 or more tumors; 56.9% have tumor angiogenesis; 43.1% have mixed echogenic; 50% have tumor size from 5-10cm, average tumor size  $7.1 \pm 3.9$ cm. Some characteristics of liver tumors on CT scan: 58.6% more than 3 tumors, 62.1% have tumor angiogenesis; 15.5% have tumor necrosis; 32.8% have high proportion; 43.1% have tumor size 5-10cm, average size  $6.4 \pm 4.2$ cm. ECOG Index: 1 point (43.1%), 2 points (41.4%), 3 points (10.3%) and 0 point (5.2%). Child-Pugh classification: A (55.2%), B (34.5%), C (10.3%). The mean overall survival time of the study group was  $5.68 \pm 3.7$  months.

**Conclusions:** Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus has a median patient survival time of  $5.68 \pm 3.7$  months. It needs to be detected early and treated.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, Portal vein tumor thrombus.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN năm 2018, ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) đứng hàng thứ 5 ở nam và thứ 9 ở nữ trong số các bệnh lý ác tính. Hàng năm ước tính có 841.000 trường hợp mới mắc và 782.000 bệnh nhân tử vong [5].

Tại Việt Nam, cũng theo số liệu từ GLOBOCAN năm 2018, ung thư gan là loại ung thư đứng hàng đầu trong các loại ung thư cả về mức độ phổ biến và tỷ lệ tử vong. Tỷ lệ tử vong gần bằng với tỷ lệ mới mắc cho thấy bệnh thường phát hiện ở giai đoạn muộn tiên lượng và sự kiểm soát bệnh này còn nhiều khó khăn [5].

Tỷ lệ tử vong gần bằng với tỷ lệ mới mắc cho thấy bệnh thường phát hiện ở giai đoạn muộn tiên lượng và sự kiểm soát bệnh này còn nhiều khó khăn.

Tiên lượng của UTBMTBG xấu, đặc biệt đối với các trường hợp giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa. Huyết khối tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân UTBMTBG từ 30% đến 62,2% các trường hợp là dấu hiệu dự báo nguy cơ chảy máu do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, suy gan. Đối với các trường hợp mới chẩn đoán, việc phát hiện tình trạng có huyết khối tĩnh mạch cửa có ý nghĩa rất lớn cho việc tiên lượng cũng như cân nhắc các phương pháp điều trị.

Vì vậy chúng tôi đánh giá đặc điểm UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng với 2 mục tiêu:

- Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa.
- Đánh giá thời gian sống thêm 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:** 58 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa tại khoa Nội 4, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2020 đến 2/2023.

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

**2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTBMTBG khi thỏa mãn một trong ba tiêu chuẩn theo Bộ Y tế Việt Nam 12/2012 [1]:

+ Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là UTBMTBG.

+ Hình ảnh UTBMTBG điển hình trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có cản quang

hoặc cộng hưởng từ ổ bụng có cản từ + nồng độ AFP > 400 ng/mL.

+ Hình ảnh UTBMTBG điển hình trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ ổ bụng có cản từ + nồng độ AFP tăng trên bình thường (nhưng < 400 ng/mL) + có nhiễm virus viêm gan B hoặc C.

- UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa.

### 2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG không có huyết khối tĩnh mạch cửa.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm chung |                            | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%)     |
|----------------|----------------------------|-------------------|---------------|
| Tuổi (năm)     | Trung bình ± độ lệch chuẩn | 56,5 ± 11,9       |               |
| Giới           | Nam – Nữ                   | 49 – 9            | 84,5% – 15,5% |

**Nhận xét:** Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,5 ± 11,9. Hầu hết bệnh nhân là nam giới (84,5%), tỷ lệ Nam/Nữ là 5/1.

**Bảng 2. Một số yếu tố nguy cơ**

| Yếu tố nguy cơ | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%) |
|----------------|-------------------|-----------|
| Viêm gan B     | 37                | 63,8      |
| Viêm gan C     | 16                | 27,6      |
| Xơ gan         | 28                | 48,3      |

**Nhận xét:** Viêm gan B là cao nhất 63,8%, Xơ gan 48,3%, thấp nhất Viêm gan C 27,6%.

**Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng**

| Triệu chứng       | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%) | Triệu chứng        | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------|-------------------|-----------|--------------------|-------------------|-----------|
| Đau hạ sườn phải  | 52                | 89,7      | Tự sờ thấy u       | 19                | 32,8      |
| Mệt mỏi           | 49                | 84,5      | Đại tiện phân đen  | 17                | 29,3      |
| Chán ăn           | 50                | 86,2      | Gan to             | 29                | 50,0      |
| Sút cân           | 44                | 75,9      | Lách to            | 18                | 31,0      |
| Rối loạn tiêu hóa | 18                | 31,0      | Tuần hoàn bàng hệ  | 18                | 31,0      |
| Sốt               | 8                 | 13,8      | Phù chân           | 15                | 25,9      |
| Da thay đổi       | 13                | 22,4      | Xuất huyết dưới da | 2                 | 3,4       |

**Nhận xét:** Triệu chứng lâm sàng nhiều nhất gồm: Đau hạ sườn phải (89,7%), Mệt mỏi (84,5%), Chán ăn (86,2%), Sút cân (75,9%)



**Bảng 4. Chỉ số tổng trạng ECOG**

| Điểm ECOG | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%) |
|-----------|-------------------|-----------|
| 0         | 3                 | 5,2       |
| 1         | 25                | 43,1      |
| 2         | 24                | 41,4      |
| 3         | 6                 | 10,3      |

**Nhận xét:** ECOG 1 điểm (43,1%) cao nhất, 2 điểm (41,4%), 3 điểm (10,3%) và 0 điểm (5,2%).

**Bảng 5. Một số xét nghiệm cận lâm sàng**

| Các chỉ số xét nghiệm | Giá trị nhỏ nhất | Giá trị lớn nhất | Trung bình $\pm$ SD |
|-----------------------|------------------|------------------|---------------------|
| Hồng cầu (T/l)        | 1,2              | 7,3              | 4,26 $\pm$ 1,3      |
| Hemoglobin (G/l)      | 65               | 171              | 122,1 $\pm$ 24,6    |
| Bạch cầu (G/l)        | 3,3              | 74,8             | 20,8 $\pm$ 24,3     |
| N (%)                 | 30               | 93               | 63,8 $\pm$ 12,1     |
| Tiểu cầu (G/l)        | 104              | 365              | 206,7 $\pm$ 66,2    |
| Prothrombin (%)       | 41,1             | 121,2            | 82,3 $\pm$ 17,6     |
| Ure (mmol/l)          | 1,3              | 34               | 5,9 $\pm$ 5,6       |
| Creatinin (mmol/l)    | 35               | 100              | 70,0 $\pm$ 13,9     |
| Glucose (mmol/l)      | 3,9              | 22               | 7,6 $\pm$ 4,1       |
| SGOT                  | 31               | 467              | 131,1 $\pm$ 103,1   |
| SGPT                  | 20               | 184              | 61,9 $\pm$ 34,0     |
| Bil-TP (mmol/l)       | 4,9              | 87,6             | 23,2 $\pm$ 18,4     |
| Albumin (G/l)         | 21               | 43               | 33,6 $\pm$ 5,0      |

**Bảng 6. Xét nghiệm nồng độ AFP huyết thanh**

| Phân nhóm AFP                  | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%) |
|--------------------------------|-------------------|-----------|
| Bình thường ( $\leq$ 20 ng/ml) | 3                 | 5,2       |
| Trên 20 - 200 (ng/ml)          | 15                | 25,9      |
| Trên 200 - 400 (ng/ml)         | 2                 | 3,4       |
| > 400 (ng/ml)                  | 38                | 65,5      |

**Nhận xét:** Xét nghiệm nồng độ AFP huyết thanh: Trên 200 - 400 (ng/ml) (3,4%), Trên 20 - 200 (ng/ml) (25,9%), > 400 (ng/ml) (65,5%).

**Bảng 7. Một số đặc điểm u gan trên siêu âm**

| Đặc điểm u gan | Số lượng (n=58) | Tỷ lệ (%) |
|----------------|-----------------|-----------|
| Vị trí         | Thùy phải       | 31        |
|                | Thùy trái       | 5         |
|                | Cả 2 thùy       | 22        |
| Số u           | 1 u             | 14        |
|                | Đa u            | 44        |
| Tăng sinh mạch | Không tăng      | 25        |
|                | Tăng            | 33        |

HỘI NGHỊ PHÒNG CHỐNG UNG THƯ THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG LẦN V NĂM 2023

|              |            |    |      |
|--------------|------------|----|------|
| Tính chất    | Tăng âm    | 15 | 25,9 |
|              | Giảm âm    | 18 | 31,0 |
|              | Hỗn hợp âm | 25 | 43,1 |
| Kích thước u | < 5cm      | 17 | 29,3 |
|              | 5-10 cm    | 29 | 50,0 |
|              | > 10 cm    | 12 | 20,7 |
| Kích thước u | 7,1±3,9    |    |      |

**Nhận xét:** 53,1% u ở thùy phải, 37,9% ở cả hai thùy; 24,1% có 1 u, còn lại từ 2 u trở lên 75,9%; 56,9% tăng sinh mạch; 43,1% có tính chất hỗn hợp âm; 50% có kích thước u từ 5-10cm, 29,3% có kích thước u <5cm (kích thước trung bình 7,1±3,9)

**Bảng 8. Một số đặc điểm u gan trên chụp cắt lớp vi tính**

| Đặc điểm u gan |               | Bệnh nhân (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------------|---------------|---------------|-----------|
| Số u           | 1 u           | 11            | 19,0      |
|                | 2 – 3u        | 13            | 22,4      |
|                | > 3 u         | 34            | 58,6      |
| Tăng sinh mạch | Không tăng    | 22            | 37,9      |
|                | Tăng          | 36            | 62,1      |
| Hại tử u       | Có            | 9             | 15,5      |
|                | Không         | 49            | 84,5      |
| Tỷ trọng       | Tăng tỷ trọng | 19            | 32,8      |
|                | Giảm tỷ trọng | 11            | 19,0      |
|                | Đồng tỷ trọng | 18            | 31,0      |
|                | Hỗn hợp       | 10            | 17,2      |
| Kích thước u   | < 5cm         | 22            | 37,9      |
|                | 5-10 cm       | 25            | 43,1      |
|                | > 10 cm       | 11            | 19,0      |
| Kích thước u   | 6,4±4,2       |               |           |

**Nhận xét:** số u có 58,6% nhiều hơn 3 u, 22,4% có từ 2-3 u; 62,1% tăng sinh mạch; 15,5% có hại tử u; 32,8% tăng tỷ trọng, 31,0% đồng tỷ trọng; 43,1% có kích thước u 5-10cm, 19% có kích thước u>10cm (kích thước trung bình 6,4±4,2).

**Bảng 9. Phân loại điểm Child-Pugh**

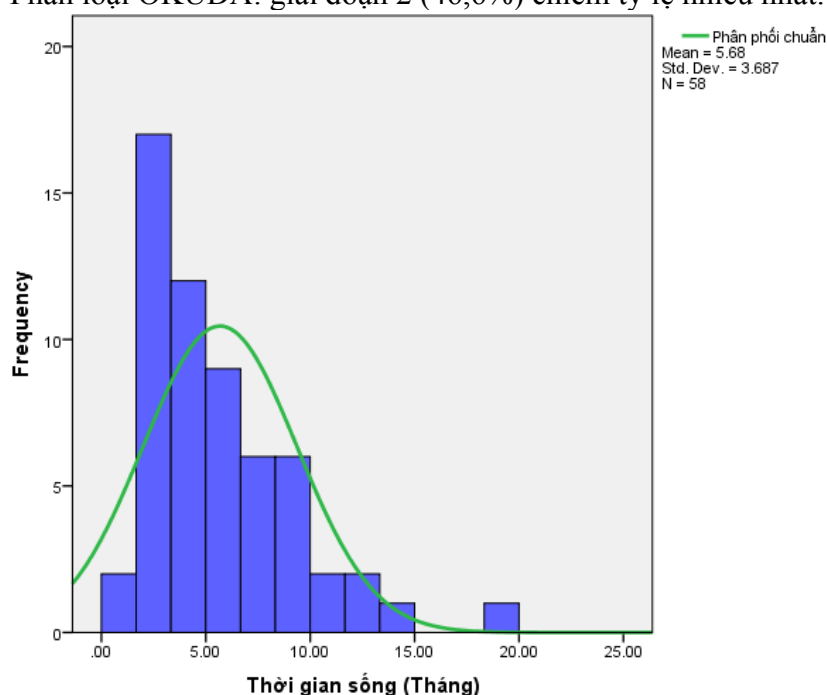
| Điểm Child-Pugh | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%) |
|-----------------|-------------------|-----------|
| A (5-6 điểm)    | 32                | 55,2      |
| B (7-9 điểm)    | 20                | 34,5      |
| C (>9 điểm)     | 6                 | 10,3      |

**Nhận xét:** Phân loại điểm Child-Pugh: Điểm A (55,2%), điểm B (34,5%), điểm C (10,3%).

**Bảng 10. Phân loại giai đoạn theo OKUDA**

| OKUDA       | Số lượng (n = 58) | Tỷ lệ (%) |
|-------------|-------------------|-----------|
| Giai đoạn 1 | 17                | 29,3      |
| Giai đoạn 2 | 27                | 46,6      |
| Giai đoạn 3 | 14                | 24,1      |

**Nhận xét:** Phân loại OKUDA: giai đoạn 2 (46,6%) chiếm tỷ lệ nhiều nhất.

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm nghiên cứu**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm nghiên cứu là  $5,68 \pm 3,7$  tháng.

**Bảng 11. Một số yếu tố liên quan thời gian sống thêm**

| Yếu tố liên quan |                         | Thời gian sống | p            |
|------------------|-------------------------|----------------|--------------|
| Giới tính        | Nam (n=49)              | $5,8 \pm 3,7$  | 0,546        |
|                  | Nữ (n=9)                | $4,99 \pm 3,5$ |              |
| Nhóm tuổi        | < 60 (n=33)             | $5,3 \pm 3,2$  | 0,365        |
|                  | > 60 (n=25)             | $6,2 \pm 4,2$  |              |
| AFP              | $\leq 20$ ng/ml (n=3)   | $4,3 \pm 1,5$  |              |
|                  | > 20 ng/ml (n=55)       | $5,8 \pm 3,8$  |              |
| Số lượng u       | 1 u (n=14)              | $5,8 \pm 3,4$  | 0,935        |
|                  | $\geq 2$ u (n=44)       | $5,7 \pm 3,8$  |              |
| Kích thước u     | Lớn nhất (>10) (n=46)   | $5,7 \pm 3,8$  | 0,818        |
|                  | Trung bình (<10) (n=12) | $5,5 \pm 3,5$  |              |
| Giai đoạn OKUDA  | 1 (n=17)                | $8,3 \pm 4,2$  | <b>0,007</b> |
|                  | 2-3 (n=41)              | $5,2 \pm 2,98$ |              |

**Nhận xét:** Mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn Okuda và thời gian sống.

**Bảng 12. Mối tương quan giữa thời gian sống thêm và kết quả cận lâm sàng**

|                        | Thời gian sống |       |
|------------------------|----------------|-------|
|                        | R              | p     |
| <b>Tiểu cầu</b>        | 0,315          | 0,016 |
| <b>SGOT</b>            | -0,376         | 0,004 |
| <b>Bil-TP (mmol/L)</b> | -0,33          | 0,011 |

**Nhận xét:** Có mối tương quan thuận giữa Tiểu cầu và thời gian sống ( $r=0,315$ ,  $p=0,016$ ). Có mối tương quan nghịch giữa SGOT và thời gian sống ( $r=-0,376$ ,  $p=0,004$ ). Có mối tương quan nghịch giữa Bilirubin và thời gian sống ( $r=-0,33$ ,  $p=0,011$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm lâm sàng

Tuổi mắc UTBMTBG thay đổi tùy theo từng khu vực, ở các nước có nguy cơ cao, UTBMTBG có thể xuất hiện trước 20 tuổi, trong khi ở các nước có nguy cơ thấp thì UTBMTBG rất hiếm xuất hiện trước 50 tuổi. Tuổi trung bình  $56,5 \pm 11,9$ , 50% từ 41-60 tuổi và  $43,1\% \geq 60$ . Theo tác giả Nguyễn Bá Vượng, tuổi mắc bệnh trung bình của bệnh nhân là  $60,45 \pm 10,01$ , nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là 51-70 tuổi. Nghiên cứu của tác giả Đào Việt Hằng từ năm 2011 đến 2016 trên 130 bệnh nhân RFA độ tuổi mắc bệnh trung bình là  $57,5 \pm 10,2$  tuổi, tuổi mắc bệnh trẻ nhất là 30, tuổi mắc bệnh già nhất là 81, nhóm tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất cũng là 51-70 tuổi. Như vậy tuổi mắc bệnh là khá đa dạng ở tất cả các nhóm tuổi, có những bệnh nhân mắc bệnh khi tuổi còn khá trẻ, nhưng có những bệnh nhân mắc bệnh ở tuổi gần 80. Như vậy có sự tương đồng về độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả trên [3].

Viêm gan B và viêm gan C mãn tính được cho là nguyên nhân chính gây xơ gan và UTBMTBG. Một số yếu tố nguy cơ: Viêm gan B là cao nhất 63,8%, Xơ gan

48,3%, thấp nhất viêm gan C 27,6%. Nói chung, có hai quá trình liên quan đến quá trình sinh ung thư gan của nhiễm HBV. Phần lớn các trường hợp UTBMTBG là đi cùng với tình trạng xơ gan. Do đó, cũng có đầy đủ các yếu tố nguy cơ cho sự hình thành huyết khối TMC ở những bệnh nhân này.

Triệu chứng lâm sàng nhiều nhất gồm: Đau hạ sườn phải (89,7%), Mệt mỏi (84,5%), Chán ăn (86,2%), Sút cân (75,9%). Như vậy triệu chứng khởi phát bệnh là các triệu chứng không đặc hiệu, mơ hồ, có thể gặp trong nhiều bệnh cảnh khác nhau vì vậy dễ bị bỏ qua nếu không quan tâm. Điều này được lý giải vì các bệnh nhân được lựa chọn trong nghiên cứu của chúng tôi có khối u gan ở giai đoạn sớm và trung gian, toàn trạng còn tốt, các khối u chưa gây các triệu chứng chèn ép hay xâm lấn, nằm hoàn toàn trong nhu mô gan và còn chưa làm thay đổi nhiều chức năng gan nên bệnh nhân thường không có triệu chứng đặc biệt.

##### 4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả chúng tôi cho thấy Xét nghiệm nồng độ AFP huyết thanh: 200 - 400 (ng/ml) (3,4%), 20 - 200 (ng/ml) (25,9%), > 400 (ng/ml) (65,5%). Một nghiên cứu thực hiện năm 2012 của tác giả Hoàng Thị Quyên khảo sát nồng độ AFP ở các bệnh nhân UTBMTG và mắc các bệnh lý gan mạn tính khác ghi nhận ở 66 bệnh UTBMTG, có 24,3% có nồng độ AFP thấp < 20ng/ml và 45,5% có nồng độ AFP cao > 350ng/ml. Mức AFP là bình thường ở 40% bệnh nhân UTBMTBG, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của bệnh,

phản ánh một lượng không nhỏ bệnh nhân không thể phát hiện ở giai đoạn sớm.

Siêu âm là phương pháp chẩn đoán hình ảnh thường dùng trong thăm khám các bệnh lý về gan, đặc biệt là xơ gan và u gan. Khi nghi ngờ huyết khối tĩnh mạch cửa thì siêu âm là phương pháp được lựa chọn đầu tiên, nó đạt được độ chính xác khoảng 88 - 98% trong phát hiện huyết khối tĩnh mạch cửa với độ nhạy và độ đặc hiệu là 80 - 100% đã báo cáo trong đa số các nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như trong các nghiên cứu về ĐNSCT của các tác giả nước ngoài. Số BN có  $\geq 2$  khối u trong nghiên cứu của tác giả Shiina là 37,2%, trong nghiên cứu của tác giả Rossi là 21,7%. Nghiên cứu Trịnh Xuân Hùng 2019 Trên siêu âm: u chủ yếu thùy phải 68,3%, cả 2 thùy 22,8%, thùy trái 8,9%; số lượng 1 u 52,5%, trên 3 u 27,7%; tăng sinh mạch mức độ nhiều 37,6%, vừa 23,8%, ít 29,7%, không tăng sinh 8,9%; tăng âm 55,4%, giảm âm 18,8%, hỗn hợp 25,7%; kích thước trung bình  $u\ 9,61 \pm 3,37\text{ cm}$  [2].

Một số đặc điểm u gan trên chụp cắt lớp vi tính: số u có 58,6% nhiều hơn 3 u, 22,4% có từ 2-3 u; 62,1% tăng sinh mạch; 15,5% có hạt tử u; 32,8% tăng tỷ trọng, 31,0% đồng tỷ trọng; 43,1% có kích thước u 5-10cm, 19% có kích thước  $u > 10\text{cm}$  (kích thước trung bình  $6,4 \pm 4,2$ ). Nghiên cứu Trịnh Xuân Hùng 2019 u thùy phải 59,4%, cả 2 thùy 31,7%, thùy trái 8,9%; số lượng 1 u 53,5%, trên 3 u 28,7%; tăng sinh mạch nhiều 47,5%; kích thước trung bình  $u\ 10,99 \pm 3,7\text{ cm}$ , trên 10 cm chiếm 59,4% [2].

Trong 3 yếu tố để xem xét, đánh giá bệnh nhân UTBMTBG, yếu tố khối u là yếu tố quyết định nhất đến việc lựa chọn kỹ thuật điều trị, tiên lượng bệnh nhân. Bên cạnh yếu tố thể trạng chung, chức năng gan, các thông

số về khối u như: kích thước, vị trí, số lượng u, mức độ tiến triển và xâm lấn ảnh hưởng rất lớn giúp chẩn đoán đúng giai đoạn UTBMTBG để từ đó lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp đảm bảo thành công kỹ thuật và hiệu quả điều trị

#### 4.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Phân loại điểm Child-Pugh đối tượng nghiên cứu: điểm A (55,2%), điểm B (34,5%), điểm C (10,3%). Nghiên cứu Trịnh Xuân Hùng, Child-Pugh A 96%, Child-Pugh B 4,0% [2]. Hầu hết bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan khi phát hiện bệnh có chức năng gan ở giai đoạn Child – Pugh A (79,3%) [4].

Phân loại giai đoạn theo OKUDA của đối tượng nghiên cứu: Giai đoạn 1 (29,3%), giai đoạn 2 (46,6%), giai đoạn 3 (24,1%). Ở các nước phương Tây, chỉ có 5 - 10% bệnh nhân phát hiện được trong giai đoạn 0 trong khi ở Nhật, tỉ lệ này là 30%. Nghiên cứu Trịnh Xuân Hùng giai đoạn 1 là 54,4%, 2 là 44,6%, 3 là 1,0% [2].

#### 4.4. Thời gian sống thêm và một số yếu tố liên quan

Tỷ lệ sống sót được cải thiện giữa các bệnh nhân UTBMTBG được điều trị khỏi bệnh và không phẫu thuật và năm chẩn đoán như một yếu tố tiên lượng độc lập cho thấy rằng việc tinh chỉnh phân bổ và hiệu quả điều trị UTBMTBG cũng có thể góp phần cải thiện tỷ lệ sống. Tuy nhiên ở bệnh nhân có huyết khối TMC thì thời gian sống ngắn hơn. Kết quả sống thêm lâu dài là một tiêu chí đánh giá quan trọng với hiệu quả điều trị của các phương pháp đã áp dụng. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm nghiên cứu là  $5,68 \pm 3,7$  tháng. Nghiên cứu Trịnh Xuân Hùng Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) đạt trung bình là  $8,6 \pm 7,8$  tháng, ít nhất là 1 tháng, lâu nhất là 51 tháng. Trong đó dưới 3

tháng 30,7%, từ >3-6 tháng 20,8%, >6-12 tháng 20,8%, >13-24 tháng 23,8% và trên 24 tháng là 4,0%. Trong một thử nghiệm giai đoạn 3 thực hiện ở các nước phương Tây (nghiên cứu SHASP) thì sorafenib cho thấy có tác dụng giảm nguy cơ tử vong ở bệnh nhân là 30% (thời gian sống trung bình 10,7 tháng với sorafenib so với 7,9 tháng mà không điều trị).

Trong nghiên cứu chủ yếu là can thiệp cắt ngang sinh thiết huyết khối chẩn đoán tại thời điểm lấy bệnh nhân vào nghiên cứu, vấn đề điều trị can thiệp hay không can thiệp chỉ điều trị chăm sóc giảm nhẹ để hoàn toàn ngẫu nhiên không can thiệp vào, sau đó theo dõi thời gian sống thêm của bệnh nhân. chúng tôi ghi nhận có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn Okuda và thời gian sống ( $p < 0,005$ ). Có mối tương quan giữa Tiểu cầu và thời gian sống ( $r = -0,315$ ,  $p = 0,016$ ). Có mối tương quan giữa SGOT và thời gian sống ( $r = -0,376$ ,  $p = 0,004$ ). Có mối tương quan giữa Bilirubin và thời gian sống ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,011$ ).

## V. KẾT LUẬN

UTBMTBG nguyên phát có huyết khối TMC làm thời gian sống bệnh nhân ngắn hơn. Cần phải được phát hiện sớm và điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **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
2. **Trịnh Xuân Hùng** (2019), “Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh

nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa”, Luận văn tiến sĩ Y dược, viện nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108.

3. **Trần Ngọc Minh** (2020), “Nghiên cứu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tổn thương tiền ung thư và ung thư biểu mô tế bào gan”, Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
4. **Lê Hoài Thương, Trần Ngọc Ánh, Đặng Quang Liêu** (2021), “Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội”, Tạp chí nghiên cứu khoa học, 147(11), 92-100.
5. **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". A Cancer Journal for Clinicians., 68(6): 394-424.
6. **Bruix J., Reig M., Sherman M.** (2016). "Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma". Gastroenterology., 150(4): 835-853
7. **Bureau C., Laurent J., Robic M.A., et al.** (2016). "Central obesity is associated with non-cirrhotic portal vein thrombosis". Journal of Hepatology., 64(2): 427-432.
8. **Sarin S.K., Philips C.A., Kamath P.S., et al.** (2016). "Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis". Gastroenterology., 151(4): 574-577.

## ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN II, III TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thị Hằng<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Quang<sup>1</sup>, Hoàng Đình Quân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II,III. Đánh giá đáp ứng điều trị hóa xạ trị tiền phẫu với ung thư trực tràng giai đoạn II, III cũng như nhận xét một số tác dụng phụ và độc tính của phương pháp điều trị này

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca trên 42 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng giai đoạn II, III từ tháng 2/2022 đến 9/2022

**Kết quả:** Trong 42 bệnh nhân ung thư trực tràng được nghiên cứu: Độ tuổi trung bình là  $58,3 \pm 12,1$  tuổi; tỉ lệ nam và nữ tương đương nhau 52,4% và 47,6%; 100% bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là Carcinoma dạng tuyến. Về điều trị: 100% bệnh nhân được điều trị Capecitabine liều 1650mg/m<sup>2</sup> da kết hợp xạ trị 50,4Gy/28Fx; Tất cả các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân đều giảm có ý nghĩa thống kê, kích thước u cũng như giai đoạn bệnh đánh giá trên CDHA có đáp ứng với tỉ lệ bướu cT2 trước so với sau điều trị là 4,8% lên 28,6%; tỉ lệ hạch cN0 tăng từ 3,1% lên 57,1%; trên nội soi, tỉ lệ u sùi loét chuyển thành tổn thương dạng loét tăng từ 0 lên 54,7%; nồng độ CEA giảm từ  $10 \pm 10,4$  còn  $4,4 \pm 4,36$  mmol/l. Có 26,2% số trường hợp đạt

đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau phẫu thuật. Về độc tính: Không ghi nhận trường hợp phải ngưng điều trị vì độc tính trong điều trị

**Kết luận:** Hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn II, III là một phương pháp điều trị quan trọng và an toàn trong điều trị.

**Từ khóa:** Hóa xạ trị tiền phẫu, ung thư trực tràng.

### SUMMARY

#### RESPONSE ASSESSMENT AFTER NEOADJUVANT CONCURRENT CHEMORADIATION THERAPY IN RECTAL CANCER STAGE II, III IN DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Purpose:** Describe clinical and subclinical features of stage II, III rectal cancer patients. Assess response after neoadjuvant concurrent chemoradiation therapy as well as toxicity and adverse events of this treatment modality.

**Material and methods:** Descriptive case series on 42 patients diagnosed with stage II, III rectal cancer from February 2022 to September 2022

**Result:** In 42 patients in the study: Mean age  $58,3 \pm 12,1$ . 52,4% were male and 47,6% were female; 100% pathology results were adenocarcinoma; 100% patients received 50,4Gy/28Fx radiotherapy and Capecitabine 1650mg/m<sup>2</sup> chemotherapy regimen. After treatment, every symptoms improved significantly, tumor size as well as clinical stage assessed by imaging tests improved with cT2 rate increased from 2,8% to 28,6%; cN0 rate increased from 3,1% to 57,1%; On endoscopy,

<sup>1</sup>Khoa Xạ Trị - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hằng

SĐT: 0935464797

Email: bshangdn@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 17/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

the rate of rough lesions turned into ulcerative lesions increased from 0 to 54.7%; CEA concentration decreased from  $10 \pm 10.4$  to  $4.4 \pm 4.36$  ng/dl. There were 26.2% of cases achieved complete response on histopathology after surgery. Toxicity: No patient had to stop the treatment due to toxicity

**Conclusion:** Preoperative chemoradiotherapy in stage II, III rectal cancer is an important and safe treatment method.

**Keywords:** Rectal cancer; neoadjuvant chemotherapy

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là một trong những loại ung thư đường tiêu hóa phổ biến tại Việt Nam và trên thế giới. Số ca mắc mới và tử vong ngày càng tăng. Theo GLOBOCAN 2020 tại Việt Nam, bệnh đứng thứ 5 trong những bệnh ung thư có số ca mắc mới cao với 9399 ca và tỷ lệ tử vong của bệnh là 3,9% [2].

Mục tiêu điều trị căn bệnh này là tăng thời gian sống thêm toàn bộ cũng như giảm nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng nhưng vẫn có thể bảo tồn được chức năng cơ thắt để nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới và Việt Nam chỉ ra rằng với bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II – III, nếu chỉ phẫu thuật đơn thuần, tỷ lệ tái phát tại chỗ có thể lên tới 30 – 40% [5]. Chính vì vậy các phác đồ điều trị hoá xạ trị bổ túc sau mổ ở giai đoạn trước năm 1990 và sau đó là phác đồ hoá xạ trị tiền phẫu đã cho thấy nhiều lợi điểm nhất định [5], [6]. Với những chứng cứ trên thì trong hơn 20 năm gần đây, hoá xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng đã được áp dụng phổ biến trong các phác đồ điều trị chuẩn trên thế giới cũng như Việt Nam. Với phác đồ này đã cho thấy hiệu quả làm giảm tỷ lệ tái phát tại

chỗ, tăng tỉ lệ bảo tồn cơ thắt và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân mà không thay đổi thời gian sống thêm toàn bộ.

Nhằm tổng kết, so sánh hiệu quả điều trị cũng như tác dụng phụ trên nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II - III với các bệnh viện khác ở Việt Nam và trên thế giới và cũng dựa trên cơ sở đó có thể cải thiện chất lượng điều trị tại Bệnh Viện Ung bướu Đà Nẵng. Chúng tôi thực hiện đề tài: Đánh giá đáp ứng điều trị hoá xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng giai đoạn II, III tại Bệnh Viện Ung bướu Đà Nẵng với ba mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III.
2. Đánh giá đáp ứng điều trị hoá xạ trị tiền phẫu với ung thư trực tràng giai đoạn II, III.
3. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn và độc tính của phương pháp điều trị này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng giai đoạn II, III và được điều trị hoá xạ trị tiền phẫu tại khoa Xạ trị - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 2/2022 đến tháng 9/2022.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là ung thư trực tràng nguyên phát dựa vào xét nghiệm mô bệnh học. được phân giai đoạn bệnh là giai đoạn II hoặc III. Có đủ hồ sơ bệnh án và được theo dõi định kỳ trong thời gian nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không thỏa mãn các tiêu chuẩn đã nêu, đã điều trị tại cơ sở khác hoặc bỏ điều trị. Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.



**Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu:** Chọn mẫu thuận tiện với N=42

## 2.2 Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca

### Quy trình hóa xạ trị:

- Xạ trị:

+ Chụp cắt lớp vi tính mô phỏng: Bệnh nhân nằm ngửa, chụp CT vùng bụng có thuốc cản quang từ ngang đốt sống L1-L2 đến dưới bờ hậu môn, khoảng cách giữa các lát cắt là 2.5mm.

+ Xác định thể tích xạ trị: bao gồm các thể tích GTV, CTV, PTV.

+ Lập trường chiếu: Gồm bốn trường chiếu gồm: trước sau, sau trước, bên phải, bên trái.

+ Liều xạ trị vùng chậu 45 Gy trong 25 phân liều, xạ trị tăng cường vào vùng nguy

cơ cao 5,4 Gy trong 3 phân liều bằng kỹ thuật xạ trị 3D – CRT ở mức năng lượng 6 MV, sử dụng máy xạ trị gia tốc tuyến tính UNIQUE của hãng Varian.

+ Liều vào PTV phải đạt 95 - 107% liều xạ trị.

- Hóa trị: Capecitabine 1650mg/m<sup>2</sup> da các ngày xạ trị, chia hai lần vào buổi sáng và buổi chiều.

**Đánh giá kết quả điều trị:** Đánh giá dựa trên CT/MRI, nội soi đại trực tràng sau điều trị hóa xạ trị. Kết quả mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật. Đánh giá độc tính dựa trên CTCAE 4.0

**2.3. Xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập bằng phiếu nghiên cứu và xử lý bằng phương pháp thống kê y học.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thu thập số liệu, có 42 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu:

**Bảng 1. Một số đặc điểm chung**

| Đặc điểm nhóm nghiên cứu |                 | Số lượng (%) |
|--------------------------|-----------------|--------------|
| Nhóm tuổi                | ≤40             | 3 (7,1%)     |
|                          | 41 – 60         | 17 (40,4%)   |
|                          | 61 – 80         | 22 (52,3%)   |
|                          | Tuổi trung bình | 58,3 ± 12,1  |
| Giới                     | Nam             | 22 (52,4%)   |
|                          | Nữ              | 20 (47,6%)   |
| Vị trí u                 | Cao             | 8 (19%)      |
|                          | Giữa            | 24 (57,1%)   |
|                          | Thấp            | 10 (23,9%)   |
| cT                       | 2               | 2 (4,8%)     |
|                          | 3               | 33 (78,6%)   |
|                          | 4               | 7 (16,7%)    |
| cN                       | 0               | 3 (3,1%)     |
|                          | 1               | 18 (42,9%)   |
|                          | 2               | 21 (50%)     |
| Giai đoạn                | II              | 3 (7,1%)     |
|                          | III             | 39 (92,9%)   |

**Nhận xét:** Độ tuổi thường gặp nhất là 61-80 tuổi chiếm 52,3%, độ tuổi trung bình là  $58,3 \pm 12,1$  tuổi. Tỷ lệ nam và nữ mắc bệnh lần lượt là 52,4% và 47,6%. Tỷ lệ bướu cT3 trước điều trị chiếm 78,6%, tỷ lệ hạch cN1 và cN2 lần lượt là 42,9% và 50%.

**Bảng 2. Triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị**

| Triệu chứng cơ năng | Trước điều trị (%) | Sau điều trị (%) | p          |
|---------------------|--------------------|------------------|------------|
| Đau bụng            | 25 (59,5%)         | 5 (11,9%)        | $p < 0,05$ |
| Rối loạn đại tiện   | 30 (71,4%)         | 13 (31%)         | $p < 0,05$ |
| Đại tiện ra máu     | 36 (85,7%)         | 11 (26,2%)       | $p < 0,05$ |
| Sụt cân             | 9 (21,4%)          | 2 (4,8%)         | $p < 0,05$ |

**Nhận xét:** Tất cả các triệu chứng cơ năng đều cải thiện sau điều trị, kết quả có ý nghĩa thống kê

**Bảng 3. Giai đoạn bệnh trước và sau điều trị**

| Giai đoạn bệnh          | Trước điều trị (%) | Sau điều trị (%)    |
|-------------------------|--------------------|---------------------|
| cT                      | 2 (4,8%)           | 12 (28,6%)          |
|                         | 3 (78,6%)          | 27 (64,3%)          |
|                         | 4 (16,7%)          | 3 (7,1%)            |
| cN                      | 0 (3,1%)           | 24 (57,1%)          |
|                         | 1 (42,9%)          | 15 (35,7%)          |
|                         | 2 (50%)            | 3 (7,1%)            |
| Kích thước u trung bình | $59,9 \pm 22,3$ mm | $48,57 \pm 20,8$ mm |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bướu cT4 và cT3 đều giảm, tỷ lệ bướu cT2 tăng từ 4,8% lên 28,6%. Tỷ lệ hạch dương tính quan sát được giảm từ 92,9% còn 42,8%.

**Bảng 4. Đặc điểm bướu trên nội soi trước và sau điều trị**

| Đặc điểm khối u | Trước điều trị (%) | Sau điều trị (%) | p          |
|-----------------|--------------------|------------------|------------|
| Sùi             | 13 (31%)           | 2 (4,8%)         | $p < 0,05$ |
| Sùi loét        | 29 (69%)           | 17 (40,5%)       | $p < 0,05$ |
| Loét            | 0 (0%)             | 23 (54,7%)       | $p < 0,05$ |
| 0 – ¼ chu vi    | 0 (0%)             | 15 (35,7%)       | $p < 0,05$ |
| ¼ – ½ chu vi    | 12 (28,6%)         | 13 (31%)         | $p > 0,05$ |
| ½ – ¾ chu vi    | 8 (19%)            | 2 (4,8%)         | $p < 0,05$ |
| Toàn bộ chu vi  | 22 (52,4%)         | 12 (28,6%)       | $p < 0,05$ |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bướu sùi hoặc sùi loét giảm từ 100% còn 45,3%. Tỷ lệ bướu chiếm 0 – ¼ chu vi trực tràng tăng từ 0% đến 35,7%. Bướu chiếm trên ½ chu vi trực tràng giảm từ 71,4% còn 33,4%, thay đổi có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 5. Nồng độ CEA trước và sau điều trị**

|                        | Trước điều trị      | Sau điều trị         | p          |
|------------------------|---------------------|----------------------|------------|
| Nồng độ CEA trung bình | $10 \pm 10,4$ ng/dl | $4,4 \pm 4,36$ ng/dl | $p < 0,05$ |

**Nhận xét:** Nồng độ CEA giảm sau điều trị có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 6. Đặc điểm bướu sau điều trị trên bệnh phẩm phẫu thuật**

| Đặc điểm                                            | Số lượng(%) |
|-----------------------------------------------------|-------------|
| Không còn tế bào u trên bệnh phẩm                   | 11 (26,2%)  |
| U xâm nhập lớp niêm mạc hoặc dưới niêm mạc          | 3 (7,1%)    |
| U xâm nhập lớp cơ                                   | 4 (9,5%)    |
| U xâm nhập lớp dưới thanh mạc, thanh mạc, mô mỡ sợi | 23 (54,8%)  |
| U xâm nhập các cấu trúc lân cận                     | 1 (2,4%)    |

**Nhận xét:** Có 26,2% bệnh phẩm không còn tế bào u, 7,1% bệnh phẩm chỉ còn u xâm nhập lớp niêm mạc hoặc dưới niêm mạc.

**Bảng 7. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau mổ**

| Giai đoạn bệnh                                  | Số lượng(%) |
|-------------------------------------------------|-------------|
| ypT0N0                                          | 11 (26,2%)  |
| Không đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau mổ | 31 (73,8%)  |

**Nhận xét:** Có 26,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau hóa xạ trị. Tỷ lệ hạch (-) sau điều trị hóa xạ trị tiền phẫu là 85,7%.

**Bảng 8. Độ tổ trên hệ huyết học**

| Các chỉ số   | Trước điều trị (%) | Sau điều trị (%) |
|--------------|--------------------|------------------|
| Huyết sắc tố | Độ 0               | 25 (59,5%)       |
|              | Độ 1               | 12 (28,6%)       |
|              | Độ 2               | 2 (4,8%)         |
|              | Độ 3               | 3 (7,1%)         |
| Bạch cầu     | Độ 0               | 42 (100%)        |
| Bạch cầu hạt | Độ 0               | 42 (100%)        |
| Tiểu cầu     | Độ 0               | 41 (97,6%)       |
|              | Độ 1               | 1 (2,4%)         |

**Nhận xét:** Thiếu máu mức độ 1 là bất thường huyết học thường gặp nhất sau điều trị chiếm 33,3%, chỉ có 1 bệnh nhân ghi nhận thiếu máu mức độ 3. Không có biến chứng độ 2,3 trên bạch cầu hay tiểu cầu.

**Bảng 9. Độ tổ trên gan thận**

| Các chỉ số          | Trước điều trị | Sau điều trị | p      |
|---------------------|----------------|--------------|--------|
| AST (mmol/l)        | 23,9 ± 12,5    | 23,4 ± 9,6   | p>0.05 |
| ALT (mmol/l)        | 19,3 ± 11,02   | 18,9 ± 11,43 | p>0.05 |
| Creatinine (mmol/l) | 67,8 ± 10,4    | 67 ± 10,1    | p>0.05 |

**Nhận xét:** Các thay đổi về men gan cũng như chức năng thận không có ý nghĩa thống kê

**Bảng 10. Các tác dụng không mong muốn khác**

| Các tác dụng không mong muốn | Số lượng   |
|------------------------------|------------|
| Buồn nôn/nôn                 | 6 (14,3%)  |
| Tiêu chảy                    | 31 (73,8%) |
| Viêm bàng quang              | 5 (11,9%)  |
| Loét da vùng xạ              | 18 (42,8%) |

**Nhận xét:** Tiêu chảy là biến chứng thường gặp nhất với 73,8% số trường hợp, tiếp đến là loét da vùng xạ với 42,8% số bệnh nhân.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 42 bệnh nhân, ghi nhận độ tuổi trung bình là  $58,3 \pm 12,1$  tuổi, trong đó độ tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 61- 80 tuổi (52,3%). So sánh với nghiên cứu của tác giả Mai Đình Điều trên 146 bệnh nhân ung thư trực tràng tại Bệnh viện Trung Ương Huế cũng chỉ ra nhóm tuổi thường gặp nhất là 61 – 80 tuổi (43,8%). Tỉ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ cân bằng nhau, tương tự với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước như Nidal Issa với kết quả tỉ lệ nam/nữ là 1,13 [1], [8].

Sau quá trình điều trị, các triệu chứng lâm sàng ghi nhận trên bệnh nhân cải thiện so với trước điều trị, đặc biệt là các triệu chứng cơ năng, Triệu chứng đi ngoài ra máu và đau bụng giảm từ 85,7% còn 26,2% và từ 59,5% còn 11,9%. Trước điều trị cũng có 71,4% bệnh nhân có các rối loạn đại tiện, sau điều trị chỉ còn 31%. Tác giả Phạm Cẩm Phương cũng đưa ra kết quả cải thiện tốt triệu chứng cơ năng với lần lượt sau điều trị chỉ còn 19,6% và 86,6% bệnh nhân hết đại tiện phân máu [3].

Đánh giá hiệu quả điều trị trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh. Sau điều trị kích thước bướu trung bình giảm từ  $59,9 \pm 22,3$ mm còn  $48,57 \pm 20,8$ mm. Tỉ lệ bệnh nhân có bướu cT3 và cT4 giảm so với trước điều trị, tăng tỉ lệ bệnh nhân không còn hình ảnh hạch di căn. Tuy nhiên, các bệnh nhân của chúng tôi được đánh giá sau điều trị trên CT-Scan, không phải là một phương tiện chẩn đoán có độ đặc hiệu cao, bên cạnh đó còn có hiện tượng viêm trực tràng sau xạ, dẫn đến khó khăn trong việc xác định chính xác kích thước bướu.

Đánh giá đáp ứng điều trị dựa trên các đặc điểm bướu trên nội soi. Trước điều trị, có

tới 71,4% bệnh nhân có u chiếm từ  $\frac{1}{2}$  - toàn bộ chu vi lòng trực tràng. Sau điều trị, con số này giảm còn 28,6% cho thấy hiệu quả trong làm giảm kích thước khối bướu. Tác giả Võ Quốc Hưng ghi nhận tỉ lệ bướu chiếm hơn  $\frac{1}{2}$  chu vi lòng trực tràng giảm từ 96,4% còn 27,7%. Dạng bướu cũng có sự thay đổi đáng kể, trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các bệnh nhân đều có bướu dạng sùi hoặc sùi loét trước điều trị, sau điều trị con số này giảm còn 45,3%. Điều này là phù hợp vì sau kết thúc hóa xạ, khối bướu sẽ hoại tử dần và để lại vết loét trên bề mặt niêm mạc trực tràng. Nghiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương cũng đánh giá đặc điểm này trên nội soi với các kết quả như tỉ lệ u dạng sùi giảm từ 73,6% còn 10,4% [2], [3].

Đánh giá đáp ứng dựa trên nồng độ CEA, sau điều trị, nồng độ CEA giảm từ  $10 \pm 10,4$  ng/ml còn  $4,4 \pm 4,36$  ng/ml với  $p < 0,05$ , sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Một nghiên cứu ở Brazil trên 170 bệnh nhân đưa ra kết quả nồng độ CEA trung bình trước và sau điều trị lần lượt là  $12,1 \pm 1,3$  ng/dl và  $3,2 \pm 3,0$  ng/dl, nồng độ CEA giảm có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng và theo dõi điều trị [5].

Đánh giá đáp ứng dựa trên giải phẫu bệnh sau phẫu thuật, có 11/42 bệnh nhân tương đương 26,2% đáp ứng hoàn toàn về mặt mô bệnh học, tức không còn tìm thấy tế bào u trên bệnh phẩm. So sánh tỉ lệ đáp ứng mô học toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trong nước cho thấy kết quả tương đương hoặc cao hơn. Tác giả Phạm Cẩm Phương và Võ Quốc Hưng ghi nhận kết quả lần lượt là 13,5% và 16,8%. So sánh với các nghiên cứu lớn trên thế giới khác như STAR-01 ghi nhận con số 18%, nghiên cứu NSABP R-04 ghi nhận kết quả 17,8% [2], [3], [5], [6].

Đánh giá các tác dụng không mong muốn và độc tính trong điều trị, không ghi nhận các trường hợp phải ngưng điều trị do độc tính trên hệ huyết học hay gan và thận. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy ghi nhận trên 52,4% số bệnh nhân.

## V. KẾT LUẬN

Phương pháp điều trị hóa xạ trị tân hỗ trợ trong ung thư trực tràng là một phương pháp điều trị quan trọng trong quá trình điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi trên 42 bệnh nhân ghi nhận 26,2% số trường hợp có đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh, không có trường hợp ngưng điều trị vì độc tính hay các tác dụng không mong muốn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mai Đình Điều. 2014.** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng. Luận án Tiến sĩ Y học
2. **Võ Quốc Hưng. 2022.** Kết quả điều trị ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng xạ trị gia tốc trước phẫu thuật kết hợp với Capecitabine. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Phạm Cẩm Phương. 2013.** Đánh giá hiệu quả của xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Phạm Khánh Toàn, Võ Văn Xuân 2021.** Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng bằng kỹ thuật VMAT kết hợp Capecitabine đường uống Bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam, Số 1 - 2021, 261 - 266.
5. **Aschele, C., Cionini, L., Lonardi, S., Pinto, C., Cordio, S., Rosati, G., Artale, S., Tagliagambe, A., Ambrosini, G., Rosetti, P., Bonetti, A., Negru, M. E., Tronconi, M. C., Luppi, G., Silvano, G., Corsi, D. C., Bochicchio, A. M., Chiaulon, G., Gallo, M. & Boni, L. 2011.** Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 29, 2773-80
6. **Gago, T., Caldeira, P., Cunha, A. C., Campelo, P. & Guerreiro, H. 2021.** Can we optimize CEA as a response marker in rectal cancer? *Rev Esp Enferm Dig*, 113, 423-428.
7. **Gerard, J. P., Azria, D., Gourgou-Bourgade, S., Martel-Lafay, I., Hennequin, C., Etienne, P. L., Vendrely, V., Francois, E., De La Roche, G., Bouche, O., Mirabel, X., Denis, B., Mineur, L., Berdah, J. F., Mahe, M. A., Becouarn, Y., Dupuis, O., Lledo, G., Seitz, J. F., Bedenne, L., Juzyna, B. & Conroy, T. 2012.** Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*, 30, 4558-65.
8. **Issa, N., Fenig, Y., Gingold-Belfer, R., Khatib, M., Khoury, W., Wolfson, L. & Schmilovitz-Weiss, H. 2018.** Laparoscopic Total Mesorectal Excision Following Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 28, 977-982.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ Ở BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Minh Hành<sup>1</sup>, Phạm Nguyên Tường<sup>1</sup>, Phan Cảnh Duy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thanh Ái<sup>1</sup>, Hoàng Nguyễn Hoài An<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu và kết quả phẫu thuật sau hóa xạ trị ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, bao gồm 38 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ được phẫu thuật có hóa xạ trị trước mổ với liều xạ trị 45 Gy/25 phân liều kết hợp hóa chất Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> da x 2 lần/ngày vào các ngày xạ trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 02/2020 đến 10/2022.

**Kết quả:** Tuổi trung bình là 56,5 ± 12,5, với tỷ lệ nam/nữ là 2,16/1. Triệu chứng lâm sàng hay gặp là mót rặn (63,2%). Đa số u ở trực tràng thấp và trung gian chiếm đa số (84,2%). Ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu với 86,8%. Trước xạ trị u chủ yếu ở giai đoạn II, III lần lượt là 23,7% và 76,3%, sau xạ trị có sự giảm giai đoạn đáng kể xuống giai đoạn I,II với tỷ lệ lần lượt là 50% và 21,1%. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T là 48,6% và giảm giai đoạn hạch N là 48,6%. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng một phần và đáp ứng hoàn toàn trên hình ảnh là 50% và 7,9% tương ứng. Về kết quả phẫu thuật: Mổ nội soi chiếm đa số với 86,8%, thời gian phẫu thuật trung bình 153 ± 15 phút,

thời gian nằm viện trung bình 9,82 ± 3,69 (5- 23) ngày. Số lượng hạch vét được trung bình là 5,86 ± 4,7 (1 - 15) hạch, 13,1% không phát hiện u về mặt vi thể. Phẫu thuật Pull-through chiếm đa số và tỷ lệ bảo tồn cơ thắt ở nhóm bệnh nhân trực tràng thấp là 61,1%. Biến chứng trong mổ ở mức thấp (2,6%).

**Kết luận:** Hóa xạ trị tiền phẫu là phương pháp điều trị có hiệu quả và mang lại kết quả phẫu thuật an toàn cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ.

**Từ khóa:** Ung thư trực tràng, hóa xạ trị tiền phẫu.

### SUMMARY

#### EFFICACY OF PREOPERATIVE CHEMORADIATION THERAPY IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER AT HUE CENTRAL HOSPITAL

**Objective:** Evaluating the effectiveness of preoperative chemoradiotherapy regimen and surgical outcomes after chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

**Methods:** Retrospective combined prospective study, conducted on 38 patients with locally advanced stage rectal cancer who underwent surgery with preoperative chemoradiation therapy with radiation dose of 45 Gy/25 fractions combined with Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> on radiotherapy days at Hue Central Hospital from 02/2020 to 10/2022.

**Results:** The mean age was 56.5 ± 12.5, with a male/female ratio of 2.16/1. The most common clinical symptom was defecation disorders (63.2%). The majority of tumors were in lower

<sup>1</sup>Khoa Xạ trị, Bệnh viện Trung Ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hành

SĐT: 0946808602

Email: minhhanhyk1016@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học:

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

and middle rectum 84.2%. Adenocarcinoma was the predominant with 86.8%. Before radiation therapy, tumors were mainly in stage II, III, respectively, 23.7% and 76.3%, after treatment, there was a significant reduction in stage I, II with the rate of 50% and 21.1%, respectively. The rate of T stage lowering was 48.6% and N node stage reduction was 48.6 % The percentage of patients with partial response and complete response on imaging is 50% and 7.9%, respectively. Laparoscopy accounted for the majority with 86.8%, average surgery time  $153 \pm 15$  minutes, average hospital stay was  $9.82 \pm 3.69$  (5-23) days, the average number of lymph nodes removed was  $5.86 \pm 4$  (1 - 15) lymph nodes. There was 13.1% cases not detect tumor microscopically. Pull-through surgery accounted for the majority and the rate of sphincter preservation in the lower rectal group was at 61.1%. Intraoperative complications were low (2.6%)

**Conclusion:** Preoperative chemoradiotherapy is an effective treatment and safe for surgery with patient suffer locally advanced rectal cancer.

**Keywords:** Rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô trực tràng là một trong những ung thư đường tiêu hóa hay gặp trên thế giới cũng như tại Việt Nam và có xu hướng ngày càng gia tăng [1]. Phần lớn bệnh nhân ung thư trực tràng (UTTT) đến khám bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ - tại vùng, khi tổn thương đã xâm lấn rộng ra khỏi thành trực tràng (T3, T4), gây khó khăn cho phẫu thuật triệt căn và bảo tồn cơ thắt hậu môn. Trong những trường hợp này, việc bổ sung hóa xạ trị với phẫu thuật đã được chứng minh làm cải thiện đáng kể khả năng kiểm soát tại chỗ và sống còn toàn bộ so với phẫu thuật đơn thuần. Nhiều nghiên cứu cho thấy

xạ trị tiền phẫu kết hợp với 5 - fluorouracil (5 - FU) hiệu quả hơn hóa xạ hậu phẫu trong việc làm tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, cải thiện sống còn không bệnh và giảm độc tính điều trị [2]. Do đó, hóa xạ trị tiền phẫu với 5 - FU đã trở thành phương pháp điều trị tiêu chuẩn trong các khuyến cáo của Châu Âu và Hoa Kỳ.

Capecitabine, một tiền chất dạng uống của 5 - FU, đã được chứng minh không có sự khác biệt về hiệu quả và độc tính so với 5 - FU trong hóa xạ tiền phẫu UTTT nhưng tránh được các bất lợi khi sử dụng 5 - FU đường tĩnh mạch dài ngày.

Hiện nay, nhiều nghiên cứu cho thấy hóa xạ trị tiền phẫu kết hợp với Capecitabine cho kết quả khả quan. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng giữa các nghiên cứu có sự khác biệt đáng kể, từ 58% đến 90,8% [3- 5]. Tại Bệnh viện Trung ương Huế, phác đồ phối hợp điều trị đa mô thức này đã được áp dụng trong những năm gần đây. Mục tiêu của đề tài này là đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu và kết quả phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

Gồm 38 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư trực tràng dựa vào kết quả mô bệnh học với giai đoạn tiến triển tại chỗ theo định nghĩa: T3-T4 (bất kỳ N), hoặc bất kỳ T có N+(xâm lấn hạch) có hóa-xạ trị trước mổ. Sau đó được áp dụng các phương pháp phẫu thuật theo nguyên tắc triệt căn trong ung thư trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 02/2020 đến 10/2022.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 38 trường hợp thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh, với độ tuổi trung bình  $56,5 \pm 12,49$  (32-81 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 2,16/1. BMI trung bình 21,21 Kg/m<sup>2</sup>

**Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

| Đặc điểm                                | n (38) | %    | Đặc điểm                         | n(38) | %    |
|-----------------------------------------|--------|------|----------------------------------|-------|------|
| <b>Triệu chứng cơ năng</b>              |        |      | <b>Mô bệnh học</b>               |       |      |
| Táo bón                                 | 11     | 28,9 | Ung thư biểu mô tuyến            | 33    | 86,8 |
| Rối loạn đại tiện                       | 14     | 36,8 | Ung thư biểu mô tuyến nhầy       | 4     | 10,5 |
| Đau bụng vùng hạ vị                     | 14     | 36,8 | Ung thư tế bào nhẵn              | 1     | 2,6  |
| Mót rặn                                 | 24     | 63,2 | <b>Huyết sắc tố</b>              |       |      |
| Đại tiện khó                            | 17     | 44,7 | $\geq 12$ g/dl                   | 22    | 57,9 |
| Sụt cân                                 | 10     | 26,3 | 10 - < 12 g/dl                   | 13    | 34,2 |
| Bán tắc ruột                            | 9      | 23,7 | 8 - < 10 g/dl                    | 3     | 7,9  |
| Tắc ruột                                | 2      | 5,3  | <b>Các phương tiện chẩn đoán</b> |       |      |
| <b>Vị trí khối u so với rìa hậu môn</b> |        |      | CT toàn thân                     | 38    | 100  |
| $\leq 5$ cm                             | 16     | 42,1 | Nội soi đại- trực tràng          | 38    | 100  |
| > 5 - 10 cm                             | 16     | 42,1 | Siêu âm nội soi                  | 26    | 68,4 |
| > 10 cm                                 | 6      | 15,8 | Cộng hưởng từ                    | 38    | 100  |

#### 3.2. Đánh giá đáp ứng sau hóa-xạ trị

**Bảng 2: Giai đoạn khối u qua thăm khám trực tràng trước và sau điều trị**

| Giai đoạn u                      | Trước xạ trị |            | Sau xạ trị |            |
|----------------------------------|--------------|------------|------------|------------|
|                                  | n            | %          | n          | %          |
| Giai đoạn I (U di động)          | 2            | 6,9        | 12         | 42,9       |
| Giai đoạn II-III (U di động kém) | 19           | 65,5       | 15         | 53,6       |
| Giai đoạn IV (U cố định)         | 8            | 27,6       | 1          | 3,6        |
| <b>Tổng</b>                      | <b>29</b>    | <b>100</b> | <b>29</b>  | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Trước xạ trị, khối u chủ yếu kém di động (65,5%). Sau điều trị U di động tăng lên 42,9%.

##### 3.2.1. Đánh giá thể tích khối U so với chu vi trực tràng trước và sau xạ trị



**Biểu đồ 1. Thể tích khối u so với chu vi trực tràng**

**Nhận xét:** Thể tích khối u trước điều trị chủ yếu lớn hơn 1/2 chu vi trực tràng, sau điều trị thể tích u nhỏ hơn 1/2 chu vi chiếm đa số.



**3.2.2. Giai đoạn khối U và hạch trước và sau xạ trị:****Bảng 3. Giai đoạn khối U trước và sau xạ trị**

| <b>Sau xạ trị</b>   | <b>ycT0</b> | <b>ycT1</b> | <b>ycT2</b> | <b>ycT3</b> | <b>ycT4</b> | <b>Tổng</b> |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Trước xạ trị</b> |             |             |             |             |             |             |
| cT2                 | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| cT3                 | 1           | 2           | 6           | 11          | 4           | 24          |
| cT4                 | 0           | 2           | 2           | 6           | 4           | 14          |
| <b>Tổng</b>         | <b>1</b>    | <b>4</b>    | <b>8</b>    | <b>17</b>   | <b>8</b>    | <b>38</b>   |

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T là 50%

**Bảng 4. Đánh giá giai đoạn hạch trước và sau xạ trị**

| <b>Sau xạ trị</b>   | <b>ycN0</b> | <b>ycN1a</b> | <b>ycN1b</b> | <b>ycN2a</b> | <b>ycN2b</b> | <b>Tổng</b> |
|---------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| <b>Trước xạ trị</b> |             |              |              |              |              |             |
| cN0                 | 7           | 2            | 0            | 0            | 0            | 9           |
| cN1a                | 11          | 2            | 1            | 0            | 1            | 15          |
| cN1b                | 2           | 1            | 0            | 0            | 0            | 3           |
| cN2a                | 7           | 2            | 0            | 0            | 1            | 10          |
| cN2b                | 1           | 0            | 0            | 0            | 0            | 1           |
| <b>Tổng</b>         | <b>28</b>   | <b>7</b>     | <b>1</b>     | <b>0</b>     | <b>2</b>     | <b>38</b>   |

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn hạch 63,1%

**3.2.3. Phân giai đoạn bệnh theo TNM trước và sau hóa-xạ trị dựa vào hình ảnh học****Bảng 5. Phân giai đoạn bệnh theo TNM trước và sau xạ trị**

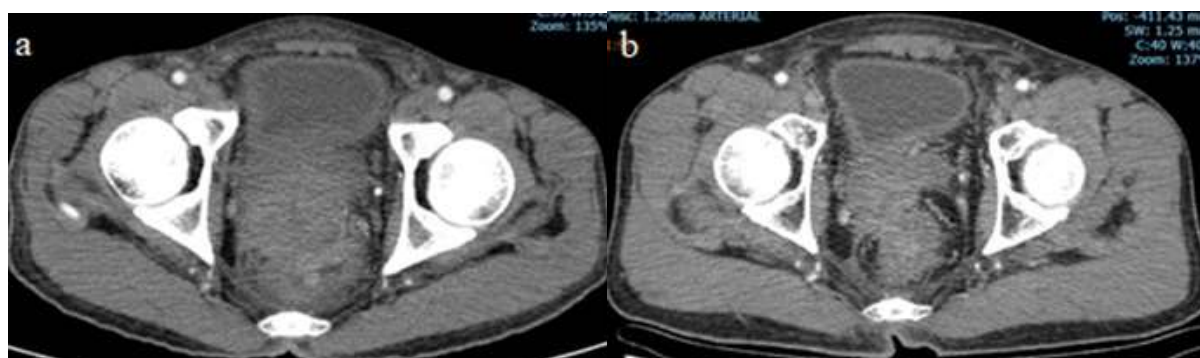
| <b>Giai đoạn TNM</b> | <b>Trước xạ</b> |          | <b>Sau xạ</b> |          |
|----------------------|-----------------|----------|---------------|----------|
|                      | <b>n</b>        | <b>%</b> | <b>n</b>      | <b>%</b> |
| Giai đoạn 0          | 0               | 0        | 1             | 2,6      |
| Giai đoạn I          | 0               | 0        | 8             | 21,1     |
| Giai đoạn II         | 9               | 23,7     | 19            | 50       |
| Giai đoạn III        | 29              | 76,3     | 10            | 26,3     |
| Giai đoạn IV         | 0               | 0        | 0             | 0        |

**Nhận xét:** Trước xạ trị, nhóm bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn III(76,3%), sau xạ trị giai đoạn 2 chiếm đa số 50%, có 1 trường hợp chuyển thành giai đoạn 0.

**3.2.4. Đánh giá đáp ứng khối U sau hóa-xạ trị theo tiêu chuẩn Recist****Bảng 6. Đánh giá đáp ứng khối U sau hóa-xạ trị theo tiêu chuẩn Recist**

| <b>Đáp ứng</b>    | <b>N</b>  | <b>Tỷ lệ %</b> |
|-------------------|-----------|----------------|
| Đáp ứng hoàn toàn | 3         | 7,9            |
| Đáp ứng một phần  | 19        | 50             |
| Bệnh ổn định      | 12        | 31,6           |
| Bệnh tiến triển   | 4         | 10,5           |
| <b>Tổng</b>       | <b>38</b> | <b>100</b>     |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 2,6%, trong đó 47,4% bệnh nhân đáp ứng một phần. Có 10,5 % bệnh tiến triển.



**Hình 1: Hình ảnh CLVT chậu ở bệnh nhân nam, sinh năm 1970**

a: trước điều trị - khối u trực tràng giữa gây hẹp lòng hoàn toàn, xâm lấn đến tiền liệt tuyến và thành sau bàng quang.

b: sau điều trị - không thấy cấu trúc ngấm thuốc bất thường ở trực tràng, không thấy thâm nhiễm xung quanh.

### 3.3. Đánh giá kết quả Phẫu thuật

Mô nội soi chiếm đa số với 86,8%, thời gian phẫu thuật trung bình  $153 \pm 15$ , thời gian

nằm viện trung bình  $9,82 \pm 3,69$  (5- 23) ngày. Khoảng cách cắt dưới U trung bình 2,8 cm. Số lượng hạch vét được trung bình là  $5,86 \pm 4,7$  (1 - 15) hạch. 5 trường hợp không phát hiện u về mặt vi thể (13,1%).

#### 3.3.1. Chỉ định phương pháp phẫu thuật:

**Bảng 7. Chỉ định phương pháp phẫu thuật cho các vị trí**

| Phương pháp mổ<br>Vị trí u | Cắt trước - trước thấp | Pull-through | Phẫu thuật Miles | Tổng      |
|----------------------------|------------------------|--------------|------------------|-----------|
| $\leq 5$ cm                | 0                      | 11           | 7                | 18        |
| <5 -10 cm                  | 8                      | 6            | 0                | 14        |
| <10 -15 cm                 | 5                      | 1            | 0                | 6         |
| <b>Tổng</b>                | <b>13</b>              | <b>18</b>    | <b>7</b>         | <b>38</b> |

**Nhận xét:** Bệnh chủ yếu được cắt trước thấp và Pull-through. Trong nhóm ung thư trực tràng thấp (vị trí u <5cm) phẫu thuật Pull-through chiếm đa số (61,1%)

#### 3.3.2. Các biến chứng phẫu thuật:

**Bảng 8. Biến chứng trong mổ**

| Tai biến trong mổ     | N         | Tỷ lệ (%)  |
|-----------------------|-----------|------------|
| Không tai biến        | 37        | 97,4       |
| Chảy máu              | 0         | 0          |
| Tổn thương bàng quang | 1         | 2,6        |
| <b>Tổng</b>           | <b>38</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Có 1 (2,6%) bệnh nhân bị tổn thương bàng quang trong mổ, không có bệnh nhân ghi nhận chảy máu nghiêm trọng và phải truyền máu trong mổ.

**Bảng 9. Các biến chứng hậu phẫu**

| Biến chứng             | N | Tỷ lệ (%) |
|------------------------|---|-----------|
| Rò miệng nổi           | 0 | 0         |
| Nhiễm trùng vết mổ     | 2 | 5,2       |
| Bí tiểu                | 3 | 7,9       |
| Áp xe trước xương cùng | 1 | 2,6       |

**Nhận xét:** Có 3 bệnh nhân bị bí tiểu, 1 bệnh nhân nhiễm trùng vết mổ, 1 trường hợp áp xe trước xương cùng phải mổ lại lần 2

### 3.3.3. Giai đoạn TNM sau phẫu thuật:

**Bảng 10. Xếp giai đoạn ung thư theo TNM sau phẫu thuật theo giải phẫu bệnh**

| Giai đoạn     | N         | Tỷ lệ (%)  |
|---------------|-----------|------------|
| Giai đoạn 0   | 3         | 7,9        |
| Giai đoạn I   | 13        | 34,2       |
| Giai đoạn II  | 18        | 47,4       |
| Giai đoạn III | 4         | 10,5       |
| Giai đoạn IV  | 0         | 0          |
| <b>Tổng</b>   | <b>38</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** sau mổ bệnh chủ yếu ở giai đoạn I và II, chiếm lần lượt là 34,2% và 47,4%, có 3 trường hợp không phát hiện U về mặt vi thể (giai đoạn 0).

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là  $56,5 \pm 12,5$  (từ 32 đến 81 tuổi), với tỷ lệ nam/nữ là 2,16/1. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là khó nuốt (63,2%). Ung thư trực tràng thấp và trung gian hay gặp chiếm tỷ lệ tương ứng là 42,1%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số với tỷ lệ 86,8%. Nồng độ CEA  $> 5$  ng/ml trước điều trị chiếm 50%. Khối u ở giai đoạn T3 có tỷ lệ là 63,2% và T4 là 36,8%. Tỷ lệ hạch dương tính là 76,3%; giai đoạn II chiếm tỷ lệ 23,7% và giai đoạn III chiếm 76,3%. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước [3, 6].

### 4.2. Kết quả xạ hóa đồng thời

Qua thăm trực tràng, trước điều trị có 65,5% bệnh nhân ở giai đoạn 2-3 và 27,6% ở giai đoạn 4 (theo phân loại Y. Mason). Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn 4 sau điều trị giảm xuống còn 3,6%. Điều này có thể góp phần hỗ trợ cho phẫu thuật được tiến hành thuận lợi và đạt được kết quả mổ cao hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ thấp giai đoạn u (T) là 50% và giảm giai đoạn hạch (N) là 63,1%. So sánh với các nghiên cứu nước ngoài cho thấy tỷ lệ hạ thấp giai đoạn u là tương đương, hạ thấp giai đoạn hạch tương đối thấp hơn [3, 7]. Tỷ lệ đáp ứng một phần và đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu này lần lượt là 50% và

7,9%. Mặc dù tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi thấp với một sống hiên cứu trước đây là 4 - 17% nhưng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tương đương với 58 - 90,8%. Sự khác biệt có thể do khác biệt về liều xạ chỉ định ở các nghiên cứu trong và ngoài nước (từ 46 - 55,8 Gy), phương tiện đánh giá (MRI), và thời điểm đánh giá (2 - 3 tuần) [3, 8]. Trong nghiên cứu của Dunst J. và cs. (50,4 Gy + Capecitabine 1650 mg/m<sup>2</sup> da/ngày), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn nghiên cứu chúng tôi là 6,8%[4]. Tuy nhiên, đánh giá đáp ứng lâm sàng bằng siêu âm nội soi, CLVT, cộng hưởng từ còn gặp khó khăn vì những thay đổi tại vị trí xạ trị làm khó phân biệt được tổn thương viêm và xơ sau xạ với tổn thương u tồn dư. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu kể trên đều chỉ ra rằng HXT tiền phẫu với Capecitabine có hiệu quả hạ thấp giai đoạn u và giai đoạn hạch có ý nghĩa ở bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ. Điều này cũng đã được ghi nhận trong y văn trước đây.

#### 4.3. Kết quả phẫu thuật sau hóa xạ trị

Thời gian phẫu thuật là một yếu tố đánh giá mức độ khó, phức tạp của một kỹ thuật, cũng như kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian phẫu thuật trung bình là  $153,87 \pm 24,01$  phút. So sánh với các nghiên cứu ngoài nước ta thấy có sự tương đồng về thời gian phẫu thuật trung bình. Nghiên cứu của Laiyuan Li và cộng sự nghiên cứu PTNS trên 171 bệnh nhân ung thư trực tràng cho kết quả thời gian phẫu thuật trung bình là 171 phút[9]. Các tác giả cho rằng PTNS giúp cho phẫu thuật viên thao tác tốt hơn và an toàn hơn, đặc biệt là

các phẫu thuật phức tạp như phẫu thuật bóc hạch bạch huyết và khâu nối ruột. Vì vậy, nếu thiết bị được cải tiến thì chắc chắn thời gian mổ sẽ giảm xuống.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trường hợp tổn thương bàng quang, tỷ lệ tai biến trong mổ là 2,6 %. So sánh với các nghiên cứu khác, Mai Đình Điều nghiên cứu 146 bệnh nhân ung thư trực tràng nói chung tỷ lệ tai biến trong mổ nói chung là 2,8 %[10]. Ở nhóm bệnh nhân trực tràng thấp, tỷ lệ bảo tồn được cơ thắt là 61,1%, chứng tỏ việc làm giảm giai đoạn đáng kể của khối U sau hóa xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch vét được trung bình là  $5,86 \pm 4,7$  (1 - 15) hạch, số lượng hạch thấp do đa phần bệnh được xạ trị trước mổ làm giảm giai đoạn hạch trên lâm sàng. Có 3 trường hợp (7,9%) không phát hiện u về mặt vi thể điều này chứng tỏ xạ hóa có thể tiêu diệt hoàn toàn khối U về mô bệnh học.

#### V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng cho thấy tỷ lệ hạ thấp giai đoạn u và hạch lần lượt cùng là 50% và 63,1%. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần và đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 50% và 7,9% tương ứng. Tất cả bệnh nhân sau hóa xạ trị đều được phẫu thuật theo nguyên tắc triệt căn với cắt trước thấp và Pull-through chiếm đa số, tỷ lệ bảo tồn cơ thắt đối với ung thư trực tràng thấp là 61,1% các biến chứng trong mổ chỉ có 2,6%. Có thể khẳng định đây là một phương pháp điều trị có hiệu quả và mang lại kết quả phẫu thuật an toàn cho bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Cancer Observation.** Cancer Today, International Agency for Research on Cancer. Available at <https://gco.iarc.fr/today>. [Accessed 25 November 2021]. 2020.
2. **Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1731-40.
3. **De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Prete S, et al.** Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol.* 2006; 17:246-51.
4. **Dunst J, Debus J, Rudat V, Wulf J, Budach W, Hoelscher T, et al.** Neoadjuvant capecitabin.
5. **Ecombined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer:** mature results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:450-6.
6. **Phạm Cẩm Phương, Mai Trọng Khoa.** Đánh giá mức độ thoái triển u sau hóa xạ trị trước mổ bệnh ung thư trực tràng thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2013; 2:84-88.
7. **Huỳnh Thanh Hải, Phạm Nguyên Tường.** Đánh giá hiệu quả xạ trị tiền phẫu liệu trình ngắn trong điều trị ung thư trực tràng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2019;1:396- 400.
8. **Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM, et al.** Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:346-53.
9. **Trương Thu Hiền, Nguyễn Văn Ba, Phạm Văn Thái, Dương Thùy Linh, Trần Văn Tôn.** Đánh giá hiệu quả hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II, III. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021;501:4-7.
10. **Mai Đình Diệu (2014),** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TRƯỚC THẤP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thanh Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Phước Khánh<sup>1</sup>, Nguyễn Ngọc Sơn<sup>1</sup>,  
Lê Phú Tấn<sup>1</sup>, Cao Xuân Thanh<sup>1</sup>, Trần Hồng Phúc<sup>1</sup>, Bùi Văn Thúc<sup>1</sup>,  
Trần Minh Hòa<sup>1</sup>, Trương Thanh Hiếu<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hải Vân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Điều trị ung thư trực tràng là điều trị đa mô thức, trong đó phẫu thuật có vai trò chủ yếu. Phẫu thuật nội soi cắt trước thấp kèm cắt toàn bộ mạc treo trực tràng là phương pháp phẫu thuật được chấp nhận rộng rãi hiện nay. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt trước thấp cũng như kết quả lâu dài.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả loạt ca bệnh và theo dõi tất cả các bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật nội soi cắt trước thấp tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 08/2016 đến tháng 9/2022.

**Kết quả:** có 106 bệnh nhân trong nghiên cứu. Tỷ lệ biến chứng chung là 13,2%, 02 bệnh nhân tử vong sau mổ chiếm 1,8%, nhiễm trùng vết mổ là 6,6%, dò miệng nối sớm là 0,9%, dò miệng nối muộn sau 03 tháng là 0,9%, thủng tá tràng do loét sau mổ là 0,9%. Thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và sống thêm toàn bộ 5 năm khá cao lần lượt là 92,2% và 91,1%.

**Kết luận:** Phẫu thuật nội soi cắt trước thấp điều trị ung thư trực tràng là phẫu thuật an toàn, thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm cao.

**Từ khóa:** Ung thư trực tràng, phẫu thuật nội soi cắt trước thấp.

### SUMMARY

#### OUTCOMES OF LAPAROSCOPIC LOW ANTERIOR RESECTION FOR RECTAL CANCER AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Aim:** The management of rectal cancer requires a multidisciplinary approach and laparoscopic low anterior resection with total mesorectal exision is the most radical operation. This study to evalutate the perioperative and long-term oncological outcomes of patients treated by laparoscopic low anterior resection.

**Methods:** This was a descriptive study of all rectal cancer patients treated by laparoscopic low anterior resection at Danang Oncology Hospital from August 2016 to September 2022.

**Results:** A total of 106 patients included in this study. Postoperative complication rate was 13,2%, postoperative mortality rate was 1,8%, surgical site infection was 6,6%, early anastomotic leakage was 0,9%, late anastomotic leakage was 0,9%, postoperative perforated duodenal ulcer was 0,9%. The 5-year disease-free survival and the 5-year overall survival rates were 92,2% and 91,1% respectively.

**Conclusion:** Laparoscopic low anterior resection for management of rectal cancer is a safe procedure, the 5-year disease-free survival and the 5-year overall survival rates were high.

**Keywords:** rectal cancer, laparoscopic low anterior resection.

<sup>1</sup>Khoa Ngoại 1 – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Hùng

SĐT: 0905222686

Email: bsthanhhungdn@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư thường gặp trên thế giới, cũng như ở Việt Nam. Bệnh nhân ung thư trực tràng thường đến khám và vào viện ở giai đoạn muộn, làm ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị và tiên lượng.

Điều trị ung thư trực tràng (UTTT) là điều trị đa mô thức, trong đó phẫu thuật đóng vai trò quan trọng, triệt để nhất, và phẫu thuật nội soi trong cắt trực tràng ngày càng được áp dụng rộng rãi. [1-13].

Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng đã áp dụng hướng tiếp cận đa mô thức và ứng dụng nhiều phương pháp phẫu thuật trong điều trị ung thư trực tràng, đặc biệt là phẫu thuật nội soi (PTNS) cắt trực tràng kèm cắt toàn bộ mạc treo trực tràng, đem lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả sớm sau mổ cũng như kết quả lâu dài về mặt ung thư học, từ đó rút kinh nghiệm và từng bước nâng cao chất lượng điều trị tại đơn vị.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bao gồm các bệnh nhân UTTT được điều trị phẫu thuật nội soi cắt trước thấp tại khoa Ngoại 1, Bệnh Viện Ung bướu Đà Nẵng từ 08/2016 đến 09/2022.

### 2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến trực tràng, bờ dưới u cách rìa hậu môn 5-10 cm hoặc trên cơ nâng hậu môn 2 cm.

- BN ở giai đoạn I, II và III được chỉ định phẫu thuật (PT) ngay hoặc sau khi đã điều trị hóa xạ đồng thời trước PT đối với BN giai đoạn u  $\geq$  T3 và/hoặc có di căn hạch vùng và/hoặc có xâm lấn mạc riêng trực tràng.

- BN ở giai đoạn IV nhưng vẫn còn mục tiêu điều trị triệt để, được chỉ định phẫu thuật sau khi đánh giá đáp ứng hóa trị toàn thân.

### 2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Loại trừ những bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ung thư trực tràng tái phát.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh có theo dõi, thu thập và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 25.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 08/2016-09/2022, chúng tôi thực hiện 106 ca PTNS cắt trước thấp, có 58 BN nam (54,7%) và 48 BN nữ (44,4%).

Tuổi trung bình là  $59,35 \pm 11,8$ , tuổi nhỏ nhất là 22, lớn nhất là 83. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 50-69 tuổi.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đi phân nhầy máu (27,4%), cảm giác mót rặn (20,8%) và đi cầu phân nhỏ dẹt (24,5%). Tỷ lệ BN thiếu máu lúc nhập viện khá cao chiếm 43,3%, có 04 BN có triệu chứng bán tắc ruột (3,8%), 46 BN có biểu hiện thiếu máu lúc nhập viện (43,4%).

Có 72 BN được điều trị tân bổ trợ trước mổ, trong đó có 70 BN được hóa xạ trị tiền phẫu chiếm 66%. Có 02 ca BN ở giai đoạn IV được đánh giá tiềm năng có thể điều trị triệt để nên được chỉ định hóa trị trước mổ.

Không có tai biến trong mổ, thời gian mổ trung bình là  $200 \pm 51$  phút, ngắn nhất là 80 phút, dài nhất là 330 phút, có 01 BN chuyển mổ mở, không có BN tử vong trong mổ.

Chúng tôi thực hiện cắt trực tràng và thực hiện miệng nối bằng máy ở 105 BN, chỉ có 1 BN cắt trực tràng qua ngả hậu môn và thực hiện miệng nối bằng tay, có 62 BN có đưa hồi tràng ra da tạm thời (58,5%), tỷ lệ BN

đưa hồi tràng ra da ở BN có hóa xạ trị tiền phẫu là 77,1%.

Tỷ lệ biến chứng chung và tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ là 13,2%, biến chứng chủ yếu là nhiễm trùng vết mổ (6,6%), có 2 BN tử vong sau mổ, 01 BN dò miệng nổi

sớm và 01 BN dò miệng nổi muộn 03 tháng sau mổ phải phẫu thuật lại, 01 BN viêm phúc mạc toàn thể do thủng ổ loét hành tá tràng, 01 BN hẹp miệng nổi không phải can thiệp mổ lại.

**Bảng 1. Biến chứng sau mổ**

| Biến chứng sau mổ   | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|---------------------|--------------|---------|
| Không có biến chứng | 92           | 86,8    |
| Dò miệng nổi        | 1            | 0,9     |
| Bán tắc ruột        | 1            | 0,9     |
| Nhiễm trùng vết mổ  | 7            | 6,6     |
| Hẹp miệng nổi       | 1            | 0,9     |
| Thủng tá tràng      | 1            | 0,9     |
| Dò miệng nổi muộn   | 1            | 0,9     |
| Tử vong             | 2            | 1,8     |
| Tổng cộng           | 106          | 100     |

**Nhận xét:** Thời gian nằm viện trung bình sau mổ là 8 ngày, ngắn nhất là 2 ngày do có 01 BN tử vong đột ngột nghỉ do đột quỵ, dài nhất là 26 ngày do BN bị xì miệng nổi.

**Bảng 2. Giai đoạn TNM sau mổ theo AJCC 8<sup>th</sup>**

| Giai đoạn sau mổ                       | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|----------------------------------------|--------------|---------|
| ypTNM<br>(có điều trị tân bổ trợ)      | 0            | 14      |
|                                        | I            | 19      |
|                                        | II           | 18      |
|                                        | III          | 18      |
|                                        | IV           | 3       |
| Tổng cộng                              | 72           | 100     |
| pTNM<br>(không có điều trị tân bổ trợ) | 0            | 0       |
|                                        | I            | 13      |
|                                        | II           | 5       |
|                                        | III          | 10      |
|                                        | IV           | 6       |
| Tổng cộng                              | 34           | 100     |

**Nhận xét:** Nhóm BN có điều trị tân bổ trợ, có 14 BN đáp ứng hoàn toàn sau điều trị chiếm tỷ lệ 20%. Có 09 BN giai đoạn IV, trong đó 07 di căn phát hiện trước mổ, 02 ca di căn phúc mạc phát hiện trong mổ. Trong số 03 BN giai đoạn IV đánh giá tổn thương di căn có thể cắt được nên được chỉ định điều trị tân bổ trợ.

Diện cắt dưới u trung bình đạt được là 3cm, gần nhất là 1cm, xa nhất là 5cm, toàn bộ diện cắt đều không có tế bào u.

Số lượng hạch trung bình nạo được trong nghiên cứu của chúng tôi là 9 hạch, thấp nhất là 01 hạch, nhiều nhất là 42 hạch.



**Bảng 3. Số hạch nạo vét được ở BN có điều trị tân bổ trợ**

| Số hạch nạo vét | Điều trị tân bổ trợ |         |                | Tổng cộng |
|-----------------|---------------------|---------|----------------|-----------|
|                 | Hóa xạ trị          | Hóa trị | Không điều trị |           |
| $\geq 12$ hạch  | 15                  | 0       | 19             | 34        |
| $< 12$ hạch     | 55                  | 2       | 15             | 72        |
| Tổng cộng       | 70                  | 2       | 34             | 106       |

**Nhận xét:** Ở nhóm BN có điều trị hóa xạ trị, số BN nạo vét được  $\geq 12$  hạch ít, chiếm 21,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p=0,001$ .

**Bảng 4. Số hạch di căn sau mổ ở BN có điều trị tân bổ trợ**

| Số hạch di căn | Điều trị tân bổ trợ |         |                | Tổng cộng |
|----------------|---------------------|---------|----------------|-----------|
|                | Hóa xạ trị          | Hóa trị | Không điều trị |           |
| Có             | 18                  | 2       | 14             | 34        |
| Không          | 52                  | 0       | 20             | 72        |
| Tổng cộng      | 70                  | 2       | 34             | 106       |

**Nhận xét:** Sau hóa xạ trị tân bổ trợ, tỷ lệ BN có di căn hạch là 25,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p=0,001$ .

Tính đến thời điểm nghiên cứu, có 06 BN mất liên lạc, có 01 BN tái phát tại chỗ sau 15 tháng do BN không điều trị bổ trợ sau

mổ, 10 BN tiến triển di căn xa. Các BN tiến triển di căn xa phần lớn đều được điều trị hóa trị tiếp tục, có 01 BN di căn gan được chỉ định phá hủy u gan tại chỗ, 01 BN được phẫu thuật cắt gan.

**Bảng 5. Thời gian theo dõi (tháng)**

|                                             | Số bệnh nhân | Ít nhất | Nhiều nhất | Trung bình       |
|---------------------------------------------|--------------|---------|------------|------------------|
| Thời gian theo dõi đến khi tái phát, di căn | 92           | 1       | 70         | 19,66 $\pm$ 17,7 |
| Thời gian theo dõi toàn bộ                  | 100          | 1       | 70         | 18,39 $\pm$ 18,3 |

**Nhận xét:** Thời gian theo dõi đến khi có tái phát, di căn trung bình là 19,66 $\pm$ 17,7 tháng, ít nhất là 01 tháng, nhiều nhất là 70 tháng. Thời gian theo dõi toàn bộ trung bình là 18,39 $\pm$ 18,3 tháng, ít nhất là 01 tháng, nhiều nhất là 70 tháng.

**Bảng 6. Tỷ lệ sống thêm**

| Tỷ lệ sống thêm (%) | 1 năm | 2 năm | 3 năm | 4 năm | 5 năm |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Không bệnh          | 95%   | 92,2% | 92,2% | 92,2% | 92,2% |
| Toàn bộ             | 97%   | 94,4% | 91,1% | 91,1% | 91,1% |

**Nhận xét:** Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 06 BN mất liên lạc, có 06 BN tử vong, trong đó có 02 BN tử vong trong thời gian hậu phẫu, 01 BN nghi do đột quỵ, 01 BN do viêm phổi nặng sau mổ, các BN còn lại tử vong đều ở giai đoạn IV lúc phát hiện bệnh, Theo Kaplan Meier, ước lượng thời

gian sống thêm không bệnh 5 năm là 92,2% và sống thêm toàn bộ 5 năm là 91,1%.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 106 bệnh nhân, độ tuổi trung bình là 59,35 $\pm$ 11,8, tuổi nhỏ nhất là 22, lớn nhất là 83, phần lớn BN trong nghiên cứu của chúng

tôi ở độ tuổi trên 40 chiếm 93,4%, trong đó nhóm tuổi thường gặp nhất là 50-69 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các tác giả trong nước như tác giả Phạm Công Khánh [2019] là 59,8 tuổi, của Phạm Minh Tuấn là 61,1 tuổi [7], [8]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Trần Minh Đức là 61,16 tuổi, nhóm tuổi hay gặp là từ 50-69 tuổi [4], nghiên cứu của Trần Ngọc Dũng là 56 tuổi, nhóm tuổi hay gặp là 51-70 tuổi [2]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương nghiên cứu của Simon S. M. Ng với tuổi trung bình là 60, của James Fleshman là 57 tuổi [9], [10]. Ung thư trực tràng gặp nhiều ở nhóm tuổi 50-69 là một thực tế đáng lo ngại, khi mà bệnh nhân ở nhóm tuổi này là những người đang ở độ tuổi có nhiều cống hiến cho gia đình và xã hội. Do vậy, việc sàng lọc UTTT tại cộng đồng nên được khuyến cáo cho các đối tượng trong độ tuổi này.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, biểu hiện lâm sàng của BN khá đa dạng, BN vào viện viện với tình trạng thiếu máu khá cao, chủ yếu mức độ nhẹ chiếm 43,3%, các triệu chứng lâm sàng thường gặp: đi cầu phân nhầy máu (27,4%), phân nhỏ dẹt (24,5%), cảm giác mót rặn (20,8), triệu chứng ít gặp hơn là đau hạ vị (14,2%), sút cân (9,4%), bán tắc ruột (3,8%), không có BN nào có hạch ngoại vi.

Nghiên cứu của Trần Minh Đức với 100 BN UTTT cho thấy triệu chứng hay gặp nhất là đi cầu ra máu chiếm 90,1%, tiếp theo là các triệu chứng đau bụng (35,6%), các triệu chứng ít gặp là rối loạn tiêu hóa (31,6%), phân dẹt (10%), sụt cân (5%) [4]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận các biểu hiện lâm sàng tương tự tác giả Trần Minh Đức. Như vậy có thể thấy triệu chứng đại tiện phân có nhầy máu là dấu hiệu quan trọng cần quan tâm chẩn đoán và tránh bỏ sót

UTTT cho người bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 106 BN được phẫu thuật cắt trước thấp, việc cắt toàn bộ mạc treo được thực hiện cho ung thư trực tràng 1/3 giữa và 1/3 dưới, đối với ung thư trực tràng 1/3 trên, tùy theo sự xâm lấn của khối u, chúng tôi có thể cắt trực tràng và kèm mạc treo dưới u 5cm hoặc có thể cắt toàn bộ mạc treo trực tràng. Trong 106 BN, có 72 BN được điều trị tân bổ trợ trước mổ, trong đó có 70 BN được hóa xạ trị tiền phẫu chiếm 66%. Có 02 ca BN ở giai đoạn IV được đánh giá tiềm năng có thể điều trị triệt để nên được chỉ định hóa trị trước mổ (1,9%). Trong số 106 BN được phẫu thuật nội soi, 105 BN được cắt nối hoàn toàn bằng máy khâu nối ruột, có 01 ca cắt ngang trực tràng, lấy bệnh phẩm qua ngã hậu môn và thực hiện miệng nối bằng tay.

Có 01 BN chuyển mổ mở (0,9%) do khối u xâm lấn không thể cắt u qua nội soi được (bảng 3.18). Trong nghiên cứu của Phạm Minh Tuấn có 04 BN chuyển mổ mở do khối u lớn chiếm (11,1%) [8], nghiên cứu của tác giả Simon S. M. Ng có 03 BN chuyển mổ mở chiếm tỷ lệ 7,5% [10], tỷ lệ chuyển mổ mở của chúng tôi thấp hơn 02 tác giả trên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có ca nào biến chứng hay tử vong trong mổ. Tuy nhiên chúng tôi có 02 BN tử vong sau mổ (1,9%), 01 BN tử vong hậu phẫu ngày thứ 02 sau mổ nguyên nhân có thể liên quan đột quỵ, 01 BN tử vong ngày thứ 13 sau mổ do viêm phổi nặng. Trong nghiên cứu của Mai Đức Hùng, Trần Minh Đức và Phạm Minh Tuấn không có BN tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ [4], [6], [8]. Tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày ở nghiên cứu COLOR II cho thấy có 08 BN tử vong (1%) ở nhóm PTNS và 06 BN tử vong (2%) trong nhóm mổ mở [13]. Báo cáo của James Fleshman

trong nghiên cứu của mình cho thấy tỷ lệ tử vong ở 02 nhóm PTNS và mổ mở là tương đương nhau, lần lượt là 0,8% và 0,9%, nguyên nhân tử vong có thể liên quan nhồi máu cơ tim sau mổ và viêm phổi hít [9].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ biến chứng chung và tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ là 13,2%, biến chứng chủ yếu là nhiễm trùng vết mổ (6,6%), các biến chứng ít hiếm gặp hơn lần lượt là dò miệng nối, bán tắc ruột, dò miệng nối muộn, thủng tá tràng và hẹp miệng nối đều chiếm tỷ lệ 0,9%.

Nghiên cứu của Mai Đức Hùng có tỷ lệ biến chứng chung là 15,1%, trong đó xì miệng nối 4,4%, các biến chứng hay gặp khác là tim mạch, phổi [6]. Nghiên cứu của Trần Minh Đức cho thấy tỷ lệ các biến chứng hay gặp là 13%, trong đó nhiễm trùng vết mổ (8%), xì miệng nối (4%), chảy máu miệng nối (1%) [4]. Nghiên cứu của tác giả Simon S. M. Ng có tỷ lệ biến chứng chung trong nhóm mổ nội soi là 32,5%, thấp hơn trong nhóm mổ mở là 55%, dò miệng nối gặp 1 trường hợp (2,5%), biến chứng hay gặp nhất là bí tiểu (20%) [10]. Nghiên cứu ACOSOG Z6051 có tỷ lệ biến chứng chung trong nhóm mổ nội soi (40%) và mổ mở tương đương nhau (37%), trong đó biến chứng hay gặp là dò miệng nối (13%) cho nhóm mổ nội soi [9]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ biến chứng tương với các tác giả trong nước, thấp hơn các tác giả nước ngoài.

Số lượng hạch trung bình nạo được trong nghiên cứu của chúng tôi là 9 hạch, thấp nhất là 01 hạch, nhiều nhất là 42 hạch, ở nhóm BN có điều trị tân bổ trợ, số BN nạo vét được  $\geq 12$  hạch ít, chiếm 21,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.30 và 3.31,  $p=0,001$ ). Số hạch di căn trung bình là  $1,08 \pm 2,8$ , số hạch di căn nhiều nhất là 22/22 hạch lấy được ở trường hợp BN phát hiện

ung thư di căn phúc mạc trong mổ (bảng 3.32). Ở những BN có hóa xạ trị trước mổ, tỷ lệ BN có di căn hạch thấp 25,7%, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm không điều trị tân bổ trợ (bảng 3.33,  $p=0,001$ ).

Tính đến thời điểm nghiên cứu, có 06 BN mất liên lạc, có 01 BN tái phát tại chỗ sau 15 tháng do BN không điều trị bổ trợ sau mổ, 10 BN tiến triển di căn xa. Theo tổng hợp của Wong D. [14], tỷ lệ tái phát tại chỗ sau cắt bỏ triệt để khối UTTT ở trong khoảng 4-33%, trong đó chỉ có một số ít BN tái phát sẵn sàng chấp nhận PT lại và hoá trị bổ trợ. Theo Yin Y.H. và cộng sự, mặc dù đã có nhiều điều tra nghiên cứu trong việc ngăn ngừa, phát hiện sớm bệnh và điều trị triệt để nhưng tỷ lệ tái phát tại chỗ vẫn dao động mạnh ở mức cao trong khoảng 7-65% [15]. Trong nghiên cứu của tác giả này, tỷ lệ tái phát là 31,4% sau 5 năm. Các yếu tố liên quan chặt chẽ với tái phát là giai đoạn bệnh theo Dukes, khoảng cách cắt cách xa bờ dưới khối u và vị trí của khối u trong khi bệnh cảnh lâm sàng không có tương quan rõ rệt với tình trạng tái phát tại chỗ. Theo tác giả Philip Rubin và John T. Hansen (2012), tỷ lệ tái phát chung của UTTT là 18%, trong đó giai đoạn bệnh có ý nghĩa tiên lượng mạnh cho tái phát tại chỗ, đặc biệt nếu hạch di căn thì có thể lên đến 65% [11]. Các BN tiến triển di căn xa phần lớn đều được điều trị hóa trị tiếp tục, có 01 BN di căn gan được chỉ định phá hủy u gan tại chỗ, 01 BN được phẫu thuật cắt gan.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian theo dõi đến khi có tái phát, di căn trung bình là  $19,66 \pm 17,7$  tháng, ít nhất là 01 tháng, nhiều nhất là 70 tháng. Thời gian theo dõi toàn bộ trung bình là  $18,39 \pm 18,3$  tháng, ít nhất là 01 tháng, nhiều nhất là 70 tháng. Theo Phillips R. (2002), sau điều trị

phẫu thuật UTTT, phần còn lại của trực tràng cần được kiểm tra sau mỗi 3 tháng vì nguy cơ tái phát ung thư liên quan đến yếu tố thời gian [16]. Theo Yin Y.H. và cộng sự, hầu hết các trường hợp tái phát (89,4%) xảy ra trong 3 năm đầu sau mổ [11].

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 06 BN mất liên lạc, có 06 BN tử vong, trong đó có 02 BN tử vong trong thời gian hậu phẫu, 01 BN nghi do đột quy, 01 BN do viêm phổi nặng sau mổ, các BN còn lại tử vong đều ở giai đoạn IV lúc phát hiện bệnh. Theo Kaplan Meier, ước lượng thời gian sống thêm không bệnh 5 năm là 92,2% và sống thêm toàn bộ 5 năm là 91,1%. Mai Đức Hùng (2012) nghiên cứu trên 138 bệnh nhân UTTT được PTNS cắt trước thấp nối máy thì sống thêm toàn bộ tại thời điểm 36 tháng là 79,7% [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ ở thời điểm 3 năm là cao hơn với 91,1%. Theo y văn sống thêm toàn bộ 5 năm cho tất cả giai đoạn bệnh ước tính là 62,3% nhưng khi bệnh còn khu trú tại chỗ tại vùng thì sống thêm toàn bộ tăng lên đến 90,1%. Các BN còn lại tính đến thời điểm nghiên cứu của chúng tôi phần lớn đều ở giai đoạn khu trú tại chỗ tại vùng nên kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm cũng tương đương là hoàn toàn phù hợp.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu của chúng tôi trên 106 BN cho thấy phẫu thuật nội soi cắt trước thấp trong điều trị ung thư trực tràng là an toàn, không có tai biến và tử vong trong mổ, tỷ lệ chuyển mổ mở là 0,9%. Thời gian phẫu thuật trung bình 200 phút, biến chứng sau mổ thấp 13,2%, dò miệng nối 1,9%. Tỷ lệ BN có làm hậu môn nhân tạo hồi tràng là 58,5%. Phẫu thuật đảm bảo nguyên tắc ung thư, diện cắt dưới toàn bộ âm tính, tỷ lệ tái phát tại chỗ

thấp chỉ 0,9% trên một BN từ chối điều trị hỗ trợ sau mổ. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và sống thêm toàn bộ 5 năm khá cao lần lượt là 92,2% và 91,1%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hoàng Bắc (2003)**, “Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng bằng phẫu thuật nội soi”, Hội thảo chuyên đề: Bệnh hậu môn-Đại trực tràng, Tp Hồ Chí Minh, tr.229-233.
2. **Trần Ngọc Dũng, Hà Văn Quyết, Kim Văn Vự, Chu Thị Chi**, Đánh giá kết quả sớm của phương pháp phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng. Y học thực hành, số 02, 2014.
3. **Triều Triều Dương (2007)**, “Kết quả phẫu thuật mở và nội soi bệnh ung thư trực tràng thấp: chỉ định và những yếu tố tiên lượng”, Tạp chí Y học lâm sàng, số 20, tr.25-30.
4. **Trần Minh Đức, Nguyễn Cao Cường (2014)**, “Kết quả sớm phẫu thuật nội soi cắt trước thấp nối máy trong điều trị ung thư trực tràng”. Y học TP Hồ Chí Minh, Tập 18, Số 1, tr .62-66.
5. **Phạm Như Hiệp, Phan Hải Thanh, Hồ Hữu Thiện, Phạm Anh Vũ (2009)**, “Kinh nghiệm điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật nội soi”, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, tập 13, Phụ bản của số 5- 2009, Hội thảo phòng chống ung thư- TP. Cần Thơ 2009, tr.139-145.
6. **Mai Đức Hùng (2012)**. Nghiên cứu chỉ định và đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt trước thấp nối máy trong điều trị ung thư trực tràng, Luận văn tiến sỹ Y học, Học viện quân y.
7. **Phạm Công Khánh, Nguyễn Trung Tín, Nguyễn Hoàng Bắc (2019)**, “Cộng hưởng từ đánh giá giai đoạn ung thư trực tràng đoạn giữa và dưới được phẫu thuật triệt căn”, Y

- học TP Hồ Chí Minh, Phụ bản tập 23, Số 1, tr.220-225.
8. **Phạm Minh Tuấn, Chiêm Hoàng Phong, Nguyễn Thành Nhân và cs (2017)**, “Kết quả sớm của phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương”, Y học TP Hồ Chí Minh, PB Tập 21, Số 3, tr.74-78.
  9. **Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al.** Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:1346–55.
  10. **Ng, S.S.M., Lee, J.F.Y., Yiu, R.Y.C. et al.** Laparoscopic-assisted versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for mid and low rectal cancer: a prospective, randomized trial. Surg Endosc 28, 297–306 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3187-x>
  11. **Philip Rubin and John T. Hansen (2012)**. Rectum. TNM staging atlas with oncoanatomy, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, chapter 32, p: 472-483.
  12. **Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al.** Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:1356–63.
  13. **Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al.** Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:210–8.
  14. **Wong D. (2002)**. Complicated Colorectal Cancer: Locally recurrent rectal cancer, International colorectal disease symposium 2002, Hong Kong, pp. 81-84.
  15. **Yan L., Yin Y.H., Liang Y.G. et al (1998)**. Study on the cause of local recurrence of rectal cancer after curative resection: analysis of 213 cases, WJG, China, 4(6), pp. 527-9.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SƠM PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TRƯỚC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Ngọc Sơn<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hải Vân<sup>1</sup>, Nguyễn Phước Khánh<sup>1</sup>,  
Cao Xuân Thanh<sup>1</sup>, Trần Hồng Phúc<sup>1</sup>, Trần Minh Hòa<sup>1</sup>,  
Lê Phú Tấn<sup>1</sup>, Bùi Văn Thức<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Hùng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật nội soi cắt trước điều trị ung thư đại trực tràng.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca trên 57 bệnh nhân ung thư trực tràng, đại tràng sigma được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt trước tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2022.

**Kết quả:** có 46 bệnh nhân ung thư trực tràng cao và 11 bệnh nhân ung thư đại tràng Sigma. Tuổi trung bình là  $62,18 \pm 10,41$  (41-86), tỉ lệ nam:nữ là 1:1,2; triệu chứng hay gặp nhất là đi cầu phân máu (33,3%). Khối u thuộc loại loét sùi là hay gặp nhất (47,4%). Có 6 bệnh nhân được hóa xạ tiền phẫu (10,5%). Giai đoạn bệnh sau mổ chủ yếu là giai đoạn II,III với tỉ lệ lần lượt là 43,9% (IIA,IIB,IIC:26,3%,15,8%,1,8%) và 38,6% (IIIA,IIIB:1,8%,36,8%). Tất cả khối u đều thuộc loại ung thư biểu mô tuyến và phần lớn là biệt hóa vừa (93%). Có 38,6% bệnh nhân có di căn hạch. Thời gian phẫu thuật trung bình là  $201,14 \pm 53,51$  phút, không có ca nào phải chuyển mổ mở, có 22,8% cắt toàn bộ và 77,2% cắt bán phần mạc treo trực tràng, tất cả trường hợp đều

đảm bảo rìa diện cắt âm tính, có 6 bệnh nhân (10,5%) làm hậu môn nhân tạo hồi tràng, thời gian nằm viện hậu phẫu trung bình là  $8,88 \pm 2,08$  ngày. Không có tai biến trong mổ, tỉ lệ biến chứng chung là 5,3% với 3,5% nhiễm trùng vết mổ và 1,8% viêm phổi, không có biến chứng lớn và tử vong sau mổ.

**Kết luận:** Phẫu thuật nội soi cắt trước điều trị ung thư đại tràng sigma và trực tràng cao là an toàn và khả thi với tỉ lệ tai biến và biến chứng thấp và đảm bảo yêu cầu phẫu thuật về mặt ung thư học.

**Từ khóa:** Ung thư đại tràng sigma, ung thư trực tràng cao, phẫu thuật nội soi cắt trước

### SUMMARY

#### EARLY RESULT OF LAPAROSCOPIC ANTERIOR RESECTION FOR COLORECTAL CANCER AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** Describe the clinical, paraclinical characteristics and results of laparoscopic anterior resection for colorectal cancer.

**Subjects and methods:** A case series descriptive study on 57 colorectal cancer patients treated by laparoscopic surgery at Da Nang Oncology Hospital from January 2020 to December 2022. **Results:** There were 46 sigmoid colon cancer patients and 11 upper rectal cancer patients. The mean age of the patients was  $62,18 \pm 10,41$  (range:41-86 years), the rate men:women is 1:1,2; 19 patients (33,3%) patients presented with hematochezia, the tumors type of

<sup>1</sup>Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Sơn

SĐT: 0937867037

Email: sonnguyendr@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 17/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

ulceration were the most common (47,4%), Six patients (10,5%) treated neoadjuvant therapy. The postoperative disease stage is mainly stage II, III with the rate of 43,9% and 36,8%, respectively. All tumors were of the adenocarcinoma type and most were moderately differentiated (93%). Twenty- two patients (38,6%) had lympho nodule metastasis The average surgical time was  $201,14 \pm 53,51$  minutes, there were no patients needed conversion to open surgery, there were 22,8% with TME and 77,2% with PME, all cases have R0 margin, Six patients (10,5%) patients with ileostomy. The mean duration of stay was  $8,88 \pm 2,08$  days. There were no intraoperative complications, the overall postoperative complication rate was 5,3% with 3,5% wound infection and 1,8% pneumonia, no major complications and postoperative mortality.

**Conclusion:** Laparoscopic anterior resection for colorectal cancer is safe and feasible with a low rate of complications while maintaining oncologic criteria.

**Keywords:** colorectal cancer, laparoscopic anterior resection.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, trên thế giới, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư thường gặp đứng thứ 3 sau ung thư vú và ung thư phổi, ước tính có khoảng 1 931 590 người mắc (10%) và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 2 sau ung thư phổi, ước tính có khoảng 935180 người tử vong (9,4%). Tại Việt Nam, theo Globocan 2020, UTĐTT là loại ung thư thường gặp đứng thứ 5 sau ung thư gan, phổi, vú và dạ dày, ước tính có khoảng 16 426 người mắc (9%). Tỷ lệ mắc UTĐTT ở Việt Nam là 14,1/100 000 dân và tỷ lệ tử vong là 7/100 000 dân. Trong đó, ung thư trực tràng có khoảng 9 399 người mắc

chiếm tỷ lệ 5,1% và có khoảng 4 758 người tử vong, chiếm tỷ lệ 3,9% [7].

Điều trị ung thư trực tràng kết hợp đa mô thức bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, ..., trong đó phẫu thuật đóng vai trò quan trọng. Phẫu thuật nội soi (PTNS) cắt trước được chỉ định đối với ung thư đại tràng Sigma, ung thư trực tràng cao và một số trường hợp ung thư trực tràng giữa. Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng đã triển khai PTNS điều trị ung thư đại trực tràng một cách thường quy. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Mô tả các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư đại tràng sigma và trực tràng cao.
2. Đánh giá kết quả sớm PTNS cắt trước điều trị ung thư đại trực tràng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân ung thư đại tràng sigma, chỗ nối sigma-trực tràng và trực tràng cao, giữa được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt trước tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

### 2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh trước mổ là ung thư
- Vị trí khối u ở đại tràng Sigma, trực tràng theo kết quả nội soi đại trực tràng.
- Bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt trước và có đầy đủ các thông tin trong hồ sơ bệnh án.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

### 2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật nội soi
- Bệnh nhân đã có di căn xa

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca.

**2.3. Chọn mẫu nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, lấy tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

**2.4. Phân tích và xử lý số liệu.**

- Số liệu được thu thập, xử lý và phân tích trên phần mềm SPSS 20.0.

- Dùng các phép thống kê tỉ lệ, tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn,

**2.5. Đạo đức nghiên cứu:**

- Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng và đã được sự đồng ý của lãnh đạo bệnh viện.

- Các thông tin trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân được thu thập chỉ nhằm mục đích nghiên cứu.

**2.6. Một số hình ảnh minh họa**



**Hình 1: Tư thế bệnh nhân**



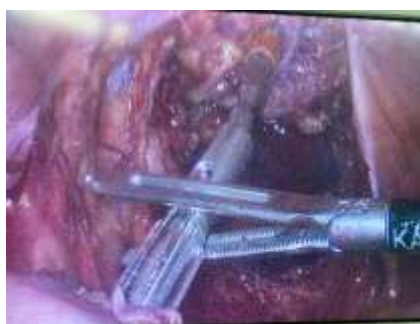
**Hình 2: Vị trí trocar**



**Hình 3: Toàn cảnh phẫu thuật**



**Hình 4: Đưa khối u ra ngoài**



**Hình 5: Thực hiện miệng nối ruột**



**Hình 5: Thực hiện miệng nối ruột**

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm của bệnh nhân**

**Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân**

| Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng |                    | N  | Tỉ lệ % |
|-----------------------------------|--------------------|----|---------|
| Tuổi trung bình                   | 62,18±10,41(41-86) |    |         |
| Giới tính                         | Nam                | 26 | 45,6    |
|                                   | Nữ                 | 31 | 54,1    |
| Bệnh kèm                          | Không có           | 38 | 66,7    |
|                                   | Tăng huyết áp      | 3  | 5,3     |



|                        |                      |    |      |
|------------------------|----------------------|----|------|
|                        | Đái tháo đường       | 6  | 10,5 |
|                        | Polyp đại trực tràng | 6  | 10,5 |
|                        | Ung thư khác         | 4  | 7    |
| <b>Triệu chứng</b>     | Đi cầu phân máu      | 19 | 33,3 |
|                        | Táo bón              | 12 | 21,1 |
|                        | Tiêu chảy            | 4  | 7    |
|                        | Đau bụng             | 18 | 31,6 |
| <b>Hóa xạ trước mổ</b> | Có                   | 6  | 10,5 |
|                        | Không                | 51 | 89,5 |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình là  $62,18 \pm 10,41$ , lớn nhất là 86 tuổi và nhỏ nhất là 41 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1/1,2. Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh kèm là 33,3% trong đó tăng huyết áp có 3 trường hợp (5,3%), đái tháo đường có 6 trường hợp (10,5%), polyp đại trực tràng có 6 trường hợp (10,5%) và có kèm ung thư khác là 4 trường hợp (7). Triệu chứng thường gặp nhất là đi cầu phân máu,

tiếp đến là đau bụng 18 trường hợp (31,6%), táo bón 12 trường hợp (21,1%), tiêu chảy 4 trường hợp (7%). Có 6 trường hợp được hóa xạ tiền phẫu (10,5%).

Nồng độ CEA trung bình trước mổ là 7,17 ng/ dl, trong đó có 19 bệnh nhân (33,3%) có nồng độ CEA tăng trên 5ng/dl.

### 3.2. Đặc điểm khối u

**Bảng 3.2. Đặc điểm khối u**

| <b>Đặc điểm khối u</b>        |                          | <b>N</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|-------------------------------|--------------------------|----------|----------------|
| <b>Vị trí u</b>               | Đại tràng Sigma          | 11       | 19,3           |
|                               | Trực tràng cao           | 46       | 80,7           |
| <b>Cách rìa hậu môn (cm)</b>  | 16,28 $\pm$ 6,43 (10-40) |          |                |
| <b>Kích thước khối u (cm)</b> | 5,15 $\pm$ 2,4 (1,1-11)  |          |                |
| <b>Dạng khối u</b>            | Thể sùi                  | 14       | 24,6           |
|                               | Thể loét                 | 7        | 12,3           |
|                               | Thể polyp                | 9        | 15,8           |
|                               | Thể loét sùi             | 27       | 47,4           |

**Nhận xét:** Khối u cách rìa hậu môn trung bình là 16,28 $\pm$ 6,43 cm. Kích thước khối u trung bình là 5,15 $\pm$ 2,4 cm (1,1cm -11cm). U ở dạng loét sùi chiếm phần lớn ( 27 trường hợp, chiếm 47,4%), tiếp theo là thể sùi (14 trường hợp, chiếm 24,6%), thể loét và polyp chiếm lần lượt 12,3% và 15,8%.

### 3.3. Kết quả phẫu thuật

**Bảng 3.3. Kết quả phẫu thuật**

| <b>Đặc điểm phẫu thuật</b>     |                             | <b>N</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|--------------------------------|-----------------------------|----------|----------------|
| <b>Thời gian phẫu thuật</b>    | 201,14 $\pm$ 53,51 (83-360) |          |                |
| <b>Chuyển mổ mở</b>            | Có                          | 0        | 0              |
|                                | Không                       | 41       | 100            |
| <b>Cắt mạc treo trực tràng</b> | Toàn bộ (TME)               | 13       | 22,8           |

|                               |                   |    |      |
|-------------------------------|-------------------|----|------|
|                               | Bán phần (PME)    | 44 | 77,2 |
| Rìa diện cắt                  | R0                | 57 | 100  |
|                               | R1                | 0  | 0    |
|                               | R2                | 0  | 0    |
| HMNT hồi tràng                | Có                | 6  | 10,5 |
|                               | Không             | 51 | 89,5 |
| Số lượng hạch nạo được (hạch) | 10,28±6,06 (0-31) |    |      |
| Thời gian hầu phẫu (ngày)     | 8,88±2,08 (7-21)  |    |      |

**Nhận xét:** Thời gian phẫu thuật trung bình là 201,14±53,51, ngắn nhất là 83 phút và dài nhất là 360 phút. Không có trường hợp nào phải chuyển mổ mở, tất cả đều đảm bảo rìa diện cắt không còn khối u (R0). Có 13 trường hợp được phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME), chiếm 22,8% và 44 trường hợp được phẫu thuật cắt bán phần

mạc treo trực tràng (PME), chiếm 77,2%. Có 6 trường hợp làm hậu môn nhân tạo hồi tràng, chiếm 10,5%. Số lượng hạch nạo được trung bình là 10,28±6,06 hạch, lớn nhất là 31 hạch và nhỏ nhất là 0 hạch. Thời gian nằm viện hậu phẫu trung bình là 8,88±2,08 ngày, dài nhất là 21 ngày và ngắn nhất là 7 ngày.

### 3.4. Đặc điểm bệnh học sau phẫu thuật

**Bảng 3.4. Đặc điểm bệnh học sau phẫu thuật**

| Đặc điểm bệnh học sau phẫu thuật  |                       | N  | Tỉ lệ% |
|-----------------------------------|-----------------------|----|--------|
| Giải phẫu bệnh sau mổ             | Ung thư biểu mô tuyến | 57 | 100    |
|                                   | Khác                  | 0  | 0      |
| Độ biệt hóa                       | Biệt hóa tốt          | 4  | 7,0    |
|                                   | Biệt hóa vừa          | 53 | 93     |
|                                   | Biệt hóa kém          | 0  | 0      |
| Giai đoạn u sau phẫu thuật(pT)    | T1                    | 4  | 7      |
|                                   | T2                    | 8  | 14     |
|                                   | T3                    | 25 | 43,9   |
|                                   | T4                    | 20 | 35,1   |
| Giai đoạn hạch sau phẫu thuật(pN) | N0                    | 35 | 61,4   |
|                                   | N1                    | 19 | 33,3   |
|                                   | N2                    | 3  | 5,3    |
| Giai đoạn bệnh sau mổ             | GD 1                  | 10 | 17,5   |
|                                   | GD 2                  | 25 | 43,9   |
|                                   | GD 3                  | 22 | 38,6   |

**Nhận xét:** Tất cả các trường hợp bệnh nhân đều có giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tuyến. Trong đó chiếm phần lớn là loại biệt hóa vừa (53 trường hợp, chiếm 93%) và biệt hóa tốt là 7,0%. Phần lớn khối u ở giai đoạn T3 và T4, với tỉ lệ lần lượt là 43,9% và 35,1%. Có 35 trường hợp chưa có

di căn hạch (61,4%) và 19 trường hợp là N1 (33,3%), 3 trường hợp N2 (5,3%). Giai đoạn sau mổ chủ yếu là giai đoạn II,III, với tỉ lệ giai đoạn bệnh I,II,III lần lượt là 17,5%, 43,9% và 38,6%.

### 3.5. Tai biến và biến chứng

**Bảng 3.5. Tai biến và biến chứng**

| <b>Tai biến và biến chứng</b> | <b>N</b>  | <b>Tỉ lệ %</b> |
|-------------------------------|-----------|----------------|
| Chảy máu                      | 0         | 0              |
| Nhiễm trùng vết mổ            | 2         | 3,5            |
| Xì miệng nổi                  | 0         | 0              |
| Tắc ruột sau mổ               | 0         | 0              |
| Viêm phổi                     | 1         | 1,8            |
| Tử vong sau mổ                | 0         | 0              |
| Không có biến chứng           | 54        | 94,7           |
| <b>Tổng</b>                   | <b>57</b> | <b>100</b>     |

**Nhận xét:** Tỉ lệ biến chứng chung là 5,3%, trong đó nhiễm trùng vết mổ có 2 trường hợp (3,5%) và viêm phổi 1 trường hợp (1,8%). Không có trường hợp nào xì miệng nổi, tắc ruột hay tử vong sau mổ.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là  $63,22 \pm 10,14$ , lớn nhất là 86 tuổi và nhỏ nhất là 41 tuổi, như vậy có thể thấy hầu hết ung thư đại trực tràng gặp ở tuổi trung niên, lớn tuổi. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Dũng và cộng sự cho thấy tuổi trung bình là 56,8 tuổi, lớn nhất là 81 tuổi và nhỏ nhất là 28 tuổi; có 43,5% nam và 56,5% nữ [1]. Nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy và cộng sự cho thấy độ tuổi trung bình là  $61,6 \pm 10,68$  [2]. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông và cộng sự cho thấy độ tuổi trung bình là  $60,3 \pm 11,5$  tuổi, lớn nhất là 75 tuổi, nhỏ nhất là 32 tuổi [3]. Nghiên cứu của tác giả Senthil Kumar Ganapathi và các cộng sự cho thấy tuổi trung bình là 58,3 tuổi, lớn nhất là 92 tuổi và nhỏ nhất là 28 tuổi [9].

Triệu chứng thường gặp nhất là đi cầu phân máu, 19 trường hợp (33,3%), tiếp đến là đau bụng 18 trường hợp (31,6%), táo bón 12 trường hợp (21,1%), tiêu chảy 4 trường hợp (7%). Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc

Thông và cộng sự cho thấy triệu chứng đi cầu phân máu là thường gặp nhất, chiếm 88,9% [3]. Nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy cũng cho thấy triệu chứng phân nhầy máu gặp ở 92,7% bệnh nhân ung thư trực tràng, triệu chứng đau bụng hạ vị gặp ở 50,9% [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân có bệnh kèm là 33,3% trong đó tăng huyết áp có 3 trường hợp (5,3%), đái tháo đường có 6 trường hợp (10,5%), polyp đại trực tràng có 6 trường hợp (10,5%) và có kèm ung thư khác là 4 trường hợp (7%). Trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy và cộng sự, tỉ lệ tăng huyết áp là 37,5%, đái tháo đường là 8,3%, COPD là 11,2%, bệnh tim mạch khác là 15,3% [2].

Về chỉ định điều trị tân bổ trợ, cụ thể là hóa xạ trị trước mổ cho bệnh nhân ung thư trực tràng còn nhiều quan điểm khác nhau. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy, hóa xạ trị trước mổ đối với ung thư trực tràng cao không làm thay đổi về kết quả lâu dài, thậm chí còn làm tăng biến chứng. Nghiên cứu của tác giả N.Tabchouri và cộng sự trên 127 bệnh nhân ung thư trực tràng cao, chia thành hai nhóm: có hóa xạ trị trước mổ và nhóm không có hóa xạ trị trước mổ. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm và tỉ lệ sống 5 năm không tái phát giữa hai nhóm. Trong khi đó, ở

nhóm được hóa xạ trị trước mổ thì tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật cao hơn [8]. Tại bệnh viện chúng tôi, hóa xạ trị trước mổ được chỉ định cho bệnh nhân ung thư trực tràng cao khi đánh giá trước mổ thấy khối u xâm lấn và có hạch di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp bệnh nhân được chỉ định hóa xạ trị trước mổ.

#### 4.2. Đặc điểm khối u

Trong số 57 bệnh nhân, có 11 bệnh nhân ung thư đại tràng Sigma (19,3%) và 46 bệnh nhân ung thư trực tràng cao (80,7%). Theo phân loại của Hiệp hội ung thư Châu Âu, ung thư trực tràng cao được xác định đối với khối u trực tràng cách rìa hậu môn từ 10cm-15cm [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khối u cách rìa hậu môn trung bình là  $16,28 \pm 6,43$  cm, kích thước khối u trung bình là  $5,15 \pm 2,4$  cm.

U ở dạng loét sùi chiếm phần lớn (27 trường hợp, chiếm 47,4%), tiếp theo là thể sùi (14 trường hợp, chiếm 24,6%), thể loét và polyp chiếm lần lượt 12,3% và 15,8%. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông, u ở dạng loét sùi chiếm tỉ lệ nhiều nhất (44,4%), tiếp đến là thể sùi (37,7%), thể nhiễm cứng chiếm 17,9% [3].

#### 4.3. Đặc điểm phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian phẫu thuật trung bình là  $201,14 \pm 53,51$ , ngắn nhất là 83 phút và dài nhất là 360 phút. Không có trường hợp nào phải chuyển mổ mở. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Dũng và cộng sự, thời gian phẫu thuật trung bình là  $145 \pm 50$  phút, chuyển mổ mở là 6,5% [1]. Nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy và cộng sự thời gian phẫu thuật trung bình là  $109,09 \pm 21,69$  phút [2]. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông có thời gian mổ trung bình là  $190 \pm 25$  phút, ngắn nhất là 120 phút và dài nhất là 270 phút [3].

Một số nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng, việc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng là không cần thiết, thay vào đó là cắt bán phần mạc treo trực tràng (Partial Mesorectal Excision-PME) và đảm bảo cách u 5cm. Đây là phương thức phẫu thuật cắt mạc treo đặc hiệu theo u (Tumor-Specific Mesorectal Excision, TSME) Điều này cũng đã được Hiệp hội Ung thư Châu Âu khuyến cáo [4]. Các nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt về kết quả ung thư học ở bệnh nhân ung thư trực tràng cao khi được phẫu thuật cắt bán phần và toàn bộ mạc treo trực tràng. Việc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng ở bệnh nhân ung thư trực tràng cao là không cần thiết, thậm chí còn làm tăng thêm các biến chứng cũng như ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [5], [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 13 trường hợp được phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME), chiếm 22,8% và 44 trường hợp được phẫu thuật cắt bán phần mạc treo trực tràng (PME), chiếm 77,2%. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông và cộng sự về kết quả phẫu thuật nội soi đối với ung thư trực tràng trên và giữa, có 40% cắt bán phần mạc treo trực tràng và 60% cắt toàn bộ mạc treo [3].

Đối với phẫu thuật ung thư nói chung và phẫu thuật ung thư đại trực tràng nói riêng, việc đảm bảo rìa diện cắt âm tính (R0) rất quan trọng trong việc ngăn ngừa tái phát và di căn. Chính vì vậy đây cũng là tiêu chuẩn quan trọng để đánh giá thành công của phẫu thuật cũng như tiên lượng cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các trường hợp phẫu thuật đều đảm bảo rìa diện cắt âm tính. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Dũng, Trịnh Lê Huy và Trần Ngọc Thông đều cho kết quả tương tự [1], [2], [3].

Hậu môn nhân tạo hồi tràng trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 6 trường hợp, chiếm 10,5%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông và cộng sự là 9,4% [3]. Chúng tôi chỉ định làm hậu môn nhân tạo đối với những trường hợp có hóa xạ tiền phẫu, cắt toàn bộ mạc treo trực tràng. Vai trò hậu môn nhân tạo hồi tràng trong việc làm giảm tỉ lệ xì rò miệng nổi vẫn đang còn nhiều tranh cãi, tuy nhiên các nghiên cứu đều thống nhất rằng việc làm hậu môn nhân tạo có ý nghĩa làm giảm mức độ trầm trọng khi biến chứng xì miệng nổi xảy ra. Tuy nhiên, hậu môn nhân tạo hồi tràng cũng gây ra một số biến chứng như viêm loét quanh vị trí làm hậu môn nhân tạo, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Hơn nữa, bệnh nhân sẽ phải chịu thêm một cuộc phẫu thuật để đóng hậu môn nhân tạo, phục hồi lưu thông ruột. Chúng tôi thường thực hiện đóng hậu môn nhân tạo cho bệnh nhân sau phẫu thuật cắt u khoảng từ 3-4 tuần.

Việc nạo hạch được chúng tôi tiến hành thường quy, trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch nạo được trung bình là  $10,28 \pm 6,06$  hạch, lớn nhất là 31 hạch. Trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy, số lượng hạch nạo được trung bình là  $8,60 \pm 3,15$  hạch [2].

Thời gian nằm viện hậu phẫu trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là  $8,88 \pm 2,08$  ngày, dài nhất là 21 ngày và ngắn nhất là 7 ngày. Trường hợp nằm viện dài ngày là do bệnh nhân bị nhiễm trùng vết mổ, phải kéo dài thời gian dùng kháng sinh. Thời gian nằm viện trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy là  $8,91 \pm 2,26$  ngày [2], của tác giả Trần Ngọc Thông là  $8,0 \pm 1,5$  ngày [3].

#### 4.4. Đặc điểm bệnh học sau phẫu thuật

Tất cả các trường hợp bệnh nhân đều có giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tuyến, trong đó chiếm phần lớn là loại biệt hóa vừa (53 trường hợp, chiếm 93%) và biệt hóa tốt là 4 trường hợp (7 %). Nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy cho thấy chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến (94,6%) và độ biệt hóa vừa (56,5%) [2]. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông và cộng sự cho thấy tất cả trường hợp đều là ung thư biểu mô tuyến và 60% là loại biệt hóa vừa [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn khối u ở giai đoạn T3 và T4, với tỉ lệ lần lượt là 43,9% và 35,1%. Có 35 trường hợp chưa có di căn hạch (61,4%) và 19 trường hợp là N1 (33,3%), 3 trường hợp N2 (5,3%). Giai đoạn sau mổ chủ yếu là giai đoạn II,III, với tỉ lệ giai đoạn bệnh I,II,III lần lượt là 17,5%, 43,9% và 38,6%. Nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy và cộng sự cho thấy u chủ yếu ở giai đoạn T2 và T3 với tỉ lệ lần lượt là 38,7% và 37,5%; có 76,4% không di căn hạch, có 19,4% di căn hạch N1 và 4,2% di căn hạch N2; giai đoạn bệnh sau mổ I,II,III lần lượt là 44,4%, 30,6%, 23,6% [2]. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông và cộng sự cho thấy u ở giai đoạn T2,T3 lần lượt là 17,8% và 82,2%; di căn hạch N0,N1,N2 lần lượt là 33,3%, 51,1% và 25,6% [3].

#### 4.5. Tai biến và biến chứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào xảy ra tai biến trong mổ, chỉ gặp một số biến chứng sau mổ. Tỷ lệ biến chứng chung là 5,3%, trong đó nhiễm trùng vết mổ có 2 trường hợp (3,5%) và viêm phổi 1 trường hợp (1,8%). Không có trường hợp nào xì miệng nổi, tắc ruột hay tử vong sau mổ. Cả hai trường hợp nhiễm trùng vết mổ đều được điều trị nội khoa ổn định trước khi xuất viện, thời gian nằm viện ở hai trường hợp này đều kéo dài hơn so với các bệnh

nhân khác. Trường hợp viêm phổi trong thời gian hậu phẫu gặp ở bệnh nhân lớn tuổi nhất (86 tuổi), trường hợp này chúng tôi cũng điều trị nội khoa ổn định trước khi xuất viện. Trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy, tỉ lệ rò miệng nối là 1,8%, nhiễm trùng vết mổ là 5,5% và tắc ruột sau mổ là 1,8% [2]. Nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Thông và cộng sự cho kết quả tỉ lệ xì miệng nối là 6,7%, nhiễm trùng vết mổ là 2,2%, tắc ruột sau mổ, tử vong sau mổ là 0% [3].

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 57 trường hợp bệnh nhân ung thư đại tràng sigma và trực tràng cao được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt trước, chúng tôi nhận thấy đây là phẫu thuật có tính khả thi cao, tỉ lệ chuyển mổ mở là 0%, tỉ lệ biến chứng chung là 5,3%, trong đó không có biến chứng lớn hoặc tử vong sau mổ. Thời gian nằm viện sau mổ ngắn, trung bình là 8,8 ngày.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Dũng và các cộng sự**, "Đánh giá kết quả sớm của phương pháp phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng", Tạp chí y học thực hành (2014) số 2/2014, tr 35-38
2. **Trịnh Lê Huy và Hoàng Mạnh Tài**, "Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư trực tràng trung bình tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội", Tạp chí Y học Việt Nam ((2021) 505, tr. 37-40.
3. **Trần Ngọc Thông và các cộng sự**, "Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt trực tràng trước thấp trong điều trị ung thư trực tràng trên và giữa", Tạp chí Y Dược học -Trường Đại Học Y Dược Huế (2017), tr. 182-189.
4. **R. Glynne-Jones và các cộng sự.**, "Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Annals of Oncology (2017). 28, tr. iv22-iv40.
5. **K. Y. Lee**, "Factors Influencing Oncologic Outcomes after Tumor-specific Mesorectal Excision for Rectal Cancer", J Korean Soc Coloproctol (2012). 28(2), tr. 71-2.
6. **F. Lopez-Kostner và các cộng sự**, "Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum", Surgery (1998). 124(4), tr. 612-7; discussion 617-8.
7. **Hyuna Sung và các cộng sự.**, "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), tr. 209-249.
8. **N. Tabchouri và các cộng sự**, "Neoadjuvant Treatment in Upper Rectal Cancer Does Not Improve Oncologic Outcomes But Increases Postoperative Morbidity", Anticancer Res (2020). 40(6), tr. 3579-3587.
9. **Senthil Kumar Ganapathi và các cộng sự**, "Laparoscopic anterior resection: Analysis of technique over 1000 cases" J Minim Access Surg.(2021) Jul-Sep; 17(3): pp 356–362.

## GASTRINOMA NGUYÊN PHÁT TẠI GAN: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG HIẾM GẶP VÀ ĐIỂM LẠI Y VẤN

Nguyễn Thanh Hùng<sup>1</sup>, Trần Hồng Phúc<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

U thần kinh nội tiết nguyên phát tại gan cực kỳ hiếm gặp với chưa đến 200 trường hợp được ghi nhận trong y văn. Loại u này rất khó phân biệt với các khối u gan khác như ung thư tế bào gan nguyên phát hay ung thư đường mật nếu chỉ dựa trên hình ảnh học. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ 65 tuổi đến khám với triệu chứng của viêm loét dạ dày tá tràng không đáp ứng với điều trị nội khoa từ 2 năm nay, bệnh nhân được chẩn đoán trước mổ u gastrinoma nguyên phát tại gan gây viêm loét dạ dày tá tràng và điều trị thành công với phẫu thuật nội soi cắt thùy gan trái. Giải phẫu bệnh sau mổ cho thấy đây là khối u thần kinh nội tiết grade 1. Tái khám đánh giá sau 9 tháng, bệnh nhân đã hết các triệu chứng của viêm loét dạ dày tá tràng, nội soi dạ dày không còn ổ loét và nồng độ gastrin máu về mức bình thường. Ca lâm sàng này cho thấy chẩn đoán u thần kinh nội tiết nguyên phát tại gan thực sự là một thách thức, cần thiết phải chẩn đoán phân biệt với các khối u gan khác cũng như u thần kinh nội tiết từ cơ quan khác di căn đến gan.

**Từ khóa:** u gan, gastrinoma, Zollinger-Ellison

### SUMMARY

#### PRIMARY HEPATIC GASTRINOMA: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Primary hepatic neuroendocrine tumors (PHNETs) are extremely rare with less than 200 cases were reported in the literature. This type of tumor is so difficult to distinguish from other liver lesions, such as hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma if only based on imaging findings. We report a case of a 65-year-old female patient was referred for evaluation of refractory peptic ulcers after 2 years of medical treatment, this patient was definitely diagnosed preoperatively: primary hepatic gastrinoma and successfully treated by laparoscopic left lateral sectionectomy. Histopathological and immunohistochemical examination revealed grade 1 neuroendocrine tumor. On 9-month follow up examination, this patient had no complaints on symptoms of peptic ulcers anymore, gastroduodenoscopy showed no ulcers and gastrin blood level was normal. This case shows that the diagnosis of PHNET is truly a medical challenge, requiring differentiation of PHNETs from other liver tumors as well as metastatic lesions from occult primary neuroendocrine tumor.

**Keywords:** hepatic tumor, gastrinoma, Zollinger-Ellison.

<sup>1</sup>Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Hồng Phúc

SĐT: 0796654997

Email: naoeyosuke2012@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/02/2023

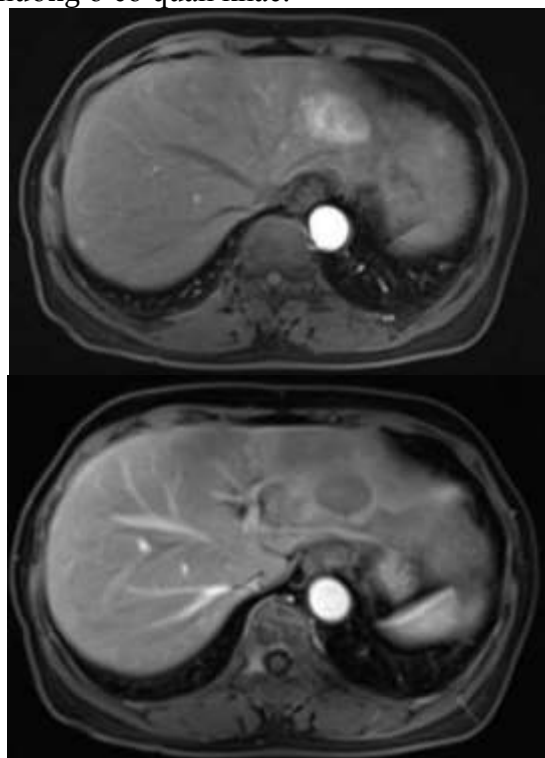
Ngày phản biện khoa học: 19/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

## I. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân Lê Thị N. 65 tuổi, tiền sử viêm loét dạ dày nhiều năm nay, đã điều trị nhiều đợt bằng các thuốc kháng tiết, băng niêm mạc,... nhưng các triệu chứng của viêm loét dạ dày như đau thượng vị, ợ hơi, đầy bụng,... chỉ giảm tạm thời rồi tái phát chứ không dứt hẳn. Tháng 3/2022, bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, khám lâm sàng không ghi nhận triệu chứng nào đặc biệt ngoài các cơn đau thượng vị liên quan đến bữa ăn, ợ hơi, đầy bụng... Bệnh nhân có vết mổ cũ đường Pfannenstiel cắt tử cung do u xơ tử cung cách 20 năm. Nội soi dạ dày ghi nhận tổn thương loét nông dạ dày đa ổ, kết quả sinh thiết tổn thương dạ dày ghi nhận các tổn thương viêm mạn tính, không thấy tế bào ác tính. Siêu âm bụng ghi nhận tổn thương giảm âm thùy gan trái kích thước 3 cm. CTscan: hạ phân thùy II-III có tổn thương 32x28 mm, ngấm thuốc mạnh đồng nhất thì động mạch, thải thuốc nhanh thì tĩnh mạch. Hình ảnh CTscan phù hợp với khối u ung thư tế bào gan nguyên phát. Tuy nhiên, bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý gan mạn tính, các kết quả CEA, AFP, CA 19-9, HbsAg, anti HCV đều âm tính, các xét nghiệm huyết học, sinh hóa Ure, Creatinine, AST, ALT, GGT, Bilirubin trong giới hạn bình thường. Do đó bệnh nhân được chỉ định sinh thiết tổn thương thùy gan trái dưới hướng dẫn siêu âm. Kết quả giải phẫu bệnh tổn thương u gan: u thần kinh nội tiết grade 1. Các kết quả trên hướng đến đây là một trường hợp mắc phải hội chứng Zollinger Ellison gây ra do khối u gan tiết gastrin (gastrinoma). Bệnh nhân được làm các xét nghiệm tầm soát diện rộng: CTscan sọ não, lồng ngực, MRI đầu mặt cổ, nội soi khí phế quản, nội soi đại trực tràng... đều không ghi nhận bất thường. Nội soi dạ dày tá tràng được chỉ định lần 2 để sinh thiết lại tổn thương và chắc chắn không bỏ sót tổn thương khác (vì 95% u gastrinoma nằm ở

tam giác gastrin giới hạn bởi đầu tụy - ống cổ túi mật - D3 tá tràng). Kết quả xét nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói: 456 pg/mL (bình thường < 115 pg/mL). Kết quả chụp PET/CT toàn thân với 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) ghi nhận tổn thương thùy gan trái kém hấp thu 18F-FDG, tổn thương tăng hấp thu FDG ở dạ dày phù hợp tổn thương viêm, không ghi nhận các tổn thương bắt FDG bất thường ở cơ quan khác.



**Hình 1. MRI cho thấy khối u lớn thùy gan trái tăng bắt thuốc thì động mạch, thải thuốc thì muộn**



**Hình 2. Nội soi cho thấy các ổ loét nông dạ dày**



Bệnh nhân được chẩn đoán: u thần kinh nội tiết nguyên phát thùy gan trái khả năng gastrinoma. Biến chứng: viêm loét dạ dày

Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật nội soi cắt thùy gan trái. Diễn tiến hậu phẫu ổn định, bệnh nhân có thể ngồi dậy, đi lại nhẹ nhàng 1 ngày sau mổ. Và cho ra viện sau 5 ngày.

Kết quả giải phẫu bệnh kết hợp hóa mô miễn dịch khối u gan thùy trái: mô u hiện diện các đám tế bào kích thước nhỏ đến trung bình, xếp thành đám hoặc dây, bên cạnh là mô gan lành tính. CK (+), Synaptophysin (+), Chromogranin (+), Ki 67 (+) 2%. Kết luận: u thần kinh nội tiết grade 1.



**Hình 3. Khối u mặt hoành thùy gan trái quan sát được trong phẫu thuật**



**Hình 4. Bệnh phẩm sau mổ**



**Hình 5. Các lỗ trocar và đường mổ bụng theo vết mổ cũ để lấy bệnh phẩm**

Tái khám sau 6 tháng: hiện tại bệnh nhân đã giảm rõ rệt các cơn đau thượng vị và ợ hơi, ợ chua; không cần phải dùng thuốc kháng tiết. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, chức năng gan trong giới hạn bình thường, nồng độ gastrin huyết thanh lúc đối chiếu giảm còn 48.6 pg/mL (trước mổ 456 pg/mL). Nội soi dạ dày hiện tại các ổ loét nông đã liền sẹo, CTscan bụng không ghi nhận tổn thương hay ổ tụ dịch bất thường sau mổ.



**Hình 7. Hình ảnh CTscan 6 tháng sau mổ**

## II. BÀN LUẬN

U thần kinh nội tiết (neuroendocrine tumor – NET) là các khối u ác tính nguyên phát bắt nguồn từ các tế bào thần kinh nội tiết có ở khắp nơi trên cơ thể. Phần lớn các NET xuất hiện ở ống tiêu hóa tiếp đến là hệ

hồ hấp và tuyến ức [1]. NET có thể được chia làm 2 loại NET chức năng (nếu gây ra hội chứng tăng tiết hormone trên lâm sàng) và NET không chức năng. U thần kinh nội tiết gan nguyên phát (primary hepatic neuroendocrine tumor – PHNET) là cực kỳ hiếm gặp. Trường hợp PHNET đầu tiên được báo cáo bởi Edmondson năm 1958, và cho đến nay có chưa đến 200 ca PHNET được ghi nhận trong y văn thế giới [2]. Năm 2010 và 2019, WHO đưa ra phân độ mô học cho NET nói chung cũng như GI-PNET (u thần kinh nội tiết ống tiêu hóa và tụy) dựa trên độ biệt hóa tế bào, chỉ số phân bào (mitotic rate) và Ki 67 nhưng lại không đề cập đến PHNET. Nhìn chung NET được phân thành NET grade 1, NET grade 2, NET grade 3 và NEC (carcinoma). Cavalcanti nhận thấy grade càng cao, mức độ ác tính càng cao và thời gian sống thêm càng ngắn [3]. Ở bệnh nhân của chúng tôi, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ phù hợp với NET grade 1 theo phân loại WHO 2019 dành cho GI-PNET.

Chẩn đoán PHNET là một chẩn đoán khó, chủ yếu dựa vào hình ảnh học, bệnh lý gan sẵn có, sinh thiết tổn thương và loại trừ các NET nguyên phát ngoài gan. U thần kinh nội tiết đa số là các khối u giàu mạch máu (hypervascularized), một số báo cáo cho thấy trên CTscan hay MRI, u thần kinh nội tiết gan có thể nhầm với HCC hay CCC (cholangiocellular carcinoma) [4]. Trên bệnh nhân này, hình ảnh CTscan rất gợi ý HCC: bắt thuốc mạnh thì động mạch và có dấu hiệu “wash out”, nhưng bệnh nhân không có nền bệnh lý gan mạn tính (HBV, HCV đều âm tính; bệnh nhân không lạm dụng rượu), AFP

âm tính do đó chúng tôi quyết định sinh thiết tổn thương u gan và kết quả giải phẫu bệnh là NET grade 1. Câu hỏi đặt ra tổn thương này là nguyên phát hay thứ phát từ một NET ở vị trí khác.

Ở bệnh nhân này chúng tôi đã xạ hình toàn thân PET/CT với 18-FDG, MRI đầu mặt cổ, CTscan ngực, bụng, sọ não, nội soi đại trực tràng, khí phế quản, nội soi dạ dày tá tràng (2 lần),...nhưng không ghi nhận tổn thương nào nghi ngờ NET ngoài gan (chúng tôi không được trang bị siêu âm nội soi). Mặc dù PET/CT với octreotide (octreoscan) mới là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được khuyến cáo đối với các khối u NET do độ nhạy rất cao (85-90%) [5], nhưng do điều kiện không được trang bị hóa chất này, chúng tôi lựa chọn PET/CT với 18-FDG là một phương án thay thế. Do đó, sau khi loại trừ khả năng tồn tại các NET ngoài gan, có thể khẳng định trường hợp này là u thần kinh nội tiết nguyên phát tại gan.

Chẩn đoán hội chứng Zollinger Ellison khi nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói  $> 1000$  pg/mL và pH dạ dày  $< 2$ . Tuy nhiên khoảng 2/3 bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger Ellison có nồng độ gastrin nằm trong khoảng 400-1000 pg/mL và cần thiết phải có test kích thích tiết Secretin để xác định chẩn đoán. Do thiếu phương tiện và không có các xét nghiệm này chúng tôi chưa thể chẩn đoán xác định hội chứng Zollinger Ellison ở bệnh nhân này, tuy nhiên chẩn đoán gastrinoma là có cơ sở vì các tổn thương loét dạ dày kháng trị với thuốc kháng tiết nhiều năm trên bệnh nhân có nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói cao (456 pg/mL), sau khi loại bỏ khối u gan,

nồng độ gastrin máu giảm rất nhiều về giá trị bình thường (48.6 pg/mL), đồng thời triệu chứng liên quan đến viêm loét dạ dày cải thiện rõ rệt.

Nhìn chung, PHNET thường là các khối u không chức năng, tiến triển rất chậm và chỉ biểu hiện triệu chứng lâm sàng rõ sau nhiều năm. Triệu chứng có thể gặp như: đau hạ sườn phải, vàng da, sờ được khối u vùng bụng bên phải,... Do đó các PHNET thường được phát hiện tình cờ [6]. Chỉ khoảng 6.8% bệnh nhân PHNET có biểu hiện hội chứng carcinoid: các cơn đỏ bừng, đau bụng, vã mồ hôi, tiêu chảy...khác với các NET ngoài gan di căn gan thường gây ra hội chứng carcinoid rất thường xuyên [7]. Bệnh nhân của chúng tôi là một trường hợp PHNET chức năng loại gastrinoma gây ra các triệu chứng viêm loét dạ dày, đây là 1 trường hợp cực kỳ hiếm gặp do đến 95% u gastrinoma nằm trong vùng tam giác gastrin (giới hạn bởi ống cổ túi mật, đầu tụy và D3 tá tràng).

PHNET có thể xuất hiện dưới dạng một u duy nhất (76,6%) hoặc đa u 23,4% [8]. Tác giả Baek SH. nhận thấy tính chất bắt thuốc trên CTscan, MRI cũng như octreoscan là như nhau giữa PHNET và tổn thương di căn gan do NET [9]. Trong khi đó, Song JE cho rằng, phân biệt giữa PHNET và tổn thương di căn gan do NET trên mô bệnh học là rất khó [4].

Chromogranin A (CgA) và 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) được xem như các marker ung thư của các khối u NET nói chung. Đa phần các PHNET là u không chức năng, do đó vai trò của 5-HIAA

có thể hạn chế, ngược lại CgA với độ nhạy 87-100%, độ đặc hiệu 84-95% rất hữu ích trong chẩn đoán và theo dõi điều trị PHNET [10]. Rất tiếc chúng tôi không có trang thiết bị để thực hiện các xét nghiệm này trên bệnh nhân.

Đến nay, vẫn chưa có guidelines điều trị PHNET, tuy nhiên phẫu thuật vẫn được xem là phương pháp điều trị triệt để duy nhất. Tùy theo vị trí, kích thước khối u, chức năng gan và tình trạng bệnh nhân chúng ta có thể lựa chọn các phương pháp phẫu thuật khác nhau: cắt gan theo giải phẫu, khoét u,...Knox CD báo cáo tỷ lệ mổ được đối với PHNET là 70% và tỷ lệ sống sau 5 năm lên đến 78%, cho thấy đây là một phương pháp điều trị rất hiệu quả [11]. Đối với các bệnh nhân PHNET không thể điều trị phẫu thuật, các phương pháp khác như hủy u tại chỗ (RFA hoặc MWA), TACE, liệu pháp octreotide, hóa trị toàn thân với 5 FU hay thậm chí ghép gan...có thể được xem xét lựa chọn, tuy nhiên hiệu quả của các phương pháp này vẫn chưa rõ ràng và cần được kiểm chứng trong các nghiên cứu lớn hơn.

### III. KẾT LUẬN

U thần kinh nội tiết nguyên phát tại gan là rất hiếm gặp, u gastrinoma gây viêm loét dạ dày lại càng hiếm. Ca lâm sàng trên đây cho thấy việc chẩn đoán PHNET là hết sức khó khăn và đòi hỏi nhiều phương tiện xét nghiệm, hình ảnh học hiện đại, đắt tiền. Sinh thiết gan nên được thực hiện ở những bệnh nhân có khối u gan với tính chất bắt thuốc điển hình của HCC nhưng không có nền bệnh lý gan mạn tính, AFP bình thường.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al.** WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010
2. **Balta Z, Sauerbruch T, Hirner A, et al.** Primary neuroendocrine carcinoma of the liver. From carcinoid tumor to small-cell hepatic carcinoma: case reports and review of the literature. *Pathologie* 2008;29:53–60
3. **Cavalcanti, Marcela S., Gönen, Mithat, and Klimstra, David S. (2016),** "The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations and proposals for modifications", *International journal of endocrine oncology*. 3(3), pp. 203-219
4. **Song JE, Kim BS, Lee CH.** Primary hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2016;4(8):243-247
5. **Kwekkeboom DJ,** Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* 2002;32:84–91
6. **Jia C, Zhang Y, Xu J, Sun K.** Experience in primary hepatic neuroendocrine tumor. *Turk J Gastroenterol*.2012;23:546–551
7. **Quartey B.** Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: What Do We Know Now? *World J Oncol*. 2011;2:209–216
8. **Lin CW, Lai CH, Hsu CC, et al.** Primary hepatic carcinoid tumor: a case report and review of the literature. *Cases J*. 2009;2(1):90. Published 2009 Jan 27
9. **Baek SH, Yoon JH, Kim KW.** Primary hepatic neuroendocrine tumor: gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging. *Acta Radiol Short Rep*. 2013;2:2047981613482897
10. **Yalav O, Ulku A, Akcam TA, et al.** Primary hepatic neuroendocrine tumor: five cases with different preoperative diagnoses. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:272–8
11. **Knox CD, Anderson CD, Lamps LW, Adkins RB, Pinson CW.** Long-term survival after resection for primary hepatic carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1171–1175.

## GIÁ TRỊ CỦA AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II TRONG TIÊN LƯỢNG TÁI PHÁT SAU CẮT GAN DO UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Võ Duy Thuần<sup>1</sup>, Nguyễn Đình Song Huy<sup>2</sup>, Vương Thừa Đức<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Việc tiên lượng tái phát sau mổ cắt gan đối với ung thư biểu mô tế bào gan UTBMTBG vẫn còn là một điều khó khăn. Gần đây, việc phối hợp hình ảnh học (CT, MRI) với các chất chỉ điểm như tỷ lệ AFP-L<sub>3</sub> (AFP-L<sub>3</sub>% - đồng dạng của AFP) và PIVKA-II đã cho thấy nhiều ích lợi. Vì vậy, nghiên cứu nhằm xác định giá trị của chúng trong tiên lượng sau mổ cắt gan.

**Phương pháp nghiên cứu:** Đoàn hệ tiền cứu trên 104 BN được cắt gan và theo dõi tới 2 năm. Chất chỉ điểm ung thư được thử trong vòng 2 tuần trước mổ và sau mổ 1 tháng. Xác định tái phát dựa trên CT, MRI hoặc sinh thiết. Số liệu thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0 và phân tích qua biểu đồ ROC, Kaplan-Meier và Log-rank test. Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

### Kết quả:

- Giá trị ngưỡng AFP-L<sub>3</sub>% trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 13,6%, (độ nhạy: 59,26 %, độ đặc hiệu: 70%, AUC= 0,636,  $p=0,017$ ).

- Giá trị ngưỡng PIVKA-II trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 903 mAU/ml,

(độ nhạy: 79,6 %, độ đặc hiệu: 62%, AUC=0,703,  $p=0,000355$ ).

- AFP-L<sub>3</sub>% và PIVKA-II trước mổ vượt trên ngưỡng có liên quan xấu đến tiên lượng tái phát và sống còn sau mổ ( $p < 0,005$ ).

- Phối hợp AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II và AFP: càng có nhiều chất chỉ điểm khối u cao vượt ngưỡng thì tiên lượng càng kém. Nhóm có 3 chất chỉ điểm khối u dương tính có tiên lượng kém nhất, nhóm có cả 3 chất đều âm tính có tiên lượng tốt nhất.

**Kết luận:** Ngưỡng tham chiếu của AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn sau mổ cắt gan do UTBMTBG là: 13,6% và 903 mAU/mL.

**Từ khóa:** AFP-L<sub>3</sub>, PIVKA-II, Tái phát và sống còn sau mổ cắt gan do UTBMTBG

### SUMMARY

#### VALUES OF AFP-L<sub>3</sub>% AND PIVKA-II IN RECURRENCE PROGNOSIS AFTER LIVER RESECTION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

**Purpose:** The prognosis of recurrence after hepatectomy in HCC is still difficult. The association between image studies (CT, MRI) with AFP-L<sub>3</sub> and PIVKA-II is now proved of interest. This study is to determine the values of these 2 new tumor markers in predicting the recurrence risk of HCC after liver resection.

**Methods:** Prospective cohort study in 104 HCC patients who were operated and followed up to deaths or 2 years. The tumor markers were preoperatively measured and the recurrences

<sup>1</sup>Khoa U gan, Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Trưởng khoa U gan, Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>3</sup>Giảng viên Bộ môn Ngoại, Đại học Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Duy Thuần

SĐT: 0913760398

Email: voduythuan78@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/12/2022

Ngày phản biện khoa học: 20/02/2023

Ngày duyệt bài: 30/03/2023

were diagnosed by CT, MRI or biopsy. Data were estimated by SPSS 20.0 and analyzed with Receiver operating characteristic (ROC) curves to determine the predictive value of tumor markers, and Kaplan-Meier survival curves and Log-rank test to find the relationships between DFS and OS and level of tumor markers ( $p$  value  $<0.05$  is statistically significant)

**Results:** The values of tumor markers in recurrence and survival prognosis were:

- Preoperative threshold of AFP-L<sub>3</sub>% was 13.6%, (sensitivity: 59.26 %, specificity: 70%, AUC= 0.636,  $p=0.017$ ).

- Preoperative threshold of PIVKA-II was 903 mAU/ml, (sensitivity: 79.6 %, specificity: 62%, AUC=0.703,  $p=0.000355$ ).

- High Levels of preoperative AFP-L<sub>3</sub>% and PIVKA-II were significantly related with recurrence and survival after operation ( $p<0.005$ ).

- Association between 3 tumor markers (AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II and AFP): patients who had the more numbers of preoperative tumor markers higher than valuable thresholds the worse their prognoses were.

**Conclusions:** Valuable thresholds of preoperative AFP-L<sub>3</sub>% and PIVKA-II in recurrence and survival prognosis were 13.6% and 903 mAU/ml.

**Keywords:** AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II, recurrence and survival after hepatectomy for HCC.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTBMTBG là một trong những ung thư có dự hậu xấu với tỷ lệ sống còn toàn bộ và tái phát 5 năm sau phẫu thuật cắt gan lần lượt là 30%-50% và 70%-85%<sup>(1)</sup>. Mặc dù việc chẩn đoán và điều trị UTBMTBG đã đạt nhiều tiến bộ, nhưng vẫn còn khó khăn trong theo dõi tiến triển và tiên lượng bệnh. Vì

vậy, việc phát hiện sớm các trường hợp có nguy cơ tái phát cao sau phẫu thuật cắt gan, để có hướng điều trị sớm và nhờ đó cải thiện tiên lượng sau phẫu thuật do UTBMTBG là một vấn đề cần thiết.

AFP là một chất chỉ điểm khối u đã từng được sử dụng từ lâu. Tuy nhiên, độ nhạy trong chẩn đoán và theo dõi tái phát của AFP không cao, với 40% âm tính giả và dễ bị dương tính giả ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan<sup>(2)</sup>. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy các chất như AFP-L<sub>3</sub> (một đồng dạng của AFP) cùng với PIVKA-II có vai trò tích cực hơn trong theo dõi và chẩn đoán tái phát bệnh sau phẫu thuật<sup>(3,4,5,6)</sup>. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này là nhằm vào việc xác định giá trị của AFP-L<sub>3</sub>% và PIVKA-II trong tiên lượng tái phát và sống còn sau phẫu thuật cắt gan do UTBMTBG.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

BN UTBMTBG (được xác định bằng giải phẫu bệnh sau phẫu thuật cắt gan) không phân biệt tuổi, giới, không uống Vitamin K hoặc điều trị thuốc kháng Vitamin K, chưa được áp dụng các phương pháp điều trị nào trước đó, được thử AFP-L<sub>3</sub>% và PIVKA II trong vòng 2 tuần trước khi mổ.

BN không có di căn ngoài gan, được phẫu thuật cắt gan tại khoa U gan, bệnh viện Chợ Rẫy, TPHCM. Khi mổ không bị vỡ u, không sót u, diện cắt cách u từ 0,5-1cm và không có tái phát hoặc sót u gan thấy được trên phim chụp CT scan hoặc MRI khi tái khám 01 tháng sau mổ và được theo dõi mỗi

3 tháng cho tới khi tử vong hoặc tới 24 tháng sau phẫu thuật.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu đoàn hệ không nhóm chứng. Cỡ mẫu được tính là 29 (theo HR của PIVKA-II=2.877(Wang BL)<sup>(7)</sup>) hoặc 63,52 (theo HR của AFP-L3%= 2,02 (Cheng Jiwen)<sup>(3)</sup>). Tất cả các kiểm định được xem là có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p \leq 0,05$ .

## 2.3. Ghi nhận và xử lý kết quả

- Tiêu chuẩn tái phát: Dựa vào hình ảnh học (CT scan, MRI, xạ hình xương và/hoặc PET CT) hoặc giải phẫu bệnh nếu BN được phẫu thuật lần 2 hay sinh thiết gan.

- Phân tích thống kê với phần mềm SPSS 20.0. Tính độ nhạy, độ đặc hiệu tương ứng với các điểm cắt của AFP, AFP-L3%, PIVKA-II. Biểu đồ ROC để xác định ngưỡng giá trị AFP, AFPL3%, PIVKA-II trước mổ với tái phát hay tử vong.

- Biểu đồ Kaplan-Meier và phép kiểm Log-rank để so sánh tỷ lệ sống còn và thời gian sống không bệnh của BN điều trị bằng phẫu thuật giữa các nhóm.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/2017 đến 12/2017, có 104 bệnh nhân UTBMTBG được điều trị cắt gan và theo dõi tại khoa u gan, BV Chợ Rẫy, TPHCM.

### 3.1. Thời gian và vị trí tái phát

Trong 104 BN được theo dõi trong thời gian 3,9-34,97 tháng, trung bình là 27,2

tháng, trung vị là 28,9 tháng, chúng tôi ghi nhận:

- Có 26/104 ca tử vong (25%) do UTBMTBG.

- Có 54/104 bị tái phát (51,9%) gồm có: 36 BN (34,6%) tái phát trong năm đầu và 18 BN (17,3%) tái phát trong năm thứ 2 sau mổ. Có 42/54 BN tái phát tại gan, 3/54 trong gan + ngoài gan và 9/54 BN chỉ tái phát ngoài gan.

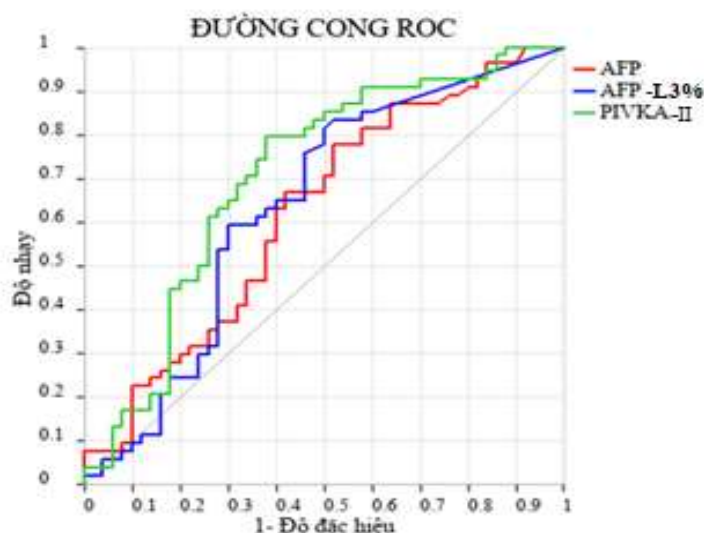
- Thời gian sống còn không bệnh trung bình=20,2 tháng (2,53-34,93), trung vị=25,6 tháng. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình=27,25 tháng (3,9-34,97), trung vị=28,9 tháng.

### 3.2. Ngưỡng AFP, AFP-L3%, PIVKA-II (trước mổ) trong tiên lượng tái phát

- Điểm cắt tối ưu để dự đoán tái phát của AFP là **21,4ng/ml**, có độ nhạy là 66,67%, độ đặc hiệu là 58%, giá trị tiên đoán (+) là 62,5%, diện tích dưới đường cong (AUC) là **0,625** với  $p=0,034$  và 95% KTC là 0,512-0,729.

- Điểm cắt tối ưu để dự đoán tái phát của AFP-L3% là **13,6%**, có độ nhạy là 59,26 %, độ đặc hiệu là 70%, giá trị tiên đoán (+) là 64,2%, diện tích dưới đường cong (AUC) là **0,636** với  $p=0,017$ , 95% KTC= 0,526-0,746.

- Điểm cắt tối ưu để dự đoán tái phát của PIVKA-II là **903 mAU/ml**, có độ nhạy là 79,6%, độ đặc hiệu là 62%, giá trị tiên đoán (+) là 71,15%, diện tích dưới đường cong (AUC) là **0,703** với  $p=0,000355$ , 95% KTC=0,6-0,8.

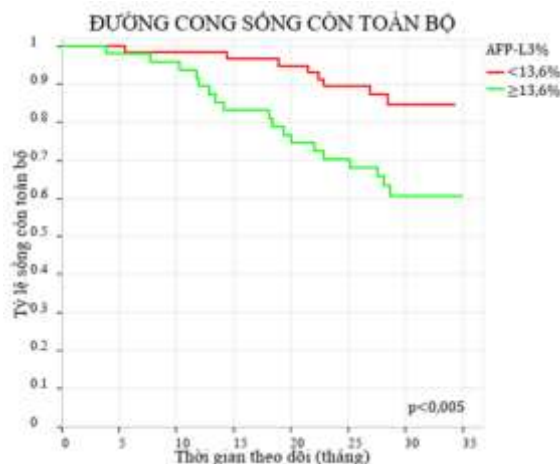
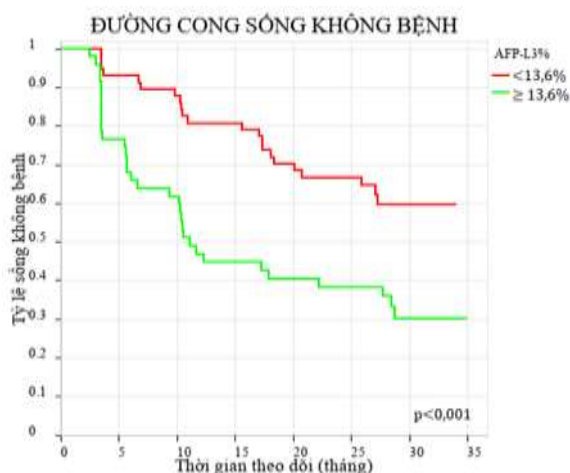


**Biểu đồ 1: Đường cong ROC so sánh nồng độ trước mổ của các chất AFP, AFP-L<sub>3</sub>%, và PIVKA-II liên quan với tái phát**

### 3.3. Liên quan giữa AFP-L<sub>3</sub>% với tái phát và sống còn toàn bộ

- Có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ giữa 2 nhóm AFP-L<sub>3</sub>% <13,6% và nhóm AFP-L<sub>3</sub>% ≥13,6% (p<0,005).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên lượng sống còn toàn bộ giữa 2 nhóm AFP-L<sub>3</sub>% sau phẫu thuật 01 tháng (nhóm AFP-L<sub>3</sub>% <13,6% và nhóm AFP-L<sub>3</sub>% ≥13,6%) (p=0,042), nhưng chưa thấy sự khác biệt trong tiên lượng sống không bệnh (p>0,05).



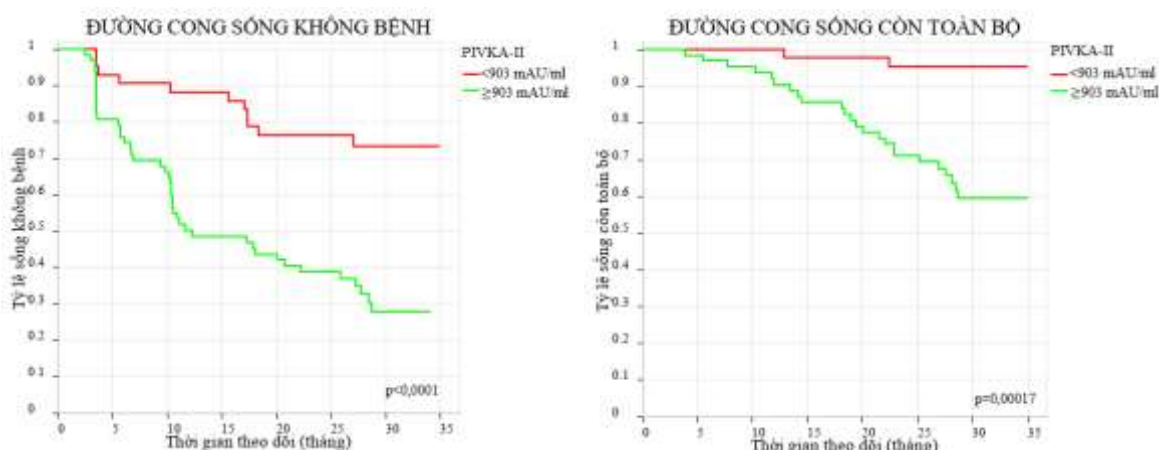
**Biểu đồ 2: AFP-L<sub>3</sub>% trước phẫu thuật liên quan với tái phát và sống còn toàn bộ**

### 3.4. Liên quan giữa PIVKA-II với tái phát và sống còn toàn bộ

- Có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ giữa 2 nhóm, PIVKA-II <903 mAU/ml và PIVKA-II ≥903 mAU/ml (p<0,005) (Biểu đồ 3).

- Sau mổ cắt gan, 99% BN đều giảm PIVKA-II dưới mức 903mAU/mL.





**Biểu đồ 3: PIVKA-II trước phẫu thuật liên quan với tái phát và sống còn toàn bộ**

### 3.5. Phối hợp 3 chất chỉ điểm khối u trước phẫu thuật trong tiên lượng

Khi phối hợp 3 chất chỉ điểm khối u (Dương tính khi AFP $\geq$ 21,4 ng/ml, AFP-L3% $\geq$ 13,6%, PIVKA-II $\geq$ 903 mAU/ml) cho thấy (Biểu đồ 4):

- Trong tiên lượng tái phát: Không có sự khác biệt giữa các nhóm; không có chất nào dương tính (0+) so với 1 chất dương tính (1+) ( $p=0,214$ ); 1 chất so với 2 chất dương tính (2+) ( $p=0,138$ ); 2 chất dương tính so với 3 chất dương tính (3+), ( $p=0,094$ ).

- Có sự khác biệt giữa các nhóm:

+ (0+) so với (2+) ( $p=0,007$ ), hoặc (3+) ( $p<0,0001$ ).

+ (1+) so với (3+) ( $p=0,004$ ).

+ (0+) và (1+) so với (2+) và (3+) ( $p<0,001$ ).

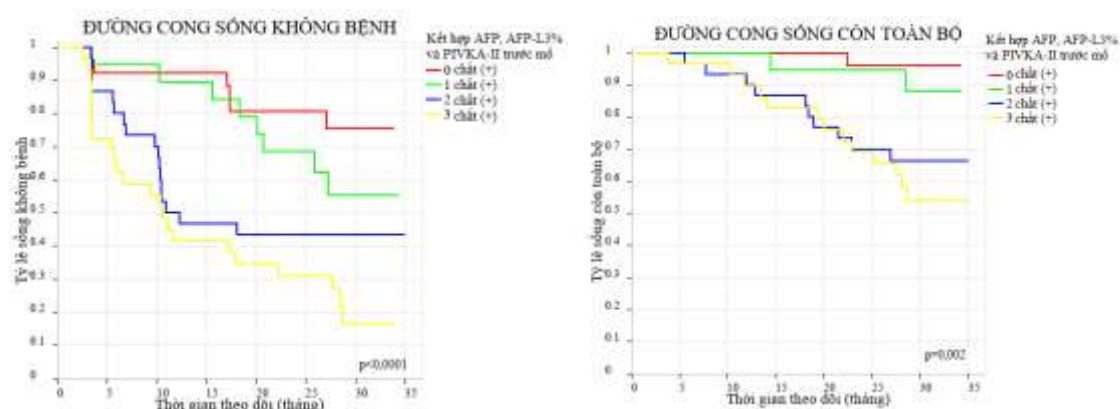
- Trong tiên lượng sống còn: Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống còn ở nhóm không có chất dương tính (0+) so với 1 chất dương tính (1+) ( $p=0,436$ ), 1 chất so với 2 chất dương tính (2+) ( $p=0,071$ ), 2 chất so với 3 chất dương tính (3+) ( $p=0,495$ ).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm:

+ (0+) so với (2+) ( $p=0,006$ ), hoặc (3+) ( $p=0,001$ ),

+ (1+) so với (3+) ( $p=0,016$ )

+ (0+) và (1+) so với (2+) và (3+) ( $p<0,001$ ).



**Biểu đồ 4: Phối hợp AFP-L3%, PIVKA-II với AFP trong tái phát và sống còn**

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Ngưỡng của AFP, AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II trong tiên lượng tái phát và sống còn

Mặc dù độ nhạy và độ đặc hiệu cho tiên đoán tái phát của các chất AFP, AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II với các điểm cắt trong nghiên cứu này không cao nhưng đều có sự khác biệt có ý nghĩa trong tiên đoán tái phát ( $p < 0,05$ ). So sánh diện tích dưới đường cong ROC (AUC), chúng tôi nhận thấy PIVKA-II có diện tích dưới đường cong lớn nhất, tiếp đến là AFP-L<sub>3</sub>% và AFP (Biểu đồ 1). Như vậy, PIVKA-II có thể có giá trị chẩn đoán cao hơn 2 chất còn lại.

##### 4.2. AFP-L<sub>3</sub>%:

Ngưỡng AFP-L<sub>3</sub>% trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,6%, cho thấy giá trị này cũng nằm trong giới hạn ngưỡng dùng trong tiên lượng bệnh của nhiều nghiên cứu khác. Dựa vào biểu đồ Kaplan Meier, nhiều nghiên cứu cho thấy, BN có AFP-L<sub>3</sub>% vượt ngưỡng (thay đổi từ 5-15% tùy tác giả) có tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ xấu hơn BN có các chỉ số thấp hơn ngưỡng.

Tamura<sup>(8)</sup> nhận thấy BN có AFP-L<sub>3</sub>%  $< 10\%$  có giá trị tiên lượng tốt hơn sau phẫu thuật cắt gan và đốt u (RFA) so với nhóm còn lại ( $p = 0,024$ ).

Saito nhận thấy, BN có AFP-L<sub>3</sub>%  $< 10\%$  có tiên lượng tái phát và sống còn sau cắt gan cao hơn BN có AFP-L<sub>3</sub>%  $> 10\%$  với thời gian theo dõi trung bình là 30,5 tháng<sup>(9)</sup>.

Yamao T với 283 BN có AFP  $\leq 20$  ng/ml được điều trị phẫu thuật cắt gan hay RFA, cũng cho thấy nhóm BN có AFP-L<sub>3</sub>%  $< 10\%$  có tỷ lệ tái phát và tỷ lệ sống còn toàn bộ tốt hơn so với nhóm BN có AFP-L<sub>3</sub>%  $\geq 10\%$ <sup>(10)</sup>. Do đó, AFP-L<sub>3</sub>% còn có vai trò tiên lượng ở những BN có AFP thấp ( $\leq 20$  ng/ml).

Một số nghiên cứu còn sử dụng các ngưỡng giá trị 7% hay 24,4% đối với AFP-L<sub>3</sub>% trong tiên lượng bệnh UTBMTBG sau điều trị không phẫu thuật<sup>(11)</sup>.

Sự thay đổi của AFP-L<sub>3</sub>% trước và sau phẫu thuật cũng có ảnh hưởng đến tiên lượng. Okuda K. với 84 BN được cắt gan và 46 BN được đốt u bằng vi sóng (MWA) nhận thấy, nhóm có AFP-L<sub>3</sub>% sau mổ vượt ngưỡng có tiên lượng sống không bệnh và sống còn toàn bộ kém hơn nhóm AFP-L<sub>3</sub>% dưới ngưỡng ( $p < 0,0001$ )<sup>(12)</sup>. Nghiên cứu của Zhang XF cũng nhận thấy kết quả tương tự ở nhóm BN có AFP-L<sub>3</sub>% vượt ngưỡng sau mổ so với nhóm còn lại ( $p < 0,001$ )<sup>(13)</sup>.

##### 4.3. PIVKA-II:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị ngưỡng PIVKA-II trong tiên lượng tái phát là 903 mAU/ml. Kết quả này thấp hơn của Shimoda với 1.240 mAU/ml trong tiên lượng tái phát sớm sau phẫu thuật ( $p = 0,0001$ )<sup>(14)</sup> nhưng cao hơn so với kết quả của nhiều nghiên cứu khác như;

- Hakamada K với ngưỡng PIVKA-II  $\geq 400$  mAU/ml là một yếu tố tiên lượng độc lập trong tiên lượng sống còn toàn bộ và tiên lượng sống không bệnh<sup>(15)</sup>.

- Wang BL với ngưỡng PIVKA-II là 373,5 mAU/ml trong tiên lượng tái phát sau phẫu thuật cắt gan, ông nhận thấy nhóm BN với PIVKA-II  $< 373,5$  mAU/ml có tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật cắt gan thấp hơn nhóm BN có PIVKA-II  $\geq 373,5$  mAU/ml ( $p < 0,0001$ )<sup>(7)</sup>.

- Hong YM ở ngưỡng PIVKA-II  $\geq 46$  mAU/ml là một yếu tố tiên đoán tốt cho tái phát sớm sau phẫu thuật<sup>(16)</sup>.

- Kim WJ nhận thấy, ngưỡng PIVKA-II  $\geq 200$  mAU/ml là một yếu tố tiên lượng tái phát sớm sau phẫu thuật cắt gan ( $p < 0,001$ )<sup>(17)</sup>.

#### 4.4. Sự phối hợp các chất chỉ điểm trong tiên lượng

Khi phối hợp cả 3 chất (AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II và AFP) trong tiên lượng thì, khi có cả 3 chất chỉ điểm khối u cùng (+) thì tỷ lệ tái phát cao nhất và tỷ lệ sống còn toàn bộ thấp nhất. Và khi so sánh nhóm có 2 chất chỉ điểm (+) trở lên cũng có tiên lượng tái phát cao hơn và sống còn toàn bộ kém hơn so với nhóm < 2 chất chỉ điểm khối u (+) (Biểu đồ 4).

Kiriyama S nhận thấy, có sự khác biệt về tỷ lệ sống không bệnh và sống còn toàn bộ giữa nhóm có 3 chất cùng tăng sẽ kém hơn các nhóm có ít hơn 3 chất không tăng<sup>(5)</sup>.

Nakagawa S ghi nhận, BN có đồng thời 3 chất chỉ điểm khối u (+) sẽ có tiên lượng rất kém<sup>(18)</sup>.

Tuy nhiên, với 173 BN được mổ cắt gan, Toyoda H nhận thấy số lượng chất chỉ điểm khối u (+) khi phối hợp AFP, AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II trước phẫu thuật chưa thể đánh giá được tiên lượng tái phát và sống còn toàn bộ sau điều trị, nhưng sự phối hợp của các chất này sau mổ thì có ý nghĩa trong tiên lượng tái phát và sống còn<sup>(6)</sup>.

Ryu T khi nghiên cứu 475 BN UTBMTBG trong tiêu chuẩn Milan được phẫu thuật cắt gan và phá hủy u bằng vi sóng cho thấy, nhóm BN có đồng thời 3 chất chỉ điểm khối u (+) có tỷ lệ sống không bệnh và sống còn kém hơn so với nhóm có cả 3 chất chỉ điểm âm tính hay nhóm chỉ có 1 chất chỉ điểm (+). Hơn nữa, giống như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Ryu T cũng nhận thấy, có sự khác biệt về tỷ lệ sống còn và sống không bệnh sau phẫu thuật cắt gan giữa nhóm có 1 chất chỉ điểm khối u so với nhóm có  $\geq 2$  chất chỉ điểm khối u (+)<sup>(19)</sup>.

#### V. KẾT LUẬN

Với 104 BN UTBMTBG cắt gan và theo dõi trong 2 năm (14/2/2017- 26/12/2017), chúng tôi rút ra kết luận như sau:

- Giá trị ngưỡng AFP-L<sub>3</sub>% trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 13,6%, (AUC= 0,636, p=0,017).
- Giá trị ngưỡng PIVKA-II trước mổ trong tiên lượng tái phát và sống còn là 903 mAU/ml, (AUC=0,703, p=0,000355).
- BN có giá trị AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II trước mổ trên ngưỡng sẽ có tiên lượng kém hơn nhóm BN còn lại.
- Sự phối hợp giữa AFP-L<sub>3</sub>%, PIVKA-II và AFP cho thấy BN càng có nhiều chất chỉ điểm khối u cao vượt ngưỡng thì tiên lượng sống còn toàn bộ càng kém.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lu W-P, Dong J-H (2014).** Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20 (28), 9237.
2. **Johnson P J (2001).** The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease*, 5 (1), 145-159.
3. **Cheng J, Wang W, Zhang Y, Liu X, et al (2014).** Prognostic role of pre-treatment serum AFP-L<sub>3</sub>% in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9 (1).
4. **Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, et al (2011).** Highly sensitive AFP-L<sub>3</sub>% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatology Research*, 41 (11), 1036-1045.
5. **Kiriyama S, Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, et al (2011).** Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful

- predictors of poor survival. *Ann Surg*, 254 (6), 984-91.
6. **Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, et al (2012).** Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy. *J Hepatol*, 57 (6), 1251-7.
7. **Wang B L, Tan Q W, Gao X H, Wu J, et al (2014).** Elevated PIVKA-II is associated with early recurrence and poor prognosis in BCLC 0-A hepatocellular carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (16), 6673-8.
8. **Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, et al (2013).** Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment. *Dig Dis Sci*, 58 (8), 2406-12.
9. **Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, et al (2012).** Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy using preoperative Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein. *Hepatol Res*, 42 (9), 887-94.
10. **Yamao T, Yamashita Y-i, Imai K, Umezaki N, et al (2019).** Clinical significance of preoperative hepatocellular carcinoma with high lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein, but low alpha-fetoprotein. *Anticancer research*, 39 (2), 883-889.
11. **Cheng J, Wang W, Zhang Y, Liu X, et al (2014).** Prognostic role of pre-treatment serum AFP-L3% in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9 (1), e87011.
12. **Okuda K, Tanaka M, Kanazawa N, Nagashima J, et al (1999).** Evaluation of curability and prediction of prognosis after surgical treatment for hepatocellular carcinoma by lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *International journal of oncology*, 14 (2), 265-336.
13. **Zhang X-F, Yin Z-F, Wang K, Zhang Z-Q, et al (2012).** Changes of serum alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein-L3 after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: prognostic significance. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 11 (6), 618-623.
14. **Shimoda M, Tago K, Shiraki T, Mori S, et al (2016).** Risk factors for early recurrence of single lesion hepatocellular carcinoma after curative resection. *World journal of surgery*, 40 (10), 2466-2471.
15. **Hakamada K, Kimura N, Miura T, Morohashi H, et al (2008).** Des-gamma-carboxy prothrombin as an important prognostic indicator in patients with small hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14 (9), 1370.
16. **Hong Y M, Cho M, Yoon K T, Chu C W, et al (2017).** Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*, 39 (10), 1010428317720863.
17. **Kim W-J, Lim T-W, Park P-J, Choi S-B, et al (2019).** Prognostic markers affecting the early recurrence of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis after curative resection. *The International journal of biological markers*, 34 (2), 123-131.
18. **Nakagawa S, Beppu T, Okabe H, Sakamoto K, et al (2014).** Triple positive tumor markers predict recurrence and survival in early stage hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 44 (9), 964-74.
19. **Ryu T, Takami Y, Wada Y, Tateishi M, et al (2017).** Double-and triple-positive tumor markers predict early recurrence and poor survival in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria and Child-Pugh class A. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 21 (6), 957-966.

## KẾT QUẢ CẮT GAN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thanh Hùng<sup>1</sup>, Trương Thanh Hiếu<sup>1</sup>, Trần Hồng Phúc<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Cắt gan là một phẫu thuật khó, tiềm ẩn nhiều nguy cơ. Cùng với hiểu biết ngày càng rõ về giải phẫu học gan, tiến bộ trong kỹ thuật gây mê hồi sức và phương pháp mổ đã đem lại kết quả rất khả quan trong thời gian gần đây.

**Mục tiêu:** đánh giá kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu 102 trường hợp phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 1/2017 đến 3/2022.

**Kết quả:** tuổi trung bình 56 tuổi, tỷ lệ nam/nữ: 3,4/1. Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B là 75,5%, viêm gan C là 7,8%. Tất cả bệnh nhân có chức năng gan xếp loại Child Pugh A. Cắt gan lớn chiếm 30,4%. Không có bệnh nhân tử vong sau mổ, tỷ lệ biến chứng sau mổ là 18,6%. Kích thước u trên 5 cm, u xâm lấn mạch máu đại thể, u có nhân vôi tinh và u không có vỏ bao làm tăng nguy cơ tái phát ( $p < 0,05$ ). Thời gian theo dõi trung vị 19 tháng (1-59 tháng). Tỷ lệ sống còn toàn bộ ở các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 93,8%, 73,2%, 61,7%, 54%.

**Kết luận:** Phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả, giúp kéo dài thời gian

sống thêm cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

**Từ khóa:** Cắt gan, ung thư biểu mô tế bào gan, viêm gan B, viêm gan C

### SUMMARY

#### OUTCOMES OF HEPATECTOMY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

Hepatectomy is a challenge and high risk surgery. By profound understanding in liver anatomy, vast improvements in anesthesia and surgical techniques, the outcome of hepatectomy has been satisfactory recently.

**Objective:** to evaluate the outcomes of hepatectomy in HCC at Danang Oncology Hospital.

**Subject and Method:** This was a research of 102 patients undergoing hepatectomy due to HCC at Danang Oncology Hospital from January 2017 to March 2022.

**Results:** the average age was 56, male/female: 3,4/1. The proportion of patients having positive HBV and HCV were 75,5% and 7,8%, respectively. All patients were categorized as Child Pugh A in terms of liver function. Major hepatectomy accounted for 30,4%. There were no death in the postoperative period. 18,6% of patients had complications. Tumor larger than 5 cm, macroscopic vascular invasion, satellite nodules and tumor without capsule were some factors that increase the recurrent rate ( $p < 0,05$ ). The median follow-up time was 19 months (1-59 months). The 1 - year, 2 - year, 3 - year and 4 -

<sup>1</sup>Khoa Ngoại 1 - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Hồng Phúc

SĐT: 0796654997

Email: naoeyosuke2012@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

year survival ratio were 93,8%, 73,2%, 61,7%, 54%, respectively.

**Conclusion:** hepatectomy is a safe, effective and survival benefit procedure in the treatment of HCC patients.

**Keywords:** Hepatectomy, HCC, hepatitis B, hepatitis C

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong những loại ung thư hay gặp nhất ở Việt Nam cũng như các nước châu Á. Theo Globocan 2020, với hơn 905.000 bệnh nhân mỗi năm, UTBMTBG đã vươn lên đứng hàng thứ sáu trong những bệnh ung thư có số ca mắc mới cao nhất [9]. Trong các phương pháp điều trị UTBMTBG hiện nay, cắt gan vẫn đóng vai trò chủ đạo. Nhờ những tiến bộ vượt bậc trong kỹ thuật mổ cũng như gây mê hồi sức, phẫu thuật cắt gan ngày càng được triển khai an toàn và hiệu quả. Thực tế hiện nay tại Khoa Ngoại 1 – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, số lượng bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan ngày càng tăng. Bài báo nhằm mục tiêu đánh giá

kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị UTBMTBG tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 1/2017 đến 3/2022.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm các bệnh nhân UTBMTBG được phẫu thuật cắt gan tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 1/2017 đến 3/2022 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu

#### - Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật cắt gan, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tế bào gan. Hồ sơ bệnh án nghiên cứu đầy đủ.

#### - Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân tử vong sau mổ hoặc sau khi ra viện do các nguyên nhân không liên quan đến UTBMTBG như tai nạn giao thông, tai nạn lao động, tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim. Bệnh nhân không tái khám lần nào sau mổ

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, không nhóm chứng. Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 102 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn trong nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

|                                      |                   |
|--------------------------------------|-------------------|
| Tuổi trung bình (min, max)           | 56 ± 11,1 (25-83) |
| Nam/nữ                               | 3,4/1             |
| Đau bụng                             | 45 (44,1%)        |
| Chán ăn                              | 14 (13,7%)        |
| Sụt cân                              | 11 (10,8%)        |
| Phát hiện tình cờ u gan qua tầm soát | 57 (55,9%)        |
| Gan lớn                              | 38 (37,3%)        |
| Lách lớn                             | 1 (0,9%)          |
| Tiểu cầu                             | 226,1 ± 86 G/L    |
| Bilirubin                            | 11 ± 4,5 µmol/L   |
| HBsAg (+)                            | 77 (75,5%)        |
| Anti HCV (+)                         | 8 (7,8%)          |

|                                            |          |                       |
|--------------------------------------------|----------|-----------------------|
| <b>HBsAg (+) và Anti HCV (+)</b>           |          | 0                     |
| <b>HBsAg (-) và Anti HCV (-)</b>           |          | 17 (16,7%)            |
| <b>AFP</b>                                 | < 20     | 35 (34,3%)            |
|                                            | 20-400   | 23 (22,5%)            |
|                                            | 400-1000 | 7 (6,9%)              |
|                                            | > 1000   | 37 (36,3%)            |
| <b>CLVT-MRI diễn hình/ không diễn hình</b> |          | 88 (86,3%)/14 (13,7%) |
| <b>CLVT-MRI có huyết khối TMC</b>          |          | 3 (2,9%)              |
| <b>Child Pugh 5 điểm</b>                   |          | 87 (85,3%)            |
| <b>Child Pugh 6 điểm</b>                   |          | 15 (14,7%)            |
| <b>Giai đoạn theo BCLC 2022</b>            | A        | 89 (87,3%)            |
|                                            | B        | 10 (9,8%)             |
|                                            | C        | 3 (2,9%)              |

**Bảng 2. Các yếu tố trong mổ**

|                            |                       |                 |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Phẫu thuật nội soi</b>  |                       | 8 (7,8%)        |
| <b>Phẫu thuật mở</b>       | Đường giữa            | 14 (13,7%)      |
|                            | Đường J               | 63 (61,8%)      |
|                            | Đường dưới sườn 2 bên | 17 (16,7%)      |
| <b>Số lượng u</b>          | 1                     | 82 (80,4%)      |
|                            | 2                     | 13 (12,7%)      |
|                            | 3                     | 6 (5,9%)        |
|                            | 4                     | 1 (1%)          |
| <b>Kích thước u</b>        | ≤ 5 cm                | 46 (45,1%)      |
|                            | > 5 cm                | 56 (54,9%)      |
| <b>Vị trí u</b>            | Gan phải              | 55 (53,9%)      |
|                            | Gan trái              | 34 (33,3%)      |
|                            | Cả 2 bên              | 12 (11,8%)      |
|                            | Thùy đuôi             | 1 (1%)          |
| <b>Đặc điểm trong mổ</b>   | Gan xơ                | 60 (58,8%)      |
|                            | Vỡ u trong mổ         | 6 (5,9%)        |
|                            | U có vỏ bao           | 64 (62,7%)      |
|                            | Có nốt vệ tinh        | 25 (24,5%)      |
|                            | Xâm lấn mạch máu      | 11 (10,8%)      |
| <b>Kiểm soát cuống gan</b> | Toàn bộ cuống         | 19 (18,6%)      |
|                            | Chọn lọc              | 83 (81,4%)      |
| <b>Mất máu trong mổ</b>    | Cắt gan lớn (n = 31)  | 793 ± 95,7 ml   |
|                            | Cắt gan nhỏ (n = 71)  | 520,4 ± 48,1 ml |
| <b>Truyền máu trong mổ</b> |                       | 13 (12,7%)      |

**Bảng 3. Kết quả phẫu thuật**

|                                  |                      |                       |                     |             |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-------------|
| <b>Loại cắt gan</b>              | Cắt gan phải         | 11 (10,8%)            | Cắt gan trái        | 13 (12,7%)  |
|                                  | Cắt gan trái mở rộng | 1 (1,0 %)             | Cắt gan trung tâm   | 6 (5,9 %)   |
|                                  | Cắt thùy trái        | 22 (21,6 %)           | Cắt phân thùy trước | 6 (5,9 %)   |
|                                  | Cắt phân thùy sau    | 16 (15,7 %)           | Cắt 1 hạ phân thùy  | 14 (13,7 %) |
|                                  | Cắt không điển hình  | 13 (12,7 %)           |                     |             |
| <b>Biến chứng sau mổ</b>         | Không biến chứng     | 83 (81,4 %)           |                     |             |
|                                  | Suy gan              | 4 (3,9 %)             | Chảy máu            | 1 (1,0 %)   |
|                                  | Áp xe tồn lưu        | 2 (2,0 %)             | Tràn dịch màng phổi | 2 (2,0 %)   |
|                                  | Nhiễm trùng vết mổ   | 7 (6,9 %)             | Báng                | 1 (1,0 %)   |
|                                  | Dò mật               | 3 (2,9 %)             | Bục vết mổ          | 1 (1,0 %)   |
| <b>Tử vong sau mổ</b>            |                      | 0                     |                     |             |
| <b>Thời gian nằm viện sau mổ</b> |                      | 9,8 ± 3,7 ngày (5-35) |                     |             |

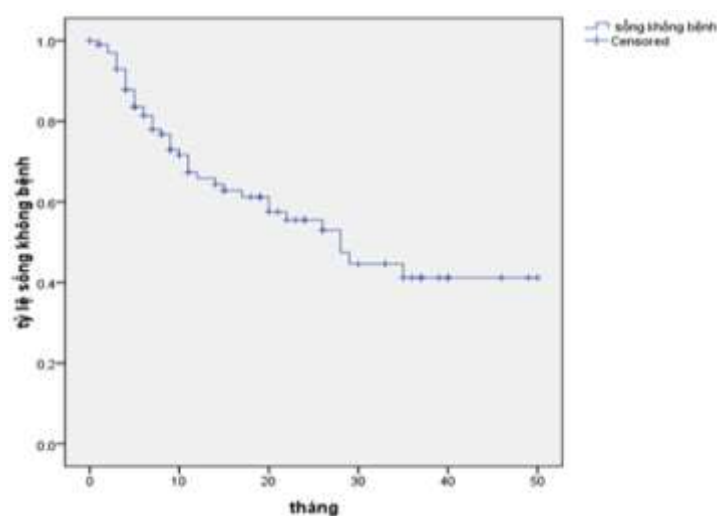
**Bảng 4. Mối liên quan giữa một số yếu tố với suy gan sau mổ**

| <b>Các yếu tố liên quan suy gan sau mổ</b> | <b>p (Chi – square test)</b> |
|--------------------------------------------|------------------------------|
| Nhiễm virus viêm gan                       | 0,128                        |
| Đái tháo đường                             | 0,114                        |
| Kích thước u > 5cm                         | 0,625                        |
| Đa u                                       | 0,583                        |
| Nghiệm pháp Pringle                        | 1,000                        |
| Cắt gan lớn                                | 0,083                        |
| Mất máu > 1000 ml                          | 0,001                        |

**Nhận xét:** Sử dụng phép kiểm Chi – Square cho thấy có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa lượng máu mất trong mổ > 1000 ml và suy gan sau mổ.

Trong NC thời gian theo dõi trung vị 19 tháng, ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 59 tháng.

Thời gian sống còn không bệnh trung bình là 28,9 ± 2,3 tháng. Tỷ lệ sống không bệnh ở các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 65,9%, 55,5% và 41,2%

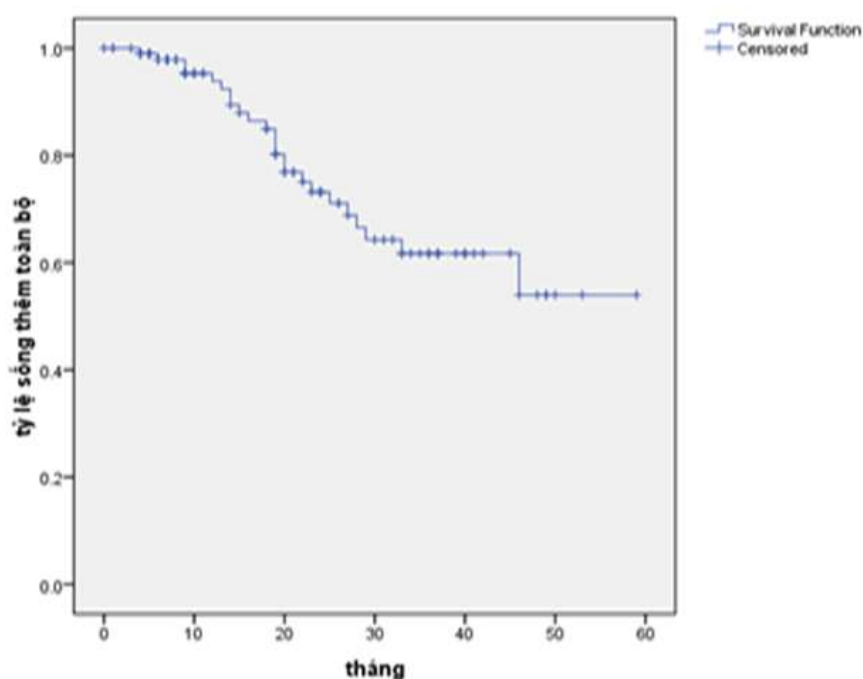
**Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống không bệnh**



**Bảng 5. Phân tích hồi quy các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau mổ**

| Các yếu tố ảnh hưởng       | OR    | 95% CI |        | p     |
|----------------------------|-------|--------|--------|-------|
| Giới nam                   | 2,254 | 0,804  | 6,320  | 0,122 |
| Nhiễm virus viêm gan       | 1,763 | 0,570  | 5,450  | 0,325 |
| AFP > 1000                 | 1,219 | 0,537  | 2,768  | 0,636 |
| Đa u                       | 1,278 | 0,477  | 3,428  | 0,626 |
| Kích thước u > 5 cm        | 3,043 | 1,312  | 7,059  | 0,01  |
| U xâm lấn mạch máu đại thể | 4,687 | 1,163  | 18,893 | 0,03  |
| U có nhân vệt tinh         | 2,942 | 1,162  | 7,451  | 0,023 |
| U vỡ                       | 1,526 | 0,293  | 7,961  | 0,616 |
| U không có vỏ bao          | 3,919 | 1,677  | 9,155  | 0,002 |
| Mất máu > 1000 ml          | 1,541 | 0,363  | 6,544  | 0,558 |
| Truyền máu trong mổ        | 2,715 | 0,820  | 8,990  | 0,102 |
| Suy gan sau mổ             | 0,483 | 0,049  | 4,815  | 0,535 |

**Nhận xét:** Kích thước u trên 5 cm, u xâm lấn mạch máu đại thể, u có nhân vệt tinh và u không có vỏ bao làm tăng nguy cơ tái phát lên lần lượt 3,043; 4,687; 2,942 và 3,919 lần có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . 24/102 bệnh nhân (23,5%) đã tử vong trong thời gian theo dõi. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $42,9 \pm 2,6$ . Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm là 93,8%, 73,2%, 61,7%, 54%.

**Biểu đồ 2. Tỷ lệ sống toàn bộ**

#### IV. BÀN LUẬN

Đường mổ được dùng nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là đường J-shape (61,8%). Trong trường hợp u nhỏ, gọn hoặc chỉ cần cắt thùy gan trái chúng tôi thường chọn đường mổ là đường trắng giữa.

Kết quả nghiên cứu cho thấy 80,4% bệnh nhân có 1 u. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Trịnh Quốc Đạt (2019) với 86,8% bệnh nhân có 1 u, nghiên cứu của Dương Huỳnh Thiện (2016) cho thấy 53,3% bệnh nhân có 1 u [1, 4]. Kích thước khối u trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $6.4 \pm 2.8$  cm, chủ yếu các bệnh nhân có khối u  $> 5$  cm (54,9%). Tại Nhật Bản, các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân được chỉ định cắt gan có u kích thước trung bình nhỏ hơn: Yamamoto (2001):  $2,6 \pm 1,0$ cm [11]; Yamazaki (2020):  $3,1 \pm 0,9$  cm, có thể do phát hiện bệnh sớm [12].

Đặc điểm nổi bật của ung thư gan là xâm lấn mạch máu và di căn trong gan theo đường tĩnh mạch cửa. Người ta nhận thấy, xâm lấn mạch máu là yếu tố tiên lượng rất quan trọng đối với sự tái phát sau mổ. Xâm lấn mạch máu và di căn trong gan có liên quan chặt chẽ với kích thước u. Di căn trong gan có thể xảy ra ngay cả khi khối u còn nhỏ. Tỷ lệ xâm lấn mạch máu đối với u  $< 2$ cm, 2-4cm và  $> 4$ cm lần lượt là: 25%, 31% và 50% trong nghiên cứu của Zheng You [13]. Đa số các nghiên cứu nhận thấy rằng kích thước khối u  $> 5$ cm làm tăng tỷ lệ tái phát sau mổ, ở những u có vỏ bao rõ, tỷ lệ tái phát sau mổ thấp hơn [10]. Nốt vete tinh xung quanh khối u là một yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tái phát, trong nghiên cứu của chúng tôi

24,5% số bệnh nhân có nốt vete tinh quanh khối u chính.

Kỹ thuật kẹp toàn bộ cuống gan được Pringle giới thiệu lần đầu năm 1908. Từ đó tới nay, đây là phương pháp kiểm soát mạch máu phổ biến nhất trong cắt gan. Tuy nhiên, một nhược điểm lớn của kỹ thuật này là nguy cơ gây thiếu máu nhu mô gan lành còn lại. Belghiti (1999), khuyến cáo nên kẹp liên tục 15 phút sau đó tháo kẹp trong 5 phút đối với phẫu thuật cắt gan lớn [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ 18,6% bệnh nhân được kẹp toàn bộ cuống gan trong quá trình cắt nhu mô.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ truyền máu trong mổ là 12,7%. Theo Nanashima và cộng sự (2012), lượng máu mất trên 1500ml có nguy cơ làm tăng tỷ lệ tái phát sau mổ, tác giả cho rằng nên bắt đầu truyền máu khi lượng máu mất trên 850 ml [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, lượng máu mất trong mổ  $> 1000$  ml liên quan có ý nghĩa thống kê với biến chứng sau mổ. Điều này cũng được tác giả Jarrnagin (2002) khẳng định trong nghiên cứu của mình [7]. Theo Jones (1998), kiểm soát áp lực tĩnh mạch trung tâm  $\leq 5$ cm H<sub>2</sub>O là biện pháp đơn giản và hiệu quả trong hạn chế mất máu trong mổ.

Tỷ lệ biến chứng sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi là 18,6%. Theo tác giả Jaeck tổng kết trên 1467 trường hợp cắt gan do UTBMTBG trong nhiều trung tâm ở châu Âu giai đoạn 1990 đến 2002: tỷ lệ tử vong 10,6% và nguyên nhân chủ yếu là do suy gan sau mổ [6]. Suy gan sau mổ là biến chứng quan trọng nhất của phẫu thuật cắt gan, tỷ lệ suy gan trong nghiên cứu là 3,9%, tỷ lệ suy

gan trong nghiên cứu của Trịnh Quốc Đạt (2019) là 7,4%. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến suy gan sau mổ, bao gồm các yếu tố trước mổ (thể tích gan còn lại và chức năng gan) và các yếu tố trong mổ (kỹ thuật cắt gan và thương tổn nhu mô gan). Dự phòng suy gan sau mổ là một vấn đề quan trọng, đặc biệt trong cắt gan lớn (cắt bỏ từ 3 hạ phân thùy trở lên). Điều kiện bắt buộc để thực hiện cắt gan lớn là chức năng gan còn trong giới hạn bình thường và thể tích gan còn lại phải đủ.

Trong nghiên cứu này, thời gian sống còn không bệnh trung bình là  $28,9 \pm 2,3$  tháng. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình  $42,9 \pm 2,6$  tháng. Nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy thời gian sống thêm sau mổ rất thấp. Nghiên cứu của Đoàn Hữu Nam sống còn tại thời điểm 1 năm là 25%, tại thời điểm 5 năm là 2,6%. Nghiên cứu của Nguyễn Quang Nghĩa (2012) cho thấy kết quả khả quan hơn nhiều với thời gian sống còn trung bình là 28,67 tháng, tỷ lệ sống còn sau 36 tháng là 61,06% [2]. Theo Lê Văn Thành thời gian sống còn trung bình là  $33,1 \pm 1,7$  tháng, tỷ lệ sống còn 45 tháng sau mổ là 50% [3]. Tỷ lệ sống sau 5 năm trong nghiên cứu của Poon (2004) tại Hồng Kông là 50%, nghiên cứu của Fukuda (2007) tại Nhật Bản cho thấy tỷ lệ sống sau 3 năm là 76% và 5 năm là 53%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê với tái phát sau mổ là u trên 5 cm, u xâm lấn mạch máu đại thể, u có nhân vệt tinh và u không có vỏ bao. Có 20 bệnh nhân tái phát trong vòng 6 tháng, trong đó 7 bệnh nhân tái phát ngay tại

diện cắt và 13 bệnh nhân tái phát u mới trong gan không liên quan diện cắt. Điều này đặt ra vấn đề liệu diện cắt cách 1 cm có phải là khoảng cách an toàn với bờ khối u hay không và việc cần thiết áp dụng thêm các phương tiện chẩn đoán hình ảnh chuyên sâu hơn như PET/CT để phát hiện các u nhỏ tiềm tàng trong phần gan còn lại mà CLVT hay MRI chưa phát hiện được.

## V. KẾT LUẬN

Cắt gan lớn chiếm 30,4%. Tỷ lệ biến chứng sau mổ 18,6%. Suy gan sau mổ gặp 3,9%, không có bệnh nhân tử vong hậu phẫu. Thời gian sống còn không bệnh trung bình là  $28,9 \pm 2,3$  tháng. Tỷ lệ sống không bệnh ở các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 65,9%, 55,5% và 41,2%. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình  $42,9 \pm 2,6$  tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 93,8%, 73,2%, 61,7%, 54%

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trịnh Quốc Đạt (2019)**, "Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật kiểm soát chọn lọc cuống Glisson trong cắt gan điều trị ung thư tế bào gan", Luận án tiến sĩ Y học. Đại học Y Hà Nội.
2. **Nguyễn Quang Nghĩa (2012)**, "Nghiên cứu áp dụng đo thể tích gan bằng chụp cắt lớp vi tính trong chỉ định, điều trị phẫu thuật ung thư gan nguyên phát", Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
3. **Lê Văn Thành (2013)**, "Nghiên cứu chỉ định và kết quả phẫu thuật cắt gan kết hợp phương pháp Tôn Thất Tùng và Lortat-Jacob điều trị

- ung thư biểu mô tế bào gan", Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.
4. **Dương Huỳnh Thiện (2016)**, "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư biểu mô tế bào gan tại bệnh viện Chợ Rẫy", Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II, Học viện Quân Y.
  5. **Belghiti, J., et al. (2001)**, "Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization", *J Am Coll Surg*(193(1)), pp. 109-111.
  6. **Jaeck D., P. Bachellier, E. Oussoultzoglou (2004)**, "Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview", *Liver Transpl.* 10(2).
  7. **Jarnagin, W. R., et al. (2002)**, "Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade", *Ann Surg.* 236(4), pp. 397-406.
  8. **Nanashima, A. (2013)**, "Predictors of intraoperative blood loss in patients undergoing hepatectomy", *Surgery Today.* 43(5), pp. 485-493.
  9. **Sung, Hyuna, 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.
  10. **Takenaka, K., et al. (1996)**, "Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma", *Arch Surg.* 131(1), pp. 71-6.
  11. **Yamamoto, M., et al. (2012)**, "Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video)", *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 19(1), pp. 3-8.
  12. **Yamazaki, O., et al. (2020)**, "Comparison of the outcomes between anatomical resection and limited resection for single hepatocellular carcinomas no larger than 5 cm in diameter: a single-center study", *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 17(3), pp. 349-58.
  13. **You, Z., Chen, L. P., and Ye, H. (2018)**, "Predictors of microvascular invasion in patients with solitary small hepatitis B related hepatocellular carcinoma", *Pak J Med Sci.* 30(2), pp. 331-4.

# KẾT QUẢ NGẮN HẠN PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐƯỜNG NGỰC – BỤNG CẮT THỰC QUẢN KÈM NẠO VẾT HẠCH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN

Nguyễn Thanh Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hải Vân<sup>2</sup>,  
Cao Xuân Thanh<sup>2</sup>, Nguyễn Phước Khánh<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả ngắn hạn phẫu thuật nội soi đường ngực bụng để điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang ở 35 trường hợp được phẫu thuật nội soi ngực bụng cắt thực quản do ung thư tại Khoa ngoại 1, bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 2/ 2015 đến tháng 6/2022.

**Kết quả:** Tổng số 35 bệnh nhân đầu tiên được phẫu thuật, 100% bệnh nhân ở tư thế nằm sấp nghiêng 30 độ ở thì ngực, nằm ngửa dạng chân ở thì bụng. Tất cả các trường hợp đều thực hiện thành công với 35 trường hợp làm miệng nối ở cổ. Thời gian mổ trung bình  $310 \pm 30$  phút, thời gian nằm viện sau mổ trung bình là  $13 \pm 5,1$  ngày. Có 1 trường hợp chảy máu trong mổ. Biến chứng nhiễm trùng vết mổ 2 trường hợp, tràn dịch màng phổi 3 trường hợp.

**Kết luận:** Phẫu thuật nội soi ngực bụng cắt thực quản tạo hình điều trị ung thư thực quản là phẫu thuật ít xâm hại, an toàn và hiệu quả, sau mổ phục hồi sớm, ít có biến chứng nặng.

**Từ khóa:** Cắt thực quản, phẫu thuật nội soi ngực-bụng, ung thư thực quản.

## SUMMARY

### SHORT-TERM OUTCOMES OF LAPARO – THORACOSCOPIC ESOPHAGECTOMY WITH LYMPHADENECTOMY FOR TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

**Aims:** Short-term outcomes of laparo-thoracoscopy in esophageal cancer treatment at Da Nang Oncology hospital.

**Material and methods:** cross-sectional study, retrospective study, from 2/2015 to 6/2022, there were 35 malignant esophageal cancer performed laparo-thoracoscopic esophagectomy with lymphadenectomy at the Department of Surgery 1 of Da Nang oncology hospital.

**Results:** A total of 35 patients was performed surgery from 2/2015 to 6/2022. 100% of patients were placed in prone position at thoraco-stage; in supine position at laparo-stage. All cases were successfully implemented, 35 cases with anastomoses on neck. The average surgery time is 310 minutes, the average hospitalization time is 13 days. 1 case bleeding intraoperative. Complications were surgical wound infection (2 cases), pleural effusion (3 cases).

**Conclusion:** Esophageal cancer treatment by laparo- thoracoscopic surgery initially shows

<sup>1</sup>Phó Giám đốc - Trưởng Khoa Ngoại 1, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>Khoa Ngoại 1, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Cao Xuân Thanh

SĐT: 0355046134

Email: xuanthanhye@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

feasibility, early recovery and few serious complications.

**Keywords:** esophagectomy, laparo-thoroscopic, esophageal cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là ung thư thường gặp ở Việt Nam, đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư [1],[2], đứng hàng thứ 9 trong các loại bệnh ác tính. Điều trị UTTQ vẫn là một vấn đề khó khăn phức tạp. Trong điều trị UTTQ thường phối hợp 3 phương pháp: hóa trị, xạ trị và phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí u, giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân, trong đó phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu.

Tại Việt Nam, từ năm 2000 phẫu thuật nội soi cắt thực quản kèm nạo vét hạch đã có nhiều báo cáo mang lại nhiều kết quả khả quan. Tuy nhiên, việc theo dõi và đánh giá kết quả về phương diện ung thư học của kỹ thuật phẫu thuật nội soi cắt thực quản kèm nạo vét hạch vẫn chưa có nhiều nghiên cứu báo cáo.

Xuất phát từ thực tế ứng dụng kỹ thuật phẫu thuật nội soi thực quản kèm nạo vét hạch điều trị ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Kết quả ngắn hạn phẫu thuật nội soi đường ngực-bụng cắt thực quản kèm nạo vét hạch điều trị ung thư thực quản” nhằm 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số đặc điểm kỹ thuật phẫu thuật nội soi đường ngực-bụng cắt thực quản kèm nạo vét hạch điều trị ung thư thực quản.

2. Đánh giá kết quả ngắn hạn của phẫu thuật nội soi đường ngực bụng điều trị ung thư thực quản.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** hồi cứu mô tả cắt ngang.

**2.2. Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 2/2015 đến 6/2022.

**2.3. Đối tượng nghiên cứu:** 35 bệnh nhân tại Khoa ngoại 1, bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

### 2.4. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Có chỉ định và được phẫu thuật nội soi cắt thực quản kèm nạo vét hạch.

- Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư, được phân tích đánh giá đầy đủ số lượng hạch, độ biệt hóa sau mổ.

### 2.5. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật dạ dày, giải phẫu bệnh lý không phải ác tính.

### 2.6. Phân tích số liệu

Xử lý số liệu theo các phương pháp thống kê y học với phần mềm Excel 2010 và SPSS 22.0. Giá trị  $p < 0,05$  được chọn là có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

### 2.7. Phương pháp tiến hành phẫu thuật

BN được làm giảm đau ngoài màng cứng.

- **Thì nội soi ngực:** [15],[16].

+ Tư thế bệnh nhân: bệnh nhân nằm sấp, nghiêng trái 30 độ. 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.

+ Phẫu tích thực quản: Sau khi đánh giá khả năng cắt u. Phẫu tích bắt đầu bằng việc cắt dây chằng tam giác phổi phải, mở màng phổi trung thất, 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. Thắt, cắt quai TM đơn, đoạn thực quản lành được phẫu tích quanh chu vi. Tiếp đến là phẫu tích bờ trước, sau và bên trái thực quản, tôn trọng cấu trúc giải phẫu các thành phần xung quanh đặc biệt là động mạch chủ, ống ngực, khí phế quản.

+ Vết hạch trung thất quanh thực quản và khối hạch dưới chỗ chia khí phế quản thành một khối, tránh làm vỡ hạch gây di căn ung thư trong lồng ngực.

**- Thủ nội soi bụng:**

+ Đặt 5 trocar.

+ Giải phóng bờ cong lớn dạ dày, chú ý bảo tồn nguyên vẹn bó mạch vị mạc nối phải. Cắt dây chằng vị lách, giải phóng phình vị lên tới trụ hoành trái.

+ Mở cắt dây chằng gan vị đến trụ hoành phải, bộc lộ toàn bộ thực quản bụng, nạo nhóm hạch 8a, 12a, thắt bó mạch vị trái sát gốc, bảo tồn bó mạch vị phải nạo các nhóm hạch 7, 9. Tách rời hoàn toàn thực quản bụng khỏi khe hoành, cắt mở rộng khe hoành.

**- Thủ cổ trái:**

+ Đường rạch cổ bờ trước cơ ức đòn chũm trái. Sau khi cắt cơ vai móng đi vào khe giữa thùy trái tuyến giáp ở trong và bó mạch cảnh ở ngoài để phẫu tích bờ trái thực quản, dùng ngón tay tách vào khoang tế bào trước cột sống để phẫu tích mặt sau thực quản. Ở mặt trước, tách thực quản ra khỏi khí quản. Tránh làm tổn thương dây thần kinh quặt ngược.

**- Tạo hình ống dạ dày:**

+ Mở bụng đường giữa 5 cm dưới mũi ức, tạo hình ống dạ dày bằng stapler thẳng, đưa ống dạ dày lên cổ qua trung thất sau và làm miếng nối thực quản ống dạ dày tận bên hoặc tận tận.



**Hình 1: BN được làm giảm đau ngoài màng cứng**



**Hình 2: Bệnh nhân được làm xẹp bằng ống nội khí quản 2 nòng (ống Carlène chỉ thông khí phổi trái)**





**Hình 3: Bệnh nhân nằm sấp, nghiêng trái 30 độ**

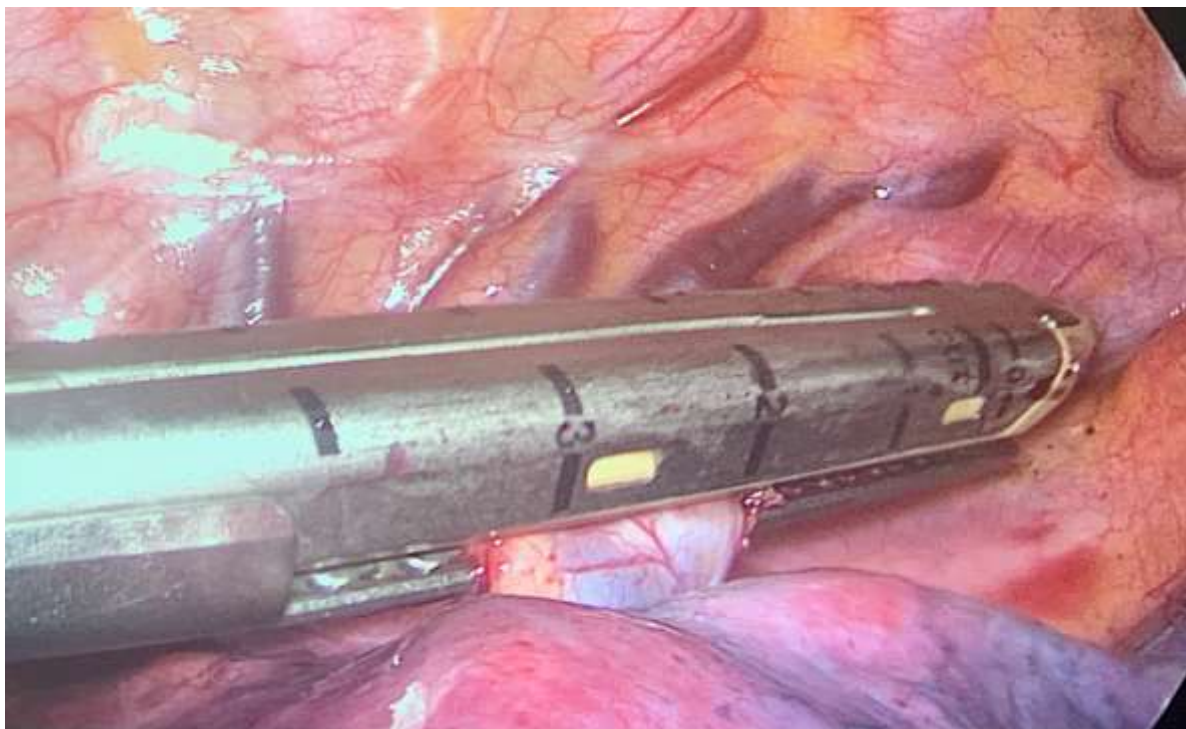


**Hình 4: Vị trí các trocar**



**Hình 5: Cắt dây chằng phổi phải**





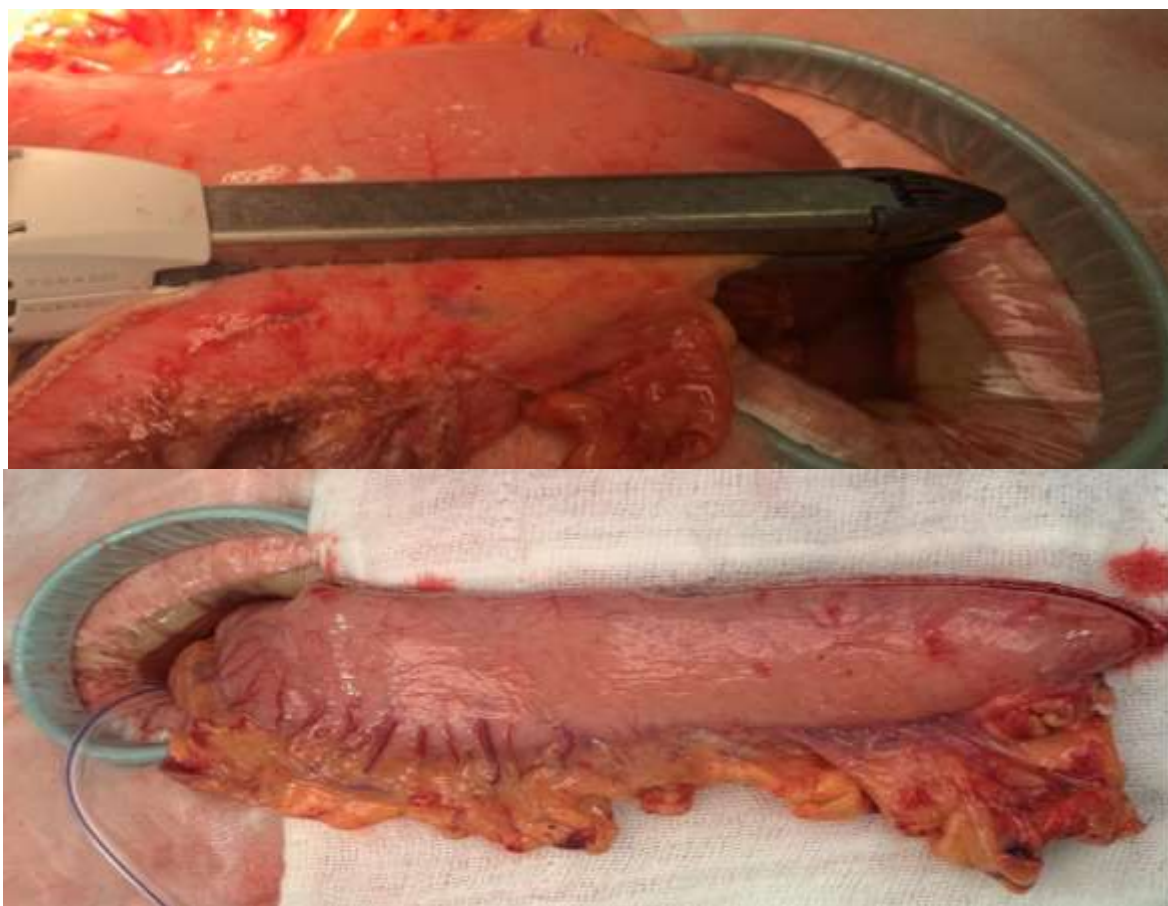
*Hình 6: Thắt và cắt tĩnh mạch đơn bằng Stapler*



*Hình 7: Vị trí ekip phẫu thuật thì ngực*



**Hình 8: Vị trí trocar thì bụng**



**Hình 9 và 10: Tạo hình ống dạ dày**





*Hình 11: Vết mổ thì cổ*



*Hình 12: Vị trí kẹp mổ thì bụng*



Hình 13, 14: Thực quản kèm u và hạch

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Tuổi, giới tính

- Tuổi trung bình trong nghiên cứu là  $55,5 \pm 12,9$  (42-67 tuổi).
- Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 50 – 60, chiếm 50,5 %.
- Tỷ lệ nam/nữ là 34/1.

**3.2. Triệu chứng lâm sàng****Bảng 3.1. Triệu chứng lâm sàng**

| Triệu chứng   | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---------------|--------------|-----------|
| Nuốt nghẹn    | 32           | 91,43     |
| Gầy sút cân   | 28           | 80        |
| Thiếu máu     | 5            | 14,29     |
| Đau ngực      | 5            | 14,29     |
| Mệt mỏi       | 10           | 28,58     |
| Chán ăn       | 10           | 28,58     |
| Đau thượng vị | 8            | 22,86     |

**3.3. Vị trí khối u trên nội soi thực quản dạ dày****Bảng 3.2. Vị trí khối u trên nội soi thực quản dạ**

| Vị trí khối u | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---------------|--------------|-----------|
| Ngực 1/3 trên | 0            | 0         |
| Ngực 1/3 giữa | 5            | 14,29     |
| Ngực 1/3 dưới | 30           | 85,71     |

**3.4. Hình ảnh nội soi****Bảng 3.3. Hình ảnh nội soi**

| Hình ảnh | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------|--------------|-----------|
| Sùi      | 19           | 54,29     |
| Loét     | 16           | 45,71     |

**3.5. Nội soi khí phế quản****Bảng 3.4. Nội soi khí phế quản**

| Hình ảnh    | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|-------------|--------------|-----------|
| Bình Thường | 35           | 100       |
| Xâm lấn     | 0            | 0         |

**3.6. Đo chức năng hô hấp****Bảng 3.5. Đo chức năng hô hấp**

| Kết quả             | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|--------------|-----------|
| Bình thường         | 33           | 94,29     |
| Thông khí hạn chế   | 2            | 5,71      |
| Thông khí tắc nghẽn | 0            | 0         |

**3.5. Kết quả sinh thiết qua nội soi****Bảng 3.6. Kết quả sinh thiết qua nội soi**

| Kết quả          | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|------------------|--------------|-----------|
| Carcinoma TB gai | 23           | 65,71     |
| Carcinoma tuyến  | 12           | 34,29     |

**3.6. Vị trí u trên phim CT****Bảng 3.7. Vị trí u trên phim CT**

| Vị trí      | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|-------------|--------------|-----------|
| TQ 1/3 giữa | 5            | 14,29     |
| TQ 1/3 dưới | 30           | 85,71     |

**3.7. Độ xâm lấn của khối u trong mô****Bảng 3.8. Đo độ xâm lấn khối u trong mô**

| Độ xâm lấn khối u | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%)  |
|-------------------|--------------|------------|
| T1                | 5            | 14,29      |
| T2                | 10           | 28,57      |
| T3                | 20           | 57,14      |
| T4a               | 0            | 0          |
| <b>Tổng</b>       | <b>35</b>    | <b>100</b> |

**3.8. Phương pháp phẫu thuật nội soi cắt thực quản****Bảng 3.9. Phương pháp phẫu thuật nội soi cắt thực quản**

| Phương pháp phẫu thuật | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%)  |
|------------------------|--------------|------------|
| PTNS ngực - bụng       | 12           | 34,29      |
| PTNS ngực - bụng mở mở | 23           | 65,71      |
| <b>Tổng</b>            | <b>35</b>    | <b>100</b> |

**3.9. Mức vết hạch****Bảng 3.10. Mức vết hạch**

| Mức nạo vết hạch            | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%)  |
|-----------------------------|--------------|------------|
| Trung thất - Bụng           | 29           | 82,86      |
| Trung thất - Bụng - Cổ Trái | 6            | 17,14      |
| <b>Tổng</b>                 | <b>35</b>    | <b>100</b> |

**3.10. Biến chứng sau mổ****Bảng 3.11. Biến chứng sau mổ**

| Biến chứng sau mổ   | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|--------------|-----------|
| Nhiễm trùng vết mổ  | 2            | 5,71      |
| Tràn dịch màng phổi | 3            | 8,57      |

**3.11. Tạo hình thay thế thực quản****Bảng 3.12. Tạo hình thay thế thực quản**

| Cơ quan   | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----------|--------------|-----------|
| Dạ dày    | 34           | 97,14     |
| Đại tràng | 1            | 2,86      |
| Ruột non  | 0            | 0         |

**3.12. Số hạch thu được****Bảng 3.13. Số hạch thu được**

| Vị trí          | Trung bình | Max | Min |
|-----------------|------------|-----|-----|
| Hạch trung thất | 8,54       | 19  | 7   |
| Hạch bụng       | 9,2        | 18  | 6   |
| Hạch cổ trái    | 3,4        | 9   | 2   |

**3.13. Độ xâm lấn của khối u sau mổ****Bảng 3.14. Độ xâm lấn khối u sau mổ**

| Độ xâm lấn khối u (T) | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%)  |
|-----------------------|--------------|------------|
| T1                    | 6            | 17,14      |
| T2                    | 14           | 40         |
| T3                    | 15           | 42,86      |
| T4a                   | 0            | 0          |
| <b>Tổng</b>           | <b>35</b>    | <b>100</b> |

**3.14. Độ di căn hạch sau mổ****Bảng 3.15 Độ di căn hạch sau mổ**

| Độ di căn hạch (N) | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%)  |
|--------------------|--------------|------------|
| N0                 | 10           | 28,57      |
| N1                 | 15           | 42,86      |
| N2                 | 10           | 28,57      |
| <b>Tổng</b>        | <b>35</b>    | <b>100</b> |

**3.15. Chuyển mổ mở trong phẫu thuật**

Có một trường hợp chúng tôi phải chuyển mổ mở thì ngực để cầm máu do tổn thương tĩnh mạch phổi phải dưới.

**3.16. Mở thông hồng tràng nuôi ăn**

Chúng tôi mở thông hồng tràng 100% trường hợp cắt thực quản. Sau 48 giờ phẫu thuật có thể cho bệnh nhân ăn qua mở thông hồng tràng.

**3.17. Tạo hình môn vị**

Chúng tôi không tạo hình môn vị trong 30 trường hợp bệnh nhân.

**3.18. Kỹ thuật làm miệng nối thực quản ống dạ dày ở cổ**

Chúng tôi thực hiện miệng nối khâu tay với đường khâu rời 1 lớp bằng chỉ PDS 3.0. Trong đó làm miệng nối tận-bên là 26 bệnh nhân và làm miệng nối bên-bên bằng stapler thẳng là 8 bệnh nhân, stapler vòng 1 bệnh nhân.

**3.19. Đặc điểm bệnh nhân hóa chất và xạ trị tiền phẫu**

Nghiên cứu của chúng tôi có 25 bệnh nhân được hóa xạ trị tiền phẫu. Sau điều trị hóa chất đánh giá lại sự đáp ứng của khối u thì thấy 10 trường hợp nội soi và sinh thiết trước mổ cho kết quả không có tế bào ung thư. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ có 10/10 trường hợp cho kết quả không tìm thấy tế bào ung thư (bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn). Như vậy trong tổng số 25 bệnh nhân hóa chất xạ trị tiền phẫu thì chỉ có 10/25 trường hợp không tìm thấy tế bào ung thư sau khi phẫu thuật.

**3.20. Biến chứng sau mổ****3.20.1. Biến chứng hô hấp**

Chúng tôi có 3 (8,57%) bệnh nhân biến chứng hô hấp sau mổ trong đó có 2 bệnh nhân tràn dịch màng phổi bên trái, 1 bệnh nhân tràn dịch màng phổi bên phải. Trong

mở không có rách màng phổi, tiến hành chọc hút dưới hướng dẫn siêu âm, bệnh nhân ổn định.

### 3.20.2. Tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản

Chúng tôi ghi nhận có 2 trường hợp trong số 35 bệnh nhân bị khàn tiếng sau mổ Cả hai bệnh nhân đều được phẫu thuật nội soi ngực bụng, nạo vét hạch rộng hai vùng. Trong quá trình phẫu thuật cũng như trong quá trình hậu phẫu đều rất thuận lợi.

### 3.20.3. Rò miệng nối

Chúng tôi không ghi nhận 1 trường hợp rò miệng nối ở cổ, điều trị nội khoa thành công.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Tuổi

UTTQ là ung thư thường gặp ở người lớn tuổi, phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi trên 50 tuổi [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của bệnh nhân là 55,5 dao động từ 42 tuổi đến 67 tuổi; trong đó lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-60 tuổi (55,5%).

**Bảng 3.18. Nghiên cứu liên quan**

| Tác giả                 | N   | Tuổi trung bình |
|-------------------------|-----|-----------------|
| Hoàng Trọng Nhật Phương | 205 | 61,7 (38-81)    |
| Triệu Triều Dương       | 69  | 54,04 ± 8,12    |
| Kinjo                   | 72  | 62,7 ± 7,4      |
| Luketich                | 481 | 65 (56-72)      |
| Palanivelu              | 130 | 67,5 (38-76)    |
| Baofu Chen              | 142 | 60,5 ± 8,2      |
| Phạm Đức Huân           | 185 | 51,4 ± 7,1      |
| Chúng tôi               | 35  | 55,5 ± 12,9     |

Tuổi trung bình của những bệnh nhân UTTQ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như của một số tác giả trong nước [6]. Điều này cho thấy tỷ lệ UTTQ tại Việt Nam có vẻ ngày càng được trẻ hóa. Nguyên nhân có thể do tỉ lệ hút thuốc và uống rượu ở Việt Nam còn cao, nhiều bệnh nhân hút thuốc lá, uống rượu từ sớm cũng như điều kiện kinh tế xã hội còn chưa cao có thể là yếu tố nguy cơ của UTTQ.

### 4.2. Giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nam:nữ là 34:1. Chúng tôi thấy tỷ lệ này không khác biệt với tác giả trong nước, tuy nhiên lại rất khác biệt so với tác giả nước ngoài.

### 4.3. Nội soi thực quản

Nội soi thực quản kết hợp sinh thiết đã được áp dụng một cách hệ thống nhằm chẩn đoán xác định UTTQ nhất là giai đoạn sớm. Hình ảnh nội soi của UTTQ thường gặp dưới dạng u sùi, loét, thâm nhiễm cứng. Khả năng chẩn đoán xác định đạt từ 70-95%. Nếu phôi hợp nội soi sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học có thể chẩn đoán đúng 100% trường hợp. Nội soi kết hợp nhuộm màu niêm mạc thực quản và quang động học đánh dấu tổn thương làm tăng khả năng sinh thiết đúng vị trí, phát hiện u thực quản nhiều vị trí. Qua nội soi ống mềm, chúng tôi thấy vị trí u hay gặp ung thư nhất là đoạn thực quản 1/3 giữa chiếm tỷ lệ 14,29% và 1/3 dưới chiếm 85,71%.



**Bảng 3.19. Nghiên cứu liên quan**

| Tác giả       | Vị trí |          |          |          |
|---------------|--------|----------|----------|----------|
|               | n      | 1/3 trên | 1/3 giữa | 1/3 dưới |
| Chúng tôi     | 35     | 0        | 14,29    | 85,71    |
| Kinjo         | 72     | 18       | 49       | 33       |
| Miyasaka      | 68     | 11,8     | 58,8     | 29,4     |
| Palanivelu    | 130    | 0        | 100      | 0        |
| Baofu Chen    | 142    | 13,4     | 57       | 29,6     |
| Phạm Đức Huân | 185    | 9,2      | 57,8     | 33       |

**4.4. Chụp cắt lớp vi tính**

CCLVT được coi như một phương pháp lý tưởng đánh giá mức độ lan rộng của UTTQ vào vùng trung thất vì nó là kỹ thuật không xâm lấn đầu tiên có khả năng cho thấy ranh giới rõ ràng giữa thành thực quản và các cấu trúc xung quanh. Trung thất và toàn bộ các trường phổi được quan sát, đánh giá một cách đầy đủ nhờ các lớp cắt liên tiếp cách nhau 10mm hoặc 5mm (tại chỗ có u), kết hợp tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch. Cũng có khi phải cho bệnh nhân nằm sấp bụng nếu muốn thấy rõ liên quan của thực quản với phần trước cột sống và/hoặc động mạch chủ ngực. Nếu giữa thực quản và các bộ phận cấu trúc này còn tồn tại một lớp mỡ bóc tách được là chúng tỏ chưa bị u xâm lấn. Đối với tầng trên

khoang bụng, sau khi cho uống thuốc cản quang, thực hiện nhiều lớp cắt 10mm để thấy vùng cận tâm vị và thân tạng, toàn bộ gan và các tuyến thượng thận.

**4.5. Giá trị của chụp PET scan (Positron Emission Tomography scanning)**

Kỹ thuật chụp cắt lớp bằng phát xạ cũng được chứng minh là có khả năng cải thiện đánh giá giai đoạn bệnh tốt hơn CCLVT với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác lần lượt là 88%, 93%, và 91% [20]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các bệnh nhân đều được chụp PET scan trước mổ.

**4.5. Giải phẫu bệnh.****4.6.1. Mức độ xâm lấn u**

Mức độ xâm lấn của u theo các tác giả

**Bảng 3.20. Nghiên cứu mức độ xâm lấn u liên quan**

| Tác giả                     | Độ xâm lấn |       |      |       |     |
|-----------------------------|------------|-------|------|-------|-----|
|                             | N          | T1    | T2   | T3    | T4a |
| Chúng tôi                   | 35         | 17,14 | 40   | 42,86 | 0   |
| Hoàng Trọng Nhật Phương [7] | 205        | 0     | 11,2 | 79,5  | 9,3 |
| Trần Phùng Dũng Tiến[9]     | 66         | 6,1   | 27,3 | 66,7  | 0   |
| Takemura [22]               | 84         | 34,5  | 14,3 | 50    | 1,2 |
| Baofu Chen [19]             | 142        | 35,2  | 39,4 | 25,4  | 0   |
| Phạm Đức Huân [20]          | 185        | 9,1   | 37,3 | 55,6  | 14  |

Nghiên cứu của chúng tôi trên 35 bệnh nhân, tất cả bệnh nhân đều được chẩn đoán

trước phẫu thuật là từ T1-T3. Những trường hợp T4 hoặc T3 có nghi ngờ di căn hạch

được chẩn đoán dưới CCLVT và PET CT thì chúng tôi cho xạ trị và hóa chất tiền phẫu. Kết quả nhận thấy chiếm tỷ lệ 17,14% là T1, không có trường hợp nào ở giai đoạn T4. Trong đó có 25 bệnh nhân được điều trị xạ trị và hóa chất tiền phẫu thì kết quả sau phẫu thuật có 10 bệnh nhân không còn tế bào ung thư. Nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt so với tác giả trong nước vì tỷ lệ UTTQ ở giai đoạn sớm cao hơn các tác giả trong nước [9],[20] nhưng kết quả này lại tương đương với các nghiên cứu trên thế giới. Chúng tôi nghĩ rằng do sự phát triển của dịch vụ chăm sóc y tế nên tỷ lệ phát hiện UTTQ ở giai đoạn sớm là rất cao.

#### **4.6.2. Di căn hạch**

Vấn đề quan trọng nhất trong phẫu thuật thực quản đó là đảm bảo tính triệt căn. Tái phát chủ yếu sau phẫu thuật thực quản chủ yếu là di căn hạch, hơn nữa di căn hạch rất sớm trong UTTQ [19]. Chính vì vậy vấn đề nạo vét hạch trong phẫu thuật UTTQ là hết sức quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ di căn hạch là 71,43%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới.

#### **4.7. Tư thế bệnh nhân và vị trí trocar**

Khác với ổ bụng lồng ngực của bệnh nhân được tạo bởi khung xương sườn nên giúp mổ nội soi không cần duy trì áp lực bơm hơi liên tục. Nhưng lồng ngực với các khe liên sườn hẹp cứng khiến cho việc đặt trocar mổ nội soi cần hợp lý cho từng bệnh nhân, nếu quá vướng nên đặt thêm trocar cho người phụ mổ để trình bày trường mổ. Khoảng màng phổi phải nếu có dày dính sẽ là một trở ngại khi quan sát và mất thời gian của phẫu thuật. Khi vào khoang màng phổi để mổ nội soi cần thăm dò cẩn thận với

trocart đầu tiên. Phải thăm dò bằng dụng cụ hoặc bằng ngón tay để biết chắc không có phổi dính lên thành lồng ngực. Nhiều trường hợp dù dính nhưng vẫn có thể phẫu tích được, trả lại khoang màng phổi đủ rộng để mổ nội soi.

Việc chọn vị trí trocar cần hiểu rõ tương quan giải phẫu của từng bệnh nhân về vị trí khối u, kích thước riêng của mỗi lồng ngực, để khi ống soi và dụng cụ vào cho góc quan sát tốt trong suốt cuộc mổ. Do cấu trúc vị trí của góc màng phổi và thực quản nên tư thế mổ nội soi ngực rất tốt là sấp nghiêng 30 độ. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng 4 trocar cho 35 bệnh nhân. Trên thế giới hiện tại đang phổ biến 2 tư thế nội soi ngực phải: tư thế nghiêng trái 90 độ và tư thế sấp. Hiện nay nhiều tác giả trong nước đã bắt đầu tiến hành nội soi ngực phải với tư thế sấp nghiêng 30 độ. Chúng tôi chỉ tìm thấy một số ít tác giả trên thế giới bắt đầu sử dụng tư thế sấp nghiêng trong quá trình phẫu tích thực quản [12],[13]. Đặc điểm của tư thế này gần giống với tư thế nằm sấp chỉ cải tiến một chút là kê một gối độn dọc theo bờ sườn phải để nâng toàn bộ phần ngực và bụng bên phải của bệnh nhân lên khoảng 30 độ. Vị trí các lỗ troca cũng giống như tư thế nằm sấp. Thao tác kỹ thuật và phẫu tích hoàn toàn giống với tư thế nằm sấp. Tư thế sấp nghiêng 30 độ có tất cả những ưu điểm của tư thế nằm sấp so với tư thế nghiêng trái 90 độ. Tuy nhiên nó có ưu điểm hơn tư thế nằm sấp:

+ Trung thất sau được mở rộng hơn vì vậy thuận lợi cho phẫu tích. Ở tư thế nằm sấp cột sống phần nào che lấp một phần thực quản chính vì vậy hạn chế phẫu trường phẫu tích thực quản. Khi ta nghiêng một chút sang

phía đối diện sẽ làm cho thực quản được bộ lộ nhiều hơn [10],[11].

+ Với tư thế nằm sấp khi trong quá trình phẫu tích nếu cần chuyển mổ mở thì sẽ rất khó khăn. Nhưng đối với tư thế sấp nghiêng 30 độ thì vấn đề mổ mở sẽ thuận lợi hơn nhiều. Do đặc điểm giải phẫu, tư thế này có các lợi điểm là góc mở của khoang ngực và vòm hoành lớn, trung thất và toàn bộ chiều dài thực quản không biến dạng và bộc lộ hầu như thẳng, vùng rốn phổi và cạnh bên của thực quản và suốt quá trình phẫu tích thực quản rất thuận lợi, toàn bộ phổi khi xếp xuống có trọng lượng và tư thế rơi xuống phía trước nên không cản trở tầm nhìn, máu và dịch trong khi mổ nếu chảy ra sẽ chảy xuống phần thấp không đọng lại vị trí chảy máu nên thuận lợi cho việc cầm máu. Tư thế này khác tư thế nghiêng 90 độ hay tư thế

nằm sấp vì nó cho tiếp cận thực quản ngực trong góc rộng nhất như trên đã nói, trong khi tư thế sấp thực quản bị cột sống che lấp bờ sau.

+ Với tư thế sấp các phẫu thuật viên phải chọc trocar lui sát bờ ngoài khối cơ cột sống, trong khi tư thế nghiêng 30 độ cho phép chọc qua thành ngực các khoang liên sườn tương đối mỏng nhất. Tư thế nghiêng 90 độ tiếp cận khó do phẫu thuật viên phải đứng lên cao hơn trên bờ lồng ngực của bệnh nhân

#### 4.8. Tỷ lệ chuyển mổ mở.

Chúng tôi chuyển mổ mở thì ngực một trường hợp do tổn thương tĩnh mạch phổi phải dưới, không cầm được máu qua nội soi.

#### 4.9. Số hạch nạo vét được trong mổ

##### 4.9.1. Số hạch nạo được theo các tác giả

**Bảng 3.21. Nghiên cứu về số hạch nạo được**

| Tác giả              | Số hạch nạo được |            |      |     |       |
|----------------------|------------------|------------|------|-----|-------|
|                      | N                | Trung thất | Bụng | Cổ  | Tổng  |
| Chúng tôi            | 35               | 8,54       | 9,2  | 3,4 | 21,14 |
| Luketich             | 462              | 10,2       | 6,2  | -   | 16,4  |
| Trần Phùng Dũng Tiến | 66               | 6          | 6    | -   | 12    |
| Kinjo                | 72               | 28         | -    | -   | 28    |
| Baofu Chen           | 142              | 13,5       | 8,3  | 1   | 22,8  |
| Miyasaka             | 68               | 22         | -    | -   | 22    |

Cho đến nay, nạo hạch trong UTTQ vẫn là vấn đề tranh cãi. Như đã biết, UTTQ có tỉ lệ cao di căn hạch và di căn xa ngay cả ở giai đoạn sớm, do đó phẫu thuật đơn thuần không thể chữa khỏi bệnh [5]. Một số phẫu thuật viên cho rằng thực hiện nạo vét hạch triệt để hơn có thể mang lại lợi ích kiểm soát bệnh tại chỗ, tại vùng và kéo dài thời gian sống [3]. Vì ảnh hưởng đến tỉ lệ tái biến, biến

chứng cũng như tử vong, một số tác giả khác cân nhắc về mức độ nạo hạch. Theo các tác giả Nhật [4], đối với ung thư biểu mô tế bào gai thực quản 1/3 giữa nên nạo hạch cổ (qua ngực và một phần qua cổ), ngực và bụng; đối với ung thư thực quản 1/3 dưới, có thể chỉ cần nạo hạch ngực và bụng. Chúng tôi tiến hành nạo hạch 2 phẫu trường: ngực và bụng và cộng thêm hạch cạnh khí quản (trung thất

trên). Số lượng hạch trung bình của chúng tôi là: hạch ngực 8,54, hạch bụng 9,2, hạch cổ 3,4, tổng hạch trung bình 21,14 hạch. Kubawara và cộng sự [5] so sánh 3 nhóm bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt thực quản với thì ngực ở tư thế nằm sấp và tư thế nằm nghiêng, kết quả cho thấy số hạch nạo được ở nhóm nằm sấp có trung vị là 20,5 hạch và nhiều hơn có ý nghĩa so với tư thế nằm nghiêng ( $p < 0,05$ ).

#### 4.10. Tạo hình môn vị trong mổ

Hiện tại có rất nhiều báo cáo chưa thống nhất xung quanh việc có THMV hay không THMV. Một số tác giả cho rằng khi cắt ngang thực quản thì cắt luôn cả thần kinh X, gây nên tình trạng liệt dạ dày sau mổ, chính vì thế tỷ lệ rò miệng nối dạ dày thực quản có thể do sự ứ đọng tại dạ dày sau mổ[16],[17]. Nhiều tác giả khuyến cáo nên THMV trong THTQ bằng ống dạ dày. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy THMV trong THTQ bằng ống dạ dày là không cần thiết,. Thậm chí THMV còn gây lên hội chứng Dumping và trào ngược dịch mật về sau này. Chúng tôi nhận thấy việc THMV hay không, không ảnh

hưởng tới những biến chứng sau mổ cắt thực quản.

#### 4.11. Mở thông hồng tràng nuôi ăn

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mở thông hồng tràng nuôi ăn cho tất cả bệnh nhân phẫu thuật cắt thực quản nội soi. Mở thông hồng tràng đem lại rất nhiều lợi ích cho bệnh nhân: ăn qua mở thông hồng tràng ngay 48h sau phẫu thuật làm giảm lượng dịch nuôi dưỡng, tiết kiệm chi phí cho bệnh nhân. Trong trường hợp rò miệng nối, bệnh nhân hoàn toàn có thể ra viện mà chưa cần miệng nối ở cổ liền hẳn. Hầu hết các tác giả trong nước và trên thế giới chủ trương mở thông hồng tràng nuôi ăn trong phẫu thuật UTTQ [9].

#### 4.12. Thực hiện miệng nối

Trên thế giới có nhiều kỹ thuật thực hiện miệng nối giữa ống dạ dày và thực quản: kỹ thuật khâu nối tay hoặc bằng máy cắt nối vòng (EEA 25mm) hoặc kỹ thuật dùng máy cắt nối thẳng [17, 18]. Một số tác giả Nhật [14] báo cáo thực hiện miệng nối bằng khâu tay hay máy cắt nối.

#### 4.13. Tỷ lệ thực hiện miệng nối theo các tác giả

**Bảng 3.22. Nghiên cứu về tỷ lệ thực hiện miệng nối**

| Tác giả                 | Miệng nối (%) |           |               |              |
|-------------------------|---------------|-----------|---------------|--------------|
|                         | n             | Khâu tay  | Stapler thẳng | Stapler vòng |
| Chúng tôi               | 35            | 74,29(26) | 22,85(8)      | 2,86(1)      |
| Hoàng Trọng Nhật Phương | 205           | 100       | 0             | 0            |
| Trần Phùng Dũng Tiến    | 66            | 51,5      | 48,5          | 0            |
| Luketich                | 481           | 21        | 0             | 79           |
| Baofu Chen              | 142           | 100       | 0             | 0            |
| Nguyễn Hoàng Bắc        | 26            | 100       | 0             | 0            |

#### 4.14. Hóa chất và xạ trị tiền phẫu

Hóa chất và xạ trị có ý nghĩa hỗ trợ trong điều trị UTTQ giúp tăng tỷ lệ sống 5 năm sau

mổ cho bệnh nhân. Hóa chất và xạ trị có thể hỗ trợ trước mổ hoặc sau phẫu thuật cắt thực quản. Mục đích của hóa chất và xạ trị tiền

phẫu làm giảm giai đoạn bệnh trước mổ; làm tăng khả năng chỉ định mổ cho bệnh nhân, và hạn chế những di căn ở mức độ vi thể [20]; tăng thời gian sống sau mổ cho bệnh nhân. Tuy nhiên hóa chất và xạ trị tiền phẫu cũng ảnh hưởng đáng kể đến những biến chứng sớm sau mổ: rò miệng nối, biến chứng hô hấp, tăng nguy cơ nhiễm trùng, mức độ xơ dính trong trung thất và tăng mức độ khó trong quá trình phẫu tích cắt thực quản. Sau điều trị hóa chất và xạ trị khoảng 3-4 tuần, bệnh nhân được đánh giá lại tổng thể bao gồm tình trạng toàn thân, giai đoạn bệnh rồi mới quyết định phẫu thuật.

## V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi ngực bụng cắt thực quản tạo hình điều trị ung thư thực quản là một phẫu thuật ít xâm hại, an toàn và hiệu quả, sau mổ phục hồi sớm, ít có biến chứng nặng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hoàng Bắc, Lê Quang Nhân, Võ Duy Long, et al. (2013). Cắt thực quản nội soi. Hội nghị ngoại khoa toàn quốc, Cần Thơ.
2. Hoàng Trọng Nhật Phương, Lộc L, Hiệp PN, et al. (2013). Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực trong điều trị ung thư thực quản. Hội nghị ngoại khoa toàn quốc, Cần Thơ.
3. Phạm Đức Huấn, Lâm ĐM (2006). Cắt thực quản qua nội soi ngực phải với tư thế nằm sấp trong điều trị ung thư thực quản. 2, 12-16.
4. Phạm Đức Huấn, Đỗ Mai Lâm, Nguyễn Xuân Hòa, et al. (2013). Kết quả cắt thực quản nội soi điều trị ung thư thực quản tại bệnh viện Việt Đức. Những tiến bộ trong phẫu thuật nội soi điều trị ung thư thực quản.
5. Triệu Triều Dương, Trần Hữu Vinh (2014). Đánh giá kết quả điều trị ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới bằng phẫu thuật nội soi. Y học thực hành, 902(1), 62-66.
6. Tiên TPD (2017). Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt thực quản điều trị ung thư thực quản 2/3 dưới. Luận án tiến sĩ y học.
7. Ishikawa N, Kawaguchi M, Inaki N, et al. (2013). Robot-assisted thoracoscopic hybrid esophagectomy in the semi-prone position under pneumothorax. Artificial organs, 37(6), 576-80.
8. Thakkar CM, Kumar AV, Soni HN, et al. (2014). Thoracoscopic part of minimal invasive oesophagectomy in semiprone position: our initial experience. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques, 24(4), 337-41.
9. Lin J, Kang M, Chen C, et al. (2013). Thoracoscopic oesophageal mobilization during thoracolumbar three-stage oesophagectomy: a comparison of lateral decubitus versus semiprone positions. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 17(5), 829-34.
10. Kaburagi T, Takeuchi H, Kawakubo H, et al. (2014). Clinical utility of a novel hybrid position combining the left lateral decubitus and prone positions during thoracoscopic esophagectomy. World journal of surgery, 38(2), 410-8.
11. Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al. (2014). Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus

- April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. Esophagus, (Special Article).
12. **Kuwabara S, Katayanagi N (2010).** Comparison of three different operative methods of video-assisted thoracoscopic esophagectomy. Esophagus, 7(1), 23-29.
  13. **Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. (2012).** Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. Annals of surgery, 256(1), 95-103.
  14. **Chen B, Zhang B, Zhu C, et al. (2013).** Modified McKeown minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a 5-year retrospective study of 142 patients in a single institution. PloS one, 8(12), e82428.
  15. **Miyasaka D, Okushiba S, Sasaki T, et al. (2013).** Clinical evaluation of the feasibility of minimally invasive surgery in esophageal cancer. Asian journal of endoscopic surgery, 6(1), 26-32.
  16. **Takemura M, Hori T, Fujiwara Y (2013).** Clinical outcomes and prognosis after thoracoscopic esophagectomy with two-field lymph node dissection for lower thoracic esophageal cancer. Anticancer research, 33(2), 601-8.
  17. **Wang X, Li Q, Zhuang X, et al. (2014).** [Comparison of perioperative outcomes and lymphadenectomy after thoracoscopic esophagectomy in semi prone position and open esophagectomy]. Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology], 36(11), 863-6.
  18. **Kuwabara S, Katayanagi N (2010).** Comparison of three different operative methods of video-assisted thoracoscopic esophagectomy. Esophagus, 7(1), 23-29.
  19. **Rajabi Mashhadi M, Bagheri R, Abdollahi A, et al. (2015).** The Effect of Neoadjuvant Therapy on Early Complications of Esophageal Cancer Surgery. Iranian journal of otorhinolaryngology, 27(81), 279-84.
  20. **van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. (2012).** Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. The New England journal of medicine, 366(22), 2074-84.

# NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA PROTEIN SỬA LỖI GHÉP CẶP SAI (MMR) TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ĐẠI - TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU CẦN THƠ

Võ Văn Kha<sup>1</sup>, Hoàng Đức Trình<sup>2</sup>, Trần Thị Hương Lý<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Việc xác định tình trạng biểu hiện protein sửa lỗi ghép cặp sai có ý nghĩa tiên lượng và dự đoán đáp ứng với hóa trị 5-FU trong ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỉ lệ mất biểu hiện các protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 và giá trị tiên lượng của protein sửa lỗi ghép cặp sai trong ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 131 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng.

**Kết quả:** Tỉ lệ mất biểu hiện các protein lần lượt là: MLH1: 26%, MSH2: 16,8%, MSH6: 17,6% và PMS2: 22,1%. Tỉ lệ dMMR là 36,6%. Quá trình theo dõi được 124 trường hợp (94,7%), mất dấu 07 trường hợp (5,3%), trung vị thời gian theo dõi 22±4 tháng. Ghi nhận tỉ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ của nhóm

dMMR cao hơn nhóm pMMR nhưng không có ý nghĩa thống kê.

**Kết luận:** Các protein mất biểu hiện có MLH1 chiếm cao nhất (26%), thấp nhất là MSH2 (16,8%). Mất cặp protein phổ biến: MLH1/PMS2 chiếm 20,6%; tỉ lệ dMMR 36,6%. Ghi nhận chưa xác định MMR có giá trị tiên lượng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng.

**Từ khóa:** protein sửa lỗi ghép cặp sai, ung thư đại-trực tràng, tiên lượng, sống còn không bệnh, sống còn toàn bộ.

## SUMMARY

### DETERMINE THE PROGNOSTIC VALUE OF MISMATCH REPAIR PROTEINS (MMR) IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

**Background:** Determining the status of mismatch repair proteins has prognostic significance and considered as a predictive factor for response prediction to 5-FU chemotherapy in colorectal adenocarcinoma.

**Objectives:** Determine the percentage of loss of expression pattern of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 proteins and the prognostic value of mismatch repair proteins in colorectal adenocarcinoma.

**Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 131 patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma.

**Results:** The rates of loss of protein expression patterns were MLH1: 26%, MSH2: 16,8%, MSH6: 17,6% và PMS2: 22,1%,

<sup>1</sup>TS. BS - Phó Giám đốc, Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ

<sup>2</sup>ThS. BS - Bộ môn Giải phẫu bệnh – Pháp y, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

<sup>3</sup>ThS. BS – Phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Hương Lý

SĐT: 0856819811

Email: bshuongly@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

respectively. The dMMR rate was 36,6%. During follow-up period, 124 cases (94,7%) were observed, the data collection of 07 cases (5,3%) were lost. The median follow-up was 22±4 months. The disease-free survival and overall survival rates in the dMMR group were higher than those in the pMMR group, but it was not a statistically significant result.

**Conclusion:** The loss of expression pattern of MLH1 proteins had the highest number (26%), whereas the lowest was MSH2 (16,8%). About the loss of expression common protein pairs, MLH1/ PMS2 accounted for 20,6%; dMMR rate was 36,6%. The prognostic value of MMR in patients with colorectal adenocarcinoma has not been well established.

**Keywords:** mismatch repair, colorectal cancer, prognostic, progression-free survival, overall survival.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong ung thư đại-trực tràng, mặc dù bệnh nhân có cùng giai đoạn bệnh, nhưng kết quả điều trị và tiên lượng rất khác nhau, do sự không đồng nhất về bản chất phân tử của khối u. Phần lớn khối ung thư đại-trực tràng phát triển thông qua con đường bất ổn định về nhiễm sắc thể. Bên cạnh đó, khoảng 15% trường hợp xuất phát từ con đường bất ổn định vi vệ tinh do đột biến dòng mầm di truyền ở gen sửa lỗi ghép cặp sai, thường gặp trong hội chứng Lynch. Bệnh nhân khiếm khuyết protein sửa lỗi ghép cặp sai, gây ra tình trạng bất ổn định vi vệ tinh mức độ cao và sẽ không được hưởng lợi từ liệu pháp hóa trị hỗ trợ bằng 5-FU; trong khi bệnh nhân ổn định vi vệ tinh hoặc bất ổn định vi vệ tinh mức độ thấp thì cho kết quả ngược lại. Việc khảo sát biểu hiện protein sửa lỗi ghép cặp sai còn có ý nghĩa tiên lượng. Các trường hợp khiếm khuyết protein sửa lỗi ghép cặp

sai có tiên lượng tốt hơn [6]. Ung thư đại-trực tràng với dMMR có tiên lượng và đáp ứng với điều trị khác với các bệnh nhân có pMMR. Do vậy, việc xác định MMR có ý nghĩa rất quan trọng, nó sẽ cung cấp các thông tin có giá trị cho tiên lượng và việc cá thể hóa trong điều trị [2].

Dựa trên phương pháp hóa mô miễn dịch, người ta có thể xác định bất ổn định vi vệ tinh gián tiếp thông qua đánh giá tình trạng biểu hiện của các protein sửa lỗi ghép cặp sai MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2. Nếu mất một hoặc nhiều hơn các dấu ấn này, khối u được xem là có khiếm khuyết protein sửa lỗi ghép cặp sai, có ý nghĩa như là bất ổn định vi vệ tinh mức độ cao [8].

### Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỉ lệ mất biểu hiện các protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 trong ung thư biểu mô tuyến đại - trực tràng.
2. Xác định giá trị tiên lượng của protein sửa lỗi ghép cặp ADN (MMR) trong ung thư biểu mô tuyến đại - trực tràng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư đại-trực tràng, có chỉ định điều trị bằng phẫu thuật cắt khối u, có kết quả chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô (UTBM) tuyến đại-trực tràng.

### Tiêu chuẩn chọn mẫu

Khối ung thư trên bệnh nhân ung thư đại-trực tràng, có chẩn đoán mô bệnh học là UTBM tuyến đại-trực tràng. Lấy trọn khối ung thư sau phẫu thuật.

Lát cắt mô ung thư: độ dày 5µm, mỗi bệnh nhân thu 3 mảnh mô đã cắt lát.

### Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có ít nhất 1 yếu tố sau: được chẩn đoán u tái phát hoặc di căn, có tiền sử



xạ trị vùng bụng, có tiền sử hóa trị, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Thời gian và địa điểm nghiên cứu:** Tại Bệnh viện Ung bướu Thành Phố Cần Thơ từ tháng 06-2018 đến tháng 12-2021.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** mô tả hàng loạt ca.

**Cỡ mẫu:** 131 bệnh nhân UTBM tuyến đại-trực tràng.

**Phương pháp chọn mẫu:** chọn mẫu toàn bộ, chọn tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu.

## Nội dung nghiên cứu

Xác định tình trạng biểu hiện các protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 trên mô u của bệnh nhân đã phẫu thuật bằng phương pháp xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

Xác định giá trị tiên lượng của của protein sửa lỗi ghép cặp ADN (MMR) trong ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng.

## Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch

Mẫu mô từ khối ung thư trên bệnh nhân được cố định trong dung dịch formol trung tính 10% trong 6 đến 24 giờ, thực hiện kỹ thuật đúc khối nén. Các lát cắt mỏng khoảng 5µm được trải trên lam tích điện dương. Quá trình thực hiện nhuộm HMMD theo quy trình nhuộm bằng máy nhuộm tự động INTELLIPATH với 4 kháng thể đơn dòng MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 của hãng Biocare (Mỹ).

## Tiêu chuẩn bắt màu và đậm độ, chứng âm, nội chứng dương [7]

Dấu hiệu dương tính (có biểu hiện): tế bào u bắt màu tại nhân ở bất kỳ đậm độ nào trên nền bào tương.

Dấu hiệu âm tính (mất biểu hiện): không có sự hiện diện của bất kỳ tín hiệu nhận biết nào hoặc có sự thay đổi màu thành xám nhạt hay nâu nhạt ở nhân tế bào u.

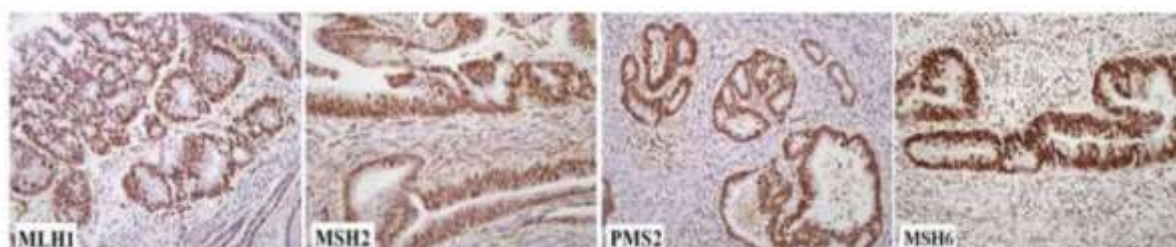
Chứng âm: dùng để đánh giá sự hiện diện của bào tương và là cơ sở để đánh giá đậm độ.

Nội chứng dương: biểu hiện rõ ở nhân tế bào nguyên bào sợi, lymphô bào và niêm mạc tuyến ruột lành tính.

## Các dạng mất biểu hiện của MLH1, MSH2, PMS2 và MSH6 [7]

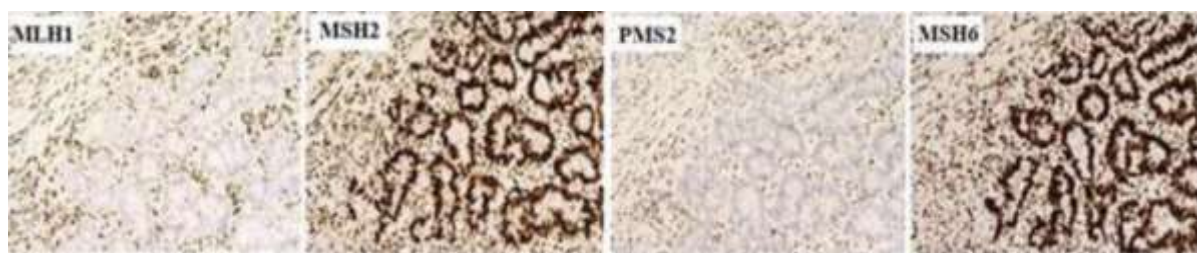
Protein MMR thực hiện chức năng sửa chữa của chúng dưới hình thức cấu trúc dị hợp tử, trong đó MLH1 và MSH2 là thành phần bắt buộc phải có. Vì PMS2 chỉ có thể ghép cặp với MLH1 nên khi MLH1 mất biểu hiện thì dẫn đến cả MLH1 và PMS2 đều mất biểu hiện. Ngược lại, MLH1 có thể ghép cặp với protein khác PMS2 nên khi mất biểu hiện PMS2 thì MLH1 vẫn bình thường. Tương tự, phức hợp MSH2 và MSH6 cũng được giải thích như vậy.

## Tiêu bản có biểu hiện bình thường của cả 4 dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6:



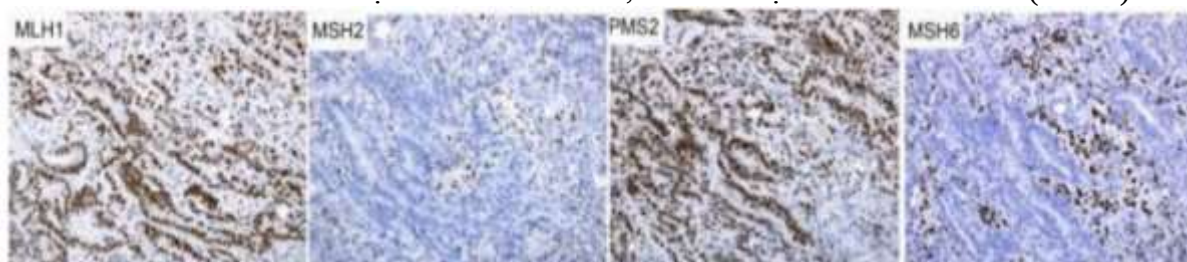
**Hình 1. MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6 đều (+) thể hiện bởi sự bắt màu rõ trong nhân của tế bào u**

Kiểu hình 01: mất biểu hiện MLH1 và PMS2; có biểu hiện MSH2 và MSH6 (hình 2):



**Hình 2. MLH1 và PMS2 nhân tế bào u không bắt màu;  
MSH2 và MSH6 nhân tế bào u bắt màu rõ**

Kiểu hình 02: mất biểu hiện MSH2 và MSH6; có biểu hiện MLH1 và PMS2 (hình 3):



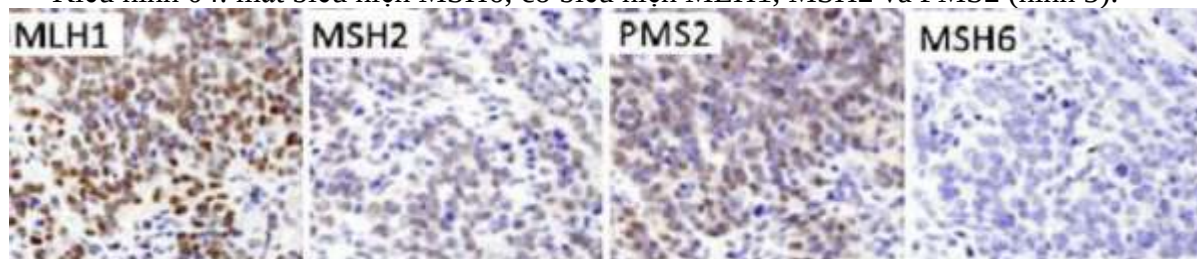
**Hình 3. MSH2 và MSH6 nhân tế bào u không bắt màu;  
MLH1 và PMS2 nhân tế bào u bắt màu rõ**

Kiểu hình 03: mất biểu hiện PMS2; có biểu hiện MSH2, MSH6 và MLH1 (hình 4):



**Hình 4. PMS2 nhân tế bào u không bắt màu;  
MLH1, MSH2 và MSH6 nhân tế bào u bắt màu rõ**

Kiểu hình 04: mất biểu hiện MSH6; có biểu hiện MLH1, MSH2 và PMS2 (hình 5):



**Hình 5. MSH6 nhân tế bào u không bắt màu;  
MLH1, MSH2 và PMS2 nhân tế bào u bắt màu rõ**

### 2.3. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:

Sử dụng phần mềm SPSS 18.0 để xử lý và thống kê số liệu. Dùng phép thống kê mô tả để mô tả các biến định tính, được trình bày dưới dạng tần số, tỉ lệ %. Dùng phương pháp ước lượng Kaplan-Meier để ước lượng và phân tích thời gian sống còn không bệnh và

thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Tình trạng biểu hiện các protein MMR

##### 3.1.1. Tình trạng biểu hiện protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

**Bảng 1. Tỉ lệ mất biểu hiện protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**

| Sự biểu hiện              | Protein MMR n(%) |            |            |            |
|---------------------------|------------------|------------|------------|------------|
|                           | MLH1             | MSH2       | MSH6       | PMS2       |
| Âm tính (mất biểu hiện)   | 34 (26)          | 22 (16,8)  | 23 (17,6)  | 29 (22,1)  |
| Dương tính (có biểu hiện) | 97 (74)          | 109 (83,2) | 108 (82,4) | 102 (77,9) |
| <b>Tổng</b>               | <b>131 (100)</b> |            |            |            |

**Nhận xét:** Mất biểu hiện protein MLH1 chiếm tỉ lệ cao nhất 26%, MSH2 chiếm tỉ lệ thấp nhất 16,8%.

##### 3.1.2. Tỉ lệ mất biểu hiện các cặp protein MMR phổ biến

**Bảng 2. Tỉ lệ mất biểu hiện các cặp protein MMR phổ biến**

| Cặp protein MMR | Âm tính (-) |           |
|-----------------|-------------|-----------|
|                 | Tần số (n)  | Tỉ lệ (%) |
| MLH1/PMS2       | 27/131      | 20,6      |
| MSH2/MSH6       | 20/131      | 15,3      |

**Nhận xét:** mất biểu hiện cặp protein MLH1/PMS2 chiếm 20,6% cao hơn so với tỉ lệ mất cặp MSH2/MSH6 chiếm 15,3%.

##### 3.1.3. Tỉ lệ mất biểu hiện protein MMR

**Bảng 3. Tỉ lệ mất biểu hiện protein MMR**

| Sự biểu hiện protein MMR |                |           | Tần số (n) | Tỉ lệ (%)  |
|--------------------------|----------------|-----------|------------|------------|
| dMMR (MSI-H)             | Âm tính (-)    | 1 protein | 4          | 3,1        |
|                          |                | 2 protein | 33         | 25,2       |
|                          |                | 3 protein | 6          | 4,6        |
|                          |                | 4 protein | 5          | 3,8        |
|                          |                | Tổng      | 48/131     | 36,6       |
| pMMR (MSI-L/MSS)         | Dương tính (+) |           | 83/131     | 63,4       |
| <b>Tổng</b>              |                |           | <b>131</b> | <b>100</b> |

**3.2. Giá trị tiên lượng của MMR trong ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng****3.2.1. Thời gian sống thêm****Bảng 4. Phân bố tỉ lệ và thời gian sống thêm**

| Kết quả                    | (n) | Trung bình (tháng) | Tỉ lệ % | CI 95%    |
|----------------------------|-----|--------------------|---------|-----------|
| Sống thêm không bệnh 2 năm | 131 | 22,3               | 80,3    | 0,72-0,88 |
| Sống thêm toàn bộ 2 năm    | 131 | 24,1               | 85,1    | 0,73-0,90 |

**3.2.1. Tỉ lệ sống còn theo tình trạng MMR****Bảng 5. Sống còn không bệnh theo MMR**

| Tình trạng MMR | Tần số (n) | Tỉ lệ SCKB 2 năm (%) | p     |
|----------------|------------|----------------------|-------|
| dMMR           | 48         | 83,7                 | 0,084 |
| pMMR           | 83         | 79,8                 |       |

**Nhận xét:** Sống còn không bệnh 2 năm ở nhóm dMMR và nhóm pMMR khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,084$ ).

**Bảng 6. Sống còn toàn bộ theo tình trạng MMR**

| Tình trạng MMR | Tần số (n) | Tỉ lệ SCTB 2 năm (%) | p     |
|----------------|------------|----------------------|-------|
| dMMR           | 48         | 86,8                 | 0,681 |
| pMMR           | 83         | 84,3                 |       |

**Nhận xét:** tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm của nhóm dMMR cao hơn nhóm pMMR nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,681$ ).

**IV. BÀN LUẬN****4.1. Tình trạng biểu hiện các protein MMR****4.1.1. Tỉ lệ mất biểu hiện protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**

Ở nghiên cứu này, tỉ lệ mất biểu hiện protein từ cao đến thấp lần lượt: MLH1 (26%), PMS2 (21,1%), MSH6 (17,6%), MSH2 (16,8%). Theo Nguyễn Văn Chủ và cs nghiên cứu 71 bệnh nhân UTĐTT tại Bệnh viện K cho thấy tỉ lệ âm tính cao nhất là PMS2 (16,9%), tiếp theo là MLH1 (14,1%), MSH6 (8,5%), thấp nhất là MSH2 (4,2%)[1]. Qua các nghiên cứu trên thế giới, tác giả

Zhang, X., cũng ghi nhận như nghiên cứu chúng tôi, mất biểu hiện protein MLH1 chiếm tỉ lệ cao nhất; trong khi đó nghiên cứu của các tác giả Chen, L.; Chew, M. và Niu, W. lại ghi nhận mất biểu hiện protein PMS2 chiếm ưu thế [4],[5],[9],[11]. Tỉ lệ mất biểu hiện đơn lẻ các protein ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác, có thể phụ thuộc vào cỡ mẫu hoặc đặc điểm riêng về dân số nghiên cứu.

**4.1.2. Tỉ lệ mất biểu hiện các cặp protein MMR**

Kết quả của chúng tôi ghi nhận mất biểu hiện đồng thời 2 cặp protein phổ biến; theo

đó, cặp MLH1/PMS2 cao hơn cặp MSH2/MSH6 với tỉ lệ lần lượt là 20,6% so với 15,3%. Tỉ lệ mất biểu hiện theo cặp đôi protein trong nghiên cứu này cao hơn các nghiên cứu trong và ngoài nước. Tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu đều ghi nhận mất biểu hiện đồng thời cặp protein MLH1/PMS2 chiếm tỉ lệ cao hơn so với mất cặp MSH2/MSH6.

#### **4.1.3 Tỉ lệ mất biểu hiện protein MMR**

Tỉ lệ dMMR theo ghi nhận của chúng tôi là 36,6% cao hơn so với ghi nhận của tác giả Thái Anh Tú nghiên cứu trên 263 trường hợp có tỉ lệ dMMR là 29,3% [3]. Theo đó, tỉ lệ dMMR của nghiên cứu chúng tôi cũng cao hơn các nghiên cứu ở trong và ngoài nước. Tuy nhiên, nhìn chung các nghiên cứu ở Việt Nam đều cho thấy tỉ lệ dMMR cao hơn so với các nghiên cứu ở nước ngoài; điều này có thể do đặc điểm chủng tộc hoặc cơ chế bệnh sinh khác nhau.

#### **4.2. Giá trị tiên lượng của MMR trong ung thư đại-trực tràng**

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chúng tôi theo dõi được 124 trường hợp (94,7%), mất dấu 07 trường hợp (5,3%). Trường hợp theo dõi dài nhất là 34 tháng, ngắn nhất là 6 tháng, thời gian trung vị theo dõi  $22 \pm 04$  tháng. Tỉ lệ sống còn không bệnh của nhóm dMMR (85,1%) cao hơn nhóm pMMR (80,3%) nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,681$ ). Đa số các nghiên cứu đều cho kết quả là nhóm bệnh nhân dMMR/MSI tiên lượng tốt hơn nhóm pMMR/MSS; dù một số nghiên cứu cho thấy sự khác biệt này không

có ý nghĩa thống kê. Tác giả Srdjan khi phân tích 2111 trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn II – III từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về điều trị hỗ trợ 5-FU đã kết luận tỉ lệ tái phát toàn bộ trong 5 năm đầu của nhóm dMMR thấp hơn nhóm pMMR. Trong đó, tỉ lệ tái phát di căn thấp hơn đáng kể (12% so với 22%;  $p < 0,001$ ), dù ảnh hưởng này ở giai đoạn II không rõ rệt như giai đoạn III [10].

Với trung vị theo dõi 22 tháng, chúng tôi chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đến kết quả sống còn không bệnh lần sống còn toàn bộ theo tình trạng mất biểu hiện protein MMR. Vì vậy, chưa xác định được vai trò tiên lượng của MMR trong ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng.

#### **V. KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu 131 trường hợp ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng chúng tôi ghi nhận: Tỉ lệ mất biểu hiện protein MLH1 cao nhất (26%), MSH2 thấp nhất (16,8%), tỉ lệ dMMR 36,6%; mất biểu hiện cặp protein phổ biến MLH1/PMS2 chiếm 20,6%; cặp MSH2/MSH6 chiếm 15,3%. Trung vị thời gian theo dõi là 22 tháng, chúng tôi ghi nhận sống còn không bệnh của nhóm dMMR (85,1%) cao hơn nhóm pMMR (80,3%) nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,681$ ). Tương tự, sống còn toàn bộ của nhóm dMMR (86,8%) cao hơn nhóm pMMR (84,3%) sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,681$ ). Chúng tôi chưa xác định MMR có giá trị tiên lượng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại-trực tràng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Chủ và cs**, nghiên cứu sự mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư đại trực tràng bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở, Bệnh viện K, 2018.
2. **Chu Văn Đức (2015)**, Nghiên cứu bộ loc một số dấu ấn hóa mô miễn dịch và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư biểu mô đại trực tràng, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Thái Anh Tú và cs**, đánh giá sự khiếm khuyết nhóm gen sửa chữa (DMMR) trong ung thư đại trực tràng bằng hóa mô miễn dịch, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2018(5): 221 - 228.
4. **Chen, L., Chen, G., Zheng, X., Chen, Y (2019)**, “Expression status of four mismatch repair proteins in patients with colorectal cancer: clinical significance in 1238 case”, International journal of clinical and experimental pathology, 12(10), 3685-3699.
5. **Chew, M. H., Koh, P. K., et al (2013)**, “Mismatch repair deficiency screening via immunohistochemical staining in young Asians with colorectal cancers”, World journal of surgery, 37(10), 2468-2475.
6. **Grant M., Haydon A., et al**, Immunohistochemistry testing for mismatch repair deficiency in Stage 2 colon cancer: A cohort study of two cancer centres, International journal of surgery (London, England) 2018, 51: 71 - 75.
7. **J R Jass**. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology 2007; 50: 113 - 130.
8. **Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F.A**, Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer, J Gastrointest Oncol, 2015, 6 (6): 84 - 676.
9. **Niu, W., Wang, G., et al (2019)**, “Correlation between microsatellite instability and RAS gene mutation and stage III colorectal cancer”, Oncology letters, 17(1), 332-338.
10. **Srdjan M., Jadranka A., Ivan D., et al**, Microsatellite instability & survival in patients with stage II/III colorectal carcinoma, Indian J Med Res, 2016, 143 (Supplement): S104-S111.
11. **Zhang, X., Ran, W., et al (2018)**, “Deficient mismatch repair and RAS mutation in colorectal carcinoma patients: A retrospective study in Eastern China”, PeerJ, 6, e4341.



## KẾT QUẢ THEO DÕI XẠ HÓA - XẠ TRỊ TRIỆT CĂN BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Nguyễn Đình Châu<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Kiên<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hà<sup>1</sup>,  
Lê Văn Nguyên<sup>1</sup>, Nguyễn Anh Tuấn<sup>1</sup>, Bùi Quang Biểu<sup>1</sup>,  
Trần Kim Thoa<sup>1</sup>, Lê Văn Huân<sup>1</sup>, Lâm Quang Tiến<sup>1</sup>, Vương Xuân An<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của phác đồ hóa – xạ trị triệt căn trên bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại vùng không còn khả năng phẫu thuật tại bệnh viện trung ương quân đội 108.

**Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu can thiệp, tiến cứu trên 100 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn II-III điều trị bằng hóa-xạ trị triệt căn với phác đồ hóa chất Cisplatin/5FU hoặc Paclitaxel/Carboplatin kết hợp xạ trị 50,4-66Gy/28-33phân liều từ 2014 - 2021. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát tại vùng, tỷ lệ di căn, thời gian sống thêm và tác dụng phụ sau điều trị.

**Kết quả:** tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần tương ứng là 46,0% và 34,0%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ, tỷ lệ kiểm soát tại vùng và tỷ lệ di căn xa 5 năm tương ứng là 26,0%, 35,2% và 36,3%. Tác dụng phụ sớm độ 3-4 chiếm 24,0%, độ 5 chiếm 2,0%; tác dụng phụ muộn gồm hẹp thực quản 4,0% và rò thực quản 3,0%.

**Kết luận:** hóa - xạ trị triệt căn với Cisplatin/5FU hoặc Paclitaxel/Carboplatin điều trị ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại vùng

không còn khả năng phẫu thuật có kết quả khả quan với tác dụng phụ chấp nhận được.

**Từ khóa:** hóa – xạ trị triệt căn, ung thư thực quản không phẫu thuật được.

### SUMMARY

#### LONG TERM RESULTS OF DEFINITIVE CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER AT 108 CENTRAL MILITARY HOSPITAL

**Purpose:** to assess the efficacies and toxicities of definitive chemoradiotherapy in inoperable locally advanced esophageal cancer patients at 108 Central Military Hospital.

**Methods:** an interventional prospective study on 100 esophageal cancer patients stage II-III underwent curative chemoradiotherapy with Cisplatin/5FU or Paclitaxel/Carboplatin and radiation therapy (50.4-66Gy/28-33fx) from 2014 - 2021. Treatment response, local control, distant metastatic and survival rates as well as toxicities were evaluated.

**Results:** Clinical complete and partial response was 46.0% and 34.0%. The 5-year overall survival, local control and distant metastasis rate were 26.0%, 35.2% and 36.3%, respectively. Acute toxicities grade 3-4 were 24.0% and grade 5 were 2.0%; late toxicities were esophageal stricture 4.0% and tracheal fistula 3.0%.

<sup>1</sup>Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Châu

SĐT: 0915263269

Email: chaunm108@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Conclusion:** definitive chemoradiotherapy with Cisplatin/5FU or Paclitaxel/Carboplatin in locally advanced inoperable esophageal cancer patients had a promising outcome and acceptable toxicities.

**Keywords:** definitive chemoradiotherapy, inoperable esophageal cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là bệnh lý ác tính có tiên lượng xấu, đứng thứ sáu trong các nguyên nhân gây tử vong do ung thư. Điều trị UTTQ vẫn là thách thức đối với các nhà lâm sàng. Kết hợp đa mô thức gồm phẫu thuật, xạ trị và hóa chất là các phương pháp điều trị chuẩn đối với bệnh giai đoạn tiến triển, chưa có di căn xa.

Phẫu thuật có vai trò quan trọng hàng đầu đối với UTTQ đặc biệt khi bệnh ở giai đoạn sớm và ở vị trí 1/3 giữa - dưới. Tuy nhiên, phần lớn các bệnh nhân khi phát hiện bệnh đều ở giai đoạn tiến triển nên không còn chỉ định phẫu thuật. Chính vì vậy, hóa – xạ trịet căn là chỉ định khá phổ biến trong UTTQ, đặc biệt với tổn thương thực quản 1/3 trên hoặc những tổn thương thực quản 1/3 giữa – dưới không phẫu thuật được.

Các nghiên cứu hóa - xạ trịet căn UTTQ sử dụng liều xạ 50,4 Gy- 66Gy với hai phác đồ hóa chất chủ yếu là 5FU/Cisplatin và Paclitaxel/Carboplatin. Hóa chất khi kết hợp với xạ trị nhằm hai mục đích là điều trị vi di căn và làm tăng nhạy cảm của tế bào ung thư với tia xạ. Hai nghiên cứu so sánh ECOG EST và RTOG 8501 đã chứng minh hóa – xạ trịet căn giúp cải thiện thời gian sống thêm so với xạ trị đơn thuần ở bệnh nhân UTTQ giai đoạn tiến triển tại vùng [1], [2]. Các nghiên cứu hóa – xạ trịet căn UTTQ cho kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 30-58%, trung vị

sống thêm 10-19 tháng, sống thêm toàn bộ 5 năm 9-26% [1], [2], [3].

Tại Bệnh viện TWQĐ 108, UTTQ là một bệnh khá phổ biến. Các bệnh nhân đều được hội chẩn đa chuyên ngành bởi hội đồng ung thư. Bên cạnh phẫu thuật cho UTTQ 1/3 giữa – dưới giai đoạn sớm, hóa – xạ trịet căn cũng được chỉ định thường quy cho các bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật. Đặc biệt với hệ thống máy xạ trị gia tốc hiện đại có khả năng thực hiện các kỹ thuật xạ trị tiên tiến như xạ trị điều biến liều (IMRT) và xạ trị điều biến thể tích (VMAT) đã góp phần vào nâng cao hiệu quả điều trị. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu đánh giá kết quả hóa - xạ trịet căn ở nhóm bệnh nhân UTTQ giai đoạn tiến triển không có chỉ định phẫu thuật.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu với 100 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại vùng không còn khả năng phẫu thuật từ năm 2014 đến 2021 tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

### 2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy
- Chẩn đoán giai đoạn cT2-3N0-3M0 (AJCC 7)

- Tuổi 18-75
- ECOG 0-1

### 2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú
- Suy dinh dưỡng, sút >10% trọng lượng cơ thể
- Có bệnh nặng kết hợp
- Có bệnh ác tính khác trong 5 năm gần nhất
- Đã điều trị hóa chất hoặc xạ trị

**2.3. Quy trình điều trị:** Các bệnh nhân được làm chẩn đoán giai đoạn ban đầu bằng



nội soi thực quản sinh thiết, chụp CT và/hoặc PET/CT. Chẩn đoán giai đoạn bệnh dựa vào phân loại giai đoạn năm 2010 của hội ung thư Mỹ. Hội chẩn điều trị thông qua hội đồng ung thư. Hóa - xạ triệt căn với liều xạ 50,4Gy-66Gy/28-33phân liều, hóa chất Cisplatin/5FU x 4 chu kỳ (mỗi 28 ngày) với bệnh nhân ECOG 0 hoặc Paclitaxel/Carboplatin x 5 tuần (truyền hàng tuần) với bệnh nhân ECOG 1-2 hoặc có bệnh kết hợp. Đánh giá đáp ứng sau điều trị 3 tháng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1; đánh giá tác dụng phụ theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng đường cong Kaplan-Meier để biểu diễn tỷ lệ tái phát – di căn và sống thêm.

### III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Các bệnh nhân có tuổi trung bình là 55,9, thấp nhất là 35 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Bệnh nhân nam chiếm 98,0%, chỉ có 2 bệnh nhân là nữ. Tất cả đều có kết quả sinh thiết qua nội soi là ung thư biểu mô vảy. Điều này cũng

phù hợp với phân bố dịch tễ của ung thư thực quản: thể biểu mô vảy chiếm trên 90% và phân bố chủ yếu ở các nước châu Á và đông Âu. Các tổn thương biệt hóa vừa chiếm 46,0%, biệt hóa kém chiếm 27%. Có 13,0% bệnh nhân không xác định được độ mô học. Các bệnh nhân điều trị hóa – xạ được lựa chọn chặt chẽ, tất cả có điểm toàn trạng ECOG 0-1.

Về vị trí giải phẫu, UTTQ 1/3 trên chiếm 54,0%, 1/3 giữa-dưới chiếm 46,0%. Tổn thương thực quản có chiều dài > 5cm chiếm 59,0%, bệnh nhân có tổn thương thực quản dài nhất là 10,4cm.

Tất cả bệnh nhân được đánh giá giai đoạn bằng CT và hầu hết được chụp PET/CT trước điều trị. Hiện nay, chúng tôi đã tiến hành thường quy chụp PET/CT và siêu âm nội soi trong đánh giá giai đoạn UTTQ. Về giai đoạn bệnh, 90,0% bệnh nhân ở giai đoạn III-IVa và 10,0% giai đoạn II. Điều này phản ánh thực trạng chung của bệnh UTTQ thường phát hiện ở giai đoạn tiến triển.

**Bảng 1: Đặc điểm chung**

|                       | Số lượng (n)       | Tỷ lệ (%) |
|-----------------------|--------------------|-----------|
| <b>Tuổi</b>           | 55,9 ± 7,4 (35-75) |           |
| <b>Giới</b>           |                    |           |
| Nam                   | 98                 | 98,0      |
| Nữ                    | 2                  | 2,0       |
| <b>ECOG</b>           |                    |           |
| 0                     | 22                 | 22,0      |
| 1                     | 78                 | 78,0      |
| <b>Giải phẫu bệnh</b> |                    |           |
| SCC G 1               | 14                 | 14,0      |
| SCC G 2               | 46                 | 46,0      |
| SCC G 3               | 27                 | 27,0      |
| SCC Gx                | 13                 | 13,0      |
| <b>Vị trí u</b>       |                    |           |
| 1/3 trên              | 54                 | 54,0      |
| 1/3 giữa-dưới         | 46                 | 46,0      |

|                         |    |      |
|-------------------------|----|------|
| <b>Chiều dài u</b>      |    |      |
| >5cm                    | 59 | 59,0 |
| ≤ 5cm                   | 41 | 41,0 |
| <b>Giai đoạn</b>        |    |      |
| II                      | 10 | 10,0 |
| III                     | 90 | 90,0 |
| <b>Kỹ thuật xạ</b>      |    |      |
| 3D                      | 22 | 22,0 |
| IMRT/VMAT               | 78 | 78,0 |
| <b>Phác đồ hóa chất</b> |    |      |
| Cisplatin/5-FU          | 59 | 59,0 |
| Paclitaxel/Carboplatin  | 41 | 41,0 |

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng hai kỹ thuật xạ trị gồm: xạ trị 3D thường quy cho tổn thương 1/3 giữa – dưới và xạ trị điều biến liều (IMRT) hoặc xạ trị điều biến thể tích (VMAT) cho tổn thương 1/3 trên. Một số bệnh nhân u 1/3 giữa – dưới có thể tích điều trị lớn cũng được chỉ định kỹ thuật IMRT hoặc VMAT để giảm liều trên mô lành. Liều xạ phụ thuộc vào kỹ thuật điều trị và vị trí tổn thương: kỹ thuật xạ trị 3D và tổn

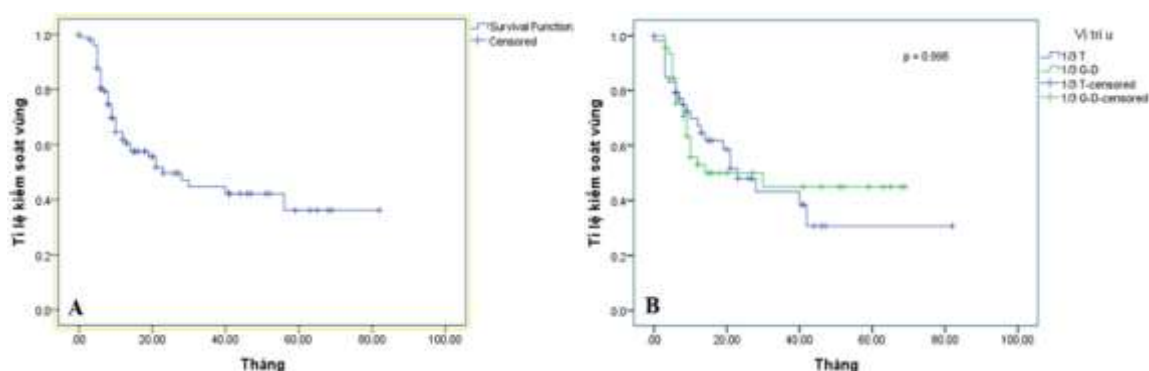
thương 1/3 giữa – dưới thường điều trị liều 50,4-50,4Gy/28 phân liều; với UTTQ 1/3 trên, kỹ thuật IMRT/VMAT cho phép nâng liều cao tới 60-66Gy/28-33 phân liều. Tất cả bệnh nhân đều dung nạp đủ liều xạ theo kế hoạch. Bệnh nhân điều trị phác đồ hóa chất Cisplatin/5FU chiếm 59,0%, phác đồ Paclitaxel/Carboplatin chiếm 41,0%; tỷ lệ điều trị đủ liều của hai phác đồ tương ứng là 78% và 65,9%.

**Bảng 2. Phân loại đáp ứng điều trị**

| Vị trí u        | Không đáp ứng |      | Một phần |      | Hoàn toàn |      | P     |
|-----------------|---------------|------|----------|------|-----------|------|-------|
|                 | n             | (%)  | n        | (%)  | n         | (%)  |       |
| 1/3 trên        | 12            | 22,2 | 16       | 29,6 | 26        | 48,1 | 0,630 |
| 1/3 giữa - dưới | 8             | 17,4 | 18       | 39,1 | 20        | 43,5 |       |
| <b>Tổng</b>     | 20            | 20,0 | 34       | 34,0 | 46        | 46,0 |       |

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn trên CT theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 tương ứng là 80,0% và 46,0%. Nhóm thực quản 1/3 trên có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ thấp hơn, song tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lại cao hơn nhóm 1/3 giữa - dưới, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu trước đây. Tác giả Nguyễn Đức Lợi sử dụng phác đồ Cisplatin/5-FU kết hợp đồng thời với xạ trị 3D liều 60Gy có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 31,1%, đáp ứng một phần 53,8 %; không đáp

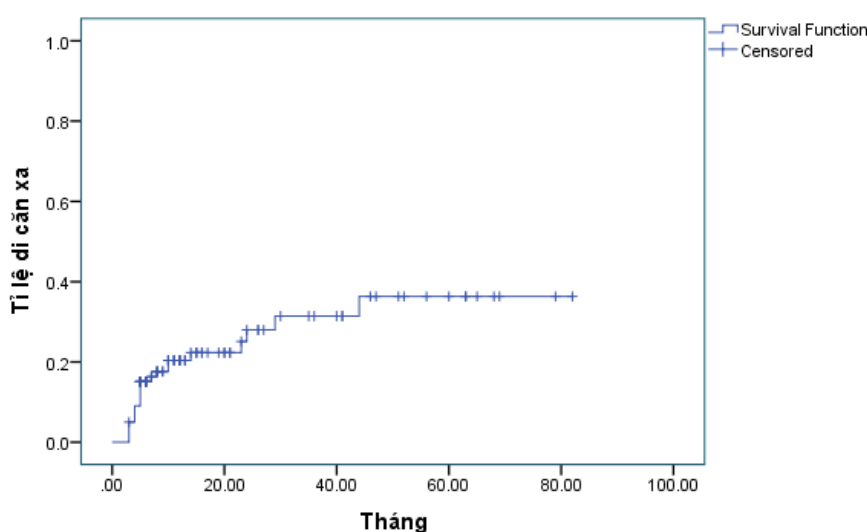
ứng 12,9% [4]. Kết quả nghiên cứu ngẫu nhiên RTOG 0436 sử dụng hóa – xạ đồng thời triệt căn với Cisplatin/Paclitaxel có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 58% [5]. Nghiên cứu tiền cứu không đối chứng của tác giả Li sử dụng phác đồ hóa – xạ với Docetacel/Cisplatin có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 98,3%, đáp ứng hoàn toàn là 75% [6]. Trong UTTQ, việc kiểm soát khối u có ý nghĩa quyết định tới tiên lượng bệnh nhân. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp đã lý giải cho tiên lượng xấu của bệnh lý này.



**Biểu đồ 3: Tỷ lệ kiểm soát vùng (A) và tỷ lệ kiểm soát vùng theo vị trí u (B)**

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có trung vị theo dõi 12 tháng (ngắn nhất 6 tháng, dài nhất 82 tháng). Tỷ lệ kiểm soát tại vùng sau 3, 5 và 7 năm là 43,4%, 35,0% và 35,0%. Kết quả này tương đương hoặc thấp hơn các nghiên cứu trước đây. Cần lưu ý các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có 59% khối u > 5cm và 90% ở giai đoạn III-IVA. Theo nghiên cứu INT 0123 năm 2002, tỷ lệ kiểm soát tại vùng 2 năm là 44-48% [3]. Nhánh hóa - xạ triệt căn của nghiên cứu FFCD 9102 có tỷ lệ kiểm soát vùng 2 năm là 57% [7]. Bên cạnh đó, tỷ lệ kiểm soát tại vùng 5 năm của nhóm thực quản 1/3 trên trong nghiên cứu của chúng tôi là 30,7% thấp hơn nhóm 1/3 giữa – dưới là 45,0%, khác

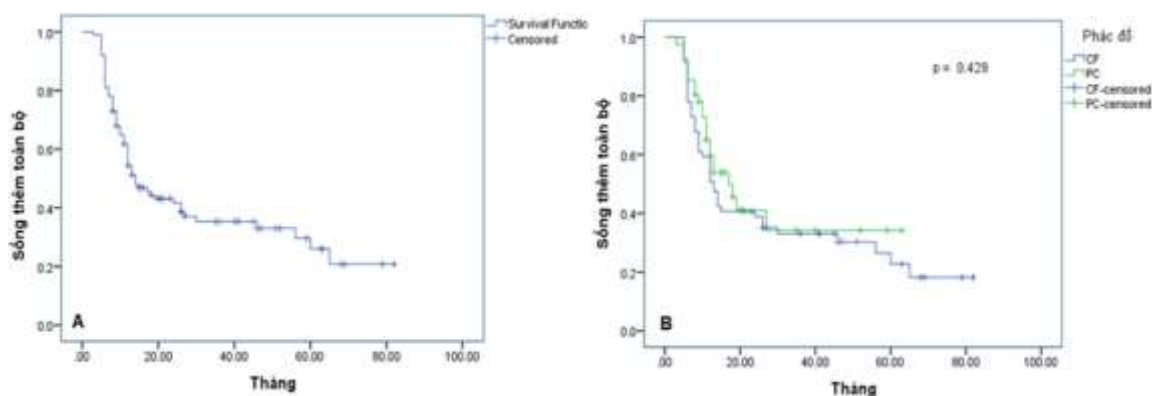
biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Có thể thấy mặc dù các hướng dẫn điều trị vẫn khuyến cáo nên nâng liều cao (từ 60 – 66Gy) đối với tổn thương thực quản 1/3 trên nhằm tăng khả năng kiểm soát tại chỗ. Song, chưa có nghiên cứu nào chứng minh được lợi ích rõ rệt của việc này. Nghiên cứu INT 0123 sử dụng kỹ thuật xạ trị thông thường không thấy khác biệt về tỷ lệ kiểm soát tại vùng giữa nhóm hóa – xạ liều cao 64,8Gy so với liều thông thường 50,4Gy [3]. Với những tiến bộ của các kỹ thuật xạ trị hiện nay cùng khả năng nâng liều cao tại khối u, việc tiến hành các nghiên cứu so sánh hiệu quả của xạ trị liều cao so với liều tiêu chuẩn 50,4Gy cũng được nhiều tác giả đặt ra.



**Biểu đồ 4: Tỷ lệ di căn xa**

Tỷ lệ di căn xa sau 1, 2 và 5 năm tương ứng là 20,4%, 28% và 36,3%. Trong đó, 91,7% các trường hợp di căn xa đều xảy ra trong 2 năm đầu. Chính vì vậy, việc theo dõi chặt chẽ bệnh nhân mỗi 3-4 tháng trong 2 năm đầu sau điều trị là rất cần thiết. Các vị trí di căn chủ yếu gồm hạch ổ bụng 33,3%, gan 12,5%, phổi 12,5%, xương 8,3% và não

4,2%. Hiện nay, do tiến bộ của nhiều phương pháp điều trị nên những tổn thương di căn tối thiểu vẫn có thể điều trị theo hướng triệt căn, kéo dài thời gian sống thêm không bệnh. Trong đó, phẫu thuật, xạ trị định vị thân (SBRT) và các phương pháp can thiệp tối thiểu như RFA có vai trò hết sức quan trọng.



**Biểu đồ 5: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (A) và sống thêm toàn bộ theo phác đồ hóa chất (B)**

Các bệnh nhân có trung vị sống thêm toàn bộ là 14 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3, 5 và 7 năm tương ứng là 35,4%, 25,2% và 20,2%. Nghiên cứu của Smith TJ với phác đồ Docetaxel/Cisplatin có trung vị sống thêm 23 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 37% [1]. Nghiên cứu RTOG 8501 ở nhóm bệnh nhân hóa – xạ triệt căn cho kết quả trung vị sống thêm 14 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 26% [2]. Nghiên cứu RTOG 0436 có trung vị sống thêm 15.4 tháng và sống thêm toàn bộ 2 và 3 năm là 44% và 28% [5]. Nghiên cứu FFCD sử dụng hóa – xạ triệt căn với 5FU/Cisplatin có kết quả trung vị sống thêm 19 tháng, sống thêm toàn bộ 2 năm 40% [7]. Khi so sánh hai phác đồ hóa chất, chúng tôi thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm

ở nhóm phác đồ CF thấp hơn nhóm phác đồ PC tương ứng là 22,7% và 34,2%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Hiện nay, chưa có nghiên cứu so sánh hiệu quả giữa hai phác đồ hóa chất. Song, các khuyến cáo điều trị đều xếp hai phác đồ này tương đương nhau ở mức 1.

Các tác dụng phụ sớm thường gặp nhất là viêm thực quản và viêm da, chủ yếu ở độ 1-2 với tỷ lệ tương ứng là 87,0% và 57,0%. Trên hệ tạo máu, tác dụng phụ độ 1-2 gồm giảm bạch cầu hạt 37%, thiếu máu 35% và giảm tiểu cầu 11%. Tác dụng phụ độ 3-4 chiếm 26,0%, trong đó chủ yếu là hạ bạch cầu hạt 12,0%, viêm da 7,0% và viêm phổi 3,0%. Tác dụng phụ viêm phổi độ 5 gặp trên 2 bệnh nhân.

**Bảng 2. Phân loại đáp ứng điều trị**

|                          | <b>Độ 1-2<br/>n (%)</b> | <b>Độ 3-4<br/>n (%)</b> | <b>Độ 5<br/>n (%)</b> |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Tác dụng phụ sớm</b>  |                         |                         |                       |
| Nôn                      | 9 (9,0)                 | 1 (1,0)                 |                       |
| Viêm thực quản           | 87 (87,0)               | 1 (1,0)                 |                       |
| Viêm da                  | 57 (57,0)               | 7 (7,0)                 |                       |
| Viêm phổi                | 0                       | 3 (3,0)                 | 2 (2,0)               |
| Hạ bạch cầu              | 37 (37,0)               | 12 (12,0)               |                       |
| Hạ tiểu cầu              | 11 (11,0)               | 1 (1,0)                 |                       |
| Thiếu máu                | 35 (35,0)               | 0                       |                       |
| <b>Tác dụng phụ muộn</b> |                         |                         |                       |
| Phù thanh quản           | 0                       | 1 (1,0)                 |                       |
| Hẹp thực quản            | 4 (4,0)                 | 0                       |                       |
| Rò thực quản             | 0                       | 3 (3,0)                 |                       |

Các tác dụng phụ muộn bao gồm hẹp thực quản chiếm 4,0% và rò thực quản chiếm 3,0%. Các tác dụng phụ này có thể chấp nhận được khi so sánh với kết quả các nghiên cứu khác. Nghiên cứu RTOG 8501 có tỷ lệ tác dụng phụ độ 4 chiếm 10% [2]. Nghiên cứu RTOG 0436 ở nhánh hóa – xạ triệt căn với Cisplatin/Paclitaxel có tỷ lệ tác dụng phụ độ 3, 4 và 5 lần lượt là 50%, 17% và 1% [5]. Kết quả nghiên cứu PRODIGE5/ACCORD17 có tỷ lệ tử vong khi hóa xạ với phác đồ CF là 4,5% [8].

#### IV. KẾT LUẬN

Hóa - xạ triệt căn với phác đồ Cisplatin/5FU hoặc Paclitaxel/Cacboptatin ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại vùng cho kết quả khả quan về tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống thêm và tác dụng phụ chấp nhận được. Đây là phương pháp điều trị

thay thế có hiệu quả đối với bệnh nhân UTTQ không có chỉ định phẫu thuật.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO et al. (1998)**, Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 42, No. 2: 269 –276.
2. **Jay S. Cooper, MD Guo, A Herskovic et al. (1999)**, Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer long term follow – up of prospective randomized trial (RTOG-8501). JAMA Vol 281, No.17: 1623-1627.
3. **Bruce D Minsky, Thomas F Pajak, Robert J Ginsberg et al. (2002)**, INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus

- standard-dose radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20, No. 5: 1167-1174.
4. **Nguyễn Đức Lợi (2015)**, 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 án tiến sĩ y khoa, Đại học Y Hà Nội.
  5. **Mohan Suntharalingam, Kathryn Winter, David Ilson et al. (2017)**, Effect of the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation therapy for patients with esophageal cancer the NRG oncology RTOG 0436 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 3(11): 1520–1528.
  6. **Li QQ, Liu MZ, Hu YH et al. (2010)**, Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, Vol. 23, Issue 3: 253–259.
  7. **Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. (2007)**, Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol.* 1;25(10):1160-1168.
  8. **Thierry Conroy, Marie - Pierre Galais, Jean - Luc Raoul et al. (2014)**, 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.* 15(3):305-14.

## UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG Ở NGƯỜI TRẺ: ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Hoàng Đình Kính<sup>2</sup>, Lâm Phương Nam<sup>1</sup>, Trần Vĩnh Thọ<sup>1</sup>,  
Trần Thị Ngọc Mai<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Diệu Thuý<sup>3</sup>, Lâm Quốc Trung<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của ung thư đại trực tràng ở các bệnh nhân có độ tuổi dưới 50 tuổi.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu các trường hợp ung thư đại trực tràng được chẩn đoán ở độ tuổi dưới 50, được điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 06/2016 đến tháng 06/2017.

**Kết quả:** Có tổng số 78 bệnh nhân thỏa điều kiện chọn mẫu của nghiên cứu. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 43 tuổi. Có 56% là bệnh nhân nam và 44% là bệnh nhân nữ. Triệu chứng đau bụng (57%) là nguyên nhân đi khám của bệnh nhân, kế đến là xuất huyết tiêu hóa (29.4%), thay đổi thói quen đi cầu (18%), khám sức khỏe định kỳ (1.3%) và triệu chứng liên quan đến thiếu máu (1.3%). Vị trí bướu thường gặp nhất là ở đại tràng Sigma (24%) và trực tràng (17,9%). Giai đoạn II, III là giai đoạn được chẩn đoán

nhiều nhất với 94,4%. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm là 73%.

**Kết luận:** Các bệnh nhân trẻ bị ung thư đại trực tràng thường được chẩn đoán khi đã có triệu chứng của bệnh. Đa số các bệnh nhân đều được phát hiện ở giai đoạn có thể điều trị khỏi bệnh hoàn toàn bằng phẫu thuật và hoá-xạ trị hỗ trợ. Kết quả nghiên cứu góp phần mô tả đặc điểm, kết quả điều trị của bệnh nhân ung thư đại trực tràng trẻ tại Việt Nam.

**Từ khóa:** Ung thư đại tràng; ung thư trực tràng; người trẻ

### SUMMARY

#### COLORECTAL CANCER IN YOUNG ADULTS: CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES

**Aim:** To investigate the clinicopathological characteristics and treatment outcomes of colorectal cancer (CRC) in patients under 50.

**Patients and Methods:** This is a retrospective cohort study including all patients < 50 years of age who were diagnosed with CRC and treated at the University Medical Center in Ho Chi Minh City from June 2016 to June 2017.

**Results:** A total of 78 patients were included. The median age was 43. 56% were male, and 44% were female. Common symptoms included: abdominal pain (57%), gastrointestinal bleeding (29.4%), altered bowel habit (18%), symptomatic anaemia (1.3%) and incidental finding (1.3%). The location of tumors was mainly found in the sigmoid colon (24.4%) and rectum (19%). The most common stages at

<sup>1</sup>BSCKII - Khoa Hoá trị ung thư, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>2</sup>ThS. BS - Khoa Hoá trị ung thư, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>3</sup>BSCK1 - Khoa Hoá trị ung thư, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Đình Kính

SĐT: 0906519777

Email: kinh.hd@umc.edu.vu

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

diagnosis were II, and III (94.9%). 5-year overall survival was 73%.

**Conclusions:** Young colorectal cancer patients are diagnosed when they already have disease symptoms. Most patients were found at a stage where they could be completely cured by surgery and adjuvant chemotherapy and/or radiation therapy. This study describes the characteristics and outcomes of young colorectal cancer patients in Vietnam.

**Keywords:** colon cancer; rectal cancer; young adults.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là nguyên nhân đứng hàng thứ nhì trong các nguyên nhân tử vong liên quan đến ung thư [2]. Với sự phát triển của y học qua nhiều thập kỷ, tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong đã giảm ở các nước phát triển nhưng xu hướng vẫn đang tăng ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Theo số liệu của GLOBOCAN Việt Nam 2020, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 5 về cả số ca mới mắc và tử vong trong các loại ung thư thường gặp (sau ung thư gan, phổi, vú, dạ dày) với 16.426 ca mới mắc (chiếm tỷ lệ 9%) và tử vong 8.524 ca (chiếm tỷ lệ 6,9%).

Trong quá khứ, các đối tượng trẻ mắc ung thư đại trực tràng tương đối hiếm, tuy nhiên các báo cáo gần đây cho thấy tới 7% bệnh nhân mắc ung thư đại trực tràng khi chưa đến 40 tuổi [13]. Đây là nhóm đối tượng không nằm trong độ tuổi của các

chương trình tầm soát ung thư đại trực tràng ở các quốc gia [1],[7]. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân này tại Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng có độ tuổi dưới 50, được điều trị tại Bệnh viện Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh từ tháng 06/2016 đến tháng 06/2017.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng phương pháp hồi cứu mô tả cắt ngang. Các thông tin được ghi nhận bao gồm: tuổi, giới, lý do nhập viện, giai đoạn bệnh, phân loại mô học, vị trí bướu, tỷ lệ được hóa trị bổ túc, điều trị ban đầu, tiền căn bệnh lý liên quan đến ung thư trực tràng, tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS for Windows 16.0. Thời gian sống còn được tính theo phương pháp Kaplan-Meier.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

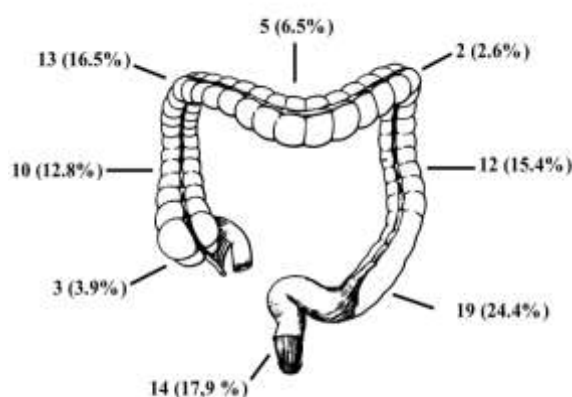
Có 78 bệnh nhân trong nghiên cứu. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là tuổi trung bình là 43 (tuổi nhỏ nhất là 23, tuổi lớn nhất là 49). Tỷ lệ các vị trí bướu được mô tả ở hình 1. Bệnh nhân nam chiếm 56,4% và bệnh nhân nữ chiếm 43,6%. Các đặc điểm lâm sàng còn lại được ghi nhận và tổng hợp ở bảng 1.

**Bảng 1: Các đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng**

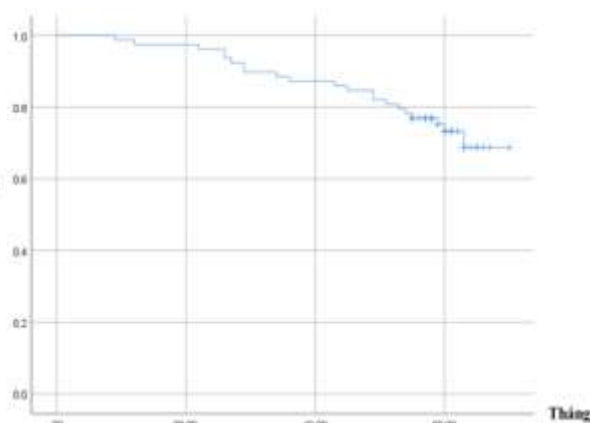
| Đặc điểm lâm sàng n=78(%) |                  |
|---------------------------|------------------|
| Tuổi trung bình           | 43 tuổi (23 -49) |
| Nhóm tuổi                 |                  |
| < 30                      | 3 (3.9%)         |
| 30-34                     | 7 (9%)           |



|                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| 35-39                                                              | 13 (16.7%) |
| 40-44                                                              | 20 (25.6%) |
| 45-49                                                              | 35 (44.8%) |
| Giới                                                               |            |
| Nam                                                                | 44 (56%)   |
| Nữ                                                                 | 34 (44%)   |
| <b>Tiền căn bản thân, gia đình liên quan đến ung thư đại tràng</b> |            |
| Không có                                                           | 72 (92.3%) |
| Có người thân F1 bị ung thư đại trực tràng                         | 6 (7.7%)   |
| <b>Triệu chứng nhập viện</b>                                       |            |
| Đau bụng                                                           | 39 (50%)   |
| Xuất huyết tiêu hóa                                                | 23 (29.4%) |
| Thay đổi thói quen đi tiêu                                         | 14 (18%)   |
| Khám sức khỏe định kỳ                                              | 1 (1.3%)   |
| Thiếu máu                                                          | 1 (1.3%)   |
| <b>Vị trí bướu nguyên phát</b>                                     |            |
| Manh tràng                                                         | 3 (3.9%)   |
| Đại tràng lên                                                      | 10 (12.8%) |
| Đại tràng góc gan                                                  | 13 (16.5%) |
| Đại tràng ngang                                                    | 5 (6.5%)   |
| Đại tràng góc lách                                                 | 2 (2.6%)   |
| Đại tràng xuống                                                    | 12 (15.4%) |
| Đại tràng Sigma                                                    | 19 (24.4%) |
| Trực tràng                                                         | 14 (17.9%) |
| <b>Giai đoạn bệnh</b>                                              |            |
| Giai đoạn II                                                       | 39 (50%)   |
| Giai đoạn III                                                      | 35 (44.9%) |
| Giai đoạn IV                                                       | 4 (5.1%)   |
| <b>Phân độ mô học</b>                                              |            |
| Grad 1                                                             | 10 (12.8%) |
| Grad 2                                                             | 48 (61.5%) |
| Grad 3                                                             | 20 (25.7%) |
| <b>Điều trị</b>                                                    |            |
| Phẫu thuật triệt để                                                | 76 (97.4%) |
| Phẫu thuật điều trị giảm nhẹ                                       | 2 (2.6%)   |
| Mổ hở                                                              | 4 (5.2%)   |
| Phẫu thuật nội soi                                                 | 74 (94.8%) |
| Hóa trị +/- xạ trị hỗ trợ                                          | 71 (91%)   |



**Hình 1: Vị trí bướu nguyên phát**



**Biểu đồ 1: Tỷ lệ sống còn toàn bộ**

#### IV. BÀN LUẬN

Hiện tại không có đồng thuận quốc tế trong việc xác định độ tuổi “trẻ” trong bệnh lý ung thư đại trực tràng. Độ tuổi để xác định ung thư đại trực tràng trẻ thay đổi tùy theo quan điểm của tác giả. Nghiên cứu của nhóm tác giả Olivio sử dụng ngưỡng tuổi 35, do có sự khác biệt về tiên lượng sống còn giữa nhóm tuổi < 35 và nhóm tuổi ≥ 35 [9]. Một số tác giả thì sử dụng ngưỡng tuổi < 40 [3] hoặc < 50 [4],[7]. Hiện tại phần lớn các nghiên cứu về vấn đề này sử dụng ngưỡng tuổi nhỏ hơn 50 tuổi, bởi vì đây là ngưỡng tuổi nằm ngoài các chương trình tầm soát của hầu hết các quốc gia. Trong một khuyến cáo điều trị ung thư đại trực tràng, Hiệp hội Ung Thư Hoa Kỳ (American Society for Clinical Oncology – ASCO) cũng sử dụng ngưỡng 50 tuổi để xác định bệnh nhân trẻ [12]. Vì những lý do trên, nghiên cứu này chúng tôi chọn ngưỡng tuổi là 50 để thu thập dữ liệu bệnh nhân.

Phần lớn các bệnh nhân trẻ mắc ung thư đại trực tràng trong nghiên cứu của chúng tôi không có tiền căn bản thân và gia đình liên quan đến ung thư đại trực tràng. Chỉ có 7,7% bệnh nhân có tiền căn có người thân F1 bị

ung thư đại trực tràng và không có ai trong số những bệnh nhân này thực hiện tầm soát ung thư đại trực tràng trước lúc chẩn đoán. Điều này phù hợp với y văn trên thế giới khi đề cập về ung thư đại trực tràng ở người trẻ. Nghiên cứu của tác giả Myers hồi cứu 180 trường hợp bệnh nhân trẻ tuổi bị ung thư đại trực tràng tại 2 trung tâm lớn tại Hoa Kỳ phát hiện chỉ có 12% bệnh nhân có người thân F1 bị ung thư đại trực tràng và 1/180 bệnh nhân có hội chứng hội chứng Lynch [8].

Có 98,7% bệnh nhân được chẩn đoán bệnh khi có triệu chứng lâm sàng. Trong đó, triệu chứng khiến bệnh nhân nhập viện nhiều nhất là đau bụng (50%), kế đến là xuất huyết tiêu hóa (29,4%), thay đổi thói quen đi cầu (18%), 1,3% bệnh nhân phát hiện ung thư đại trực tràng do các triệu chứng liên quan đến thiếu máu. Điều này tương đồng với một số nghiên cứu được thực hiện tại Bra-xin và Úc [9],[10]. Tuy nhiên một số nghiên cứu ở Mỹ thì triệu chứng khiến bệnh nhân nhập viện nhiều nhất là xuất huyết tiêu hóa [4],[6]. Nguyên nhân có thể đến từ tỷ lệ bệnh nhân bị ung thư trực tràng trong 2 nghiên cứu kể trên chiếm tỷ lệ cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu này, vị trí tổn

thương thường gặp nhất là ở đại tràng chậu hông (24.4%) và trực tràng (17,9%). Điều này cũng tương tự với vị trí bướu nguyên phát thường gặp trong ung thư đại trực tràng nói chung [12].

Dữ liệu của chúng tôi cho thấy đa phần các bệnh nhân nhập viện với giai đoạn II-III và không có bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn I. Điều này phù hợp với phần lớn y văn trên thế giới [4],[10]. Nguyên nhân có thể xuất phát từ việc bệnh nhân không được tầm soát trước đó (tỷ lệ được tầm soát và phát hiện tình cờ chỉ chiếm 1.3%). Đây là giai đoạn có thể đạt được mục tiêu điều trị khỏi bệnh hoàn toàn.

Phẫu thuật là mô thức điều trị triệt để được thực hiện cho hầu hết bệnh nhân (97,4%) và phần lớn bệnh nhân đều được phẫu thuật nội soi (94.8%). Trong 4 trường hợp giai đoạn IV được chẩn đoán trước mổ, 2 trường hợp chỉ được phẫu thuật với mục tiêu điều trị triệu chứng (1 trường hợp phát hiện di căn gan đa ổ được phẫu thuật cắt đại tràng triệu chứng, 1 trường hợp phát hiện di căn phúc mạc trong lúc mổ, được mở hậu môn nhân tạo trên dòng) và 2 trường hợp di căn gan đơn ổ được cắt gan và cắt đại tràng lúc phẫu thuật. Sau phẫu thuật hầu hết bệnh nhân đều được hóa xạ trị hỗ trợ (91%). Hóa trị hỗ trợ ung thư đại tràng giai đoạn II tùy theo yếu tố nguy cơ của bệnh nhân. Đối với những trường hợp không có nguy cơ tái phát thì không có chỉ định điều trị hỗ trợ [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 90% bệnh nhân đều được điều trị hỗ trợ, mặc dù giai đoạn bệnh chủ yếu là giai đoạn II (50%) và giai đoạn III (44.9%), chứng tỏ những yếu tố nguy cơ tái phát ở nhóm bệnh nhân trẻ có

nhiều hơn nhóm dân số chung. Tại thời điểm năm 2016-2017, chúng tôi chưa triển khai nhuộm hoá mô miễn dịch các marker: MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 để đánh giá tình trạng bất ổn định vi vệ tinh cho những trường hợp ung thư đại tràng giai đoạn II.

Độ tuổi vốn không phải là yếu tố được cân nhắc khi đưa ra các quyết định cũng như ảnh hưởng đến kế hoạch điều trị. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, đối với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi, những kế hoạch điều trị mạnh tay thường được đưa ra nhưng lợi ích mang lại thì chưa rõ ràng [5]. Nhóm nghiên cứu của tác giả Kneuertz chỉ ra ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi những bệnh nhân ở giai đoạn II có nguy cơ thấp thì có đến 50% bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ so với con số 19,1% ở nhóm bệnh nhân hơn 50 tuổi. Điều này cũng tương hợp với kết quả của nghiên cứu của chúng tôi khi có 78% bệnh nhân ở giai đoạn II được hóa trị bổ túc và tổng cộng 91% bệnh nhân ở tất cả các giai đoạn đều được hóa trị hỗ trợ.

Tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của nghiên cứu là 73%, một con số cũng gần tương đương với những nghiên cứu khác về ung thư đại trực tràng ở người trẻ. Nghiên cứu của tác giả Abdelsattar thực hiện năm 2016 với cỡ mẫu lớn nhằm so sánh sự khác biệt giữa kết quả điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân  $\geq 50$  tuổi và  $< 50$  tuổi. Kết quả ghi nhận tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm của nhóm  $< 50$  tuổi là 67.7% (so với 66,8% ở nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê) [1]. Nghiên cứu của nhóm tác giả của bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh ghi nhận tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm ở nhóm bệnh nhân trẻ là khoảng 70% (so với 80% ở nhóm còn lại, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê) [11].

## V. KẾT LUẬN

Các bệnh nhân trẻ bị ung thư đại trực tràng thường được chẩn đoán khi đã có triệu chứng của bệnh. Trong các triệu chứng nhập viện, đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất. Vì vậy việc nghi ngờ và thực hiện đủ các xét nghiệm để tìm ra nguyên nhân thực thể là cần thiết trong các tình huống lâm sàng không rõ ràng. Với các kế hoạch điều trị rõ ràng bệnh nhân ung thư đa có thể đạt được kỳ vọng sống tốt sau 5 năm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abdelsattar Z. M., Wong S. L., Regenbogen S. E., et al. (2016).** "Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening". *Cancer*, 122 (6), pp. 929-34.
2. **Arnold M., Sierra M. S., Laversanne M., et al. (2017).** "Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality". *Gut*, 66 (4), pp. 683-691.
3. **Domergue J., Ismail M., Astre C., et al. (1988).** "Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients". *Cancer*, 61(4), pp. 835-40.
4. **Dozois E. J., Boardman L. A., Suwanthanma W., et al. (2008).** "Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome?". *Medicine (Baltimore)*, 87 (5), pp. 259-263.
5. **Kneuert P. J., Chang G. J., Hu C. Y., et al. (2015).** "Overtreatment of young adults with colon cancer: more intense treatments with unmatched survival gains". *JAMA Surg*, 150 (5), pp. 402-9.
6. **Liang J., Kalady M. F., Church J. (2015).** "Young age of onset colorectal cancers". *Int J Colorectal Dis*, 30 (12), pp. 1653-7.
7. **Mauri G., Sartore-Bianchi A., Russo A. G., et al. (2019).** "Early-onset colorectal cancer in young individuals". *Mol Oncol*, 13 (2), pp. 109-131.
8. **Myers E. A., Feingold D. L., Forde K. A., et al. (2013).** "Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience". *World J Gastroenterol*, 19 (34), pp. 5651-7.
9. **Olivo R., Ratnayake S. (2019).** "Colorectal cancer in young patients: a retrospective cohort study in a single institution". *ANZ J Surg*, 89(7-8), pp. 905-907.
10. **Silva A. C. B., Vicentini M. F. B., Mendoza E. Z., et al. (2019).** "Young-age onset colorectal cancer in Brazil: Analysis of incidence, clinical features, and outcomes in a tertiary cancer center". *Curr Probl Cancer*, 43(5), pp. 477-486.
11. **Cuong Pham Hung (2019).** "Ung thư đại trực tràng ở người trẻ". *Tạp chí ung thư học Việt Nam*.
12. **Siegel Rebecca L., Jakubowski Christopher Dennis, Fedewa Stacey A., et al. (2020).** "Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management". (40), pp. e75-e88.
13. **Turaga Kiran K. (2015).** "Screening Young Adults for Nonhereditary Colorectal Cancer". *JAMA Surgery*, 150(1), pp. 22-23.

# YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG SỐNG THÊM CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN IV ĐIỀU TRỊ CETUXIMAB KẾT HỢP HÓA CHẤT

Vũ Hồng Thăng<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hữu Thắng<sup>1</sup>, Trần Thắng<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** nghiên cứu nhằm đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trên các bệnh nhân tại bệnh viện K được điều trị với phác đồ này.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 40 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV không có đột biến RAS/BRAF tại bệnh viện K từ tháng 7/2017 tới 8/2022, được điều trị phối hợp Cetuximab với hóa chất phác đồ mFOLFOX6 hoặc FOLFIRI.

**Kết quả:** Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 11,6 tháng (95%CI: 8,8-14,4 tháng), thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 29,6 tháng (95%CI: 20,7-38,5 tháng). trong khi phân tích đơn biến chỉ ra di căn từ 2 cơ quan trở lên (9,3 tháng so với 13,8 tháng,  $p=0,001$ ) và nồng độ CEA trước điều trị trên 5 ng/ml (20,5 tháng so với chưa đạt được,  $p=0,023$ ) là các yếu tố ảnh hưởng xấu đến PFS và OS.

**Kết luận:** Cetuximab kết hợp hóa chất đem lại thời gian sống thêm kéo dài cho bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trên nhóm bệnh nhân nghiên

cứu bao gồm tình trạng di căn gan, số lượng cơ quan di căn và nồng độ CEA trước điều trị.

**Từ khóa:** cetuximab, ung thư đại trực tràng giai đoạn IV.

## SUMMARY

### FACTORS AFFECTING SURVIVAL IN STAGE IV COLORECTAL CANCER PATIENTS TREATED WITH CETUXIMAB COMBINED WITH CHEMOTHERAPY

**Aims:** We carried out this study to evaluate factors affecting survival in patients treated with this regimen at K hospital.

**Subjects and methods:** This was a descriptive study on 40 stage IV CRC patients without RAS/BRAF mutations treated with Cetuximab combined with chemotherapy regimens of mFOLFOX6 or FOLFIRI at K hospital from July 2017 to August 2022.

**Results:** Median progression-free survival (PFS) was 11.6 months, median overall survival (OS) was 29.6 months. On multivariate analysis, liver metastasis (HR = 5.085, 95% CI: 1.037-24.937) was a significant factor for shorter OS; while unifactorial analysis showed that metastasis to 2 or more organs (9.3 vs. 13.8 months,  $p=0.001$ ) and pretreatment serum CEA concentration of 5 ng/ml or more (20.5 months vs. not reach,  $p=0.023$ ) were significantly associated with poorer PFS and OS, respectively.

**Conclusion:** Cetuximab combined with chemotherapy resulted in long progression-free and overall survival. Factors affecting survival in

<sup>1</sup>Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hồng Thăng

SĐT: 0328106853

Email: vuhongthang@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

our study concluded liver metastasis, number of metastatic organs and pretreatment serum CEA concentration.

**Keywords:** cetuximab, stage IV colorectal cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR) là một glycoprotein xuyên màng thuộc họ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người (HER). EGFR và các phối tử của nó có vai trò quan trọng trong điều chỉnh sự tăng sinh, tồn tại và biệt hóa của tế bào <sup>2</sup>. Dựa trên cơ chế này, các loại thuốc chống ung thư mới ức chế EGFR đã ra đời, trong đó phải kể đến Cetuximab. Vai trò của Cetuximab kết hợp với hóa trị trong ung thư đại tràng giai đoạn IV không có đột biến gen KRAS đã được chứng minh qua thử nghiệm CRYSTAL <sup>3</sup>, cải thiện tỉ lệ đáp ứng cũng như kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về phác đồ này; do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV được điều trị với phác đồ Cetuximab kết hợp hóa chất tại bệnh viện K.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 40 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV không có đột biến RAS/BRAF, điều trị với phác đồ Cetuximab kết hợp hóa chất tại bệnh viện K từ tháng 7/2017 tới tháng 8/2022.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm:** Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán xác định là UTĐTT giai đoạn IV không có khả năng phẫu thuật triệt căn; điểm toàn trạng

ECOG từ 0 đến 1; bệnh nhân được điều trị phác đồ Cetuximab kết hợp hóa chất; các chỉ số xét nghiệm tế bào máu, chức năng gan và thận đảm bảo (số lượng bạch cầu  $\geq 1,8 \times 10^9$  G/L, tiểu cầu  $\geq 100 \times 10^9$  G/L, hemoglobin  $\geq 90$  g/L; bilirubin  $\leq 1,5$  lần giới hạn bình thường trên, giá trị ALT, AST  $\leq 100$  U/L; creatinine trong giới hạn bình thường).

**Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm:** các bệnh nhân UTĐTT tái phát sau điều trị.

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu mô tả hồi cứu: 40 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Thông tin của các đối tượng nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất từ trước.

Chỉ tiêu của nghiên cứu bao gồm: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (được định nghĩa là thời gian từ thời điểm chẩn đoán bệnh đến thời điểm bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất cứ kỳ nguyên nhân nào trong vòng 60 ngày sau lần đánh giá cuối cùng), thời gian sống thêm toàn bộ (được định nghĩa là thời gian từ thời điểm chẩn đoán bệnh đến thời điểm tử vong do bất cứ kỳ nguyên nhân nào) và các yếu tố ảnh hưởng.

### 2.3. Phác đồ điều trị

Phác đồ mFOLFIRI - Phác đồ mFOLFOX6 - Cetuximab: Cetuximab 500mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>, Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup>, Fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> tĩnh mạch trong 5 phút, Fluorouracil 2400mg/m<sup>2</sup> trong 46h; chu kỳ 14 ngày.

Cetuximab: Cetuximab 500mg/m<sup>2</sup>, Irinotecan 180mg/m<sup>2</sup>, Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup>, Fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> tĩnh mạch trong 5 phút, Fluorouracil 2400mg/m<sup>2</sup> trong 46h; chu kỳ 14 ngày.

Điều trị được tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể dung nạp được

phác đồ. Trong trường hợp bệnh nhân gặp các tác dụng phụ không mong muốn, chỉnh liều theo hướng dẫn.

#### 2.4. Đánh giá điều trị

Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính toàn thân đánh giá đáp ứng điều trị mỗi 8 tuần cho đến khi bệnh tiến triển.

#### 2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Phân tích và xử lý số liệu: Các thông tin thu thập được mã hóa, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Các phương pháp thống kê sử dụng gồm thống kê mô tả (trung bình, trung vị), ước tính thời gian sống thêm Kaplan-Meier và kiểm định hồi quy COX.

#### 2.6. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh viện và bệnh nhân, nhằm phục vụ cho công tác chăm sóc sức khỏe. Nghiên cứu không ảnh hưởng đến quá trình và kết quả điều trị của người bệnh. Các thông tin của bệnh nhân được giữ kín.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trung vị tuổi là 58 tuổi (27-74); 55% bệnh nhân là nam; đại tràng trái là vị trí u nguyên phát trong 85%; hai phác đồ hóa chất được sử dụng là mFOLFOX6 và FOLFIRI với tỉ lệ lần lượt là 47,5% và 52,5%; 65% bệnh nhân được điều trị bước đầu (Bảng 1).

**Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

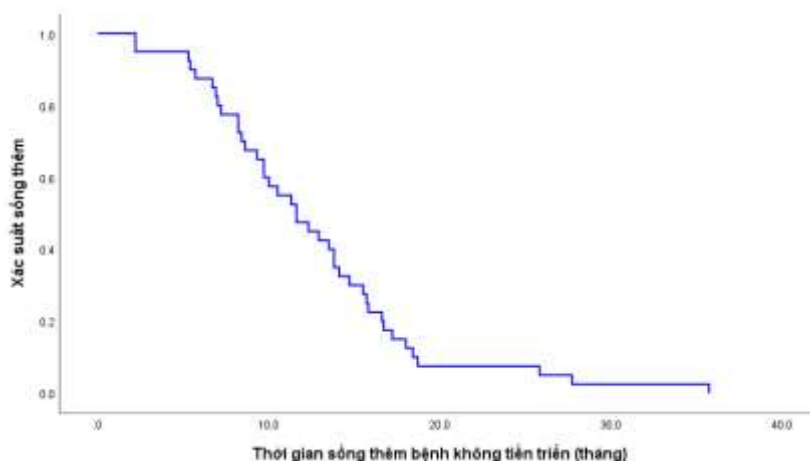
| Đặc điểm                               | n = 40     |
|----------------------------------------|------------|
| Tuổi (năm): Trung vị (khoảng)          | 58 (27-74) |
| <b>Giới tính: n (%)</b>                |            |
| Nam                                    | 22 (55)    |
| Nữ                                     | 18 (45)    |
| <b>Chỉ số toàn trạng (ECOG): n (%)</b> |            |
| 0                                      | 24 (60)    |
| 1                                      | 16 (40)    |
| <b>Vị trí u nguyên phát: n (%)</b>     |            |
| Đại trực tràng bên trái                | 34 (85)    |
| Đại tràng bên phải                     | 6 (15)     |
| <b>Vị trí di căn: n (%)</b>            |            |
| Di căn gan                             | 27 (67,5)  |
| Di căn phổi                            | 11 (27,5)  |
| Di căn phúc mạc                        | 10 (25)    |
| <b>CEA: n (%)</b>                      |            |
| ≤5 ng/ml                               | 12 (22,5)  |
| >5 ng/ml                               | 28 (77,5)  |
| <b>Phác đồ hóa chất: n (%)</b>         |            |
| mFOLFOX6                               | 19 (47,5)  |
| FOLFIRI                                | 21 (52,5)  |
| Điều trị bước 1: n (%)                 | 26 (65)    |
| Điều trị bước ≥2: n (%)                | 14 (35)    |

### 3.2. Thời gian sống thêm và các yếu tố liên quan

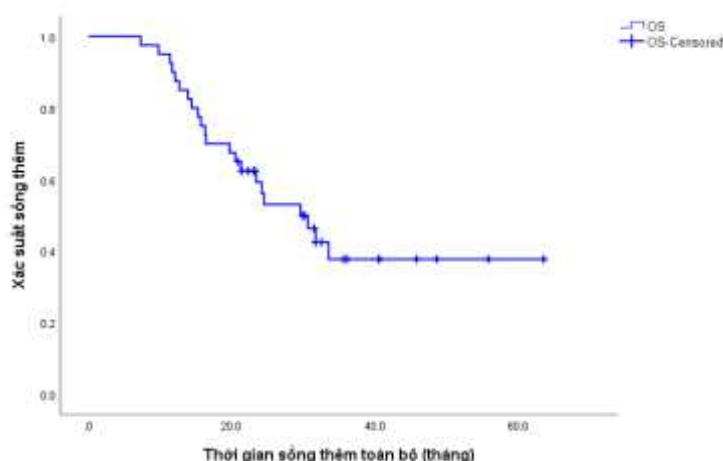
#### 3.2.1. Thời gian sống thêm

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 11,6 tháng (95%CI: 8,8-14,4 tháng)

(Hình 1). Tính đến tháng 8/2022, số bệnh nhân tử vong là 21 (52.5%). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm đối tượng nghiên cứu là 29,6 tháng (95%CI: 20,7-38,5 tháng) (Hình 2).



**Hình 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**



**Hình 2: Thời gian sống thêm toàn bộ**

#### 3.2.2. Các yếu tố liên quan đến PFS và OS

Phân tích đơn biến chỉ ra di căn từ 2 cơ quan trở lên liên quan có ý nghĩa thống kê đến PFS ngắn hơn (9,3 tháng so với 13,8 tháng,  $p = 0,001$ ). Tương tự, nồng độ CEA trước điều trị trên 5 ng/ml cũng là yếu tố ảnh hưởng xấu đến OS (20,5 tháng so với chưa đạt được (n.r),  $p = 0,023$ ). Không thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm khi phân

tích theo tuổi, giới tính, điểm toàn trạng ECOG, vị trí u nguyên phát, tình trạng di căn phổi/phúc mạc, số lượng cơ quan di căn, phác đồ hóa chất hay bước điều trị (Bảng 2).

Phân tích đa biến cho thấy di căn gan có liên quan đến OS ngắn hơn (HR = 5.085, 95% CI: 1,037-24,937) với  $p = 0,045$ . Các yếu tố khác không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (Bảng 3).



**Bảng 2: Yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm qua phân tích đơn biến**

| Đặc điểm             | Số BN | Tỉ lệ (%) | Trung vị PFS<br>(tháng) | P     | Trung vị OS<br>(tháng) | P     |
|----------------------|-------|-----------|-------------------------|-------|------------------------|-------|
| Tuổi                 |       |           |                         |       |                        |       |
| <60                  | 22    | 55        | 11,6                    | 0,658 | 24,2                   | 0,241 |
| ≥60                  | 18    | 45        | 10,5                    |       | 29,6                   |       |
| Giới tính            |       |           |                         |       |                        |       |
| Nam                  | 22    | 55        | 11,3                    | 0,565 | 24,2                   | 0,392 |
| Nữ                   | 18    | 45        | 12,3                    |       | 31,7                   |       |
| ECOG                 |       |           |                         |       |                        |       |
| 0                    | 22    | 55        | 11,6                    | 0,744 | 30,6                   | 0,463 |
| 1                    | 18    | 45        | 11,3                    |       | 29,6                   |       |
| Vị trí u nguyên phát |       |           |                         |       |                        |       |
| ĐT bên phải          | 6     | 15        | 11,3                    | 0,317 | 15,3                   | 0,437 |
| ĐTT bên trái         | 34    | 85        | 11,6                    |       | 30,6                   |       |
| DC gan               |       |           |                         |       |                        |       |
| Có                   | 27    | 67,5      | 10,0                    | 0,331 | 24,2                   | 0,448 |
| Không                | 13    | 32,5      | 12,3                    |       | 31,7                   |       |
| DC phổi              |       |           |                         |       |                        |       |
| Có                   | 11    | 27,5      | 9,7                     | 0,558 | 29,6                   | 0,506 |
| Không                | 29    | 72,5      | 13,5                    |       | 30,6                   |       |
| DC phúc mạc          |       |           |                         |       |                        |       |
| Có                   | 10    | 25        | 11,3                    | 0,13  | 16,3                   | 0,228 |
| Không                | 30    | 75        | 11,6                    |       | 31,7                   |       |
| Số cơ quan DC        |       |           |                         |       |                        |       |
| 1                    | 23    | 57,5      | 13,8                    | 0,001 | 31,7                   | 0,302 |
| ≥2                   | 17    | 42,5      | 9,3                     |       | 24,2                   |       |
| CEA (ng/ml)          |       |           |                         |       |                        |       |
| <5                   | 12    | 30        | 11,6                    | 0,125 | n.r                    | 0,023 |
| ≥5                   | 28    | 70        | 10,0                    |       | 20,5                   |       |
| Phác đồ              |       |           |                         |       |                        |       |
| mFOFLOX6             | 19    | 47,5      | 12,9                    | 0,959 | 29,6                   | 0,686 |
| FOLFIRI              | 21    | 52,5      | 10,0                    |       | 30,6                   |       |
| Bước điều trị        |       |           |                         |       |                        |       |
| Bước 1               | 26    | 65        | 12,9                    | 0,815 | 31,7                   | 0,87  |
| Bước ≥2              | 14    | 35        | 9,7                     |       | 15,3                   |       |

**Bảng 3: Yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm qua phân tích đa biến**

| Đặc điểm                          | PFS                  |       | OS                   |       |
|-----------------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|
|                                   | HR (95% CI)          | P     | HR (95% CI)          | P     |
| Tuổi (<60, ≥60)                   | 3,635 (0,485-27,257) | 0,209 | 0,787 (0,095-6,544)  | 0,825 |
| Giới tính (nam, nữ)               | 0,368 (0,107-1,267)  | 0,113 | 1,130 (0,257-4,974)  | 0,872 |
| ECOG (1, 0)                       | 0,190 (0,028-1,302)  | 0,091 | 0,492 (0,058-4,198)  | 0,517 |
| Vị trí u nguyên phát (trái, phải) | 2,475 (0,428-14,300) | 0,311 | 1,068 (0,192-5,926)  | 0,940 |
| DC gan (có, không)                | 5,085 (1,037-24,937) | 0,045 | 0,986 (0,158-6,157)  | 0,988 |
| DC phổi (có, không)               | 4,166 (0,596-29,102) | 0,150 | 0,841 (0,086-8,239)  | 0,881 |
| DC phúc mạc (có, không)           | 4,148 (0,569-30,246) | 0,161 | 2,720 (0,279-26,486) | 0,389 |
| Số cơ quan DC (1, ≥2)             | 0,509 (0,127-2,048)  | 0,342 | 0,420 (0,071-2,485)  | 0,339 |
| CEA (<5, ≥5 ng/ml)                | 0,609 (0,176-2,105)  | 0,433 | 2,909 (0,700-12,086) | 0,142 |
| Phác đồ (mFOLFOX6, FOLFIRI)       | 1,505 (0,541-4,193)  | 0,434 | 0,869 (0,235-3,209)  | 0,833 |
| Bước điều trị (bước 1, bước ≥2)   | 1,659 (0,586-4,698)  | 0,340 | 0,396 (0,135-1,162)  | 0,092 |

#### IV. BÀN LUẬN

Phân tích đơn biến trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra di căn từ 2 cơ quan trở lên liên quan có ý nghĩa thống kê đến PFS ngắn hơn (9,3 tháng so với 13,8 tháng,  $p = 0,001$ ). Kết quả này phù hợp với nguyên tắc phân độ UTĐTT của AJCC, trong đó di căn nhiều cơ quan (M1b) được xếp loại cao hơn di căn một cơ quan (M1a) (không kể phúc mạc). Nhiều nghiên cứu của các tác giả khác cũng chứng minh di căn đa cơ quan là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm của bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV. Nghiên cứu của Yuhang Ge và cộng sự (2021) trên 5302 bệnh nhân UTĐTT di căn đưa ra kết luận bệnh nhân có di căn từ hai cơ quan trở lên có thời gian sống thêm toàn bộ OS (19 tháng so với 31 tháng,  $p < 0,001$ ) cũng như thời gian sống thêm đặc hiệu bệnh CSS (20 tháng so với 33 tháng,  $p < 0,001$ ) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân chỉ di căn một cơ quan<sup>4</sup>. Tương tự, nghiên cứu của Dakui Luo và cộng sự (2018) trên 20.268 bệnh nhân cũng chứng minh di căn đa cơ quan ảnh hưởng xấu đến OS và CSS ( $p < 0,001$ )<sup>5</sup>. Thời gian sống thêm ở bệnh nhân có một, hai, ba, bốn cơ quan lần lượt là 16, 9, 5 và 2 tháng.

Phân tích đơn biến trong nghiên cứu này cũng cho thấy nồng độ CEA trước điều trị trên 5 ng/ml là yếu tố ảnh hưởng xấu đến OS (20,5 tháng so với chưa đạt được,  $p = 0,023$ ). Giá trị tiên lượng của CEA đối với các bệnh nhân UTĐTT có thể phẫu thuật triệt căn được báo cáo trong nhiều nghiên cứu trước đây. Tuy nhiên, ý nghĩa của marker này ở giai đoạn di căn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của Semiha Urvay và Hatice Karagoz trên 240 bệnh nhân UTĐTT di căn đưa ra kết luận tương tự nghiên cứu của chúng tôi<sup>6</sup>. Khi phân tích đơn biến, họ chỉ ra rằng nồng độ CEA trước điều trị liên quan đến tiên lượng xấu hơn, với thời gian sống thêm toàn bộ ở ba nhóm <5, 5-50 và >50 ng/ml lần lượt là 29,5, 24,3 và 17,7 tháng ( $p = 0,001$ ). Mặc dù vậy, sự khác biệt về OS ở nhóm CEA ban đầu ≤5 và >5 ng/ml không có ý nghĩa thống kê khi phân tích đa biến ( $p = 0,560$ ).

Khi phân tích đa biến, chúng tôi nhận thấy di căn gan có liên quan đến OS ngắn hơn (HR = 5,085; với  $p = 0,045$ ). Tương tự, phân tích tổng hợp dựa trên dữ liệu của SEER gồm 26170 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn IV (2019) cũng chứng minh di căn gan là yếu tố tiên độc lập, làm tăng 40% nguy cơ tử vong (HR = 1,4;  $p < 0,001$ )<sup>7</sup>.

Phân tích này còn chỉ ra rằng những bệnh nhân chỉ di căn phổi có thời gian sống thêm dài hơn so với nhóm chỉ di căn gan (HR = 0,82).

Một số nghiên cứu trên các bệnh nhân UTĐTT điều trị phác đồ Cetuximab kết hợp hóa chất gợi ý vị trí u nguyên phát có giá trị tiên lượng về sống thêm, điển hình là phân tích tổng hợp hai nghiên cứu PRIME và CRYSTAL (OS, HR với đại trực tràng bên trái là 0,69;  $p < 0,0001$  và HR với đại tràng bên phải là 0,96;  $p = 0,802$ )<sup>8</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt về PFS cũng như OS ở hai nhóm bệnh nhân này trên phân tích đơn biến và đa biến. Nguyên nhân có thể do chỉ có 6 bệnh nhân UTĐT bên phải trong nghiên cứu. Đồng thời, 2 trong số 6 bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt u nguyên phát do tắc ruột (một số nghiên cứu đã chỉ ra cắt u nguyên phát ảnh hưởng tích cực đến tiên lượng sống thêm). Tương tự như kết quả nghiên cứu của Neugut và cộng sự (2019) về ảnh hưởng của phác đồ hóa chất (FOLFIRI hay mFOLFOX6), nghiên cứu của chúng tôi không tìm ra sự khác biệt về PFS và OS giữa hai phác đồ này<sup>9</sup>.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ Cetuximab kết hợp hóa chất trên đối tượng bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV không đột biến RAS/BRAF cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao, thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ lần lượt là 12,0 tháng và 31,0 tháng; khả năng dung nạp với phác đồ tốt, các tác dụng không mong muốn có thể quản lý được.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Li R, Liang M, Liang X, Yang L, Su M, Lai KP. Chemotherapeutic Effectiveness of Combining Cetuximab for Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A System Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10.
2. Normanno N, De Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene.* 2006;366(1):2-16.
3. Merck KGaA, Darmstadt, Germany. Open, Randomized, Controlled, Multicenter Phase III Study Comparing 5FU/ FA Plus Irinotecan Plus Cetuximab Versus 5FU/FA Plus Irinotecan as First-Line Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor-Expressing Metastatic Colorectal Cancer. *clinicaltrials.gov*; 2017.
4. Ge Y, Xiang R, Ren J, Song W, Lu W, Fu T. A Nomogram for Predicting Multiple Metastases in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Large Population-Based Study. *Front Oncol.* 2021;11.
5. Luo D, Liu Q, Yu W, et al. Prognostic value of distant metastasis sites and surgery in stage IV colorectal cancer: a population-based study. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(9):1241-1249.
6. Urvay S. Prognostic Role of Pre-Treatment Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 in Metastatic Colorectal Cancer. *Eurasian J Med Investig.* Published online 2021.
7. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6(1):29765.
8. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;70:87-98.
9. Neugut AI, Lin A, Raab GT, et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(2):133-140.

## BƯỚU TẾ BÀO MÀM ÂM HỘ: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VẤN

Lâm Quốc Trung<sup>1</sup>, Trần Nhật Thăng<sup>1</sup>, Lâm Phương Nam<sup>1</sup>,  
Trần Vĩnh Thọ<sup>1</sup>, Trần Thị Ngọc Mai<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Diệu Thuý<sup>1</sup>, Hoàng Đình Kính<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Bướu túi noãn hoàng (BTNH) âm hộ là một bệnh lý hiếm gặp, chỉ được báo cáo lẻ tẻ vài ca trên y văn. Đây là một tình huống bệnh nhân nữ được chẩn đoán ban đầu là viêm tuyến Skene. Sau đó được xác định là BTNH âm hộ dựa trên giải phẫu bệnh kèm nhuộm hóa mô miễn dịch. Điều trị ban đầu là phẫu thuật lấy bướu. Người bệnh từ chối điều trị bổ túc, và không lâu sau đó, bệnh nhân bị tái phát tại chỗ. Điều trị tiếp theo được lựa chọn là phẫu thuật cắt ½ âm hộ (P). Hướng xử trí dự kiến là hóa trị bổ túc BEP x 4 chu kỳ nhằm giảm tối đa khả năng tái phát, nhưng bệnh nhân bỏ điều trị sau hoá trị phác đồ BEP 01 chu kỳ, và hiện chưa quay lại tái khám. Nhìn chung, đây là nhóm bệnh hiếm gặp, tiên lượng xấu hơn nhóm bướu tế bào mầm sinh dục. Chẩn đoán bệnh nên được cân nhắc đối với những phụ nữ trẻ thất bại với điều trị ban đầu. Sự tuân thủ điều trị là điều cần thiết để giảm khả năng bệnh tái phát và tử vong.

**Từ khóa:** Bướu túi noãn hoàng; bướu âm hộ; bướu túi noãn hoàng âm hộ; BEP.

### SUMMARY

#### VULVAR YOLK SAC TUMOR: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Vulvar yolk sac tumor is a rare malignancy. Until now, there is very little data about this particular group in the literature, most of which reported sporadic clinical cases. The female patient presented with a large right tumor in her labia majora, misdiagnosed with Skene gland inflammation. The final diagnosis was a vulvar yolk sac tumor, confirmed by histopathology and immunohistochemical staining. The primary intervention is lumpectomy and refusing adjuvant therapy. After that, the disease was recurrent and a partial vulvectomy on the right side was done. Further treatments were adjuvant chemotherapy with BEP regimen of 4 cycles and adjuvant radiation therapy, but the patient refused treatment after one cycle of BEP chemotherapy regimen and missed follow-up after that.

In general, this is a rare group of diseases, and the prognosis is likely to be worse than that of gonadal germ cell tumors. The diagnosis should be considered in young women who are unresponsive to initial management. Adherence to treatment plan is essential to reduce disease recurrence and/or disease mortality.

**Keywords:** Yolk sac tumor; Vulvar tumor; Vulvar yolk sac tumor; BEP.

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Đình Kính

SĐT: 0906519777

Email: kinh.hd@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 14/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu túi noãn hoàng, còn gọi là bướu xoang nội bì, được xếp ngoài sinh dục khi không có bướu nguyên phát tại buồng trứng. Loại bướu này hiếm gặp, chiếm 2 – 5% trường hợp bướu tế bào mầm [1]. BTNH ngoài sinh dục xảy ra ở 20% trường hợp BTNH nói chung [2]. Trong khi BTNH sinh dục thường gặp ở trẻ em và người trẻ, thì BTNH ngoài sinh dục có thể xảy ra ở mọi nhóm tuổi, kể cả phụ nữ hậu mãn kinh [3]. Vị trí ngoài sinh dục thường gặp nhất là ở các cơ quan gần buồng trứng như âm đạo, cổ tử cung và khoang sau phúc mạc, kể đến là trung thất, tuyến tụy, vùng cùng-cụt và mạc nối lớn [1,4]. Các báo cáo y văn thường là những báo cáo ca bệnh hoặc chùm ca bệnh.

Trong bài báo này chúng tôi xin trình bày một trường hợp bướu túi noãn hoàng âm hộ được chẩn đoán và điều trị tại khoa Hoá trị ung thư, Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM.

## II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 23 tuổi thường trú tại TP.HCM, vào viện vì sưng, đau môi lớn âm hộ bên phải. Triệu chứng sưng, đau khởi phát cách nhập viện khoảng 4 tuần, và người bệnh không kèm các triệu chứng khác. Khám lâm sàng: môi lớn âm hộ (P) vị trí tuyến Skene có khối cứng, chạm đau d#1,5cm, mật độ căng, di động, vùng tuyến Bartholin bình thường, âm đạo ít huyết sậm, thăm trực tràng tử cung - 2 phần phụ bình thường. Siêu âm mô mềm ghi nhận: trong mô mềm môi lớn âm hộ (P) có nốt phản âm kém, bờ đa cung, kích thước #25x21mm, tăng tưới máu ít. Vài hạch nhỏ vùng bẹn phải, rốn hạch dương tính. Người bệnh được chẩn đoán: Viêm tuyến Skene, điều trị kháng sinh Ciprofloxacin và kháng viêm Meloxicam trong 1 tuần, nhưng triệu chứng không cải thiện. Sau đó, bệnh nhân được phẫu thuật cắt bướu. Hình ảnh đại thể sau mổ: Bướu # 3cm, đặc, mặt cắt phòng, màu vàng giống mỡ, không hoại tử trung tâm, ranh giới rõ với mô mỡ xung quanh, không tăng sinh mạch máu, lấy trọn bướu.



**Hình 1: Bệnh phẩm sau phẫu thuật**

Giải phẫu bệnh: Nghi u nhóm mầm của âm hộ, chưa loại trừ carcinôm tuyến di căn

Hóa mô miễn dịch: CK7(-), CK20(+), CDX2(+), AFP (+) rải rác, GATA3(-), Vimentin (+), SALL4(+), PLAP(-), Glypican-3 (+), Ki-67 40%. Rìa cắt không còn tế bào

bướu (R0). Kết luận sau nhuộm hoá mô miễn dịch: Bướu túi noãn hoàng âm hộ

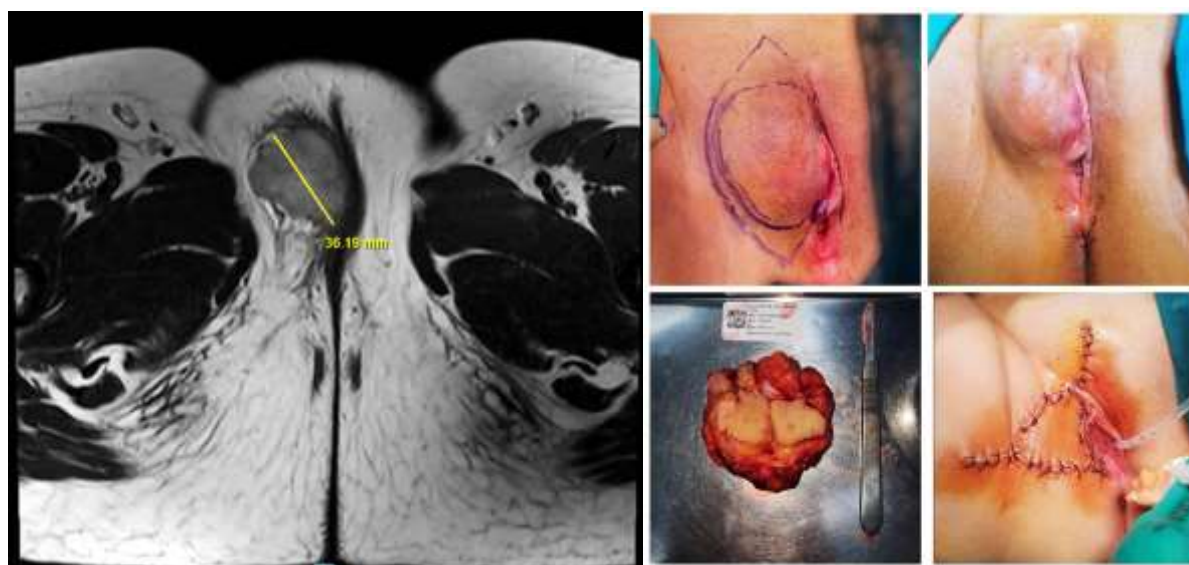
Đánh giá sau phẫu thuật: Viết mổ lành tốt, các xét nghiệm AFP, Beta-hCG, LDH, CA 125 trong giới hạn bình thường. MRI ghi nhận vài dải/mảng xơ tín hiệu thấp trên T2W

ở phía trước tổn thương trên, nghĩ thay đổi sau phẫu thuật.

Người bệnh đã được tư vấn đề đề nghị điều trị hoá trị hỗ trợ sau phẫu thuật phác đồ BEP, nhưng từ chối điều trị và không tái khám. Khoảng 6 tháng sau phẫu thuật, bệnh tái phát với khối tổn thương vùng mô lớn khoảng 4 cm, chắc, giới hạn kém rõ. Xét nghiệm: LDH 294 U/L (<248 U/L), Beta hCG <2.30 mUI/ml, AFP 94.59 IU/ml (<7.43 IU/ml). MRI ghi nhận tổn thương choán chỗ bất thường tín hiệu ở mô lớn phải d# 42x37x 37mm, đẩy lùi nhẹ mô lớn lệch sang trái nghĩ mô u tái phát. Không thấy hạch phì đại vùng chậu. CT Scan ngực – bụng chậu đánh giá giai đoạn bệnh: U túi noãn hoàng âm hộ đã phẫu thuật, hiện ghi nhận khối tổn thương trong mô lớn (P), KT # 3.2 x 3.7cm, giới hạn rõ, bờ đa cung nhỏ, bắt thuốc mạnh ở ngoại vi, tổn thương có phần lan dọc theo

khe hở âm hộ (P), bắt thuốc mạnh. Vài hạch dọc bó mạch mạc treo tràng trên, trực tràng ≤ 7mm, bờ đều, bắt thuốc đồng nhất không điển hình ác tính. Không phát hiện tổn thương trên hình ảnh CT ngực.

Người bệnh được phẫu thuật cắt ½ âm hộ (P). Tường trình phẫu thuật: Bướu mô lớn phải #6cm, cách lỗ tiểu 3cm, tiến hành cắt trọn bướu mô lớn phải. Giải phẫu bệnh sau mổ: Bướu túi noãn hoàng ở âm hộ. Các chỉ số LDH, Beta hCG, AFP trong giới hạn bình thường sau phẫu thuật. Sau thời gian hậu phẫu ổn định, người bệnh được hội chẩn đề nghị hoá trị hỗ trợ phác đồ BEP 04 chu kỳ và xạ trị bổ túc. Người bệnh đã hoá trị 1 chu kỳ. Tuy nhiên, mặc dù đã được sự tư vấn và động viên từ y bác sĩ, cũng như người thân, người bệnh từ chối điều trị tiếp sau đó. Thời điểm tái khám gần nhất, chưa ghi nhận dấu hiệu bệnh tái phát trở lại.



**Hình 2: (Bên phải) Khối tái phát mô lớn trên MRI, (Bên trái) Đại thể trong mổ**

### III. BÀN LUẬN

#### 4.1. Dịch tễ học

Đa phần bướu tế bào mầm vùng âm hộ là bướu xoang nội bì, và đây là bệnh lý rất hiếm

gặp [6]. BTNH âm hộ phần lớn gặp ở nữ trẻ với tuổi trung vị là 19 - 24, và có xu hướng ở mô âm hộ bên phải [6,7]. Trên thực tế, ca lâm sàng này nằm trong nhóm tuổi phù hợp



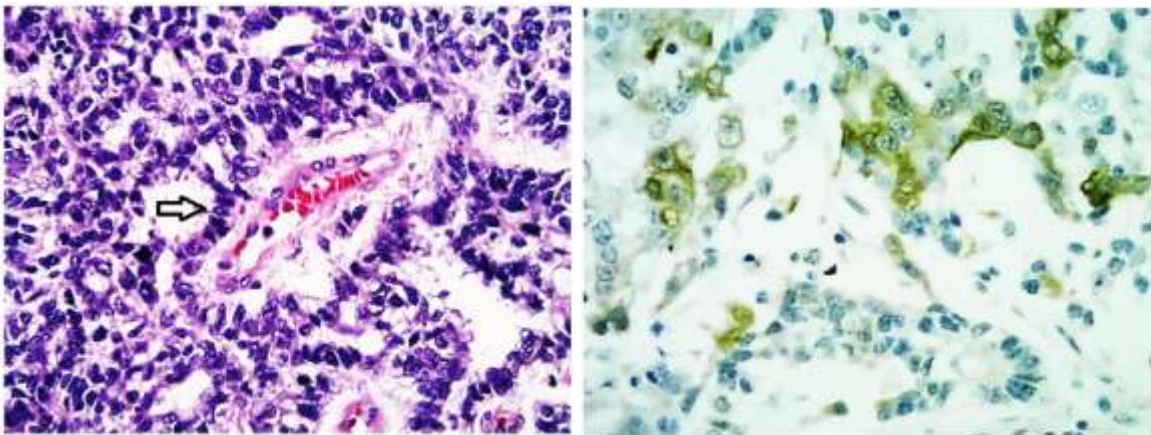
của BTNH âm hộ. Vị trí thường gặp nhất của BTNH âm hộ là môi lớn bên phải [5], ca lâm sàng này cũng có tính chất tương tự.

#### 4.2. Giải phẫu bệnh – Dấu ấn sinh học

BTNH ngoài sinh dục được cho rằng xuất phát từ tế bào mầm lạc chỗ trong quá trình tạo phôi thai, khi chúng đi từ nội bì túi noãn hoàng tới màng sinh dục. Hình dạng mô học của BTNH rất bất đồng nhất, nên chúng có thể dễ bị nhầm với carcinôm [1]. Đặc biệt nếu bướu tế bào mầm xuất hiện ở ngoài độ tuổi đặc trưng thì chẩn đoán khó khăn hơn [6]. Trên thực tế, đặc điểm tuổi của ca lâm sàng này có thể giúp nhà giải phẫu bệnh hướng tới bản chất bướu, tuy chưa thể chắc chắn. Kết quả giải phẫu bệnh ban đầu là “Nghi u nhóm mầm của âm hộ, chưa loại trừ carcinôm tuyến di căn”.

Đặc điểm đại thể thường được miêu tả như khối đặc màu trắng ngà, kèm vùng hoại

tử, xuất huyết hoặc hóa nhầy [4]. Đặc điểm vi thể đặc trưng của BTNH là thể Schiller–Duval, gồm các tế bào bướu bao quanh một mạch máu trung tâm, nằm trọn trong một hốc lót bởi các tế bào mầm (hình ảnh này khá giống với đơn vị cầu thận). Tuy nhiên, thể Schiller–Duval chỉ hiện diện ở 20 - 50% trường hợp BTNH, nên đây là dấu hiệu không quá nhạy [1,6]. Ngoài ra, BTNH rất đa dạng về hình thái mô học như dạng tuyến, nhú, lưới, vi nang, đặc... Thành phần tuyến thường nhầm lẫn thành carcinôm phôi, và thành phần đặc thường nhầm lẫn thành carcinôm đường mật. Trên thực tế, ca lâm sàng này có đại thể bướu gợi ý đến BTNH, như “Khối 3cm, đặc, mặt cắt phòng, ghi nhận vàng giống mỡ”. Tuy thế, đặc điểm vi thể không ghi nhận thể Schiller–Duval, vì độ nhạy nói chung  $\leq 50\%$ , nên chẩn đoán xác định vẫn gặp khó khăn.



**Hình 6: Hình trái: Thể Schiller – Duval (mũi tên) của BTNH khi nhuộm H.E, quan sát x2005; Hình phải: Nhuộm IHC marker AFP cho thấy bắt màu khu trú [5]**

Vì thế, nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) là cần thiết để phân biệt các dạng carcinôm với BTNH, gồm: CK7, AFP, glypican-3, CDX-2, villin và SALL-4 (rất nhạy, đặc biệt

vị trí ngoài sinh dục) [1]. Trên thực tế, mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân này được nhuộm IHC marker chẩn đoán. Kết quả sau nhuộm là “CK7(-), CK20(+), CDX2(+), AFP (+) rải

rác, GATA3(-), Vimentin (+), SALL4(+), PLAP (-), Glypican-3(+), Ki-67 40%)”, giúp xác định bản chất bướu là “U túi noãn hoàng ở âm hộ”. Điều này minh chứng cho vai trò quan trọng của các marker trong chẩn đoán xác định bản chất bướu tế bào mầm, đặc biệt là BTNH.

Ngoài ra tại thời điểm chẩn đoán, AFP máu có thể tăng, tuy nhiên độ nhạy thấp nên đây không phải là một dấu hiệu đáng tin cậy [8,9]. Thực tế ca lâm sàng này không được định lượng AFP máu trước mổ, có lẽ vì nhà lâm sàng chưa nghĩ tới BTNH khi chỉ dựa vào các thông tin lâm sàng đơn thuần. Điểm thú vị là nếu định lượng AFP máu trong vòng 5 ngày sau vẫn giúp lượng giá nồng độ AFP máu trước mổ, bởi vì  $T_{1/2}$  của AFP khoảng 5 ngày [5]. Tuy nhiên, thực tế ca lâm sàng này được định lượng AFP máu sau mổ lần đầu khoảng 17 ngày, và kết quả trong giới hạn bình thường, nên điều này không thể kết luận AFP máu trước mổ có tăng hay không.

#### 4.3. Điều trị

Về nguyên tắc, BTNH ngoài sinh dục được điều trị giống như BTNH buồng trứng, bằng việc phối hợp phẫu thuật triệt căn (tại chỗ và nạo hạch vùng) với hóa trị bổ túc phác đồ BEP là điều trị tối ưu với bướu tế bào mầm, và ngoại suy ra cho BTNH âm hộ. Lợi ích thật sự của chiến lược điều trị này cho BTNH âm hộ vẫn rõ, vì sự hiếm gặp của loại bệnh này [1,10]. Vai trò của xạ trị vẫn chưa được xác lập trong các báo cáo trước đây, tuy có thể hữu ích trong tình huống có di căn hạch hoặc tái phát tại vùng [10,11].

Phẫu thuật với mục tiêu cắt trọn khối sang thương đạt R0. Nhiều tranh cãi về độ rộng của phẫu thuật trong BTNH âm hộ,

nhưng đến hiện tại phẫu thuật bảo tồn nhưng đạt được R0 vẫn là một lựa chọn, bên cạnh phẫu thuật cắt âm hộ triệt căn, hoặc triệt căn biến đổi [1,10,11,12]. Nạo hạch bẹn được khuyến cáo trong vài báo cáo vì tỉ lệ di căn hạch khá đáng kể dù bướu có vẻ khu trú tại chỗ. Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng xấu về cả tái phát và sống còn toàn bộ. Nạo hạch bẹn có vẻ đem lại lợi ích tiên lượng, và lợi ích điều trị có hay không thì vẫn chưa rõ vì dữ liệu hạn chế [1,10,11,12].

Hóa trị bổ túc là cần thiết, thường là phác đồ BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin), bởi vì nguy cơ tái phát gần lần tái phát xa khá cao sau mổ [1,10,11]. Phác đồ dựa trên Cisplatin thì DFS khoảng 15 – 90 tháng đối với BTNH âm hộ [10,11,13]. Sử dụng phác đồ dựa trên Cisplatin trong 2 thập kỷ qua, nhiều bệnh nhân được chữa khỏi, bất chấp loại phẫu thuật 7,10, trái ngược với phác đồ đầu tiên là VAC (Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide) chưa đạt mức tối ưu [14]. Bởi vì nguy cơ tái phát gần lần tái phát xa khá cao sau mổ, nên thường điều trị bổ túc được khuyến cáo. Trong đó vai trò hóa trị bổ túc bằng BEP được đề cao hơn là vai trò xạ trị bổ túc (dù có thể có lợi), bởi vì bản chất nhạy hóa trị được báo cáo trong bướu tế bào mầm sinh dục nói chung, cũng như BTNH âm hộ nói riêng [10,11,13]. Tuy vậy, bệnh nhân đã từ chối hóa trị bổ túc sau lần phẫu thuật đầu tiên, và không tái khám sau mổ. Thực tế sau 6 tháng bệnh nhân đã quay lại với khối tái phát 4cm tại chỗ. Điều này gợi ý BTNH âm hộ có nguy cơ tái phát cao, cho dù bướu khu trú và đạt R0 sau mổ. Vì thế càng gợi ý, hóa trị bổ túc có thể mang lại lợi ích giảm tái phát bệnh.



Thực tế ca lâm sàng này, sau khi được chẩn đoán tái phát thì được đánh giá lại giai đoạn bệnh và xác định tái phát tại chỗ đơn thuần. Thế nên điều trị phẫu thuật cắt trọn khối tái phát đã được thực hiện, và cũng phù hợp với các báo cáo khác, khi mà cơ hội khỏi bệnh còn cao. Chính vì phẫu thuật ban đầu chỉ là lấy bướu đạt R0, nên phẫu thuật lần 2 được lựa chọn là phẫu thuật cắt  $\frac{1}{2}$  âm hộ (P) có thể phù hợp. Vì bệnh nhân nữ trẻ, độ tuổi và khối tái phát 3cm tương đối gọn nằm trọn bên phải nên lựa chọn cắt âm hộ toàn phần ít được đặt ra. Thực tế bệnh nhân được hóa trị phác đồ BEP x 1 chu kỳ. Mặc dù đã được tư vấn, động viên từ các nhân viên y tế cũng như thân nhân của bệnh nhân, tuy nhiên, bệnh nhân vẫn từ chối điều trị tiếp theo phác đồ. Việc từ chối điều trị tiếp, nguy cơ bệnh sẽ tái phát gần và/ hoặc tái phát xa trong thời gian sắp tới sẽ cao. Chúng tôi liên hệ với người bệnh trong khi viết bài báo này, người bệnh không điều trị tiếp tại cơ sở y tế nào khác. Hiện tại, người bệnh sức khỏe vẫn ổn định và có thể tham gia các sinh hoạt xã hội bình thường. Chúng tôi cũng đang động viên người bệnh quay trở lại tái khám để đánh giá lại tình trạng bệnh.

#### 4.4. Tiên lượng

Nhìn chung, tỉ lệ di căn xa ngay từ đầu tương đối cao, và tái phát tại chỗ cũng thường gặp. Theo một báo cáo khác thì 22% trường hợp sẽ tử vong do bệnh, mOS là 8 tháng (1 – 24 tháng), mDFS là 24 tháng (6 – 102 tháng) [15]. Điều này gợi ý tuy điều trị BTNH nhưng nếu tại vị trí ngoài sinh dục có vẻ tiên lượng xấu hơn so với tại buồng trứng [15,16]. Thực tế bệnh nhân này điều trị bệnh đang chờ, đặc biệt là chỉ 1 chu kỳ BEP nên dự

báo khả năng cao bệnh sẽ tái phát gần và/hoặc xa, cũng như tiên lượng sống còn thấp hơn nhiều so với các báo cáo trên y văn.

#### 4.5. Ưu và nhược điểm của bài báo cáo

Vì đây là nhóm bệnh hiếm gặp nên bài báo cáo này góp thêm 1 ca lâm sàng vào hệ thống y văn vốn khan hiếm, nhằm làm rõ thêm bức tranh BTNH âm hộ. Việc hiểu biết rõ bệnh cảnh lâm sàng sẽ giúp có 1 chiến lược tiếp cận chẩn đoán chính xác hơn, và chiến lược điều trị hiệu quả hơn cho nhóm bệnh lý hiếm gặp này. Mặt hạn chế của bài báo cáo này là bệnh nhân tự ý bỏ trị, khiến cho việc điều trị hay theo dõi bị gián đoạn, không thể đánh giá toàn diện được hiệu quả của phác đồ điều trị, cũng như chiến lược theo dõi sau điều trị.

#### V. KẾT LUẬN

BTNH âm hộ là thể bệnh rất hiếm, chỉ được báo cáo vài chục ca trên y văn cho tới hiện tại. Tuy nhiên đây có thể là một chẩn đoán phân biệt trên các bệnh nhân nữ trẻ tuổi, với sang thương vùng môi lớn phải, đặc biệt không đáp ứng với điều trị nội khoa. Nhuộm hóa mô miễn dịch trở nên nổi bật, góp phần chẩn đoán xác định bản chất bướu. Vai trò của AFP máu còn hạn chế trong chẩn đoán ban đầu, tuy hữu ích để theo dõi đáp ứng và phát hiện sớm tái phát. Việc tuân thủ điều trị cũng như theo dõi sau đó là rất quan trọng, nhằm giảm tối đa nguy cơ tái phát, cũng như tử vong do bệnh. Điều đó đồng nghĩa, việc tư vấn ban đầu nên được chú trọng, giúp người bệnh thấu hiểu dẫn đến tăng mức độ hợp tác với nhân viên y tế để cùng kiểm soát bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Amanda Jackson, Preetha Ramalingam.** "Histologies That Cross Organ Types", Derek Raghavan, Manmeet S. Ahluwalia, Charles D. Blanke eds. Textbook of Uncommon Cancer, 5th, John Wiley & Sons Ltd.; 2017. 508-517.
2. **R. J. Kurman, H. J. Norris.** "Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases". Cancer. 1976; 38(6), 2404-19.
3. **R. Sukumaran, T. Somanathan, A. Mathews et al.** "Primary extragonadal pure yolk sac tumor in a post-menopausal female". South Asian J Cancer. 2013; 2(3), 178.
4. **Ronchi, I. Cozzolino, M. Montella et al.** "Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features". Cancer Med. 2019; 8(16), 6832-6840.
5. **N. B. Subrahmanya, S. N. Kapadi, T. A. Junaid.** "Primary yolk sac (endodermal sinus) tumour of the vulva: a case report". Med Princ Pract. 2011; 20(1), 90-2.
6. **E. D. Euscher.** "Unusual Presentations of Gynecologic Tumors: Extragonadal Yolk Sac Tumor of the Vulva". Arch Pathol Lab Med. 2017; 141(2), 293-297.
7. **Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker.** "Berek & Hacker's gynecologic oncology", Sixth edition., Wolters Kluwer, Philadelphia. 2015.
8. **Fujita, Y. Ohbuchi, T. Morikawa et al.** "[Three cases of resected primary mediastinal yolk sac tumor following six courses of bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) combination chemotherapy]". Gan To Kagaku Ryoho. 1996; 23(14), 1981-4.
9. **Heerema-McKenney, J. Bowen, D. A. Hill et al.** "Protocol for the examination of specimens from pediatric and adult patients with extragonadal germ cell tumors". Arch Pathol Lab Med. 2011; 135(5), 630-9.
10. **K. Traen, H. Logghe, J. Maertens et al.** "Endodermal sinus tumor of the vulva: successfully treated with high-dose chemotherapy". Int J Gynecol Cancer. 2004; 14(5), 998-1003.
11. **S. Khunamornpong, S. Siriaunkgul, P. Suprasert et al.** "Yolk sac tumor of the vulva: a case report with long-term disease-free survival". Gynecol Oncol. 2005; 97(1), 238-42.
12. **W. Flanagan, J. R. Parker, R. S. Mannel et al.** "Primary endodermal sinus tumor of the vulva: a case report and review of the literature". Gynecol Oncol. 1997; 66(3), 515-8.
13. **Basgul, H. Gokaslan, Z. N. Kavak et al.** "Primary yolk sac tumor (endodermal sinus tumor) of the vulva: case report and review of the literature". Eur J Gynaecol Oncol. 2006; 27(4), 395-8.
14. **W. A. Andersen, H. Sabio, N. Durso et al.** "Endodermal sinus tumor of the vagina. The role of primary chemotherapy". Cancer. 1985; 56(5), 1025-7.
15. **S. Ravishankar, A. Malpica, P. Ramalingam et al.** "Yolk Sac Tumor in Extragonadal Pelvic Sites: Still a Diagnostic Challenge". Am J Surg Pathol. 2017; 41(1), 1-11.
16. **K. Niwa, K. Onogi, Y. Wu et al.** "Primary endodermal sinus tumor of the vulva in a 52-year-old woman with long-term survival: a case report". Eur J Gynaecol Oncol. 2007; 28(6), 506-8.

# ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH TRÊN TIM MẠCH KHI SỬ DỤNG TRASTUZUMAB BIOSIMILAR (HERTICAD) TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ HER2 DƯƠNG TÍNH TẠI KHOA NỘI TÂM HIỆP - BỆNH VIỆN K

Đỗ Anh Tú<sup>1</sup>, Trần Khắc Hùng<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính khi sử dụng trastuzumab biosimilar (HERTICAD) tại khoa Nội Tâm Hiệp - Bệnh viện K và một số yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên tim mạch.

**Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả trên 51 bệnh nhân ung thư vú có Her2 dương tính đã điều trị Herticad (39 bệnh nhân giai đoạn hỗ trợ, 12 giai đoạn di căn) tại Khoa Nội Tâm Hiệp- Bệnh viện K từ 1/2021 đến 8/2022.

**Kết quả:** Độ tuổi hay gặp là <50 tuổi, tuổi trung bình là  $51,3 \pm 9,2$ . Tỷ lệ bệnh nhân (BN) mắc tăng huyết áp (THA) là 7,8%. Tỷ lệ BN có  $18,5 \leq \text{BMI} \leq 24,9$  là 88,3%. Có 2 BN mắc độc tính trên tim mạch (ĐTTTM) chiếm tỷ lệ 3,9%. Không có BN tử vong hoặc gặp ĐTTTM nghiêm trọng. THA và  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  là hai yếu tố nguy cơ làm tăng xuất hiện ĐTTTM.

**Kết luận:** Tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM khi sử dụng thuốc Herticad ở mức chấp nhận được khi so sánh với Herceptin. THA,  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  có

liên quan đến tăng xuất hiện ĐTTTM khi sử dụng thuốc Herticad.

**Từ khóa:** Độc tính trên tim mạch, Trastuzumab, thuốc tương đương sinh học Herticad.

## SUMMARY

### EVALUATION OF CARDIOVASCULAR TOXICITY WHEN USING TRASTUZUMAB BIOSIMILAR (HERTICAD) IN HER2- POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS AT TAM HIEP INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT - K HOSPITAL

**Objective:** To describe characteristic of HER2-positive breast cancer patients using trastuzumab biosimilar (HERTICAD) at Tam Hiep Internal Medicine Department – K Hospital and some factors that increase the risk of cardiovascular toxicity.

**Patients and research methods:** The study describes 51 Her2-positive breast cancer patients who were treated with Herticad at at Tam Hiep Internal Medicine Department – K Hospital from 1/2021 to 8/2022.

**Results:** - The common age is <50 years olds, the mean age is  $51.3 \pm 9.2$  years. The rate of patients with hypertension was 7.8%. The percentage of patients with  $18 < \text{BMI} \leq 24.9$  was 88.3%. There are 2 patients with cardiovascular toxicity, accounting for 3.9%. There is no death or severe cardiovascular toxicity. Hypertension

<sup>1</sup>TS. BS. Phó giám đốc, Trưởng khoa Nội Tâm Hiệp, Bệnh viện K

<sup>2</sup>BS. Khoa Nội Tâm Hiệp - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

SĐT: 0986003888

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

and BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> are two risk factors that increase the occurrence of cardiovascular toxicity.

**Conclusion:** The incidence of cardiovascular toxicity when using Herticad is acceptable when compared with Herceptin. Hypertension and BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> are two risk factors that increase the occurrence of cardiovascular toxicity.

**Keywords:** cardiovascular toxicity, Trastuzumab, trastuzumab biosimilar (herticad).

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư vú (UTV) là loại ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trong các loại ung thư ở phụ nữ toàn cầu [12]. Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người số 2 (HER2) là một thụ thể tyrosine kinase, khuếch đại gen ERBB2 xuất hiện ở khoảng 15-25% các trường hợp UTV [4] và thông thường được đánh giá hóa mô miễn dịch (IHC), lai tại chỗ huỳnh quang (FISH), lai tại chỗ gắn bạc màu (DUA-ISH)[9]. Bệnh nhân (BN) UTV có tế bào u dương tính với HER2 có xu hướng tăng nguy cơ tiến triển của bệnh và giảm tỷ lệ sống còn toàn bộ [4]. Trastuzumab (Herceptin; Genentech Inc) là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ở người nhắm mục tiêu chọn lọc vào vùng ngoại bào của HER2. Trong điều trị bổ trợ BN UTV có HER2 dương tính, trastuzumab có thể phối hợp với phác đồ có anthracycline hoặc không anthracycline. Thời gian điều trị bổ trợ chuẩn là 1 năm. Trường hợp bệnh ở giai đoạn di căn với HER2 dương tính, ngoài kết hợp Trastuzumab với hóa trị, những BN có thụ thể nội tiết dương tính có thể kết hợp với điều trị nội tiết, nếu bệnh tiến triển chậm hoặc không có triệu chứng, hoặc không có di căn tạng [2]. Việc phối hợp điều trị Trastuzumab và hóa trị làm giảm tỷ lệ tái phát sớm ở BN được điều trị bổ trợ cũng như

giúp tăng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ ở nhóm đối tượng đã di căn. Kết quả theo dõi 11 năm sau điều trị bổ trợ trastuzumab từ nghiên cứu HERA, việc điều trị bổ trợ Trastuzumab 1 năm làm giảm 24% nguy cơ bệnh tái phát và giảm 26% tỷ lệ tử vong so với nhóm chứng [3]. Bên cạnh hiệu quả điều trị, ĐTTTM của Trastuzumab đã được ghi nhận là một tác dụng phụ quan trọng thường biểu hiện giảm chỉ số tổng máu thất trái (LVEF) không triệu chứng lâm sàng hoặc suy tim có triệu chứng lâm sàng. Tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM thay đổi theo từng nghiên cứu khác nhau với tỷ lệ <12% [5], khi dùng đồng thời với Anthracycline tỷ lệ này có thể lên tới 34% [5].

Herticad là thuốc sinh học tương tự trastuzumab giúp giảm chi phí và mở rộng khả năng tiếp cận thuốc trên toàn thế giới. Thuốc đã được sử dụng rộng rãi ở các trung tâm điều trị ung thư tại Việt Nam. Hiệu quả điều trị và tính an toàn đã được chứng minh qua nghiên cứu so sánh với thuốc gốc Herceptin [11]. Tuy nhiên, dữ liệu đời thực về việc sử dụng thuốc sinh học tương tự trastuzumab Herticad còn hạn chế, chính vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá độc tính trên tim mạch khi sử dụng trastuzumab biosimilar (HERTICAD) trên bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 51 BN UTV có HER2 dương tính đã điều trị Herticad tại Khoa Nội Tam Hiệp- Bệnh viện K từ 1/2021 đến 8/2022.

### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- + BN nữ,  $18 \leq \text{tuổi} \leq 70$
- + Được chẩn đoán xác định UTV nguyên phát bằng mô bệnh học.

+ Đánh giá ER, PR, Ki67, Her2 dương tính xác định bằng IHC (3+) hoặc FISH (+).

+ Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn bình thường.

+ Chỉ số tổng máu thất trái trước điều trị LVEF  $\geq 55\%$ .

+ Có đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Các BN không có chẩn đoán chính xác giai đoạn.

+ BN mắc các bệnh mạn tính khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.

+ BN mắc các bệnh tim mạch trước đó hoặc mắc ung thư thứ 2.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện

### 2.2.3. Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu sẽ được tiến hành thu thập thông tin theo mẫu nghiên cứu lập trước:

- Thu thập các thông tin về đặc điểm bệnh nhân: Tuổi, bệnh mạn tính kèm theo, chỉ số BMI, chẩn đoán giai đoạn TNM, mô bệnh học, tình trạng ER, PR, Ki67, HER2

- Thu thập các thông tin về điều trị: phẫu thuật, tia xạ, tiền sử sử dụng Anthracycline, sử dụng Taxane, điều trị nội tiết, thời gian sử dụng Herticad.

- Đánh giá chức năng tim mạch trước điều trị: khám lâm sàng, điện tâm đồ, siêu âm tim.

- Theo dõi chức năng tim mạch: khám lâm sàng trước mỗi chu kỳ điều trị, siêu âm tim, làm điện tâm đồ mỗi 3 tháng hoặc khi lâm sàng có triệu chứng nghi ngờ ĐTTTM.

- Thu thập các thông tin về ĐTTTM tại thời điểm khảo sát, ĐTTTM được xác định là một trong các bệnh cảnh: rối loạn nhịp tim, giảm LVEF không triệu chứng lâm sàng, suy tim có triệu chứng lâm sàng, tử vong do nguyên nhân tim mạch. ĐTTTM nghiêm trọng là suy tim độ III-IV.

2.3. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để phân tích số liệu thống kê.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

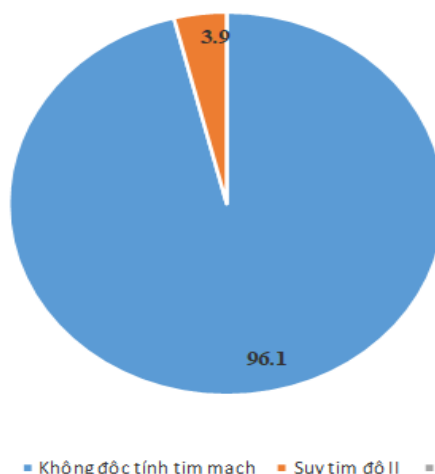
Bảng 3.1 Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

| Đặc điểm      |           | Tổng | n  | %    |
|---------------|-----------|------|----|------|
| Tuổi          | <50       |      | 25 | 49,0 |
|               | 50-60     |      | 20 | 39,2 |
|               | >60       |      | 6  | 11,8 |
| BMI           | <18,5     |      | 4  | 7,8  |
|               | 18.5-24,9 |      | 45 | 88,3 |
|               | $\geq 25$ |      | 2  | 3,9  |
| Bệnh mạn tính | THA       |      | 4  | 7,8  |
|               | RLLP máu  |      | 1  | 2,0  |
|               | Khác      |      | 46 | 90,2 |
| Tổng          |           |      | 51 | 100  |

### 3.2. Một số đặc điểm bệnh học

**Bảng 3.2 Một số đặc điểm bệnh học**

| Đặc điểm         |                   | n  | %    |
|------------------|-------------------|----|------|
| Thể mô bệnh học  | Thể ống           | 44 | 86,3 |
|                  | Thể tiểu thùy     | 5  | 9,8  |
|                  | Khác              | 2  | 3,9  |
| Thụ thể nội tiết | Dương tính        | 31 | 60,8 |
|                  | Âm tính           | 20 | 39,2 |
| Her2/Neu         | IHC (+++)         | 48 | 94,1 |
|                  | FISH (+)          | 3  | 5,9  |
| Điều trị         | Bổ trợ            | 39 | 76,5 |
|                  | Tái phát , di căn | 12 | 23,5 |

**3.3. Đặc điểm ĐTTTM của đối tượng nghiên cứu****Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ ĐTTTM chung của mẫu nghiên cứu****3.4. Một số yếu tố về đặc điểm bệnh nhân liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad****Bảng 3.4. Một số yếu tố về đặc điểm bệnh nhân liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad**

| ĐTTTM |           | Có |      | Không |      | P     |
|-------|-----------|----|------|-------|------|-------|
|       |           | n  | %    | n     | %    |       |
| Tuổi  | <50       | 1  | 4    | 24    | 96   | 0,182 |
|       | 50-60     | 0  | 0    | 20    | 100  |       |
|       | >60       | 1  | 20   | 5     | 80   |       |
| THA   | Có        | 1  | 16,7 | 3     | 83,3 | 0,024 |
|       | Không     | 1  | 2,2  | 46    | 97,8 |       |
| BMI   | <18,5     | 0  | 0,0  | 4     | 100  | 0,003 |
|       | 18.5-24,9 | 1  | 2,2  | 44    | 97,8 |       |
|       | ≥ 25      | 1  | 50   | 1     | 50   |       |
| Tổng  |           | 2  | 3,9  | 49    | 96,1 | 51    |

**3.5. Một số yếu tố về điều trị liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad**

**Bảng 3.5. Một số yếu tố về điều trị liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad**

| ĐTTTM                |            | Có |      | Không |      | P     |
|----------------------|------------|----|------|-------|------|-------|
|                      |            | n  | %    | n     | %    |       |
| <b>Anthracycline</b> | Có         | 2  | 4,3  | 44    | 95,7 | 0,63  |
|                      | Không      | 0  | 0,0  | 5     | 100  |       |
| <b>Taxane</b>        | Có         | 2  | 4,2  | 46    | 95,8 | 0.72  |
|                      | Không      | 0  | 0,0  | 3     | 100  |       |
| <b>Phẫu thuật</b>    | Có         | 1  | 2,3  | 43    | 97,7 | 0.13  |
|                      | Không      | 1  | 14,3 | 6     | 85,7 |       |
| <b>Tia xạ</b>        | Có         | 0  | 0,0  | 22    | 100  | 0,45  |
|                      | Không      | 2  | 6,9  | 27    | 93,1 |       |
| <b>Nội tiết</b>      | Có         | 1  | 22,2 | 18    | 77,8 | 0,704 |
|                      | Không      | 1  | 3,1  | 31    | 96,9 |       |
| <b>Thời gian</b>     | <6 tháng   | 0  | 0    | 17    | 100  | 0,282 |
| <b>điều trị</b>      | 6-12 tháng | 2  | 8,7  | 21    | 91,3 |       |
| <b>Herticad</b>      | > 12 tháng | 0  | 0    | 11    | 100  |       |
| <b>Tổng</b>          |            | 2  | 3,9  | 49    | 96,1 |       |

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN <50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 49 %, tuổi trung bình là  $51,3 \pm 9,2$  tuổi. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu trong và ngoài nước như trong nghiên cứu HERA [10], tỷ lệ bệnh nhân <50 tuổi chiếm 50%, tuổi trung bình trong nghiên cứu HERA và nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền [9] đều là 49 tuổi. Kết quả của chúng tôi phù hợp với đặc điểm dịch tễ của UTV thường hay gặp ở độ tuổi từ 50-69 tuổi.

Đa phần bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường chiếm 88,3%. Chỉ có 4 BN mắc THA chiếm 7,8%, tương đương với nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền [9]

##### 4.2. ĐTTTM khi sử dụng Herticad

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có hai BN xuất hiện ĐTTTM với chẩn đoán suy tim độ II, chiếm tỷ lệ 3,9%, không có BN nào mắc độc tính tim nghiêm trọng hoặc tử vong. Khi so sánh về tỷ lệ ĐTTTM nói chung, nghiên cứu của tác giả Zeeshan Jawa và cs cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ ~ 12% [6]. Về tỷ lệ BN mắc suy tim có triệu chứng nói riêng, nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền và nghiên cứu HERA chiếm tỷ lệ lần lượt là 1,6% và 1,73% đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [10][9]. Sự khác biệt này là do đối tượng BN, phác đồ điều trị, cỡ mẫu của các nghiên cứu khác nhau. Nhìn chung có khoảng 1% đến 4,7% bệnh nhân được điều trị bằng trastuzumab sẽ xuất hiện suy tim có triệu

chứng [1]. Do đó chúng tôi cho rằng tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM khi sử dụng Herticad trong nghiên cứu của chúng tôi là chấp nhận được so với các nghiên cứu sử dụng thuốc gốc Trastuzumab (Herceptin).

#### 4.3. Một số yếu tố liên quan đến ĐTTTM khi điều trị Herticad.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> hay thừa cân, béo phì có liên quan tới sự xuất hiện ĐTTTM ( $p < 0,05$ ). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Joanna Huszno và cs [7]. Nghiên cứu của tác giả Koulaouzid và cs không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa béo phì và nguy cơ xuất hiện ĐTTTM tuy nhiên tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM ở nhóm BN béo phì cao gấp 2,47 lần so với nhóm khác [4]. Giải thích cho kết quả của chúng tôi, thừa cân béo phì có thể gây ra một số bệnh lý rối loạn chuyển hóa mạn tính làm tăng nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, THA làm tăng nguy cơ mắc ĐTTTM ( $p < 0,05$ ). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới [4][6]. Như nghiên cứu của tác giả George Koulaouzidis và cộng sự trên 156141 BN cho thấy THA làm tăng nguy cơ mắc ĐTTTM gấp 2,01 lần ( $p < 0,05$ ) [4].

Hai BN mắc ĐTTTM trong nghiên cứu của chúng tôi đều có tiền sử điều trị Anthracycline, điều này gợi ý xu hướng làm tăng sự xuất hiện ĐTTTM trên những BN có tiền sử điều trị Anthracycline trước đó. Xu hướng này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Jawa và CS, với sự tăng nguy cơ xuất hiện ĐTTTM gấp 2,14 lần ( $p < 0,05$ ) trên những BN có tiền sử điều trị Anthracycline

trước đó [6]. Các yếu tố làm tăng nguy cơ ĐTTTM đã được nghiên cứu bởi nhiều nghiên cứu khác nhau nhưng các kết quả là không đồng nhất. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể phát sinh từ tỷ lệ mắc ĐTTTM thấp, giới hạn quy mô nghiên cứu, cũng như việc sử dụng các tiêu chí bao gồm/loại trừ bệnh nhân khác nhau.

#### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về ĐTTTM trên 51 bệnh nhân UTV có Her2 dương tính đang điều trị thuốc tương đương sinh học Herticad:

- Tuổi mắc bệnh hay gặp nhất là <50 tuổi chiếm tỷ lệ 49%, tuổi trung bình là  $51,3 \pm 9,2$  tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân mắc THA và BMI bình thường lần lượt là 7,8% và 88,3%.
- Tỷ lệ BN mắc ĐTTTM là 3,9%. Không có bệnh nhân nào tử vong hoặc gặp độc tính nghiêm trọng trong thời gian điều trị.
- THA và BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> là hai yếu tố nguy cơ tăng xuất hiện ĐTTTM với p lần lượt là 0,024 và 0,003.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Advani P.P, Ballman K.V, Dockter T.J et al (2016). Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 34(6), 581–587
2. BỘ Y TẾ (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú
3. David Cameron và cs (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin



- Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195–1205
4. **George Koulaouzidis và cs** (2021). Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cancer*; 11:50.
  5. **Guenancia, C và cs** (2016). Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer\_ A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical*, 34: 1-9.
  6. **Jawa, Z và cs** (2016). Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Medicine*, 95(44): 1-7.
  7. **Joanna Huszno và cs** (2013). Cardiac side effects of trastuzumab in breast cancer patients – single center experiences, *Wspolczesna Onkol* 2013; 17 (2): 190–195.
  8. **Mantarro, S và cs** (2015). Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab\_ a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* , 11:123–140.
  9. **Phùng Thị Huyền** (2016). Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC+4T kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III có Her 2 neu dương tính
  10. **Piccart-Gebhart M.J, Procter M, Leyland-Jones B et al** (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353(16), 1659–1672
  11. **S M. Alexeev và cs** (2020). Randomized double-blind clinical trial comparing safety and efficacy of the biosimilar BCD-022 with reference trastuzumab. Alexeev et al. *BMC Cancer* (2020) 20:783
  12. **WHO** (2020), “Breast.”, *The Global Cancer Observatory*, 1-2.

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ DOXORUBICIN LIPOSOME TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT, DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Lê Thu Hà<sup>1</sup>, Vũ Thị Minh Hương<sup>1</sup>, Nguyễn Nhật Linh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị và một số độc tính của thuốc Doxorubicin Liposome trong bệnh ung thư vú giai đoạn tái phát, di căn.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 49 bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn được điều trị đơn trị với Doxorubicin Liposome tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Nghiên cứu mô tả hồi cứu, cỡ mẫu thuận tiện, đánh giá mức độ đáp ứng theo “Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho u đặc” (RECIST), độc tính theo tiêu chuẩn WHO. Thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống toàn bộ ước tính theo mô hình hồi quy COX.

**Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng chung là 28.6%, không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 30.6% và bệnh tiến triển là 40.8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt được là 59.2%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là  $6.8 \pm 3.4$  tháng. Thời gian sống thêm trung bình là 13.98 tháng. Bệnh nhân dung nạp thuốc tương đối tốt, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là hạ bạch cầu với tỷ lệ 56.1%, nhưng chủ yếu là độ I - II. Chỉ gặp 1 bệnh nhân bị suy tim độ I, chiếm 2.1%, với EF 49% ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tăng huyết áp trước đó.

**Kết luận:** Phác đồ Doxorubicin liposome

đơn trị trong điều trị ung thư vú tái phát di căn cho hiệu quả cao, có tỷ lệ kiểm soát bệnh cao, ít tác dụng không mong muốn.

**Từ khóa:** Ung thư vú tái phát, di căn, đơn trị, Doxorubicin liposome.

### SUMMARY

#### EFFICACY OF DOXORUBICIN LIPOSOME IN RECURRENT AND METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS AT HA NOI ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** The aims of our study were to evaluate the effectiveness of Doxorubicin liposome in the treatment of recurrent and metastatic breast cancer and some of its toxicity.

**Patients and Methods:** We enrolled 49 recurrent and metastatic breast cancer patients at Hanoi Oncology Hospital. All patients received monotherapy with doxorubicin liposome until disease progression or development of unacceptable toxicity. Tumor response, disease free-survival, overall survival, and safety were determined.

**Results:** Results of treatment: The response rate is 28.6%, partial response 30.6%. The disease control rate reached 59.2%. Median DFS time was 6.8 months. Median OS time was 13.98 months. Treatment was well tolerated. The most common toxicity was neutropenia (56.1%), almost grade was I and II. Cardiovascular toxicity with one patient (2.1%), EF was 49%.

**Conclusion:** Single-agent Doxorubicin liposome is a safe and effective regimen with

<sup>1</sup>Khoa Nội 1 – Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thu Hà

SĐT: 0913092291

Email: leha.ubhn@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

high disease control rate in treatment recurrent or metastatic breast cancer

**Keywords:** Recurrent, metastatic breast cancer, monotherapy, doxorubicin liposome.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư hay gặp nhất và cũng là nguyên nhân thứ hai gây tử vong do ung thư đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2020 có khoảng 2,3 triệu phụ nữ mới mắc ung thư vú trên toàn cầu, trong đó có 684996 người tử vong [1]. Theo ghi nhận UT tại Việt Nam năm 2020, tỷ lệ ung thư vú đứng hàng cao nhất ở nữ, số ca mắc mới mỗi năm ước tính là khoảng 21555 ca tăng hơn so với năm 2018 với 15229 ca, số ca tử vong là gần 9345 ca. Tỷ lệ mắc ung thư vú tăng dần do các yếu tố như : môi trường, chế độ ăn, di truyền và nội tiết.

Điều trị ung thư vú là điều trị đa mô thức với sự kết hợp chặt chẽ giữa các phương pháp tại chỗ, tại vùng bằng phẫu thuật và xạ trị, toàn thân bằng hóa trị, nội tiết và sinh học. Hóa trị là một trong những phương pháp quan trọng trong điều trị hệ thống bệnh ung thư vú. Tất cả các bệnh nhân dù điều trị bài bản hay không bài bản đều có nguy cơ tái phát về sau. Mục tiêu điều trị bệnh nhân giai đoạn tái phát, di căn là kéo dài thời gian sống còn, giảm nhẹ triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống. Vì vậy các phác đồ hóa chất vừa có hiệu quả mà ít độc tính luôn được ưu tiên lựa chọn hàng đầu.

Phần lớn các bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn trước đó đã được điều trị với các Taxans và Anthracyclin, việc lựa chọn phác đồ hóa chất điều trị tiếp cần dựa trên nhiều yếu tố và có thể dùng đơn trị hoặc phối hợp. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chứng minh được rằng điều trị đơn trị liệu hóa chất tuần

tự được ưu tiên với độc tính thấp hơn và chất lượng cuộc sống tốt hơn. Việc kiểm soát tác dụng phụ của phác đồ hóa chất, đặc biệt việc tích lũy liều Anthracyclin sẽ làm tăng nguy cơ độc tính trên tim mạch (Doxorubicin là 550mg/m<sup>2</sup> đa và Eporubicin là 950mg /m<sup>2</sup>da)[4].

Doxorubicin liposome là chế phẩm doxorubicin có dẫn chất thuốc liposome gắn với phân tử polyethylene glycol, nhờ có cấu trúc đặc biệt này mà thuốc lưu lại trong máu lâu hơn, tăng nồng độ thuốc tập trung tại mô ung thư và giảm tại mô lành, Do đó làm tăng hiệu quả điều trị và hạn chế độc tính của doxorubicin, nhất là độc tính trên tim (với tổng liều tích lũy cao nhất là 2360 mg/m<sup>2</sup>da [5])

Hiện nay doxorubicin liposome đã được đưa vào sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia trên thế giới và Việt Nam. Đã có nhiều công trình chứng minh được hiệu quả của PLD về kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn. Tuy nhiên tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội chưa có đề tài nghiên cứu về loại thuốc này, chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: ‘Đánh giá hiệu quả phác đồ doxorubicin liposome trong điều trị bệnh Ung thư vú giai đoạn tái phát, di căn tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội’ với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả phác đồ doxorubicin liposome trong điều trị ung thư vú giai đoạn tái phát, di căn.*

2. *Đánh giá một số độc tính của thuốc doxorubicin liposome trong quá trình điều trị.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân có tuổi 18 – 75 tuổi

- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú
- Chẩn đoán tái phát, di căn bằng tế bào học hoặc mô bệnh học hoặc CDHA
- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST
- Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn bình, chức năng tâm thu thất trái (LVEF)  $\geq 60\%$ .
- Bệnh nhân không mắc UT thứ 2
- BN được điều trị ít nhất 3 đợt Lipodox
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án ghi nhận quá trình điều trị.
- Thể trạng chung tốt: chỉ số toàn trạng  $\leq 2$  theo thang điểm ECOG

### 2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời

gian gần.

- Tiền sử đã từng mắc bệnh ung thư hoặc mắc một ung thư thứ hai trong quá trình điều trị.

- BN được điều trị Doxorubicin Liposome kết hợp với hóa chất khác

- Bệnh nhân dị ứng với thuốc và không kết thúc được liệu trình điều trị không phải vì lý do bệnh tiến triển

- Bệnh nhân đã dùng tới liều Anthracyclin giới hạn (Doxorubicin 550mg/m<sup>2</sup>da, Epirubicin 950mg/m<sup>2</sup>da)

- BN có bệnh lý tim mạch kèm theo: Thiếu máu cơ tim, suy tim, loạn nhịp tim, EF < 60%

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 49 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả như sau

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.1.1 Tuổi:

**Bảng 1. Tuổi bệnh nhân**

| Nhóm tuổi | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % | Tuổi trung bình |
|-----------|--------------|---------|-----------------|
| < 30 tuổi | 0            | 0       | 51,87±9,36      |
| 30-39     | 6            | 12,3    |                 |
| 40 – 49   | 15           | 30,6    |                 |
| 50-59     | 15           | 30,6    |                 |
| $\geq 60$ | 13           | 26,5    |                 |
| Tổng      | 49           | 100     |                 |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 51.87±9.36. Nhóm tuổi hay gặp nhất là 40-49 và 50-59, chiếm tỷ lệ 30.6%

#### 3.1.2. Tình trạng mắc bệnh mạn tính kèm theo

**Bảng 2. Bệnh mắc kèm**

| Loại bệnh                        | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|----------------------------------|--------------|---------|
| Tăng huyết áp                    | 12           | 24,5    |
| Đái tháo đường                   | 2            | 4,1     |
| Không mắc bệnh mạn tính kèm theo | 35           | 71,4    |
| Tổng                             | 43           | 100     |

**Nhận xét:** Số bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường lần lượt là 24.5% và 4.1%

**3.1.3. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tại thời điểm chẩn đoán ban đầu****Bảng 3. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch**

| <b>Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch</b> |                        | <b>Số BN</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|----------------------------------------|------------------------|--------------|----------------|
| Mô bệnh học                            | UTBM thể ống xâm lấn   | 40           | 81.6           |
|                                        | UTBM tiểu thùy xâm lấn | 5            | 10.2           |
|                                        | Loại khác              | 4            | 8.2            |
| Thụ thể nội tiết                       | Dương tính             | 29           | 59.2           |
|                                        | Âm tính                | 20           | 40.8           |
| Her2/neu                               | Dương tính             | 22           | 44.9           |
|                                        | Âm tính                | 27           | 55.1           |

**Nhận xét:** Thể mô bệnh học hay gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm lấn chiếm tỷ lệ 81.6%. Tỷ lệ thụ thể nội tiết dương tính là 59.2%, her-2/neu dương tính là 44.9%

**3.1.4. Đặc điểm di căn****Bảng 4. Đặc điểm di căn**

| <b>Di căn</b>   |                                        | <b>Số lượng BN</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|-----------------|----------------------------------------|--------------------|----------------|
| Số lượng di căn | 1                                      | 3                  | 6,1            |
|                 | 2                                      | 20                 | 40,8           |
|                 | >2                                     | 26                 | 53,1           |
| Vị trí          | Tái phát tại chỗ + tại vùng            | 5                  | 10,2           |
|                 | Di căn xa                              | 24                 | 49             |
|                 | Tái phát tại chỗ, tại vùng + di căn xa | 20                 | 40,8           |
| <b>Tổng</b>     |                                        | <b>49</b>          | <b>100</b>     |

**Nhận xét:** Số bệnh nhân di căn 3 vị trí trở lên chiếm > 53%. 49% bệnh nhân khi điều trị đã có di căn xa.

**3.2. Đáp ứng điều trị****Bảng 5. Đáp ứng điều trị**

|                         | <b>Số lượng BN</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|-------------------------|--------------------|----------------|
| Đáp ứng hoàn toàn       | 0                  | 0              |
| Đáp ứng 1 phần          | 14                 | 28,6           |
| Bệnh giữ nguyên         | 15                 | 30,6           |
| Bệnh tiến triển         | 20                 | 40,8           |
| <b>Tổng</b>             | <b>49</b>          | <b>100</b>     |
| <b>Lợi ích lâm sàng</b> |                    |                |
| Kiểm soát bệnh          | 29                 | 59,2           |
| Tiến triển              | 20                 | 40,8           |
| <b>Tổng</b>             | <b>49</b>          | <b>100</b>     |

**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ kiểm soát bệnh**

**Nhận xét:** Có 14/49 BN đạt đáp ứng, chiếm 28.6%. Tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 30.6% và tỷ lệ bệnh tiến triển là 40.8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59.2%

### 3.2.1. Đáp ứng liên quan số lượng vị trí di căn

**Bảng 6. Đáp ứng theo số lượng vị trí di căn**

| Số vị trí di căn | Số BN đáp ứng | Tỷ lệ % | Số BN không đáp ứng | Tỷ lệ | P     |
|------------------|---------------|---------|---------------------|-------|-------|
| $\leq 2$         | 11            | 47,8    | 12                  | 52,2  | 0.002 |
| $> 2$            | 3             | 11,5    | 23                  | 88,5  |       |

**Nhận xét:** Số bệnh nhân có  $\leq 2$  vị trí di căn có tỷ lệ đáp ứng 47.8%, Số bệnh nhân có  $> 2$  vị trí di căn có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn là 11.5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$

### 3.2.2. Đáp ứng liên quan đến số lượng phác đồ hóa chất điều trị trước đó

**Bảng 7. Đáp ứng theo số phác đồ đã điều trị**

| Số phác đồ | Đáp ứng | Tỷ lệ % | Không đáp ứng | Tỷ lệ | P     |
|------------|---------|---------|---------------|-------|-------|
| $\leq 3$   | 7       | 41,2    | 10            | 58,8  | 0.001 |
| $> 3$      | 7       | 21,8    | 25            | 79,2  |       |

**Nhận xét:** Đáp ứng ở nhóm bệnh nhân điều trị  $\leq 3$  phác đồ trước đó là 41.2%, ở nhóm điều trị  $> 3$  phác đồ là 21.8% . Không có bệnh nhân nào điều trị ở bước 1. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0.05$

### 3.2.3. Đáp ứng liên quan tình trạng nội tiết và her-2/neu

**Bảng 8. Đáp ứng liên quan tình trạng nội tiết và her-2**

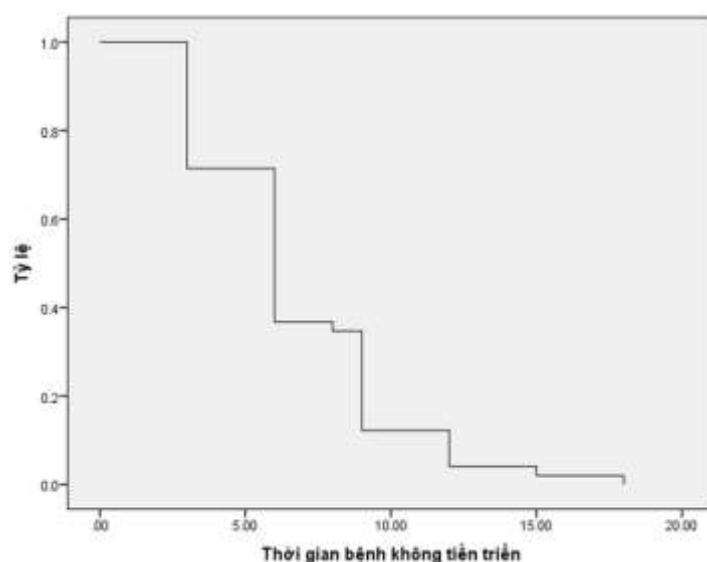
| TT nội tiết  | Đáp ứng | Tỷ lệ | Không đáp ứng | Tỷ lệ | P     |
|--------------|---------|-------|---------------|-------|-------|
| Dương tính   | 16      | 55.2  | 13            | 44.8  | 0.803 |
| Âm tính      | 13      | 65    | 7             | 35    |       |
| TT her-2/neu |         |       |               |       |       |
| Dương tính   | 15      | 68.2  | 7             | 31.8  | 0.765 |
| Âm tính      | 12      | 44.4  | 15            | 55.6  |       |

**Nhận xét:** Đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính thấp hơn ở nhóm nội tiết âm tính (55.2% so với 65%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $P > 0.05$

Đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có thụ thể

Her-2/neu dương tính cao hơn ở nhóm Her-2/neu âm tính (68.2% so với 44.4%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0.05$

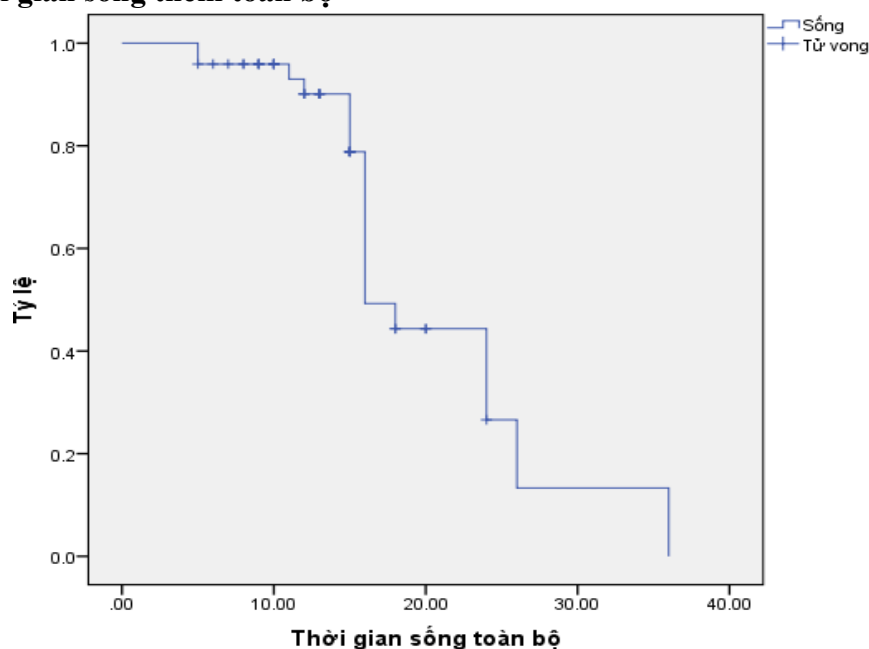
### 3.3. Thời gian sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển**

**Nhận xét:** Thời gian sống bệnh không tiến triển trung bình PFS =  $6.8 \pm 3.4$  tháng

### 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình:  $13.98 \pm 5.98$  tháng

### 3.4. Đánh giá một số độc tính của phác đồ

#### 3.4.1. Độc tính trên huyết học

**Bảng 9. Độc tính trên huyết học**

| Độc tính     | Độ 0  |      | Độ I  |      | Độ II |      | Độ III |     | Độ IV |   |
|--------------|-------|------|-------|------|-------|------|--------|-----|-------|---|
|              | Số BN | %    | Số BN | %    | Số BN | %    | Số BN  | %   | Số BN | % |
| Bạch cầu     | 22    | 44.9 | 20    | 41.8 | 6     | 12.2 | 1      | 2.1 | 0     | 0 |
| Bạch cầu TT  | 25    | 51   | 16    | 32.6 | 6     | 12.2 | 2      | 4.2 | 0     | 0 |
| Tiểu cầu     | 46    | 93.7 | 3     | 6.3  | 0     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0 |
| Huyết sắc tố | 20    | 41.8 | 21    | 42.9 | 7     | 14.3 | 1      | 2.1 | 0     | 0 |

**Nhận xét:** Độc tính trên hệ huyết học thường gặp là hạ bạch cầu, chủ yếu là độ I, chiếm 41.8%. Tỷ lệ bạch huyết sắc tố là 59.2%, chủ yếu là độ I với 42.9%. chỉ có 3/49 bệnh nhân hạ tiểu cầu độ I. Không gặp tác dụng phụ trên hệ huyết học độ IV

#### 3.4.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

**Bảng 10. Độc tính ngoài hệ tạo huyết**

| Độc tính       | Độ 0 |      | Độ I |      | Độ II |     | Độ III |   | Độ IV |   |
|----------------|------|------|------|------|-------|-----|--------|---|-------|---|
|                | n    | %    | n    | %    | n     | %   | N      | % | n     | % |
| Tăng men gan   | 33   | 67.3 | 15   | 30.6 | 1     | 2.1 | 0      | 0 | 0     | 0 |
| Tăng Creatinin | 48   | 97.9 | 1    | 2.1  | 0     | 0   | 0      | 0 | 0     | 0 |
| Chán ăn        | 40   | 81.6 | 8    | 16.3 | 1     | 2.1 | 0      | 0 | 0     | 0 |
| Nôn, buồn nôn  | 46   | 93.7 | 3    | 6.3  | 0     | 0   | 0      | 0 | 0     | 0 |
| Tiêu chảy      | 47   | 95.8 | 2    | 4.2  | 0     | 0   | 0      | 0 | 0     | 0 |
| Suy tim        | 48   | 97.9 | 1    | 2.1  | 0     | 0   | 0      | 0 | 0     | 0 |

**Nhận xét:** Độc tính ngoài hệ tạo huyết thường gặp là chán ăn và tăng men gan, tuy nhiên cũng chỉ giới hạn ở độ I, và độ II. Tỷ lệ tăng men gan độ I là 30.6%, độ II là 2.1%. Tỷ lệ chán ăn độ I là 16.3%. Gặp 1/49 trường hợp bị suy tim độ I. Đây là BN tuổi cao, có tiền sử tim mạch trước đó.

Số bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường lần lượt là 24.5% và 4.1%. Có 35/49 bệnh nhân không mắc bệnh mạn tính kèm theo trước điều trị, chiếm 71.4%. Chúng tôi lựa chọn cả các bệnh nhân mắc bệnh tăng huyết áp, và tất cả các bệnh nhân đều được đánh giá chức năng tim mạch qua siêu âm tim trước điều trị với Doxorubicin liposome.

Trong NC của chúng tôi: Số bệnh nhân tái phát tại chỗ tại vùng chiếm tỷ lệ thấp ~ 10.2%. Số bệnh nhân di căn xa cao nhất ~ 49%. Số bệnh nhân cả tái phát tại chỗ, tại vùng kèm di căn xa là 40.8%. Số bệnh nhân có > 2 vị trí di căn chiếm tỷ lệ cao > 53.1%, số bệnh nhân chỉ có 1 vị trí di căn chỉ chiếm 6.1%. Tỷ lệ di căn xa có hoặc không kèm theo tái phát tại chỗ, tại vùng chiếm tỷ lệ cao do đối tượng bệnh nhân của chúng tôi là những bệnh nhân giai đoạn muộn, được điều trị nhiều phác đồ hóa chất trước đó.

#### 4.2. Kết quả điều trị

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung

**Tuổi:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là  $51.87 \pm 9.36$  tuổi, tuổi nhỏ nhất là 32, lớn nhất là 68. Nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40-59 tuổi. Không gặp bệnh nhân nào dưới 30 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu của các tác giả khác.

**Tiền sử mắc bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường:** Trong số 49 bệnh nhân của nghiên cứu, không có bệnh nhân nào mắc cả 2 bệnh lý tăng huyết áp và đái tháo đường.



**Bảng 11. Tỷ lệ đáp ứng của một số nghiên cứu**

| Tác Giả            | Số bệnh nhân (n) | Đáp ứng (%) |
|--------------------|------------------|-------------|
| Ranson MR và CS    | 71               | 31%         |
| Lyass O và CS      | 175              | 33%         |
| Jens Huober và CS  | 125              | 43%         |
| Brian Hoyle        | 210              | 24%         |
| Nguyễn Thị Mai Lan | 51               | 48.8%       |

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 28.6%, không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 30.6% và bệnh tiến triển là 40.8%. Khi phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị và số lượng vị trí di căn, số lượng phác đồ hóa trị đã điều trị trước cho giai đoạn di căn và tình trạng nội tiết, her-2/neu, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng ở nhóm < 3 vị trí di căn cao hơn tỷ lệ đáp ứng của nhóm từ 3 vị trí di căn trở lên, tỷ lệ đáp ứng của nhóm điều trị điều trị dưới 3 phác đồ hóa trị trước cao hơn ở nhóm điều trị > 3 phác đồ hóa trị cho giai đoạn di căn. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng ở các nhóm bệnh nhân có tình trạng nội tiết dương tính hay âm tính. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng ở các nhóm bệnh nhân có tình trạng Her-2/neu dương tính hay âm tính.

Trong nghiên cứu của Ranson MR và CS trên 71 bệnh nhân UTV giai đoạn IV, chưa được điều trị với Anthracyclin cho thấy tỷ lệ đáp ứng là 31%[6]. Trong nghiên cứu của Lyass O và CS, tỷ lệ đáp ứng là 33%[7].

Thử nghiệm phase III của Jens Huober cùng CS về đánh giá hiệu quả của PLD trên 125 bệnh nhân UTV di căn. Kết quả ghi nhận tỷ lệ đáp ứng chung là 43%, trong nhóm điều trị trước đó với Anthracyclin là 34%[8]. Thử nghiệm pha III của Brian Hoyle trên 210 bệnh nhân UTV di căn, cho thấy tỷ lệ đáp ứng với PLD là 24%.[9]

Như vậy các nghiên cứu trên thế giới cho

thấy tỷ lệ đáp ứng của Doxorubicin liposome là 24-43%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng là 28.6%. Sở dĩ tỷ lệ đáp ứng của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác vì đối tượng bệnh nhân của chúng tôi đa số là các bệnh nhân di căn nhiều vị trí và điều trị Doxorubicin liposome ở các bước rất muộn.

#### 4.3. Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $6.8 \pm 3.4$  tháng. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Lan tại bệnh viện K, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 9.8 tháng, điều này được giải thích là do bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Lan được điều trị với Doxorubicin Liposome ở những bước sớm hơn (bước 1 và bước 2) [2]

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 13.98 tháng. Kết quả này cũng tương đương với kết quả của Nguyễn Thị Mai Lan (13.7 tháng). Trong nghiên cứu của Wigler N và CS (2002), so sánh giữa điều trị doxorubicin và doxorubicin liposome, kết quả cho thấy thời gian sống thêm không bệnh ở 2 nhóm là 6.9 tháng ở nhóm điều trị doxorubicin liposome và 7.8 tháng ở nhóm điều trị doxorubicin. Thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm là tương đương nhau: 20 tháng ở nhóm doxorubicin liposome và 22 tháng ở nhóm doxorubicin [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi PFS và OS của chúng tôi thấp hơn,

do đối tượng bệnh nhân của chúng tôi gần như ở những bước hóa trị sau cùng.

Mục đích điều trị UTV giai đoạn tái phát di căn là kéo dài thời gian sống, nâng cao chất lượng cuộc sống. Các phác đồ đa hóa trị có tỷ lệ đáp ứng cao hơn đơn trị, nhưng tỷ lệ độc tính cao hơn và không kéo dài hơn về OS. Vì vậy xu hướng điều trị UTV giai đoạn tái phát, di căn hiện nay là điều trị đơn trị hóa chất lần lượt

#### 4.4. Độc tính của phác đồ

Độc tính của phác đồ hóa trị là vấn đề đặc biệt quan trọng với những bệnh nhân tái phát và di căn đã thất bại với hóa trị bước 1 vì lúc này bệnh nhân có thể trạng suy giảm, kém nhạy cảm với các hóa trị. Vai trò của hóa chất ở giai đoạn này chủ yếu là điều trị triệu chứng và nâng cao chất lượng sống. Việc kéo dài thời gian sống thêm không chỉ phụ thuộc vào đáp ứng thuốc của bệnh nhân mà còn phụ thuộc vào tác dụng phụ của thuốc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Tỷ lệ giảm bạch cầu là 55.1%, chủ yếu là giảm bạch cầu độ I. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 49%, chủ yếu là giảm BC hạt độ I, chiếm 32.6%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không gặp BN nào hạ BC độ IV, hay hạ BC kèm theo sốt, nhiễm khuẩn. Sở dĩ vậy vì chúng tôi sử dụng thuốc kích bạch cầu dự phòng tiên phát sau mỗi đợt tiêm truyền hóa chất.

Giảm huyết sắc tố: Chúng tôi thường gặp BN hạ HST, tỷ lệ là 58.2%, nhưng chủ yếu hạ độ I. Do bệnh nhân của chúng tôi giai đoạn muộn, di căn nhiều vị trí, thể trạng kém, ăn uống kém, điều trị hóa chất dai dẳng nên chức năng tủy xương kém hơn.

Giảm tiểu cầu: Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 6.3% BN bị hạ TC độ I, không có biểu hiện gì trên lâm sàng

Độc tính trên hệ tạo huyết khi điều trị bằng PLD là ít, chủ yếu là độ I và dễ kiểm soát.

Khi bệnh nhân sử dụng Anthracyclin sẽ có nguy cơ cao gây suy tim, liên quan đến liều tích lũy của thuốc. Tuy nhiên với Doxorubicin liposome, độc tính trên tim mạch ít gặp hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được khám tim mạch trước khi điều trị bằng điện tâm đồ và siêu âm dopple tim, và nhắc lại sau mỗi 3 CK. Chỉ có 1 bệnh nhân bị suy tim sau điều trị là bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp trước đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng phụ ngoài hệ huyết học thường gặp, các bệnh nhân chỉ gặp chán ăn và tăng men gan. Nhưng chỉ giới hạn ở độ I, II, và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan chiếm 32.7%, có lẽ do đối tượng bệnh nhân của chúng tôi giai đoạn muộn, tỷ lệ di căn xa nhiều, trong đó có di căn gan.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 49 bệnh nhân ung thư vú tái phát và di căn được điều trị bằng phác đồ Doxorubicin liposome đơn trị tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội trong khoảng thời gian từ tháng 01/2016 – 12/2021, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

### 5.1. Kết quả điều trị

#### 5.1.1. Tỷ lệ đáp ứng

- 28.6% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, không bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn, có 30.6% bệnh giữ nguyên

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt khá cao là 59.2%.

- Đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê với BN có số vị trí di căn  $\leq 2$  và số phác đồ

hóa chất đã điều trị trước Doxorubicin Liposome  $\leq 3$

### 5.1.2. Thời gian sống thêm

- Trung bình thời gian đến khi bệnh tiến triển 6.8 tháng.

- Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là 13.98 tháng

### 5.2. Độc tính

- Độc tính thường gặp nhất của phác đồ là hạ bạch cầu đa nhân trung tính, tuy nhiên khi được sử dụng thuốc kích bạch cầu sau truyền hóa chất thì phần lớn là độ I chiếm 41.8%. Hạ huyết sắc tố cũng thường gặp, chủ yếu là độ I với 42.9%. Không có tác dụng phụ trên huyết học độ IV.

- Độc tính suy tim hiếm gặp với tỷ lệ 2.1% suy tim độ I. Xảy ra trên bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp.

- Các độc tính khác ít gặp, có gặp chủ yếu độ I và II

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Cancer Statistics** 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249
2. **Nguyễn Thị Mai Lan** (2010) Đánh giá hiệu quả điều trị và độc tính của phác đồ LipoDox trong bệnh ung thư vú tái phát, di căn tại BV K, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
3. **Trần Văn Thuấn** (2011), Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
4. **Nguyễn Bá Đức** (2003), Hóa chất điều trị ung thư, Nhà xuất bản Y học Hà Nội
5. **Batistat al** (2001). Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2001 Mar 1; 19(14): 3439-41
6. **Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A.** Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. J Clin Oncol. 1997 Oct;15(10):3185-91.
7. **Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, Brufman G, Gabizon A.** Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. Cancer. 2000 Sep 1;89(5):1037-47.
8. **Huober J, Fett W, Nusch A, Neise M, Schmidt M, Wischnik A, Gerhardt S, Goehler T, Lück HJ, Rost A.** A multicentric observational trial of pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. BMC Cancer. 2010 Jan 5;10:2
9. **Harbeck N, Sauer S, Jäger E, Schmidt M, Kreienberg R, Müller L, Otremba BJ, Waldenmaier D, Dorn J, Warm M, Scholz M, Untch M, de Wit M, Barinoff J, Lück HJ, Harter P, Augustin D, Harnett P, Beckmann MW, Al-Batran SE; PELICAN Investigators.** A randomized phase III study evaluating pegylated liposomal doxorubicin versus capecitabine as first-line therapy for metastatic breast cancer: results of the PELICAN study. Breast Cancer Res Treat. 2017 Jan;161(1):63-72.
10. **O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C; CAELYX Breast Cancer Study Group.** Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2004 Mar;15(3):440-9

## ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA THANG ĐIỂM TIỀN LƯỢNG NOTTINGHAM VÀ PHÂN LOẠI TYP PHÂN TỬ CỦA UNG THƯ VÚ

Phan Thị Đỗ Quyên<sup>1</sup>, Nguyễn Việt Cường<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Huyền<sup>2</sup>,  
Nguyễn Ngọc Anh Thu<sup>3</sup>, Nguyễn Sinh Nhật<sup>3</sup>, Phạm Thị Thu Hà<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mở đầu:** Ung thư vú là bệnh lý ung thư phổ biến nhất trong các loại ung thư ở phụ nữ. Theo Globocan 2020, ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất 24,5% trong các loại ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới và chiếm 25,8% tại Việt Nam. Mặc dù ngày càng có càng nhiều phương pháp mới trong điều trị, nhưng tỷ lệ ung thư vú tiến triển và tái phát vẫn còn cao, lên đến 15-21% [7]. Vì vậy, việc tiên lượng trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú đóng một vai trò rất quan trọng và một trong những phương pháp tiên lượng hữu ích là thang điểm Nottingham, được dùng ở những bệnh nhân ung vú giai đoạn chưa di căn xa. Bên cạnh đó, phân loại typ phân tử trong ung thư vú cũng đóng góp vai trò trong tiên lượng đáp ứng điều trị.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả lâm sàng, tương quan 455 đối tượng tại Trung tâm ung bướu – Bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian từ 01/2018 đến ngày 01/2022. Điều kiện chọn mẫu là những đối tượng được chẩn đoán xác định ung thư vú bằng mô

bệnh học ở giai đoạn không di căn xa. Dữ liệu được thu nhập bằng bảng câu hỏi, tham khảo thông tin hồ sơ bệnh án. Nhập số liệu và phân tích thống kê thực hiện trên phần mềm SPSS 16.0 và Excel 2016.

**Kết quả:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là  $51,34 \pm 0,57$ , giai đoạn bệnh ban phần lớn là giai đoạn sớm (>90%). Tỷ lệ ER (+) chiếm 45,3%, PR (+) 48,4%, Her-2 (+) 42,6%, tỷ lệ Ki67 cao 23,7% và với phân nhóm NPI cao (>3,4 – 5,4) chiếm tỷ lệ hơn 60%. Các yếu tố như ER (+), PR (+) và Ki67 < 15% làm giảm chỉ số NPI  $\leq 5,4$ , với  $p < 0,05$  ở PR (+) và Ki67 < 15%. Nhóm phân tử HR (+)/Her-2 (-) làm giảm chỉ số NPI  $\leq 5,4$  với  $p = 0,036$ , trong khi đó, nhóm bộ ba âm tính làm tăng chỉ số NPI > 5,4 với  $p < 0,05$ .

**Kết luận:** Các yếu tố ER (+), PR (+), Ki67 (+) thấp và phân nhóm HR (+)/Her-2 (-) là yếu tố tiên lượng tốt trong ung thư vú, chỉ số NPI  $\leq 5,4$ . Phân nhóm bộ ba âm tính là yếu tố tiên lượng xấu với NPI > 5,4.

**Từ khóa:** Ung thư vú, phân loại Nottingham, typ phân tử của ung thư vú, giai đoạn không di căn xa.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX AND MOLECULAR CLASSIFICATIONS IN BREAST CANCER

**Introduction:** Breast cancer is the most popular cancer of women in many different countries and Viet Nam. According to Globocan

<sup>1</sup>Trung tâm ung bướu – Bệnh viện Trung Ương Huế

<sup>2</sup>Nghiên cứu sinh tại Viện Công nghệ Sinh học, Đại học Huế

<sup>3</sup>Sinh viên trường Đại học Y Dược Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Cường  
SĐT: 0972710603

Email: nguyencuong858572@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/12/2022

Ngày phản biện khoa học: 17/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

in 2020, the percentage of breast cancer was 24.5% in the world and 25.8% in Viet Nam. Although there are more and more new therapies, the percentage of progression and recurrence remains high, at 15-21% [7]. As a result, the prognosis in diagnosis and treatment always plays a key role and one of the effective prognostic tools is the Nottingham prognostic index (NPI) which is applicated to non-metastatic breast cancer. Furthermore, molecular classifications make a significant contribution to predicting the response rate of therapy.

**Patients and method:** A descriptive retrospective study on 455 patients at the Oncology center - Hue Central Hospital, from January 2018 to January 2022. Inclusionary criteria consist of non-metastatic stages and primary breast cancer. Statistics were collected by questionnaire survey, interview, and medical report. Statistical analysis was performed in SPSS 16.0 and Excel 2016.

**Results:** The mean age of patients was  $51.34 \pm 0.57$ , and almost stages were the early stages that were higher than 90%. Regarding ER, PR, Her-2 and Ki67, ER (+) was 45.53%, PR (+) was 48.4%, Her-2 (+) was 99.1%, and high Ki67 was 23.7%. In addition, the high NPI ( $>3.4 - 5.4$ ) was over 60% and several factors such as ER (+), PR (+) and low Ki67 ( $<15\%$ ) reduced the NPI to under 5.4 and the last two showed p value below 0.05 that is similar to the HR (+)/Her-2 (-) group. In contrast, the triple negative model increased the rate of the very high NPI with  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** Elements including ER (+), PR (+), low Ki67 and the HR (+)/Her2 (-) group had good prognosis in breast cancer as the low NPI ( $<5.4$ ). Moreover, the triple negative model had a poor prognosis as the very high NPI ( $>5.4$ ).

**Keywords:** Breast cancer, the Nottingham prognostic index (NPI), molecular classification of breast cancer, non-metastatic stages.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp nhất và là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Theo Globocan 2020, ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất 24,5% trong các loại ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới và chiếm 25,8% tại Việt Nam. Mặc dù ngày càng có càng nhiều phương pháp mới trong điều trị, nhưng tỷ lệ ung thư vú tiến triển và tái phát vẫn còn cao, lên đến 15-21% [7]. Những yếu tố đóng vai trò tiên lượng trong điều trị ung thư vú đã được xác định như: Kích thước u, tình trạng di căn hạch, loại mô học, độ mô học, giai đoạn bệnh, đặc điểm nhóm phân tử.

Với mục đích kết hợp những yếu tố trên trong đánh giá tiên lượng ung thư vú, thang điểm Nottingham Prognostic Index (NPI) đã được ứng dụng rộng rãi dựa trên các đặc điểm như độ mô học, kích thước khối u, tình trạng di căn hạch [5]. Dựa trên thang điểm NPI, bệnh nhân ung thư vú được chia làm 4 nhóm, trong đó nhóm tiên lượng xấu nhất chỉ số NPI  $>5,4$  và tỷ lệ thời gian sống 5 năm là 50% [6], thấp hơn so với các phân nhóm khác.

Không dừng lại tại đó, ung thư vú hiện nay đã và đang được đánh giá dưới mức độ phân tử. Dựa vào dấu ấn miễn dịch ER, PR, HER2, Ki67 trong ung thư vú, đã phân nhóm phân tử ung thư vú và những phân nhóm này có ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân ung thư vú. Ví dụ, trên một nghiên cứu gồm 3591 bệnh nhân nữ ung thư vú về đánh giá thời gian sống còn trong 10 năm, tỷ lệ bệnh nhân có ER (+) chiếm 77%, trong khi tỷ lệ ER (-) chỉ chiếm 68% [9]. Chính vì vậy ER

(+) được xem là một yếu tố tiên lượng tốt ở bệnh nhân ung thư vú.

Vì tính hiệu quả trong đánh giá tiên lượng, cũng như các yếu tố được đánh giá hoàn toàn khác nhau giữa 2 thang điểm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **‘Đánh giá mối liên quan giữa thang điểm tiên lượng Nottingham và phân loại typ phân tử của ung thư vú’** với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn chưa di căn xa.

2. Đánh giá mối liên quan giữa thang điểm Nottingham với phân loại nhóm phân tử của ung thư vú.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tại Trung tâm ung bướu – Bệnh viện Trung Ương Huế.

Được thực hiện từ 01/2018 đến ngày 01/2022.

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 455 bệnh nhân với chẩn đoán xác định ung thư vú và điều trị tại BV Trung Ương Huế.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh:

+ Người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư bằng mô bệnh học

+ Giai đoạn không di căn xa.

+ Bệnh nhân được đánh giá giai đoạn bằng pTNM

- Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ bệnh án không đầy đủ theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Là nghiên cứu hồi cứu, tương quan, mô tả lâm sàng.

- Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

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

- Trong đó:  $Z(1-\alpha/2) = 1,96$  và  $\alpha = 0,05$ , ( $d = 0,1$ ),  $p = 0,92$  (Theo nhiên cứu của tác giả Nguyễn Bá) [2].

- Cỡ mẫu ước tính  $n = 30$ , cỡ mẫu thực tế  $n = 455$ .

### 2.4. Xử lý và phân tích số liệu

- Xử lý số liệu: Phân tích tương quan giữa các yếu tố bệnh học với các đặc điểm typ phân tử của ung thư vú bằng phần mềm SPSS 16.0 và Excel 2016.

- Các thuật toán sử dụng: Tần suất, tỷ lệ, số trung bình, kiểm định tỷ lệ, kiểm định tương quan  $\chi^2$  hoặc Fisher với mức ý nghĩa thống kê xác lập khi  $p \leq 0,05$ .

- Công thức tính NPI = (0,2 x kích thước u (S)) + Điểm hạch (N) + Độ mô học (G), trong đó S là kích thước bướu tính theo cm, N là tình trạng hạch di căn (0 hạch = 1, 1-3 hạch = 2, >3 hạch = 3) và G là grad mô học (Grade I = 1, Grade II = 2, Grade III = 3).

### 2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Tất cả những người tham gia nghiên cứu đều được giải thích rõ ràng về mục tiêu nghiên cứu và sự tham gia hoàn toàn tự nguyện, đối tượng có quyền từ chối, dừng tham gia phỏng vấn bất kì lúc nào hoặc không trả lời những câu hỏi không thích đảm bảo tính bí mật, không xâm phạm quyền tự do cá nhân.

Tính an toàn dữ liệu: Nếu công trình này được công bố thì sẽ không nêu đích danh tên bệnh nhân.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu (n = 455)**

| Đặc điểm                      | Số lượng | Tỷ lệ % | Đặc điểm                          | Số lượng | Tỷ lệ % |
|-------------------------------|----------|---------|-----------------------------------|----------|---------|
| <b>Tuổi</b>                   |          |         | <b>Kích thước khối u (cm)</b>     |          |         |
| [≤40]                         | 74       | 16,3    | < 1                               | 22       | 4,8     |
| (40 - 50]                     | 152      | 33,4    | 1 – 2                             | 100      | 22      |
| (50 - 64]                     | 163      | 35,8    | >2 – 5                            | 276      | 60,7    |
| [≥65]                         | 53       | 11,6    | > 5                               | 57       | 12,5    |
| Không đánh giá                | 13       | 2,9     | <b>Số lượng hạch di căn</b>       |          |         |
| <b>Giới</b>                   |          |         | 0                                 | 221      | 48,6    |
| Nam                           | 3        | 0,7     | 1-3                               | 133      | 29,2    |
| Nữ                            | 452      | 99,3    | 4-9                               | 77       | 16,9    |
| <b>Đặc điểm khối u</b>        |          |         | ≥10                               | 24       | 5,3     |
| Tis                           | 2        | 0,4     | <b>Tổng số hạch được đánh giá</b> |          |         |
| T1                            | 119      | 26,2    | 1-6                               | 155      | 34,1    |
| T2                            | 268      | 58,9    | 7-11                              | 193      | 42,4    |
| T3                            | 52       | 11,4    | ≥12                               | 107      | 23,5    |
| T4                            | 14       | 3,1     |                                   |          |         |
| <b>Tình trạng di căn hạch</b> |          |         |                                   |          |         |
| N0                            | 221      | 48,6    |                                   |          |         |
| N1                            | 132      | 29      |                                   |          |         |
| N2                            | 77       | 16,9    |                                   |          |         |
| N3                            | 25       | 5,5     |                                   |          |         |
| <b>Giai đoạn</b>              |          |         |                                   |          |         |
| 0                             | 2        | 0,4     |                                   |          |         |
| IA                            | 66       | 14,5    |                                   |          |         |
| IIA                           | 160      | 35,2    |                                   |          |         |
| IIB                           | 106      | 23,3    |                                   |          |         |
| IIIA                          | 82       | 18      |                                   |          |         |
| IIIB                          | 14       | 3,1     |                                   |          |         |
| IIIC                          | 25       | 5,5     |                                   |          |         |

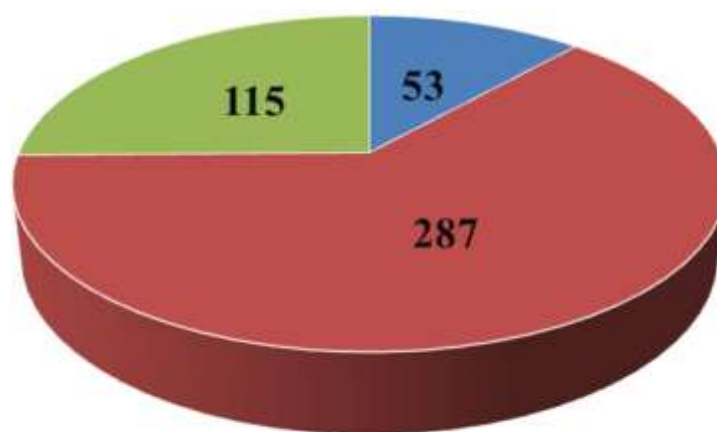
**Nhận xét:** Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú lúc <50 tuổi chiếm chủ yếu với 49,7%. Đa số khối u tại thời điểm chẩn đoán ban đầu là T2 với gần 60%. Gần một nửa tổng số bệnh nhân không có di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán

#### 3.2. Đặc điểm mô bệnh học, hoá mô miễn dịch của ung thư vú

**Bảng 3.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư vú**

| Đặc điểm           | n   | Tỷ lệ (%) |
|--------------------|-----|-----------|
| Ung thư vú tại chỗ | 9   | 2         |
| Thể thụ xâm lấn    | 8   | 1,8       |
| Thể ống xâm lấn    | 438 | 96,3      |
| Tổng số            | 455 | 100       |

**Nhận xét:** Thể ống xâm lấn chiếm hầu hết với tỷ lệ 96,3%



■ Grade 1 ■ Grade 2 ■ Grade 3

**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm độ mô học ung thư vú**

**Nhận xét:** Độ mô học thấp chỉ chiếm 11,6%

**Bảng 3.3. Đặc điểm chỉ số Ki67 ung thư vú**

| Đặc điểm                 | n   | Tỷ lệ (%) |
|--------------------------|-----|-----------|
| Ki67 cao (>30%)          | 108 | 23,7      |
| Ki67 trung bình (15-30%) | 191 | 42        |
| Ki67 thấp (<15%)         | 139 | 30,5      |
| Ki67 âm tính             | 4   | 0,9       |
| Không đánh giá           | 13  | 2,9       |
| Tổng số                  | 455 | 100       |

**Nhận xét:** Tỷ lệ Ki67 mức độ trung bình chiếm chủ yếu với 191/455 bệnh nhân

**Bảng 3.4. Đặc điểm bộc lộ thụ thể của ung thư vú**

| Đặc điểm | Tỷ lệ (+) | Tỷ lệ (%) |
|----------|-----------|-----------|
| ER       | 206/455   | 45,3      |
| PR       | 222/455   | 48,4      |
| Her-2    | 185/434   | 42,6      |

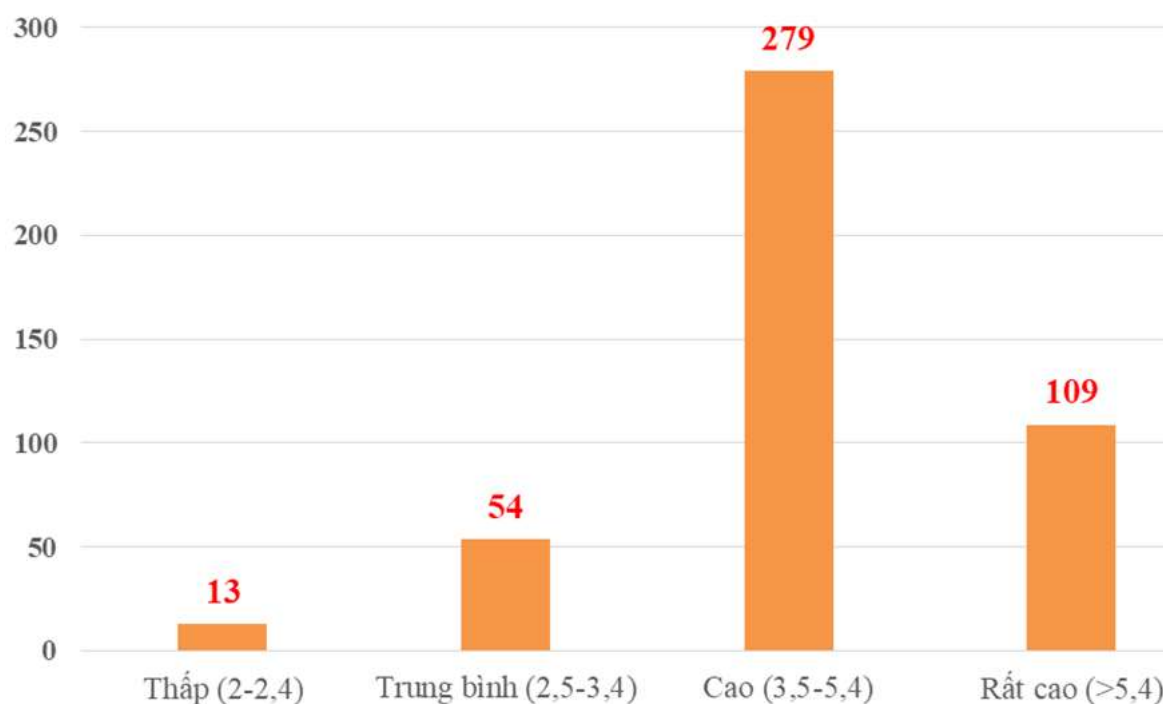
**Nhận xét:** Tỷ lệ Her-2 (+) chiếm tỷ lệ khá cao, với trên 40% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ ER (+) với PR (+),  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.5. Đặc điểm typ phân tử của ung thư vú**

| Đặc điểm hoá mô miễn dịch | n   | Tỷ lệ (%) |
|---------------------------|-----|-----------|
| HR (+)/Her-2 (-)          | 184 | 40,3      |
| HR (+)/Her-2 (+)          | 56  | 12,2      |
| HR (-)/Her-2 (+)          | 129 | 28,3      |
| Bộ ba âm tính             | 65  | 14,7      |
| Chưa đánh giá             | 21  | 4,5       |
| Tổng số                   | 455 | 100       |

**Nhận xét:** Nhóm HR (+)/Her-2 (-) chiếm tỷ lệ lớn nhất với hơn 40%. Nhóm bộ ba âm tính chiếm tỷ lệ không nhỏ với 14,7%.

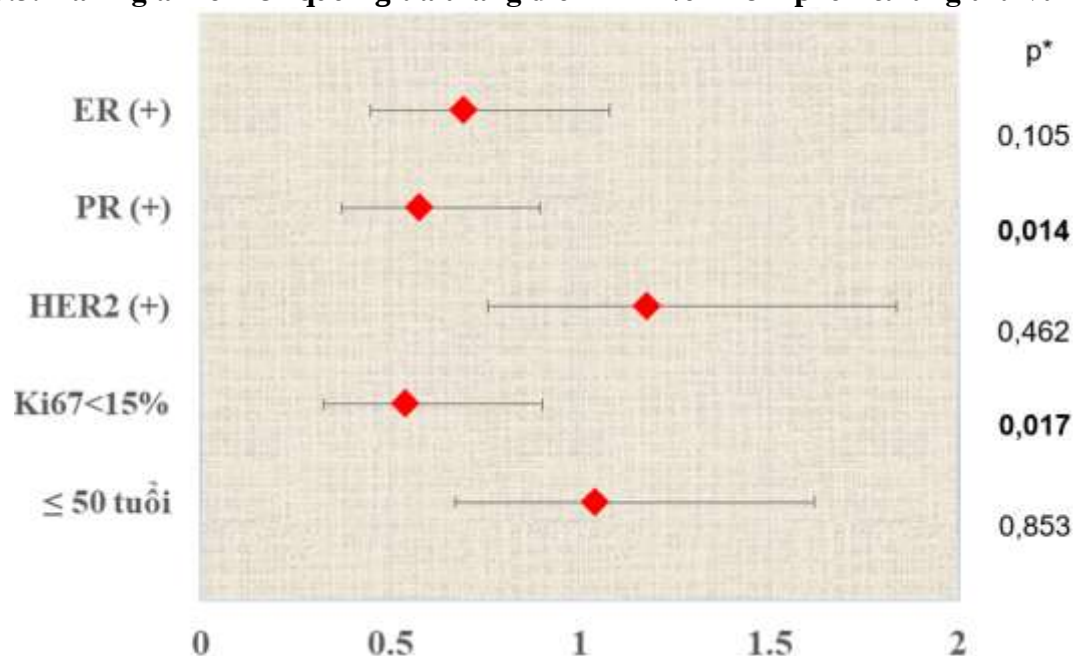




**Biểu đồ 3.2. Phân loại thang điểm NPI**

**Nhận xét:** Giá trị trung bình (mean) của thang điểm NPI là  $4,56 \pm 0,05$ . Giá trị trung vị (media) của thang điểm NPI là  $4,5 \pm 0,105$ . Giá trị NPI lớn nhất là 9, nhỏ nhất là 2. Phân nhóm NPI cao ( $>3,4 - 5,4$ ) chiếm tỷ lệ hơn 60%

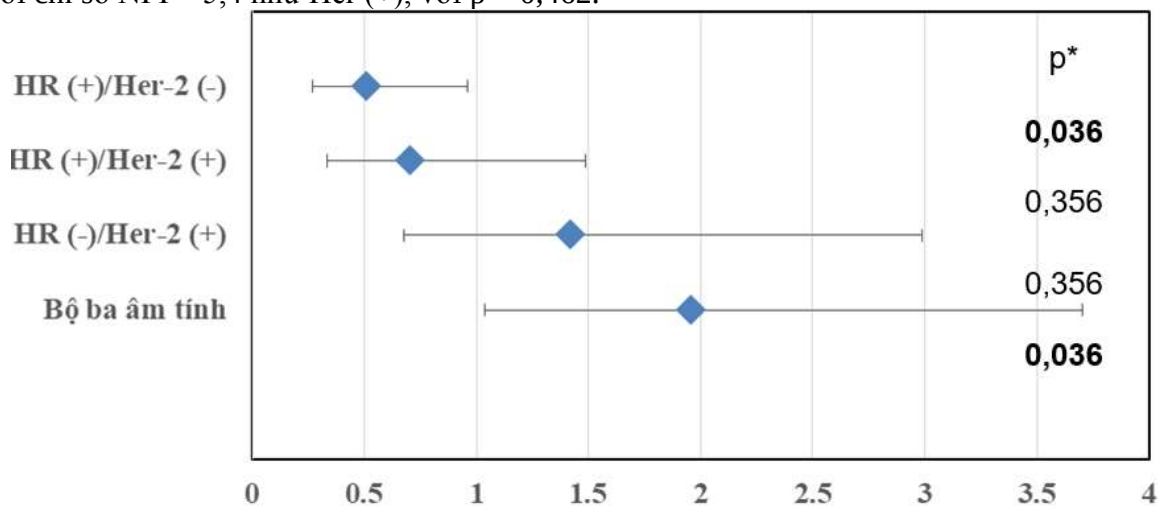
### 3.3. Đánh giá mối liên quan giữa thang điểm NPI và nhóm phân tử ung thư vú



**Biểu đồ 3.3. Phân tích đơn biến đặc điểm hoá mô miễn dịch với thang điểm NPI rất cao ( $>5,4$ )**

(\*): Kiểm định Chi-Bình phương

**Nhận xét:** Các yếu tố liên quan với chỉ số  $NPI \leq 5,4$  như ER (+), PR (+) và Ki67 < 15%. Trong đó chỉ số PR (+) và Ki67 < 15% có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các yếu tố liên quan với chỉ số  $NPI > 5,4$  như Her (+), với  $p = 0,462$ .



**Biểu đồ 3.4. Phân tích đơn biến typ phân tử ung thư vú liên quan đến thang điểm NPI rất cao (> 5,4)**

(\*): Kiểm định Chi-Bình phương

**Nhận xét:** Có sự liên quan giữa nhóm phân tử HR (+)/Her-2 (-) và chỉ số  $NPI \leq 5,4$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,036$ . Có sự liên quan giữa nhóm phân tử bộ ba âm tính và chỉ số  $NPI > 5,4$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Về các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán ung thư vú lần đầu là  $51,34 \pm 0,57$ . Trong đó, độ tuổi chiếm phần lớn là dưới 50 tuổi (49,7%). Tỷ lệ nam giới chiếm 3/455 bệnh nhân, thấp hơn 1% tại Hoa kỳ vào năm 2017, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,333$ .

Về đặc điểm khối u, tỷ lệ khối u có kích thước  $\leq 5\text{cm}$  chiếm đến 87,5%, tương tự với đặc điểm khối u của nhóm tác giả Đặng Công Thuận là 89,6% với  $p = 0,082$ . Tỷ lệ không di căn hạch chiếm gần 50% (48,6%), tương tự với nhóm tác giả Đặng Công Thuận là 46,9% [1], với  $p = 0,252$ . Giai đoạn bệnh chẩn đoán ban đầu hầu hết là giai đoạn sớm (0 – IIIA), chiếm hơn 90%.

Về đặc điểm mô bệnh học, thể ung thư ống xâm lấn chiếm tỷ lệ lớn nhất với 96,3%. Phù hợp với đặc điểm mô bệnh học của ung thư vú. Độ mô học cao (2-3) chiếm tỷ lệ chủ yếu, với hơn 88,4%. Cao hơn so với nhóm nghiên cứu của nhóm tác giả Jacky là 52,9% với  $p = 0,00$ . Điều này có thể giải thích do đặc điểm cỡ mẫu của nhóm tác giả Jacky được thu nhập trong chương trình tầm soát ung thư vú. Chúng tôi cho rằng những bệnh nhân này sẽ được chẩn đoán ở những giai đoạn bệnh sớm hơn. Số bệnh nhân có Ki67 (+) chiếm hầu hết với 438/442 bệnh nhân (99,1%). Cao hơn so với nhóm tác giả Inwald [4] với tỷ lệ Ki67 (+) chỉ chiếm 78%, với  $p < 0,005$ , đáng chú ý, trong đặc điểm cỡ mẫu của tác giả Inwald, có tỷ lệ  $pT \leq 2$  và pN0 cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Vì vậy, chúng tôi cho rằng đặc điểm bệnh lý ung thư trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có độ ác tính cao hơn. Tỷ lệ Her-2 (+) chiếm tỷ lệ khá cao, với trên 40%. Tỷ lệ này cao hơn so tỷ lệ thông thường là 15-20% [8], với  $p < 0,05$ .

**Bảng 4.1. So sánh đặc điểm nhóm phân tử của ung thư vú với nghiên cứu SEER 22[10]**

|                  | Tỷ lệ (%) | SEER 2015-2019 (%) | p**          |
|------------------|-----------|--------------------|--------------|
| HR (+)/Her-2 (-) | 40,3      | 68                 | <b>0,000</b> |
| HR (+)/Her-2 (+) | 12,2      | 10                 | 0,062        |
| HR (-)/Her-2 (+) | 28,3      | 4                  | <b>0,000</b> |
| Bộ ba âm tính    | 14,7      | 10                 | <b>0,002</b> |

(\*\*): Kiểm định tỷ lệ.

Về đánh giá chỉ số NPI, chỉ số NPI trung bình là  $4,56 \pm 0,05$ , với phân nhóm NPI cao ( $>3,4 - 5,4$ ) chiếm tỷ lệ hơn 60%.

**Bảng 4.2. So sánh chỉ số NPI với Nghiên cứu của Nhóm tác giả Fong [11]**

| Phân loại NPI               | Tỷ lệ (%) | Nhóm tác giả Fong | p**          |
|-----------------------------|-----------|-------------------|--------------|
| Thấp (2 – 2,4)              | 2,9       | 20,8              | <b>0,000</b> |
| Trung bình ( $>2,4 - 3,4$ ) | 11,9      | 34,7              | <b>0,000</b> |
| Cao ( $>3,4 - 5,4$ )        | 61,3      | 34,7              | <b>0,000</b> |
| Rất cao ( $>5,4$ )          | 24        | 9,8               | <b>0,000</b> |

Về tỷ lệ phân nhóm NPI cao và rất cao của chúng tôi lớn hơn nhiều so với của tác giả Fong, với  $p = 0,000$ . Thay vào đó, tỷ lệ phân nhóm NPI thấp và trung bình của chúng tôi thấp hơn, với  $p < 0,05$ . Từ đó có thể thấy rằng đặc điểm bệnh lý ung thư vú trong nhóm nghiên cứu chúng tôi có độ ác tính cao hơn. Về các yếu tố liên quan đến chỉ số NPI. Chúng tôi nhận ra rằng, các yếu tố như ER (+), PR (+) và Ki67  $< 15\%$  làm giảm chỉ số NPI  $\leq 5,4$ , với  $p < 0,05$  của PR (+) và Ki67  $< 15\%$ . Điều này phù hợp khi các yếu tố trên là những yếu tố tiên lượng tốt trong ung thư vú.

Về phân nhóm phân tử và chỉ số NPI. Phân nhóm HR (+)/Her-2 (-) được nhận thấy làm giảm chỉ số NPI  $\leq 5,4$  với  $p = 0,036$ . Trong đó, phân nhóm bộ ba âm tính làm tăng chỉ số NPI  $> 5,4$  với  $p < 0,05$ . Điều này phù hợp với tiên lượng theo từng nhóm phân tử trong ung thư vú, khi thời gian sống của nhóm HR (+)/Her-2 (-) là lâu nhất, so với

thời gian sống trung bình của nhóm bộ ba âm tính là thấp nhất [3].

## V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là  $51,34 \pm 0,57$ , giai đoạn bệnh ban phần lớn là giai đoạn sớm ( $>90\%$ ). Trong đó, tỷ lệ khối u có kích thước  $\leq 5\text{cm}$  chiếm đến 87,5% và tỷ lệ không di căn hạch chiếm gần 50%. Về đặc điểm mô bệnh học, thể giải phẫu bệnh ung thư biểu mô ống xâm lấn chiếm hầu hết (96,3%), và tỷ lệ độ mô học cao (Grade 2,3) chiếm hơn 88,4%. Về đặc điểm bộc lộ thụ thể ER, PR, Her-2 và ki67, tỷ lệ ER (+) chiếm 45,3%, PR (+) 48,4%, Her-2 (+) 42,6%, tỷ lệ Ki67 (+) 99,1% và với phân nhóm NPI cao ( $>3,4 - 5,4$ ) chiếm tỷ lệ hơn 60%. Các yếu tố như ER (+), PR (+) và Ki67  $< 15\%$  làm giảm chỉ số NPI  $\leq 5,4$ , với  $p < 0,05$  ở PR (+) và Ki67  $< 15\%$ . Nhóm phân tử

HR (+)/Her-2 (-) làm giảm chỉ số NPI  $\leq 5,4$  với  $p = 0,036$ , trong khi đó, nhóm bộ ba âm tính làm tăng chỉ số NPI  $> 5,4$  với  $p < 0,05$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phan Thị Thu Thủy, Đặng Công Thuận**, Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh, hoá mô miễn dịch và bước đầu áp dụng phân nhóm phân tử bằng hoá mô miễn dịch trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập, *Journal of medicine and pharmacy*, 10/2016, 126-133.
2. **N. B. D.**, “Breast cancer situation in women in some provinces/cities from 2001 to 2007,” *Vietnamese J Oncol*, vol. 1, pp. 5–11, 2009.
3. **A. Hennigs et al.**, “Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study,” *BMC Cancer*, vol. 16, no. 1, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2766-3.
4. **E. C. Inwald et al.**, “Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: Results of a large population-based cohort of a cancer registry,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 139, no. 2, pp. 539–552, 2013, doi: 10.1007/s10549-013-2560-8.
5. **E. I. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW**, “Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma,” *J Clin Oncol*, vol. 26, p.: 3153-3158, 2008.
6. **J. Garner**, “In the case of breast cancer, how can these be combined to give prognostic information?” *Quest. MRCS vivas*. London Arnold. p. 231., p. 57193230, 2004.
7. **Lyngholm CD, Laurberg T, Alsner J, Damsgaard TE, Overgaard J, Christiansen PM**. Failure pattern and survival after breast conserving therapy. Long-term results of the Danish Breast Cancer Group (DBCG) 89 TM cohort. *Acta Oncol Stockh Oncol*. 2016;55(8):983–992.
8. **L. G. Estévez and A. D. Seidman**, “HER2-positive breast cancer: Incidence, prognosis, and treatment options,” *Am. J. Cancer*, vol. 2, no. 3, pp. 169–179, 2003, doi: 10.2165/00024669-200302030-00002.
9. **R. Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al.**, “Breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 295(21):24922502, 2006.” *JAMA*, vol. 295, no. 21, p. 24922502, 2006.
10. **Surveillance Research Program (SRP)** in NCI’s Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS) “SEER 22, 2015-2019.
11. **Y. Fong, J. Evans, D. Brook, J. Kenkre, P. Jarvis, and K. Gower-Thomas**, “The Nottingham Prognostic Index: Five- and ten-year data for all-cause survival within a screened population,” *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 97, no. 2, pp. 137–139, 2015, doi: 10.1308/003588414X14055925060514.

## KẾT QUẢ HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM CÒN MỖ ĐƯỢC

Nguyễn Thị Minh Chí<sup>1</sup>, Bùi Thanh Tình<sup>1</sup>, Lê Trung Quân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Hóa trị tân hỗ trợ ung thư vú giúp giảm giai đoạn bướu tại chỗ, giảm độ rộng phẫu thuật. Cải thiện sống còn khi đạt được đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả, cắt ngang. Tiêu chuẩn chọn bệnh: UTV giai đoạn T1-3, N0-1, M0 được hóa trị tân hỗ trợ. Loại trừ các trường hợp ung thư vú tại chỗ hoặc đã điều trị trước đó.

**Kết quả:** Độ tuổi trung bình là 46; kích thước bướu trung bình 5,3 cm với tỉ lệ T2-T3 tương đương nhau 49,5%, đa số là carcinoma ống tuyến vú dạng NOS (97%) và grad 2 (84,8%). Phân nhóm sinh HER-2 dương tính là 38,4%, nhóm nội tiết dương tính 53,5% và có 20,8% nhóm tam âm. Phác đồ hóa trị: 100% trường hợp có Taxane, phác đồ có anthacyline chiếm 97,2%, có 18/38 (47,4%) bệnh nhân có Her-2 dương tính được dùng Trastuzumab. Tỷ lệ đáp ứng pCR trên bướu và hạch là 32,3%. Đáp ứng pCR tại bướu là 35,4%, tỷ lệ chuyển hạch dương tính sang âm tính là 23/52 (44,2%). Thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ đạt pCR cao hơn nhóm nội tiết dương tính và khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $P=0.002$ . Phẫu thuật sau hóa tân hỗ trợ: phẫu thuật bảo tồn vú trong 40,2%, đoạn nhũ

tiết kiem da - tái tạo vú tức thì chiếm 12,1% (tất cả bằng vật da cơ lưng rộng). Tỷ lệ hạch di căn trước mổ là (52/99 ca) 52,5% và sau mổ là (29/99 ca) 29,2%. Hạch chuyển âm tính là (23/52) 44,2%. Có (28/99) 28,1% được sinh thiết hạch lách gác sau hóa trị tân hỗ trợ. Có 92,4% bệnh nhân được xạ trị bổ túc và 53,5% điều trị nội tiết hỗ trợ sau mổ.

**Kết luận:** Hóa trị tân hỗ trợ giúp giảm giai đoạn tại chỗ, tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn và tạo hình vú. Tình trạng nội tiết có mối tương quan với tỷ lệ đạt đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR).

**Từ khóa:** Hóa trị tân hỗ trợ, ung thư vú, đáp ứng bệnh học toàn toàn (pCR)

### SUMMARY

#### THE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Background:** Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer was used to downstage tumors to facilitate breast-conserving surgery.

**Methods:** A descriptive retrospective study of 99 breast cancer patients at Da Nang Oncology Hospital from January 2017 to December 2021. Patients diagnosed with locally advanced breast cancer cT1-3N1M0. Exclude cases of Ductal carcinoma in situ from breast or previously treated.

**Results:** The average age is 46; The average tumor size was 5.3 cm with the T2-T3 ratio equivalent to 49.5%, most of which were NOS (97%) and grade 2 (84.8%). The HER-2-positive subgroup was 38.4%, the endocrine-positive

<sup>1</sup>Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thanh Tình

SĐT: 0989500972

Email: dr.thanhtinh.ubdn@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 15/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

group was 53.5%, and there were 20.8% of the triple-negative group. Chemotherapy regimen: 100% of cases had Taxane, anthracycline regimen accounted for 97.2%, 18/38 (47.4%) patients with Her-2 positive received Trastuzumab. The pCR response rate on tumors and lymph nodes was 32.3%. The pCR response at the tumor was 35.4%, and the rate of positive to negative lymph node conversion was 23/52 (44.2%). The endocrine receptor negative had a higher rate of achieving pCR than the positive endocrine group and the difference was statistically significant with  $P=0.002$ . Surgery after neo-adjuvant chemotherapy: breast-conserving surgery in 40.2%, skin-sparing mastectomy- immediately breast reconstruction in 12.1% (all with LD flap). The rate of lymph node metastasis before surgery was (52/99 cases) 52.5% and after surgery was (29/99 cases) 29.2%. Negative lymph node transfer was (23/52) 44.2%. There were (28/99) 28.1% of patients had sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. There were 92.4% of patients receiving adjuvant radiation therapy and 53.5% adjuvant endocrine therapy after surgery.

**Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy helps to downstaging tumors to facilitate breast-conserving surgery. Hormone receptor status is correlated with the rate of complete pathological response (pCR).

**Keywords:** Neoadjuvant chemotherapy, Breast cancer, pathologic complete response

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị tân hỗ trợ hay điều trị trước phẫu thuật đã được sử dụng trong 2 thập kỷ qua để giảm giai đoạn ung thư vú tiến triển tại chỗ, chuyển từ không mổ được thành mổ được và có thể bảo tồn thay vì đoạn nhũ [8], [10].

Chọn lựa phác đồ điều trị tương tự như hóa trị bổ trợ, hóa trị tân bổ trợ đạt đáp ứng lâm sàng 60-90%, đáp ứng trên giải phẫu bệnh khoảng 10-30% [4], [5].

Ngoài ra, Điều trị tân bổ trợ còn cho phép tiên lượng và điều trị theo cá thể sau khi phẫu thuật. Như thêm Capecitabine ở nhóm Tam âm trong nghiên cứu TAILORx và Thêm T-DM1 trong nhóm Her2 dương tính trong nghiên cứu KATHERINE có thể cải thiện kết quả điều trị.

Tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng chưa có công trình nghiên cứu nào về đề tài này vì vậy Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu sau:

1. Xác định tỉ lệ đáp ứng mô bệnh học của hóa trị tân bổ trợ và tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn.
2. Xác định các yếu tố liên quan với đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR).

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

#### 2.1.1. Tiêu chí chọn mẫu:

Bệnh nhân được chẩn đoán UTV giai đoạn T1-3N0-1M0 được điều trị hóa trị tân hỗ trợ tại BVUB Đà Nẵng từ 01/2017 đến 12/2021

#### 2.1.2. Tiêu chí loại trừ:

- Carcinôm tuyến vú tại chỗ.
- Bệnh đã được chẩn đoán và điều trị trước đó.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu:

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

### 2.3. Xử lý số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

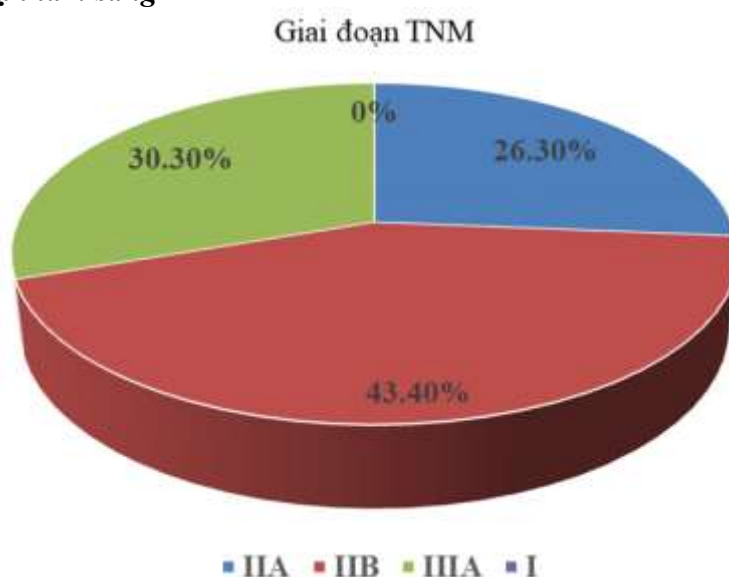
##### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi

**Bảng 0.1. Đặc điểm tuổi**

| Tuổi           | Số ca | Tỷ lệ (%) |
|----------------|-------|-----------|
| $\geq 35$ tuổi | 88    | 88.9      |
| $< 35$ tuổi    | 11    | 11.1      |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình  $45,96 \pm 8,78$ , phần lớn là  $\geq 35$  tuổi chiếm tỷ lệ 88,9%

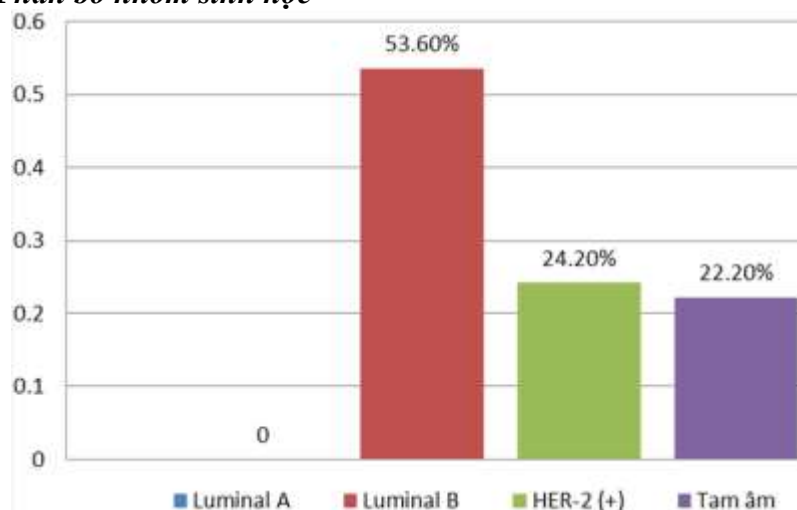
##### 3.1.2. Giai đoạn lâm sàng



**Biểu đồ 3.1: Giai đoạn lâm sàng**

**Nhận xét:** Phần lớn là giai đoạn IIB-IIIA chiếm tỷ lệ 73,7%

##### 3.1.3. Các Phân bố nhóm sinh học



**Biểu đồ 3.2. Phân bố các nhóm sinh học**

**Nhận xét:** Nhóm Luminal B chiếm 53,6%, tam âm chiếm 22,2%

### 3.2. Kết quả hóa trị tân hỗ trợ

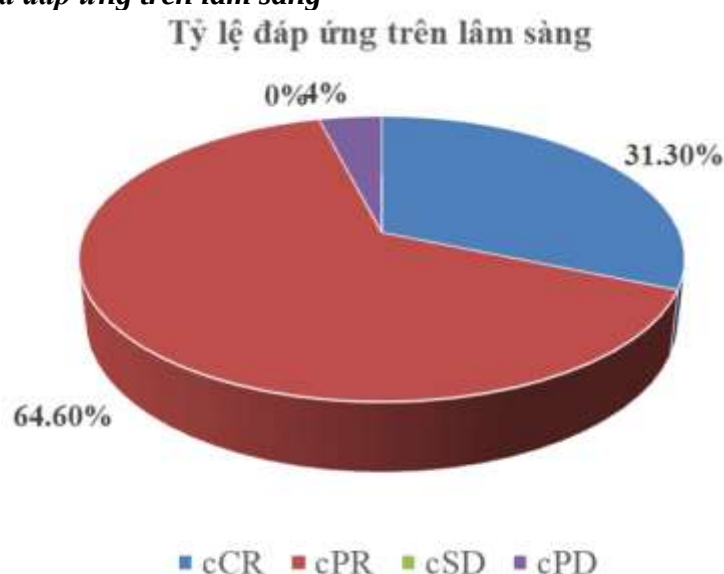
#### 3.2.1. Phác đồ điều trị hóa trị tân hỗ trợ.

**Bảng 0.2. Phác đồ hoá trị tân hỗ trợ**

| Phác đồ hoá trị   | Phân nhóm           | Số ca | Tỷ lệ (%) |
|-------------------|---------------------|-------|-----------|
| Nhóm Her2(-) N=61 | Có Anthacyline      | 59    | 96.7      |
|                   | Không Anthacyline   | 2     | 3.3       |
| Nhóm Her(+) N=38  | Có kháng Her2       | 18    | 47.4      |
|                   | Không có kháng Her2 | 20    | 52.6      |

**Nhận xét:** Nhóm Her2(-) phác đồ hoá trị kết hợp chiếm 96.7%. Nhóm Her2(+): Phác đồ có sử dụng kháng Her2 47,4%

#### 3.2.2. Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng



**Biểu đồ 3.3. Đáp ứng lâm sàng**

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần chiếm chủ yếu với 96%

#### 3.2.3. Kết quả phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ

**Bảng 0.3. Lựa chọn phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ**

| Đặc điểm điều trị      | Lựa chọn            | Số ca | Tỷ lệ(%) |
|------------------------|---------------------|-------|----------|
| Phương pháp phẫu thuật | Đoạn nhũ            | 47    | 47.5     |
|                        | Bảo tồn             | 40    | 40.4     |
|                        | Tái tạo             | 12    | 12.1     |
| Xử lý hạch nách        | Nạo hạch nách       | 71    | 71.7     |
|                        | Sinh thiết hạch gác | 28    | 28.3     |
| Đặt clip đánh dấu      | Có                  | 84    | 84.8     |
|                        | Không               | 15    | 15.2     |

**Nhận xét:** Tất cả bệnh nhân đều được phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ với tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn chiếm 40.4%, Tái tạo vú 12,1%. Về xử lý hạch gác, có 28,3% được sinh thiết hạch lách gác, Nạo hạch nách là chủ yếu với 71.7%



**3.2.4. Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học****Bảng 0.4. Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học**

| Đặc điểm         | Phân nhóm | Số ca | Tỷ lệ (%) |
|------------------|-----------|-------|-----------|
| Tại bướu         | pCR       | 35    | 35.4      |
|                  | pINV      | 64    | 64.6      |
| Tại hạch         | pCR       | 70    | 70.7      |
|                  | pINV      | 29    | 29.3      |
| Tại bướu và hạch | pCR       | 32    | 32.3      |
|                  | pINV      | 67    | 67.7      |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đạt pCR tại bướu là 35,4%, đạt pCR toàn bộ là 32 ca, chiếm tỷ lệ 32.3%. Hạch chuyển dương sang âm trong 23/52 (44,2%)

**3.2.5. Mối liên quan giữa đáp ứng bệnh học và đặc điểm mô bệnh học****Bảng 0.5. Mối liên quan giữa đáp ứng bệnh học với đặc điểm mô bệnh học**

| Yếu tố           | Phân nhóm  | pCR(Hạch và bướu) |       | p (phép kiểm) |
|------------------|------------|-------------------|-------|---------------|
|                  |            | Có                | Không |               |
| Grad mô học      | Grad 1-2   | 26                | 58    | 0.759         |
|                  | Grad 3     | 5                 | 7     |               |
| Thụ thể nội tiết | Dương tính | 10                | 43    | 0.002         |
|                  | Âm tính    | 22                | 24    |               |
| HER-2            | Dương tính | 15                | 23    | 0.164         |
|                  | Âm tính    | 17                | 44    |               |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đạt pCR ở nhóm nội tiết âm tính 47,8% cao hơn nhóm nội tiết dương tính 18,9%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0.002$ .

**IV. BÀN LUẬN****4.1. Đánh giá đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ**

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (pCR) là một trong những yếu tố chính của các nghiên cứu trong điều trị tân hỗ trợ, vì

thể bước đầu đánh giá pCR có ý nghĩa quan trọng trong việc thực hiện tiếp tục những nghiên cứu kế tiếp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 31.3% trường hợp. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu khác (36-84%). Tuy nhiên, tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn về giải phẫu bệnh trong nghiên cứu này là 32.3% trường hợp cao hơn so một số tác giả (9-58%).

**Bảng 4.1: So sánh kết quả của hóa trị tân hỗ trợ với y văn**

| Tác giả (năm)          | Đặc điểm bệnh         | Số ca | cCR (%) | pCR (%) |
|------------------------|-----------------------|-------|---------|---------|
| Bonadonna(1998) [1]    | $T \geq 2,5$ cm, N0-2 | 536   | 76      | 16      |
| Smith (1993) [11]      | T trung vị 6 cm       | 84    | 69-84   | 17-58   |
| Fisher NSABP- B-18 [3] | T1-3, N0-1            | 1523  | 36      | 9       |
| NC này                 | T1-3, N0-1            | 99    | 31.3    | 32.3    |

#### 4.2. Mối tương quan giữa tình trạng Her2 và tỷ lệ đạt pCR

Đối với bệnh nhân nhóm HER-2 dương tính thì lâm sàng bệnh thường diễn tiến nhanh, xâm lấn và di căn sớm. Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên cũng cho thấy, nhóm Her2 dương tính có tỷ lệ đạt đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR) cao hơn so với các phân nhóm sinh học khác, ngay cả khi không có liệu pháp nhắm mục tiêu HER2 [2], [3]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ có trastuzumab chiếm 47.4% (18/38) trường hợp bệnh nhân có HER-2 dương tính. Tỷ lệ pCR chung trong nhóm Her2 dương tính là 39.47% (15/38) trường hợp cao hơn so với nhóm Her2 âm tính là 27.9% (17/61) trường hợp và khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p=0.164$

Kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với các nghiên cứu khác về tỷ lệ đạt pCR trong nhóm Her2 (+) từ 31,7 % đến 43% và trong nhóm Her2 (-) từ 15,7% đến 23%. [2],[6],[12].

#### 4.3. Mối tương quan giữa tình trạng thụ thể nội tiết: và tỷ lệ đạt pCR

Theo y văn, thụ thể nội tiết dương đáp ứng kém với hóa trị tân hỗ trợ, nhưng thụ thể nội tiết âm có tỉ lệ đáp ứng pCR cao sau hóa trị tân hỗ trợ.

Từ kết quả của nghiên cứu này, tỉ lệ pCR cao ở nhóm thụ thể nội tiết âm hơn nhóm thụ thể nội tiết dương. Trong đó, pCR ở nhóm thụ thể nội tiết âm là 22/46 chiếm (47.8%), cao hơn nhóm thụ thể nội tiết dương 10/53 chiếm (18,8%) với  $p=0,002$  cũng tương đồng các nghiên cứu và có ý nghĩa thống kê

**Bảng 0.2: Thụ thể nội tiết và đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh pCR)**

| Tác giả                       | N         | Phác đồ                | % thụ thể âm tính | % pCR thụ thể âm tính | % pCR thụ thể (+) |
|-------------------------------|-----------|------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| Von Mickwitz (Geparduo) [12]  | 913       | AD/AC-Docetaxel        | 26,3              | 22,8                  | 6,2               |
| Gianni & CS (ECTO) [13]       | 438       | AP-CMF                 | 38,2              | 42,2                  | 11,6              |
| Bear & CS (NSABP-B27) [2]     | 2411      | AC so với AC-Docetaxel | 32                | 16,7                  | 8,3               |
| Von Mickwitz (Gepartrio) [12] | 286       | DAC/DAC-NA             | 31,9              | 36,6                  | 10,1              |
| <b>NC này</b>                 | <b>99</b> | AC-Docetaxel           | <b>46.5</b>       | <b>47.8</b>           | <b>18.8</b>       |

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 99 bệnh nhân hóa trị tân hỗ trợ ung thư vú còn mổ được tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

#### 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu:

Tuổi trung bình là 46; kích thước bướu trung bình 5.3 cm, nhóm HER-2 dương tính là 38.4% và nhóm nội tiết dương tính 53.5%.

#### 2. Đáp ứng hóa trị tân hỗ trợ:

- Tỷ lệ đáp ứng pCR trên bướu và hạch là 32,3%. Đáp ứng pCR tại bướu là 35,4%, tỷ lệ chuyển hạch dương tính sang âm tính là 23/52 (44,2%).

- Thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ đạt pCR cao hơn nhóm nội tiết dương tính và khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $P=0.002$

### 3. Các phương pháp điều trị sau hóa trị tân hỗ trợ:

- Phẫu thuật bảo tồn vú trong 40,2%, đoạn nhũ tiết kiệm da - tái tạo vú tức thì chiếm 12,1%. Có (28/99) 28,1% được sinh thiết hạch lymphatic.

- Có 92,4% bệnh nhân được xạ trị bổ túc và 53,5% điều trị nội tiết hỗ trợ sau mổ.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bonadonna G. et al. (1995)**, "Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer", *CA Cancer J Clin.* 45 (4), pp. 227-243..
2. **Esserman L. J. et al. (2012)**, "Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657", *J Clin Oncol.* 30 (26), pp. 3242-3249..
3. **Fisher B. et al. (1997)**, "Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18", *J Clin Oncol.* 15 (7), pp. 2483-2493..
4. **Kaufmann M. et al. (2006)**, "Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update", *J Clin Oncol.* 24 (12), pp. 1940-1949..
5. **Kaufmann M. et al. (2012)**, "Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer", *Ann Surg Oncol.* 19 (5), pp. 1508-1516..
6. **Mathew J. et al. (2009)**, "Primary endocrine therapy in locally advanced breast cancers--the Nottingham experience", *Breast Cancer Res Treat.* 113 (2), pp. 403-407..
7. **Mauri D. et al. (2005)**, "Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis", *J Natl Cancer Inst.* 97 (3), pp. 188-194..
8. **Perloff M. et al. (1982)**, "Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer", *Arch Surg.* 117 (7), pp. 879-881..
9. **Rastogi P. et al. (2008)**, "Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27", *J Clin Oncol.* 26 (5), pp. 778-785..
10. **Schick P. et al. (1983)**, "Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer", *J Surg Oncol.* 22 (4), pp. 278-282..
11. **Smith I. C. et al. (2002)**, "Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel", *J Clin Oncol.* 20 (6), pp. 1456-1466..
12. **von Minckwitz G. et al. (2012)**, "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes", *J Clin Oncol.* 30 (15), pp. 1796-180
13. **Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. (2005)** "Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy", *Clin Cancer Res.* 11, pp. 8715.

## NHẬN XÉT VAI TRÒ CỦA KỸ THUẬT XẠ HÌNH PHÁT HIỆN HẠCH GÁC TRONG UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM (I, IIA) TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Quang Văn<sup>1</sup>, Dương Đức Bình<sup>1</sup>, Phạm Lâm Sơn<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nhận xét vai trò của kỹ thuật xạ hình hạch gác trong ung thư vú giai đoạn sớm (I, IIA) tại Bệnh viện K.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tiến cứu kết hợp hồi cứu 68 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm I, IIA từ 2018 đến 12/2020 tại Bệnh viện K.

**Kết quả nghiên cứu:** Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $49,3 \pm 11,13$ , tập trung cao là nhóm 40-49 tuổi (37,1%). Bệnh nhân trước mổ chủ yếu là giai đoạn I chiếm tỷ lệ 60,3%, giai đoạn IIA chiếm tỷ lệ 39,7%. Phát hiện được hạch gác ở 67/68 bệnh nhân, đạt tỷ lệ phát hiện hạch gác là 98,5%. Số lượng hạch gác xác định được trung bình là  $1,60 \pm 0,65$  (1-3). Đối chiếu giữa kết quả sinh thiết tức thì hạch gác với nhuộm HE (tiêu chuẩn), kết quả các chỉ số đánh giá của chúng tôi như sau: độ nhạy là 92,9%, độ đặc hiệu là 100%, giá trị dự báo dương tính là 100%, giá trị dự báo âm tính là 98,1%, độ chính xác toàn bộ là 98,5%, tỷ lệ âm tính giả là 7,1%.

**Kết luận:** Kỹ thuật xạ hình phát hiện hạch gác ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm (I, IIA) để hướng dẫn sinh thiết rất có giá trị. Bệnh nhân ung thư vú chưa di căn hạch gác chỉ cần cắt bỏ

khối u mà không cần vét hạch, từ đó tránh được các tai biến do vét hạch gây ra.

**Từ khóa:** Xạ hình hạch gác, ung thư vú, Bệnh viện K

### SUMMARY

#### TO EVALUATE THE ROLE OF SENTINEL NODE SCINTIGRAPHY IN EARLY STAGES (I, IIA) BREAST CANCER AT K HOSPITAL

**Objectives:** To evaluate the role of sentinel lymph node scintigraphy in early stages (I, IIA) breast cancer at K hospital.

**Subjects and methods:** Retrospective and retrospective combination of 68 breast cancer patients from 2018 to December 2020 at K hospital.

**Research results:** The average age of the study patients was  $49.3 \pm 11.13$ , highest in the group of 40-49 years old (37.1%). Preoperative patients were mainly in stage I, accounting for 60.3%, stage IIA accounting for 39.7%. Detected sentinel lymph nodes were 67/68 patients, detection rate was 98.5%. The average number of sentinel nodes identified was  $1.60 \pm 0.65$  (1-3). Comparing the results of intra-operative sentinel lymph node frozen section with HE staining (standard), the results of our evaluation indicators were as follows: sensitivity was 92.9%, specificity was 100%, positive predictive value was 100%, negative predictive value was 98.1%, overall accuracy was 98.5%, false negative rate was 7.1%.

<sup>1</sup>Khoa Y học Hạt nhân – Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Dương Đức Bình

SĐT: 0906468666

Email: ddbinhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 15/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Conclusion:** Sentinel lymph node scintigraphy technique to guide the biopsy is very valuable in patients with early stage (I, IIa) breast cancer. Breast cancer patients who do not have metastases to sentinel lymph nodes only need to remove the tumor without lymph node dissection, thereby avoiding the complications caused by lymph node dissection.

**Keywords:** Sentinel lymph node scintigraphy, breast cancer, National Cancer Hospital (K hospital)

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư đứng đầu ở nữ giới tại Việt Nam. Trong ung thư vú, di căn hạch nách là yếu tố tiên lượng quan trọng. Trong trường hợp di căn hạch nách, tỷ lệ sống còn 5 năm sẽ giảm 28 - 40% [1]. Quy trình điều trị ung thư vú là sự phối hợp điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật cắt vú và vét hạch nách sau đó có thể tiến hành hóa trị và xạ trị. Tuy nhiên đối với những khối u còn nhỏ <2 cm, trên lâm sàng và siêu âm chưa phát hiện hạch nách, thì khả năng di căn hạch nách vẫn có (khoảng <30%), nên việc nạo vét hạch nách cho những trường hợp này vẫn còn nhiều tranh luận bởi vì việc nạo hạch nách có thể gây nên những biến chứng và di chứng như phù bạch mạch chi trên, gây đau và loạn cảm chi trên. Do vậy nếu phát hiện hạch gác có tế bào ung thư thì có khả năng hạch nách bị di căn và phẫu thuật nạo hạch nách là cần thiết.

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, lựa chọn chỉ định nên dựa vào tình trạng di căn tại hạch gác. Sinh thiết và xét nghiệm mô bệnh học hạch gác có thể tiên lượng sự di căn hạch nách. Bệnh nhân ung thư vú chưa di căn hạch gác chỉ cần cắt bỏ khối u mà không cần vét hạch, từ đó tránh được các tai biến do vét hạch gây ra.

Tại Việt Nam, hiện nay đã có vài nghiên cứu về sinh thiết hạch gác cho thấy kết quả tương đối tốt. Xuất phát từ yêu cầu thực tiễn lâm sàng, để nâng cao chất lượng chẩn đoán điều trị ung thư vú giai đoạn sớm, giảm thiểu tối đa biến chứng phẫu thuật vét hạch nách gây ra, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“*Nhận xét vai trò của kỹ thuật xạ hình hạch gác trong ung thư vú giai đoạn sớm (I, IIa) tại Bệnh viện K*”**.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng:** 68 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm (I, IIa) từ 2018 đến 12/2020 tại bệnh viện K. Bệnh nhân ung thư vú nữ, giai đoạn lâm sàng I, IIa (UICC 2010). Chẩn đoán trước mổ bằng bộ ba kinh điển hoặc có kết quả giải phẫu bệnh khẳng định là ung thư biểu mô tuyến vú qua sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở.

### - Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân ung thư vú nữ, giai đoạn lâm sàng I, IIa (UICC 2010). Chẩn đoán trước mổ bằng bộ ba kinh điển hoặc có kết quả giải phẫu bệnh khẳng định là ung thư biểu mô tuyến vú qua sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở.

+ Hồ sơ bệnh án có đầy đủ các thông tin.

### - Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Các trường hợp ung thư vú tiến triển tại chỗ cần phải điều trị tân bổ trợ.

+ Di căn hạch nách qua thăm khám lâm sàng trước mổ hoặc khối u được đánh giá T3,4.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu kết hợp hồi cứu, mô tả, cắt ngang.

**2.2.1. Trang thiết bị:** Máy Gamma camera (SPECT Infinia – GE), đầu dò gamma (Gamma probe).

### 2.2.2. Kỹ thuật phát hiện và sinh thiết hạch gác sử dụng đồng vị phóng xạ

- *Dược chất phóng xạ:* Tc-99m gắn HSA (Human Serum Albumin). Liều lượng DCPX là 0.5 mCi (=18.5 MBq) trong 0.2 ml cho một vị trí tiêm.

- *Vị trí tiêm:* Chất đồng vị phóng xạ được tiêm dưới da vào 2 - 3 vị trí quanh khối u hoặc dưới quầng vú.

- *Xạ hình:* Xạ hình hạch gác có thể được thực hiện cùng ngày với ngày phẫu thuật hoặc trong buổi chiều trước ngày phẫu thuật.

- *Sinh thiết hạch gác:* Dựa vào hình ảnh xạ hình và vị trí hạch gác đã được đánh dấu

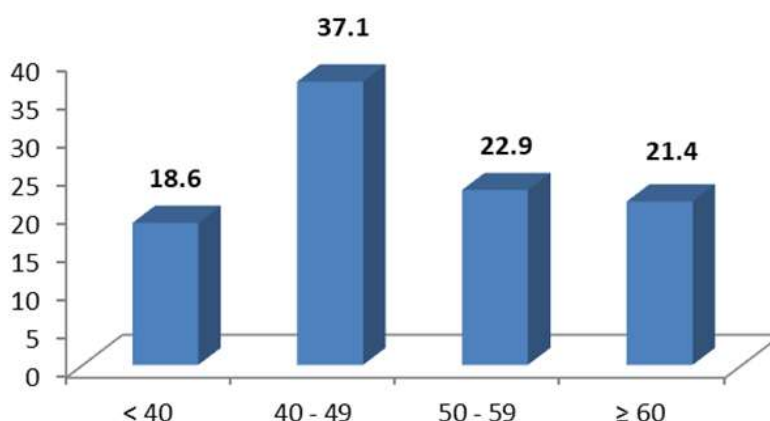
qua da, phẫu thuật viên dùng đầu dò gamma để xác định lại vị trí hạch gác mà quyết định vị trí rạch da, bóc tách tìm kiếm hạch gác. Lấy hạch gác ra ngoài, kiểm tra lại bằng đầu dò gamma một lần nữa. Gửi hạch gác để làm giải phẫu bệnh. Nếu kết quả mô học hạch gác có tế bào ác tính thì tiến hành qui trình cắt vú và nạo vét hạch nách. Nếu không phát hiện tế bào ác tính trong hạch gác, thì có thể phẫu thuật cắt vú mà không cần nạo vét hạch nách.

**2.2.3. Thống kê:** Số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu định sẵn, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Mức ý nghĩa thống kê được xác lập khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

#### 3.1.1. Tuổi



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân nghiên cứu**

**Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu**

|             | Số BN | Lớn nhất | Nhỏ nhất | Trung bình | Độ lệch chuẩn |
|-------------|-------|----------|----------|------------|---------------|
| <b>Tuổi</b> | 68    | 73       | 24       | 49,3       | 11,13         |

**Nhận xét:** Tuổi nhỏ nhất 24, tuổi lớn nhất là 73, tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 49,3 tuổi, tập trung cao là nhóm 40-49 tuổi (37,1%).

#### 3.1.2. Vị trí của khối u vú

**Bảng 3.1. Vị trí vú bị tổn thương**

| Vị trí u vú | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|-------------|--------------|-----------|
| Bên phải    | 35           | 51,5      |
| Bên trái    | 33           | 48,5      |

**Nhận xét:** Tổn thương vú bên phải: 51,5% cao hơn so với vú bên trái 48,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.2. Vị trí khối u trên vú**

| Vị trí khối u  | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%)    |
|----------------|--------------|--------------|
| Trung tâm      | 1            | 1,5          |
| 1/4 trên ngoài | 29           | 42,6         |
| 1/4 dưới ngoài | 16           | 23,5         |
| 1/4 trên trong | 19           | 27,9         |
| 1/4 dưới trong | 3            | 4,5          |
| <b>Tổng</b>    | <b>68</b>    | <b>100,0</b> |

**Nhận xét:** Đa số bệnh nhân có khối u ở 1/4 trên ngoài (42,6%), so với các vị trí khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.1.3. Kích thước u (T) trên khám lâm sàng theo UICC 2010

**Bảng 3.3. Kích thước khối u**

| T                 | Kích thước khối u(cm) | Số BN                                      | Tỷ lệ (%) |
|-------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----------|
| T1                | $u \leq 1,5$          | 27                                         | 39,7      |
|                   | $1,5 < u \leq 2$      | 14                                         | 20,6      |
| T2                | $2 < u \leq 2,5$      | 12                                         | 17,6      |
|                   | $2,5 < u \leq 3$      | 10                                         | 14,7      |
|                   | $3 < u \leq 5$        | 5                                          | 7,4       |
| <b>Trung bình</b> |                       | <b><math>2,17 \pm 0,81</math> cm (1-5)</b> |           |

**Nhận xét:** Đa số bệnh nhân có kích thước khối u vú trong khoảng  $\leq 2$  cm (T1), chiếm tỷ lệ 60,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có khối u là T2 = 39,7%. Kích thước trung bình là  $2,17 \pm 0,81$  cm, nhỏ nhất là 1 cm và lớn nhất là 5 cm.

### 3.1.4. Giai đoạn bệnh trước mổ

**Bảng 3.4. Giai đoạn bệnh trước mổ**

| Giai đoạn trước mổ | Số lượng  | Tỷ lệ (%)    |
|--------------------|-----------|--------------|
| I                  | 41        | 60,3         |
| IIa                | 27        | 39,7         |
| <b>Tổng</b>        | <b>68</b> | <b>100,0</b> |

**Nhận xét:** Bệnh nhân trước mổ chủ yếu là giai đoạn I chiếm tỷ lệ 60,3%, giai đoạn IIa chiếm tỷ lệ 39,7%.

### 3.1.5. Kết quả mô bệnh học (HE)

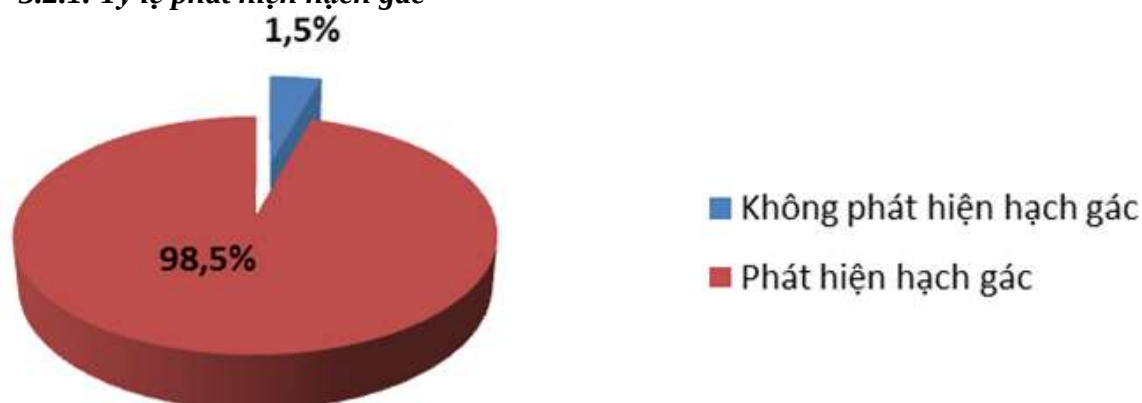
**Bảng 3.5. Kết quả mô bệnh học**

| Mô bệnh học             | Số lượng  | Tỷ lệ (%)    |
|-------------------------|-----------|--------------|
| Thể ống xâm lấn         | 48        | 70,6         |
| Thể nội ống             | 7         | 10,2         |
| Thể nhầy                | 1         | 1,5          |
| Thể tiểu thùy xâm nhập  | 4         | 5,9          |
| Thể nhú                 | 3         | 4,4          |
| Thể ống kết hợp thể nhú | 3         | 4,4          |
| Thể dị sản vảy          | 2         | 3,0          |
| <b>Tổng</b>             | <b>68</b> | <b>100,0</b> |

**Nhận xét:** Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu kết quả chủ yếu là nhóm ung thư biểu mô thể ống xâm lấn chiếm tỷ lệ 70,6%.

### 3.2. Kết quả xác định hạch gác bằng được chất phóng xạ $^{99m}\text{Tc}$ trong mô.

#### 3.2.1. Tỷ lệ phát hiện hạch gác



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ phát hiện hạch gác**

**Nhận xét:** Không phát hiện được hạch gác qua chụp SPECT và đo bằng đầu dò gamma trong lúc mổ là 1/68 chiếm tỷ lệ 1,5 %. Như vậy tỷ lệ phát hiện hạch gác là 67/68 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 98,5%.

#### 3.2.2. Số lượng hạch gác phát hiện trong mổ

**Bảng 3.6. Số hạch gác phát hiện trong mổ**

| Số hạch              | Số lượng                 | Tỷ lệ (%)    |
|----------------------|--------------------------|--------------|
| 1                    | 33                       | 48,5         |
| 2                    | 28                       | 41,2         |
| 3                    | 6                        | 8,8          |
| Không phát hiện được | 1                        | 1,5          |
| <b>Tổng</b>          | <b>68</b>                | <b>100,0</b> |
| <b>Trung bình</b>    | <b>1,60 ± 0,65 (1-3)</b> |              |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu số lượng hạch gác phát hiện được trong mổ: trung bình là  $1,60 \pm 0,65$  (1-3), bệnh nhân 1 hạch gác là: 33/68 chiếm tỷ lệ 48,5%, 2 hạch gác là: 28/68 chiếm tỷ lệ 41,2%, 3 hạch gác là: 6/68 chiếm tỷ lệ 8,8%.

#### 3.3.3. Kết quả sinh thiết tức thì (STTT) và Hematoxylin & Eosin (HE) hạch gác

**Bảng 3.7. Kết quả xác định hạch gác bằng xét nghiệm STTT và HE (n=67)**

| Hạch gác    | Sinh thiết tức thì |              | HE        |              |
|-------------|--------------------|--------------|-----------|--------------|
|             | Số BN              | Tỷ lệ (%)    | Số BN     | Tỷ lệ (%)    |
| Hạch viêm   | 54                 | 80,6         | 53        | 79,1         |
| Hạch di căn | 13                 | 19,4         | 14        | 20,9         |
| <b>Tổng</b> | <b>67</b>          | <b>100,0</b> | <b>67</b> | <b>100,0</b> |

**Nhận xét:** Kết quả sinh thiết tức thì cho kết quả âm tính giả so với kết quả xét nghiệm HE (với 1 bệnh nhân).



**3.3.4. Kết quả các chỉ số đánh giá****Bảng 3.8. Kết quả các chỉ số đánh giá**

| Hạch gác |              | XN HE  |              | Tổng số |
|----------|--------------|--------|--------------|---------|
|          |              | Di căn | Không di căn |         |
| STTT     | Di căn       | 13     | 0            | 13      |
|          | Không di căn | 1      | 53           | 54      |
| Tổng số  |              | 14     | 53           | 67      |

**Nhận xét:**

- Độ nhạy = Số bệnh nhân có kết quả sinh thiết tức thì hạch gác di căn / Số bệnh nhân có di căn hạch gác bằng HE =  $13/(13+1) = 92,9\%$ .

- Độ đặc hiệu = Số bệnh nhân có kết quả sinh thiết tức thì hạch gác viêm / Số bệnh nhân có kết quả HE hạch gác viêm =  $53/(53+0) = 100\%$ .

- Giá trị dự báo dương tính = Số bệnh nhân di căn hạch gác bằng HE / Tổng số bệnh nhân có xét nghiệm hạch gác di căn bằng STTT =  $13/(13+0) = 100\%$ .

- Giá trị dự báo âm tính = Số bệnh nhân có hạch gác viêm bằng HE/ Tổng số bệnh nhân có xét nghiệm hạch viêm bằng STTT =  $53/(53+1) = 98,1\%$ .

- Độ chính xác toàn bộ = (Số hạch gác di căn bằng HE + hạch gác viêm bằng HE) / Số hạch gác được phát hiện =  $(13 + 53)/(13 + 0 + 1 + 53) = 98,5\%$ .

- Tỷ lệ âm tính giả = Số bệnh nhân có kết quả sinh thiết tức thì hạch gác viêm / Số bệnh nhân hạch gác di căn bằng HE =  $1/(13 + 1) = 7,1\%$ .

**IV. BÀN LUẬN****4.1. Một số đặc điểm lâm sàng****4.1.1. Tuổi**

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là khá trẻ (49,3) so với các nghiên cứu trong nước thì tương tự, so với các nghiên cứu nước ngoài thì trẻ hơn. Cho đến nay, ung thư vú giai đoạn sớm có tỷ lệ chữa khỏi bệnh

cao, thời gian sống thêm dài. Vì vậy cần phải giảm thiểu tối đa các biến chứng không cần thiết sau điều trị đây là vấn đề trăn trở của các thầy thuốc. Sinh thiết hạch gác được nghiên cứu và ứng dụng là một cứu cánh cho điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. Vũ Kiên (2015) 116 bệnh nhân tuổi trung bình 50,6 [2], Lê Hồng Quang (2012) 170 bệnh nhân tuổi trung bình 51,53 [3]. So sánh các nghiên cứu về ung thư vú của các tác giả nước ngoài về độ tuổi: ghi nhận tại viện ung thư quốc gia Anh (2009-2011) nhóm tuổi hay gặp nhất là 60-64 [4].

Các tác giả nước ngoài nghiên cứu về hạch gác: Krag D. và CS (1998) sử dụng  $^{99m}\text{Tc}$  xác định hạch gác 443 bệnh nhân có tuổi trung bình là 56 [7]. Theo nghiên cứu này không có sự liên quan đơn biến giữa tuổi và việc xác định hạch gác.

**4.1.2. Kích thước khối u và giai đoạn T**

Nhìn chung, trong các nghiên cứu trong nước và nước ngoài các tác giả đều chọn T1 và T2 vì giai đoạn này mới có tỷ lệ di căn hạch nách thấp khoảng từ 25-35% tùy từng báo cáo. Với các khối u lớn T3 hoặc T4 thì bệnh nhân đa số đã có di căn hạch nách, nên việc làm sinh thiết tìm hạch gác là không có ý nghĩa. Ngoài việc dựa vào kích thước khối u, bệnh nhân sẽ được xác định thêm qua khám lâm sàng, chọc sinh thiết, siêu âm hạch nách và đương nhiên bệnh nhân bị loại khỏi nhóm nghiên cứu.

**4.1.3. Giai đoạn bệnh trước mổ**

Lựa chọn giai đoạn trước mổ là một việc quan trọng giúp cho kỹ thuật được ứng dụng một cách tối ưu nhất, bệnh nhân được thuận lợi trong điều trị và giảm chi phí tổn kém không cần thiết.

## **4.2. Kết quả của phương pháp dùng DCPX <sup>99m</sup>Tc xác định hạch gác trong ung thư vú**

### **4.2.1. Tỷ lệ xác định hạch gác:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả xác định hạch gác: phát hiện hạch gác bằng đầu dò gamma và lấy hạch gác trong mổ là 67/68 bệnh nhân chiếm tỷ lệ là 98,5%, không phát hiện được là 1/68 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 1,5%. So sánh với các báo cáo khác trong và ngoài nước có tỷ lệ phát hiện hạch gác tương tự.

### **4.2.2. Số lượng hạch gác phát hiện được:**

Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ thành công kỹ thuật để phát hiện hạch gác theo phương pháp xạ hình và dùng đầu dò gamma theo các tài liệu có thể dao động từ 83 - 97% và nếu có kết hợp với phương pháp như xanh methylen thì tỷ lệ thành công có thể lên đến 90-99%.

### **4.2.3. Kết quả các chỉ số đánh giá**

Đối chiếu giữa kết quả sinh thiết tức thì hạch gác với nhuộm HE (tiêu chuẩn), kết quả các chỉ số đánh giá của chúng tôi như sau: độ nhạy là 92,9%, độ đặc hiệu là 100%, giá trị dự báo dương tính là 100%, giá trị dự báo âm tính là 98,1%, độ chính xác toàn bộ là 98,5%, tỷ lệ âm tính giả là 7,1%.

**Bảng 4.1. So sánh các chỉ số đánh giá của phương pháp sinh thiết hạch gác qua một số nghiên cứu**

| <b>Nguồn tham khảo<br/>TG, năm, TLTK</b>                                                                                                                            | <b>n</b> | <b>PP.hiện<br/>hình</b> | <b>Sn<br/>(%)</b> | <b>Sp<br/>(%)</b> | <b>PPV<br/>(%)</b> | <b>NPV<br/>(%)</b> | <b>TAcc<br/>(%)</b> | <b>FNR<br/>(%)</b> | <b>IdR<br/>(%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Veronesi (1999) [8]                                                                                                                                                 | 376      | ĐVPX                    | 93,3              | 100               | 100                | 94,1               | 96,8                | 6,7                | 98,7               |
| Lê Hồng Quang (2012) [3]                                                                                                                                            | 170      | Xanh                    | 96,7              | 100               | 100                | 98,2               | 98,8                | 3,3                | 98,2               |
| Vũ Kiên (2015) [2]                                                                                                                                                  | 116      | ĐVPX                    | 100               | 98,7              | 97,3               | 100                | 99,1                | 0                  | 98,3               |
| Sn: Độ nhạy, Sp: Độ đặc hiệu, PPV: giá trị dự báo dương tính, NPV: giá trị dự báo âm tính, TAcc: Độ chính xác toàn bộ, FNR: tỷ lệ âm tính giả, IdR: tỷ lệ phát hiện |          |                         |                   |                   |                    |                    |                     |                    |                    |

Nghiên cứu của Erb K.M., Julian T.B. (2009), qua phân tích kết quả từ hàng loạt trung tâm về hạch gác đã đi đến nhận định rằng. Mặc dù, hạch gác có tỷ lệ âm tính giả dao động dưới 10%, nhưng các kết quả theo dõi đã cho thấy, tỷ lệ tái phát tại chỗ là rất thấp nếu bệnh nhân được điều trị bổ trợ hệ thống đầy đủ [5], [6]. Nhiều nghiên cứu theo dõi lớn trên thế giới, hội nghị ung thư thế giới tại St Gallen 2003, 2011, 2013 đã đồng thuận: kỹ thuật sinh thiết hạch gác ứng dụng trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm được coi là hướng dẫn điều trị chuẩn.

## **V. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu 68 BN ung thư vú giai đoạn sớm I, IIa bằng kỹ thuật xạ hình xác định hạch gác để hướng dẫn sinh thiết, chúng tôi đi đến các kết luận sau:

### **5.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của ung thư vú giai đoạn sớm I, Iia**

- Tuổi nhỏ nhất 24, tuổi lớn nhất là 73, tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $49,3 \pm 11,13$ , tập trung cao là nhóm 40-49 tuổi (37,1%).

- Tồn thương vú bên phải cao hơn so với vú bên trái tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu kết quả chủ yếu là nhóm ung thư biểu mô thể ống xâm lấn chiếm tỷ lệ 70,6%.

## 5.2. Vai trò của kỹ thuật xạ hình hạch gác trong ung thư vú giai đoạn sớm (I, IIa) bằng đồng vị phóng xạ để hướng dẫn sinh thiết.

- Phát hiện được hạch gác ở 67/68 bệnh nhân, đạt tỷ lệ phát hiện hạch gác là 98,5%. Số lượng hạch gác xác định được trung bình là  $1,60 \pm 0,65$ .

- Đối chiếu giữa kết quả sinh thiết tức thì hạch gác với nhuộm HE (tiêu chuẩn), kết quả các chỉ số đánh giá như sau: độ nhạy là 92,9%, độ đặc hiệu là 100%, giá trị dự báo dương tính là 100%, giá trị dự báo âm tính là 98,1%, độ chính xác toàn bộ là 98,5%, tỷ lệ âm tính giả là 7,1%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Diệu (2016)** – Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp.
2. **Vũ Kiên, Phạm Vinh Quang, Ngô Văn Hoàng Linh (2015)**, “Dùng dược chất phóng xạ  $^{99m}\text{Tc}$  xác định hạch gác trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm (I, IIa)”, Tạp chí y học dự phòng, tập XXV, 4(164), tr. 143- 148.
3. **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 sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
4. **Cancer Research UK (2014)**, Breast cancer incidence statistics, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive#heading-One>.
5. **Erb K.M., Julian T.B. (2009)**, "Completion of Axillary Dissection for a Positive Sentinel Node: Necessary or Not ?", Curr Oncol Rep, 11(1), pp. 15 - 20.
6. **Francissen C.M.T.P., Dings P.J.M., Dalen T.V., et al. (2012)**, "Axillary Recurrence After a Tumor-Positive Sentinel Lymph Node Biopsy Without Axillary Treatment: A Review of the Literature", Annals of Surgical Oncology, 19, pp. 4140 – 4149.
7. **Krag D., Weaver D., Ashikaga T., et al. (1998)**, "The sentinel lymph node in breast cancer: a multicenter validation study", The New England Journal of Medicine, 339(14), pp. 941–946.
8. **Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. (1999)**, "Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series", Journal of The National Cancer Institute, 91(4), pp. 368 -373.

# TẠO HÌNH PHỤC HỒI SÀN CHẬU VÀ ÂM ĐẠO BẰNG VẬT DA CƠ THẰNG BỤNG SAU PHẪU THUẬT ĐOẠN CHẬU: BÁO CÁO 3 TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Nguyễn Duy Thu<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Tiến<sup>1</sup>, Phan Viết Việt Bảo<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hoàng Duy Thanh<sup>1</sup>, Trần Quang Kiên<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hồng Hạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Yến<sup>1</sup>

Phẫu thuật tận gốc cho ung thư phụ khoa tái phát hay tiến triển tại chỗ thường để lại những khuyết hổng khá lớn ở vùng chậu, gọi là hội chứng vùng chậu trống. Khuyết hổng này chính là nguyên nhân gây nên những biến chứng nghiêm trọng cho bệnh nhân. Chính vì vậy, cần có những kỹ thuật tái tạo phục hồi lại sàn chậu và âm đạo cho bệnh nhân. Chúng tôi báo cáo 3 trường hợp tái tạo bằng vật da cơ thẳng bụng. Vật có cuống này dường như là phương pháp hiệu quả và thích hợp để tái tạo sàn chậu cũng như âm đạo sau phẫu thuật đoạn chậu, nhất là ở bệnh nhân đã hóa xạ trị.

**Từ khóa:** Hội chứng vùng chậu trống, đoạn chậu, vật da cơ thẳng bụng (RAM), tái tạo sàn chậu âm đạo.

## SUMMARY

### RECONSTRUCTION OF VAGINA AND PELVIC FLOOR DEFECTS AFTER PELVIC EXENTERATION: THREE CASES REPORT AND LITERATURE REVIEW

<sup>1</sup>Khoa Ngoại Phụ khoa Bệnh viện Ung bướu  
Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Thu

SĐT: 0938004282

Email: bsthu05@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

Localized pelvic advanced/recurrent from various gynecologic malignancies, including cervical, vaginal, and endometrial cancers may require radical surgical resection such as pelvic exenteration. The surgery often leaves large dead spaces in the pelvis, called empty pelvic syndrome. The defects is the cause of serious complications for the patient. Therefore, we have to several techniques to restore the vaginal pelvic floor for patients. We report 3 cases of rectus abdominis myocutaneous (RAM) flap reconstruction. This pedicle flap appears to be an effective and appropriate method for pelvic floor reconstruction after pelvic surgery, especially in patients undergoing radiochemotherapy.

**Keywords:** empty pelvic syndrome, pelvic exenteration, rectus abdominis myocutaneous (RAM) flap, pelvic floor reconstruction, vaginoplasty

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tái phát vùng chậu dường như là điều không thể tránh khỏi khi điều trị ung thư phụ khoa ở giai đoạn tiến triển, đặc biệt là ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung hay âm đạo, với tỷ lệ chung khoảng 30% [22]. Đoạn chậu, một phẫu thuật siêu tận gốc, được mô tả lần đầu năm 1948 bởi tác giả Brunschwig [1], mặc dù tác động nặng nề tuy nhiên đây lại là niềm hy vọng cuối cùng ở những bệnh nhân tái phát hay tiến triển mà không thể cắt bỏ bằng những kỹ thuật đơn giản, xạ trị hay hóa xạ trị. Những nghiên cứu gần đây cho thấy kết quả điều trị có nhiều điểm đáng khích lệ, sống còn 5 năm khoảng 30-77% [2] [3] [4].

Ngày nay với những cải tiến về công nghệ, trình độ kỹ thuật gây mê hồi sức, chăm sóc

được nâng cao phát triển, tuy nhiên biến chứng vẫn còn cao khoảng 44% [5].



**Hình 1: Phẫu trường sau khi đoạn chậu**

Việc lấy đi toàn bộ các cấu trúc trong vùng chậu sẽ để lại khoảng trống khá lớn (hình 1), tạo thành hội chứng vùng chậu trống [6]. Hội chứng này dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng như tụ dịch kéo dài, từ đó dễ hình thành các ổ áp xe mãn tính, khoảng 20% và ruột dễ cầm xuống vùng

chậu gây tắc ruột cũng như xì dò, tỷ lệ lần lượt là 13% và 5% [6][8][23]. Ngoài ra, việc lấy đi toàn bộ các cấu trúc trong vùng chậu dễ làm sự nâng đỡ của sàn chậu suy yếu, từ đó gây nên sa tạng chậu (hình 2). Nghiên cứu của tác giả Kim, ghi nhận nếu chỉ may khép tỷ lệ sa tạng chậu lên đến 44-46% [9].



**Hình 2: Sa tạng sau đoạn chậu**

Vì những lý do kể trên, việc tái tạo để phục hồi sàn chậu và âm đạo là rất quan trọng. Không chỉ để giảm biến chứng sau phẫu thuật mà còn hỗ trợ bệnh nhân vượt qua những tiêu cực về cảm xúc, tình dục. Những vật liệu tái tạo này có thể từ tự nhiên cho tới nhân tạo, bao gồm: mạc nối lớn, mesh, túi độn bằng silicon, bóng chèn sản khoa hoặc vật có cuống [10] [12]. Một số nghiên cứu gần đây của tác giả Carboni với 13 trường hợp sử dụng túi độn hay của tác giả Lee là 7 trường hợp sử dụng mesh trong việc che lấp khuyết hồng sàn chậu, tỷ lệ nhiễm trùng, hở vết thương hay áp xe là khoảng 10% [24][25], tuy nhiên do số bệnh nhân ở các nghiên cứu còn khá ít nên cần chờ các báo cáo lớn hơn để có thể lựa chọn phương pháp nào phù hợp. Những vật liệu tự nhiên như mạc nối lớn hay vật có cuống hiện vẫn được lựa chọn hơn do có thể tránh các biến chứng từ hiện tượng thải ghép hay nhiễm trùng. Về mạc nối lớn, ưu điểm là dễ thực hiện, nhanh tuy nhiên với những bệnh nhân gầy, mạc nối nhỏ, nguy cơ hoại tử cũng như không thể nâng đỡ các tạng trong ổ bụng [11]. Chính vì vậy, vật có cuống thường được chọn hơn, trong đó vật da cơ thẳng bụng và vật da cơ

thon là hai vật được sử dụng nhiều trong tạo hình vùng chậu [13].

Ở bài báo viết này, chúng tôi trình bày 3 ca lâm sàng sử dụng vật da cơ thẳng bụng tạo hình sau phẫu thuật đoạn chậu tại khoa Ngoại phụ khoa bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh.

## II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

### 2.1. Trường hợp thứ 1:

- Bệnh nhân nữ, 40 tuổi, được chẩn đoán Ung thư cổ tử cung FIGO (2018) IIIC1r.

- Điều trị: hóa xạ đồng thời T5/2022

- Giải phẫu bệnh là carcinom tế bào gai không sừng hóa xâm nhập cổ tử cung.

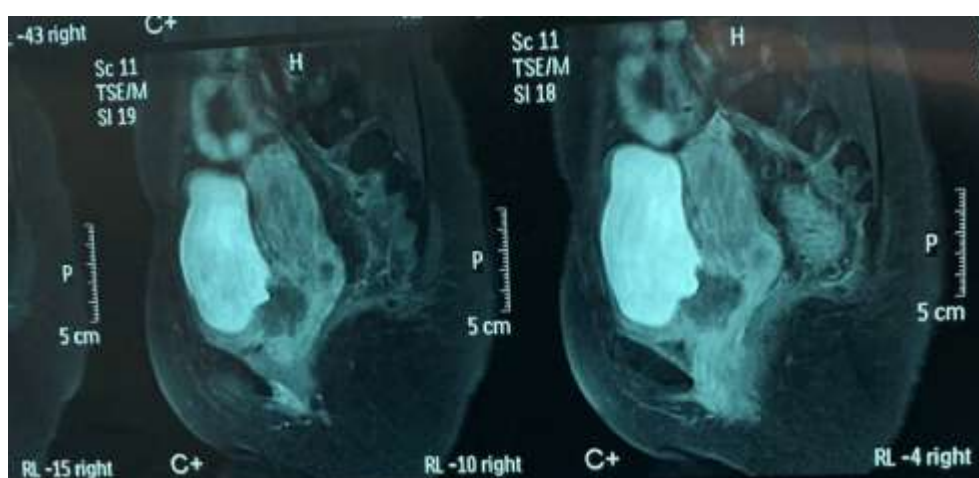
- 7 tháng sau khi điều trị, bệnh nhân tái khám phát hiện tái phát.

- Khám lâm sàng đánh giá khối tái phát xâm lấn bàng quang, lan xuống  $\frac{1}{3}$  dưới âm đạo.

- MRI ghi nhận khối tái phát ở cổ tử cung 33mm, xâm lấn thành sau bàng quang, thận (P) ở nước độ II.

- Soi bàng quang ghi nhận bướu xâm lấn miệng niệu quản (T), sinh thiết có kết quả carcinom tế bào gai grad 3.

- PET/CT ghi nhận tái phát tại chỗ không phát hiện di căn xa.



**Hình 3: Bướu xâm lấn thành sau bàng quang trên MRI**

- Trong quá trình phẫu thuật, đánh giá bướu có xâm lấn thành trực tràng nên chúng tôi tiến hành đoạn chậu toàn phần, chuyển lưu phân và dẫn lưu nước tiểu bằng sử dụng đại tràng sigma theo phương pháp “Double barrel”

## 2.2. Trường hợp thứ 2:

- Bệnh nhân nữ, 59 tuổi, được chẩn đoán Ung thư cổ tử cung FIGO (2018) IIB.

- Điều trị: hóa xạ đồng thời T6/2022

- Giải phẫu bệnh là carcinom tế bào gai không sừng hóa xâm nhập cổ tử cung.

- 6 tháng sau khi điều trị, bệnh nhân có triệu chứng tiểu ra máu.

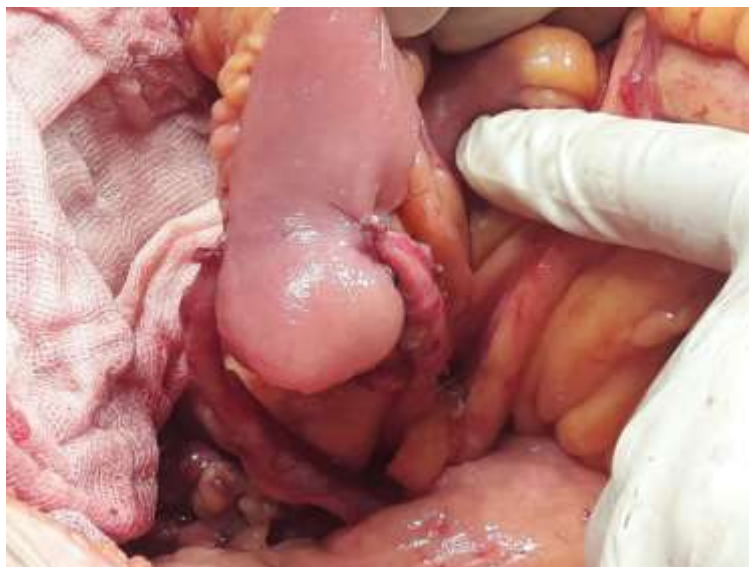
- Khám lâm sàng: sang thương cổ tử cung 40mm, lan túi cùng, lan xuống  $\frac{1}{3}$  dưới thành trước âm đạo. Chu cung 2 bên xơ cứng

- MRI ghi nhận tổn thương thâm nhiễm cổ tử cung 55mm, lan xuống âm đạo, xâm lấn thành sau ngay tam giác bàng quang, dày thành trực tràng nghi viêm.

- Soi bàng quang ghi nhận bướu xâm lấn phù nề bàng quang, bướu chưa lan vào niêm mạc.

- Soi trực tràng bình thường.

- PET/CT ghi nhận tái phát tại chỗ không phát hiện di căn xa.



**Hình 4: Miệng nối niệu quản ruột trong phương pháp Bricker**

- Bệnh nhân được đoạn chậu trước, tái tạo dẫn lưu nước tiểu bằng phương pháp Bricker.

- Trong quá trình hậu phẫu, chúng tôi ghi nhận hoại tử một phần vật da vào ngày thứ 5. Chúng tôi tiến hành cắt lọc da và mỡ dưới da của vật, chăm sóc tại chỗ, nâng tổng trạng bệnh nhân bằng hỗ trợ dinh dưỡng tối đa. Đến hậu phẫu ngày thứ 30, vết thương lên mô hạt và được may khép lại.

## 2.3. Trường hợp thứ 3:

- Bệnh nhân nữ, 45 tuổi, được chẩn đoán Ung thư cổ tử cung FIGO (2018) IB3.

- Điều trị: hóa xạ đồng thời 2021

- Giải phẫu bệnh là carcinom tuyến tiết nhầy

- 1 năm sau khi điều trị, bệnh nhân tái khám phát hiện tái phát.

- Khám lâm sàng đánh giá khối tái phát 5cm, xâm lấn trực tràng, lan xuống  $\frac{1}{3}$  dưới âm đạo.



- MRI ghi nhận khối tái phát ở cổ tử cung 60mm, xâm lấn bàng quang và trực tràng
- PET/CT ghi nhận tái phát tại chỗ không phát hiện di căn xa.
- Bệnh nhân được phẫu thuật đoạn chậu toàn phần, chuyển lưu phân và dẫn lưu nước

tiểu bằng phương pháp “Double barrel”, tương tự trường hợp 1.

- Vào ngày hậu phẫu thứ 8 ghi nhận nhiễm trùng vết da. Chúng tôi tiến hành cắt chỉ, chăm sóc tại chỗ cũng như hỗ trợ dinh dưỡng cho bệnh nhân giúp vết thương lành tốt.

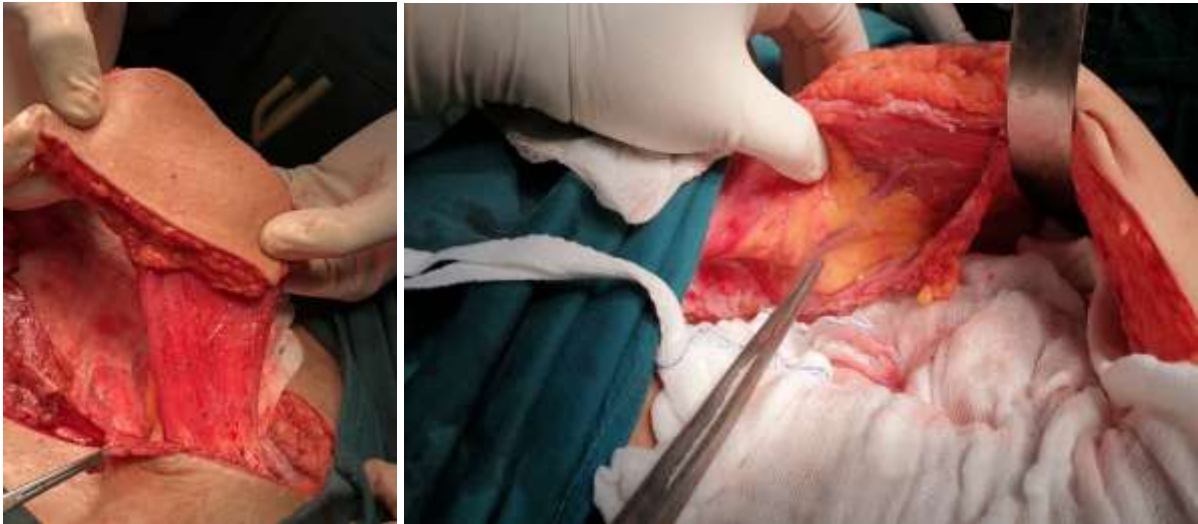


**Hình 5: Bệnh phẩm bao gồm tử cung - bàng quang - trực tràng nguyên khối**

- Cả ba trường hợp trên đều được tái tạo sàn chậu - âm đạo bằng vạt da cơ thẳng bụng theo chiều dọc (VRAM: vertical rectus abdominis myocutaneous).







*Hình 6: Quá trình lấy vạt da cơ thẳng bụng*



*Hình 7: Âm đạo sau tạo hình ở thời điểm sau phẫu thuật và 3 tuần*

### III. BÀN LUẬN

Năm 1984, Shukla và Hughes đã mô tả kỹ thuật này lần đầu tiên [14]. VRAM vạt là một vạt bao gồm ba lớp: da, mỡ dưới da và cơ, được mô tả như một tấm đệm với nguồn cung cấp máu dồi dào, khối lượng cơ lớn nên dễ dàng để lấp đầy những khoảng chết vùng chậu [15]. So với vạt da cơ thon, ngoài việc

cuồng mạch lớn hơn, vạt VRAM còn mang lại kết quả vượt trội về mặt thẩm mỹ, để lại một vết sẹo duy nhất ở đường giữa, và việc định hướng theo chiều dọc không gây trở ngại cho việc mở hậu môn nhân tạo hoặc dẫn lưu nước tiểu ra da [16]. Sơ lược về giải phẫu, cơ thẳng bụng là cặp cơ mỏng và phẳng được ngăn cách bởi đường trắng vô

mạch nằm giữa, bám từ sụn sườn trước VI-VIII tới tận xương mu. Theo phân loại Mathes và Nahai III cơ thẳng bụng gồm có hai cuống chính:

- DSEA (Superior): ĐM thượng vị sâu trên xuất phát từ ĐM ngực trong

- DIEA (Inferior): ĐM thượng vị sâu dưới xuất phát từ ĐM chậu ngoài.

Động mạch thượng vị sâu dưới sẽ là cuống mạch chính cấp máu cho vật, có đường đi chạy xuống dưới và vào trong song song với dây chằng bẹn độ 1cm sau đó quặt lên trên, phần lớn chạy vào trong và sau cơ thẳng bụng, tách ra nhiều nhánh bên đi vào cơ thẳng bụng và tận nối với ĐM thượng vị sâu trên. Đường đi vào cuống mạch trên đường từ rốn đến giữa dây chằng bẹn nhưng khi tìm động mạch nên đi vào phía trong khoảng 1 đến 1,5 cm [17].

Ở những bệnh nhân trước đây có mổ hậu môn nhân tạo cũng như những trường hợp có mổ đường ngang trước đó (mổ sanh, hút mỡ) cần được siêu âm Doppler kiểm tra cuống mạch cẩn thận, có thể đánh dấu trên da. Vật da hình elip được thiết kế với kích thước tối đa có thể là 10–12 cm chiều dọc và 7–8 cm chiều ngang [8], tùy theo khuyết hồng vùng tầng sinh môn. Có thể lấy bên trái, phải hoặc cả hai bên nhưng thông thường vật được lấy bên phải. Đường rạch da sẽ như bình thường, tuy nhiên tránh đi lệch sang hai bên hạn chế tổn thương các nhánh xuyên từ cơ lên da. Khi đã vào được ổ bụng, tiến hành đoạn chậu và sau khi phục hồi lại đường tiêu tiểu cho bệnh nhân. Bước tiếp theo là quá trình lấy vật. Đường rạch da theo hình vẽ trước đó. Da và lớp mô mỡ dưới da được tách cho tới bao cơ thẳng bụng. Tách lớp mỡ dưới da ra khỏi bao cơ một cách tỉ mỉ cho tới khi thấy nhánh đi từ bao cơ, bảo tồn, tách hẳn ra khỏi cân thành bụng. Tiếp tục cắt phần cơ thẳng bụng

có chứa nhánh xuyên ra khỏi cân, cho tới khi thấy DIEA. Đầu dưới cơ thẳng bụng tại vị trí xương mu có thể di động một phần hoặc hoàn toàn tùy theo việc chuyển vật dễ dàng và không gây căng, chèn ép cuống vật. Có thể tìm và tách từ động mạch thượng vị sâu dưới trước. Sau khi di động được vật dễ dàng, xoay và che phủ vật xuống vùng chậu, tránh vòng xoắn kép dẫn đến chết vật. May lại cân thành bụng, có thể miếng mesh nhằm tăng cường chắc chắn của thành bụng [20]. Các yếu tố ảnh hưởng thành công của phẫu thuật ngoài trình độ của phẫu thuật viên còn có bệnh lý đi kèm ảnh hưởng mạch máu như là tăng huyết áp, xơ vữa mạch máu hay đái tháo đường. Béo phì cũng có ảnh hưởng rất lớn bởi nguy cơ chèn ép cuống vật. Jakowatz phát hiện ra rằng những bệnh nhân được xạ trị vùng chậu trước đó có tỷ lệ biến chứng cao hơn đáng kể (67%) so với những người không được xạ trị (26%) [7].

Về đánh giá biến chứng sau mổ cũng như chất lượng tình dục, một nghiên cứu của tác giả Choski gồm 53 bệnh nhân đoạn chậu toàn phần so sánh thời gian mổ, máu mất, thời gian nằm viện và biến chứng hậu phẫu. Mặc dù các biến chứng như nhiễm trùng vết mổ, hở vết thương có cao hơn so với việc may khép tuy nhiên các biến chứng như áp xe, tắc ruột, xì dò hay thuyên tắc lại thấp hơn đáng kể, đặc biệt không có trường hợp nào phải mổ lại hay tử vong, thời gian mổ cũng như máu mất không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm [8]. Nghiên cứu của tác giả Cibula, 16 bệnh nhân được tái tạo sàn chậu bằng vật VRAM so với 24 bệnh nhân không tạo hình, biến chứng liên quan đến hội chứng vùng chậu trọng ở nhóm có tạo hình chỉ 1 so với 7 ở nhóm không tạo hình, tỷ lệ mổ lại là 25% so với 50% khi không tạo hình [18]. Theo tác giả Berge và cộng sự, khi thực hiện tái tạo

cho 46 bệnh nhân đoạn chậu, các biến chứng liên quan tới vật là 19.6% bao gồm: hoại tử toàn bộ vật phải mổ lại là 1 trường hợp, 5 trường hợp hoại tử một phần, nhiễm trùng 30.4%, hẹp âm đạo 6.5% và 47.8% trường hợp thoát vị thành bụng [19]. Một nghiên cứu của tác giả Rasmussen, chức năng tình dục sẽ bị ảnh hưởng rất nhiều trên những bệnh nhân xạ trị, khoảng 50% bệnh nhân được khảo sát vẫn cần chức năng tình dục tuy nhiên sau phẫu thuật có tái tạo bằng vật

cơ thẳng bụng, tỷ lệ này chỉ còn khoảng 14% [21]. Tuy nhiên việc tạo hình lại mang lại tính thẩm mỹ tương đối, giảm một phần mặc cảm tâm lý cho bệnh nhân.

Trong ba trường hợp được thực hiện tại khoa chúng tôi, có một trường hợp nhiễm trùng tại vật, xảy ra vào tuần thứ 3 hậu phẫu. Một trường hợp hoại tử một phần vật vào ngày thứ 5, tuy nhiên không có trường hợp nào phải mổ lại và chỉ điều trị bảo tồn. Thời gian theo dõi đến hiện tại là 3-5 tháng.



**Hình 8: Hoại tử một phần vật da và nhiễm trùng vật da**

#### IV. KẾT LUẬN

Đoạn chậu không chỉ là việc “san lấp các tạng vùng chậu” mà còn phải “tái cấu trúc” bao gồm phục hồi dẫn lưu nước tiểu cũng như chuyển lưu phân thuận tiện nhất cho bệnh nhân. Bên cạnh đó là việc tái tạo vùng sàn chậu âm đạo, trước đây chúng ta thường nghĩ đây chỉ là phần phụ sau khi đoạn chậu tuy nhiên nó lại có vai trò quan trọng không

ngờ. Tái tạo sàn chậu âm đạo bằng vật VRAM là phẫu thuật khả thi và an toàn, không có biến chứng trong phẫu thuật cũng như chi phí thấp. Tỷ lệ biến chứng sớm và muộn thấp, đặc biệt là những biến chứng liên quan đến vật. Đồng thời, có sự cải thiện đáng kể của chất lượng cuộc sống của bệnh nhân dù chức năng tình dục vẫn còn thấp

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brunschwig A.** Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer* 1948;1:177– 83.
2. **Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, et al.** Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg* 2009;33:1502– 8.
3. **Graves S, Seagle BL, Strohl AE, et al.** Survival after pelvic exenteration for cervical cancer: a National Cancer Database study. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27: 390–395.
4. **Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al.** Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer: a retrospective multicentric study of 167 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:916– 922.
5. **Heon Jong Yoo, Myong Cheol Lim, Sang-Soo Seo, et al.** Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten year experience at National Cancer Center in Korea. 2012
6. **Ghosh PS, Fawzi H.** Empty pelvis syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24:714– 715.
7. **Jakowatz JG, Porudominsky D, Riihimaki DU, et al.** Complications of pelvic exenteration. *Arch Surg* 1985;120:1261–5.
8. **Chokshi RJ, Kuhrt MP, Arrese D, et al.** Reconstruction of total pelvic exenteration defects with rectus abdominus myocutaneous flaps versus primary closure. *Am J Surg.* 2013;205:64–70.
9. **Kim E, Fernando C, McCombie A, Bailey W, Frizelle F, Glyn T, Porter C, Wakeman C, Creagh T.** Abdominal and perineal hernia rates following vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap reconstruction - a supraregional experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Mar;75(3):1158-1163
10. **Hultman CS, Sherrill MA, Halvorson EG, et al.** Utility of the omentum in pelvic floor reconstruction following resection of anorectal malignancy: patient selection, technical caveats, and clinical outcomes. *Ann Plast Surg.* 2010;64:559–562.
11. **Cibula D.** Believable or not believable MRAM. *Gynecol Oncol Rep.* 2017 Jul 13;22:111-112
12. **Brodbeck R, Horsch RE, Arkudas A, et al.** Plastic and reconstructive surgery in the treatment of oncological perineal and genital defects.
13. **Said HK, Bevers M, Butler CE.** Reconstruction of the pelvic floor and perineum with human acellular dermal matrix and thigh flaps following pelvic exenteration. *Gynecol Oncol.* 2007;107:578– 582.
14. **Radwan RW, Tang AM, Harries RL, Davies EG, Drew P, Evans MD.** Vertical rectus abdominis flap (VRAM) for perineal reconstruction following pelvic surgery: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021 Mar;74(3):523-529
15. **Nelson RA, Butler CE.** Surgical outcomes of VRAM versus thigh flaps for immediate reconstruction of pelvic and perineal cancer resection defects. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jan; 123(1):175-83.
16. **Sood AK, Cooper BC, Sorosky JI, et al.** Novel modification of the vertical rectus abdominis myocutaneous flap for neovagina creation. *Obstet Gynecol.* 2005;105: 514– 518.

17. **Nguyễn Trần Quý, Ngô Xuân Khoa.** Nghiên cứu giải phẫu vạt da cơ thẳng bụng trên người Việt Nam. Y học thực hành. 2013
18. **Cibula D, Zikan M, Fischerova D, et al.** Pelvic floor reconstruction by modified rectus abdominis myoperitoneal (MRAM) flap after pelvic exenterations. Gynecol Oncol. 2017;144:558–563.
19. **Berger JL, Westin SN, Fellman B, et al.** Modified vertical rectus abdominis myocutaneous flap vaginal reconstruction: an analysis of surgical outcomes. Gynecol Oncol. 2012;125:252–255.
20. **Cortinovis U, Sala L, Bonomi S, Gallino G, Belli F, Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Raspagliesi F.** Rectus Abdominis Myofascial Flap for Vaginal Reconstruction After Pelvic Exenteration. Ann Plast Surg. 2018 Nov;81(5):576-583.
21. **Løve US, Sjøgren P, Rasmussen P, Laurberg S, Christensen HK.** Sexual dysfunction after colpectomy and vaginal reconstruction with a vertical rectus abdominis myocutaneous flap. Dis Colon Rectum. 2013 Feb;56(2):186-90.
22. **Backes FJ, Martin DD.** Intraoperative radiation therapy (IORT) for gynecologic malignancies. Gynecol Oncol. 2015;138:449–56.
23. **Jimenez RE, Shoup M, Cohen AM, Paty PB, Guillem J, Wong WD.** Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2003 Dec;46(12):1619-25
24. **Lee P, Tan WJ, Brown KGM, Solomon MJ.** Addressing the empty pelvic syndrome following total pelvic exenteration: does mesh reconstruction help? Colorectal Dis. 2019 Mar;21(3):365-369.
25. **Carboni F, Federici O, Giofre' M, Zazza S, Valle M.** Empty pelvis syndrome: the use of breast prosthesis in the prevention of complications. Colorectal Dis. 2019 Nov;21(11):1321-1325

## TƯƠNG QUAN GIỮA ĐIỂM PCI VÀ KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT TỐI ƯU TRONG UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Lê Trọng Thức<sup>1</sup>, Tạ Thanh Liêu<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** (1) Xác định sự tương quan của điểm Peritoneal Cancer Index (PCI) cùng các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, giải phẫu bệnh (GPB) và kết quả phẫu thuật giảm tổng khối bướu (PTGTKB). (2) Xác định ngưỡng cắt điểm PCI trong việc dự đoán PTGTKB đạt kết quả tối ưu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng được thực hiện phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu (BVUB) Tp.Hồ Chí Minh.

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca.

**Đối tượng:** Bệnh nhân ung thư buồng trứng được thực hiện phẫu thuật tại khoa Ngoại Phụ Khoa BVUB Tp.Hồ Chí Minh từ 03/2021 đến 09/2021.

**Kết quả:** Khảo sát 154 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn III-IV, có 94 bệnh nhân đạt phẫu thuật tối ưu (61%). Các yếu tố có sự tương quan với kết quả PTGTKB: tuổi, tình trạng Carcinomatosis, dịch ổ bụng, nồng độ CA-125 và HE4, điểm PCI. Duy nhất chỉ có điểm PCI là yếu tố dự đoán độc lập ( $p = 0,02$ ). Ngưỡng cắt điểm PCI xác định qua đường cong ROC là 13 điểm, AUC là 0,968 (KTC 95%: 0,944-0,992; độ nhạy

82%; độ đặc hiệu 98%). Với điểm PCI > 13 điểm sẽ giúp dự đoán phẫu thuật là không tối ưu ( $p < 0,001$ , tỉ số khả dĩ dương là 41).

**Từ khóa:** Peritoneal Cancer Index, phẫu thuật giảm tổng khối bướu, ung thư buồng trứng.

### SUMMARY

#### CORRELATION BETWEEN PERITONEAL CANCER INDEX AND OPTIMAL SURGICAL ABILITY IN OVARIAN CANCER

**Objectives:** (1) Determine the correlation of Peritoneal Cancer Index (PCI) with clinical, laboratory, pathologic factors and results of Cytoreductive surgery. (2) Determination of the PCI cut-off in predicting optimal surgical outcomes in ovarian cancer patients undergoing surgery at the Oncology Hospital Ho Chi Minh City.

**Method:** Case series.

**Subject:** Ovarian cancer patients underwent surgery at the Department of Gynecology at the Oncology Hospital Ho Chi Minh City from March 2021 to September 2021.

**Results:** Surveying 154 patients with stage III-IV of ovarian cancer, 94 patients achieved optimal surgery (61%). Factors that correlate with Cytoreductive surgery results: age, Carcinomatosis, peritoneal fluid, CA-125 and HE4 levels and PCI. Only PCI was an independent predictor ( $p = 0.02$ ). The cut-off for PCI determined through the ROC curve was 13 points, the AUC was 0.968 (95% CI: 0.944-0.992; sensitivity 82%; specificity 98%). With PCI > 13 points, it helps predict surgery as

<sup>1</sup>BSNT, Bộ môn Ung bướu, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>BSCKII, Khoa Ngoại Phụ Khoa, Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Trọng Thức

SĐT: 0342859203

Email: trongthuc22194@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 15/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

suboptimal ( $p < 0.001$  likelihood ratio positive 41).

**Keywords:** Peritoneal Cancer Index, Cytoreductive surgery, ovarian cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là một bệnh lý ác tính phụ khoa thường gặp ở phụ nữ. Theo báo cáo thực trạng ung thư toàn cầu 2020 có 313.959 ca mắc mới và 207.252 người tử vong do ung thư buồng trứng. Còn tại Việt Nam năm 2020 ghi nhận có 1.404 ca mắc mới ung thư buồng trứng, tỉ suất mắc mới 2,8-3/100.000 phụ nữ mỗi năm, đứng hàng thứ 21 trong các loại ung thư thường gặp ở phụ nữ. Tuy nhiên ung thư buồng trứng là nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất trong tất cả các loại ung thư phụ khoa [8].

Có thể thấy, đây là loại ung thư phụ khoa thường được chẩn đoán ở giai đoạn trễ do không có triệu chứng ở giai đoạn sớm cũng như công cụ tầm soát. Do đó, việc điều trị bệnh cũng gặp nhiều khó khăn hơn. Điều trị chính của ung thư buồng trứng hiện nay là phẫu thuật và hóa trị. Trong đó phẫu thuật giảm tổng khối bướu là điều trị chính mang yếu tố quyết định đến thời gian sống còn của bệnh nhân đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lớn [17].

Tuy nhiên, việc lựa chọn bệnh nhân để thực hiện phẫu thuật đạt kết quả tối ưu là việc không dễ với phẫu thuật viên, phụ thuộc nhiều yếu tố chủ quan. Do đó bảng điểm PCI ra đời như một công cụ để giúp dự đoán khả năng phẫu thuật tối ưu thành công mang tính khách quan hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư buồng trứng nhập viện để điều trị phẫu thuật tại khoa Ngoại Phụ Khoa BVUB Tp.Hồ Chí Minh trong thời gian từ 01/03/2021 đến 30/09/2021 thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư buồng trứng giai đoạn III, IV.

- Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật tại khoa Ngoại Phụ Khoa và được tính điểm PCI trong lúc phẫu thuật.

- Bệnh nhân có GPB sau mổ là ung thư biểu mô buồng trứng.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã được hóa trị tiền phẫu.

- Bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát.

- Bệnh nhân đồng mắc thêm một bệnh ung thư.

- Bệnh nhân đã từng phẫu thuật vùng bụng (phức tạp) trước đó.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca.

#### 2.3. Thu thập số liệu

Hồ sơ bệnh án có chẩn đoán ung thư buồng trứng được phẫu thuật tại khoa Ngoại Phụ Khoa. Sử dụng bảng thu thập số liệu xác định các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, GPB, điểm PCI và kết quả PTGTKB.

#### 2.4. Xử lý số liệu: SPSS 20.0, Excel.

#### 2.5. Vấn đề y đức:

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức BVUB Tp.Hồ Chí Minh và được phê duyệt thông qua quyết định của Bệnh viện. Người nghiên cứu chỉ sử dụng các số liệu cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân. Điểm PCI được tính trong lúc phẫu thuật không làm thay đổi quyết định điều trị của phẫu thuật viên.



### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu ghi nhận được 154 trường hợp ung thư buồng trứng giai đoạn III-IV được thực hiện phẫu thuật.

#### 3.1. Đặc điểm chung

**Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng (n = 154)**

| Đặc điểm                               | Tần số | Tỉ lệ (%) |
|----------------------------------------|--------|-----------|
| <b>Tuổi (trung vị: 54, IQR: 48-62)</b> |        |           |
| Tuổi ≤ 50                              | 59     | 38,3      |
| Tuổi > 50                              | 95     | 61,7      |
| <b>Bệnh mạn tính</b>                   |        |           |
| Có                                     | 50     | 32,5      |
| Không                                  | 104    | 67,5      |
| <b>Chỉ số KPS</b>                      |        |           |
| 90                                     | 99     | 64,3      |
| 80                                     | 51     | 33,1      |
| 70                                     | 4      | 2,6       |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu này, tuổi trung vị là 54 tuổi, khoảng tứ phân vị 48-62 tuổi. Phần lớn bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm tỉ lệ 61,7%. Hầu hết bệnh nhân không có bệnh mạn tính kèm theo chiếm tỉ lệ 67,5%. Chỉ số KPS hầu hết là 90 chiếm 64,3%, kể đến là 80 chiếm 33,1%, rất ít bệnh nhân có KPS 70 chiếm 2,6%.

**Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng (n = 154)**

| Đặc điểm                   | Tần số | Trung vị/Tỉ lệ (%) |
|----------------------------|--------|--------------------|
| CA-125 (U/mL) <sup>a</sup> |        | 689 (140-1.627)    |
| Nhỏ nhất-Lớn nhất          |        | 8-10.000           |
| HE4 (pmol/L) <sup>b</sup>  |        | 227 (59-565)       |
| Nhỏ nhất-Lớn nhất          |        | 26-6.890           |
| Dịch ổ bụng trên CTscan    |        |                    |
| Không/ít                   | 88     | 57,1               |
| Trung bình/nhiều           | 66     | 42,9               |
| Carcinomatosis trên CTscan |        |                    |
| Có                         | 45     | 29,2               |
| Không                      | 109    | 70,8               |

<sup>a</sup> Có 1 trường hợp không được làm CA-125

<sup>b</sup> Có 25 trường hợp không được làm HE4

Nghiên cứu sử dụng CTscan đánh giá tình trạng Carcinomatosis và dịch ổ bụng trung bình/nhiều lần lượt có tỉ lệ 29,2% và 42,9%. Nồng độ CA-125 và HE4 lớn nhất ghi nhận được lần lượt 10.000 U/mL và 6.890 pmol/L.



**Bảng 3. Đặc điểm trong lúc phẫu thuật và sau phẫu thuật (n = 102)**

| Đặc điểm                         | Tần số | Tỉ lệ (%) / Trung vị |
|----------------------------------|--------|----------------------|
| Bướu gieo rắc                    |        |                      |
| Vùng chậu + Tầng bụng giữa       | 92     | 59,7                 |
| Tầng bụng trên                   | 62     | 40,3                 |
| Điểm PCI lúc mổ                  |        | 10 (7-21)            |
| Nhỏ nhất–Lớn nhất                |        | 5-39                 |
| <b>Giai đoạn bệnh</b>            |        |                      |
| III                              | 143    | 92,8                 |
| IV                               | 11     | 7,2                  |
| <b>GPB sau mổ</b>                |        |                      |
| Carcinôm dịch trong              | 53     | 34,4                 |
| Các loại khác                    | 101    | 65,6                 |
| <b>Biến chứng sau phẫu thuật</b> |        |                      |
| Không có                         | 62     | 40,3                 |
| Độ I-II                          | 84     | 54,5                 |
| Độ III                           | 8      | 5,2                  |

**Nhận xét:** Điểm PCI ghi nhận lúc phẫu thuật có trung vị là 10 điểm, khoảng tứ phân vị 7-21 điểm. Hầu hết bệnh nhân giai đoạn III chiếm ưu thế với 92,8%. Carcinôm dịch trong chiếm 1/3 các trường hợp ghi nhận GPB sau mổ. Các biến chứng sau phẫu thuật phần lớn là độ I-II, chiếm 54,5%, độ III chiếm tỉ lệ rất thấp 5,2%.

### 3.2. Sự tương quan giữa các yếu tố và kết quả PTGTKB

**Bảng 4. Sự tương quan với kết quả PTGTKB (n = 154)**

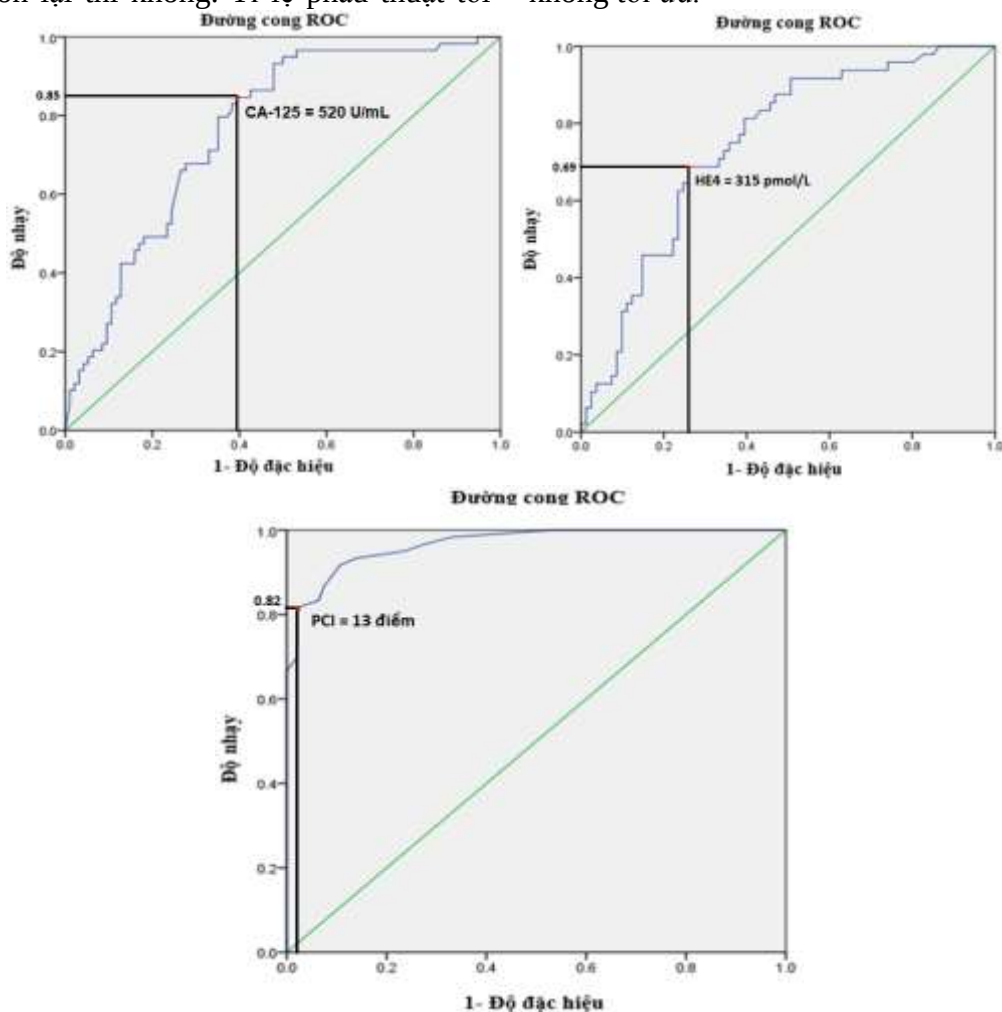
| Đặc điểm             | Kết quả PTGTKB |              | Giá trị P      |
|----------------------|----------------|--------------|----------------|
|                      | Tối ưu         | Không tối ưu |                |
| Tuổi $\leq 50$       | 44 (74,6%)     | 15 (25,4%)   | <b>0,007</b>   |
| Tuổi $> 50$          | 50 (52,6%)     | 45 (47,4%)   |                |
| Có bệnh mạn tính     | 31 (62%)       | 19 (38%)     | 0,865          |
| Không bệnh mạn tính  | 63 (60,6%)     | 41 (39,4%)   |                |
| KPS 90               | 65 (65,7%)     | 34 (34,3%)   | 0,126          |
| KPS 80               | 27 (52,9%)     | 24 (47,1%)   |                |
| KPS 70               | 2 (50%)        | 2 (50%)      |                |
| CA-125 $\leq 520$    | 57 (86,4%)     | 9 (13,6%)    | < <b>0,001</b> |
| CA-125 $> 520$       | 37 (42,5%)     | 50 (57,5%)   |                |
| HE4 $\leq 315$       | 60 (80%)       | 15 (20%)     | < <b>0,001</b> |
| HE4 $> 315$          | 21 (38,9%)     | 33 (61,1%)   |                |
| DOB không/ít         | 66 (75%)       | 22 (25%)     | < <b>0,001</b> |
| DOB trung bình/nhiều | 28 (42,4%)     | 38 (57,6%)   |                |
| Có Carcinomatosis    | 10 (22,2%)     | 35 (77,8%)   | < <b>0,001</b> |
| Không Carcinomatosis | 84 (77,1%)     | 25 (22,9%)   |                |

|                         |            |            |         |
|-------------------------|------------|------------|---------|
| Gieo rắc chậu+bụng giữa | 79 (85,9%) | 13 (14,1%) | < 0,001 |
| Gieo rắc bụng trên      | 15 (24,2%) | 47 (75,8%) |         |
| Điểm PCI ≤ 13           | 92 (89,3%) | 11 (10,7%) | < 0,001 |
| Điểm PCI > 13           | 2 (3,9%)   | 49 (96,1%) |         |
| Giai đoạn III           | 91 (63,6%) | 52 (36,4%) | 0,62    |
| Giai đoạn IV            | 3 (27,3%)  | 8 (72,7%)  |         |
| Carcinôm dịch trong     | 32 (60,4%) | 21 (39,6%) | 0,903   |
| Các loại khác           | 62 (61,4%) | 39 (38,6%) |         |

Tỉ lệ % được tính theo hàng ngang, DOB: dịch ổ bụng

**Nhận xét:** Nhìn vào kết quả bảng 4, ghi nhận các đặc điểm: tuổi, nồng độ CA-125 và HE4, dịch ổ bụng, tình trạng Carcinomatosis, vị trí bướu gieo rắc và điểm PCI cho thấy có sự tương quan với kết quả PTGTKB; các đặc điểm còn lại thì không. Tỉ lệ phẫu thuật tối

ưu trong nghiên cứu là 61%. Khi có một trong các đặc điểm như: tuổi > 50, CA-125 > 520, HE4 > 315, DOB trung bình/nhiều, có Carcinomatosis, gieo rắc bụng trên, PCI > 13 điểm sẽ giúp dự đoán kết quả PTGTKB là không tối ưu.



Biểu đồ 1, 2, 3: Đường cong ROC của các đặc điểm CA-125, HE4, điểm PCI

**Bảng 5. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của các đặc điểm có sự tương quan**

| Đặc điểm                   | Độ nhạy    | Độ đặc hiệu | Độ chính xác | Tỉ số khả dĩ dương |
|----------------------------|------------|-------------|--------------|--------------------|
| Nhóm tuổi                  | 75%        | 47%         | 58%          | 1,42               |
| Carcinomatosis trên CTscan | 60%        | 89%         | 77%          | 5,45               |
| DOB trên CTscan            | 63%        | 70%         | 68%          | 2,1                |
| CA-125                     | 85%        | 61%         | 70%          | 2,18               |
| HE4                        | 69%        | 74%         | 72%          | 2,65               |
| <b>PCI</b>                 | <b>82%</b> | <b>98%</b>  | <b>92%</b>   | <b>41</b>          |

**Nhận xét:** Các đặc điểm có độ nhạy từ 63-85% và độ đặc hiệu từ 47-98%, tương đối cao. Trong đó điểm PCI có độ nhạy và độ đặc hiệu tỏ ra vượt trội hơn hẳn với tỉ số khả dĩ dương là 41.

### 3.3. Phân tích đơn biến và đa biến các đặc điểm có liên quan

**Bảng 6. So sánh mô hình đơn biến và đa biến**

| Đặc điểm                    | Giá trị P đơn biến | Giá trị P đa biến |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|
| Nhóm tuổi                   | 0,007              | 0,685             |
| Carcinomatosis trên CT scan | < 0,001            | 0,498             |
| Dịch ổ bụng trên CT scan    | < 0,001            | 0,773             |
| CA-125                      | < 0,001            | 0,917             |
| HE4                         | < 0,001            | 0,257             |
| Vị trí bướu gieo rắc        | < 0,001            | 0,719             |
| Điểm PCI                    | < 0,001            | <b>0,002</b>      |

**Nhận xét:** Chỉ có điểm PCI cho thấy là yếu tố dự đoán độc lập với kết quả PTGTKB với  $p = 0,002$  khi đưa vào mô hình phân tích đa biến. Các đặc điểm còn lại cũng có thể dự đoán được kết quả PTGTKB, tuy nhiên chưa đủ độ mạnh để trở thành yếu tố dự đoán độc lập.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận yếu tố tuổi có sự tương quan với kết quả

PTGTKB ( $p = 0,007 < 0,05$ ). Cụ thể, chúng tôi tìm được ngưỡng tuổi là 50. Với những bệnh nhân > 50 tuổi, có tỉ lệ PTGTKB không tối ưu cao gần gấp 2 lần những bệnh nhân  $\leq 50$  tuổi (47,4% so với 25,4%). Một nghiên cứu tiền cứu của tác giả Karlsen trên 150 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn III-IV, cũng cho thấy sự tương quan của yếu tố tuổi giống nghiên cứu của chúng tôi ( $p < 0,001$ ) [14].

**Bảng 7. So sánh yếu tố tuổi với các tác giả khác**

| Tác giả          | Tuổi trung vị | Ngưỡng cắt | Giá trị P    | AUC          |
|------------------|---------------|------------|--------------|--------------|
| Karlsen [14]     | 65            | -          | < 0,001      | 0,688        |
| Ghisoni [10]     | 60            | 60         | 0,011        | -            |
| Janco [12]       | 64,4          | -          | 0,02         | -            |
| Feng [7]         | 53,75         | 68,5       | 0,281        | 0,57         |
| Jónsdóttir [13]  | 64            | -          | 0,3          | 0,398        |
| <b>Chúng tôi</b> | <b>54</b>     | <b>50</b>  | <b>0,007</b> | <b>0,622</b> |

Các đặc điểm khác như bệnh mạn tính, chỉ số KPS để đánh giá tổng trạng của bệnh nhân cũng như với các tác giả khác trên thế giới, đều cho thấy không có sự tương quan với kết quả PTGTKB.

#### 4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Các đặc điểm cận lâm sàng ghi nhận được gồm: dịch ổ bụng và Carcinomatosis trên CTscan, nồng độ CA-125 và HE4.

Với đặc điểm Carcinomatosis cho thấy có sự tương quan với kết quả PTGTKB với  $p < 0,05$ . Với tỉ lệ PTGTKB không tối ưu ở nhóm có tình trạng Carcinomatosis cao hơn trên 3 lần so với nhóm không có

Carcinomatosis. Độ nhạy dự đoán của đặc điểm này là 60% trong nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự đặc điểm dịch ổ bụng cũng có sự tương quan với kết quả PTGTKB. Chúng tôi cũng ghi nhận tỉ lệ PTGTKB không tối ưu ở nhóm có dịch ổ bụng mức trung bình/nhiều cao hơn trên 2 lần nhóm không có/ít dịch ổ bụng. Độ nhạy dự đoán của yếu tố dịch ổ bụng trong nghiên cứu này là 63% và độ đặc hiệu là 70%.

Nhiều tác giả cũng đồng quan điểm với chúng tôi như tác giả Janco, Suidan, Karlsen...

**Bảng 8. Đặc điểm dịch ổ bụng và Carcinomatosis so với tác giả thế giới**

| Tác giả          | Giá trị P         |                   |
|------------------|-------------------|-------------------|
|                  | Carcinomatosis    | Dịch ổ bụng       |
| Janco [12]       | 0,006             | 0,02              |
| Suidan [18]      | -                 | 0,02              |
| Karlsen [14]     | -                 | < 0,001           |
| Gu [11]          | 0,044             | 0,059             |
| <b>Chúng tôi</b> | <b>&lt; 0,001</b> | <b>&lt; 0,001</b> |

Với việc tìm ra ngưỡng cắt của CA-125 là 520 U/mL và HE4 là 315 pmol/L, chúng tôi nhận thấy được khi nồng độ của CA-125 hoặc HE4 vượt ngưỡng này sẽ dự đoán kết quả PTGTKB là không tối ưu. Cả 2 đặc điểm này đều có sự tương quan với kết quả PTGTKB với  $p < 0,05$ .

**Bảng 9. So sánh nồng độ CA-125 với các tác giả thế giới**

| Tác giả          | Ngưỡng cắt (U/mL) | Độ nhạy    | Độ đặc hiệu | AUC          | Giá trị P         |
|------------------|-------------------|------------|-------------|--------------|-------------------|
| Braicu [3]       | 500               | 69%        | 52%         | 0,643        | < 0,001           |
| Giorgio [4]      | 498               | -          | -           | -            | 0,012             |
| Ghisoni [10]     | 550               | 89%        | 29%         | -            | 0,044             |
| Arab [1]         | 420               | 73%        | 78%         | 0,874        | < 0,001           |
| <b>Chúng tôi</b> | <b>520</b>        | <b>85%</b> | <b>61%</b>  | <b>0,764</b> | <b>&lt; 0,001</b> |

**Bảng 10. So sánh nồng độ HE4 với các tác giả thế giới**

| Tác giả          | Ngưỡng cắt (pmol/L) | Độ nhạy    | Độ đặc hiệu | AUC          | Giá trị P         |
|------------------|---------------------|------------|-------------|--------------|-------------------|
| Braicu [3]       | 235                 | 77%        | 47%         | 0,634        | < 0,001           |
| Karlsen [14]     | -                   | -          | -           | 0,785        | < 0,001           |
| Tang [19]        | 473                 | 81%        | 56%         | 0,716        | < 0,001           |
| Feng [7]         | 777                 | 48%        | 89%         | 0,68         | 0,007             |
| <b>Chúng tôi</b> | <b>315</b>          | <b>75%</b> | <b>64%</b>  | <b>0,747</b> | <b>&lt; 0,001</b> |

Mặc dù có sự khác nhau về ngưỡng cắt của nồng độ CA-125 và HE4, tuy nhiên các tác giả thế giới đều ghi nhận có sự tương quan của hai đặc điểm này với kết quả PTGTKB ( $p < 0,05$ ), với độ nhạy và độ đặc hiệu khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. AUC của hai đặc điểm này đạt mức ý nghĩa trung bình, cũng khá giống với các tác giả thế giới.

#### 4.3. Đặc điểm điểm PCI

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng định nghĩa PTGTKB tối ưu theo GOG cũng như NCCN là kích thước bướu còn lại  $\leq 1$  cm [2], [16]. Dựa trên số liệu chúng tôi thu thập được, ở thời điểm trước phẫu thuật, chúng tôi dự đoán có 135 bệnh nhân sẽ có kết quả PTGTKB tối ưu. Khi bắt đầu phẫu thuật, chúng tôi dự đoán có 116 bệnh nhân sẽ có kết quả PTGTKB tối ưu. Kết quả cuối cùng chúng tôi ghi nhận được thật sự chỉ có 94 bệnh nhân có kết quả PTGTKB tối ưu. Khi chúng tôi nhìn lại điểm PCI được tính trên từng bệnh nhân. Nếu chúng tôi áp dụng điểm PCI với ngưỡng cắt mà chúng tôi đã trình bày ở phần kết quả nghiên cứu, chúng tôi dự đoán rằng có 103 bệnh nhân sẽ có kết quả PTGTKB tối ưu. Có thể thấy rằng tỉ lệ sai số khi áp dụng điểm PCI so với thực tế (103 so với 94) là thấp nhất. Từ đó chúng minh được điểm PCI là một công cụ tốt để dự đoán khả

năng PTGTKB tối ưu trong ung thư buồng trứng. Dựa vào đường cong ROC, chúng tôi tìm được có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm PCI và kết quả PTGTKB, với  $p < 0,001$ . Điểm PCI càng lớn thì khả năng kết quả PTGTKB không tối ưu càng cao. Với AUC của điểm PCI là 0,968, đây là mức hiệu quả mang ý nghĩa rất tốt trong nghiên cứu. Chúng tôi cũng tìm được ngưỡng cắt điểm PCI là 13 điểm. Với ngưỡng cắt này, trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có điểm PCI  $> 13$  điểm có tỉ lệ PTGTKB không tối ưu cao gấp 9 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm PCI  $\leq 13$  điểm (96,1% so với 10,7%).

Nghiên cứu của tác giả Elzarkaa và tác giả Ghisoni có ngưỡng cắt điểm PCI lần lượt là 13 và 16 điểm, khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Cả hai tác giả đều kết luận điểm PCI có sự tương quan với kết quả PTGTKB và là công cụ tốt giúp dự đoán khả năng phẫu thuật [5], [10].

Tác giả Lluca, Fagan, Jónsdóttir có ngưỡng cắt điểm PCI cao hơn hẳn chúng tôi là 20-24 điểm. Sự khác biệt này không chỉ đến từ kỹ thuật phẫu thuật của từng cơ sở y tế, mà còn đến từ định nghĩa về mức tối ưu mà tác giả sử dụng trong nghiên cứu [6], [13], [15].

| Tác giả          | Tỉ lệ đạt PTGTKB tối ưu | Ngưỡng cắt PCI | Độ nhạy    | Độ đặc hiệu | AUC          | Mục tiêu  |
|------------------|-------------------------|----------------|------------|-------------|--------------|-----------|
| Elzarkaa [5]     | 64,6%                   | 13             | 56%        | 89%         | -            | R0, DFS   |
| Lluca [15]       | 86,3%                   | 20             | 73%        | 81%         | -            | R1, OS    |
| Jónsdóttir [13]  | 88,7%                   | 24             | 100%       | 74%         | 0,945        | R < 2,5   |
| Ghisoni [10]     | 69,9%                   | 16             | 63%        | 90%         | -            | R0, PFS   |
| Gasimli [9]      | 67%                     | 13             | -          | -           | -            | PFS       |
| Fagan [6]        | 80,6%                   | 20             | 71%        | 86%         | -            | R0        |
| <b>Chúng tôi</b> | <b>61%</b>              | <b>13</b>      | <b>82%</b> | <b>98%</b>  | <b>0,968</b> | <b>R1</b> |

Với ngưỡng cắt điểm PCI là 13 điểm, chúng tôi cơ bản chỉ mới thực hiện phẫu thuật lấy được bướu ở những vùng 5, 6, 7 trong bảng điểm PCI, tương ứng đó là khu vực tầng bụng dưới hay còn gọi là vùng chậu, và một phần bướu ở vùng 0 là tầng bụng giữa, cụ thể là vị trí của mạc nối lớn và đại tràng ngang. Trong khi đó các tác giả thế giới như Lluca, Fagan có ngưỡng cắt điểm PCI là 20 điểm, tác giả Jónsdóttir có ngưỡng cắt điểm PCI là 24 điểm, nghĩa là các tác giả này có thể PTGTKB lên đến tầng bụng trên những vị trí khó như gan, vòm hoành, lách, tương ứng là vùng 1, 2, 3 trong bảng điểm PCI.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân không có biến chứng hoặc biến chứng sau phẫu thuật chỉ độ I-II (54,5%). Biến chứng sau phẫu thuật độ 3 chỉ chiếm 5,2% (8 trường hợp), khá thấp so với các tác giả trên thế giới và không có biến chứng độ IV-V. Điều này có thể giải thích là do những trường hợp PTGTKB không tối ưu (điểm PCI cao) trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm 2/3 số trường hợp chúng tôi chỉ sinh thiết bướu, 1/3 các trường hợp còn lại chúng tôi chỉ cố gắng cắt bướu để giảm triệu chứng cho bệnh nhân. Còn những trường hợp PTGTKB đạt tối ưu trong nghiên cứu của chúng tôi đều có PCI khá thấp  $\leq 13$  điểm, nên hầu như rất ít biến chứng nặng sau phẫu thuật.

## V. KẾT LUẬN

Có nhiều yếu tố có sự tương quan với kết quả PTGTKB giúp dự đoán khả năng phẫu thuật tối ưu: tuổi, dịch ổ bụng và Carcinomatosis trên CTscan, nồng độ CA-125 và HE4, điểm PCI. Duy nhất chỉ có điểm PCI là yếu tố dự đoán độc lập, với độ nhạy và độ đặc hiệu đều cao, AUC mang ý nghĩa

rất tốt. Với những bệnh nhân có điểm PCI lúc phẫu thuật  $> 13$  ít có khả năng đạt được PTGTKB tối ưu tại cơ sở y tế của chúng tôi. Vì vậy với những bệnh nhân này nên được sinh thiết để có GPB và hóa trị tân hỗ trợ trước, sau đó mới thực hiện PTGTKB gian kỳ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arab M., Jamdar F., Sadat Hosseini M., et al. (2018)**, "Model for Prediction of Optimal Debulking of Epithelial Ovarian Cancer", *Asian Pac J Cancer Prev*, 19 (5), pp. 1319-1324.
2. **Armstrong D. K., Alvarez R. D., Bakkum-Gamez J. N., et al. (2021)**, "Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology", *J Natl Compr Canc Netw*, 19 (2), pp. 191-226.
3. **Braicu E. I., Fotopoulou C., Van Gorp T., et al. (2013)**, "Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: results from the OVCAD study", *Gynecol Oncol*, 128 (2), pp. 245-51.
4. **Di Giorgio A., De Iaco P., De Simone M., et al. (2017)**, "Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases", *Ann Surg Oncol*, 24 (4), pp. 914-922.
5. **Elzarkaa A. A., Shaalan W., Elemam D., et al. (2018)**, "Peritoneal cancer index as a predictor of survival in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study", *J Gynecol Oncol*, 29 (4), pp. e47.
6. **Fagan P., Banerjee S., al. e. (2020)**, "Peritoneal cancer index (PCI) as a predictor

- of completeness of cytoreduction at primary and interval debulking surgery in advanced ovarian cancer", *Int J Gynecol Cancer*, 30 (Suppl 4), pp. A1-A141.
7. **Feng L. Y., Liao S. B., Li L. (2020)**, "Preoperative serum levels of HE4 and CA125 predict primary optimal cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: a preliminary model study", *J Ovarian Res*, 13 (1), pp. 17.
  8. **Ferlay J., Laversanne M., Ervik M., et al. (2020)**, "Global Cancer Observatory", *Cancer Tomorrow*.
  9. **Gasimli K., Braicu E. I., Richter R., et al. (2015)**, "Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer", *Ann Surg Oncol*, 22 (8), pp. 2729-37.
  10. **Ghisoni E., Katsaros D., Maggiorotto F., et al. (2018)**, "A predictive score for optimal cytoreduction at interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer: a two- centers experience", *J Ovarian Res*, 11 (1), pp. 42.
  11. **Gu Y., Qin M., Jin Y., et al. (2020)**, "A Prediction Model for Optimal Primary Debulking Surgery Based on Preoperative Computed Tomography Scans and Clinical Factors in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study", *Front Oncol*, 10, pp. 611617.
  12. **Janco J. M., Glaser G., Kim B., et al. (2015)**, "Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer", *Gynecol Oncol*, 138 (1), pp. 70-7.
  13. **Jónsdóttir B., Lomnytska M., Poromaa I. S., et al. (2021)**, "The Peritoneal Cancer Index is a Strong Predictor of Incomplete Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer", *Ann Surg Oncol*, 28 (1), pp. 244-251.
  14. **Karlsen M. A., Fagö-Olsen C., Høgda E., et al. (2016)**, "A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer-a part of the Danish prospective pelvic mass study", *Tumour Biol*, 37 (9), pp. 12619-12626.
  15. **Llueca A., Serra A., Rivadulla I., et al. (2018)**, "Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index", *World J Surg Oncol*, 16 (1), pp. 37.
  16. **Omura G. A. (2008)**, "Progress in gynecologic cancer research: the Gynecologic Oncology Group experience", *Semin Oncol*, 35 (5), pp. 507-21.
  17. **Schorge J. O., McCann C., Del Carmen M. G. (2010)**, "Surgical Debulking of Ovarian Cancer: What Difference Does It Make?", *Rev Obstet Gynecol*, 3 (3), pp. 111 - 117.
  18. **Suidan R. S., Ramirez P. T., Sarasohn D. M., et al. (2017)**, "A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer", *Gynecol Oncol*, 145 (1), pp. 27-31.
  19. **Tang Z., Chang X., Ye X., et al. (2015)**, "Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma", *Chin J Cancer Res*, 27 (3), pp. 309-17.

## ỨNG DỤNG CHỈ SỐ COMPOSITE RISK TRONG PHÂN TẦNG NGUY CƠ TÁI PHÁT UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM THỰC TIỄN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU

Phan Thị Hồng Đức<sup>1</sup>, Đỗ Văn Liêm<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Thanh Huyền<sup>1</sup>, Lương Hoàng Tiên<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị và sự dung nạp thuốc khi sử dụng thuốc ức chế chức năng buồng trứng cho bệnh nhân tại Khoa khám bệnh, BV Ung bướu (cơ sở 2)

**Phương pháp:** Báo cáo loạt ca những bệnh nhân ung thư vú được điều trị thuốc ức chế chức năng buồng trứng phối hợp với nội tiết tại khoa Khám bệnh từ 1/1/2022 đến 31/08/2020.

**Kết quả:** Có 80 trường hợp bệnh nhân ung thư được khảo sát. Tuổi trung vị là 35.5 (từ 27 tới 45 tuổi). Trong đó, 40 trường hợp (50%) là bướu bên trái. Số lượng bướu nhiều nhất có thể ghi nhận trên 1 bệnh nhân là 6 bướu. Kích thước bướu lớn nhất là 10cm, nhỏ nhất là 1.5cm và kích thước trung bình của bướu trên nhóm bệnh nhân là 3.8cm. Giai đoạn nhiều nhất là giai đoạn II (cụ thể, IIA chiếm 20%, IIB chiếm 37.5%), kế đến là giai đoạn III (IIIA chiếm 25%, IIIB chiếm 6.3% và IIIC chiếm 7.5%), còn lại là giai đoạn I. Loại giải phẫu bệnh chủ yếu là carcinom ống tuyến vú, xâm nhiễm, dạng không đặc hiệu (95%). Có 2 bệnh nhân có giải phẫu bệnh là carcinom tiểu thùy xâm nhiễm, 1 bệnh nhân là carcinom vú dạng nhầy, và 1 bệnh nhân là carcinom vú dạng vi nhú. Đa số các bệnh nhân có grad mô học độ 2

(83.8%), kế đến là grad 3 (13.8%). 15 trường hợp có bệnh đồng mắc khác, trong đó chiếm tỉ lệ nhiều nhất là viêm gan B (9.1%), loãng xương (3.9%) và đái tháo đường (2%), còn lại là viêm dạ dày, viêm gan C và sỏi thận (1.3% cho mỗi bệnh). Về phân nhóm sinh học, 38% bệnh nhân thuộc nhóm luminal B Her2-, tiếp theo là 27% ở luminal A, và 15% ở luminal B Her2+, không có bệnh nhân nào thuộc nhóm ung thư vú tam âm. Trung vị chỉ số nguy cơ là 2.9 (1.43 – 4.47). Về các phương pháp điều trị, 100% bệnh nhân đã được phẫu thuật, 100% bệnh nhân có hoá trị, 88.8% có xạ trị bổ túc. Các bệnh nhân được điều trị hỗ trợ với nội tiết, trong đó 92.5% sử dụng Tamoxifen và 7.5% sử dụng Exemestane phối hợp với thuốc đồng vận GnRH để ức chế chức năng buồng trứng (OFS). Loại thuốc GnRHa được lựa chọn là Goserelin (70%) và Leuprorelin (30%). Bệnh nhân có chỉ số nguy cơ càng cao thì tỉ lệ đạt được vô kinh do hoá trị càng thấp. Đến thời điểm báo cáo, thời gian không bệnh (DFS) dài nhất được ghi nhận trên bệnh nhân là 36 tháng. Chúng tôi sử dụng GNRHa ngay từ sau khi kết thúc hoá trị hỗ trợ cho 63/80 bệnh nhân (78.8%), còn lại 21.3% bệnh nhân chỉ được dùng GNRHa sau khi có kinh trở lại trong thời gian điều trị nội tiết hỗ trợ. Trong nhóm có kinh trở lại, có 41.2% bệnh nhân thuộc nhóm luminal B Her+, 41.2% thuộc nhóm luminal B Her2- và 17.6% nhóm luminal A ( $p=0.032$ ). Trong đó, có 1 bệnh nhân được xác nhận đã tiến triển sau 12 tháng điều trị nội tiết hỗ trợ Tamoxifen và GNRHa (1.25%). Các tác dụng phụ ngoài hệ

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lương Hoàng Tiên

SĐT: 0907889176

Email: dr.hoangtienluong@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 15/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



huyết học quan sát thấy khi sử dụng OFS bằng GNRHa phối hợp nội tiết bao gồm: bốc hỏa (64.9%), đau xương khớp (15.8%), khô âm đạo (13%), đau đầu (1.8%), tê tay chân (1.8%). Các tác dụng phụ trên hệ huyết học bao gồm: giảm bạch cầu hạt (15.8%), trong đó giảm bạch cầu hạt grad 3 chiếm 5.3%, giảm tiểu cầu (3.5%) và giảm hồng cầu (3.5%), tăng men gan (31.6%) trong đó grad 4 là 3.5%.

**Kết luận:** Đánh giá yếu tố nguy cơ cho mỗi bệnh nhân là điều kiện quan trọng để quyết định điều trị hỗ trợ nội tiết phối hợp với ức chế chức năng buồng trứng cho các bệnh nhân ung thư vú tiền mãn kinh có HR+, Her2-. Việc sử dụng thuốc ức chế chức năng buồng trứng giúp bảo tồn chức năng sinh sản, giảm tái phát và kéo dài thời gian sống còn, với những tác dụng phụ có thể kiểm soát được thông qua dữ liệu đời thực tại BV Ung bướu. Việc điều trị ức chế chức năng buồng trứng bằng thuốc, trên một số bệnh nhân, cần phải được theo dõi nồng độ FSH và Estradiol định kì, đảm bảo chức năng buồng trứng được ức chế đầy đủ. Đây là dữ liệu đời thực bước đầu tại BV Ung bướu, với thời gian theo dõi dài hơn và số lượng bệnh nhân đủ nhiều là cơ sở cho những nghiên cứu tiếp theo trong tương lai.

**Từ khoá:** Ung thư vú, tiền mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính, nội tiết, ức chế chức năng buồng trứng, giai đoạn sớm

## SUMMARY

### ROLE OF SUPPRESSION OVARIAN FUNCTION OF EARLY, PREMENOPAUSAL BREAST CANCER WITH HR+: REAL WORLD DATA IN HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

**Purpose:** To initially evaluate the effectiveness of treatment and drug tolerance when using drugs that suppress ovarian function

for patients at the Outpatient Department, Ho Chi Minh City Oncology Hospital (facility 2)

**Patients and Method:** This is a case series study on 80 patients who were diagnosed with early, premenopausal breast cancer with HR+, to be admitted to Outpatient Department, HCMC Oncology Hospital (facility 2) from December 1<sup>st</sup>, 2022 to August 30<sup>th</sup>, 2022.

**Results:** There are 80 cases of early stage breast cancer. Median age is 35.5 years (range 27 to 45 years). In which, 40 cases (50%) are left-sided tumors. The maximum number of tumor that can be recorded in 1 patient is 6. The largest tumor size is 10cm, the smallest is 1.5cm and the average tumor size is 3.8cm. The most common stage is II (specifically, IIA accounted for 20%, IIB accounted for 37.5%), followed by stage III (IIIA accounted for 25%, IIIB accounted for 6.3% and IIIC accounted for 7.5%), the rest was stage I. The main pathologic type is invasive carcinoma of no special type (95%). There are 2 patients with histopathology as invasive lobular carcinoma, 1 patient is mucinous breast carcinoma, and 1 patient is micropapillary breast carcinoma. Most of the patients have histological grade 2 (83.8%), followed by grade 3 (13.8%). There are 15 cases of other co-morbidities, of which the highest proportion is hepatitis B (9.1%), osteoporosis (3.9%) and diabetes (2%), the rest are gastritis, hepatitis C and kidney stones (1.3% for each disease). Regarding the biological subtype, 38% of the patients are in the luminal B Her2- group, followed by 27% in the luminal A, and 15% in the luminal B Her2+ group, no patient is triple-negative. The median composite risk is 2.9 (1.43 – 4.47). Regarding the treatment methods, 100% of patients had surgery, 100% of patients had chemotherapy, 88.8% had adjuvant radiation therapy. The patients are treated with adjuvant endocrine therapy, of which 92.5% have Tamoxifen and 7.5% have

Exemestane in combination with a GnRH agonist to suppress ovarian function (OFS). The GnRHa drug of choice is Goserelin (70%) and Leuprorelin (30%). Patients presented with higher composite risks are less likely to achieve chemotherapy-induced amenorrhea. At the time of reporting, the longest disease-free survival (DFS) recorded in the patient is 36 months. We use GNRHa right after the end of adjuvant chemotherapy for 63/80 patients (78.8%), the remaining 21.3% of patients received GNRHa only after menstruation returned during adjuvant endocrine therapy, in which 41.2% of the patients are luminal B Her+, 41.2% are luminal B Her2- group and 17.6% are luminal A ( $p=0.032$ ). 1 patient was confirmed to have progress disease after 12 months of adjuvant endocrine therapy with Tamoxifen and GNRHa (1.25%). Non-hematological adverse events observed with the use of GNRHa in combination of hormone therapy are: hot flashes (64.9%), osteoarthritis (15.8%), vaginal dryness (13%), headache (1.8%), numbness of hands and feet (1.8%). Side effects on the hematologic system include: granulocytopenia (15.8%), of which grad 3 granulocytopenia accounted for 5.3%, thrombocytopenia (3.5%), hepatocytopenia (3.5%), hepatotoxicity (31.6%) in which grade 4 is 3.5%. When being treated at the Outpatient department, 92.5% of patients felt satisfied, 7.5% of patients did not see any difference when being treated in the Outpatient Department compared with the Department of Internal Medicine of Breast, Gastroenterology, Hepatology, and Urology. There were no dissatisfied patients.

**Conclusion:** Assessment of risk factors for each patient is mandatory to decide on adjuvant endocrine therapy in combination with ovarian function suppression for premenopausal breast cancer patients with HR+, Her2-. The use of drugs is proved to help preserve reproductive

function, reduce recurrence risk and prolong survival, with side effects that can be controlled through real world data at HCMC Oncology Hospital. The treatment of ovarian suppression with drugs, in some patients, requires periodic monitoring of FSH and estradiol levels to ensure adequate suppression of ovarian function. This is the initial real world data at HCMC Oncology Hospital, with a longer follow-up time and a large enough number of patients as the basis for future studies.

**Keywords:** breast cancer, pre menopausal, positive hormone receptor, endocrine therapy, ovarian function suppression, early stage.

## I. TỔNG QUAN Y VẤN

### 1.1. Định nghĩa:

Ung thư vú là nguyên nhân hàng đầu ở phụ nữ ở hầu hết các nước phát triển. Nó không phải là một bệnh đơn lẻ, bao gồm nhiều thể bệnh khác nhau về mặt sinh học với các đặc điểm bệnh lý và ý nghĩa lâm sàng riêng biệt. Các phân nhóm sinh học khác nhau, với tiên lượng tái phát và sống còn khác nhau, cho thấy rằng cần phải có các chiến lược điều trị riêng biệt. Cụ thể, các phân nhóm sinh học của ung thư vú hiện nay bao gồm: nhóm Luminal A (23.7%), Luminal B Her2- (38.8%), Luminal B Her2+ (14%), nhóm HR- Her2+ (11.2%) và nhóm tam âm (12.3%) [1]. Các khối u nhóm luminal là phổ biến nhất trong số các loại ung thư vú, với đa số là Luminal A. Trong nghiên cứu về ung thư vú của O'Brien và cộng sự [2], nhóm luminal chiếm đến 64,3% tổng số bệnh nhân, trong đó luminal A chiếm 54,3% (lần lượt là 57%, 67%, 40% và 55% ở người da trắng tiền mãn kinh, da trắng sau mãn kinh, tiền mãn kinh Người Mỹ gốc Phi và phụ nữ Mỹ gốc Phi sau mãn kinh). Một nghiên cứu khác cập nhật dữ liệu đại thực từ Trần Nguyên Hà

và cộng sự (2019) [3], nhóm Luminal A chiếm 29.8%, luminal B chiếm 40.1%, nhóm HR-Her2+ chiếm 6.7% và nhóm tam âm là 23.6%. Nhìn chung, nhóm luminal có tiên lượng tốt, và nhóm luminal B có tiên lượng xấu hơn đáng kể so luminal A. Nhóm luminal có đáp ứng tốt với liệu pháp nội tiết nhưng kém với hóa trị thông thường.

Đối với Phụ nữ trẻ mắc bệnh ung thư vú, được định nghĩa là <40 tuổi chiếm tỉ lệ nhỏ trong nhóm bệnh nhân ung thư vú. Đây là nhóm bệnh nhân có đặc điểm mô bệnh học thuộc nhóm diễn tiến bệnh nhanh, và nhóm có thụ thể nội tiết dương tính có dự hậu xấu hơn so với nhóm tuổi lớn hơn. Vì vậy, các bệnh nhân trẻ tuổi có tỉ lệ sống còn thấp cũng như tỉ lệ tái phát cao, và hoá trị ít gây vô kinh trên nhóm bệnh nhân này. Đồng thời, việc tối ưu hoá điều trị và theo dõi bệnh nhân ở nhóm tuổi này cần lưu ý đến chức năng buồng trứng. Tuổi trẻ thường có đặc điểm mô bệnh học nguy cơ cao cho bệnh tái phát, đặc biệt trong nhóm Luminal A và Luminal B. Nếu đánh giá theo Điểm tái phát (Recurrence score), là kết quả từ công cụ dự đoán 16 gen dựa trên RT-PCR (một nửa trong số đó là gen ER và các gen liên quan đến tăng sinh), các khối u có Điểm tái phát thấp được ghi nhận là luminal A trong khi những khối u có Điểm tái phát cao lại là nhóm luminal B [4]. Do đó, nhóm luminal A có thể được điều trị đầy đủ bằng liệu pháp nội tiết, trong khi nhóm B tăng sinh nhiều hơn có thể được hưởng lợi nhiều hơn từ chiến lược điều trị kết hợp của hóa trị và điều trị nội tiết.

Tamoxifen hiện nay là điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp, được đánh giá theo các đặc điểm lâm sàng và đặc điểm bệnh lí. Ức chế chức năng buồng trứng nên được sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao hơn, phối hợp với liệu

pháp nội tiết Tamoxifen hoặc ức chế Aromatase. Ức chế chức năng buồng trứng là phương pháp điều trị được lựa chọn cho bệnh nhân tiền mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính, và cho nhóm bệnh nhân không đạt được vô kinh sau hoá trị. Dữ liệu của nghiên cứu SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) và TEXT (Tamoxifen Exemestane Trial) đã chứng minh rằng việc thêm OFS (ức chế chức năng buồng trứng) phối hợp với nội tiết có thể cải thiện sống còn. Tuy nhiên, OFS có một số tác dụng phụ cần lưu ý, bao gồm chức năng sinh sản, các triệu chứng liên quan đến vận mạch, chức năng tinh dục, và mất xương.

## 1.2. Đánh giá điểm số nguy cơ

Dân số phân tích của nghiên cứu TEXT / SOFT có HR+/HER2- gồm có 4.891 phụ nữ được phân tầng bằng hoá trị trước đó. Ước tính Kaplan-Meier 8 năm không tái phát xa được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp biểu đồ hiệu quả điều trị các phân nhóm (STEPP) được xác định bằng thước đo tổng hợp về nguy cơ tái phát. Đối với mỗi bệnh nhân, giá trị nguy cơ tổng hợp (composite risk) thu được từ mô hình Cox kết hợp tuổi; tình trạng hạch; kích thước khối u; grad mô học; và thụ thể estrogen, thụ thể progesterone, và mức độ biểu hiện của Ki-67. [5]

Bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao, nếu được điều trị Tamoxifen và OFS sẽ cải thiện được nguy cơ tái phát tuyệt đối là 10%, và 15% với Exemestane và OFS so với chỉ Tamoxifen đơn thuần. Ngược lại, việc thêm OFS vào điều trị nội tiết trên nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp không mang lại sự cải thiện hiệu quả. Dữ liệu kết quả của TEXT và SOFT qua trung vị thời gian theo dõi 8 – 9 năm cho thấy OFS phối hợp Tamoxifen hoặc Exemestane làm cải thiện sống còn không

bệnh, sống còn không tái phát, tuy nhiên chưa đạt được cải thiện sống còn toàn bộ. Riêng trong nhóm HR+ và her2-, tỉ lệ tái phát xa được cải thiện 3.6% trong nhóm Exemestane và OFS so với Tamoxifen, và cải thiện 3.5% trong nhóm Exemestane và OFS so với Tamoxifen và OFS. Kết quả cập nhật 12 – 13 năm của nghiên cứu SOFT – TEXT được báo cáo tại San Antonio cũng nhất quán với những kết quả được báo cáo trước đó. Cụ thể, phân tích tổng hợp SOFT – TEXT đạt được tỉ lệ khoảng không bệnh (DFI) là 88.4% với nhóm Exemestane + OFS, 86.6% với nhóm Tamoxifen + OFS so với 84.8% ở nhóm Tamoxifen. [6]

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Báo cáo loạt ca

**2.2. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân ung thư vú được điều trị thuốc ức chế chức năng buồng trứng phối hợp với nội tiết tại khoa Khám bệnh từ 1/1/2022 đến 31/08/2020.

**2.3. Các bước thực hiện nghiên cứu:**

Sau khi chọn bệnh nhân trong tiêu chuẩn nhận bệnh, chúng tôi ghi nhận các biến số:

- Các biến số dịch tễ học: tuổi, chiều cao và cân nặng (BMI), các bệnh đồng mắc

- Các biến số lâm sàng: vị trí u nguyên phát, giai đoạn bệnh, phân nhóm sinh học, điều trị đặc hiệu trước đó (phẫu thuật, hoá trị, xạ trị), loại thuốc ức chế chức năng buồng trứng, loại nội tiết sử dụng, thời gian điều trị, tình trạng kinh nguyệt, chỉ số FSH và Estradiol, khoảng không bệnh.

### 2.4. Quá trình điều trị:

Các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, sau khi được điều trị bằng phẫu thuật, hoá trị và xạ trị, sẽ được tiếp tục điều trị nội tiết phối hợp với thuốc đồng vận GnRH để ức chế chức năng buồng trứng. Các bệnh nhân này sẽ được chuyển từ các khoa Lâm sàng xuống khoa Khám bệnh để tiếp tục điều trị và theo dõi các tác dụng phụ (được đánh giá theo CTCAE phiên bản số 5) cũng như theo dõi chức năng hoạt động của buồng trứng bằng xét nghiệm FSH và Estradiol.

### 2.5. Xử lý số liệu:

Dùng phần mềm SPSS 25.0 để xử lý số liệu. Thống kê mô tả các biến định tính dùng tần số và tỉ lệ.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu nhận được 80 bệnh nhân. Đặc điểm bệnh nhân được tóm tắt như sau:

**Bảng 1: Các đặc điểm bệnh lý**

| Đặc điểm             | N  | Tỉ lệ (%) |
|----------------------|----|-----------|
| <b>Vị trí bướu</b>   |    |           |
| Bên trái             | 40 | 50        |
| Bên phải             | 40 | 50        |
| <b>Số lượng bướu</b> |    |           |
| 1                    | 71 | 88.6      |
| 2                    | 5  | 6.3       |
| 3                    | 2  | 2.5       |
| 4                    | 1  | 1.3       |
| 6                    | 1  | 1.3       |

|                          |    |      |
|--------------------------|----|------|
| <b>Giai đoạn bệnh</b>    |    |      |
| IA                       | 3  | 3.8  |
| IIA                      | 16 | 20   |
| IIB                      | 30 | 37.5 |
| IIIA                     | 20 | 25.0 |
| IIIB                     | 5  | 6.3  |
| IIIC                     | 6  | 7.5  |
| <b>GPB</b>               |    |      |
| Carcinom OTV XN dạng NST | 76 | 95   |
| Carcinom tiểu thủy XN    | 2  | 2.5  |
| Carcinom vú dạng nhầy    | 1  | 1.3  |
| Carcinom vú dạng vi nhú  | 1  | 1.3  |
| <b>Grad mô học</b>       |    |      |
| Grad 1                   | 2  | 2.5  |
| Grad 2                   | 67 | 83.8 |
| Grad 3                   | 11 | 13.8 |
| <b>Bệnh kèm theo</b>     |    |      |
| Đái tháo đường           | 2  | 2.6  |
| Loãng xương              | 3  | 3.9  |
| Viêm dạ dày              | 1  | 1.3  |
| Viêm gan B               | 7  | 9.1  |
| Viêm gan C               | 1  | 1.3  |
| Sỏi thận                 | 1  | 1.3  |

**Nhận xét:** Trong nhóm BN này, chỉ số BMI thấp nhất là 17.8, cao nhất là 28.9. BMI trung bình là 21.5.

**Bảng 2: Phân bố độ tuổi, phân loại TNM**

| <b>Đặc điểm</b> | <b>N</b> | <b>Tỉ lệ (%)</b> |
|-----------------|----------|------------------|
| <b>Độ tuổi</b>  |          |                  |
| ≤ 35 tuổi       | 39       | 49.8<br>50.2     |
| > 35 tuổi       | 41       |                  |
| Tuổi nhỏ nhất   | 27       |                  |
| Tuổi lớn nhất   | 45       |                  |
| Trung vị        | 35.5     |                  |
| <b>T</b>        |          |                  |
| T0              | 0        | 0                |
| T1              | 8        | 10               |
| T2              | 53       | 66.2             |
| T3              | 12       | 15.0             |
| T4              | 7        | 8.8              |

|                        |       |      |
|------------------------|-------|------|
| <b>Kích thước bướu</b> |       |      |
| Nhỏ nhất               | 1.5cm |      |
| Lớn nhất               | 10cm  |      |
| Trung bình             | 3.8cm |      |
| <b>N</b>               |       |      |
| N0                     | 26    | 32.5 |
| N1                     | 28    | 35   |
| N2                     | 20    | 25   |
| N3                     | 6     | 7.5  |
| <b>M</b>               |       |      |
| M0                     | 80    | 100  |

**Nhận xét:** Tuổi thấp nhất của bệnh nhân là 27, cao nhất là 45, tuổi trung vị là 35.5.

**Bảng 3: Giai đoạn bệnh theo TNM**

| Giai đoạn | N  | Tỉ lệ % |
|-----------|----|---------|
| I         | 3  | 3.8     |
| IA        | 3  | 3.8     |
| IB        | 0  | 0       |
| II        | 46 | 57.5    |
| IIA       | 16 | 20      |
| IIB       | 30 | 37.5    |
| III       | 31 | 38.8    |
| IIIA      | 20 | 25      |
| IIIB      | 5  | 6.3     |
| IIIC      | 6  | 7.5     |
| IV        | 0  | 0       |

**Bảng 4: Phân nhóm sinh học**

| Đặc điểm                  | N  | Tỉ lệ % |
|---------------------------|----|---------|
| <b>Phân nhóm sinh học</b> |    |         |
| <b>Luminal A</b>          | 27 | 33.8    |
| <b>Luminal B Her2-</b>    | 38 | 47.5    |
| <b>Luminal B Her2+</b>    | 15 | 18.7    |
| <b>Triple negative</b>    | 0  | 0       |
| <b>ER</b>                 |    |         |
| 1+                        | 2  | 2.5     |
| 2+                        | 12 | 15      |
| 3+                        | 66 | 82.5    |
| -                         | 0  | 0       |
| <b>PR</b>                 |    |         |
| 1+                        | 7  | 8.8     |
| 2+                        | 21 | 26.3    |
| 3+                        | 41 | 51.2    |
| -                         | 11 | 13.8    |

|                                           |    |      |
|-------------------------------------------|----|------|
| <b>Her2</b>                               |    |      |
| Her2 (-), Her2 (1+), Her2 (2+) / FISH (-) | 65 | 81.2 |
| Her2 (2+) / FISH (+), Her2 (3+)           | 15 | 18.8 |

**Bảng 5: Điều trị**

| <b>Biến số</b>                                  | <b>N (%)</b> |
|-------------------------------------------------|--------------|
| <b>Phẫu thuật</b>                               |              |
| <b>Có</b>                                       | 80 (100)     |
| Đoạn nhũ nạo hạch                               | 68 (85)      |
| Đoạn nhũ nạo hạch, tái tạo vạt LD               | 9 (11.3)     |
| Đoạn nhũ chứa núm vú, tái tạo vạt LD            | 3 (3.8)      |
| <b>Không</b>                                    | 0 (0)        |
| <b>Xạ trị</b>                                   |              |
| <b>Có</b>                                       | 71 (88.8)    |
| <b>Không</b>                                    | 9 (11.3)     |
| <b>Hoá trị</b>                                  |              |
| <b>Có</b>                                       | 80 (100)     |
| AC – T                                          | 52 (65)      |
| TC                                              | 15 (18.8)    |
| TCH                                             | 10 (12.5)    |
| Khác                                            | 3 (3.8)      |
| <b>Không</b>                                    | 0 (0)        |
| <b>Nội tiết</b>                                 | 80 (100)     |
| Tamoxifen                                       | 74 (92.5)    |
| Exemestane                                      | 6 (7.5)      |
| <b>Phương pháp ức chế chức năng buồng trứng</b> |              |
| Bằng thuốc                                      | 80 (100)     |
| Phẫu thuật                                      | 0 (0)        |
| Xạ trị                                          | 0 (0)        |
| <b>Loại GnRH sử dụng</b>                        |              |
| Goserelin                                       | 56 (70)      |
| Leuprorelin                                     | 24 (30)      |

**Bảng 6: Tác dụng phụ**

| <b>Tác dụng phụ</b>                    | <b>N (%)</b> |
|----------------------------------------|--------------|
| <b>Có</b>                              | 57 (71.3)    |
| <b>Không</b>                           | 23 (29.7)    |
| <b>Các tác dụng phụ được ghi nhận</b>  |              |
| <b>Tác dụng phụ ngoài hệ huyết học</b> |              |
| <b>Bốc hoả</b>                         | 37 (64.9)    |
| Grad 1                                 | 31 (54.4)    |
| Grad 2                                 | 5 (8.8)      |

## HỘI NGHỊ PHÒNG CHỐNG UNG THƯ THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG LẦN V NĂM 2023

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| Grad 3                                | 1 (1.8)   |
| <b>Đau xương, đau khớp</b>            | 9 (15.8)  |
| Grad 1                                | 8 (14)    |
| Grad 2                                | 1 (1.8)   |
| <b>Khô âm đạo</b>                     | 7 (13)    |
| Grad 1                                |           |
| <b>Đau đầu</b>                        |           |
| Grad 3                                | 1 (1.8)   |
| <b>Tê tay chân</b>                    |           |
| Grad 1                                | 1 (1.8)   |
| <b>Tác dụng phụ trên hệ huyết học</b> |           |
| <b>Giảm bạch cầu hạt</b>              | 9 (15.8)  |
| Grad 1                                | 3 (5.3)   |
| Grad 2                                | 3 (5.3)   |
| Grad 3                                | 3 (5.3)   |
| Grad 4                                | 0 (0)     |
| <b>Giảm tiểu cầu</b>                  | 2 (3.5)   |
| Grad 1                                | 1 (1.8)   |
| Grad 2                                | 0 (0)     |
| Grad 3                                | 1 (1.8)   |
| Grad 4                                | 0 (0)     |
| <b>Giảm hồng cầu</b>                  | 2 (3.5)   |
| Grad 1                                | 1 (1.8)   |
| Grad 2                                | 1 (1.8)   |
| Grad 3                                | 0 (0)     |
| Grad 4                                | 0 (0)     |
| <b>Tăng men gan</b>                   | 18 (31.6) |
| Grad 1                                | 10 (17.5) |
| Grad 2                                | 5 (8.8)   |
| Grad 3                                | 1 (1.8)   |
| Grad 4                                | 2 (3.5)   |

**Bảng 7: Tạm ngừng điều trị vì tác dụng phụ**

| <b>Biến số</b>                                   | <b>N (%)</b> |
|--------------------------------------------------|--------------|
| Tạm ngưng điều trị (vì bất kì AEs grad $\geq$ 3) | 8 (10)       |
| Can thiệp của chuyên khoa khác                   | 2 (2.5)      |
| Ngưng điều trị vĩnh viễn OFS                     | 0            |

\* Do chưa đủ thời gian nghiên cứu, ứng tôi không thể đánh giá sống còn toàn bộ.

**Bảng 8: Tương quan giữa phân nhóm sinh học và giai đoạn bệnh**

| <b>Phân nhóm sinh học</b> |          |                |                | <b>Tổng</b> |
|---------------------------|----------|----------------|----------------|-------------|
| <b>Giai đoạn</b>          | <b>A</b> | <b>B Her2+</b> | <b>B Her2-</b> |             |
| IA                        | 1        | 0              | 2              | 3           |



|             |           |           |           |           |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| IIA         | 4         | 1         | 11        | 16        |
| IIB         | 10        | 6         | 14        | 30        |
| IIIA        | 7         | 5         | 8         | 20        |
| IIIB        | 2         | 2         | 1         | 5         |
| IIIC        | 3         | 1         | 2         | 6         |
| <b>Tổng</b> | <b>27</b> | <b>15</b> | <b>38</b> | <b>80</b> |

\*P = 0.607

**Bảng 9: Tình trạng vô kinh do hoá trị**

| Đặc điểm                           | N  | Tỉ lệ % |
|------------------------------------|----|---------|
| Còn kinh / có kinh lại sau hoá trị | 17 | 21.2    |
| Không có kinh                      | 63 | 78.8    |

**Bảng 10: Tương quan giữa độ tuổi và tình trạng vô kinh do hoá trị**

|             | Không đạt vô kinh | Tỉ lệ %    |
|-------------|-------------------|------------|
| <b>Tuổi</b> |                   |            |
| ≤ 35        | 6                 | 35.3       |
| 36 – 40     | 7                 | 41.2       |
| >40         | 4                 | 23.3       |
| <b>Tổng</b> | <b>17</b>         | <b>100</b> |

\*P = 0.109

**Bảng 11: Tương quan giữa phác đồ hoá trị và tình trạng vô kinh**

| Phác đồ hoá trị | Không đạt vô kinh | Tỉ lệ %    |
|-----------------|-------------------|------------|
| AC – T          | 8                 | 47.1       |
| TC              | 4                 | 23.5       |
| TCH             | 5                 | 29.4       |
| <b>Tổng</b>     | <b>17</b>         | <b>100</b> |

\*P = 0.077

**Bảng 12: Tương quan giữa phân nhóm sinh học và tình trạng vô kinh**

| Phân nhóm sinh học | Không đạt vô kinh | Tỉ lệ %    |
|--------------------|-------------------|------------|
| Luminal A          | 3                 | 17.6       |
| Luminal B Her2-    | 7                 | 41.2       |
| Luminal B Her2+    | 7                 | 41.2       |
| <b>Tổng</b>        | <b>17</b>         | <b>100</b> |

\*P = 0.032

**Nhận xét:** Điểm chỉ số nguy cơ (composite risk) thấp nhất là 1.43, cao nhất là 4.47 và trung bình là 2.9.

Chỉ số composite risk càng cao thì tình trạng không đạt vô kinh do hoá trị càng cao (p = 0.060, R=0.211).

Tại thời điểm báo cáo, chúng tôi ghi nhận 1 bệnh nhân tiến triển di căn não sau khi điều trị nội tiết phối hợp với ức chế chức năng buồng trứng và đạt được DFS là 12 tháng. Đây là bệnh nhân nữ, 39 tuổi, BMI 23.4, phân nhóm sinh học Luminal B Her2+, đã được điều trị hoá trị tiên phẫu AC – T, sau đó

phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch, xạ trị bổ túc và tiếp tục với Tamoxifen + Goserelin. Sau 12 tháng, bệnh nhân tiến triển di căn não, và đã được phẫu thuật lấy u não qua vi phẫu. Giải phẫu bệnh u não là carcinom tuyến di căn.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong dân số nghiên cứu, có 50% bệnh nhân có u ở bên trái và 50% bên phải. 49.8% BN  $\leq$  35 tuổi và 50.2%  $>$  35 tuổi với tuổi trung vị là 35.5. Đây là nhóm bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi, có thụ thể nội tiết dương tính, tiền mãn kinh, do đó được đánh giá là nhóm nguy cơ tái phát di căn cao, kém đáp ứng với điều trị, giai đoạn bệnh và tỉ lệ tử vong cao hơn so với nhóm tuổi lớn hơn, đồng thời ít đạt được vô kinh do hoá trị hơn. Theo nghiên cứu của Francis và cộng sự [6], tuổi trẻ  $<$  35 tuổi là một yếu tố tiên lượng độc lập cho ung thư vú, có nguy cơ tái phát và tỉ lệ tử vong cao gấp 5 lần. Y văn cho thấy rằng, các BN trẻ tuổi có thụ thể nội tiết dương tính sẽ có nguy cơ cao tái phát và tử vong hơn so với nhóm BN lớn tuổi có HR+. Tuy nhiên, tiên lượng sống còn lại không khác biệt giữa 2 nhóm tuổi của BN có HR-. [7]

Chúng tôi có 31% BN ở giai đoạn III, và 46% BN ở giai đoạn II, chỉ có 3.8% phát hiện bệnh ở giai đoạn I, không có BN ở giai đoạn IV. Có 1 BN có 6 bướu đồng thời. Kích thước u lớn nhất là 10cm, nhỏ nhất là 1.5cm và trung bình là 3.8cm. Grad mô học độ 2 chiếm đa số với 83.8%, grad 3 là 13.8% và grad 1 chiếm 2.5%. Chúng tôi ghi nhận có 33.8% BN Luminal A, 47.5% Luminal B Her2- và 18.7% Luminal B Her2+. Tỉ lệ này

có khác biệt so với nghiên cứu của O'Brien trước đó (23.7%; 38.8%; 14%) [2] và nghiên cứu của Trần Nguyên Hà (29.8%; 20.1%; 20%) [3]. Tuy nhiên, sự khác biệt này có thể được giải thích do chúng tôi không thu nhận nhóm BN có HR- trong nghiên cứu.

Phân tích STEPP đã cho thấy một mô hình khác biệt về gia tăng sống còn dựa vào chỉ số composite risk. Composite trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 2.9 (cao hơn so với trung bình là 2.02 trong TEXT và 2.00 trong SOFT). Trong nghiên cứu của chúng tôi, composite risk trung bình là 2.9, cao hơn so với SOFT và TEXT. Chỉ số composite risk càng cao thì tình trạng vô kinh do hoá trị càng cao ( $R = 0.211$ ,  $p = 0.060$ ). Khi không có các chỉ dấu sinh học tiên đoán, phân nhóm sinh học vẫn chứng tỏ được thông tin tiên lượng có giá trị về nguy cơ tái phát xa cũng như định hướng điều trị.

1 phân tích tổng hợp từ Cochrane năm 2020, việc phối hợp ức chế chức năng buồng trứng và nội tiết đã giúp làm giảm 17% nguy cơ tái phát và 14% nguy cơ tử vong so với chỉ sử dụng Tamoxifen đơn trị. Và trong phân tích này cũng chỉ ra rằng, với những BN có nguy cơ thấp, không cần hoá trị hỗ trợ, việc sử dụng ức chế chức năng buồng trứng không mang lại tác động về tiên lượng tái phát và sống còn, đồng thời lại đem lại nhiều độc tính hơn. [9]

Ức chế chức năng buồng trứng có nhiều phương pháp để lựa chọn, mỗi phương pháp đều có ưu và nhược điểm. Sau đây là bảng so sánh giữa các phương pháp:

|                                               | <b>Thuốc</b>    | <b>Phẫu thuật</b>  | <b>Xạ trị</b>      |
|-----------------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Chức năng buồng trứng                         | Có thể phục hồi | Không thể phục hồi | Không thể phục hồi |
| Hội chứng tiền mãn kinh do suy giảm estrogen  | Từ từ           | Đột ngột           | Đột ngột           |
| Khả năng dừng khi không dung nạp tác dụng phụ | Có thể          | Không thể          | Không thể          |

Trong số các BN của chúng tôi 100% đều sử dụng OFS bằng GnRHa, trong đó 70% là Goserelin và 30% là Leuprorelin.

Với nhóm dân số bệnh nhân có hoá trị, composite risk trung bình trong nghiên cứu TEXT là 2.02 (1.43 – 2.71) và SOFT là 2.00 (1.42 – 2.68) [5]. Việc phối hợp ức chế chức năng buồng trứng và nội tiết đã cải thiện sống còn không tái phát xa tại thời điểm 8 năm, cụ thể, với Exemestane và OFS đạt được là 90% và với Tamoxifen và OFS đạt được 84.9%. Đối với những phụ nữ không đạt được vô kinh sau hoá trị, trong nghiên cứu SOFT, Exemestane và OFS giúp cải thiện nguy cơ tương đối 5.2% so với Tamoxifen đơn thuần (86.2% và 81%). Trái ngược lại, với nhóm dân số bệnh nhân không cần hoá trị hỗ trợ, composite risk trung bình là 0.81 (0.17 – 1.27) trong SOFT và 1.13 (0.72 – 1.56) trong TEXT, và những bệnh nhân này không được hưởng thêm lợi ích nếu phối hợp thêm OFS so với chỉ điều trị Tamoxifen đơn thuần. Cụ thể, tỉ lệ tái phát xa của nhóm Exemestane và OFS; Tamoxifen và OFS; Tamoxifen đơn trị là 99.3%, 98.3% và 98%. [6]. Trong nghiên cứu ASTRRA [8], sau trung vị 106.4 tháng theo dõi, tỉ lệ DFS 8 năm trong nhóm Tamoxifen và Goserelin so với Tamoxifen đơn thuần là 85.4% và 80.2% (HR 0.67, 95%CI, 0.51 – 0.87), tuy nhiên không có sự khác biệt về sống còn toàn bộ ở cả 2 nhánh. Kết quả này cũng tương tự với kết quả của SOFT và TEXT.

Thời điểm sử dụng GnRHa cũng còn nhiều tranh cãi giữa các nghiên cứu. Trong

SOFT, các BN được điều trị OFS sau khi đã kết thúc hoá trị hỗ trợ. Còn trong TEXT, các BN sẽ được OFS đồng thời với hoá trị. Tuy nhiên, việc sử dụng tiếp nối hay đồng thời OFS với hoá trị đều không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về khoảng không bệnh, và sống còn toàn bộ, kể cả trong toàn bộ dân số nghiên cứu hay trong phân nhóm < 40 tuổi. Do đó, với các dữ liệu hiện tại, có thể sử dụng GnRHa cùng lúc với hoá trị đối với những BN chưa hoàn tất sinh sản để bảo toàn chức năng sinh sản. Ngược lại, đối với các BN đã hoàn tất sinh sản, có thể sử dụng OFS sau khi kết thúc hoá trị hỗ trợ. Ngoài ra, nếu như có chỉ định, OFS có thể được trì hoãn điều trị, sử dụng Tamoxifen và theo dõi chức năng buồng trứng của BN. Nếu chức năng buồng trứng phục hồi sau hoá trị, có thể sử dụng OFS sau đó. [10]

Chúng tôi sử dụng GnRHa và nội tiết cho 78.8% ngay sau khi kết thúc hoá trị hỗ trợ, còn lại 21.2% BN chỉ sử dụng phối hợp GnRHa sau khi có kinh trở lại trong thời gian đang điều trị nội tiết. Trong số các BN không đạt được vô kinh này, 82.4% BN thuộc nhóm Luminal B ( $p = 0.032$ ). Điều này phù hợp với dữ liệu từ y văn, cho thấy rằng Luminal B có tiên lượng xấu hơn so với Luminal A, và đa số các BN Luminal B đều cần được hoá trị hỗ trợ sau khi phẫu thuật.

Thời gian sử dụng GnRHa ở các nghiên cứu có khác nhau, trong ASTRRA sử dụng 2 năm, và 5 năm đối với SOFT/TEXT. So sánh với nghiên cứu SOFT, ASTRRA chỉ thu nhận những BN < 45 tuổi, và 100% BN đều

có hoá trị hỗ trợ tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Thời gian OFS là 2 năm (so với 5 năm ở nghiên cứu SOFT/TEXT). Và kết quả của ASTRRA cho thấy rằng OFS 2 năm có thể làm giảm nguy cơ tái phát, và kéo dài sống còn. Dựa vào đó, trên lâm sàng, các BN nguy cơ cao cần được dùng tối thiểu là 2 năm OFS. [8]

100 % BN đã được phẫu thuật (trước hoặc sau hoá trị), 100% BN được hoá trị hỗ trợ / tân hỗ trợ với các phác đồ: AC – T, TC, TCH và ET (65%, 18.8%, 12.5% và 3.8%). Điều trị nội tiết sau đó với 92.5% Tamoxifen và 7.5% với Exemestane. Sự tương quan giữa các phác đồ hoá trị hỗ trợ với tình trạng không đạt vô kinh do hoá trị, lần lượt là: AC – T (47.1%), TC (23.5%), TCH (70.4%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0.077$ ). Trong nghiên cứu của Philip và các cộng sự, tỉ lệ đạt vô kinh do hoá trị trên toàn bộ nhóm dân số nghiên cứu tại thời điểm 1 năm của các phác đồ AC – T, TC và TCH lần lượt là 44.1%, 41.8% và 55.6%. Trong khi đó, tỉ lệ này tại thời điểm 2 năm lần lượt là 20.4%, 15.5% và 11.1%. Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. [11]

Có 76.5% BN < 40 tuổi không đạt được vô kinh do hoá trị so với chỉ 23.3% ở nhóm > 40 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu ASTRRA [8], 27.9% BN có phục hồi chức năng buồng trứng sau 6 – 24 tháng sau khi hoàn thành hoá trị, và chỉ có 6.4% BN đạt được vô kinh do hoá trị đủ 2 năm sau đó. Các BN được đánh giá chức năng buồng trứng mỗi 6 tháng trong 2 năm sử dụng ức chế chức năng buồng trứng. 1 nghiên cứu khác của tác giả Francis cho thấy rằng, nguy cơ phục hồi chức năng buồng trứng cao nhất trên nhóm BN < 50 tuổi và có phác đồ hoá trị ngắn < 12 tuần. [12]

Đặc biệt, trên phân nhóm BN rất trẻ tuổi hoặc có chỉ số khối cơ thể (BMI) cao có nguy cơ phục hồi buồng trứng cao hơn, do đó cần theo dõi sát chức năng buồng trứng thông qua FSH, Estradiol và/hoặc AMH (Anti-mullerian Hormone. Trong nghiên cứu của Grogan và cộng sự [13], các BN có chỉ số BMI thấp có thể đạt được ức chế chức năng buồng trứng sau 35 ngày khởi đầu điều trị OFS tốt hơn trên nhóm BN có BMI cao hơn (OR 0.85, 95%CI 0.77-0.93,  $p < 0.001$ ), và điều này không phụ thuộc vào phác đồ hoá trị.

Đối với nhóm BN HR+ / Her2+, lợi ích về điều trị đạt được là ít hơn khi phối hợp nội tiết với ức chế chức năng buồng trứng so với nhóm Her2-. Trong nghiên cứu SOFT có 22.9% BN thuộc nhóm Her2+ và 22% trong TEXT, đạt được lợi ích cao hơn khi dùng Tamoxifen và GnRHa hơn so với Exemestane. Điều này cũng nhất quán với kết quả của nghiên cứu HOBOS [14] và ALTTO [15]. Dù dữ liệu chưa đủ mạnh, nhưng trên lâm sàng chúng tôi chỉ sử dụng Tamoxifen nếu BN có chỉ định GnRHa.

Trong số 80 BN của chúng tôi, có 71.3% BN phải chịu tác dụng phụ khi điều trị OFS bằng GnRHa. Các tác dụng phụ ngoài hệ huyết học thường gặp là: bốc hỏa (64.9%), đau xương, khớp (15.8%), khô âm đạo (13%), đau đầu (1.8%) và tê tay chân (1.8%). Trong đó, tác dụng phụ nghiêm trọng  $\geq$  grad 3 bao gồm bốc hỏa (1.8%), đau đầu grad (1.8%). Tác dụng phụ trên hệ huyết học thường gặp là: giảm bạch cầu hạt (15.8%), giảm tiểu cầu (3.5%), giảm hồng cầu (3.5%) và tăng men gan (31.6%). Trong đó, tác dụng phụ nghiêm trọng  $\geq$  grad 3 bao gồm giảm bạch cầu hạt (5.3%), giảm tiểu cầu (1.8%), tăng men gan (5.3%). 4/7 BN (57.1%) có bệnh nền viêm gan B trước đó, sẽ gặp tác

dụng phụ tăng men gan. Khi so sánh với nghiên cứu SOFT/TEXT, ở nhóm sử dụng Tamoxifen và OFS, các tác dụng phụ thường gặp là bốc hỏa (93.5%), đau xương khớp (77.8%), khô âm đạo (49.2%), trầm cảm (51.4%) và tăng huyết áp (23.6%) [7]. Chúng tôi không ghi nhận độc tính trầm cảm và tăng huyết áp trong nghiên cứu này. Điều này có thể được lý giải rằng việc chẩn đoán trầm cảm là một bệnh lý khó phát hiện, có thể ngay bản thân người bệnh cũng không nhận ra những thay đổi về tâm lý của bản thân, và cần có bác sĩ chuyên ngành Tâm lý học để chẩn đoán một cách chính xác tình trạng trầm cảm.

Có 10% BN phải tạm dừng điều trị vì tác dụng phụ nghiêm trọng  $\geq$  grad 3, trong đó 2.5% cần có sự can thiệp từ các chuyên khoa khác có liên quan. Không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị vĩnh viễn vì tác dụng phụ nghiêm trọng không hồi phục.

Tại thời điểm báo cáo, chúng tôi ghi nhận 1 BN có tiến triển. Bệnh di căn não sau khi điều trị nội tiết phối hợp với ức chế chức năng buồng trứng và đạt được DFS là 12 tháng. Đây là bệnh nhân nữ, 39 tuổi, BMI 23.4, phân nhóm sinh học Luminal B Her2+, đã được điều trị hoá trị tiền phẫu AC – T, sau đó phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch, xạ trị bổ túc và tiếp tục với Tamoxifen + Goserelin. Sau 12 tháng, bệnh nhân tiến triển di căn não, và đã được phẫu thuật lấy u não qua vi phẫu. Giải phẫu bệnh u não là carcinom tuyến di căn. Chúng tôi đánh giá BN thuộc nhóm nguy cơ cao và tiên lượng xấu, diễn tiến bệnh nhanh do BN trẻ tuổi, có Her2+ nhưng không được điều trị kháng Her2 (do điều kiện kinh tế). Như vậy, con đường sinh ung thư của BN phụ thuộc vào sự biểu hiện quá mức của thụ thể Her2, và có đề kháng sớm với liệu pháp nội tiết. Do đó, BN sẽ có

DFS ngắn hơn và tỉ lệ di căn cao hơn so với các nhóm bệnh nhân khác.

## V. KẾT LUẬN

Như vậy, trên nhóm BN tiền mãn kinh, ung thư vú giai đoạn sớm có HR+, việc đánh giá yếu tố nguy cơ là tiên quyết trong điều trị phối hợp nội tiết hỗ trợ và ức chế chức năng buồng trứng. OFS có thể bảo tồn chức năng sinh sản, đồng thời giảm tỉ lệ tái phát xa, giảm tỉ lệ di căn và kéo dài sống còn không bệnh, với những độc tính có thể kiểm soát được. Tuy nhiên, dữ liệu về sống còn toàn bộ của các nghiên cứu vẫn cần nhiều thời gian hơn để theo dõi. Dữ liệu đời thực tại Khoa Nội tuyến vú, tiêu hoá, gan, niệu, và khoa Khám bệnh, Bệnh viện Ung bướu TP HCM cho thấy rằng, việc sử dụng OFS bằng thuốc GnRHa đạt hiệu quả cao về sống còn không bệnh, tác dụng phụ có thể kiểm soát được. Một số thách thức trong tương lai, bao gồm những yếu tố dự đoán khả năng thất bại với OFS ngay từ đầu, và dữ liệu trên nhóm bệnh nhân có Her2+. Đây là nghiên cứu tạo tiền đề cho những nghiên cứu sắp tới, với đủ thời gian theo dõi, chúng tôi có thể đạt được thống kê về dữ liệu sống còn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dai X, Li T, Bai Z, et al.** Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res.* 2015;5(10):2929-2943.
2. **O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al.** Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res.* 2010;16(24):6100-6110.
3. **Hà, T. N., et al.** (2019). "Kết hợp sinh học vào xếp giai đoạn: Hệ thống xếp giai đoạn

- ung thư vú AJCC phiên bản lần 8." Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2019 Vol 5.
4. **L. G. Estevez, I. Calvo, M. Fernandez-Abad, J. J. Cruz, A. Suarez, F. Lopez-Rios, et al.** Can Oncotype DX Recurrence Score (RS) be used in Luminal A and Luminal B breast cancer patients (pts) to predict the likely benefit of chemotherapy? A retrospective unicentric study in Spanish population. 2013;31(26):10-10.
  5. **Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al.** Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1293-1303.
  6. **Prudence A. Francis, et al.** Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:122-137.
  7. **Francis PA.** Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast.* 2011;20(4):297-302.
  8. **S. Y. Baek, W. C. Noh, S.-H. Ahn, H.-A. Kim, J. M. Ryu, S. I. Kim, et al.** Adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: 8-year follow-up of the randomized ASTRRA trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):506-506.
  9. **Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A.** Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3).
  10. **Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al.** Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1293-1303.
  11. **Poorvu, P.D., Hu, J., Zheng, Y. et al.** Treatment-related amenorrhea in a modern, prospective cohort study of young women with breast cancer. *npj Breast Cancer* 7, 99 (2021).
  12. **I. Vaz-Luis, P. A. Francis, A. D. Meglio and V. Stearns.** Challenges in Adjuvant Therapy for Premenopausal Women Diagnosed With Luminal Breast Cancers. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2021;41:e47-e61.
  13. **N. M. Grogan, Y. Li, K. M. Kidwell and N. L. Henry.** Ovarian function suppression in premenopausal patients with concurrent endocrine therapy use. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):6574-6574.
  14. **F. Perrone, M. De Laurentiis, S. De Placido, M. Orditura, S. Cinieri, F. Riccardi, et al.** Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial. *European Journal of Cancer.* 2019;118:178-186
  15. **Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al.** Adjuvant Anti-HER2 Therapy, Treatment-Related Amenorrhea, and Survival in Premenopausal HER2-Positive Early Breast Cancer Patients [published correction appears in *J Natl Cancer Inst.* 2019 Nov 1;111(11):1237.

## XẠ TRỊ - Y HỌC HẠT NHÂN

## BƯỚC ĐẦU TRIỂN KHAI XẠ PHẪU NÃO BẰNG KỸ THUẬT DCAT TẠI KHOA XẠ TRỊ - BỆNH VIỆN E

Hoàng Hữu Thái<sup>1</sup>, Ngô Thanh Tùng<sup>1,2</sup>, Đoàn Xuân Trường<sup>3</sup>,  
Nguyễn Quang Thịnh<sup>4</sup>, Bảo Lâm<sup>5</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Trình bày quy trình chuẩn bị, lập kế hoạch điều trị, đánh giá một kế hoạch trước khi điều trị bệnh nhân xạ phẫu não bằng kỹ thuật DCAT (Dynamic Conformal Arc Therapy).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Bệnh nhân u não đã được điều trị theo phương pháp xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT tính toán trên phần mềm lập kế hoạch Monaco v5.51, xạ trị trên máy gia tốc Infinity. Các chỉ số về độ bao phủ (Quality of Coverage – Q), chỉ số độ trùng khớp (Conformity Index – CI), chỉ số độ đồng nhất (Homogeneity Index – HI), chỉ số về độ suy giảm liều (Gradient Index – GI) cho thể tích điều trị và các cơ quan nguy cấp (Organs at risk –

OARs) được dùng đánh giá kế hoạch. Kiểm chuẩn chất lượng kế hoạch điều trị (Plan Specific Quality Assurance) được thực hiện trên thiết bị MatriXX Evolution và chỉ số gamma index được sử dụng để so sánh, đánh giá phân bố liều giữa tính toán và đo đạc. Ngoài ra, số MU (Monitor Unit) và thời gian phát tia cũng được sử dụng để nghiên cứu.

**Kết quả:** Các chỉ số đánh giá về liều thu được cho giá trị đều gần với giá trị lý tưởng. Độ bao phủ  $Q = 0,931$ , chỉ số độ phù hợp  $CI_{ICRU-62} = 1,034$ ,  $CI_{Paddick} = 0,875$ , chỉ số độ đồng nhất  $HI = 0,797$ , chỉ số độ suy giảm liều  $GI = 4,025$ . Về đặc trưng vật lý, số MU = 894,98 tương ứng với thời gian phát tia = 1,49 phút. Đối với liều dung nạp vào các cơ quan nguy cấp, do ưu thế về độ suy giảm liều nhanh nên liều vào các cơ quan nguy cấp đều rất nhỏ so với ngưỡng cho phép, ở thủy tinh thể trái 1,570 Gy, ở thủy tinh thể phải 0,114 Gy, ở giao thoa thị 3,571 Gy, ở thân não 3,230 Gy, ở dây thần kinh thị trái 1,189 Gy, ở dây thần kinh thị phải 4,279 Gy, ở nhãn cầu trái 1,332 Gy, ở nhãn cầu phải 3,356 Gy. Chỉ số gamma index với sai số 3%/3mm = 97,6%.

**Kết luận:** Xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT có lợi thế trong các khối u có kích thước nhỏ đến rất nhỏ với hình dáng tương đối tròn đều.

**Từ khóa:** DCAT, xạ phẫu não, Infinity

<sup>1</sup>ThS. KS. Khoa Xạ Trị, Bệnh viện E

<sup>2</sup>PGS. TS. Bộ môn Ung thư và Y học Hạt nhân, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

<sup>3</sup>BSCKII. Bộ môn thần kinh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

<sup>4</sup>CN. khoa Xạ trị, Bệnh viện E

<sup>5</sup>Công ty Elekta

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Hữu Thái  
SĐT: 0968175833

Email: hoanghuuthai159@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 23/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**SUMMARY**

**FIRST STEP OF BRAIN  
STEREOTACTIC RADIATION  
IMPLEMENTATION USING DCAT  
TECHNOLOGY IN DEPARTMENT OF  
RADIATION ONCOLOGY – E  
HOSPITAL**

**Purpose:** Before treating brain radiosurgery patients with the DCAT technique (Dynamic Conformal Arc Therapy), describe the process of patient preparation, treatment planning, and plan evaluation.

**Materials and methods:** Patients with brain tumors were treated with radiotherapy on an Infinity accelerator and radiosurgery using the DCAT technique calculated using the Monaco software version 5.5. For the treatment volume and organs at risk (OARs) utilized to evaluate the plan, Quality of Coverage (Q), Conformity Index (CI), Homogeneity Index (HI), and Gradient Index (GI) were calculated. The MatriXX Evolution device was utilized to perform quality assurance on the treatment plan, and the gamma index approach was employed to compare and assess the dosage distribution between calculation and measurement. Additionally, the study makes use of the MU (Monitor Unit) count and beam on time (BOT).

**Results:** The dose evaluation values obtained are close to the ideal value. The coverage index Q is 0.931, the conformity index  $CI_{ICRU-62}$  is 1.034, the  $CI_{Paddick}$  is 0.875, the homogeneity index - HI is 0.797, and the dose gradient index GI is 4.025. In terms of physical properties, MU = 894.98 corresponds to beam on time of 1.50 minutes. Because of the advantage of rapid dose decline, the dose to critical organs is very small compared to the allowable threshold in the left lens 1.570 Gy, the right lens 0.114 Gy, the optic chiasm 3.571 Gy, the brainstem 3.230 Gy, the left optic nerve 1.189 Gy, the right optic nerve

4.279 Gy, the left eyeball 1.332 Gy, the right eyeball 3.356 Gy. The gamma index with a 3%/3mm tolerance is 97.6%.

**Conclusion:** DCAT radiosurgery has advantages in small to very small tumors with a relatively round shape.

**Keywords:** DCAT, brain radiosurgery, Infinity

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Theo thống kê của Globocan, số bệnh nhân ung thư mắc mới ở nước ta ngày càng tăng với hơn 180 000 ca năm 2020. Bên cạnh các bệnh ung thư thường gặp như ung thư gan, ung thư phổi thì u não và các vấn đề bệnh lý về sọ não ngày càng gia tăng với tỉ lệ tử vong cao. Các trường hợp này thường khó điều trị bằng các phương pháp thông thường như: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị... Tuy nhiên, cùng với sự phát triển vượt bậc của khoa học kỹ thuật, phương pháp điều trị xạ phẫu được phát triển để giải quyết các trường hợp khó hoặc không thể điều trị trước đây, mang đến cơ hội điều trị cho nhiều bệnh nhân. Với các thể hệ máy xạ phẫu bằng nguồn  $Co^{60}$  Gamma Knife – Elekta, máy xạ phẫu cánh tay robot Cyber Knife – Accuray cho đến xạ phẫu bằng máy gia tốc thẳng (Linac) dùng trong xạ trị. Phương pháp xạ phẫu có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật khác nhau như 3D – CRT (Three – Dimensional Conformal Radiation Therapy), IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) hoặc DCAT (Dynamic Conformal Arc Therapy) [1].

Tháng 6/2021, khoa Xạ trị – Bệnh viện E được thành lập và được trang bị máy gia tốc xạ trị Infinity của hãng Elekta và phần mềm



lập kế hoạch Monaco v5.51.10. Đây là một trong những hệ thống máy gia tốc xạ trị – xạ phẫu hiện đại ở Việt Nam. Tháng 10/2021, khoa Xạ trị bắt đầu triển khai xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT cho bệnh nhân u não đầu tiên. Báo cáo này được thực hiện để trình bày quy trình chuẩn bị, lập kế hoạch điều trị, đánh giá một kế hoạch trước khi điều trị bệnh nhân xạ phẫu não bằng kỹ thuật DCAT.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

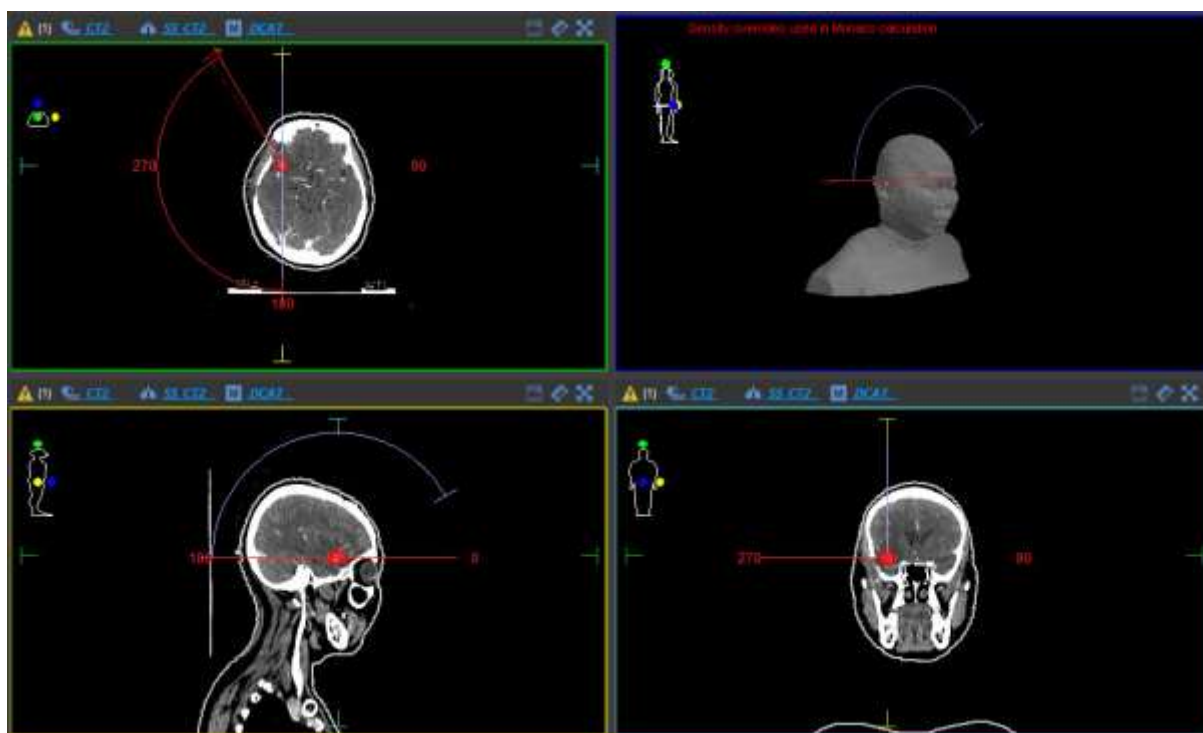
### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong báo cáo này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu dựa trên một bệnh nhân u não đã được điều trị bằng phương pháp xạ phẫu tại khoa Xạ trị – Bệnh viện E từ tháng 10/2021. Bệnh nhân được cố định bằng bộ cố định

vùng đầu – cổ HeadSTEP, gối A, sử dụng mặt nạ 5 điểm đầu – cổ – vai, chụp CT mô phỏng bằng máy CT 20 dãy Somatom Confidence của hãng Siemens với độ dày mỗi lát cắt 1mm (hình 1). Hình ảnh CT vừa chụp được fusion với ảnh chụp cộng hưởng từ (MRI) để xác định chính xác thể tích điều trị cũng như các cơ quan nguy cấp. Thể tích khối u là 2,09 cm<sup>3</sup>. Kế hoạch sử dụng sử dụng kỹ thuật DCAT với hai nửa cung chiếu không đồng phẳng ở góc bàn 0° và 90°: CW 30° – 180° (hình 2), sử dụng chùm photon năng lượng 6 MV với suất liều phát tối đa 600 MU/phút. Liều chi định 25 Gy với 5 phân liều. Trong phần lập kế hoạch điều trị, chọn Grid Spacing: 2 mm và 0,5% Per Calculation.



**Hình 1. Chụp CT mô phỏng bệnh nhân xạ phẫu não trên máy CT Somatom Confidence**



**Hình 2. Cung chiếu của kế hoạch điều trị**

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Để đánh giá chất lượng của kế hoạch điều trị, chúng tôi sử dụng các chỉ số đánh giá về liều bao gồm: độ bao phủ Q (Quality of coverage) [2], chỉ số độ trùng khớp CI (Conformity Index) [3][4], chỉ số độ đồng

nhất HI (Homogeneity Index) [5], chỉ số về độ suy giảm liều GI (Gradient Index) [6] và các chỉ số vật lý là số MU (Monitor Unit), thời gian phát tia BOT (Beam on time). Công thức các chỉ số đánh giá được trình bày ở bảng 1 bên dưới.

**Bảng 1. Công thức của các chỉ số đánh giá kế hoạch**

| Chỉ số | Công thức                                                         | Giá trị lý tưởng    | Tài liệu tham khảo |
|--------|-------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Q      | $\frac{D_{min}}{DP}$                                              | Q = 1               | RTOG – 1993 [2]    |
| CI     | $CI_{ICRU-62} = \frac{TV}{PTV}$                                   | CI = 1              | ICRU – 62 [3]      |
|        | $CI_{Paddick} = \frac{PTV_{100} \times PTV_{100}}{PTV \times TV}$ | CI = 1              | Paddick [4]        |
| HI     | $HI = \frac{DP}{D_{max}}$                                         | $0,6 \leq HI < 0,9$ | Wu – Qiuheng [5]   |
| GI     | $GI = \frac{V_{50}}{PTV}$                                         | $3 \leq GI \leq 5$  | Paddick [6]        |

\* Trong đó: Dmax: liều lớn nhất, Dmin: liều bé nhất, DP: liều chỉ định, PTV: thể tích lập kế hoạch điều trị, PTV<sub>100</sub>: thể tích PTV nhận 100% liều chỉ định, TV: thể tích nhận

liều chỉ định, V<sub>50</sub>: thể tích nhận 50% liều chỉ định.

Dựa vào giản đồ liều thể tích DVH (Dose Volume Histogram), chúng tôi đánh giá giá

trị liều dung nạp tại các cơ quan nguy cấp. Các giới hạn liều cho từng cơ quan nguy cấp được đánh giá dựa trên các báo cáo được xuất bản bởi Tổ chức nhóm xạ trị ung thư (The Radiation Therapy Oncology Group) và Hiệp hội các nhà vật lý y học Hoa Kỳ (American Association of Physicists in Medicine).

Kiểm chuẩn chất lượng kế hoạch trước điều trị (Plan Specific Quality Assurance) được thực hiện trên thiết bị MatriXX Evolution của hãng IBA và chỉ số gamma

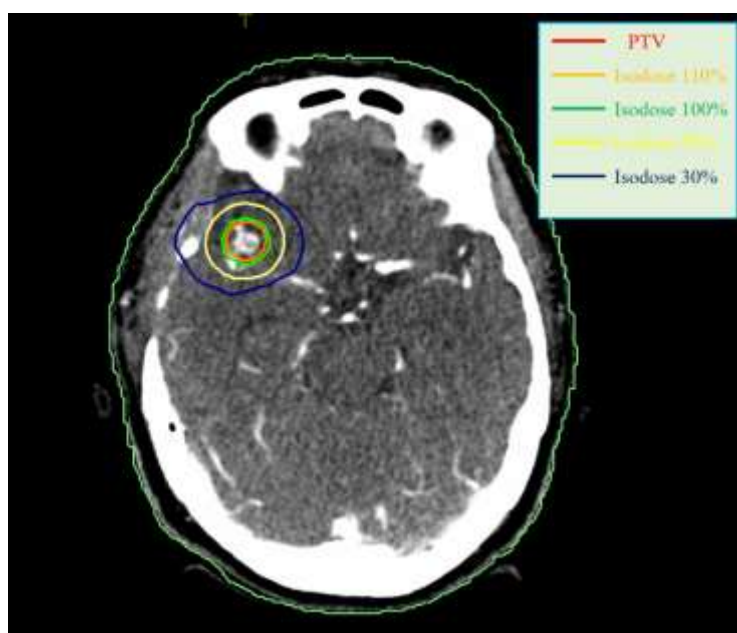
index được sử dụng để phân tích phân bố liều giữa tính toán trên phần mềm lập kế hoạch và đo đạc thực tế.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Giá trị các chỉ số về độ bao phủ Q, chỉ số độ đồng nhất HI, chỉ số độ trùng khớp CI, chỉ số độ suy giảm liều GI, số MU, thời gian phát tia và liều dung nạp vào các cơ quan nguy cấp của kế hoạch được thể hiện trong bảng 2, 3, 4.

**Bảng 2. Giá trị số MU và thời gian phát tia**

| STT | Chỉ số                    | Công thức                  | Giá trị |
|-----|---------------------------|----------------------------|---------|
| 1   | MU                        | MU                         | 894,98  |
| 2   | Thời gian phát tia (phút) | $\frac{\text{Số MU}}{600}$ | 1,49    |



**Hình 3. Phân bố liều của kế hoạch điều trị**

Bảng 2, 3 trình bày giá trị các chỉ số đánh giá về liều và các đặc trưng vật lý của kế hoạch điều trị. Ta thấy rằng, tất cả các chỉ số đánh giá kế hoạch đều đạt trong ngưỡng giá trị cho phép. Chỉ số CI theo tiêu chuẩn

ICRU-62 = 1,034. Tuy nhiên, nhược điểm của chỉ số  $CI_{ICRU-62}$  là sai khác về không gian của hai vùng thể tích nhận liều chỉ định và thể tích điều trị. Trong một số trường hợp, giá trị  $CI_{ICRU-62}$  bằng 1 có nghĩa là thể tích

nhận liệu chỉ định bằng thể tích điều trị nhưng vấn đề là hai thể tích này lại nằm sai khác về vị trí hoặc phân bố hình dạng khác nhau trong không gian. Để khắc phục hạn chế trên thì chỉ số  $CI_{\text{Paddick}}$  được đưa ra để đánh giá độ trùng khớp của kế hoạch, với giá trị  $CI_{\text{Paddick}} = 0,875$ . Giá trị này thì tốt hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Daichi Torizuka cùng cộng sự năm 2021 [7]. Chỉ số độ đồng nhất liều HI bằng 0,797 nằm trong khoảng giá trị từ 0,6 đến 0,9. Giá trị này tương đồng

với các nghiên cứu của tác giả Mamballikalam G cùng cộng sự năm 2020 [1]. Tương tự đối với chỉ số độ suy giảm liều GI bằng 4,02 nằm giữa khoảng 3 đến 5. Đối với các thể tích điều trị bé (dưới  $1\text{cm}^3$ ) thì chỉ số GI có thể chấp nhận lên đến 6 hoặc 7 [1]. Với suất liều 600MU/phút, thời gian phát tia cả kết hoạch chỉ gần 1,5 phút. Thời gian điều trị ngắn vừa nâng cao chất lượng điều trị, vừa tạo cảm giác thoải mái cho người bệnh.

**Bảng 3. Giá trị các chỉ số đánh giá về liều kế hoạch điều trị**

| STT | Chỉ số | Công thức                                                          | Giá trị |
|-----|--------|--------------------------------------------------------------------|---------|
| 1   | Q      | $\frac{D_{\text{min}}}{DP}$                                        | 0,931   |
| 2   | CI     | $CI_{\text{ICRU} - 62} = \frac{TV}{PTV}$                           | 1,034   |
|     |        | $CI_{\text{Paddick}} = \frac{PTV100 \times PTV100}{PTV \times TV}$ | 0,875   |
| 3   | HI     | $HI = \frac{D_{\text{max}}}{DP}$                                   | 0,797   |
| 4   | GI     | $GI = \frac{V50}{PTV}$                                             | 4,025   |

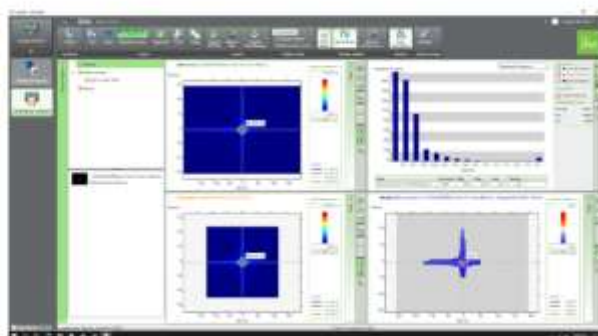
**Bảng 4. Giá trị liều dung nạp vào các cơ quan nguy cấp**

| STT | Cơ quan nguy cấp       | Tiêu chí đánh giá                 | Giá trị liều dung nạp (Gy) |
|-----|------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| 1   | Thùy tinh thể trái     | $D_{\text{max}} \leq 10\text{Gy}$ | 1,570                      |
| 2   | Thùy tinh thể phải     | $D_{\text{max}} \leq 10\text{Gy}$ | 0,114                      |
| 3   | Giao thoa thị          | $D_{\text{max}} \leq 25\text{Gy}$ | 3,571                      |
| 4   | Thân não               | $D_{\text{max}} \leq 31\text{Gy}$ | 3,230                      |
| 5   | Dây thần kinh thị trái | $D_{\text{max}} \leq 25\text{Gy}$ | 1,189                      |
| 6   | Dây thần kinh thị phải | $D_{\text{max}} \leq 25\text{Gy}$ | 4,279                      |
| 7   | Nhãn cầu trái          | $D_{\text{max}} \leq 25\text{Gy}$ | 1,332                      |
| 8   | Nhãn cầu phải          | $D_{\text{max}} \leq 25\text{Gy}$ | 3,356                      |

Bảng 4 trình bày giá trị liều dung nạp vào các cơ quan nguy cấp của kế hoạch. Ta thấy rằng, tất cả các cơ quan nguy cấp đều nhận liều rất thấp so với giá trị ngưỡng cho phép. Nguyên nhân là do khi thiết kế trường chiếu dạng không đồng phẳng có ý nghĩa rất lớn trong việc giảm liều nhanh và tránh ảnh hưởng liều tới cơ quan nguy cấp tốt hơn.



a. Thiết lập hệ đo



b. Kết quả QA kế hoạch điều trị

**Hình 4. Thiết lập hệ đo và kết quả QA kế hoạch với thiết bị MatriXX Evolution**

Bệnh nhân được chụp ảnh CBCT (Cone Beam Computed Tomography) hằng ngày trước khi điều trị (hình 5). Ảnh vừa chụp sẽ đánh giá với ảnh tham chiếu khi chụp CT mô phỏng. Sai số giữa các lần đặt bệnh nhân được thể hiện trong bảng 5 bên dưới.



Setup bệnh nhân

Chụp ảnh CBCT

Điều trị

**Hình 5. Quá trình đặt bệnh và xạ trị bệnh nhân trên máy gia tốc Infinity****Bảng 5. Sai số khi setup bệnh nhân hằng ngày**

|   |             |            |            |     |     |     |     |     |     |
|---|-------------|------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| A | PRO: Brain1 | 10/26/2021 | 12:00:00AM | Inf | 1.8 | Rht | 3.7 | Ant | 3.3 |
| A | 3D: Site    | 10/27/2021 | 10:38:03AM | Sup | 0.2 | Lft | 0.0 | Pos | 0.3 |
| A | 3D: Site    | 10/28/2021 | 11:21:13AM | Sup | 0.2 | Lft | 0.0 | Pos | 0.1 |
| A | 3D: Site    | 10/29/2021 | 11:09:43AM | Inf | 0.1 | Rht | 0.1 | Pos | 0.1 |
| A | 3D: Site    | 11/1/2021  | 11:14:40AM | Sup | 0.1 | Lft | 0.0 | Ant | 0.1 |
| A | 3D: Site    | 11/2/2021  | 11:35:29AM | Sup | 0.1 | Lft | 0.1 | Pos | 0.1 |

Dựa vào bảng 5 ta thấy, ở buổi đầu tiên, bệnh nhân sẽ được dịch từ tâm CT mô phỏng sang tâm điều trị theo tọa độ (x, y, z) dựa trên phần mềm lập kế hoạch. Sau đó bệnh nhân sẽ được chụp ảnh CBCT để hiệu chỉnh vị trí, tham chiếu với ảnh chụp CT mô phỏng. Do tọa độ dịch ban đầu dựa trên phần mềm tính toán nên sau khi chụp ảnh CBCT, sai số dịch chuyển ở các chiều sẽ cao hơn (chiều y dịch vào 2mm, chiều z dịch xuống

3mm). Sau buổi thứ nhất thì bệnh nhân sẽ được đánh dấu lại vị trí tâm xạ trị. Từ buổi thứ 2, bệnh nhân sẽ được đặt theo tâm xạ trị của buổi thứ nhất và tiến hành chụp CBCT. Dựa vào bảng trên ta có thể thấy rằng độ lệch của tâm xạ trị rất nhỏ (chỉ 1mm), gần như không thay đổi. Trong khi giới hạn sai số cho phép của kỹ thuật này là 2mm [1]. Điều này có được là do công tác giải thích, tư vấn cho bệnh nhân để phối hợp trong quá trình điều



trị, qua đó góp phần nâng cao kết quả điều trị cho bệnh nhân.

#### IV. BÀN LUẬN

Ngày nay, xu hướng xạ trị giảm phân liều (Hypofraction) đang được ứng dụng rộng rãi trên thế giới. Ngoài ra, phương pháp xạ trị với suất liều cực lớn như liệu pháp xạ trị FLASH cũng đang được nghiên cứu nhằm giảm sự khó chịu cho bệnh nhân trong quá trình phải xạ trị lâu dài như trước đây. Đối với phương pháp xạ phẫu sử dụng kỹ thuật IMRT, VMAT có ưu điểm là không yêu cầu về hình dạng của khối u. Nguyên lý của hai kỹ thuật này là các lá MLC điều biến vào bên trong thể tích điều trị. Do đó, đường đồng liều sẽ điều biến theo hình dạng của khối u tốt hơn. Hạn chế của các kỹ thuật IMRT, VMAT là thể tích khối u không thể quá nhỏ cũng như do phải điều biến nhiều nên số MU phát ra sẽ lớn hơn nhiều so với các kỹ thuật khác. Chiều dày vật lý mỗi lá MLC của đầu máy Agility tại isocenter là 0,5cm nên khả năng điều biến nhỏ nhất trong một segment  $0,5 \times 0,5 \text{ cm}^2$ . Nếu sử dụng kỹ thuật IMRT, VMAT trong trường hợp thể tích khối u quá nhỏ sẽ rất khó để tính toán. Để khắc phục hạn chế này thì kỹ thuật DCAT được sử dụng. Nguyên lý hoạt động của kỹ thuật DCAT là các lá MLC điều biến xung quanh thể tích điều trị mà không điều biến vào bên trong. Do đó, kỹ thuật này thích hợp cho các khối u nhỏ, hình dáng tương đối tròn đều. Ở kế hoạch điều trị này, thể tích PTV là  $2,09 \text{ cm}^3$ , thể tích rất nhỏ, có hình dáng tương đối tròn đều. Khi chụp CT mô phỏng cho bệnh nhân xạ phẫu, chỉ định độ dày của mỗi lát cắt CT tối đa 1mm. Vì khối u càng nhỏ thì chúng ta càng phải giảm độ dày lát cắt xuống để xác định chính xác thể tích điều trị. Trong khi với các ca xạ trị thông thường, chúng tôi

áp dụng protocol chiều dày mỗi lát cắt là 2,5mm.

Trên phần mềm tính liều Monaco, các kỹ thuật điều biến liều thông thường (IMRT, VMAT) khi tính toán sẽ chọn mặc định Grid Spacing: 3mm và 1% Per Calculation. Đối với phương pháp xạ phẫu, liều xạ trị trên mỗi phân liều lớn nên cần độ chính xác rất cao, nên khi tính toán nên giảm lưới tính toán (Grid Spacing) xuống 2mm và 0,5% Per Calculation. Tuy nhiên, điều này sẽ làm thời gian tính toán liều cho một ca xạ phẫu ít nhất gấp 3 lần so với một ca xạ trị thông thường.

Một khó khăn nữa trong quá trình lập kế hoạch là phần kiểm chuẩn kế hoạch điều trị. Tại khoa Xạ Trị, chúng tôi sử dụng thiết bị MatriXX Evolution có độ phân giải 7,62mm tại isocenter (hình 4). Trong khi tính toán trên phần mềm monaco theo lưới tính toán grid spacing là 2mm. Khi đánh giá, so sánh giữa tính toán và đo đạc sẽ khó đạt kết quả tối ưu. Theo khuyến cáo, chỉ số gamma index sử dụng để đánh giá trong phương pháp xạ phẫu là 2%/2mm (2% về liều và 2mm về khoảng cách) [8]. Kết quả đánh giá chỉ đạt 85,3%. Điều này do hạn chế của thiết bị QA về độ phân giải trong việc đánh giá. Khi chúng tôi sử dụng chỉ số gamma index với sai số 3%/3mm thì kết quả QA đạt 97,6%. Do đó, để có kết quả QA chính xác thì cần sử dụng các thiết bị QA cho xạ phẫu chuyên dụng, có độ phân giải cao để đánh giá.

Ngoài ra, công đoạn cố định bệnh nhân cũng rất quan trọng. Trong thời gian tới, chúng tôi sẽ triển khai các phương pháp cố định bệnh nhân mới như cố định bằng Fraxion dùng trong xạ phẫu não (Stereotactic RadioSurgery – SRS) hoặc cố định bằng BodyFix dùng trong xạ phẫu định vị thân

(Stereotactic Body Radiation Therapy – SBRT).

Trong thời gian tới, nhóm sẽ tiếp tục nghiên cứu về sự khác nhau giữa xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT và VMAT đối với các thể tích khối u nhỏ. Cũng như là so sánh các kế hoạch điều trị khi sử dụng hai đặc tính chùm tia hiện có trên máy gia tốc Infinity là 6 MV-FF (Flattening Filter) và 6 MV-FFF (Flattening Filter Free).

## V. KẾT LUẬN

Xạ phẫu là phương pháp hiệu quả, là xu hướng của xạ trị trong tương lai gần. Xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT có lợi thế trong các khối u có kích thước nhỏ đến rất nhỏ với hình dáng tương đối tròn đều.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **G. Mamballikalam, S. Senthilkumar, R. C. Jaon Bos, P. M. Ahamed Basith, and P. M. Jayadevan**, “Stereotactic radiotherapy for small and very small tumours ( $\leq 1$  to  $\leq 3$  cc): Evaluation of the influence of volumetric-modulated arc therapy in comparison to dynamic conformal arc therapy and 3D conformal radiotherapy as a function of flattened and unflattened beam models,” *J. Radiother. Pract.*, vol. 20, no. 1, 2021, doi: 10.1017/S146039691900102X.
2. **D. R. M. L. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A**, “Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines,” vol. 27, pp. 1231–1239, 1993.
3. **D. Zentralbibliothek**, “ICRU Report 62,” International Commission on Radiation Units and Measurements,” vol. 21, no. 2, pp. 877–1012, 1994.
4. **I. Paddick**, “A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note,” *J. Neurosurg.*, vol. 93, no. SUPPL. 3, pp. 219–222, 2000, doi: 10.3171/jns.2000.93.supplement\_3.0219.
5. **M. R. Wu Q**, Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system. 2000.
6. **I. Paddick**, “A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index,” *J. Neurosurg.*, vol. 105, pp. 194–201, 2006.
7. **D. Torizuka, M. Uto, K. Takehana, and T. Mizowaki**, “Dosimetric comparison among dynamic conformal arc therapy, coplanar and non-coplanar volumetric modulated arc therapy for single brain metastasis,” *J. Radiat. Res.*, pp. 1–6, 2021, doi: 10.1093/jrr/rrab092.
8. **S. H. Benedict et al.**, “Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101,” *Med. Phys.*, vol. 37, no. 8, pp. 4078–4101, 2010, doi: 10.1118/1.3438081.

## CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ IOD PHÓNG XẠ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA SAU PHẪU THUẬT CẮT TOÀN BỘ TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Lê Thanh Hải<sup>1</sup>, Hà Quốc Long<sup>1</sup>, Hà Thị Huyền Trang<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị Iod phóng xạ ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 201 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, có chỉ định điều trị <sup>131</sup>I sau phẫu thuật tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 1/2020 đến 10/2022

**Kết quả:** Trong 201 bệnh nhân UTTG biệt hóa tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân nữ gấp 5.1 lần so với nam giới. Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $41.8 \pm 12.2$ . 76.1% bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình, 17.4% có nguy cơ tái phát cao, 6.5% có nguy cơ tái phát thấp. Phần lớn bệnh nhân nhận liều từ 75-125 mCi (83%) với thời gian từ lúc phẫu thuật đến khi điều trị <sup>131</sup>I dưới 3 tháng (76.1%). Tỷ lệ điều trị thành công là 64.2%, trong đó tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn, không xác định, không hoàn toàn về sinh hóa, không hoàn toàn về cấu trúc lần lượt tương ứng

41.8%, 24.9%, 19.4% và 13.9%. Có mối liên hệ giữa nồng độ Tg, AntiTg, liều điều trị <sup>131</sup>I nhóm nguy cơ tái phát trung bình và cao với kết quả sau điều trị <sup>131</sup>I lần đầu. Chưa thấy mối liên hệ giữa các yếu tố: liều điều trị (ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp), tổn thương đa nhân tuyến giáp, u xâm lấn ra ngoài tuyến giáp, phẫu thuật di căn hạch, thời gian từ lúc phẫu thuật đến điều trị <sup>131</sup>I đến kết quả điều trị <sup>131</sup>I.

**Kết luận:** Tỷ lệ điều trị thành công sau điều trị I-131 lần đầu là 64.2%. Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sau điều trị <sup>131</sup>I lần đầu là: nồng độ Tg, AntiTg, liều điều trị <sup>131</sup>I nhóm nguy cơ tái phát trung bình và cao.

**Từ khóa:** Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, liệu pháp điều trị Iod phóng xạ, <sup>131</sup>I

### SUMMARY

#### THE FACTORS AFFECTING THE RESULTS OF RADIOIODINE TREATMENT IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER AFTER TOTAL THYROIDECTOMY AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** To evaluate the treatment results and the factors affecting the results of radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy at Da Nang Oncology Hospital.

**Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive research on 201 patients with thyroid cancer undergoing total thyroidectomy,

<sup>1</sup>Khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Hà Quốc Long

SĐT: 0378609209

Email: hquoclong@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 18/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



indications for  $^{131}\text{I}$  treatment at Da Nang Oncology Hospital from January 2020 to October 2022.

**Results:** Among 201 differentiated thyroid cancer patients enrolled in the research, 5.1 times more females than men. The average age of the patients was  $41.8 \pm 12.2$ . 76.1% of patients had a intermediate risk of disease recurrence, 17.4% had a high-risk, and 6.5% had a low risk. The majority of patients received doses of 75-125 mCi (83%) in less than 03 months from surgery to  $^{131}\text{I}$  treatment (76.1%). The treatment success rate was 64.2%, in which the rate of complete, indeterminate, biochemical incomplete, and structurally incomplete treatment response was 41.8%, 24.9%, 19.4%, and 13.9%. There was a relationship between the Tg, anti-Tg levels, the  $^{131}\text{I}$  treatment dose in the intermediate and high risk of disease recurrence group, and the results after the first  $^{131}\text{I}$  treatment. There was no significant correlation between other factors: treatment dose (in the group of patients with low risk of disease recurrence), multifocality, extrathyroidal extension, lymph node dissection, time from surgery to  $^{131}\text{I}$  treatment to  $^{131}\text{I}$  treatment results.

**Conclusion:** The success rate after the first  $^{131}\text{I}$  treatment is 64.2%. The factors affecting the outcome after the first  $^{131}\text{I}$  treatment are Tg levels, AntiTg levels, and  $^{131}\text{I}$  treatment doses for the intermediate and high risk of disease recurrence group.

**Keywords:** Differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy,  $^{131}\text{I}$

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất của hệ nội tiết, chiếm khoảng 3% trong tổng số ca ung thư mắc mới hàng năm. Bệnh thường gặp ở nữ hơn nam (nữ:nam là 3:1). Trong những năm gần

đây, tỷ lệ ung thư tuyến giáp ngày càng tăng cao, đặc biệt ở phụ nữ [7].

Dựa vào kết quả mô bệnh học, UTTG được chia thành hai thể: thể biệt hóa (thể nhú, thể nang, thể hỗn hợp nhú-nang) chiếm khoảng 90% và thể không biệt hóa khoảng 10%. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa thường tiến triển chậm, tiên lượng tốt [7].

Điều trị UTTG thể biệt hóa hiện nay là phương pháp điều trị kết hợp đa mô thức: phẫu thuật, Iod phóng xạ và hormone liệu pháp. Bệnh nhân sau khi được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp sẽ được đánh giá các yếu tố nguy cơ để xem xét điều trị Iod phóng xạ. Dựa vào những nguy cơ khác nhau mà bệnh nhân sẽ được điều trị Iod phóng xạ với liều khác nhau nhằm hai mục đích: điều trị những mô giáp cũng như những tổn thương vì thể còn lại sau phẫu thuật để làm giảm nguy cơ tái phát hoặc để điều trị những tổn thương di căn (hạch vùng, tổn thương di căn xa) [7].

Việc điều trị Iod phóng xạ thành công, đặc biệt là ngay trong lần điều trị đầu tiên giúp tăng chất lượng sống cũng như làm giảm chi phí điều trị. Việc nắm rõ các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến điều trị, tiên lượng của mỗi bệnh nhân giúp các nhà lâm sàng đưa ra chiến lược điều trị và theo dõi phù hợp nhằm tối ưu hóa liều điều trị và tăng tỉ lệ thành công. Ngoài các yếu tố nguy cơ đã được báo cáo theo y văn, gần đây có thêm nhiều yếu tố nguy cơ và phân tầng nguy cơ được đưa ra nghiên cứu như tình trạng di căn hạch là yếu tố tiên lượng xấu tuy nhiên một số nghiên cứu không cho thấy điều đó, hay việc điều trị Iod phóng xạ ở bệnh nhân có đa tổn thương vì ung thư: có sự khác nhau giữa các trung tâm và chưa đồng thuận lẫn nhau... Đặc biệt trong giai đoạn đại dịch COVID-19 bùng phát làm ảnh hưởng đến sức khỏe, tâm lý người bệnh và làm kéo dài thời điểm điều

trị Iod phóng xạ sau phẫu thuật, phần nào ảnh hưởng đến kết quả điều trị Iod phóng xạ.

Nhằm tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị Iod phóng xạ ở bệnh nhân UTTG thể biệt hóa tại bệnh viện ung bướu Đà Nẵng trong giai đoạn hiện nay chúng tôi tiến hành nghiên cứu “*Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị Iod phóng xạ ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng*” với các mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị Iod phóng xạ ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.*

2. *Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị Iod phóng xạ ở nhóm bệnh nhân trên.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTTG được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, có chỉ định điều trị  $^{131}\text{I}$  sau phẫu thuật tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ 1/2020 đến 10/2022

**2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp có kết quả giải phẫu bệnh là UTTG thể biệt hóa, không có ung thư nào khác, không có bệnh mạn tính đang được điều trị.

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:** Những bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**2.1.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó: n: Cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu,  $Z_{1-\alpha/2}$ : Hệ số tin cậy, với mức xác suất 95% ( $\alpha=0.05$ )  $\rightarrow Z= 1.96$ , p: tỉ lệ UTTG biệt hóa điều trị với  $^{131}\text{I}$  thành công

sau lần điều trị đầu tiên,  $p= 0.329$  theo nghiên cứu của Claimon A (2017) [2], d: Độ chính xác tuyệt đối mong muốn, tại nghiên cứu này chọn  $d= 0.07$ . Từ công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là 173.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Chuẩn bị bệnh nhân trước khi điều trị  $^{131}\text{I}$ .

+ Không dùng hormon giáp ít nhất 4 tuần, các thuốc hoặc chế phẩm có Iod ít nhất 2 tuần trước khi điều trị  $^{131}\text{I}$ .

+ Khám lâm sàng toàn thân, tuyến giáp và hạch vùng cổ, làm các xét nghiệm TSH, Tg, AntiTg, FT4, sinh hóa, huyết học, nước tiểu, Xquang phổi, siêu âm cổ và bụng trước điều trị. Xét nghiệm HCG để loại trừ mang thai đối với bệnh nhân nữ.

+ Đánh các yếu tố nguy cơ tái phát theo hội tuyến giáp Hoa Kỳ.

**2.2.2. Liều điều trị  $^{131}\text{I}$ :** Liều diệt giáp: 30 - 100 mCi, liều điều trị bổ trợ: 75 - 150 mCi, liều điều trị còn tồn thương đại thể và di căn: 100 - 200 mCi.

**2.2.3. Theo dõi sau điều trị:** Sau 6 tháng điều trị bệnh nhân được làm các xét nghiệm: sinh hóa, huyết học, siêu âm cổ, bụng Xquang phổi, Tg, AntiTg, TSH, FT4, xạ hình toàn thân với  $^{131}\text{I}$ .

**2.2.4. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn của Hội tuyến giáp Hoa Kỳ (2015)**

+ *Đáp ứng hoàn toàn:* Tg < 0.2 ng/mL hoặc Tg kích thích < 1 ng/mL, không phát hiện AntiTg, xạ hình âm tính.

+ *Đáp ứng không hoàn toàn về mặt sinh hóa:* Tg  $\geq 1$  ng/mL hoặc Tg kích thích  $\geq 10$  ng/mL hoặc AntiTg tăng cao và xạ hình âm tính.

+ *Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc:* có bằng chứng của bệnh về mặt cấu trúc hoặc chức năng bất kể Tg hay AntiTg.

+ *Đáp ứng không xác định:* Có tổn thương không đặc hiệu trên hình ảnh học hoặc bất xạ không rõ ràng trên xạ hình hoặc Tg từ 0.2-1 ng/mL hoặc Tg kích thích từ 1-10 ng/mL hoặc AntiTg ổn định hoặc giảm và không phát hiện tổn thương về cấu trúc hay chức năng.

Như vậy điều trị thành công khi: Xạ hình âm tính, Tg kích thích < 10 ng/mL, không tăng AntiTg, không có bằng chứng về tái phát trên các xét nghiệm hình ảnh khác. Điều trị không thành công cần phải điều trị liều thứ 2 khi: Tg kích thích  $\geq$  10 ng/mL, xạ hình toàn thân dương tính, tăng AntiTg.

**2.3. Xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập bằng phiếu nghiên cứu và xử lý bằng phương pháp thống kê y học

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát có 201 bệnh nhân phù hợp được lựa chọn vào trong nghiên cứu

**Bảng 1. Các đặc điểm chung, lâm sàng và cận lâm sàng**

| Đặc điểm nhóm nghiên cứu      |                        | Số lượng (n)    | Tỉ lệ (%) |
|-------------------------------|------------------------|-----------------|-----------|
| Nhóm tuổi                     | < 55 tuổi              | 169             | 84.1      |
|                               | $\geq$ 55 tuổi         | 32              | 15.9      |
|                               | Tuổi trung bình        | 41.8 $\pm$ 12.2 |           |
| Giới                          | Nữ                     | 168             | 83.6      |
|                               | Nam                    | 33              | 16.4      |
| Xạ hình toàn thân             | Tại chỗ                | 200             | 99.5      |
|                               | Di căn hạch cổ         | 15              | 7.5       |
|                               | Di căn xa              | 2               | 1.0       |
| Đặc điểm phẫu thuật           | Đa nhân                | 70              | 34.8      |
|                               | U xâm lấn tối thiểu    | 116             | 57.7      |
|                               | U xâm lấn lan rộng     | 27              | 13.4      |
|                               | Phẫu thuật di căn hạch | 110             | 54.7      |
|                               | Di căn xa              | 0               | 0.0       |
| Các yếu tố nguy cơ            | Nguy cơ thấp           | 13              | 6.5       |
|                               | Nguy cơ trung bình     | 153             | 76.1      |
|                               | Nguy cơ cao            | 35              | 17.4      |
| Xét nghiệm Tg                 | $\geq$ 10 ng/ml        | 71              | 35.3      |
|                               | < 10 ng/ml             | 130             | 64.7      |
| Xét nghiệm Anti Tg            | Âm tính                | 184             | 91.5      |
|                               | Dương tính             | 17              | 8.5       |
| Xạ hình toàn thân             | Tại chỗ                | 200             | 99.5      |
|                               | Di căn hạch cổ         | 15              | 7.5       |
|                               | Di căn xa              | 2               | 1.0       |
| Giai đoạn bệnh sau phẫu thuật | I                      | 172             | 85.6      |
|                               | II                     | 22              | 10.9      |
|                               | III                    | 6               | 3.0       |
|                               | IV                     | 1               | 0.5       |

**Nhận xét:** Nữ giới chiếm 83.6%, nhiều gấp gần 5 lần số lượng bệnh nhân nam giới (16.4%). Độ tuổi trung bình là  $41.8 \pm 12.2$ . Tổn thương ghi nhận trong phẫu thuật hay gặp nhất là u xâm lấn tối thiểu (57.7%). Phân tầng nguy cơ tái phát theo Hội tuyến giáp Hoa Kỳ (2015), nhóm nguy cơ tái phát trung

bình chiếm tỉ lệ cao nhất với 76.1%. Phần lớn bệnh nhân có kết quả Tg < 10 ng/mL (64.7%) và AntiTg âm tính (91.5%). Gần như toàn bộ bệnh nhân đều có hình ảnh xạ hình dương tính tại chỗ 200 bệnh nhân chiếm 99.5%. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn I (85.6%) và giai đoạn II (10.9%)

**Bảng 2. Điều trị  $^{131}\text{I}$  ở bệnh nhân UTTG thể biệt hóa**

| Tiêu chí         |                             | Số lượng | Tỷ lệ % |
|------------------|-----------------------------|----------|---------|
| Liều điều trị    | 50 mCi                      | 17       | 8.5     |
|                  | 75-125 mCi                  | 167      | 83.0    |
|                  | 150 mCi                     | 17       | 8.5     |
| Thời gian        | <3 tháng                    | 153      | 76.1    |
|                  | 3-6 tháng                   | 37       | 18.4    |
|                  | >6 tháng                    | 11       | 5.5     |
| Đáp ứng điều trị | Hoàn toàn                   | 84       | 41.8    |
|                  | Không xác định              | 50       | 24.9    |
|                  | Không hoàn toàn về sinh hóa | 39       | 19.4    |
|                  | Không hoàn toàn về cấu trúc | 28       | 13.9    |
| Kết quả điều trị | Thành công                  | 129      | 64.2    |
|                  | Không thành công            | 72       | 35.8    |

**Nhận xét:** Liều từ 75-125 mCi được sử dụng nhiều nhất (83.0%) với thời gian từ lúc bệnh nhân được phẫu thuật đến khi điều trị Iod phóng xạ ít hơn 3 tháng chiếm tỉ lệ cao nhất (76.1%). Đáp ứng hoàn toàn sau điều trị chiếm tỉ lệ cao nhất (41.8%). Phần lớn bệnh nhân được điều trị thành công sau lần điều trị đầu tiên (64.2%).

**Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị Iod phóng xạ**

| Đặc điểm nhóm nghiên cứu |                 | Thành công  | Không thành công | P     |
|--------------------------|-----------------|-------------|------------------|-------|
| Nhóm tuổi                | < 55 tuổi       | 111         | 58               | 0.308 |
|                          | $\geq 55$ tuổi  | 18          | 14               |       |
| Giới                     | Nữ              | 110         | 58               | 0.378 |
|                          | Nam             | 19          | 14               |       |
| Xét nghiệm Tg            | $\geq 10$ ng/ml | 107 (82.3%) | 23 (17.7%)       | 0.00  |
|                          | < 10 ng/ml      | 22 (31.0%)  | 49 (69.0%)       |       |
| Xét nghiệm Anti Tg       | Âm tính         | 122 (66.3%) | 62 (33.7%)       | 0.039 |
|                          | Dương tính      | 7 (41.2%)   | 10 (58.8%)       |       |
| Thời gian                | <3 tháng        | 97          | 56               | 0.235 |
|                          | 3-6 tháng       | 27          | 10               |       |
|                          | >6 tháng        | 5           | 6                |       |

**Nhận xét:** Không có mối liên hệ giữa nhóm tuổi, giới tính, thời gian từ lúc phẫu thuật tới lúc điều trị I-131 với kết quả điều trị ( $p>0.05$ ). Kết quả Tg, AntiTg và kết quả điều trị có mối quan hệ với nhau ( $p<0.05$ ).

**Bảng 4: Mối quan hệ giữa đặc điểm phẫu thuật và kết quả điều trị**

| Đặc điểm phẫu thuật    |       | Thành công | Không thành công | P     |
|------------------------|-------|------------|------------------|-------|
| Đa nhân                | Không | 84         | 47               | 0.982 |
|                        | Có    | 45         | 25               |       |
| U xâm lấn tối thiểu    | Không | 53         | 32               | 0.644 |
|                        | Có    | 76         | 40               |       |
| U xâm lấn lan rộng     | Không | 112        | 62               | 0.887 |
|                        | Có    | 17         | 10               |       |
| Phẫu thuật di căn hạch | Không | 61         | 30               | 0.443 |
|                        | Có    | 68         | 42               |       |

**Nhận xét:** Không có mối liên hệ giữa các tổn thương ghi nhận trong phẫu thuật với kết quả điều trị.

**Bảng 5: Mối quan hệ giữa liều điều trị và kết quả điều trị**

| Nguy cơ tái phát   | Liều điều trị | Thành công | Không thành công | P     |
|--------------------|---------------|------------|------------------|-------|
| Nguy cơ thấp       | 50 mCi        | 8          | 1                | 0.052 |
|                    | 75-125 mCi    | 1          | 2                |       |
|                    | 150 mCi       | 0          | 0                |       |
| Nguy cơ trung bình | 50 mCi        | 7          | 0                | 0.016 |
|                    | 75-125 mCi    | 95         | 49               |       |
|                    | 150 mCi       | 0          | 2                |       |
| Nguy cơ cao        | 50 mCi        | 1          | 0                | 0.003 |
|                    | 75-125 mCi    | 14         | 6                |       |
|                    | 150 mCi       | 3          | 12               |       |

**Nhận xét:** Có mối liên quan giữa liều điều trị và kết quả điều trị ở nhóm nguy cơ tái phát trung bình và nguy cơ tái phát cao ( $p<0.05$ ). Tuy nhiên ở nhóm nguy cơ tái phát thấp, liều điều trị và kết quả không có mối liên quan với nhau ( $p>0.05$ )

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Tỷ lệ thành công sau trị $^{131}\text{I}$ lần đầu.

Tỷ lệ điều trị  $^{131}\text{I}$  thành công ở bệnh nhân UTTG thể biệt hóa sau phẫu thuật khác nhau theo các nghiên cứu do có sự khác nhau về tiêu chuẩn điều trị thành công. Trong nghiên

cứ của chúng tôi tỷ lệ điều trị thành công sau điều trị  $^{131}\text{I}$  lần đầu tiên là 64.2% với định nghĩa là Tg kích thích nhỏ hơn 10 ng/mL, không tăng AntiTg và kết quả xạ hình toàn thân âm tính. Một số nghiên cứu trước đây sử dụng tiêu chuẩn điều trị thành công với mức Tg kích thích thấp hơn, tuy nhiên những nghiên cứu gần đây theo dõi các trường hợp Tg kích thích từ 1-10 ng/mL và không có bằng chứng về bệnh cấu trúc cho thấy Tg sẽ giảm dần theo thời gian mà không cần điều trị cụ thể [3].

Việc điều trị thành công sau lần điều trị đầu tiên rất quan trọng, theo Verburg (2005)

bệnh nhân được điều trị thành công bằng  $^{131}\text{I}$  sau 6 đến 12 tháng có tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân có đáp ứng kém: tỷ lệ sống

còn không bệnh là 87% so với 49% sau 10 năm; ngoài ra, tỷ lệ sống sót liên quan đến UTTG là 93% so với 78% [10].

**Bảng 6: Tỷ lệ điều trị  $^{131}\text{I}$  thành công của các nghiên cứu**

| Nghiên cứu      | Năm  | Cỡ mẫu | Thành công | Định nghĩa thành công                  |
|-----------------|------|--------|------------|----------------------------------------|
| Sengoz et al    | 2012 | 155    | 74.3%      | WBS: âm tính                           |
| Kendler et al   | 2012 | 96     | 51%        | Tg<2, WBS: âm tính                     |
| Fatima et al    | 2014 | 64     | 58%        | Tg<2, WBS: âm tính                     |
| Ha S et al      | 2015 | 176    | 68.8%      | Tg<1, WBS: âm tính                     |
| Claimon A et al | 2017 | 142    | 32.9%      | Tg<10, WBS: âm tính                    |
| Chen Wang et al | 2018 | 407    | 65.9%      | Tg<2, WBS: âm tính                     |
| Của chúng tôi   | 2022 | 201    | 64.2%      | Tg<10, WBS: âm tính, AntiTg không tăng |

Các nghiên cứu trước đây định nghĩa thành công với mức Tg<2 ng/mL, tuy nhiên phân loại nguy cơ tái phát các tác giả sử dụng là ATA 2009 và điều trị liều cao 100 mCi cho các trường hợp bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thấp (liều cao hơn so với khuyến cáo hiện nay). Tác giả Claimon A (2017) sử dụng bảng phân loại nguy cơ tái phát và định nghĩa điều trị thành công tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng có sự khác nhau về kết quả điều trị 32.9% so với 64.2%. Điều này là do tỷ lệ bệnh nhân có di căn xa (phổi, xương) trong nghiên cứu của tác giả là 6.5% (của chúng tôi là 0.9%), các trường hợp này đều không thể điều trị thành công sau liều điều trị đầu tiên [2].

## 4.2. Yếu tố có ảnh hưởng đến kết quả điều trị $^{131}\text{I}$ .

### 4.2.1. Tg trước điều trị $^{131}\text{I}$ và AntiTg

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có mối liên quan giữa nồng độ Tg trước điều trị  $^{131}\text{I}$  và kết quả điều trị. Với Tg < 10 ng/mL, tỷ lệ điều trị thành công 82.3%, Tg từ 10 ng/mL trở lên kết quả điều trị thành công giảm xuống 31.0%, có ý nghĩa thống kê. Tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, Rosario và cộng sự đã cho thấy những bệnh nhân có Tg kích thích trước điều trị <1 ng/mL thì tỷ lệ

điều trị thành công 95% và nếu Tg từ 1 đến 10 ng/mL, tỷ lệ này giảm xuống còn 71.8% và ở những bệnh nhân có Tg > 10 ng/mL, tỷ lệ điều trị thành công còn là 52,6%. Các nghiên cứu của Claimon A (2017), Chen Wang (2018) cũng cho kết luận là giá trị Tg có ảnh hưởng đến kết quả điều trị  $^{131}\text{I}$ .

Đối với kết quả AntiTg, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên hệ giữa AntiTg và kết quả điều trị. Trong đó, với AntiTg âm tính tỷ lệ thành công 66.3%, dương tính tỷ lệ thành công 41.2%. Nghiên cứu của Nguyễn Thành Lam (2018) cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, AntiTg âm tính tỷ lệ thành công là 65.3%, AntiTg dương tính tỷ lệ thành công là 22.3%, có ý nghĩa thống kê [8]. Tuy nhiên, chưa có sự thống nhất về cách xác định một xét nghiệm AntiTg dương tính ở bệnh nhân UTTG thể biệt hóa nên ngưỡng chọn AntiTg khác nhau trong từng nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn của Verburg (2013): AntiTg dương tính là khi giá trị AntiTg lớn hơn giới hạn trên giá trị bình thường của xét nghiệm AntiTg. Giới hạn giá trị phép đo AntiTg trong nghiên cứu của chúng tôi là 140 U/mL. Cũng theo Verburg và cộng sự, giá trị tuyệt đối của

AntiTg không quan trọng bằng xu hướng của AntiTg.

#### 4.2.2. *Liều điều trị*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình và nguy cơ tái phát cao ghi nhận có mối liên quan giữa liều điều trị và kết quả điều trị  $^{131}\text{I}$ . Các nhóm này có liều điều trị từ 75 đến 150 mCi. Sử dụng liều cao mang lại hiệu quả điều trị cao hơn, tuy nhiên tác dụng phụ sau điều trị nhiều hơn. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Chen Wang (2018) cũng cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa liều điều trị và kết quả điều trị  $^{131}\text{I}$  [11]. Tuy nhiên tác giả sử dụng phân nhóm nguy cơ tái phát theo hướng dẫn của hội tuyến giáp Hoa Kỳ 2009 và liều cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Các tác giả trước đây chưa có sự thống nhất về sử dụng liều thấp hay liều cao đối với các trường hợp bệnh nhân UTTG thể biệt hóa, đặc biệt là những bệnh nhân nguy cơ tái phát trung bình hoặc nguy cơ tái phát cao.

Ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy có mối liên quan giữa liều điều trị và kết quả điều trị ( $p = 0.052$ ). Nguyên nhân có thể do mẫu nghiên cứu ở nhóm này của chúng tôi thấp (12 bệnh nhân). Tuy nhiên khi phân tích thì trong 9 bệnh nhân được điều trị liều 50 mCi có đến 8 bệnh nhân được điều trị thành công. Có 3 trường hợp được sử dụng liều từ 75-125 mCi, các trường hợp này đều có nồng độ Tg cao. Trong đó có 1 trường hợp được điều trị thành công, 2 trường hợp còn lại có kết quả chụp xạ hình sau 6 tháng điều trị âm tính. Tuy nhiên nồng độ Tg vẫn còn cao nên được xếp vào nhóm điều trị không thành công sau lần điều trị đầu tiên. Gần đây các nghiên cứu cho thấy sử dụng liều điều trị 30 mCi để xóa mô giáp cho những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tái phát

thấp cho kết quả tương đương với liều 100 mCi. Đối với những trường hợp bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tái phát trung bình và cao theo nghiên cứu của Abe và cộng sự (2019), điều trị với liều 30 mCi cho thấy tỉ lệ thành công thấp (23.4%), cần sử dụng liều cao hơn cho các trường hợp bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ này [1]. Như vậy cần cá thể hóa liều điều trị cho bệnh nhân theo từng nhóm nguy cơ tái phát để vừa đảm bảo hiệu quả điều trị thành công vừa hạn chế được tác dụng không mong muốn sau điều trị.

**4.3. Yếu tố được đưa ra trong các nghiên cứu trước đó nhưng không ảnh hưởng đến kết quả điều trị  $^{131}\text{I}$  lần đầu trong nghiên cứu của chúng tôi.**

##### 4.3.1. *Tuổi*

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi tác không có liên quan đến kết quả điều trị, tương đồng với nghiên cứu của Chen Wang (2018) và Sengoz (2012) [11], [9]. Trong khi đó, nghiên cứu của Claimon A (2017) cho thấy tuổi nhóm bệnh nhân trên 45 tuổi có kết quả điều trị thành công thấp hơn có ý nghĩa thống kê [2]. Yếu tố tuổi được đưa vào nhiều hệ thống tiên lượng và phân giai đoạn đang được thực hành trong lâm sàng như hệ thống phân giai đoạn AJCC TNM, hay trong các hệ thống tính điểm tiên lượng như AGES, MACIS.

##### 4.3.2. *Giới*

Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận mối quan hệ giữa giới và thành công trong lần điều trị  $^{131}\text{I}$  thành công. Kết quả này tương tự với kết quả các nghiên cứu của Chen Wang (2018) và Sengoz (2012) và Claimon A (2017). [2], [9], [11]. Theo y văn và nhiều nghiên cứu trên thế giới, mặc dù tỉ lệ mắc bệnh của nữ giới cao hơn nhưng ở nam giới thường có tiên lượng xấu hơn bệnh nhân nữ.

### 4.3.3. Các yếu tố ghi nhận trong phẫu thuật

Tổn thương đa nhân tuyến giáp: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa tổn thương đa nhân và kết quả điều trị, kết quả này tương đồng với kết quả của Sengoz (2012) [9]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Ng SC và cộng sự (2017) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn tiến xa và tỷ lệ không lui bệnh cao hơn ở nhóm bệnh nhân có tổn thương đa nhân [6].

Xâm lấn ra ngoài tuyến giáp: Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có mối quan hệ giữa việc xâm lấn ra ngoài tuyến giáp và kết quả điều trị, tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Claimon A (2017) và Sengoz (2012) [2], [9]. Tuy nhiên trong y văn, u xâm lấn ra ngoài tuyến giáp cũng được mô tả là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa với điều trị thành công  $^{131}\text{I}$ . Yếu tố này đã được sử dụng trong hệ thống phân chia giai đoạn AJCC-TNM hay phân tầng nguy cơ tái phát của hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ 2015.

Di căn hạch đã được phẫu thuật: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về di căn hạch đã được phẫu thuật bóc hạch với tỷ lệ điều trị thành công. Nghiên cứu của Tác giả Claimon A (2017) cho thấy bệnh nhân có hạch di căn khi phẫu thuật thì tỷ lệ điều trị thành công thấp hơn so với những trường hợp không có hạch cổ di căn có ý nghĩa thống kê. Có sự khác biệt này có thể là do mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn.

### 4.3.4. Thời gian từ khi phẫu thuật đến khi điều trị Iod phóng xạ

Theo nghiên cứu của chúng tôi, thời gian từ lúc phẫu thuật đến lúc điều trị  $^{131}\text{I}$  không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Kết quả này tương đồng với kết quả của các nghiên cứu

Claimon A (2017), Chen Wang (2018) [2], [11]. Theo nghiên cứu của Matrone A (2020) không có sự khác biệt về kết cục lâm sàng của 414 bệnh nhân có nguy cơ trung bình được chia làm 2 nhóm với thời gian điều trị < 6 tháng và  $\geq 6$  tháng. Tương tự cũng không có sự khác biệt với những nhóm khác thời gian được điều trị cùng liều thấp (30 mCi) hoặc cùng liều cao (100 mCi) [5]. Tuy nhiên rất ít các tác giả nghiên cứu về việc trì hoãn điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với các bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao hơn. Higashi T và cộng sự đã nghiên cứu trên 198 bệnh nhân UTTG có di căn hạch (47 bệnh nhân), di căn phổi (105 bệnh nhân), di căn xa khác (46 bệnh nhân) cho thấy rằng việc trì hoãn Iod phóng xạ ban đầu trên 180 ngày sau khi phẫu thuật toàn bộ tuyến giáp có thể dẫn đến khả năng sống sót kém cho bệnh nhân UTTG thể biệt hóa [4].

Trong tình trạng đại dịch Covid lan rộng, trì hoãn điều trị trong thời gian ngắn không ảnh hưởng đến kết quả điều trị  $^{131}\text{I}$ . Tuy nhiên đối với những bệnh nhân di căn xa, đặc biệt những bệnh nhân di căn xa tiến triển thì việc điều trị cần tích cực hơn.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ điều trị thành công sau điều trị  $^{131}\text{I}$  lần đầu là 64.2%, trong đó tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn, không xác định, không hoàn toàn về sinh hóa, không hoàn toàn về cấu trúc lần lượt tương ứng 41.8%, 24.9%, 19.4% và 13.9%.

Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sau điều trị  $^{131}\text{I}$  lần đầu là: nồng độ Tg, AntiTg, liều điều trị  $^{131}\text{I}$  nhóm nguy cơ tái phát trung bình và cao.

Cần cá thể hóa liều điều trị cho bệnh nhân theo từng nhóm nguy cơ tái phát để vừa đảm bảo hiệu quả điều trị thành công vừa hạn chế được tác dụng không mong muốn sau điều trị.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abe, K., et al.**, Low-dose radioiodine therapy for patients with intermediate-to high-risk differentiated thyroid cancer. *Annals of nuclear medicine*, 2020, 34(2): p. 144-151.
2. **Claimon A, Pusuwan P, Khiewvan B.** Factors Influencing the Success of the First Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Med Assoc Thai*. 2017 Feb;100(2):207-18. PMID: 29916638.
3. **Frank RW, et al.** Conservative management of thyroglobulin-positive, nonlocalizable thyroid carcinoma. *Head Neck* 2014; 36: 155-7.
4. **Higashi T, et al.** “Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases”. *J Nucl Med*. 2011 May;52(5):683-9.
5. **Matrone A, et al.** “Delayed 131-i first treatment after surgery has no impact on the median term outcome of patients with intermediate risk differentiated thyroid cancer”. *Endocr Pract*. 2020 Jan;26(1):58-71.
6. **Ng SC, Kuo SF, Chen ST, Hsueh C, Huang BY, Lin JD.** “Therapeutic Outcomes of Patients with Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinomas and Larger Tumors”. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4208178.
7. **Nguyễn Bá Đức**, “Ung thư tuyến giáp trạng”, Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, NXB Y học, 1999, trang. 135-149.
8. **Nguyễn Thành Lam và CS**, “Kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật bằng  $^{131}\text{I}$  tại trung tâm ung bướu thái nguyên”. *Tạp Chí Điện Quang & Y học hạt nhân Việt Nam*, (32), 41-48.
9. **Sengoz T, et al.** “The Effects of the Factors Related to the Patient and the Disease on the Performance of Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer who have Received  $^{131}\text{I}$  Ablation Therapy”. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2012 Dec;21(3):103-9.
10. **Verburg FA, Keizer B, Lips CJ, et al.** “Prognostic significance of good response to initial therapy with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients”. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:33Y37
11. **Wang C, et al.** “Efficacy and Affecting Factors of  $^{131}\text{I}$  Thyroid Remnant Ablation After Surgical Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma”. *Front Oncol*. 2018 Dec 20;8:640.

# KHẢO SÁT SUẤT LIỀU CHIẾU VÀ TÍNH TOÁN ĐỘ SUY GIẢM HOẠT ĐỘ PHÓNG XẠ CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP ĐIỀU TRỊ I-131 TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Vũ Trường<sup>1</sup>, Đặng Quốc Soái<sup>1</sup>, Hoàng Văn Toán<sup>1</sup>,  
Phạm Thị Tuyết<sup>1</sup>, Bùi Xuân Cường<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát sự suy giảm của suất liều chiếu ngoài và tính toán độ suy giảm hoạt độ phóng xạ còn lại theo thời gian của bệnh nhân ung thư tuyến giáp điều trị <sup>131</sup>I.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 442 bệnh nhân ung thư tuyến giáp điều trị <sup>131</sup>I tại Khoa Y học Hạt nhân, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Từ tháng 02/2022 đến tháng 10/2022.

**Kết quả:** 62 bệnh nhân nam và 380 bệnh nhân nữ, tỷ lệ nữ/nam là 6,16/1. Liều điều trị chủ yếu của bệnh nhân trong nghiên cứu là 100mCi chiếm 68,8%. Liều điều trị 200mCi có tỷ lệ thấp nhất với 6,1%. Tỷ lệ 13,3% và 11,8% lần lượt là liều điều trị cho bệnh nhân 50mCi và 150mCi. Suất liều chiếu ngoài đo đạc trên bệnh nhân suy giảm theo quy luật hàm số mũ:  $A_{(t)} = A_{(0)} \times e^{-\lambda \times t}$

**Kết luận:** Đo suất liều xuất viện cho bệnh nhân uống liều 50mCi là 15 giờ, uống liều 100mCi là 33 giờ, uống liều 150mCi là 40 giờ và 44 giờ đối với bệnh nhân uống liều điều trị 200mCi.

**Từ khóa:** Suất liều chiếu ngoài, hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân, bệnh nhân ung thư tuyến giáp điều trị bằng <sup>131</sup>I.

## SUMMARY

### SURVEY ON EXTERNAL DOSE RATE AND CALCULATION OF RETAINED BODY ACTIVITY OF PATIENTS RECEIVING <sup>131</sup>I THERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

**Objective:** To survey on attenuation of external dose rate and calculation of retained body activity as a function of time in differentiated thyroid carcinoma patients receiving <sup>131</sup>I therapy.

**Objects and methods:** This prospective study is conducted in 442 patients who were receiving the <sup>131</sup>I administrated dose at Nuclear Medicine Department, Hanoi Oncology Hospital from Feb2022 to Oct2022.

**Results:** 62 patients were males and 380 patients were females, the proportion of female/male is 6,16/1. For the activity, 68,8% patients were receiving the <sup>131</sup>I administrated dose, the dose of 200mCi had a lowest rate with 6,1%, 13,3% and 11,8% patients were receiving the <sup>131</sup>I administrated dose of 50mCi and 150mCi respectively. Additionally, the function of remained body activity of time was show:  $A_{(t)} = A_{(0)} \times e^{-\lambda \times t}$

**Conclusions:** Release of patients after <sup>131</sup>I therapy with 50mCi dose were 15 hours, 100mCi dose were 33 hours, 150mCi dose were 40 hours and 200mCi dose were 44 hour

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Trường

SĐT: 0984523089

Email: vutruong29989@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Keywords:** External dose rate, retained body activity, thyroid carcinoma patients receiving  $^{131}\text{I}$  therapy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay việc chuẩn đoán và điều trị bệnh bằng thuốc phóng xạ được ứng dụng phổ biến và phát triển mạnh mẽ. Trong đó, phương pháp điều trị bằng  $^{131}\text{I}$  là một lựa chọn phổ biến cho bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp, đặc biệt đối với các trường hợp ung thư tuyến giáp nguy cơ cao phẫu thuật không thể lấy hết U, hạch hay có di căn xa, điều trị  $^{131}\text{I}$  giúp giảm tái phát, tiến triển và tăng thời gian sống còn cho bệnh nhân. Tùy thuộc vào lượng mô giáp còn lại sau phẫu thuật, bệnh nhân sẽ được chỉ định uống  $^{131}\text{I}$  với liều thích hợp. Bên cạnh những lợi ích đạt được, bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp này cũng chịu nhiều tác hại do bức xạ ion hóa gây ra cho chính bản thân và những người xung quanh.

Hiện nay, tại Việt Nam và trên thế giới có nhiều nghiên cứu về  $^{131}\text{I}$ . Nhưng các nghiên cứu chủ yếu đánh giá về hiệu quả điều trị và chỉ một số ít đề cập đến tình trạng an toàn phóng xạ của bệnh nhân và môi trường, cũng chưa có nghiên cứu nào cho thấy các quy định hiện hành tại Việt Nam có đảm bảo được an toàn bức xạ từ  $^{131}\text{I}$  bởi một trong những nguồn nhiễm phóng xạ  $^{131}\text{I}$  quan trọng nhất chính là từ bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân điều trị  $^{131}\text{I}$  liều cao.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tổng quan

**Bảng 1: Số lượt bệnh nhân điều trị đối với từng nhóm**

| Liều (mCi)       | 50   | 100  | 150  | 200 |
|------------------|------|------|------|-----|
| Số lượt điều trị | 59   | 304  | 52   | 27  |
| Tỷ lệ (%)        | 13.3 | 68.8 | 11.8 | 6.1 |

Chúng tôi tiến hành đo đặc suất liều chiếu từ đó tính toán sự suy giảm hoạt độ phóng xạ theo thời gian. Từ đó tính toán được thời gian lưu bệnh nhân tối thiểu tại viện. Điều này làm giảm áp lực cho bệnh viện trong việc lưu trú bệnh nhân, mà còn mang lại lợi ích tối ưu cho người bệnh nhưng vẫn đảm bảo An toàn Bức xạ theo quy định của Bộ Y tế[7].

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

442 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được điều trị bằng  $^{131}\text{I}$  sau mổ với các liều điều trị lần lượt là 50mCi, 100mCi, 150mCi và 200mCi tại Khoa Y học Hạt nhân, Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 02 tới tháng 10 năm 2022

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả tiến cứu

### 2.3. Quy trình đo suất liều

Kỹ sư vật lý dùng máy đo suất liều cầm tay RadEye B20 có thể đo được bức xạ alpha, beta, gamma đã được kiểm chuẩn tại viện Khoa học và Kỹ thuật Hạt nhân, đặt đầu dò detector cách bệnh nhân ở khoảng cách 1m[4].

Kỹ sư vật lý sẽ tiến hành đo tại các thời điểm 0 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, 96, 120, 144 giờ sau khi bệnh nhân uống I-131.

Kỹ sư đo suất liều bệnh nhân, mỗi phép đo lặp lại 3 lần, ghi lại số liệu và tính trung bình cho mỗi lần đo.

**Nhận xét:** Trong tổng số 442 bệnh nhân ta thấy lượng bệnh nhân điều trị liều 100 mCi là nhiều nhất với 304, chiếm 68.8%, tiếp đó là bệnh nhân điều trị liều 50 mCi với tỷ lệ 13.3% cho 59 bệnh nhân. Sau đó là liều điều trị 150 mCi có 52 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 11.8%. Liều điều trị 200 mCi có tỷ lệ thấp nhất với 6.1% cho 27 bệnh nhân.

**Bảng 2: Đặc điểm về giới tính**

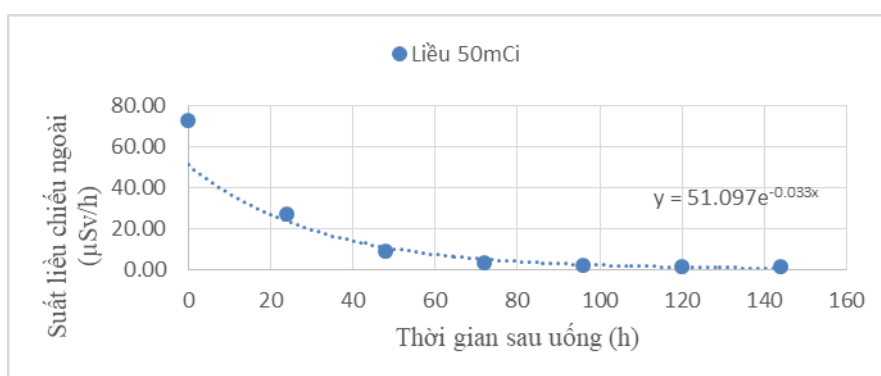
| Giới tính | Số lượt điều trị | Tỷ lệ (%) |
|-----------|------------------|-----------|
| Nam       | 62               | 14        |
| Nữ        | 380              | 86        |

**Nhận xét:** Số lượng bệnh nhân điều trị chủ yếu là nữ có tới 380 bệnh nhân chiếm 86%, còn lại 62 bệnh nhân nam chiếm 14%.

### 3.2. Nhóm bệnh nhân uống liều 50mCi

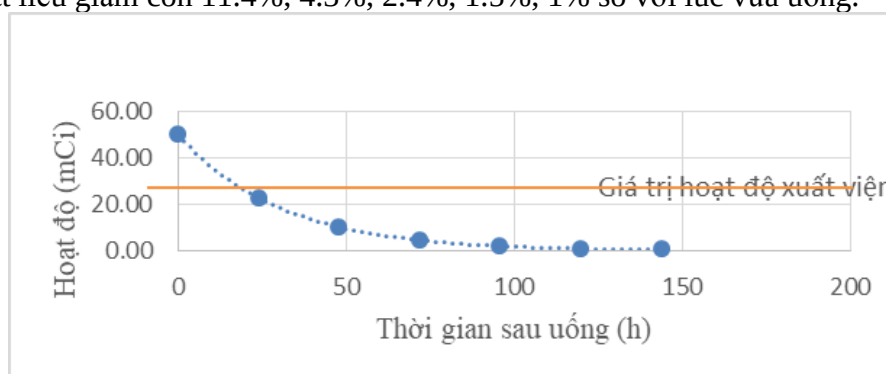
**Bảng 3: Giá trị suất liều chiếu ngoài trung bình tại các khung giờ khác nhau của nhóm bệnh nhân uống liều 50 mCi**

| Thời gian (giờ)                | 0                | 24            | 48              | 72             | 96             | 120             | 144             |
|--------------------------------|------------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Suất liều ( $\mu\text{Sv/h}$ ) | 72.41 $\pm$ 7.59 | 27 $\pm$ 8.76 | 8.28 $\pm$ 4.26 | 3.15 $\pm$ 1.7 | 1.75 $\pm$ 1.1 | 1.06 $\pm$ 0.61 | 0.71 $\pm$ 0.41 |



**Hình 1: Sự suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian sau điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với nhóm bệnh nhân uống liều 50 mCi**

Vào thời điểm vừa uống  $^{131}\text{I}$  liều 50mCi, suất liều trung bình đo được có giá trị 74.41( $\mu\text{Sv/h}$ ); sau 24 giờ, suất liều giảm còn khoảng 37.3% và sau lần lượt 48, 72, 96, 120, 144 giờ suất liều giảm còn 11.4%, 4.3%, 2.4%, 1.5%, 1% so với lúc vừa uống.



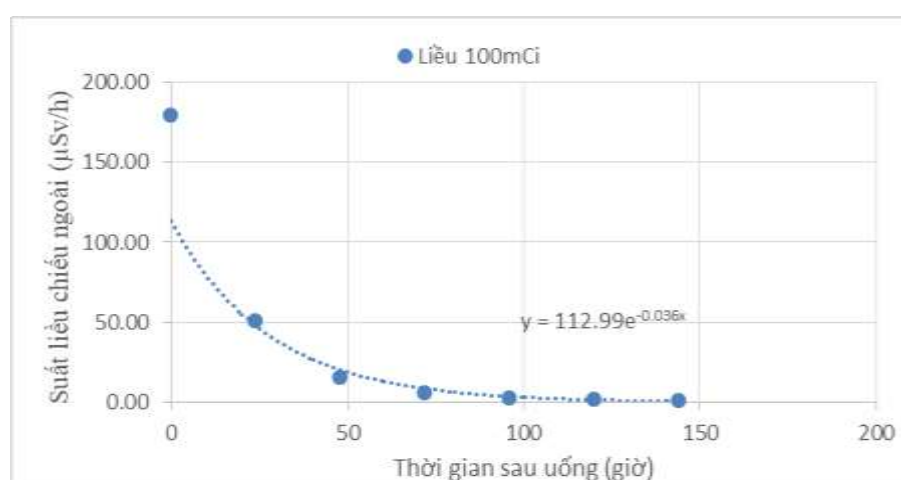
**Hình 2: Hoạt độ còn lại theo thời gian sau điều trị I-131 đối với nhóm bệnh nhân uống liều 50 mCi**

**Nhận xét:** Theo tính toán, đối với nhóm bệnh nhân uống liều 50 mCi thì cần tối thiểu 15 giờ cách ly tại bệnh viện để giá trị hoạt độ giảm còn 30 mCi.

### 3.3. Nhóm bệnh nhân uống liều 100mCi

**Bảng 4:** Giá trị suất liều chiếu ngoài trung bình tại các khung giờ khác nhau của nhóm bệnh nhân uống liều 100 mCi

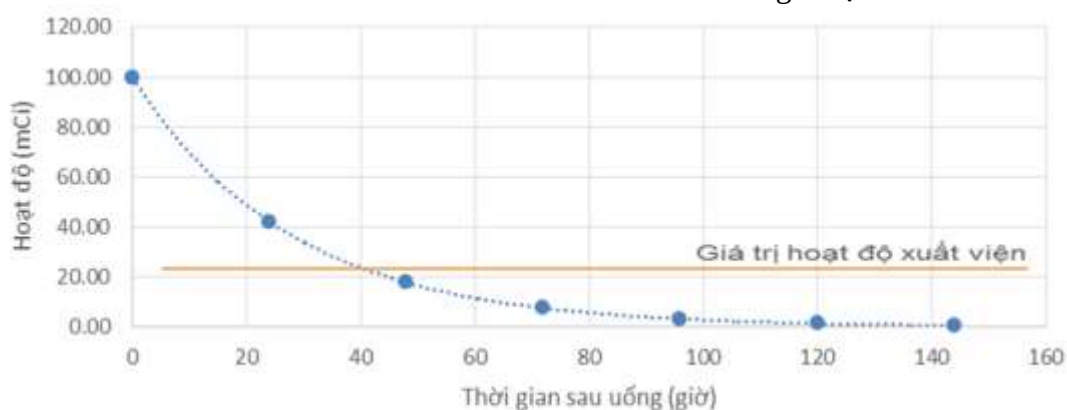
| Thời gian (giờ)                | 0                 | 24             | 48               | 72              | 96              | 120             | 144             |
|--------------------------------|-------------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Suất liều ( $\mu\text{Sv/h}$ ) | 178.92 $\pm$ 8.26 | 50.43 $\pm$ 17 | 15.08 $\pm$ 8.75 | 5.54 $\pm$ 4.28 | 2.79 $\pm$ 2.32 | 1.49 $\pm$ 1.25 | 1.07 $\pm$ 0.89 |



**Hình 3:** Sự suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian sau điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với nhóm bệnh nhân uống liều 100 mCi

Vào thời điểm vừa uống  $^{131}\text{I}$  liều 100 mCi, suất liều trung bình đo được có giá trị 178.92( $\mu\text{Sv/h}$ ); sau 24 giờ, suất liều giảm còn khoảng 28.2% và sau lần lượt 48, 72, 96, 120, 144 giờ suất liều giảm còn 8.4%, 3.1%, 1.6%, 0.8%, 0.6% so với lúc vừa uống.

Đối với bệnh nhân uống liều 100mCi, thời gian tính toán để giá trị hoạt độ còn lại  $\leq$  30 mCi là sau 34 giờ nội trú.

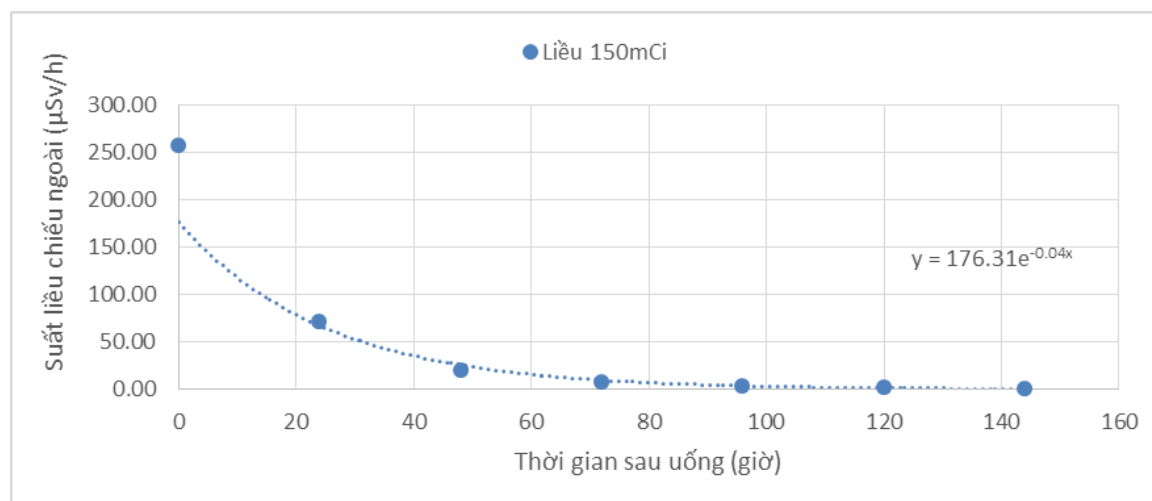


**Hình 4:** Hoạt độ còn lại theo thời gian sau điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với nhóm bệnh nhân uống liều 100 mCi

### 3.4. Nhóm bệnh nhân uống liều 150mCi

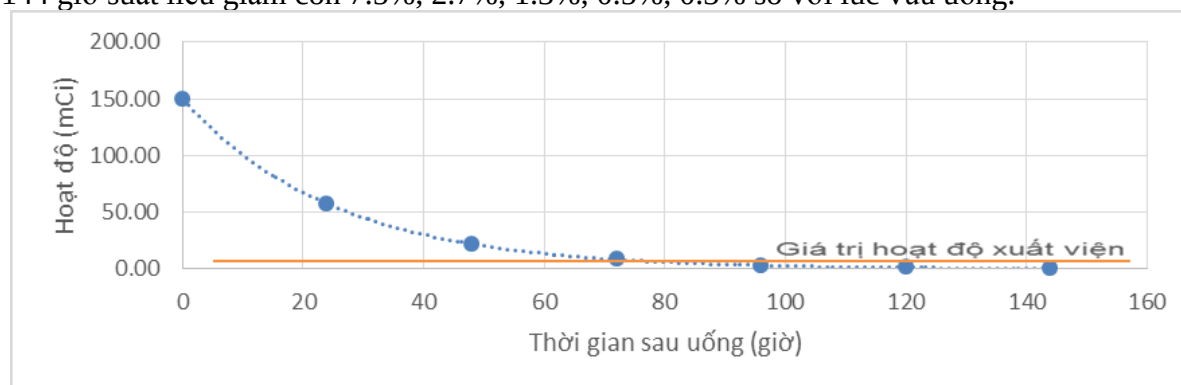
**Bảng 5: Giá trị suất liều chiếu ngoài trung bình tại các khung giờ khác nhau của nhóm bệnh nhân uống liều 150 mCi**

| Thời gian (giờ)                | 0                 | 24                | 48                | 72              | 96              | 120             | 144            |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Suất liều ( $\mu\text{Sv/h}$ ) | 256.62 $\pm$ 9.56 | 70.65 $\pm$ 30.36 | 19.35 $\pm$ 18.81 | 6.8 $\pm$ 12.49 | 3.26 $\pm$ 7.27 | 1.34 $\pm$ 2.15 | 0.8 $\pm$ 0.78 |



**Hình 5: Sự suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian sau điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với nhóm bệnh nhân uống liều 150 mCi**

Vào thời điểm vừa uống  $^{131}\text{I}$  liều 150 mCi, suất liều trung bình đo được có giá trị 256.62( $\mu\text{Sv/h}$ ); sau 24 giờ, suất liều giảm còn khoảng 27.5% và sau lần lượt 48, 72, 96, 120, 144 giờ suất liều giảm còn 7.5%, 2.7%, 1.3%, 0.5%, 0.3% so với lúc vừa uống.



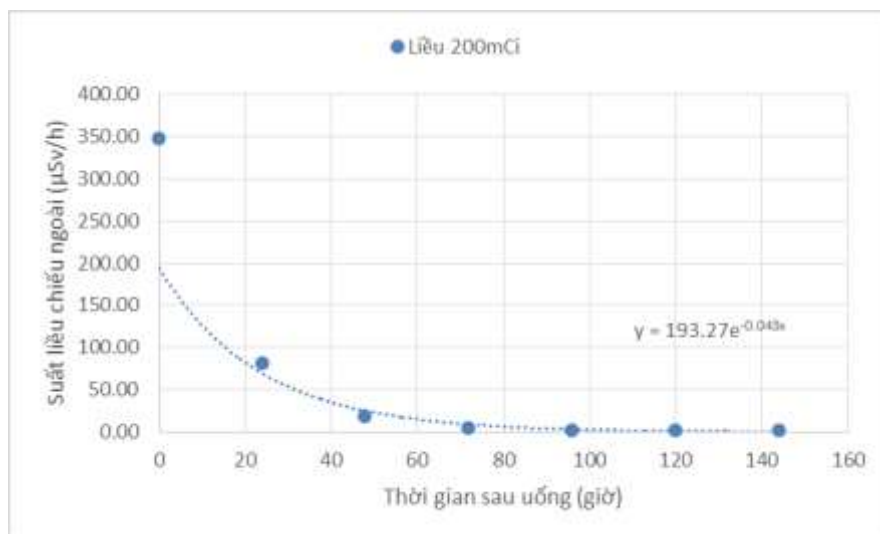
**Hình 6: Hoạt độ còn lại theo thời gian sau điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với nhóm bệnh nhân uống liều 150 mCi**

**Nhận xét:** Đối với bệnh nhân uống liều 150 mCi, thời gian tính toán để giá trị hoạt độ còn lại  $\leq 30$  mCi là sau 40 giờ nội trú.

### 3.5. Nhóm bệnh nhân uống liều 200mCi

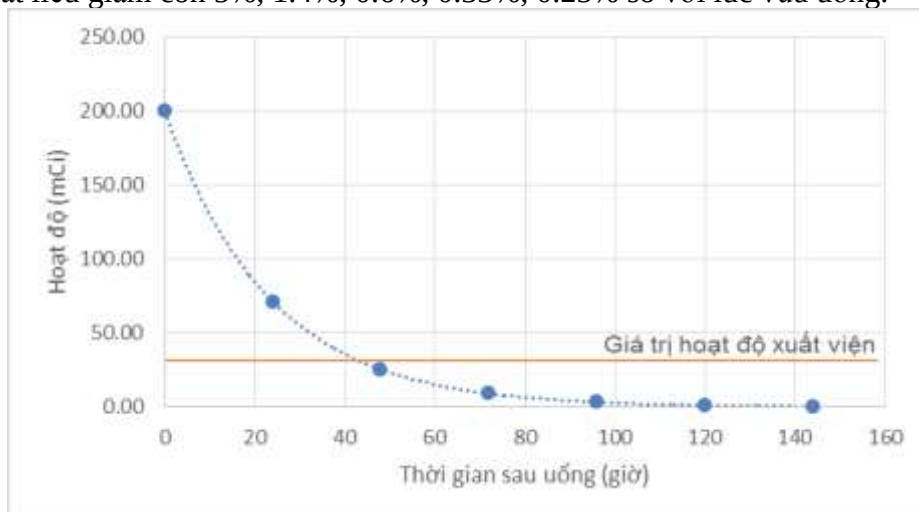
**Bảng 6:** Giá trị suất liều chiếu ngoài trung bình tại các khung giờ khác nhau của nhóm bệnh nhân uống liều 200 mCi

| Thời gian (giờ)                | 0              | 24               | 48                | 72              | 96              | 120             | 144             |
|--------------------------------|----------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Suất liều ( $\mu\text{Sv/h}$ ) | $347 \pm 7.71$ | $80.7 \pm 26.46$ | $17.46 \pm 10.76$ | $4.77 \pm 3.98$ | $2.02 \pm 1.67$ | $1.13 \pm 0.85$ | $0.87 \pm 0.65$ |



**Hình 7:** Sự suy giảm suất liều chiếu ngoài theo thời gian sau điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với nhóm bệnh nhân uống liều 200 mCi

**Nhận xét:** Vào thời điểm vừa uống  $^{131}\text{I}$  liều 200 mCi, suất liều trung bình đo được có giá trị 347( $\mu\text{Sv/h}$ ); sau 24 giờ, suất liều giảm còn khoảng 23.3% và sau lần lượt 48, 72, 96, 120, 144 giờ suất liều giảm còn 5%, 1.4%, 0.6%, 0.33%, 0.25% so với lúc vừa uống.



**Hình 8:** Hoạt độ còn lại theo thời gian sau điều trị  $^{131}\text{I}$  đối với nhóm bệnh nhân uống liều 200 mCi

Đối với bệnh nhân uống liều 200 mCi, thời gian tính toán để giá trị hoạt độ còn lại  $\leq$  30 mCi là sau 44 giờ nội trú.

#### IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu cho thấy số lượng bệnh nhân điều trị chủ yếu là nữ có tới 380 bệnh nhân chiếm 86%, còn lại 62 bệnh nhân nam chiếm 14%.

Liều 100 mCi là nhiều nhất với 304, chiếm 68.8%, liều 50 mCi chiếm 13.3%, liều điều trị 150 mCi chiếm 11.8%. Liều điều trị 200 mCi thấp nhất với 6.1%.

Từ kết quả đo đạc, có thể thấy được sự suy giảm suất liều chiếu ngoài và hoạt độ phóng xạ trong cơ thể bệnh nhân suy giảm theo quy luật hàm số mũ theo thời gian với hệ số  $\lambda$  là khác nhau với từng nhóm bệnh nhân uống liều khác nhau. Theo tính toán, đối với bệnh nhân uống liều 50mCi thì cần tối thiểu 15 giờ cách ly tại bệnh viện để giá trị hoạt độ giảm còn 30mCi. Đối với nhóm bệnh nhân uống liều 100mCi, thời gian tính toán để giá trị hoạt độ còn lại  $\leq$  30 mCi là sau 34 giờ nội trú, có 2 bệnh nhân(tỷ lệ 0.66%) trong tổng số 304 lượt bệnh nhân uống liều 100 mCi có hoạt độ phóng xạ vượt quá giới hạn cho phép tại thời điểm 48h. Đối với nhóm bệnh nhân uống liều 150mCi, thời gian tính toán để giá trị hoạt độ còn lại  $\leq$  30 mCi là sau 40 giờ nội trú, có 2 bệnh nhân(tỷ lệ 3.8%) trong tổng số 52 lượt bệnh nhân uống liều 150 mCi có hoạt độ phóng xạ vượt quá giới hạn cho phép tại thời điểm 48h. Đối với bệnh nhân uống liều 200 mCi, thời gian tính toán để giá trị hoạt độ còn lại  $\leq$  30 mCi là sau 44 giờ nội trú.

#### V. KẾT LUẬN

Qua đo đạc suất liều chiếu ngoài và đánh giá sự suy giảm hoạt độ phóng xạ còn lại trong 442 bệnh nhân uống  $^{131}\text{I}$  để điều trị ung thư tuyến giáp chúng tôi nhận thấy:

- Hoạt độ phóng xạ còn lại trong người bệnh nhân sau khi uống I-131 suy giảm theo quy luật hàm số mũ qua thời gian.

- Thời gian điều trị nội trú tối thiểu đối với nhóm bệnh nhân uống liều điều trị 50mCi là 15 giờ.

- Thời gian điều trị nội trú tối thiểu đối với nhóm bệnh nhân uống liều điều trị 100 mCi là 33 giờ.

- Thời gian điều trị nội trú tối thiểu đối với nhóm bệnh nhân uống liều điều trị 150 mCi là 40 giờ.

- Thời gian điều trị nội trú tối thiểu đối với nhóm bệnh nhân uống liều điều trị 200 mCi là 44 giờ.

- Tiến hành đo đạc suất liều chiếu sau 01 ngày đối với bệnh nhân uống liều 50mCi và 02 ngày đối với những bệnh nhân uống liều 100mCi, 150mCi và 200mCi.

Tùy vào điều kiện khác nhau của cơ sở điều trị, có thể cân nhắc thời điểm đo đạc cho bệnh nhân xuất viện theo đúng quy định của Bộ Y tế.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Azizmohammadi, Z., Tabei, F., Shafiei, B., Babaei, A. A., Jukandan, S. M. Q., Naghshine, R., Javadi, H., Nabipour, I., Assadi, M., and Asli, I. N. (2013).** A study of the time of hospital discharge of differentiated thyroid cancer patients after receiving iodine-131 for



- thyroid remnant ablation treatment. Hellenic journal of nuclear medicine, 16(2):103–6.
2. **Hameed Ullah, Aakif Ullah Khan, Iftikhar Ahmad, Shakil Ahmad (2019).** Factors affecting discharge time of well differentiated thyroid cancer patients receiving 131I therapy: Five years experience
  3. **IAEA, Safety Reports Serie No. 63** Release of Patients After Radionuclide Therapy With contributions from the ICRP. 2009.
  4. **IAEA(2009).** Release of patients after radionuclide therapy with contributions from the ICRP- Safety report series no. 63, p.48, IAEA, Vienna.
  5. **Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương.** Điều trị Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng I-131. Nhà xuất bản Y học (2017).
  6. **Nguyễn Hữu Thường và các đồng nghiệp.** Nghiên cứu giá trị suất liều trước ra viện của bệnh nhân ung thư tuyến giáp sau điều trị I-131.(2020)
  7. **Bộ Khoa học và Công nghệ,** Thông tư 13/2018/TT-BKHHCN sửa đổi, bổ sung Thông tư liên tịch 13/2014/TTLT-BKHHCN-BYT về bảo đảm an toàn bức xạ trong y tế
  8. **Zhang H, Jiao L, Cui S et al (2014).** The study of external dose rate and retained body activity of patients receiving I-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. International Journal of Environmental Research and Public Health, 11(10), 10991-11003.

## KHẢO SÁT VAI TRÒ CỦA 18FDG PET/CT TRONG CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN UNG THƯ THỰC QUẢN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Phạm Duy Khiêm<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Minh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Ung thư thực quản (UTTQ) là một trong những khối u ác tính gây tử vong cao nhất trên toàn thế giới. Hầu hết bệnh nhân UTTQ chết trong vòng 1 năm sau khi chẩn đoán; nhìn chung, cơ hội sống sót sau 5 năm chỉ là 8% đến 20%. Do đó, phân giai đoạn trước điều trị chính xác của UTTQ, hướng dẫn phương pháp điều trị thích ứng theo giai đoạn, là rất quan trọng trong tối ưu hóa kết quả sống sót.

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm hình ảnh PET/CT UTTQ trước điều trị tại bệnh viện Đà Nẵng. Đánh giá vai trò của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn UTTQ trước điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng.

**Đối tượng nghiên cứu:** Các bệnh nhân UTTQ đã được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh và được chụp PET/CT để chẩn đoán giai đoạn trước điều trị tại Khoa Y học hạt nhân Bệnh viện Đà Nẵng từ 01/2020-12/2021.

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

**Kết quả:** U nguyên phát hấp thu mạnh FDG ở cả 3 đoạn thực quản 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới với giá trị SUVmax lần lượt  $16.89 \pm 5.33$ ,  $13.81 \pm 4.11$ ,  $14.56 \pm 4.81$ . Giá trị SUVmax trung bình tỷ lệ thuận với chiều dài khối u ( $r=0.3$ ). 22/45 bệnh nhân có chiều dài khối u nguyên phát

> 6 cm. Cả 5 khối u xâm lấn (T4) ở vị trí 1/3 trên-giữa và có chiều dài khối u > 3 cm. Số hạch di căn có tương quan đồng biến với chiều dài khối u ( $r=0.6$ ). PET/CT phát hiện nhiều tổn thương di căn hơn so với CT. Sau khi chụp PET/CT, số bệnh nhân ở giai đoạn I, II, III đều giảm, tăng số bệnh nhân ở giai đoạn IV. Có 23/45 bệnh nhân (chiếm 51.1%) phải thay đổi lại giai đoạn bệnh. Trong 19 bệnh nhân tăng giai đoạn, có 15 bệnh nhân thay đổi điều trị. Trong 4 bệnh nhân giảm giai đoạn, có 2 bệnh nhân thay đổi điều trị.

**Kết luận:** PET/CT cải thiện đáng kể độ chính xác trong đánh giá giai đoạn bệnh UTTQ trước điều trị, góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán, điều trị cho người bệnh.

**Từ khóa:** PET/CT, <sup>18</sup>F-FDG, ung thư thực quản.

### SUMMARY

#### SURVEYING THE ROLE OF 18FDG PET/CT IN DIAGNOSING STAGE OF ESOPHAGEAL CANCER BEFORE TREATMENT AT DANANG HOSPITAL

Esophageal cancer is one of the most mortal malignancies worldwide. Most patients with esophageal cancer die within 1 year of diagnosis; overall, 5-year survival chances are only 8% to 20%. Therefore, accurate pre-treatment staging of esophageal carcinoma, which subsequently guides the stage-adapted treatment approach, is critical in optimizing the survival outcomes.

**Objectives:** Describe the characteristics of PET/CT images of pre-treatment staging of

<sup>1</sup>Khoa Y học Hạt nhân - Bệnh viện Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Duy Khiêm

SĐT: 0905509484

Email: giakhiem153@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 13/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

esophageal carcinoma at Da Nang hospital. Evaluate the role of PET/CT in diagnosing stage of esophageal cancer before treatment at Da Nang Hospital.

**Subjects:** Esophageal cancer patients who were confirmed by pathology and underwent PET/CT to diagnose stage pre-treatment at the Nuclear Medicine Department of Da Nang Hospital from 01/2020-12/2021.

**Methods:** Cross-sectional descriptive.

**Results:** The primary tumor strongly uptake FDG in all 3 esophageal segments: upper 1/3, middle 1/3, lower 1/3 with SUVmax values of  $16.89 \pm 5.33$ ,  $13.81 \pm 4.11$ ,  $14.56 \pm 4.81$  respectively. The mean SUVmax value is proportional to the tumor length ( $r=0.3$ ). 22/45 patients have primary tumor length  $> 6$  cm. All 5 invasive tumors (T4) are located in the upper-middle 1/3 and all have tumor length  $> 3$  cm. The number of metastatic nodes is positively correlated with tumor length ( $r=0.6$ ). PET/CT detected more metastatic lesions than CT. After PET/CT scan, the number of patients in stages I, II, III all decreased, increasing the number of patients in stage IV. 23/45 patients (accounting for 51.1%) have to change the stage of the disease. Of the 19 patients upstaging, 15 patients changed treatment. Of the 4 patients downstaging, 2 patients changed treatment.

**Conclusions:** PET/CT significantly improves the accuracy of pre-treatment staging of esophageal carcinoma, contributing to improving the efficiency of diagnosis and treatment for patients.

**Keywords:** PET/CT, 18F-FDG, esophageal cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTTQ là một trong những bệnh lý ác tính có tỷ lệ tử vong cao. Phần lớn bệnh nhân phát hiện UTTQ khi bệnh đã quá giai đoạn

phẫu thuật. Nhiều bệnh nhân tử vong trong thời gian một năm sau khi được chẩn đoán. Tỷ lệ sống trong vòng 5 năm chỉ dao động trong khoảng 8-20% [3]. Điều trị UTTQ chủ yếu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và thể trạng bệnh nhân. Phẫu thuật, hoá trị và xạ trị là 3 phương pháp điều trị chủ yếu. Đối với giai đoạn sớm còn mổ được phẫu thuật là chính. Chẩn đoán chính xác giai đoạn UTTQ trước điều trị góp phần quan trọng trong chiến lược điều trị cho người bệnh [2], [3]. Chẩn đoán UTTQ dựa vào biểu hiện lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng như siêu âm nội soi sinh thiết thực quản, chụp cắt lớp vi tính (CT), xạ hình xương, chụp PET/CT (positron emission tomography). PET/CT là phương pháp chẩn đoán không xâm nhập, có độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao trong phát hiện tổn thương, đặc biệt là các tổn thương di căn xa, giúp chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh, định hướng lựa chọn phương pháp điều trị đúng và thích hợp đối với người bệnh [5], [13].

Chúng tôi tiến hành đề tài “Khảo sát vai trò của 18FDG PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn ung thư thực quản trước điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng” với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm hình ảnh PET/CT ung thư thực quản trước điều trị tại bệnh viện Đà Nẵng.
2. Đánh giá vai trò của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn ung thư thực quản trước điều trị tại Bệnh viện Đà Nẵng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTTQ đã được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh và được chụp

PET/CT để chẩn đoán giai đoạn trước điều trị tại Khoa Y học hạt nhân Bệnh viện Đà Nẵng trong khoảng thời gian từ 01/2020-12/2021.

### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân UTTQ đã được chẩn đoán xác định bằng kết quả giải phẫu bệnh của khối u là ác tính, đã được chụp CT ngực, bụng có thuốc cản quang.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- UTTQ đã điều trị. Có các bệnh ác tính khác và các bệnh lý cấp tính kèm theo.

- Bệnh nhân có thai.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

**2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:** Từ 02/2022–9/2022 tại Khoa YHHN BV Đà Nẵng.

### 2.2.3. Các bước tiến hành

Khai thác tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, hồ sơ kèm theo, chỉ định liều lượng F18-FDG và protocol chụp. Thực hiện quy trình chụp PET/CT chẩn đoán ung thư thực quản bằng hệ thống máy PET/CT Discovery 710 của hãng GE và phần mềm phân tích kết quả PETVCAR, PETVCARMulti.

Xử lý kết quả: Hình ảnh PET/CT sẽ được phân tích bởi hai bác sĩ Y học hạt nhân, độc lập với các kết quả chẩn đoán hình ảnh trước đó.

**Tiêu chuẩn tham chiếu:**

- Các tổn thương dương tính trên PET/CT được xác định hoặc loại trừ bằng kết

quả chọc hút tế bào (FNA) hoặc kết quả sinh thiết.

- Đối với các tổn thương M1b trên PET/CT có thể làm giải phẫu bệnh (nếu được) hoặc xác định bằng theo dõi diễn tiến lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng bổ sung trong quá trình điều trị và theo dõi (MRI, CT có thuốc, siêu âm, xạ hình xương, PET/CT lần 2...) trong thời gian tối thiểu 6 tháng.

**Chẩn đoán giai đoạn trước và sau khi chụp PET/CT**

Dựa vào tình trạng u - T, hạch - N và di căn xa – M theo Ủy ban liên hợp Mỹ về ung thư (America Joint Committee on Cancer-AJCC) phiên bản 8 năm 2017 [19].

Giai đoạn 0: TisNoMo

Giai đoạn I: Khối u trong lòng thực quản (T1NoMo)

Giai đoạn II: Khối u to và dày thành thực quản

Ila: Chưa di căn hạch vùng (T2,3NoMo)

Ilb: Di căn hạch vùng (T1,2N1Mo)

Giai đoạn III: U xâm lấn cấu trúc lân cận (T4NoMo hoặc T3N1Mo)

Giai đoạn IV: Có di căn xa (T, N bất kỳ, M1)

IVa: Mọi T, mọi N, M1a

IVb: Mọi T, mọi N, M1b

Đánh giá số lượng BN chuyển giai đoạn sau khi phát hiện thêm hoặc loại trừ các di căn hạch vùng và các di căn xa.

**2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu:** Xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và đặc điểm khối u nguyên phát**

| Các thông số | Đặc điểm   | N  | %    |
|--------------|------------|----|------|
| Giới tính    | Nam        | 42 | 93.3 |
|              | Nữ         | 3  | 6.7  |
| Nhóm tuổi    | ≤55 tuổi   | 7  | 15.6 |
|              | 56-65 tuổi | 25 | 55.6 |
|              | 66-75 tuổi | 12 | 26.7 |
|              | ≥ 76 tuổi  | 1  | 2.1  |
| Triệu chứng  | Nuốt nghẹn | 40 | 88.9 |
|              | Sụt cân    | 35 | 77.8 |
|              | Đau        | 17 | 37.8 |
|              | Nổi hạch   | 3  | 6.7  |
| Mô bệnh học  | UTBM vảy   | 41 | 91.2 |
|              | UTBM tuyến | 4  | 8.8  |
| Vị trí       | 1/3 trên   | 9  | 20.0 |
|              | 1/3 giữa   | 26 | 57.8 |
|              | 1/3 dưới   | 10 | 22.2 |

**Nhận xét:** Nam giới chiếm ưu thế (tỷ lệ 14:1). Phần lớn BN tập trung ở nhóm 56-65 tuổi (Hơn 50%). Độ tuổi trung bình > 60 tuổi.

Đa số BN có các triệu chứng tự đánh giá được: Nuốt nghẹn (88.9%), sụt cân (77.8%) và đau (35.6%) (bao gồm đau khi nuốt, tức ngực, đau bụng, xương...).

Hơn một nửa tổn thương thực quản ở vị trí đoạn 1/3 giữa (57.8%). Thở UTBM vảy chiếm ưu thế với 91.2% (1 BN nữ, 40 BN nam), chỉ có 8.8% là UTBM tuyến (2 BN nữ và 2 BN nam). UTBM vảy xuất hiện cả 3 vị trí (1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới) của thực quản, trong khi UTBM tuyến chỉ xuất hiện ở đoạn 1/3 dưới thực quản.

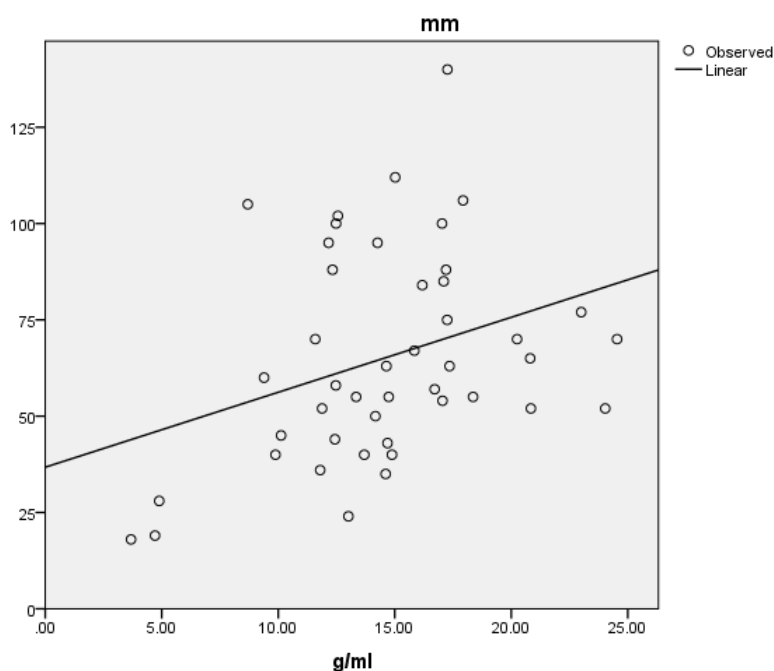
#### 3.2. Đặc điểm hình ảnh PET/CT

**Bảng 3.2. Tương quan SUVmax u nguyên phát và đặc điểm khối u, tiến triển bệnh**

| Thông số         | Đặc điểm   | n  | SUVmax TB  | P     |
|------------------|------------|----|------------|-------|
| Vị trí khối u    | 1/3 trên   | 9  | 16.89±5.33 | 0.223 |
|                  | 1/3 giữa   | 26 | 13.81±4.11 |       |
|                  | 1/3 dưới   | 10 | 14.56±4.81 |       |
| Chiều dài khối u | < 3 cm     | 4  | 6.57±4.32  | 0.00  |
|                  | 3-6 cm     | 19 | 14.48±3.72 |       |
|                  | > 6 cm     | 22 | 16.16±3.82 |       |
| Mô bệnh học      | UTBM vảy   | 41 | 14.92±4.60 | 0.134 |
|                  | UTBM tuyến | 4  | 11.31±3.04 |       |
| Hạch vùng di căn | 0          | 11 | 11.10±5.20 | 0.016 |

|                        |          |    |            |      |
|------------------------|----------|----|------------|------|
|                        | ≤ 2 hạch | 7  | 15.71±3.72 |      |
|                        | 3-6 hạch | 15 | 16.59±4.19 |      |
|                        | ≥7 hạch  | 12 | 14.66±3.32 |      |
| <b>Tiến triển bệnh</b> | T        | 6  | 8.72±5.34  | 0.00 |
|                        | T+N      | 13 | 17.06±3.18 |      |
|                        | T+N+M    | 26 | 14.72±3.86 |      |

**Nhận xét:** U nguyên phát có giá trị SUVmax cao. Không có sự khác biệt về mức độ chuyển hóa FDG ở 3 vị trí tổn thương, thể mô bệnh học nhưng khác biệt có ý nghĩa thống kê theo chiều dài khối u, số lượng hạch vùng và mức độ tiến triển bệnh ( $p < 0.05$ ).



**Biểu đồ 3.1. Mối tương quan giữa SUVmax và chiều dài u**

**Nhận xét:** SUVmax và chiều dài khối u nguyên phát có mối tương quan đồng biến mức độ vừa với  $r = 0.3$ , ( $p < 0.05$ ).

**Bảng 3.3. Chiều dài tổn thương u nguyên phát theo vị trí**

| Vị trí u<br>Chiều dài | 1/3 trên |     | 1/3 giữa |     | 1/3 dưới |     | P                      |
|-----------------------|----------|-----|----------|-----|----------|-----|------------------------|
|                       | CT       | PET | CT       | PET | CT       | PET |                        |
| < 3 cm                | 1        | 1   | 3        | 3   | 0        | 0   | Pc: 0.435<br>Pp: 0.629 |
| 3-6 cm                | 6        | 4   | 10       | 9   | 6        | 6   |                        |
| > 6 cm                | 2        | 4   | 13       | 14  | 4        | 4   |                        |
| Tổng                  | 9        | 9   | 26       | 26  | 10       | 10  |                        |

**Nhận xét:** PET/CT phát hiện nhiều BN có khối u > 6 cm hơn CT. Khác biệt về chiều dài và vị trí u nguyên phát không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.4. Phân bố xâm lấn của u nguyên phát theo vị trí.**

| Vị trí<br>Xâm lấn | 1/3 trên |     | 1/3 giữa |     | 1/3 dưới |     | P                      |
|-------------------|----------|-----|----------|-----|----------|-----|------------------------|
|                   | CT       | PET | CT       | PET | CT       | PET |                        |
| Có                | 2        | 3   | 6        | 2   | 0        | 0   | Pc: 0.249<br>Pp: 0.048 |
| Không có          | 7        | 6   | 20       | 24  | 10       | 10  |                        |
| Tổng              | 9        | 9   | 26       | 26  | 10       | 10  |                        |

**Nhận xét:** Đa số khối u T4 ở vị trí 1/3 trên-giữa. Khác biệt có ý nghĩa thống kê trên PET/CT

**Bảng 3.5. Phân bố xâm lấn theo chiều dài u nguyên phát**

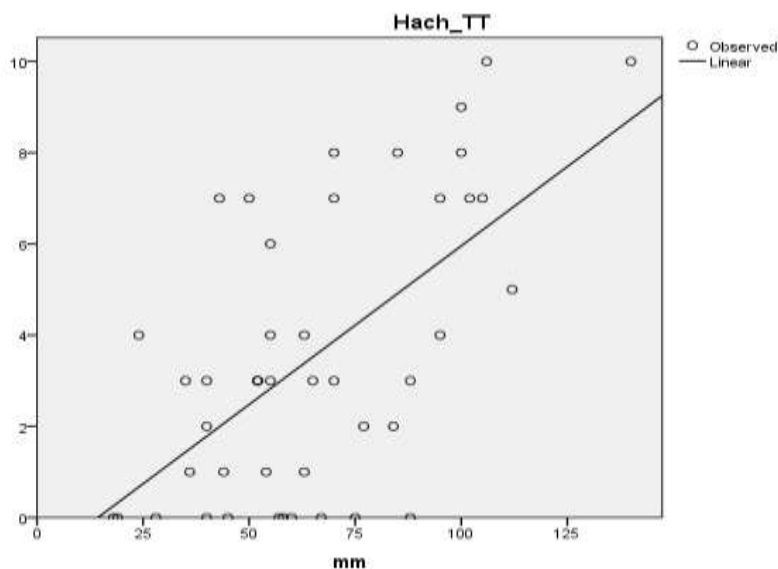
| Chiều dài<br>Xâm lấn | < 3 cm | 3-6 cm | > 6 cm | P     |
|----------------------|--------|--------|--------|-------|
| Có                   | 0      | 2      | 3      | 0.018 |
| Không                | 4      | 17     | 19     |       |

**Nhận xét:** Cả 5 u xâm lấn (T4) đều > 3 cm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.6. Phân bố mức độ di căn hạch vùng theo chiều dài khối u nguyên phát**

| Chiều dài<br>Hạch vùng | < 3 cm | 3-6 cm | > 6 cm | P     |
|------------------------|--------|--------|--------|-------|
| Không có               | 3      | 5      | 3      | 0.045 |
| N1                     | 0      | 4      | 3      |       |
| N2                     | 1      | 8      | 6      |       |
| N3                     | 0      | 2      | 10     |       |

**Nhận xét:** Số hạch vùng ở nhóm BN có u > 3 cm nhiều hơn nhóm có u < 3 cm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa số hạch di căn và chiều dài u nguyên phát**

**Nhận xét:** Số hạch di căn và chiều dài khối u nguyên phát có mối tương quan đồng biến mức độ mạnh với  $r = 0.6$  ( $p < 0.05$ ).

**3.3. Vai trò của PET/CT****Bảng 3.7. So sánh các tổn thương di căn phát hiện bằng CT và PET/CT**

| <b>Vị trí di căn</b> | <b>Kỹ thuật</b> | <b>CT</b> | <b>PET/CT</b> |
|----------------------|-----------------|-----------|---------------|
| Hạch trung thất      |                 | 26        | 34            |
| Hạch cổ              |                 | 3         | 14            |
| Hạch ổ bụng          |                 | 10        | 19            |
| Phổi                 |                 | 3         | 2             |
| Gan                  |                 | 1         | 1             |
| Xương                |                 | 1         | 3             |
| Khác                 |                 | 0         | 1             |

**Nhận xét:** PET/CT phát hiện được nhiều tổn thương di căn hơn CT, do PET/CT phát hiện thêm các di căn hạch kích thước nhỏ và di căn xa, nhiều nhất là di căn hạch trung thất (34 BN), hạch ổ bụng (19 BN) và hạch cổ (14 BN). PET/CT phát hiện thêm 2 trường hợp di căn xương và 1 trường hợp di căn phúc mạc, loại trừ 1 trường hợp di căn phổi.

**Bảng 3.8. Phân giai đoạn bệnh UTTQ trước và sau chụp PET/CT**

| <b>Giai đoạn</b> | <b>Trước</b> | <b>Sau</b> |
|------------------|--------------|------------|
| I                | 1            | 0          |
| II               | 16           | 9          |
| III              | 10           | 5          |
| IV               | 18           | 31         |
| Tổng             | 45           | 45         |

**Nhận xét:** BN ở GD I, II, III đều giảm, tăng BN GD IV. 23/45 BN thay đổi GD: 1 BN từ GD I chuyển lên GD IV, 4 BN từ GD II chuyển lên GD III, 6 BN từ GD II chuyển lên GD IV và 8 BN từ GD III chuyển lên GD IV. 1 BN từ GD IV chuyển xuống GD II, 1 BN từ GD IV chuyển xuống GD III và 2 BN từ GD III chuyển xuống GD II.

**Bảng 3.9. Thay đổi giai đoạn và điều trị sau chụp PET/CT**

| <b>Giai đoạn</b> | <b>n</b> | <b>%</b> | <b>Thay đổi điều trị</b> |
|------------------|----------|----------|--------------------------|
| Tăng giai đoạn   | 19       | 42.2     | 15                       |
| Giảm giai đoạn   | 4        | 8.9      | 2                        |
| Tổng             | 23       | 51.1     | 17                       |

**Nhận xét:** Trong 19 BN tăng GD, có 15 BN thay đổi điều trị. Trong 4 BN giảm GD, có 2 BN thay đổi điều trị.

**IV. BÀN LUẬN****4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

Ung thư thực quản là một trong mười bệnh ung thư có tỷ lệ mắc bệnh cao. Bệnh thường gặp ở những người trên 50 tuổi, nam

gặp nhiều hơn nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc bệnh của nam/nữ là 14:1, độ tuổi mắc bệnh trung bình gần 62 tuổi, trong đó hơn một nửa tập trung ở nhóm tuổi từ 56-65 (chiếm 55.6%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới cũng như số liệu thống kê dịch tễ học về ung thư thực quản tại Việt Nam [6], [8]. Qua 45 trường hợp trong nghiên cứu, phần lớn BN phát hiện UTTQ khi đã có triệu chứng khá



rầm rộ như nuốt nghẹn (88.9%), sụt cân (77.8%) và đau (35.6%) (bao gồm đau tức ngực, bụng, xương...).

Về vị trí tổn thương, khối u thực quản gặp nhiều nhất ở đoạn 1/3 giữa (57.8%), còn đoạn 1/3 dưới và 1/3 trên có tỷ lệ thấp hơn, tương ứng là 22.2% và 20%. Về mô bệnh học, UTTQ chủ yếu xuất phát từ các tế bào biểu mô của thực quản, trong đó 91.2% là ung thư biểu mô vảy; chỉ có 8.8% là ung thư biểu mô tuyến. Số liệu này của chúng tôi phù hợp với đánh giá của một số tác giả trong và ngoài nước và cũng phù hợp với đặc điểm mô bệnh học của UTTQ trong y văn [2], [3], [8]. Trong mối tương quan mô bệnh học với vị trí u nguyên phát thì UTBM vảy xuất hiện ở cả 3 đoạn thực quản, trong đó chủ yếu ở đoạn 1/3 giữa và 1/3 trên, chỉ có 6/41 trường hợp UTBM vảy nằm ở đoạn 1/3 dưới, trong khi đó cả 4 trường hợp UTBM tuyến thuộc đoạn 1/3 dưới. Phân bố này khá phù hợp với đặc điểm ung thư biểu mô thực quản.

#### 4.2. Đặc điểm hình ảnh PET/CT

Xếp giai đoạn trong ung thư thực quản giúp đánh giá tình trạng và tiên lượng bệnh, từ đó lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Cách phân loại được dùng phổ biến hiện nay là phân loại dựa vào tình trạng u - T, hạch - N và di căn xa - M theo Ủy ban liên hợp Mỹ về ung thư (America Joint Commitee on Cancer-AJCC) phiên bản 8 năm 2017 [19]. Trước năm 1987, hệ thống phân loại TNM AJCC 1983 xếp chiều dài khối u < 5 cm vào nhóm T1, > 5 cm được xếp vào nhóm T2. Nhưng kể từ năm 1987, chẩn đoán giai đoạn u nguyên phát (T) không còn dựa vào kích thước u mà dựa vào mức độ xâm lấn các lớp của thành thực quản và cấu trúc xung quanh [7]. Do đó, siêu âm nội soi là phương pháp có giá trị nhất trong xếp giai đoạn u do có giá trị trong chẩn đoán tổn thương xâm lấn các

lớp của thành thực quản, cấu trúc xung quanh và hạch di căn vùng hơn hẳn các phương pháp khác. Dưới siêu âm nội soi thành thực quản có cấu tạo giải phẫu bình thường gồm 5 lớp: lớp tăng âm thứ nhất và lớp giảm âm thứ hai tương ứng với lớp biểu mô, lớp màng và lớp cơ niêm, lớp tăng âm thứ ba tương ứng với lớp dưới niêm mạc, lớp giảm âm thứ tư tương ứng với lớp cơ, lớp tăng âm thứ năm tương ứng với lớp vỏ ngoài. Tuy vậy, hạn chế giống với nội soi thực quản khi khối u kích thước lớn gây bí tắc thực quản thì ống soi không qua được do đó không đánh giá được chính xác tổn thương [13].

Chụp cắt lớp vi tính vùng ngực và bụng có cản quang là phương pháp chẩn đoán giai đoạn ung thư thực quản, giúp xác định sự lan tràn của khối u vào các tổ chức trung thất, phổi, gan, phúc mạc ngoài ra còn đánh giá di căn hạch. Giá trị chẩn đoán đạt 87%. Hình ảnh tổn thương thường thấy là thành thực quản dày lên làm lệch tâm ống thực quản, nếu u quá lớn thì không thấy lòng thực quản trên CT. Hạn chế của chụp cắt lớp là khó phân biệt khi u còn ở thành thực quản [13].

Vì những giới hạn độ phân giải không gian nên PET/CT không thể phân biệt được các tổn thương trên thành thực quản, nên không phân giai đoạn T theo phân loại của AJCC 8. CT và PET/CT chỉ có thể phân loại từ T3, T4 (có xâm lấn xung quanh và các cấu trúc lân cận). Nó có thể không phát hiện được các tổn thương nhỏ trên thực quản (5–8 mm) và do đó độ nhạy bị giảm trong việc phát hiện giai đoạn đầu của bệnh [8], [10], [17]. Kato và cộng sự cho thấy PET/CT có độ nhạy thấp 43% ở giai đoạn 1. Do đó, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ phân ra thành nhóm BN mức T1-2, T3, T4 và sử dụng chiều dài khối u là một thông số trong

nghiên cứu bởi vì trong vài nghiên cứu đã công bố trước đây, chiều dài khối u là một yếu tố dự báo độc lập về sống còn trong UTTQ, ngoài ra nó còn liên quan đến nhiều yếu tố tiên lượng khác. Do đó, để đánh giá toàn diện mức độ tiến triển của UTTQ cần sự kết hợp của đa phương thức bao gồm siêu âm nội soi, CT và PET/CT [8].

Trong một nghiên cứu của nhóm tác giả Arife Zeybek và cộng sự (2013) tiến hành trên 116 bệnh nhân UTTQ, chiều dài khối u thực quản có liên quan đến mức độ xâm lấn, những bệnh nhân có chiều dài khối u  $> 3$  cm thì có nguy cơ cao xâm lấn xung quanh, ngược lại chiều dài khối u  $< 3$  cm thì ít nguy cơ hơn. Chiều dài khối u cũng đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng sống còn, tái phát u, hạch và di căn trước khi bắt đầu liệu trình điều trị [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả hai phương thức CT và PET/CT phát hiện 4 BN có chiều dài khối u  $< 3$  cm, trong khi nhóm BN có chiều dài khối u  $> 6$  cm thì PET/CT phát hiện được nhiều hơn 3 trường hợp. Ngược lại BN có chiều dài khối u 3-6 cm thì PET/CT ít hơn 3 trường hợp. Điều này có thể do tổn thương mới thực quản có vị trí chỉ ở mức chuyển hóa, chưa có thay đổi cấu trúc trên thành thực quản nên chiều dài đo được trên CT ngắn hơn, mặc dù khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5 trường hợp u xâm lấn (T4) đều thuộc nhóm có chiều dài khối u  $> 3$  cm. Không có trường hợp nào xâm lấn có chiều dài khối u  $< 3$  cm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Các khối u thực quản đoạn 1/3 trên và 1/3 giữa nằm tại vị trí hẹp của trung thất nên dễ xâm nhiễm vào các cơ quan lân cận của trung thất như: khí – phế quản, quai động mạch chủ, thần kinh quặt ngược, ống ngực... Các u nằm ở đoạn 1/3 dưới thực quản do ở phần rộng của trung thất

nên chậm có hiện tượng xâm nhiễm vào các cơ quan trong trung thất (chỉ khi khối u đã ở mức độ lớn). Nếu có phát triển thì thường xâm nhiễm vào màng ngoài tim, cơ hoành, dạ dày...[3], [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn khối u nguyên phát xâm lấn ở vị trí 1/3 trên-giữa. Không có xâm lấn ở đoạn thực quản 1/3 dưới. Khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ xâm lấn của khối u có liên quan đến chiều dài và vị trí của khối u nguyên phát.

Về mối liên quan giữa chiều dài khối u và hạch di căn vùng, trong nghiên cứu này, số hạch di căn ở nhóm BN có chiều dài khối u  $> 3$  cm nhiều hơn đáng kể nhóm BN có chiều dài khối u  $< 3$  cm. Trong đó, nhóm N2, N3 chiếm số lượng nhiều nhất. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Phân tích đường hồi quy tuyến tính, số hạch di căn và chiều dài khối u nguyên phát có mối tương quan đồng biến mức độ mạnh với  $r = 0.6$ . Kết quả này tương tự nghiên cứu của Arife Zeybek và cộng sự [7].

FDG PET/CT hoạt động dựa trên nguyên lý các tổ chức ung thư tăng chuyển hóa glucose vượt trội so với tổ chức lành, với giá trị hấp thu F18-FDG chuẩn (ký hiệu SUV) sau khi đo đặc sẽ cho chúng ta nhận biết các tổ chức u ác tính, hạch di căn và các tổn thương di căn xa cả về vị trí, số lượng cũng như mức độ tăng hấp thu FDG (SUVmax cao). Giá trị này được tính toán dựa trên nhiều yếu tố: mức độ chuyển hóa FDG của tổ chức, hoạt độ phóng xạ tiêm vào cơ thể bệnh nhân, trọng lượng bệnh nhân và thời gian ghi hình tính từ thời điểm tiêm thuốc phóng xạ; nói một cách đơn giản hơn là cho rằng hoạt độ phóng xạ - độ hấp thu FDG của toàn cơ thể trung bình là 1, nếu vùng quan tâm (ROI) có độ hấp thu SUV là 2.5 điều đó có nghĩa là

hoạt độ phóng xạ tập trung ở đó cao gấp 2.5 lần hoạt độ phóng xạ trung bình trong toàn cơ thể [22]. Và các tác giả chọn  $SUV_{max} = 2.5$  là ngưỡng thường sử dụng để giá trị PET/CT (+). Tổn thương càng tăng chuyển hóa FDG thì giá trị  $SUV_{max}$  của tổn thương đó càng cao [4].

UTTQ là một trong những bệnh lý ác tính gây tử vong cao. Nhiều BN UTTQ chết trong thời gian 1 năm sau khi phát hiện bệnh, tỷ lệ sống còn trong 5 năm cũng chỉ ở mức 8-20%, nguyên nhân được cho là sự tiến triển nhanh của UTTQ và phần lớn BN khi phát hiện UTTQ đã ở giai đoạn III, IV vượt quá khả năng phẫu thuật và điều trị triệt để [3], [7], [17]. Vì UTTQ là bệnh lý với mức độ ác tính cao, tiến triển nhanh nên khi khảo sát với FDG PET/CT, mức độ chuyển hóa FDG của tổn thương nguyên phát thường rất cao. Giá trị  $SUV_{max}$  trung bình trong các nghiên cứu khác nhau nằm trong khoảng từ 0.26 đến 17.2, được tóm tắt bởi tác giả Taan và cộng sự [17]. Trong nghiên cứu của tác giả Mai Trọng Khoa, giá trị  $SUV_{max}$  trung bình của u nguyên phát ở đoạn 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới tương ứng là  $10,00 \pm 4,87$ ,  $11,69 \pm 6,24$  và  $8,91 \pm 3,68$ , khác biệt không có ý nghĩa thống kê [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị  $SUV_{max}$  trung bình của u nguyên phát ở cả ba đoạn thực quản đều rất cao tương ứng đoạn 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới là  $16,89 \pm 5,33$ ,  $13,81 \pm 4,11$  và  $14,56 \pm 4,81$ , cao hơn phần lớn các nghiên cứu đã thực hiện, tuy nhiên sự khác biệt  $SUV_{max}$  ở 3 đoạn không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Tan TH và nghiên cứu của Taan cho thấy giá trị  $SUV_{max}$  cao hơn đáng kể ở loại ung thư biểu mô tế bào vảy, chủ yếu nằm ở đoạn thực quản trên. Tuy nhiên, những kết quả này vẫn chưa được giải thích và việc đánh giá mối liên hệ có thể có

giữa các yếu tố sinh học của hai phân nhóm tế bào vảy và tế bào tuyến với mức chuyển hóa glucose là một chủ đề thú vị cho các nghiên cứu trong tương lai [17]. Tương tự, trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ hấp thu FDG ở nhóm UT biểu mô vảy cao hơn nhóm UT biểu mô tuyến ( $SUV_{max}$  TB tương ứng là  $14,92 \pm 4,60$  và  $11,31 \pm 3,04$ ) mặc dù sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu của mỗi phân nhóm còn nhỏ. Hơn nữa, trong các nghiên cứu được báo cáo bởi Taan và Tan TH,  $SUV_{max}$  tăng đáng kể trong khối u nguyên phát khi giai đoạn bệnh tăng lên. Phát hiện này phù hợp với quan điểm cho rằng bệnh càng tiến triển thì có thể liên quan đến tỷ lệ tăng sinh khối u cao và độ ác tính cao hơn, do đó có liên quan chặt chẽ đến mức độ chuyển hóa glucose cao [17]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị  $SUV_{max}$  có mối liên hệ với các nhóm BN có và không có di căn hạch, số lượng hạch di căn, mức độ tiến triển bệnh và đặc biệt liên hệ chặt chẽ với chiều dài khối u (bảng 9, 14, 15, 16, 17 và biểu đồ 3). Có thể do chiều dài khối u liên quan đến mức độ xâm lấn, độ ác tính của u và chiều dài khối u cũng là yếu tố tiên lượng cho sự tái phát, di căn nên khối u càng dài càng tăng mức độ chuyển hóa FDG [7], [16].

#### 4.3. Vai trò của PET/CT

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định PET/CT rất có giá trị trong phát hiện các tổn thương di căn hạch vùng, đặc biệt là các hạch có kích thước nhỏ, phát hiện các di căn hạch cổ, hạch trung thất, hạch ổ bụng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Ngoài ra PET/CT còn phát hiện chính xác các di căn xa như: di căn phổi, di căn gan, xương mà các xét nghiệm thông thường khác chưa tầm soát được. Do đó, dựa vào các tổn thương mới phát hiện trên PET/CT giúp cho việc xác

định chính xác giai đoạn bệnh UTTQ [8], [9], [16].

Bảng 1 tổng kết các kết quả của một số nghiên cứu đánh giá sự chính xác của CT và PET về sự phát hiện di căn hạch vùng. Mặc dù, việc xếp loại giai đoạn hạch là rất quan trọng, nhưng việc xếp giai đoạn bằng các

phương pháp không xâm lấn thì còn ít giá trị hơn so với làm mô bệnh học sau mổ. Tuy thuộc vào các tiêu chí được sử dụng để phát hiện các di căn hạch vùng của PET mà độ nhạy và độ đặc hiệu về thực chất có thay đổi giữa các nghiên cứu.

**Bảng 4.1. Phát hiện di căn hạch vùng với FDG-PET [20]**

| Tác giả       | Năm  | n  | Độ nhạy | Độ đặc hiệu |
|---------------|------|----|---------|-------------|
| Flamen et al. | 2000 | 39 | 39%     | 97%         |
| Lerut et al.  | 2000 | 42 | 22%     | 91%         |
| Kim et al.    | 2001 | 53 | 52%     | 95%         |
| Kato et al.   | 2002 | 32 | 78%     | 93%         |
| Yoon et al.   | 2003 | 81 | 30%     | 82%         |
| Heeren et al. | 2004 | 74 | 55%     | 71%         |

Trong nghiên cứu của tác giả Kumar P. và cs (2011), PET/CT xác định hạch di căn vùng ở 9/28 bệnh nhân, trong đó 3 bệnh nhân được phát hiện là dương tính giả, 4 bệnh nhân có hạch vùng bị bỏ sót bởi CT. Khi so sánh giá trị của PET/CT và CT ngực bụng có thuốc cản quang, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác của CT phát hiện di căn hạch vùng tương ứng là 55.55%, 94.73%, 83.33%, 81.81% và 82.14%; trong khi đó của PET/CT lần lượt là 66.67%, 84.21%, 66.67%, 84.21% và 78.57% [14]. Nghiên cứu của Gamal Hassan, đối với di căn hạch vùng, CT đã xác định được 4/19 bệnh nhân, 3 người được xác định bệnh lý và một người dương tính giả. PET/CT phát hiện 8/19 bệnh nhân. Sáu BN dương tính thật và 2 BN dương tính giả. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác để phát hiện hạch di căn vùng của CT lần lượt là 53%, 95%, 82%, 80% và 82%; trong khi PET/CT là 68%, 82%, 68%, 82% và 79% [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, PET/CT phát hiện được nhiều hạch vùng hơn CT (34/45 BN trên PET/CT so với 26/45 BN trên CT).

Chụp CT ngực và bụng cho hình ảnh đánh giá di căn xa với độ nhạy 37%-66%. Trong UTTQ, di căn thường tìm thấy ở các hạch có kích thước bình thường, mặt khác sự tăng kích thước hạch lại không đặc hiệu thường gặp trong khu vực cổ và trung thất (giới hạn độ đặc hiệu). FDG-PET ưu việt hơn CT ở chỗ khi có sự tăng kích thước các hạch không phải ung thư thì không dẫn đến sự tăng hấp thu FDG (độ đặc hiệu cao hơn), nhưng sự hấp thu FDG có thể tăng lên ở các hạch di căn bất kể kích thước (nên độ nhạy cao hơn). Trong các nghiên cứu được công bố gần đây, độ chính xác phát hiện di căn xa của FDG-PET trong UTTQ được nhận thấy là cao hơn so với các kỹ thuật CT và siêu âm nội soi. Điều này được ứng dụng cho cả phát hiện di căn hạch xa và di căn vào tạng. FDG/PET vượt trội hơn khi phát hiện di căn xương và cũng có độ đặc hiệu cao hơn CT trong phát hiện di căn phổi và di căn gan [8], [11], [16].

Bảng 2 tổng hợp các kết quả nghiên cứu đánh giá độ chính xác của FDG-PET và CT trong việc phát hiện các di căn xa của bệnh nhân UTTQ.

**Bảng 4.2. Phát hiện các di căn xa với FDG-PET và CT [20]**

| Tác giả                  | Năm  | n  | Có di căn xa | FDG-PET |     | CT  |     |
|--------------------------|------|----|--------------|---------|-----|-----|-----|
|                          |      |    |              | Se      | Sp  | Se  | Sp  |
| <b>Block &amp; cs</b>    | 1997 | 58 | 17           | 100%    | -   | 29% | -   |
| <b>Luketich &amp; cs</b> | 1999 | 91 | 39           | 69%     | 93% | 46% | 74% |
| <b>Flamen &amp; cs</b>   | 2000 | 74 | 34           | 74%     | 90% | 41% | 83% |
| <b>Rasanen &amp; cs</b>  | 2003 | 42 | 15           | 47%     | 89% | 33% | 96% |
| <b>Heeren &amp; cs</b>   | 2004 | 74 | 27           | 78%     | 98% | 37% | 87% |
| <b>Lowe &amp; cs</b>     | 2005 | 75 | 26           | 81%     | 91% | 81% | 82% |

Trong nghiên cứu của tác giả Kumar P. và cs (2011), có 22/28 bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn IV (M1) được xác định chẩn đoán bằng tiêu chuẩn vàng. CT đã xác định được 16/22 bệnh nhân M1. PET/CT xác định M1 ở 23/28 bệnh nhân, bao gồm 12/23 bệnh nhân có hạch di căn xa, trong đó một dương tính giả, 6/23 có di căn cơ quan và 5/23 bệnh nhân còn lại có cả di căn hạch và cơ quan xa. Các cơ quan di căn là gan, xương và lách. Có 6 ca M1 bỏ sót trên CT được phát hiện bằng PET/CT. Đối với hạch di căn xa và di căn cơ quan (bệnh M1), độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác của CT được tính lần lượt là 72.72%, 100%, 100%, 50% và 78.57% trong khi đối với PET/CT là được tính lần lượt là 100%, 83.33%, 95.65%, 100% và 96.43% [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân phát hiện được các tổn thương di căn trên PET/CT nhiều hơn so với CT, chủ yếu là do PET/CT phát hiện thêm các di căn hạch kích thước nhỏ và di căn xa. Trong đó, hạch di căn xa bao gồm hạch ổ bụng (19 BN trên PET/CT so với 10 BN trên CT), hạch cổ (14 BN trên PET/CT so với 3 BN trên CT). PET/CT phát hiện thêm 2 trường hợp di căn xương và 1 trường hợp di căn phúc mạc. PET/CT loại trừ 1 trường hợp di căn phổi (BN có nốt mờ trên CT nhưng không hấp thu FDG trên PET/CT). Trong nghiên cứu của Kumar P. và cs (2011), trong số 9 bệnh nhân trong nhóm

phân giai đoạn trước điều trị, không có dương tính giả, độ nhạy, PPV và độ chính xác của cả hai phương thức trong nhóm này lần lượt là 77.77%, 100% và 77.77% đối với CT và 100%, 100% và 100% đối với PET/CT. Trong số 19 bệnh nhân tái đánh giá giai đoạn, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV và độ chính xác đối với CT lần lượt là 70.59%, 100%, 100%, 28.57% và 73.68% trong khi đối với PET/CT các giá trị tương ứng là 100%, 33.33%, 88.88%, 100% và 89.47% [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 6/45 trường hợp không có di căn, 13 trường hợp có di căn hạch và 26 trường hợp di căn xa. Như vậy, BN UTTQ khi phát hiện đã có hơn một nửa quá chỉ định phẫu thuật triệt để. Sau khi chụp PET/CT, số BN ở giai đoạn I, II, III đều giảm, tăng số BN ở giai đoạn IV do phát hiện được thêm các tổn thương di căn xa (hạch, cơ quan) mà trên CT chưa đánh giá được toàn diện. Tùy thuộc giai đoạn bệnh, các phương pháp điều trị UTTQ bao gồm cắt niêm mạc thực quản qua nội soi, cắt thực quản, hóa chất và xạ trị hỗ trợ hoặc điều trị giảm nhẹ triệu chứng. Hầu hết các phương pháp điều trị đều cải thiện đáng kể tình trạng bệnh và tỷ lệ tử vong. Chẩn đoán giai đoạn chính xác là yếu tố quyết định để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Bước đầu tiên là phải phân biệt bệnh là còn ở giai đoạn tại chỗ hay đã lan tràn, bởi vì khi bệnh nhân đã có di căn hạch ở xa hoặc di căn

đến các cơ quan khác thì hiện tại không có phương pháp nào chữa khỏi. Những bệnh nhân này nên cân nhắc dùng phác đồ điều trị giảm nhẹ triệu chứng. Sau khi loại trừ di căn xa, sự lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào giai đoạn T. Đối với u tại chỗ (T1, T2), phẫu thuật triệt căn có thể tiến hành và là phương pháp quan trọng nhất. Bệnh nhân giai đoạn T3, T4 có thể được điều trị hóa chất hoặc hóa xạ trị tiền phẫu. Các phương thức điều trị này nhằm tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn bằng việc làm giảm giai đoạn khối u, tăng cường kiểm soát tại chỗ và phòng di căn xa. Tuy nhiên, cho đến nay, các thử nghiệm lâm sàng vẫn chưa đưa ra được bất cứ cải thiện nào về thời gian sống thêm khi so sánh giữa hóa chất tiền phẫu kết hợp với phẫu thuật và phẫu thuật đơn thuần. Nhưng phần lớn các nghiên cứu lại thấy rằng các bệnh nhân được điều trị tiền phẫu mà có đáp ứng về tình trạng khối u thì có tiên lượng tốt hơn so với nhóm phẫu thuật đơn thuần. Vấn đề là ở chỗ chỉ có khoảng 30- 40% bệnh nhân có đáp ứng với hóa chất tiền phẫu. Trong khi 60% bệnh nhân hoặc hơn phải trải qua vài tháng chịu độc tính do hóa trị mà chưa thấy lợi ích rõ ràng. Nhưng những điều này lại ảnh hưởng đến thời gian sống thêm do thời gian phẫu thuật bị chậm lại và do tác dụng phụ của điều trị hóa chất hoặc thậm chí tạo ra một cách chọn lọc các dòng tế bào ung thư có mức độ ác tính hơn. Vì vậy, khi điều trị tiền phẫu những bệnh nhân không đáp ứng thì hình như có tiên lượng xấu hơn so với những bệnh nhân chỉ phẫu thuật đơn thuần mà không có điều trị tân bổ trợ. Do đó, các test dự đoán đáp ứng với điều trị có tính chất quyết định là có hay không nên sử dụng hóa chất bổ trợ cho bệnh nhân UTTQ [2], [3].

Trong nghiên cứu này, có 23/45 BN (chiếm 51.1%) phải thay đổi lại giai đoạn

bệnh, cụ thể 19 trường hợp tăng giai đoạn: 1 BN từ giai đoạn I chuyển lên giai đoạn IV, 4 BN từ GĐ II chuyển lên GĐ III, 6 BN từ GĐ II chuyển lên GĐ IV, 8 BN từ GĐ III chuyển lên GĐ IV, làm thay đổi điều trị ở 15 trường hợp và 4 trường hợp giảm giai đoạn: 1 BN từ giai đoạn IV chuyển xuống giai đoạn II, 1 BN từ giai đoạn IV chuyển xuống giai đoạn III do loại trừ được hạch di căn xa và di căn phổi, 2 BN từ giai đoạn III chuyển xuống giai đoạn II do giảm số lượng hạch vùng, làm thay đổi điều trị ở 2 trường hợp. Trong một nghiên cứu tương tự của tác giả Teik Hin Tan và cs (2016) trên 40 BN UTTQ trước điều trị tại Malaysia, sau khi chụp PET/CT thì đã làm thay đổi giai đoạn ở 26/40 (65%) BN UTTQ, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên số ca tăng giai đoạn chỉ 10/26 (25%) ca và số ca giảm giai đoạn là 16/26 (40%) ca. Và trong số 26 ca thay đổi giai đoạn, có 17 ca thay đổi chiến thuật điều trị, chiếm 42.5%, 10 ca chuyển từ chăm sóc giảm nhẹ sang điều trị và 7 ca chuyển từ điều trị sang chăm sóc giảm nhẹ [17]. Trong nghiên cứu của tác giả Gamal Hassan (2019) thực hiện trên 19 BN UTTQ tại Ai Cập, PET/CT đã thay đổi giai đoạn của 8/19 bệnh nhân (40%). Tăng giai đoạn 6/8 bệnh nhân và giảm giai đoạn ở 2/8 bệnh nhân. Trong đó 8 bệnh nhân đó, PET/CT phát hiện thêm di căn hạch vùng và di căn xa ở 6 bệnh nhân, 2 bệnh nhân còn lại, PET/CT phát hiện thêm di căn xa tại gan và phổi. PET/CT đã loại trừ chính xác di căn hạch ở xa và di căn tạng ở 3 bệnh nhân [11]. Như vậy, PET/CT đã thay đổi giai đoạn của nhiều BN UTTQ dẫn đến thay đổi chiến thuật điều trị cho các BN, nhiều BN có cơ hội được điều trị triệt để và cũng nhiều BN tránh được các điều trị quá mức không cần thiết, từ đó cải thiện hiệu quả điều trị, chất lượng cuộc sống và chi phí y tế.

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu còn nhỏ nên giá trị thống kê chưa cao và chưa thể theo dõi được tất cả các bệnh nhân sau chụp PET/CT, chưa thể thu thập được tất cả các dữ liệu về giải phẫu bệnh sau chụp để làm tiêu chuẩn vàng đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn UTTQ. Dù vậy, với những kết quả khác biệt rõ rệt mà PET/CT mang lại cũng đã hỗ trợ rất nhiều cho các bác sĩ lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp.

## V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu 45 bệnh nhân ung thư thực quản chụp PET/CT trước điều trị tại Khoa Y học hạt nhân, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### 5.1. Đặc điểm hình ảnh PET/CT của bệnh ung thư thực quản.

- U nguyên phát hấp thu mạnh FDG ở cả 3 đoạn 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới với giá trị SUVmax lần lượt  $16.89 \pm 5.33$ ,  $13.81 \pm 4.11$ ,  $14.56 \pm 4.81$ .

- Giá trị maxSUV trung bình tăng tỷ lệ thuận với sự tăng của chiều dài khối u với  $r=0.3$  và khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh tại chỗ và tiến triển với  $p<0.05$ .

- 22/45 bệnh nhân có chiều dài khối u nguyên phát  $> 6$  cm.

- cả 5 khối u xâm lấn (T4) ở vị trí 1/3 trên-giữa và có chiều dài khối u  $> 3$  cm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0.05$ .

- Số hạch di căn có tương quan đồng biến với chiều dài khối u với  $r=0.6$ .

- PET/CT phát hiện nhiều tổn thương di căn hơn so với CT, nhiều nhất là di căn hạch trung thất (34 BN), hạch ổ bụng (19 BN) và hạch cổ (14 BN); phát hiện thêm 2 trường

hợp di căn xương và 1 trường hợp di căn phúc mạc; loại trừ 1 trường hợp di căn phổi.

### 5.2. Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn bệnh ung thư thực quản.

- Sau khi chụp PET/CT, số BN ở giai đoạn I, II, III đều giảm, tăng số BN ở giai đoạn IV do phát hiện được thêm các tổn thương di căn xa.

- Có 23/45 BN (chiếm 51.1%) phải thay đổi lại giai đoạn bệnh.

- Trong 19 BN tăng giai đoạn, có 15 BN thay đổi điều trị.

- Trong 4 BN giảm giai đoạn, có 2 BN thay đổi điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Sỹ An và cộng sự (2009), Bài giảng Y học hạt nhân, nhà xuất bản Y học, tr. 100-106.
2. Nguyễn Bá Đức (2009), Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học, tr. 100-111, tr. 207-209.
3. Phạm Đức Huân (2003), Nghiên cứu điều trị bệnh ung thư thực quản ngực, Luận án tiến sĩ Y học, Hà Nội.
4. Mai Trọng Khoa (2013), Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư, nhà xuất bản Y học, tr. 11-74.
5. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phan Sỹ An, Lê Chính Đại và cộng sự (2010), Ứng dụng kỹ thuật chụp hình PET/CT trong ung thư tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai, Y học thành phố Hồ Chí Minh, tr. 570-579.
6. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2011), Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán ung thư thực quản, tạp chí Điện quang và Y học hạt nhân, tr. 78-82.
7. Arife Zeybek et al (2013), Significance of Tumor Length as Prognostic Factor for Esophageal Cancer, Int Surg, Vol. 98, pp.

- 234–240.
8. **Deif et al (2019)**, The Impact of 18F-FDG-PET/CT in Esophageal Cancer, Egyptian J. Nucl. Med, Vol. 19, No. 2, pp. 15-23.
9. **Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al (2000)**, Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma., J Clin Oncol, Vol. 18, pp. 3202–3210.
10. **Gary Y. Yang, Timothy D. et al (2008)**, The Role of Positron Emission Tomography in Esophageal Cancer, Gastrointestinal Cancer Research, Vol. 02, pp. 01-07.
11. **Hassan Gamal (2019)**, Does PET/CT give incremental staging information in cancer oesophagus compared to CECT?, Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, Vol. 50, pp. 1-8.
12. **Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F et al (2004)**, Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET, J Nucl Med, Vol.45, pp.980–987.
13. **James L. Fuqua III et al (2020)**, Role of Imaging in Esophageal Cancer Management in 2020: Update for Radiologists, AJR:215, pp. 1072-1084.
14. **Praveen Kumar (2011)**, Role of F18-FDG PET/CT in the Staging and Restaging of Esophageal Cancer: A Comparison with CECT, Indian J Surg Oncol, Vol. 2(4), pp. 343–350.
15. **Sonia L. Betancourt Cuellar et al (2014)**, Clinical Staging of Patients with Early Esophageal Adenocarcinoma: Does FDG-PET/CT Have a Role?, J Thorac Oncol. Vol. 9, pp. 1202–1206.
16. **Styliani Mantziari et al (2020)**, 18F- FDG PET/CT-derived parameters predict clinical stage and prognosis of esophageal cancer, BMC Medical Imaging, Vol. 20, pp. 1-10.
17. **Teik Hin Tan (2016)**, Role of Pre-therapeutic 18F-FDG PET/CT in Guiding the Treatment Strategy and Predicting Prognosis in Patients with Esophageal Carcinoma, Asia Oceania J Nucl Med Biol. 2016; 4(2), pp. 60-65.
18. **The Global Cancer Observatory**, All Rights Reserved, March, 2021.
19. **Thomas W. Rice et al (2017)**, 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice, Ann Cardiothorac Surg 2017; Vol. 6(2), pp. 119-130.
20. **Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL, et al (2005)**, Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer, J Nucl Med, Vol. 46, pp.1321–1325.



# SO SÁNH PHÂN BỐ LIỀU TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIỮA HAI KỸ THUẬT XẠ TRỊ 3D SỬ DỤNG NÊM ĐỘNG VÀ KỸ THUẬT XẠ TRỊ TRƯỜNG TRONG TRƯỜNG

Nguyễn Dương Tú<sup>1</sup>, Nguyễn Tùng Lâm<sup>1</sup>, Phạm Quang Trung<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mục đích của nghiên cứu so sánh, đánh giá phân bố liều trong lập kế hoạch xạ trị ung thư trực tràng giữa hai kỹ thuật xạ trị tương thích 3 chiều (Three Dimensional Conformal Radiation Therapy – 3D-CRT) sử dụng nêm động và kỹ thuật Trường trong Trường (FiF – Field-in-Field).

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện trên hình ảnh CT mô phỏng của 32 bệnh nhân đã được điều trị bằng kỹ thuật 3D-CRT sử dụng nêm động. Các kế hoạch sử dụng kỹ thuật FiF được lập trên hình ảnh CT mô phỏng bằng việc thay thế nêm động bằng các trường con. Các trường con được thiết kế để che chắn giảm liều tại những vị trí có liều cao trên 107% và đảm bảo liều vào thể tích điều trị. So sánh và đánh giá các chỉ số độ bao phủ liều Q, độ tương thích liều CI, độ đồng nhất về liều HI giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF cho thể tích điều trị PTV và các chỉ số đặc trưng vật lý MU, BoT, đồng thời xem xét đánh giá liều vào các cơ quan nguy cấp.

**Kết quả:** Kỹ thuật FiF cho các chỉ số tương đương với kỹ thuật 3D-CRT, hạn chế thể tích ruột nhận liều tối ưu hơn kỹ thuật 3D-CRT. Chỉ số MU của kỹ thuật FiF trên tất cả các kế hoạch được cải thiện rõ rệt so với kỹ thuật 3D-CRT. Hầu hết các chỉ số so sánh giữa hai kỹ thuật đều có ý nghĩa thống kê.

**Kết luận:** Việc sử dụng kỹ thuật FiF thay thế cho kỹ thuật 3D-CRT sử dụng nêm động trong lập kế hoạch điều trị ung thư trực tràng là hoàn toàn khả thi.

**Từ khóa:** trường trong trường, xạ trị ba chiều 3D-CRT, ung thư trực tràng, nêm động

## SUMMARY

### COMPARISON OF DOSE DISTRIBUTION IN RADIATION PLANNING FOR RECTAL CANCER BETWEEN TWO TECHNIQUES THREE DIMENSIONAL CONFORMAL RADIATION THERAPY USING DYNAMIC WEDGE AND FIELD IN FIELD TECHNIQUE

**Purpose:** The purpose of this study is to compare and contrast the dose distribution in planning radiation therapy for rectal cancer between two techniques: Three Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) and Field in Field (FiF).

**Objects and methods:** This study was performed on simulated CT images of 32 patients treated with 3D-CRT using dynamic wedges. On simulated CT images, plans for using the FiF technique are made by replacing dynamic

<sup>1</sup>*Viện Vật lý Kỹ thuật, Đại học Bách khoa Hà Nội*

<sup>2</sup>*Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Viện Ung thư, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Dương Tú

SĐT: 0962583162

Email: tu.nd5642@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 23/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

wedges with subfields. The subfields are designed to reduce the dose at high dose sites above 107% and ensure dose delivery to the therapeutic volume. Comparison and evaluation of Q dose coverage indices, CI dose compatibility, HI dose homogeneity between two 3D-CRT and FiF plan groups for PTV treatment volume and physical characteristics MU, BoT, and consider dose assessment on critical organs.

**Result:** The FiF technique gives parameters comparable to the 3D-CRT technique, while limiting the intestinal volume receiving the optimal dose. On all plans, the MU index of the FiF technique is significantly lower than that of the 3D-CRT technique. Most of the indicators comparing the two techniques are statistically significant.

**Conclusion:** It is possible to use FiF as an alternative to 3D-CRT using dynamic wedges in rectal cancer treatment planning.

**Keywords:** 3D-CRT, FiF, Rectum cancer, Dynamic wedge

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là căn bệnh phổ biến trên thế giới. Ở Việt Nam, ung thư trực tràng phổ biến thứ 5 sau ung thư gan, phổi, vú và dạ dày. Ung thư trực tràng rất khó phát hiện sớm do các triệu chứng không rõ ràng và dễ bị nhầm với bệnh đau dạ dày hay viêm đại tràng. Có ba phương pháp điều trị chính cho bệnh ung thư là: phẫu thuật, xạ trị và hóa trị[1]. Với những khối u không thể tiếp cận được bằng việc mổ thông thường sẽ được điều trị bằng phương pháp xạ trị. Kỹ thuật 3D-CRT là kỹ thuật xạ trị phổ biến được dùng để điều trị các ca ung thư trực tràng[2]. Ở kỹ thuật 3D-CRT, các nêm động thường được sử dụng để điều chỉnh phân bố liều đồng đều cho thể tích khối u. Việc dùng nêm động cũng gây ra sự tán xạ bức xạ sang các

cơ quan lành xung quanh[3]. Các kế hoạch sử dụng nêm động thường cho số MU (Monitor Unit) cao, số MU ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng kế hoạch cũng như độ bền của máy gia tốc[4].

Để khắc phục những hạn chế của nêm động trong điều trị ung thư trực tràng bằng kỹ thuật 3D-CRT, kỹ thuật FiF được sử dụng để điều chỉnh phân bố liều thay cho các nêm. Hệ thống bộ chuẩn trực đa lá Multi Leaf Collimator (MLC) được điều chỉnh thủ công khi lập kế hoạch trong từng trường chiếu con, giúp phân bố liều vào khối u và giảm liều lượng tại các vùng thể tích nhận quá 107% liều tối đa tùy theo ý muốn của người lập kế hoạch[5].

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện dựa trên hình ảnh CT mô phỏng của 32 bệnh nhân đã được lập kế hoạch 3D-CRT và điều trị tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, bệnh viện TWQĐ 108. Các bệnh nhân đã được lập kế hoạch bằng kỹ thuật 3D-CRT bằng phần mềm Eclipse v13.6 được điều trị trên máy xạ trị Varian-CX với năng lượng 15 MV. Thể tích khối u được xem xét tới là PTV45 với liều kê 45Gy/25Fx. Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 10/2022 đến tháng 2/2023.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Lập kế hoạch cho bệnh nhân ung thư trực tràng bằng kỹ thuật 3D-CRT thường sử dụng ba trường chiếu với một trường góc gantry bằng  $0^\circ$  (đối với bệnh nhân nằm sấp) và trường có góc gantry bằng  $180^\circ$  (đối với bệnh nhân nằm ngửa) và hai trường hai bên góc gantry là  $90^\circ$  và  $270^\circ$ . Nêm động được sử dụng ở mỗi trường tùy theo hình dạng và kích thước khối u để đạt được phân phối liều

tốt nhất. Mức năng lượng và suất liều dùng cho các trường chiếu là 15 MV và 600 MU/phút [2].

Các bước tiến hành nghiên cứu:

1. Tạo một bản sao của kế hoạch điều trị gốc. Xóa bỏ các nêm động tại các trường chiếu và tiến hành tính toán liều.

3. Xác định vùng có liều cao trên 107%, tạo các trường chiếu con rồi tiến hành che chắn bằng hệ thống MLC theo các bước 3 đến 5%.

4. Điều chỉnh trọng số của các trường chiếu chính cùng với các trường chiếu con để cải thiện phân bố liều trên các trường này [7].

5. Sử dụng Normalize để thay đổi đường phân bố liều theo ý muốn của người lập kế

hoạch nhưng đồng thời cũng có tác dụng làm tăng hoặc giảm vùng liều cao tối đa [2].

Các kế hoạch được lập xong sẽ tiến hành lấy số liệu, đánh giá và so sánh các chỉ số kế hoạch như: độ bao phủ liều Q, chỉ số độ tương thích về liều CI và chỉ số độ đồng nhất về liều HI. Ngoài ra, các chỉ số đánh giá đặc trưng vật lý cũng được xem xét như đơn vị liều giám sát MU, thời gian phát tia BOT. Số liệu của nghiên cứu được lấy dựa trên giản đồ DVH của kế hoạch trên phần mềm Eclipse v13.6 và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel. Công thức tính các chỉ số đánh giá kế hoạch thể hiện trong bảng 1.

**Bảng 1: Các chỉ số đánh giá về liều trên kế hoạch**

| Chỉ số | Tài liệu tham khảo | Công thức                            |
|--------|--------------------|--------------------------------------|
| Q      | RTOG-1993[9]       | $\frac{D_{min}}{D_p}$                |
| CI     | ICRU-62[8]         | $\frac{TV}{PTV}$                     |
|        | Paddick [11]       | $\frac{(PTV_{100})^2}{PTV \cdot TV}$ |
| HI     | Wu Qiuhua[10]      | $\frac{D_5 - D_{95}}{D_p}$           |
|        | RTOG-1993[9]       | $\frac{D_{max}}{D_p}$                |

Sau khi thu thập số liệu và đánh giá các chỉ số giữa hai kế hoạch, tiến hành xem xét và đánh giá liều vào các cơ quan nguy cấp OARs: ruột, bàng quang, đầu xương đùi trái và đầu xương đùi phải. Tiêu chí đánh giá được thể hiện dưới bảng 2.

**Bảng 2: Tiêu chí liều vào các cơ quan nguy cấp [8]**

| Cơ quan    | Tiêu chí    | Thể tích (cc) | Liều (Gy) |
|------------|-------------|---------------|-----------|
| Bàng quang | -           | 50%           | < 60      |
|            | -           | 35%           | < 70      |
|            | -           | 25%           | < 75      |
|            | -           | 15%           | < 80      |
| Ruột       | Liều tối đa | -             | < 50      |
|            | -           | 195           | 45        |

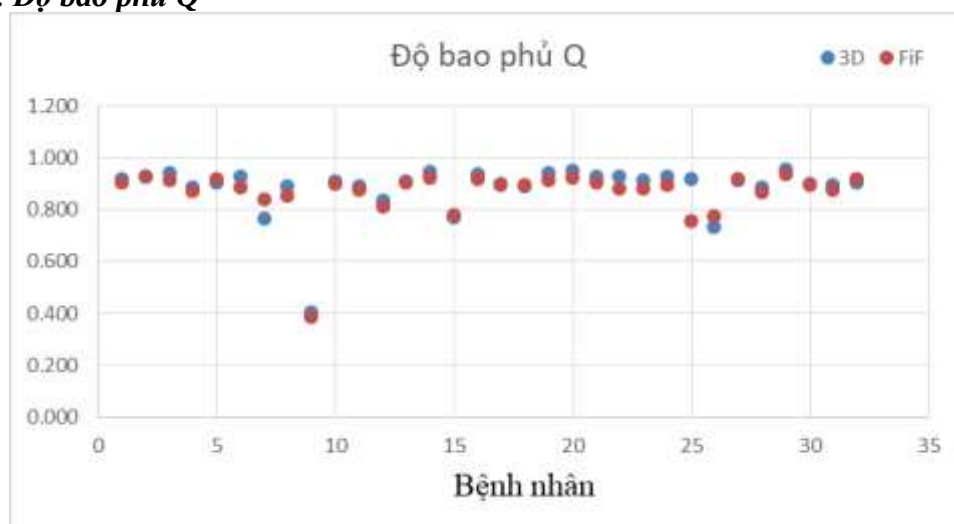
|               |             |     |      |
|---------------|-------------|-----|------|
| Đầu xương đùi | Liều tối đa | -   | < 50 |
|               | -           | 40% | < 40 |
|               | -           | 25% | < 75 |

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Giá trị P trong báo cáo được tính bằng hàm T-Test. Giá trị  $P < 0,05$  cho thấy sự khác nhau của các chỉ số giữa hai kỹ thuật có ý nghĩa thống kê.

#### 3.1. Chỉ số đánh giá kế hoạch

##### 3.1.1. Độ bao phủ Q



**Biểu đồ 1: Độ bao phủ Q trên 32 bệnh nhân được lập kế hoạch bằng kỹ thuật 3D-CRT và FiF**

Khả năng bao phủ liều trong PTV được đánh giá bởi tỷ lệ giữa liều tối thiểu tại bia (Dmin) và liều chỉ định[8]. Giá trị độ bao phủ trung bình của hai kế hoạch đều nằm trong khoảng độ lệch nhỏ ( $0,8 < Q < 0,9$ ).

Quan sát biểu đồ 1 thấy được ở hầu hết các kế hoạch sử dụng 3D-CRT và FiF đều

đạt giá trị lớn hơn 0,8. Ở kế hoạch sử dụng kỹ thuật 3D-CRT có độ bao phủ tốt hơn kế hoạch sử dụng kỹ thuật FiF nhưng không đáng kể (1,8%). Điều này bước đầu cho thấy chất lượng của 2 kế hoạch là tương đồng.

##### 3.1.2. Chỉ số đồng nhất HI

**Bảng 3: Giá trị trung bình chỉ số đồng nhất HI giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

| Chỉ số              | Kỹ thuật | Giá trị trung bình | Giá trị P |
|---------------------|----------|--------------------|-----------|
| HI – RTOG (1993)[9] | 3D       | $1,053 \pm 0,013$  | 0,00014   |
|                     | FiF      | $1,064 \pm 0,004$  |           |
| HI – Wu (2000)[10]  | 3D       | $0,060 \pm 0,010$  | 0,00119   |
|                     | FiF      | $0,068 \pm 0,007$  |           |

Giá trị HI của hai kế hoạch đều có giá trị trung bình trong ngưỡng của RTOG đưa ra ( $1 < HI < 1,1$ )[9] và xấp xỉ bằng nhau với kỹ thuật 3D-CRT là  $1,053 \pm 0,013$  còn của FiF là  $1,064 \pm 0,004$ .

Sử dụng công thức tính theo Wu, giá trị trung bình chỉ số HI của cả hai kế hoạch cũng xấp xỉ bằng nhau, với 3D-CRT là  $0,060 \pm 0,010$  còn FiF là  $0,068 \pm 0,007$ . Giá trị lí tưởng được Wu đưa ra là  $HI_{Wu} = 0$ [10].

### 3.1.3 Chỉ số độ phù hợp CI

**Bảng 4: Giá trị trung bình chỉ số độ phù hợp theo CI – ICRU\_62 giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

| Chỉ số             | Kĩ thuật | Giá trị trung bình | Giá trị P |
|--------------------|----------|--------------------|-----------|
| CI90 - ICRU_62[8]  | 3D       | $1,919 \pm 0,115$  | 0,11300   |
|                    | FiF      | $1,960 \pm 0,170$  |           |
| CI95 - ICRU_62[8]  | 3D       | $1,712 \pm 0,111$  | 0,02300   |
|                    | FiF      | $1,679 \pm 0,111$  |           |
| CI100 - ICRU_62[8] | 3D       | $1,006 \pm 0,252$  | 0,00045   |
|                    | FiF      | $1,184 \pm 0,120$  |           |

Từ bảng 4 thấy được giá trị trung bình của CI90 và CI95 gần như tương đồng nhau. Chỉ số CI100 của kế hoạch sử dụng kĩ thuật 3D-CRT tốt hơn rõ rệt so với kế hoạch sử dụng kĩ thuật FiF (15%). Điều này cho thấy mức độ bao phủ 100% liều chỉ định trên thể tích điều trị theo ICRU\_62 trên kế hoạch 3D-CRT tốt hơn kế hoạch sử dụng FiF.

Chỉ số CI đưa ra bởi ICRU\_62 có một nhược điểm lớn là nó có sự sai khác về không gian giữa hai vùng thể tích được bao phủ bởi đường đồng liều và thể tích điều trị. Để khắc phục hạn chế này, trong bản báo cáo năm 2000, Paddick đã đưa ra chỉ số CI, giúp đánh giá mức độ bao phủ của liều 100% trong vùng thể tích điều trị.

**Bảng 5: Giá trị trung bình chỉ số độ phù hợp theo CI - Paddick\_2000 giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

| Chỉ số                | Kĩ thuật | Giá trị trung bình | Giá trị P |
|-----------------------|----------|--------------------|-----------|
| CI - Paddick_2000[11] | 3D       | $0,483 \pm 0,131$  | 0,00012   |
|                       | FiF      | $0,558 \pm 0,061$  |           |

Chỉ số CI trung bình theo Paddick\_2000 của kế hoạch FiF gần với lí tưởng hơn (giá trị lí tưởng CI = 1)[11] so với kế hoạch 3D-CRT với sai số thấp hơn. Điều này cho thấy sự sai khác giữa hai chỉ số CI theo ICRU\_62 và CI theo Paddick\_2000.

## 3.2. Chỉ số đánh giá đặc trưng vật lí và liều vào các cơ quan nguy cấp

### 3.2.1. Số MU và thời gian phát tia



**Biểu đồ 3: Chỉ số MU trên 32 bệnh nhân giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

**Bảng 6: Giá trị trung bình chỉ số MU và BOT giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

| Chỉ số | Kỹ thuật | Giá trị trung bình | Giá trị P |
|--------|----------|--------------------|-----------|
| MU     | 3D       | 260,47 ± 14,71     | 2,15E-07  |
|        | FiF      | 234,44 ± 5,66      |           |
| BOT    | 3D       | 0,434 ± 0,025      | 2,15E-07  |
|        | FiF      | 0,391 ± 0,009      |           |

Từ biểu đồ 3 thấy rằng chỉ số MU của cả 32 kế hoạch dựa trên kỹ thuật FiF có số MU nhỏ hơn kế hoạch sử dụng 3D-CRT. Số MU của kế hoạch sử dụng 3D-CRT có giá trị trong khoảng [220;245] còn kế hoạch sử dụng 3D-CRT là [237;342]. Giá trị trung bình số MU kế hoạch sử dụng FiF tốt hơn 3D-CRT khoảng 10% với khoảng biến thiên

trên 32 kế hoạch điều trị là nhỏ hơn. Số MU nhỏ hơn giúp thời gian phát tia trung bình BOT cũng giảm. Điều này giúp thời gian điều trị nhanh hơn, giảm các tác dụng phụ cho và giảm nguy cơ gây ra ung thư thứ phát sau xạ trị cho bệnh nhân.

### 3.2.2. Liều vào bàng quang

**Bảng 7: Bảng tổng hợp liều lượng trung bình vào bàng quang giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

| Chỉ số      | Kỹ thuật | Giá trị trung bình | Giá trị P |
|-------------|----------|--------------------|-----------|
| D50% < 65Gy | 3D       | 39,15 ± 5,99       | 0,0000078 |
|             | FiF      | 37,79 ± 5,30       |           |
| D35% < 70Gy | 3D       | 43,31 ± 2,37       | 0,00089   |
|             | FiF      | 46,29 ± 1,75       |           |
| D25% < 75Gy | 3D       | 44,54 ± 1,36       | 0,000061  |
|             | FiF      | 43,94 ± 0,98       |           |
| D15% < 80Gy | 3D       | 44,95 ± 1,25       | 0,0274    |
|             | FiF      | 44,69 ± 0,67       |           |

Giá trị trung bình liều vào bàng quang ở cả hai kỹ thuật đều tương đương nhau và đều đáp ứng được tiêu chí đề ra. Do phân bố liều ở kế hoạch sử dụng kỹ thuật 3D-CRT đều là hình hộp chữ nhật nên việc tránh liều vào bàng quang là không thể tránh khỏi, mặt

khác kế hoạch sử dụng kỹ thuật FiF dùng các trường chiếu giống với 3D-CRT nên chưa thể hạn cải thiện được hạn chế của kỹ thuật 3D-CRT.

### 3.2.3. Liều vào ruột

**Bảng 8: Tổng hợp liều lượng trung bình vào ruột giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

| Chỉ số     | Kỹ thuật | Giá trị trung bình | Giá trị P |
|------------|----------|--------------------|-----------|
| Dmax (Gy)  | 3D       | 46,05 ± 1,18       | 0,217     |
|            | FiF      | 46,17 ± 0,80       |           |
| V45Gy (cc) | 3D       | 52,81 ± 53,98      | 0,036     |
|            | FiF      | 42,05 ± 41,21      |           |

Kỹ thuật FiF cho thấy sự cải thiện rõ rệt về thể tích nhận liều của ruột. Thể tích trung bình nhận 100% liều của kỹ thuật FiF giảm khoảng 19% so với thể tích ruột nhận liều ở kỹ thuật 3D-CRT. Ở cả hai kỹ thuật vẫn tồn

tại những kế hoạch không đạt về thể tích nhận liều do thể tích khối u nằm sát ruột nên rất khó để che chắn.

### 3.2.4. Liều vào đầu xương đùi

**Bảng 9: Tổng hợp liều lượng trung bình vào đầu xương đùi giữa hai nhóm kế hoạch 3D-CRT và FiF**

| Cơ quan            | Chỉ số    | 3D           | FiF          | Giá trị P |
|--------------------|-----------|--------------|--------------|-----------|
| Đầu xương đùi trái | Dmax (Gy) | 44,21 ± 1,75 | 45,24 ± 1,01 | 0,0122324 |
|                    | D40% (Gy) | 35,23 ± 1,97 | 37,29 ± 1,02 | 0,0000012 |
|                    | D25% (Gy) | 36,07 ± 1,87 | 38,03 ± 1,03 | 0,0000017 |
| Đầu xương đùi phải | Dmax (Gy) | 44,64 ± 1,11 | 45,21 ± 1,04 | 0,0007820 |
|                    | D40% (Gy) | 35,05 ± 2,05 | 37,08 ± 1,26 | 0,0000011 |
|                    | D25% (Gy) | 36,15 ± 1,84 | 37,95 ± 1,01 | 0,0000145 |

Bảng 9 cho thấy Dmax trung bình trên các kế hoạch của cả hai kỹ thuật đều đạt yêu cầu về liều lượng nhận vào (Dmax < 50Gy) ở cả đầu xương đùi trái và phải. Với D40% và D25% giá trị liều lượng trung bình nhận vào đều thấp hơn so với tiêu chuẩn (D40% < 40Gy, D25% < 75%). Liều trung bình nhận vào của kỹ thuật FiF có cao hơn so với kỹ thuật 3D-CRT ở cả đầu xương đùi trái và phải nhưng không đáng kể. Điều này cho thấy quá trình lập kế hoạch dùng kỹ thuật FiF vẫn chưa thực sự tốt.

## IV. BÀN LUẬN

Các kế hoạch được lập dựa trên hai kỹ thuật 3D-CRT và FiF đều đáp ứng được các tiêu chí liều vào khối u, chỉ số đánh giá kế hoạch và liều vào các cơ quan nguy cấp OARs theo tiêu chí đề ra. Liều vào các cơ quan nguy cấp của cả hai kỹ thuật gần như tương đương và đều đạt tiêu chí đề ra. Ở túi ruột, các kế hoạch sử dụng FiF có thể giảm thể tích nhận liều tốt hơn 3D-CRT nhưng liều vào ruột cải thiện không đáng kể. Về đầu xương đùi và bàng quang thì ở kỹ thuật FiF chưa thực sự tốt hơn so với 3D-CRT. Vì vậy,

người lập kế hoạch có thể xem xét lựa chọn kỹ thuật cho từng ca bệnh tùy trường hợp.

Các kế hoạch sử dụng kỹ thuật FiF có chỉ số MU thấp hơn so với 3D-CRT dựa trên nê-m-động. Chỉ số MU ở các kế hoạch sử dụng FiF có thể được hiệu chỉnh theo ý muốn qua các trường con, thậm chí nó không phụ thuộc vào số lượng trường con được tạo và sử dụng. Việc giảm số MU có thể giúp giảm tổng thời gian điều trị cho bệnh nhân và đồng thời cũng giảm nguy cơ xuất hiện ung thư thứ phát trong xạ trị.

## V. KẾT LUẬN

Sau quá trình nghiên cứu, có thể kết luận một số ưu điểm của kỹ thuật FiF so với 3D-CRT sử dụng nê-m-động như sau:

- Giảm các tác dụng phụ do tán xạ liều lượng khi dùng nê-m-động.
- Giảm chỉ số MU cho các kế hoạch giúp giảm thời gian điều trị.
- Dễ dàng giảm các vùng liều cao không mong muốn và tăng liều vào các vùng điều trị quan tâm.
- Có thể ứng dụng tại các bệnh viện tương tự khi các máy xạ trị chưa được trang bị hệ thống nê-m-động.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **L. T. Oanh, T. D. Thanh, and T. T. H. Loan**, ‘Application of AAPM TG119 to evaluate the Intensity-Modulated radiotherapy (JO-IMRT) plan on the Prowess Panther treatment planning system’, *Science and Technology Development Journal - Natural Sciences*, vol. 5, no. 2, p. first, May 2021, doi: 10.32508/stdjns.v5i2.979.
2. **P. Fenoglietto et al.**, ‘Persistently better treatment planning results of intensity-modulated (IMRT) over conformal radiotherapy (3D-CRT) in prostate cancer patients with significant variation of clinical target volume and/or organs-at-risk’, *Radiotherapy and Oncology*, vol. 88, no. 1, pp. 77–87, Jul. 2008, doi: 10.1016/J.RADONC.2007.12.011.
3. **M. Ahmad, A. Hussain, W. Muhammad, S. Q. A. Rizvi, and Matiullah**, ‘Studying wedge factors and beam profiles for physical and enhanced dynamic wedges’, *J Med Phys*, vol. 35, no. 1, pp. 33–41, Jan. 2010, doi: 10.4103/0971-6203.57116.
4. **J. Son et al.**, ‘Effect of changes in monitor unit rate and energy on dose rate of total marrow irradiation based on Linac volumetric arc therapy’, *Radiation Oncology*, vol. 14, no. 1, May 2019, doi: 10.1186/s13014-019-1296-y.
5. **V. R. Matjaž Jeraj**, ‘Multileaf collimator in radiotherapy’, *Radiol Oncol*, vol. 38, no. 3, pp. 40–235, Apr. 2004.
6. **R. Prabhakar, P. K. Julka, and G. K. Rath**, ‘Can field-in-field technique replace wedge filter in radiotherapy treatment planning: a comparative analysis in various treatment sites’, *Australas Phys Eng Sci Med*, vol. 31, no. 4, pp. 317–324, 2008.
7. **M. K. Gizińska and P. F. Kukulowicz**, ‘Dose gradient based algorithm for beam weights selection in 3D-CRT plans’, *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, vol. 19, no. S, pp. S9–S12, May 2014, doi: 10.1016/J.RPOR.2014.03.002.
8. **H. H. Rossi et al.**, *The international commission on radiation units and measurements individuals participating in the preparation of this report*. 7910 woodmont avenue bethesda, maryland 20814, 1999.
9. **Y. Saglam et al.**, ‘Quality Assurance in Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy’, *Adv Res*, pp. 22–33, Jun. 2020, doi: 10.9734/air/2020/v21i730216.
10. **Q. Wu and R. Mohan**, ‘Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system’, *Med Phys*, vol. 27, no. 4, pp. 701–711, 2000, doi: 10.1118/1.598932.
11. **Paddick**, ‘A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans’, *J Neurosurg*, vol. 93, no. 3, pp. 219–222, 2000.



## THU THẬP VÀ ĐÁNH GIÁ DỮ LIỆU CHÙM ELECTRON 6 MeV VÀ 9 MeV PHÁT RA TỪ MÁY GIA TỐC XẠ TRỊ VITAL BEAM TẠI BỆNH VIỆN TWQĐ 108

Bùi Thị Mỹ Ngọc<sup>1</sup>, Phạm Quang Trung<sup>2</sup>, Trần Kim Thoa<sup>2</sup>,  
Quách Ngọc Mai<sup>2</sup>, Nguyễn Dương Tú<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đề tài này nhằm thu thập và đánh giá chất lượng chùm tia electron phát ra từ máy gia tốc xạ trị Vital Beam tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

**Đối tượng và phương pháp:** Đối tượng của báo cáo này là chùm electron phát ra từ máy gia tốc Vital Beam và bộ dữ liệu vàng Golden Beam Data – GBD do hãng Varian cung cấp. Những thông số liều của chùm electron ở mức năng lượng 6 MeV và 9 MeV được so sánh bao gồm: liều điểm tuyệt đối, liều sâu phần trăm, và profile liều khi sử dụng các applicator kích thước khác nhau. Đầu dò CC13 và PPC40 được sử dụng để thu thập dữ liệu sau đó đánh giá sự giống nhau của hai bộ dữ liệu này bằng phương pháp Gamma Index với  $\Delta D/DTA$  lần lượt là 2%/2 mm, Gamma passrate  $\geq 95\%$ .

**Kết quả:** Liều sâu phần trăm của tất cả các kích thước applicator khác nhau đều thu được giá trị Gamma Passrate  $\geq 95\%$ ; profile liều của cả hai

mức năng lượng đều có giá trị Gamma Passrate là  $96\% \geq 95\%$ . Sai số giữa kết quả đo liều điểm tuyệt đối và tính toán trên phần mềm TPS là 2,67% và 2,01% tương ứng với hai mức năng lượng 6 MeV và 9 MeV, do sai số đều nhỏ hơn 3% nên đạt yêu cầu.

**Kết luận:** Liều sâu phần trăm khi đo tại trực trung tâm chùm tia giữ được sự ổn định rất lớn; profile liều đo trong không khí không giữ được sự ổn định khi thay đổi điều kiện môi trường đo; liều điểm tuyệt đối khi tính bằng TPS – Treatment Planning System tương tự với khi được đo bằng phantom cho thấy phần mềm TPS hoạt động chính xác. Như vậy, quá trình đo đặc là chính xác, không xảy ra sai sót khi nhập dữ liệu, phần mềm lập kế hoạch hoạt động chính xác.

**Từ khóa:** chùm electron, Gamma Index, liều điểm tuyệt đối, liều sâu phần trăm, profile

### SUMMARY

#### COLLECTION AND EVALUATION OF 6 MeV AND 9 MeV ELECTRON BEAMS PRODUCED FROM THE VITAL BEAM ACCELERATOR AT 108 CENTRAL HOSPITAL

**Objective:** This study aims to collect and compare the dose of the electron beam emitted by the Vital Beam accelerator at 108 Military Central Hospital with the Golden Beam Data provided by Varian before the equipment is put into clinical use.

<sup>1</sup>Khoa Xạ trị & Y học Hạt nhân, Bệnh viện Bã Cháy

<sup>2</sup>Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Viện Ung thư, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

<sup>3</sup>Viện Vật lý kỹ thuật, Đại học Bách Khoa Hà Nội  
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Mỹ Ngọc  
SĐT: 0387688585

Email: ngocbtm1998@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 23/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

**Objects and methods:** The object of this study is the electron beam emitted by the Vital Beam accelerator. The dose parameters of the electron beam at 6 MeV and 9 MeV were compared including absolute point dose, percent depth dose, and dose profile when using different-sized applicators. CC13 and PPC40 detectors were used to collect data and then evaluate the similarity of these two data sets by the Gamma Index method with  $\Delta D/DTA$  of 2%/2 mm, and Gamma pass rate  $\geq 95\%$ .

**Result:** The percentage depth dose of all the different applicator sizes yielded a gamma pass rate value  $\geq 95\%$ ; profile in the air of both 6 MeV and 9 MeV have a gamma pass rate value of  $96\% \geq 95\%$ . The error between the absolute point dosimetry results and the calculation on TPS is 2.67% and 2.01%, corresponding to two energy 6 MeV and 9 MeV because the error is less than 3%, it is satisfactory.

**Conclusion:** The percent depth dose when measured at the beam center axis retains great stability. The measured dose profile in the air does not keep stable when changing measurement environmental conditions. The absolute point dose, when calculated by TPS – Treatment Planning System is similar to when measured by phantom, showing that the TPS software works correctly. Thus, the measurement process is accurate, there is no error when entering data, and the software is planning the correct operation plan.

**Keywords:** electron beam, Gamma Index, absolute point dose, percentage depth dose, profile in air

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máy gia tốc Vital Beam là một trong những máy gia tốc xạ trị hiện đại đa năng được sản xuất bởi Varian Medical System. Khi hãng bàn giao thiết bị sẽ bàn giao cùng

với một bộ dữ liệu chuẩn đã được hãng đo đạc trước đó được gọi là Golden Beam Data (GBD). Để chắc chắn rằng chất lượng chùm tia do máy phát ra sau khi đưa vào điều trị lâm sàng tương tự với GBD thì cần phải tiến hành đo đạc lại các dữ liệu theo tài liệu hướng dẫn của hãng đưa ra. Các điều kiện đo và danh mục cần đo đặc trưng tự với bộ dữ liệu GBD do nhà sản xuất cung cấp. Bộ dữ liệu về liều của chùm electron sau khi được đo đạc và so sánh đánh giá sẽ được nhập vào phần mềm TPS để làm cơ sở dữ liệu tính toán cho thuật toán tính liều. Dữ liệu do nhà sản xuất cung cấp không nhất thiết là chính xác hoàn toàn do có sự khác biệt về điều kiện đo như nhiệt độ, áp suất, nên việc đo đạc lại và đánh giá sự sai khác là hoàn toàn cần thiết để đảm bảo liều đo đạc giống với liều được tính trên phần mềm lập kế hoạch, từ cơ sở đó sẽ đảm bảo được chất lượng và hiệu quả điều trị ung thư.

Commissioning là quy trình kỹ thuật được tiến hành trên máy gia tốc trước khi đưa hệ thống vào hoạt động điều trị, bao gồm việc đo, thu thập dữ liệu vật lý chùm tia, sau đó nạp các bộ dữ liệu này vào phần mềm lập kế hoạch điều trị và kiểm tra độ chính xác của toàn bộ hệ thống[1]. Đề tài này bao gồm một phần công việc commissioning của hệ thống máy gia tốc xạ trị Vital Beam mới đi vào sử dụng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội và tập trung vào hai chùm electron 6 MeV 9 MeV.

Nội dung bài báo sẽ tập trung so sánh dữ liệu GBD do hãng sản xuất cung cấp và dữ liệu được ghi nhận tại bệnh viện TWQĐ 108 bằng phương pháp Gamma Index. Ngoài ra còn đánh giá sự sai lệch về liều tuyệt đối khi đo đạc và khi tính toán bằng phần mềm TPS sử dụng bộ cơ sở dữ liệu đã thu thập được để kiểm tra độ chính xác của quá trình đo đạc,

xử lý số liệu, độ chính xác của thuật toán tính toán liều.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Máy gia tốc

Máy gia tốc xạ trị Vital Beam có 5 mức năng lượng electron là 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 16 MeV và 18 MeV (viết tắt là 6e, 9e, 12e, 16e, 18e). Commissioning các chùm tia electron được thực hiện với hệ thống phantom nước Blue Phantom và phần mềm Ommipro Accept-7 của hãng IBA.

Dữ liệu chùm tia được đo đạc và so sánh dựa theo tài liệu hướng dẫn của hãng sản xuất Varian và theo yêu cầu dữ liệu tính toán của thuật toán electron Monte Carlo (eMC) trong ứng dụng Eclipse (version 13.6). Các chùm tia được hiệu chỉnh theo TRS 398 (Technical Reports Series 398) của Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế (IAEA – International Atomic Energy Agency)[2] và Task Group 51 của Hiệp hội Y Vật lý Hoa kỳ (AAPM – American Association of Physicist Medical)[3]. Buồng ion hóa được dùng để đo đặc liều sâu phần trăm và profile liều là CC13 còn buồng ion hóa được dùng để đo liều điểm tuyệt đối là PPC40, cả hai đầu dò này đều được sản xuất bởi IBA Dosimetry[4].

### 2.2. Liều sâu phần trăm (PDD – Percentage Depth Dose)

Liều sâu phần trăm được đo bắt đầu từ bề mặt phantom tới độ sâu khoảng 15 cm tính từ bề mặt phantom do chùm electron là chùm bức xạ ion hóa trực tiếp, có khả năng đâm xuyên kém hơn photon nên đo tại các độ sâu lớn là không cần thiết. Khoảng cách từ nguồn đến bề mặt phantom (SSD) là 100 cm. Đường cong ion hóa thu được sau khi đo đặc bằng buồng ion hóa CC13 sẽ được quy đổi sang đường cong phân bố liều bằng cách sử

dụng tỷ lệ công suất hãm từ nước đến không khí tại các độ sâu trong phantom.[5]

PDD được đo ở 7 kích thước Applicator (FS – Field Size)  $6 \times 6$ ,  $10 \times 6$ ,  $10 \times 10$ ,  $15 \times 15$ ,  $20 \times 20$ ,  $25 \times 25$  và  $40 \times 40$  cm<sup>2</sup>. Điểm đo hiệu dụng được căn chỉnh với hàm Offset trong phần mềm dựa theo kích thước đầu dò. Tất cả các PDD được đo với kích thước bước đo là 0,1 mm và dùng đầu dò CC13 [5][6].

### 2.3. Đường phân bố liều trường mở (Profile in Air)

Profile liều là biểu đồ liều được đo trong mặt phẳng vuông góc với trục trung tâm chùm tia tại một khoảng cách nhất định từ nguồn tới điểm đo. Đường cong phân bố liều trường mở được đo với kích thước trường chiếu lớn nhất là  $40 \times 40$  cm<sup>2</sup>, không sử dụng applicator, đo trong không khí với khoảng cách SSD là 95 cm[6] (trang 171). Dữ liệu đo được bằng đầu dò CC13 theo một trục X sau đó được chuẩn hóa về liều tại  $d_{max}$  là 100%.

### 2.4. Liều điểm tuyệt đối (Absolute Point Dose)

Liều điểm tuyệt đối đo đặc là liều hấp thụ được đo tại một điểm nhất định bên trong phantom nước, đơn vị của liều là 1 cGy = 0,01 Gy. Liều điểm tuyệt đối được đo tại trục trung tâm của trường chiếu, khoảng cách từ nguồn đến bề mặt phantom SSD là 95 cm, đo tại điểm có độ sâu  $d_{max}$  (độ sâu liều hấp thụ lớn nhất)[6], đầu dò được sử dụng để đo liều điểm tuyệt đối là PPC40. Liều điểm tuyệt đối tính toán là liều được tính bằng phần mềm khi lập một kế hoạch 3D-CRT trên CT phantom. Liều tuyệt đối đo đặc được so sánh với liều tuyệt đối tính toán trên phần mềm với cùng một cách bố trí hình học. Nếu độ sai lệch giữa hai liều này < 3% thì thuật toán tính liều trong phần mềm tính toán chính xác[7][8], dữ liệu được nhập vào trong phần

mềm là đầy đủ, chính xác, còn nếu không đạt có nghĩa rằng đã có sai sót xảy ra giữa các bước, cần kiểm tra lại.

## 2.5. Gamma Index

Việc so sánh hai bộ dữ liệu được dựa trên phương pháp đánh giá Gamma Index (GI). Đây là phương pháp đánh giá định lượng sai số thông qua hai tiêu chí sai số liều lượng  $\Delta D$

và khoảng cách cho phép DTA, trong nghiên cứu này sử dụng tiêu chí  $\Delta D/DTA = 2\%/2\text{ mm}$ . Nếu tổng số cặp điểm có  $GI \leq 1$  mà đạt từ 95% trở lên thì hai bộ dữ liệu được gọi là tương đồng với nhau[9].

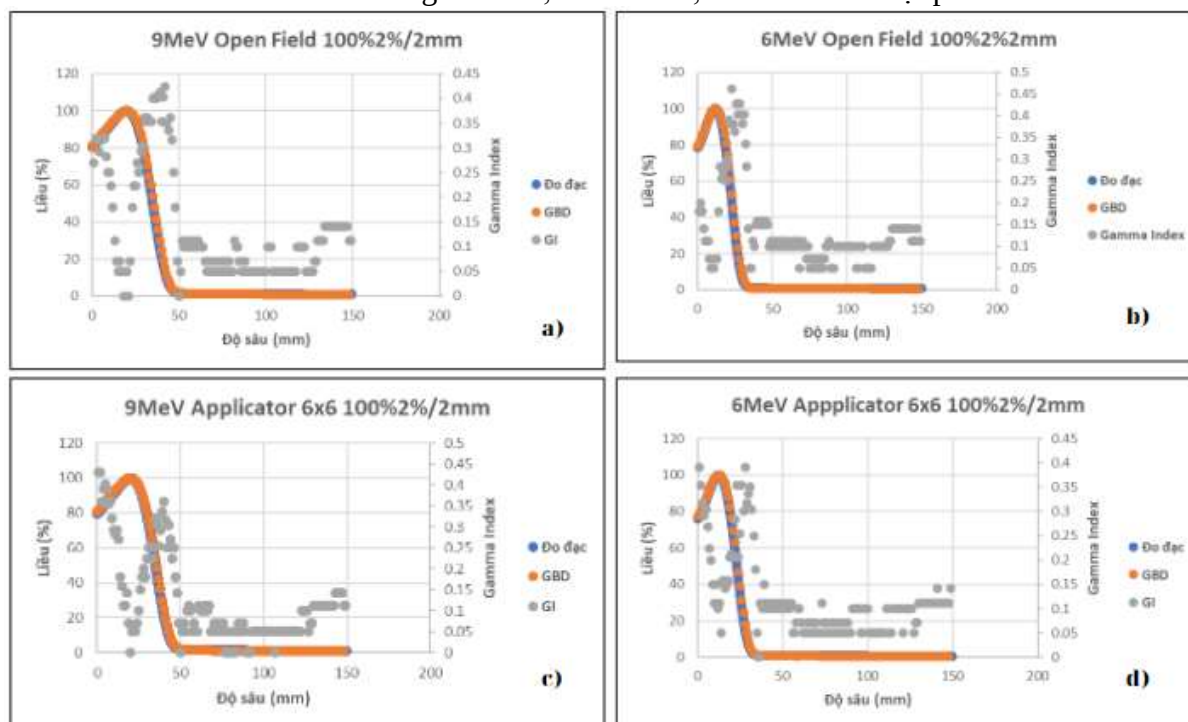
## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Liều sâu phân trăm (PDD)

**Bảng 2: Thống kê độ sâu liều hấp thụ lớn nhất của hai chùm electron 6 MeV và 9 MeV**

| Độ sâu liều hấp thụ lớn nhất (cm) |       |        |         |         |         |         |         |
|-----------------------------------|-------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Năng lượng                        | 6 × 6 | 10 × 6 | 10 × 10 | 15 × 15 | 20 × 20 | 25 × 25 | 40 × 40 |
| 6e                                | 1,3   | 1,3    | 1,2     | 1,3     | 1,2     | 1,2     | 1,2     |
| 9e                                | 2,0   | 2,0    | 2,0     | 2,0     | 2,0     | 2,1     | 1,9     |

Bảng 1 là số liệu thống kê được rút ra từ kết quả đo đạc thực nghiệm chùm 6e và 9e phát ra từ máy gia tốc xạ trị Vital Beam. Nhìn vào số liệu có thể thấy được rằng liều hấp thụ lớn nhất của chùm electron nằm trong dải từ 1,2 cm đến 2,1 cm dưới bề mặt phantom.



**Hình 1: Đồ thị liều sâu phân trăm và GI của a) chùm 9e và kích thước applicator 40×40 cm<sup>2</sup>; b) chùm 6e với kích thước applicator 40 × 40 cm<sup>2</sup>; c) chùm 9e với kích thước applicator 6 × 6 cm<sup>2</sup>; d) chùm 6e với kích thước applicator 6 × 6 cm<sup>2</sup>.**

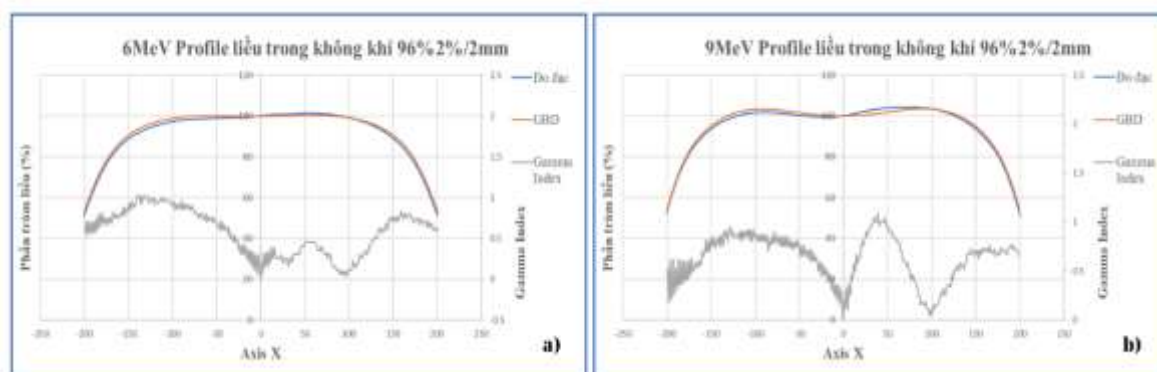
Nhìn vào Bảng 2 có thể thấy được với tiêu chí  $\Delta D/DTA = 2\%/2\text{ mm}$  thì Gamma passrate của các kích thước applicator khác nhau đều có cùng một giá trị là 100%. Nhìn vào các đồ thị ở Hình 1 thì giá trị GI ở vùng gần bề mặt cao hơn ở vùng có độ sâu  $d_{\max}$ .

Giá trị GI thấp nhất tại độ sâu  $d_{\max}$  và GI lại cao hơn khi chùm bức xạ đi vào sâu hơn bên dưới độ sâu  $d_{\max}$ . Ngoài ra, khi so sánh giá trị GI của hai chùm electron với cùng một kích thước applicator thì có thể thấy giá trị GI của chùm 6e cao hơn chùm 9e.

**Bảng 3: Kết quả Gamma Passrate của liều sâu phần trăm**

| Applicator (cm <sup>2</sup> ) | Năng lượng (MeV) | Gamma Pass rate | Applicator (cm <sup>2</sup> ) | Năng lượng (MeV) | Gamma Pass rate |
|-------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|-----------------|
| 6 × 6                         | 6                | 100%            | 15 × 15                       | 6                | 100%            |
|                               | 9                | 100%            |                               | 9                | 100%            |
| 10 × 6                        | 6                | 100%            | 20 × 20                       | 6                | 100%            |
|                               | 9                | 100%            |                               | 9                | 100%            |
| 10 × 10                       | 6                | 100%            | 25 × 25                       | 6                | 100%            |
|                               | 9                | 100%            |                               | 9                | 100%            |
| 40 × 40                       | 6                | 100%            | 40 × 40                       | 9                | 100%            |

### 3.2. Liều sâu cách tâm (Profile)



**Hình 2: Profile liều và GI của a) chùm bức xạ 9e và b) chùm bức xạ 6e được đo trong không khí với cùng kích thước trường chiếu 40×40 cm<sup>2</sup>**

Kết quả Gamma Passrate của liều sâu cách tâm với hai chùm 6e và 9e đều là 96%. Nhìn vào đồ thị thấy được tại vị trí trục trung tâm chùm tia thì giá trị GI là thấp nhất và giá trị GI cao hơn về hai phía trục X (điều này sẽ được bàn luận kỹ hơn ở phần 4). Kích thước trường chiếu lớn nhất mà chùm electron vẫn ổn định là 40 × 40 cm<sup>2</sup>. Giá trị GI của profile nằm trong khoảng từ 0 đến 1 còn giá trị GI của liều sâu phần trăm nằm trong khoảng từ

0 đến 0,45, hai giá trị này chênh lệch với nhau khoảng 2 lần.

### 3.3. Liều điểm tuyệt đối

Sau khi nhập dữ liệu vào phần mềm thì tiến hành lập một kế hoạch 3D-CRT trên CT của phantom sử dụng chùm tia 6e và 9e với kích thước applicator là 20 × 20 cm<sup>2</sup>. Kết quả liều điểm tuyệt đối tính toán, đo đạc và so sánh sự sai khác được trình bày ở Bảng 3.

**Bảng 4: Độ sai lệch liều điểm tuyệt đối giữa giá trị liều đo đặc và liều tính toán trên phần mềm eclipse**

| Năng lượng (MeV) | Liều đo đặc (cGy) | Liều tính toán (cGy) | Độ sai lệch (%) |
|------------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| 6e               | 101,1             | 98,4                 | 2,67            |
| 9e               | 100,0             | 97,4                 | 2,01            |

Theo Bảng 3, sự khác nhau giữa liều điểm tuyệt đối tính toán và đo đặc của chùm 9e là  $2,01\% < 3,00\%$ ; chùm 6e là  $2,67\% < 3,00\%$  cho thấy cả hai mức năng lượng đều đạt tiêu chuẩn, phần mềm TPS tính liều gần đúng với liều thực tế đo được trên phantom trong khoảng cho phép.

#### IV. BÀN LUẬN

Giá trị GI thấp tức là hai giá trị tương ứng trùng khớp nhau nhiều hơn còn giá trị GI cao tức là hai giá trị tương ứng ít trùng khớp với nhau. Giá trị GI ở vùng gần bề mặt cao hơn ở vùng có độ sâu lớn nguyên nhân là do tại vùng gần mặt nước, việc ghi nhận tín hiệu liều có nhiều nhiễu do tán xạ của bức xạ thứ cấp. Càng đi sâu vào nước tán xạ sẽ bị giảm bớt và loại bỏ, do đó mà tín hiệu thu được ổn định hơn.

Giá trị GI nhỏ nhất tương ứng với độ sâu  $d_{max}$  cho thấy chùm 6e và 9e có đặc tính không đổi khi tiến hành khảo sát ở các điều kiện thực nghiệm khác nhau. Chùm 6e có năng lượng thấp hơn chùm 9e nên bị tán xạ và mất năng lượng nhiều hơn trong không khí so với chùm 9e nên đã tạo nên sự chênh lệch của giá trị GI trong dữ liệu liều sâu phần trăm. Chùm 6e và 9e có  $d_{max}$  thấp hơn so với chùm photon nên thường được sử dụng để điều trị các khối u nông dưới bề mặt da hoặc các vấn đề trên da khi được kết hợp với bolus. Giá trị Gamma passrate của PDD cao và ổn định đối với cả hai mức năng lượng 6e và 9e; đây là giá trị lý tưởng nhất nên hoàn toàn đạt tiêu chuẩn để được nhập vào cơ sở dữ liệu của TPS.

Trong khi giá trị GI của PDD biến thiên trong khoảng từ  $0 \div 0,5$  thì của profile biến thiên trong khoảng rộng hơn là từ  $0 \div 1$ . Sự khác biệt này có thể do PDD được đo trong nước còn profile được đo trong không khí, vì khác nhau về nhiệt độ, áp suất giữa hai môi trường đo nên dẫn đến sự khác biệt lớn hơn của profile liều. Giá trị profile đo trong không khí cao ở vùng ngoài rìa trường chiếu và thấp hơn ở vùng gần trục trung tâm là do tán xạ với hệ thống chuẩn trục và đầu máy, từ điều này có thể giải thích được rằng khi sử dụng trường chiếu nhỏ đối với chùm electron thì khả năng kiểm soát chất lượng chùm tia tốt hơn. Khuyến cáo sử dụng các trường chiếu nhỏ hơn là các trường chiếu rộng.

Kết quả khi so sánh liều điểm tuyệt đối để đánh giá sự chính xác của phần mềm lập kế hoạch đều đạt tiêu chuẩn là độ sai lệch của hai giá trị liều đều nằm trong giá trị cho phép là độ sai lệch nhỏ hơn 3% đối với kế hoạch lập trên phantom và 5% đối với kế hoạch lập trên CT bệnh nhân[7]. Như vậy dữ liệu tính toán là chính xác và tương đồng với dữ liệu đo đặc, quá trình nhập dữ liệu vào phần mềm chính xác và không có sai sót. Thuật toán eMC cần ít dữ liệu đầu vào trong cơ sở dữ liệu nhưng mất nhiều thời gian để tính toán.

Như vậy, Gamma Passrate tính toán cho các thông số PDD, profile liều hầu hết đều ổn định, độ sai lệch giữa liều điểm tuyệt đối tính toán và đo đặc đều nhỏ hơn 3% chứng tỏ quá trình làm việc là chính xác, không xảy ra sai sót, phần mềm lập kế hoạch hoạt động tốt.

## V. KẾT LUẬN

Liều sâu phân trăm khi đo tại trục trung tâm chùm tia giữ được sự ổn định rất lớn; profile liều đo trong không khí không giữ được sự ổn định khi thay đổi điều kiện môi trường đo vùng có sự chênh lệch nhiều nhất là vùng rìa của trường chiếu, càng gần trục trung tâm thì giá trị GI càng thấp; liều điểm tuyệt đối khi tính bằng TPS tương tự với khi được đo bằng phantom cho thấy phần mềm TPS hoạt động chính xác. Trong tương lai, có thể tiến hành thu thập và so sánh các chùm electron năng lượng khác hoặc các chùm photon cùng phát ra từ máy gia tốc Vital Beam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Khoa học và Công nghệ**, Thông tư số 15/2017/TT-BKHCN ngày 05 tháng 12 năm 2017 “Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với máy gia tốc tuyến tính dùng trong xạ trị”.
2. **M. Affonseca et al.**, “Implementation of the International Radiotherapy ( TRS 398 ): Review of testing results,” Implement. Int. Radiother. ( TRS 398 ) Rev. Test. results, no. June, 2005, [Online]. Available: [http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te\\_1455\\_web.pdf](http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1455_web.pdf)
3. **M. S. Huq**, “Practical Implementation of TG-51,” pp. 1–19.
4. **IBA**, “Detectores IBA”.
5. **IAEA**, Radiation Oncology Physics: A handbook for Teachers and students, vol. 52, no. 20. 2005. doi: 10.1021/jf030837o.
6. **Varian**, “Eclipse Photon and Electron Algorithms 15.5 Reference Guide Document,” no. October, p. 332, 2017.
7. **D. van der Merwe et al.**, “Accuracy requirements and uncertainties in radiotherapy: a report of the International Atomic Energy Agency,” Acta Oncol. (Madr)., vol. 56, no. 1, pp. 1–6, 2017, doi: 10.1080/0284186X.2016.1246801.
8. **D. Thwaites**, “Accuracy required and achievable in radiotherapy dosimetry: Have modern technology and techniques changed our views?,” J. Phys. Conf. Ser., vol. 444, no. 1, pp. 0–17, 2013, doi: 10.1088/1742-6596/444/1/012006.
9. **M. Hussein, C. H. Clark, and A. Nisbet**, “Challenges in calculation of the gamma index in radiotherapy – Towards good practice,” Phys. Medica, vol. 36, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1016/j.ejmp.2017.03.001.

## XÉT NGHIỆM – TRUYỀN MÁU

## GIÁ TRỊ CỦA PROGRP HUYẾT TƯƠNG VÀ PROGRP HUYẾT TƯƠNG KẾT HỢP VỚI NSE TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ

Lê Văn Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Hương Trang<sup>2</sup>, Phù Thị Hoa<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến, có tỉ lệ tử vong hàng đầu trong các loại ung thư, trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Ung thư phổi được chia làm hai loại chính theo hướng dẫn phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới: ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ, trong đó ung thư phổi tế bào nhỏ chỉ chiếm 15 - 20% nhưng tiên lượng rất xấu bởi bệnh tiến triển nhanh, di căn sớm và không có chỉ định phẫu thuật kể cả ở giai đoạn sớm. Do đó, việc chẩn đoán sớm để hỗ trợ điều trị sẽ giúp kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống bệnh nhân. Và xét nghiệm ProGRP (Pro gastrin-releasing peptid) huyết tương là chất chỉ điểm ung thư rất có giá trị trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ [7]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát giá trị chẩn đoán của ProGRP huyết tương và ProGRP kết hợp với NSE trong ung thư phổi tế bào nhỏ.

**Đối tượng nghiên cứu:** 32 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ, 32 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và 32 người bình thường không có bệnh hô hấp đi khám sức khỏe tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có so sánh đối chứng.

**Kết quả:**

- ProGRP có điểm cắt 87,50 pg/mL có độ nhạy là 87,5% [71,0-96,5]; độ đặc hiệu 84,4% [71,0-96,5]; giá trị tiên đoán dương 84,8 [80,2-99,5]; giá trị tiên đoán âm 87,1% [75,6-95,1]; diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 92,6% [83,2-97,6].

- ProGRP kết hợp NSE trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ có độ nhạy là 96,6% [82,2-99,9]; độ đặc hiệu 97,1% [85,1-99,9]; giá trị tiên đoán dương 96,6% [80,2-99,5]; giá trị tiên đoán âm 97,1% [83,2-99,6]; diện tích đường cong ROC (AUC) là 99,4% [93,3-100].

**Kết luận:**

- ProGRP có giá trị trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ với độ nhạy là 87,5%; độ đặc hiệu 84,4%.

- Sự kết hợp ProGRP với NSE có giá trị trong chẩn đoán UTP-TBN với độ nhạy là 96,6% và độ đặc hiệu là 97,1%.

**Từ khóa:** ProGRP, NSE, ung thư phổi tế bào nhỏ.

<sup>1</sup>Khoa Xét Nghiệm - Truyền Máu, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>2</sup>Khoa Xét Nghiệm - Truyền Máu, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

<sup>3</sup>Trường bộ môn Hóa Sinh Trường Đại học Y - Dược Huế

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Hùng

SĐT: 0903566159

Email: lvhungdch@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023



**SUMMARY****VALUE OF PLASMA ProGRP AND ProGRP IN COMBINATION WITH NSE IN THE DIAGNOSIS OF SMALL CELL LUNG CANCER**

**Background:** Lung cancer is one of the highest mortality rate cancers in the world. In which, small cell lung cancer accounts for only 15-20% but the prognosis is very poor. Pro gastrin-releasing peptide (ProGRP) is valuable cancer marker in the diagnosis and small cell lung cancer treatment [7]. Therefore, in this study we determined: To investigate the diagnostic value of plasma ProGRP and ProGRP in combination with NSE in small cell lung cancer.

**Research subjects:** 32 small cell lung cancer patients, 32 non-small cell lung cancer patients and 32 normal people without respiratory disease at Danang Oncology Hospital.

**Methods:** Cross-sectional descriptive study with control comparison.

**Results:**

- ProGRP has a cut-off point of 87.50 pg/mL with a sensitivity of 87.5% [71.0-96.5]; specificity 84.4% [71.0-96.5]; positive predictive value 84.8 [80.2-99.5]; negative predictive value 87.1% [75.6-95.1]; the area under the ROC curve (AUC) was 92.6% [83.2-97.6].

- ProGRP combined with NSE in the diagnosis of small cell lung cancer has a sensitivity of 96.6% [82.2-99.9]; specificity 97.1% [85.1-99.9]; positive predictive value 96.6% [80.2-99.5]; negative predictive value 97.1% [83.2-99.6]; the area of the ROC curve (AUC) was 99.4% [93.3-100].

**Conclusions:**

- ProGRP is valuable maker in diagnosing small cell lung cancer pg/mL with a sensitivity of 87.5%; specificity 84.4%.

- The combination of ProGRP with NSE has a diagnostic value of 90.6% in the diagnosis of small cell lung cancer.

**Keywords:** ProGRP, NSE, small cell lung cancer

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư phổi có tỉ lệ tử vong hàng đầu trong các loại ung thư trên thế giới. Tiên lượng sống của ung thư phổi rất xấu, tỷ lệ sống thêm toàn bộ cho các giai đoạn sau 5 năm chỉ khoảng 18% [6]. Ung thư phổi được chia thành 2 loại chính theo hướng dẫn phân loại ung thư của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ [15]. Ung thư phổi tế bào nhỏ chỉ chiếm 15 - 20% nhưng tiên lượng rất xấu bởi bệnh tiến triển nhanh, di căn sớm và không có chỉ định phẫu thuật kể cả ở giai đoạn sớm thì tỉ lệ sống thêm 5 năm sau khi được chẩn đoán cũng chỉ khoảng 10% [3], [16], [17].

Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ là xét nghiệm mô bệnh học [2], [9]. Xét nghiệm này lại có tỉ lệ tai biến nhất định và khó thực hiện với những khối u có kích thước nhỏ hoặc nằm ở những vị trí khó lấy mẫu mô. Trong khi đó, các xét nghiệm dấu ấn ung thư trong máu dễ thực hiện và cho kết quả khá chính xác. Gastrin-releasing peptid (GRP) là một hormone neuropeptid có vai trò thúc đẩy sự phát triển của ung thư phổi tế bào nhỏ. ProGRP là tiền thân của GRP, ổn định hơn GRP trong máu ngoại vi. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy ProGRP rất hữu ích trong chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ [7]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: **“Khảo sát giá trị chẩn đoán của ProGRP và ProGRP kết hợp với NSE trong ung thư phổi tế bào nhỏ”**.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh gồm 32 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ, nhóm so sánh gồm 32 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và 32 người bình thường không có bệnh hô hấp đi khám sức khỏe. Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân đang điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Nhóm bệnh: được chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát bằng sinh thiết mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2021.

- Nhóm so sánh (nhóm chứng): Nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ: được chẩn đoán bằng sinh thiết mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2021.

- Nhóm người bình thường đi khám sức khỏe.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân ung thư phổi có kèm suy thận, bệnh gan thận và tim mạch.

- Không đủ hồ sơ và thông tin bệnh án ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có so sánh đối chứng.

**2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:** Tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 6/2021 đến tháng 10/2022.

#### 2.2.3. Các bước tiến hành

- Lập phiếu nghiên cứu đầy đủ các thông tin tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, hồ sơ kèm theo của 32 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ, 32 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa trên kết quả chẩn đoán hình ảnh (chụp CT Scanner / MRI), xét nghiệm sinh thiết u, xét nghiệm mô bệnh học và 32 người không có bệnh lý đường hô hấp đến khám sức khỏe tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

- Thu thập số liệu kết quả xét nghiệm định lượng ProGRP huyết tương và xét nghiệm định lượng NSE (Neuron-specific enolase) huyết thanh được thực hiện trên máy Architect I2000 tại khoa Xét nghiệm – Truyền máu, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng của các nhóm đối tượng trên.

- Phương pháp xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0, Medcalc và Microsoft Excel 2010 [5].

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Giá trị của ProGRP trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ

#### 3.1.1. Nồng độ ProGRP huyết tương ở các đối tượng nghiên cứu

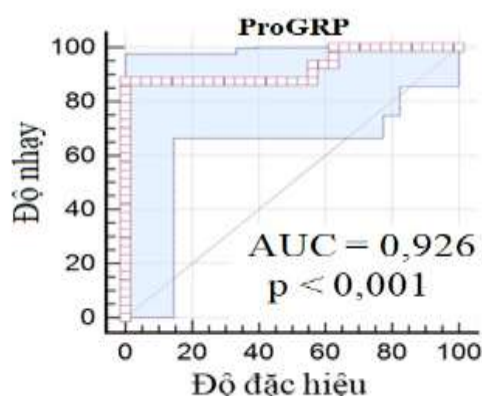
**Bảng 1. Nồng độ ProGRP giữa nhóm UTP-TBN – nhóm UTP-KTBN và nhóm lành tính**

| Nhóm nghiên cứu                          | ProGRP (pg/mL) |                                                                                                                                     |          |           |          |
|------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|----------|
|                                          | n              | ( $\bar{x} \pm SD$ )                                                                                                                | Trung vị | Thấp nhất | Cao nhất |
| Nhóm UTP-TBN <sup>[1]</sup>              | 32             | 1512,56 $\pm$ 1784,46                                                                                                               | 846,2    | 55        | 6167     |
| Nhóm UTP-KTBN <sup>[2]</sup>             | 32             | 65,95 $\pm$ 19,27                                                                                                                   | 67,75    | 39,2      | 100      |
| Nhóm không bị bệnh hô hấp <sup>[3]</sup> | 32             | 46,98 $\pm$ 13,89                                                                                                                   | 46,00    | 14,7      | 75,7     |
| p*                                       |                | p <sup>[1]</sup> - p <sup>[3]</sup> < 0,001; p <sup>[1]</sup> - p <sup>[2]</sup> < 0,001 p <sup>[2]</sup> - p <sup>[3]</sup> < 0,01 |          |           |          |

\*Mann Whitney U test

**Nhận xét:** Nồng độ ProGRP nhóm UTP-TBN cao nhất trong 3 nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

### 3.1.2. Đường cong ROC của ProGRP ở nhóm ung thư phổi tế bào nhỏ



**Biểu đồ 1. Đường cong ROC của ProGRP ở nhóm UTP-TBN**

**Bảng 2. Điểm cắt của ProGRP ở nhóm UTP-TBN**

| ProGRP  | Điểm cắt   | Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) | p      |
|---------|------------|-------------------------------------|--------|
| UTP-TBN | 87,5 pg/mL | 92,6%                               | < 0,01 |

**Nhận xét:** Diện tích dưới đường cong ROC (AUC): 92,6% KTC 95% [83,2-97,6]

**Bảng 3. Số bệnh nhân có nồng độ ProGRP trên và dưới giá trị chẩn đoán**

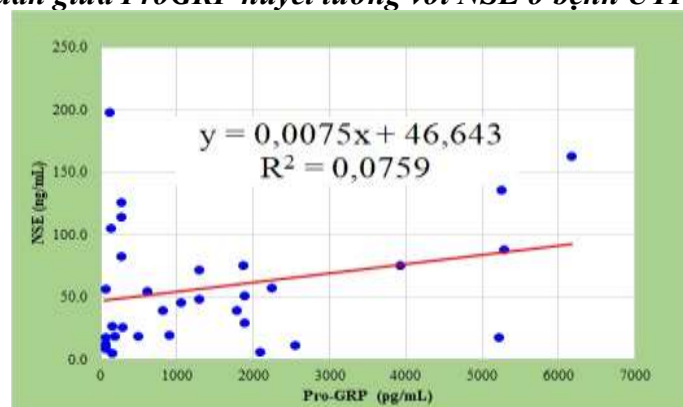
|                                      | Nhóm UTP-TBN | Nhóm UTP-KTBN |
|--------------------------------------|--------------|---------------|
| Test (+) ProGRP (> 87,5 pg/ml)       | 28           | 5             |
| Test (-) ProGRP ( $\leq$ 87,5 pg/ml) | 4            | 27            |
| Tổng                                 | 32           | 32            |

**Nhận xét:**

- Độ nhạy (Se): = 87,5% KTC 95% [71,0-96,5]
- Độ đặc hiệu (Sp): = 84,4% KTC 95% [71,0-96,5]
- Giá trị tiên đoán dương (PPV): = 84,8% KTC 95% [80,2-99,5]
- Giá trị tiên đoán âm (NPV): = 87,1% KTC 95% [75,6-95,1]

### 3.2. Sự kết hợp giữa proGRP và NSE trong chẩn đoán UTP-TBN

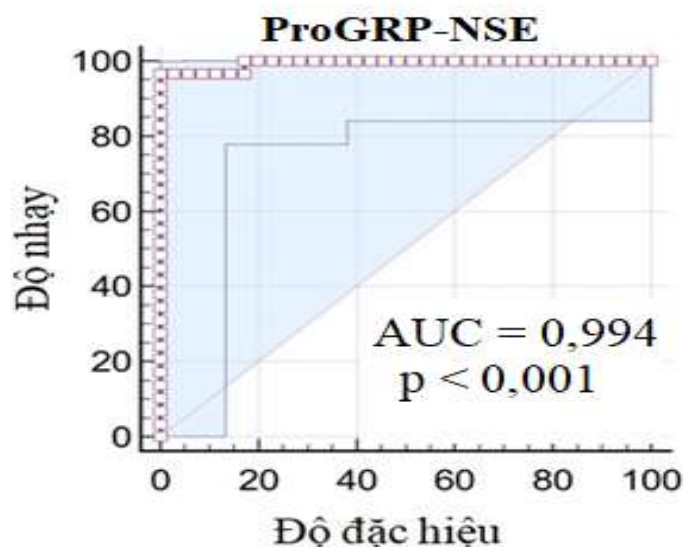
#### 3.2.1. Tương quan giữa ProGRP huyết tương với NSE ở bệnh UTP-TBN



**Biểu đồ 2. Tương quan giữa ProGRP với NSE ở bệnh UTP-TBN**

**Nhận xét:** Hệ số tương quan:  $r = 0,275$  ( $p < 0,05$ ) (tương quan thuận yếu).

### 3.2.2. Giá trị của sự kết hợp giữa ProGRP và NSE trong chẩn đoán UTP-TBN



**Biểu đồ 3. Đường cong ROC của ProGRP + NSE ở nhóm UTP-TBN**

**Nhận xét:**

- Độ nhạy (Se): = 96,6% KTC 95% [82,2-99,9]
- Độ đặc hiệu (Sp): = 97,1% KTC 95% [85,1-99,9]
- Giá trị tiên đoán dương (PPV): = 96,6% KTC 95% [80,2-99,5]
- Giá trị tiên đoán âm (NPV): = 97,1% KTC 95% [83,2-99,6]
- Diện tích dưới đường cong ROC (AUC): 99,4%.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Nồng độ ProGRP huyết tương ở nhóm ung thư phổi tế bào nhỏ, so sánh với nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ và nhóm chứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ProGRP nhóm UTP-TBN cao nhất trong 3 nhóm; lần lượt là  $1512,56 \pm 1784,46$  pg/mL và trung vị (846,2) cao gấp 23 lần so với nhóm UTP-KTBN là  $65,95 \pm 19,27$  pg/mL và trung vị 67,75 và gấp 32 lần nhóm không có bệnh lý đường hô hấp  $46,98 \pm 13,89$  pg/mL và trung vị là 46,0; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (Bảng 1). Theo Điều Thị Thúy Chuyên (2015) nồng độ ProGRP giữa nhóm người khỏe mạnh là  $47,28 \pm 17,74$  pg/mL và nhóm UTP-KTBN là  $45,42 \pm 23,57$  pg/mL. Nồng độ ProGRP ở

UTP-TBN là  $1475,67 \pm 1577,82$  pg/mL; trung vị là 853,99 pg/mL [6], tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

### 4.2. Đường cong ROC của ProGRP ở nhóm ung thư phổi tế bào nhỏ

Kết quả nghiên cứu chúng tôi qua bảng 2 và biểu đồ 1 ghi nhận ở nhóm UTP-TBN diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 92,6%; với điểm cắt 87,50 pg/ml, độ nhạy (Se) là 87,5%; độ đặc hiệu (Sp) là 84,4%; giá trị tiên đoán dương (PPV) là 84,8% và giá trị tiên đoán âm tính (NPV) là 87,1%.

Điểm cắt ProGRP trong nghiên cứu của chúng tôi là 87,50 ng/ml tương tự như nghiên cứu của Điều Thị Thúy Chuyên [3] là 87,97ng/ml cho độ nhạy (Se) là 91,4%; độ đặc hiệu Sp là 98,9%; giá trị tiên đoán dương tính PPV là 97,0% và giá trị tiên đoán âm

NPV là 96,8%. Diện tích bao phủ dưới đường cong AUC là 96% đều cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Có thể nghiên cứu này đã có nhóm chứng là 93 bệnh nhân cao hơn nhiều so với nhóm chứng của chúng tôi chỉ có 32 người.

Như vậy, nồng độ ProGRP cao hay thấp có thể nghĩ đến UTP-TBN hay UTP-KTBN [3].

#### 4.3. Sự kết hợp giữa ProGRP với NSE trong chẩn đoán UTP-TBN

Biểu đồ 3 cho thấy giữa ProGRP và NSE có tương quan thuận yếu với hệ số tương quan  $r = 0,275$ . Như vậy, hai yếu tố này tương đối độc lập nhau, chúng ta có thể sử dụng một trong hai để chẩn đoán UTP-TBN. Tuy vậy, ProGRP cho độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương tính và âm tính đều cao hơn sơ với NSE nên chúng ta sẽ ưu tiên chọn ProGRP để chẩn đoán UTP-TBN hơn. Nghiên cứu của Liu X. và cộng sự (2017) cho thấy giữa ProGRP và NSE có mối tương quan thuận, yếu với hệ số tương quan  $r = 0,156$ , kết quả nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [13].

Kết quả nghiên cứu chúng tôi qua biểu đồ 3 cho thấy giá trị chẩn đoán UTP – TBN của ProGRP được tăng lên nếu phối hợp với NSE.

Giá trị chẩn đoán khi phối hợp giữa ProGRP và NSE có độ nhạy 96,6%, độ đặc hiệu 97,1%, giá trị dương tính 96,6, giá trị chẩn đoán âm tính 97,1% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) 99,4% đều cao hơn 2 nhóm ProGRP và NSE nếu là riêng lẻ (Biểu đồ 4).

#### V. KẾT LUẬN

- ProGRP có giá trị trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ, với điểm cắt 87,50

pg/mL có độ nhạy là 87,5% [71,0-96,5]; độ đặc hiệu 84,4% [71,0-96,5]; giá trị tiên đoán dương 84,8 [80,2-99,5]; giá trị tiên đoán âm 87,1% [75,6-95,1]; diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 92,6% [83,2-97,6].

- ProGRP kết hợp NSE trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ có độ nhạy là 96,6% [82,2-99,9]; độ đặc hiệu 97,1% [85,1-99,9]; giá trị tiên đoán dương 96,6% [80,2-99,5]; giá trị tiên đoán âm 97,1% [83,2-99,6]; diện tích đường cong ROC (AUC) là 99,4% [93,3-100]. Mức chính xác của chẩn đoán: 90,6%.

#### VI. KIẾN NGHỊ

ProGRP có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao, là xét nghiệm có giá trị hỗ trợ trong chẩn đoán bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ. Trong thực hành lâm sàng, xét nghiệm ProGRP nên được kết hợp với NSE để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2014)**, Quyết định “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hoá Sinh”, Số 320/QĐ-BYT, Hà Nội, ngày 23 tháng 01 năm 2014.
2. **Ngô Quý Châu (2008)**, “Chẩn đoán giải phẫu bệnh ung thư phổi”, Ung thư Phổi, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 1 – 4.
3. **Điền Thị Thúy Chuyên và cs (2015)**, “Nghiên cứu giá trị nồng độ ProGRP huyết tương trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ”, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở, Bệnh viện K Trung ương.
4. **Đặng Văn Mạnh (2019)**, Nghiên cứu nồng độ ProGRP huyết tương trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ ở bệnh nhân đang điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh, Luận

- văn Thạc sĩ Sinh học ứng dụng, Đại học Khoa học Thái Nguyên.
5. **Võ Văn Thắng, Hoàng Đình Huê (2018)**, “Ứng dụng đường cong ROC trong nghiên cứu Y Sinh học”, Sử dụng phần mềm thống kê SPSS - Giáo trình đào tạo Đại học và sau Đại học trong ngành Y, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 165 – 173.
  6. **Anurag M. et al (2021)**, “Cross-Sectional Study to Establish the Utility of Serum Tumor Markers in the Diagnosis of Lung Cancer”, *Asian Pac J Cancer Prev*, 22(8), pp. 2569 – 2576.
  7. **Barchiesi V. et al (2021)**, “Circulating progastrin-releasing peptide in the diagnosis of Small Cell Lung Cancer (SCLC) and in therapeutic monitoring”, *Journal of Circulating Biomarkers*, 10, pp. 9–13.
  8. **Cavalieri S. et al (2017)**, “Clinical implications for ProGRP in small cell lung cancer”, *The International Journal of Biological Markers*, 33(1), pp. 55 – 61.
  9. **Chen Z. et al (2021)**, “The diagnostic value of the combination of CEA, squamous cell carcinoma-related antigen, CYFRA 21-1, neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and progastrin-releasing peptide in small cell lung cancer discrimination”, *The International Journal of Biological Markers*, 36(4), pp. 36 – 44.
  10. **Dong A. et al (2019)**, “Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages”, *Journal of thoracic disease*, 11(4), pp. 1182 – 1189.
  11. **Isgro M.A., Bottoni P. et al (2015)**, “Neuron Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical aspect”, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 867, pp. 125–143.
  12. **Liu X., Zhang W. et al (2017)**, “The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy”, *Medicine*, 96(46), pp. 1 – 8.
  13. **Molina R, Auge JM, et al (2009)**, “Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology”, *Tumor Biology*; 30(3): pp. 121 – 129.
  14. **Nicholson AG. et al (2021)**, “The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015”, *Journal of Thoracic Oncology*, 17 (3), pp. 362–387.
  15. **Wang L., Wang D. et al (2016)**, “Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer”, *The International Journal of Biological Markers*, 31(1), pp. 80–87.
  16. **Zhao WX, Luo JF (2013)**, “Serum neuron-specific enolase levels were associated with the prognosis of small cell lung cancer: a meta-analysis”, *Tumor Biology*, 34(5), pp. 3245 – 3248.

# KHẢO SÁT THỰC TRẠNG SỬ DỤNG THUỐC ERYTHROPOIETIN TRONG ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Điền Thị Ngọc Châu<sup>1</sup>, Hoàng Thị Lê Hảo<sup>1</sup>, Chu Hà My<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả thực trạng sử dụng và kết quả điều trị thiếu máu của erythropoietin trên bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2019-2021.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả được tiến hành trên 78 bệnh nhân ung thư đang điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội được sử dụng erythropoietin trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2019-31/12/2021.

**Kết quả:** Tuổi trung bình là  $60,8 \pm 10,7$  tuổi. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có thể trạng trung bình (61,5%) và gầy (38,5%). Ung thư phổi là bệnh lý ung thư phổ biến nhất với tỉ lệ 48,8%. Mức Hb trung bình ngay trước chỉ định erythropoietin của các bệnh nhân trong nghiên cứu là  $9,01 \pm 0,76$  g/dL. Phác đồ sử dụng thuốc phổ biến nhất là 4000UI x 3 lần/ tuần chiếm tỉ lệ là 85,9%. Bên cạnh đó, có 52,5% bệnh nhân không sử dụng erythropoietin liên tục. Đa số bệnh nhân không đáp ứng với điều trị, duy trì Hb dưới 10g/dL hoặc tăng Hb nhỏ hơn 1g/dL trong quá trình điều trị với tỉ lệ 65,4%. Số bệnh nhân cần phải truyền máu ngay khi kết thúc điều trị là 44 bệnh nhân, tương ứng với tỉ lệ là 56,4%. Về các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị, có 2

bệnh nhân có tăng nhịp tim và 5 bệnh nhân tăng huyết áp sau khi sử dụng thuốc.

**Kết luận:** Đa số bệnh nhân sử dụng phác đồ liều thấp hoặc không sử dụng liên tục erythropoietin dẫn đến kết quả điều trị thiếu máu kém. Chỉ có 19,2% bệnh nhân trong nghiên cứu đạt được mức Hb mục tiêu từ 11-12g/dL.

**Từ khóa:** Thiếu máu trên bệnh nhân ung thư, erythropoietin.

## SUMMARY

### STUDY ON THE STATUS OF USING ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN CANCER PATIENTS AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

**Objectives:** To describe the usage of erythropoietin and its results in treating anemia for cancer patients at Hanoi Oncology Hospital from 2019 to 2021.

**Subjects and Method:** A descriptive study was conducted on 78 cancer patients being treated at Hanoi Oncology Hospital who were injected with erythropoietin during the period from 01/01/2019 to 31/12/2021.

**Results:** A total of 78 patients were eligible for data collection. The mean age is  $60,8 \pm 10,7$ . Patients with normal weight accounted for 61,5% and underweight accounted for 38,5%. The majority of patients manifested lung cancer (48,8%). Erythropoietin was initiated at a median hemoglobin level of  $9,01 \pm 0,76$  g/dL. The most common drug regimen is 4000UI x 3 times/week, accounting for 85,9%. In addition, 52,5% of

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Điền Thị Ngọc Châu

SĐT: 0971512246

Email: chaudtn@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 15/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 11/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

patients did not use erythropoietin continuously. Most patients did not respond to treatment, maintained Hb below 10g/dL, or increased Hb below 1g/dL during treatment with a rate of 65.4%. Requiring blood transfusion immediately after finishing treatment in 56,4% of the patients. Regarding adverse events during treatment, there were 2 patients with increased heart rate and 5 patients with hypertension after using erythropoietin.

**Conclusions:** The majority of patients using low-dose regimens or without continuous use of erythropoietin lead to poor anemia treatment outcomes. Only 19.2% of patients in the study achieved the target Hb level of 11-12g/dL.

**Keywords:** Anemia in cancer patients, erythropoietin.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu rất thường gặp ở bệnh nhân ung thư với tỉ lệ có thể lên tới 39%, đặc biệt là đối với các khối u rắn như ung thư phổi và ung thư sinh dục. Các phương pháp để điều trị thiếu máu liên quan đến ung thư phổ biến nhất hiện nay là truyền hồng cầu, sử dụng các tác nhân kích thích erythropoietin (ESA) và bổ sung sắt. Tuy nhiên do nhiều hạn chế và rủi ro liên quan đến an toàn (tan máu, sốt), quá tải tuần hoàn và nhiễm trùng hay khả năng cung ứng, nhiều bệnh nhân không thể hoặc không đồng ý truyền máu. ESA là một lựa chọn thay thế, có khả năng cải thiện dần dần các triệu chứng thiếu máu, kích thích tạo hồng cầu giúp duy trì mức Hb mục tiêu thông qua việc kích thích hoạt tính gián phân các tế bào gốc dòng hồng cầu và các tế bào tiền nguyên hồng cầu. Tuy nhiên có tới 30-50% bệnh nhân không đáp ứng với ESA. Bên cạnh đó, một số thử nghiệm lâm sàng gần đây đã cho sự thấy gia tăng nguy cơ gặp các tác dụng phụ và tăng nguy cơ tử vong khi

sử dụng thuốc, từ đó đẩy lên những lo ngại về sử dụng ESA trên đối tượng bệnh nhân ung thư, đặc biệt là bệnh nhân có thể chữa khỏi hoặc các đối tượng chăm sóc giảm nhẹ.

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu quan sát, tiền cứu hoặc hồi cứu trên dữ liệu đời thực đang được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của các ESA. Tại Việt Nam, Bộ Y tế đã cấp phép sử dụng các ESA tác dụng ngắn như epoetin alfa và epoetin beta vào năm 2010. Kể từ đó đến nay, một số bệnh viện như Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Đa khoa Phú Thọ, Bệnh viện Đa khoa Thái Bình đã tiến hành các nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của các erythropoietin trên đối tượng bệnh nhân suy thận, lọc máu chu kỳ. Tuy nhiên, do tính đặc thù của bệnh và các phương pháp điều trị, chưa có nghiên cứu tiến hành trên các đối tượng thiếu máu liên quan đến ung thư.

Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội là bệnh viện tuyến cuối về chuyên môn kỹ thuật chuyên khoa ung bướu, là bệnh viện hạng I tiếp nhận hàng nghìn bệnh nhân đến khám, chữa bệnh mỗi năm. Việc tiến hành một nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của erythropoietin trong điều trị thiếu máu liên quan đến ung thư là rất cần thiết để nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Do đó, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu:

1. *Mô tả thực trạng sử dụng erythropoietin trong điều trị thiếu máu trên bệnh nhân ung thư*

2. *Mô tả kết quả điều trị thiếu máu của erythropoietin trên bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2019-2021.*



## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân điều trị ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội được chỉ định sử dụng erythropoietin trong thời gian từ 01/01/2019-31/12/2021 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

### 2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên
- Bệnh nhân có thời gian dùng erythropoietin  $\geq 02$  tuần

### 2.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân ung thư huyết học, có bệnh về máu bao gồm thiếu máu hồng cầu liềm, các hội chứng loạn sản tủy và tình trạng máu dễ đông.

- Bệnh nhân dùng erythropoietin ít hơn 2 tuần.

- Bệnh nhân đã được truyền máu trong vòng 2 tuần trước thời điểm bắt đầu dùng erythropoietin.

- Bệnh nhân không có đủ thông tin về mức Hb trước và sau khi sử dụng erythropoietin.

**2.4. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, mô tả hồi cứu dữ liệu.

### 2.5. Một số quy ước trong nghiên cứu

- Đạt đích điều trị: Hb tăng, đạt đích trong khoảng 11-12g/dL [10].

- Không đáp ứng điều trị: tăng ít hơn 1g/dL hoặc duy trì dưới 10g/dL [10].

- Tất cả các AE đều được theo dõi trong quá trình sử dụng erythropoietin và sau khi

sử dụng 2 tuần, cụ thể như sau: AE liên quan về nhiệt độ, huyết áp, nhịp tim được thu thập thông tin từ Phiếu theo dõi chức năng sống trong hồ sơ bệnh án. Các AE khác được ghi nhận dựa trên Tờ theo dõi điều trị trong hồ sơ bệnh án hoặc trên phần mềm điện tử.

- Nếu bệnh nhân dùng  $\geq 2$  đợt điều trị, chỉ đợt đầu tiên được đưa vào nghiên cứu: Một đợt điều trị được quy ước là có thời gian điều trị liên tục bằng erythropoietin đơn độc ít nhất là 02 tuần. Trong trường hợp bệnh nhân sử dụng thuốc không liên tục, nếu khoảng cách giữa 2 lần sử dụng lớn hơn 2 tuần ( $\sim 5T_{1/2}$  của thuốc), bệnh nhân được coi rằng đã sử dụng 02 đợt điều trị khác nhau.

### 2.6. Thu thập và xử lý số liệu:

Nhập số liệu, làm sạch, mã hóa số liệu bằng phần mềm SPSS Statistic 20.0. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được mô tả theo tần suất và tỉ lệ %.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 181 bệnh nhân sử dụng erythropoietin trong thời gian từ 01/01/2019-31/12/2021, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn được 78 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn và loại trừ. Các kết quả được trình bày chi tiết dưới đây:

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

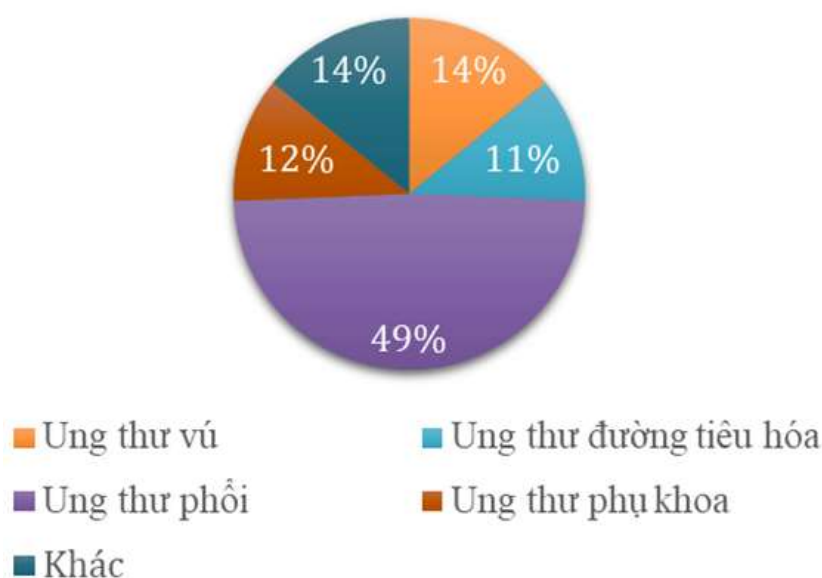
**Bảng 1. Đặc điểm chung**

| Đặc điểm bệnh nhân                        | Kết quả         |
|-------------------------------------------|-----------------|
| Tuổi                                      | 60,8 $\pm$ 10,7 |
| Nữ giới                                   | 35 (44,9%)      |
| Cân nặng (kg)                             | 51,5 $\pm$ 7,4  |
| <b>Thể trạng</b>                          |                 |
| 18.5 $\leq$ BMI (kg/m <sup>2</sup> ) < 25 | 48 (61,5%)      |

|                                              |            |
|----------------------------------------------|------------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <18,5               | 30 (38,5%) |
| <b>Phương pháp điều trị</b>                  |            |
| Hóa xạ đồng thời                             | 3 (3,8%)   |
| Hóa trị                                      | 72 (92,3%) |
| Xạ trị                                       | 3 (3,8%)   |
| <b>Chức năng thận (CLcr: đơn vị ml/phút)</b> |            |
| >50                                          | 60 (76,9%) |
| 50-20                                        | 17 (21,8%) |
| 20-10                                        | 1 (1,3%)   |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là  $60,8 \pm 10,7$  tuổi. Tỷ lệ nữ giới trong nghiên cứu là 44,9%. Cân nặng trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $51,5 \pm 7,4$ kg. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có thể trạng trung bình (61,5%) và gầy (38,5%). Phương pháp điều trị ung thư tại thời điểm sử dụng thuốc chủ yếu là hóa trị chiếm tỷ lệ 92,3%.

**Loại ung thư**



**Biểu đồ 1. Phân bố theo loại ung thư mắc phải**

**Nhận xét:** Ung thư phổi là bệnh lý ung thư phổ biến nhất ở bệnh nhân trong nghiên cứu với tỷ lệ 48,8%.

**Bảng 2. Đặc điểm thiếu máu liên quan đến ung thư**

| Đặc điểm                                     | Kết quả    |
|----------------------------------------------|------------|
| Độ 1 ( $10 \leq \text{Hb} < 11$ g/dL) (%)    | 9 (11,5%)  |
| Độ 2 (%) ( $8 \leq \text{Hb} < 10$ g/dL) (%) | 66 (84,6%) |
| Độ 3 (%) ( $6 \leq \text{Hb} < 8$ g/dL)      | 3 (3,9%)   |

**Nhận xét:** Đa số bệnh nhân thiếu máu độ 2 theo WHO với tỷ lệ 84,6%. Các bệnh nhân thiếu máu nhẹ với mức Hb  $\geq 10$ g/dL chiếm 11,5%.

**3.2. Đặc điểm sử dụng erythropoietin****Bảng 3. Đặc điểm sử dụng erythropoietin**

| Đặc điểm                                     | Kết quả     |
|----------------------------------------------|-------------|
| Mức Hb ngay trước chỉ định trung bình (g/dL) | 9,01 ± 0,76 |
| Dùng Eprex (%)                               | 19 (24,4%)  |
| Dùng Hemax (%)                               | 59 (75,6%)  |
| Có chuyển đổi giữa các thuốc (%)             | 9 (11,5%)   |
| Phác đồ sử dụng                              |             |
| 2000 UI x 3 lần/ tuần                        | 10 (12,8%)  |
| 4000 UI x 3 lần/ tuần                        | 67 (85,9%)  |
| 6000 UI x 3 lần/tuần                         | 1 (1,3%)    |
| Dùng không liên tục                          | 41 (52,5%)  |
| Dùng liên tục ≥ 4 tuần                       | 31 (39,7%)  |

**Nhận xét:** Mức Hb trung bình ngay trước chỉ định ESA của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 9,01 ± 0,76 g/dL. Trong nghiên cứu, các bệnh nhân được sử dụng 2 thuốc là Eprex (Biệt dược) và Hemax (Generic) với tỉ lệ lần lượt là 24,4% và 75,6%. Trong quá trình điều trị, có 9 bệnh nhân được chuyển đổi sử dụng giữa 2 loại

thuốc này, chiếm tỉ lệ 11,5%. Phác đồ phổ biến là 4000UI x 3 lần/ tuần chiếm tỉ lệ cao nhất là 85,9%. Nghiên cứu cũng ghi nhận 41 bệnh nhân tương ứng với tỉ lệ 52,5% không sử dụng ESA liên tục và chỉ có 39,7% bệnh nhân sử dụng thuốc liên tục từ 4 tuần trở lên.

**3.3. Kết quả điều trị****Bảng 4. Kết quả điều trị thiếu máu**

| Đặc điểm                                                | Kết quả     |
|---------------------------------------------------------|-------------|
| Mức Hb khi kết thúc điều trị (g/dL)                     | 9,61 ± 1,20 |
| Bệnh nhân đạt đích điều trị Hb từ 11-12g/dL (%)         | 15 (19,2%)  |
| Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị (%)                | 51 (65,4%)  |
| Bệnh nhân cần truyền máu ngay khi kết thúc điều trị (%) | 44 (56,4%)  |
| Thời gian điều trị trung bình (tuần)                    | 4,4 ± 2,3   |

**Nhận xét:** Tại thời điểm kết thúc điều trị, mức Hb trung bình là 9,61 ± 1,20 g/dL. Chỉ có 15 bệnh nhân (19,2%) đạt được mức Hb từ 11-12g/dL. Đa số bệnh nhân không đáp ứng với điều trị, duy trì Hb dưới 10g/dL hoặc tăng Hb nhỏ hơn 1g/dL trong quá trình điều

trị với tỉ lệ 65,4%. Số bệnh nhân cần phải truyền máu ngay khi kết thúc điều trị là 44 bệnh nhân, tương ứng với tỉ lệ là 56,4%. Thời gian điều trị trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là 4,4 ± 2,3 tuần.

**Bảng 5. Biến cố bất lợi liên quan đến dùng thuốc**

| Đặc điểm                           | Kết quả  |
|------------------------------------|----------|
| AE liên quan đến tăng nhịp tim (n) | 2 (2,6%) |
| AE liên quan đến tăng huyết áp (n) | 5 (6,4%) |

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu của chúng tôi xác định được 2 bệnh nhân có tăng nhịp tim sau khi sử dụng ESA và 5 bệnh nhân có AE liên quan đến tăng huyết áp.

**Bảng 6: Tỷ lệ đạt đích điều trị của các nhóm bệnh nhân**

| Đặc điểm                                                          | Đạt đích điều trị | P     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| Thể trạng                                                         |                   |       |
| 18.5 ≤BMI (kg/m2) < 25 (n=48)                                     | 11 (22,9%)        | 0,296 |
| BMI (kg/m2) <18.5 (n=30)                                          | 4 (13,3%)         |       |
| Thuốc sử dụng                                                     |                   |       |
| Hemax (n=59)                                                      | 9 (15,3%)         | 0,116 |
| Eprex (n=19)                                                      | 6 (31,6%)         |       |
| Phương thức điều trị                                              |                   |       |
| Dùng ESA liên tục ≥ 4 tuần (n=31)                                 | 10 (32,3%)        | 0,049 |
| Dùng ESA không liên tục hoặc dùng ESA liên tục dưới 4 tuần (n=47) | 5 (10,6%)         |       |

**Nhận xét:** So sánh giữa các nhóm bệnh nhân có thể trạng, thuốc sử dụng hoặc phương thức điều trị khác nhau, tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị Hb ở nhóm sử dụng ESA liên tục ≥ 4 tuần là 32,3%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng ESA không liên tục hoặc sử dụng liên tục dưới 4 tuần là 10,6% với p=0,049.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 78 bệnh nhân, trong đó tuổi trung bình là 60,8 ± 10,7 tuổi, với tỷ lệ nữ giới là 44,9%. Kết quả này tương tự với kết quả Khảo sát Thiếu máu Ung thư Châu Âu (ECAS) [8] với tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 57,8 tuổi, với tỷ lệ nữ giới là 56,4%. Bên cạnh đó, theo tác giả N.Chaumard và cộng sự, tuổi > 60 (HR 2,5; 95% CI, 1,4– 5) tuổi (HR 2,5; 95% CI, 1,4– 5) và chỉ số khối cơ thể (BMI) ≤ 25 kg / m<sup>2</sup> (HR 1,7; 95% CI, 1,0–2,8) là những yếu tố nguy cơ gây gia tăng tình trạng thiếu máu [3]. Điều đó có thể lý giải cho việc bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có thể

trạng trung bình (61,5%) hoặc gầy (38,5%) với cân nặng trung bình là 51,5 ± 7,4kg.

Loại ung thư và phương pháp điều trị đều ảnh hưởng đến tình trạng thiếu máu. Thiếu máu là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân ung thư phổi, phụ khoa hoặc bộ phận sinh dục và đường tiêu hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư phổi là bệnh lý ung thư phổ biến nhất, điều này phù hợp với kết quả của tác giả C. Madeddud, khi bệnh nhân ung thư phổi có khả năng cao nhất gặp tình trạng thiếu máu trong toàn bộ quá trình điều trị, lên tới 73,5% [9].

Nhiều phương pháp điều trị như xạ trị và hóa trị có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu. Các tác nhân hóa trị liệu gây thiếu máu bằng cách trực tiếp làm suy giảm quá trình tạo máu trong tủy xương, bao gồm cả việc làm gián đoạn quá trình sản xuất tiền chất RBC hoặc gây độc tính trên thận từ đó dẫn đến giảm sản xuất erythropoietin qua thận như platinum [10]. Bên cạnh đó, trong một phân tích hồi cứu trên 210 bệnh nhân sử dụng xạ não để điều trị các khối u nguyên phát của hệ thần kinh trung ương, cũng đã cho thấy khoảng một

phần ba số bệnh nhân xuất hiện độc huyết học mức độ 3/4 bao gồm cả thiếu máu [5]. Mặc dù vậy, dựa vào nhiều kết quả thử nghiệm lâm sàng, ESA không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân ung thư không được hóa trị hoặc bệnh nhân đang hóa trị không ức chế tùy. Vào năm 2017, Đánh giá kết quả của Chiến lược Giảm thiểu và Đánh giá Rủi ro ESA (REMS) và một số phân tích bổ sung của FDA đã cho thấy một số đối tượng không cần thiết sử dụng ESA bởi rủi ro đem lại có thể lớn hơn lợi ích trên lâm sàng. Do đó FDA đưa ra quyết định sửa đổi nhãn thuốc ESA với cảnh báo chỉ nên được sử dụng để điều trị thiếu máu do ung thư trên bệnh nhân hóa trị liệu và nên ngừng sử dụng sau khi quá trình hóa trị liệu hoàn thành [1], [10]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 03 bệnh nhân tương ứng với tỉ lệ 3,8% xạ trị đơn độc. Đây cũng là đối cần phải được theo dõi chặt chẽ về các nguy cơ có thể gặp khi sử dụng thuốc.

Về đặc điểm thiếu máu liên quan đến ung thư ở các bệnh nhân trong nghiên cứu, đa số bệnh nhân thiếu máu mức độ 2 với tỉ lệ 84,6%, nghiên cứu cũng ghi nhận 9 bệnh nhân, tương ứng với tỉ lệ 11,5% được chỉ định ESA khi mức Hb  $\geq 10\text{g/dL}$ . Dữ liệu từ một đánh giá có hệ thống của Cơ quan Nghiên cứu và Chất lượng Chăm sóc Sức khỏe (AHRQ) cho thấy việc trì hoãn điều trị ESA cho đến khi Hb dưới  $10\text{ g / dL}$  dẫn đến ít biến cố huyết khối tắc mạch hơn và giảm tỷ lệ tử vong [11]. Do đó cả FDA và NCCN 2022 đã đưa ra khuyến cáo về việc chỉ cân nhắc sử dụng ESA khi mức Hb  $< 10\text{g/dL}$ .

#### 4.2. Đặc điểm sử dụng erythropoietin

Nếu như FDA chỉ mới phê duyệt 01 thuốc tương tự sinh học cho epoetin-alfa là Retacrit và có những quy định chặt chẽ về việc chuyển đổi sử dụng giữa thuốc tương tự sinh học và sinh phẩm tham chiếu thì Việt Nam hiện nay mới có sự phân loại thuốc dựa trên nhóm tiêu chuẩn kỹ thuật (về mặt sản xuất) và thuốc gốc (thuốc Biệt dược). Hemax là một generic của thuốc gốc Eprex, với giá thành rẻ hơn rất nhiều. Đó có thể là lí do trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân được sử dụng thuốc này với tỉ lệ lên tới 75,6%. Có 11,5% bệnh nhân đã có sự chuyển đổi giữa 2 loại thuốc. Mặc dù vậy dựa trên nhiều khuyến cáo điều trị, việc chuyển đổi giữa sinh phẩm tương tự và sinh phẩm tham chiếu là không nên tiến hành trên lâm sàng, do thiếu các nghiên cứu [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân được sử dụng phác đồ  $4000\text{ UI} \times 3\text{ lần/ tuần}$  với tỉ lệ 85,9%. Nhìn chung, hầu hết các bệnh nhân đều đã dùng liều thấp hơn so với liều khuyến cáo trên bệnh nhân ung thư là  $150\text{kg/UI} \times 3\text{ lần/ tuần}$ , chỉ trừ đối tượng suy thận mạn, hoặc đối tượng có chức năng lọc cầu thận suy giảm. Trên thế giới cũng có nghiên cứu về việc sử dụng phác đồ liều thấp cố định  $4000\text{UI} \times 3\text{ lần/tuần}$  trên các bệnh nhân có khối u rắn đang hóa trị liệu. Kết quả của nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, có kiểm soát trên 102 bệnh nhân đã cho thấy phác đồ này cũng có hiệu quả trong việc giảm thiểu máu, tránh truyền RBC và cải thiện QoL so với placebo [6]. Mặc dù vậy, cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ, không đủ để đại diện cho quần thể bệnh nhân ung thư nói chung. Phác đồ được sử dụng trên các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được có

định, không hiệu chỉnh liều theo cân nặng cũng như theo mức Hb, trong khi tất cả các khuyến cáo điều trị hiện nay, cần phải tối ưu hóa điều trị trên các bệnh nhân dựa trên sự thay đổi về kết quả lâm sàng. Một nguyên nhân khách quan, tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội hiện nay chỉ có dạng bào chế bơm tiêm 2000 UI/ 0.5ml rất khó cho việc hiệu chỉnh liều theo cân nặng, đồng thời việc tiêm nhiều mũi tiêm có thể làm tăng các biến cố bất lợi như đau, sưng tại vị trí tiêm, tăng huyết áp và không thuận tiện trong thực hành.

Việc sử dụng các phác đồ ngoài khuyến cáo như việc sử dụng ngắt quãng được bắt gặp trên thực hành lâm sàng tại một số nghiên cứu tiền cứu trên thế giới. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến việc sử dụng ESA không liên tục. Theo nhóm nghiên cứu đánh giá có thể là do trên một số bệnh nhân, tình trạng thiếu máu không gây ra các biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng, do đó bệnh nhân có thể được tạm ngừng điều trị và việc sử dụng ESA tiếp theo phụ thuộc vào kết quả xét nghiệm khi bệnh nhân đến viện để thực hiện chu kỳ hóa trị kế tiếp.

#### 4.3. Kết quả điều trị thiếu máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân không đáp ứng điều trị chiếm tỉ lệ cao, lên tới 65,4%. Bên cạnh đó tỉ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị là 11-12g/dL chỉ đạt 19,2% và có tới 56,4% bệnh nhân cần phải truyền máu sau khi kết thúc điều trị. Kết quả này thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu về hiệu quả của ESA trên các bệnh nhân thiếu máu do ung thư nói chung. Ví dụ như trong nghiên cứu của tác giả M. Aapro trên 2192 bệnh nhân ung thư được điều trị bằng ESA, 65% số bệnh nhân đã đạt được mức

tăng Hb lớn hơn hoặc bằng 1g/dL trong vòng 8 tuần điều trị [7]. Một ví dụ khác, trong một nghiên cứu hồi cứu tại Singapo trên các bệnh nhân sử dụng epoetin alfa từ 2005-2007, 41,8% bệnh nhân đáp ứng với thuốc [2]. Tỉ lệ đạt được hiệu quả điều trị và đáp ứng thấp trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được lí giải bởi các nguyên nhân chủ yếu là do liều điều trị thấp và các phác đồ điều trị không tuân theo khuyến cáo. Trên thế giới cũng có một nghiên cứu hồi cứu, ngẫu nhiên, có kiểm soát việc sử dụng phác đồ tương tự với nghiên cứu chúng tôi, phác đồ 4000UI x 3 lần/tuần, cho thấy hiệu quả vượt trội hơn so với placebo. Mặc dù vậy, tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ Hb cuối cùng đạt đích 11-12g/dL trong nghiên cứu này cũng chỉ đạt 17,64% [6]. Bên cạnh đó, tại Bệnh viện chúng tôi, hơn ½ số bệnh nhân sử dụng ESA không liên tục, đó cũng có thể là một trong các nguyên nhân dẫn tới hiệu quả điều trị thấp. Xem xét nghiên cứu hồi cứu của Xiao-Zhen Guan và cộng sự, có tới 51,2% bệnh nhân không đáp ứng với EPO (Hb tăng <10g/L) [4]. Điều đặc biệt là trong nghiên cứu này, cũng có một tỉ lệ lớn bệnh nhân được sử dụng ESA không liên tục. Theo ý kiến của nhóm nghiên cứu, thời gian trung bình sử dụng ESA ngắn, chỉ từ  $4,4 \pm 2,3$  tuần trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có thể là nguyên nhân dẫn đến hiệu quả điều trị thấp. Trong khi đó theo nghiên cứu của M. Aapro, thời gian quan sát đáp ứng ở nghiên cứu lên tới 6-8 tuần [7]. Thời gian sử dụng ESA trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn cũng bởi nguyên nhân thất bại về mặt lâm sàng, do đó đa phần bệnh nhân phải chuyển sang truyền máu với tỉ lệ 56,4%.

Nghiên cứu của chúng tôi do là một nghiên cứu hồi cứu, nên không thể xác định chính xác các phản ứng có hại của thuốc. Mặc dù vậy, nhóm nghiên cứu đã ghi nhận các biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng các ESA. Trong nghiên cứu, có 5 bệnh nhân tăng huyết áp ngay sau khi tiêm ESA. Kết quả này thấp hơn phân tích tổng hợp Cochrane của Tonia et al. (2012) khi đã báo cáo ESA làm tăng tỷ lệ nguy cơ tăng huyết áp khoảng 30% [9]. Điều này có thể là do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành hồi cứu dữ liệu và chỉ lấy kết quả đo huyết áp vào 02 lần/ ngày theo phiếu theo dõi chức năng sống trong Bệnh án. Bên cạnh đó, nhiều bệnh nhân khi đã ổn định sau khi dùng ESA có thể được xuất viện ra về luôn, do đó không đủ dữ liệu để theo dõi huyết áp trên tất cả các lần sử dụng của bệnh nhân. Bên cạnh đó, có 2 bệnh nhân có nhịp tim tăng trong ngày sử dụng ESA, tuy nhiên việc tăng nhịp tim chỉ xuất hiện trong 1 lần sử dụng duy nhất (1 bệnh nhân xuất hiện vào lần sử dụng đầu và 1 bệnh nhân xuất hiện vào lần sử dụng thứ 5), đây là AE không có trong thông tin về các ADR có thể gặp khi dùng thuốc. Nhóm nghiên cứu không ghi nhận các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khác như huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc phản vệ hay phù mạch thần kinh.

Khi khảo sát hiệu quả điều trị giữa các nhóm bệnh nhân, nhóm nghiên cứu nhận thấy mặc dù tỉ lệ bệnh nhân đạt đích Hb ở nhóm bệnh nhân thể trạng gầy ( $BMI < 18.5$  kg/m<sup>2</sup>) thấp hơn so với nhóm thể trạng trung bình (lần lượt là 13,3% so với 22,9%,  $p=0,296$ ) và ở nhóm sử dụng Hemax thấp hơn so với nhóm sử dụng Eprex (lần lượt là

15,3% và 31,6%,  $p=0,116$ ), các kết quả này không có ý nghĩa thống kê. Mặc dù vậy, tỉ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị Hb ở nhóm sử dụng ESA liên tục  $\geq 4$  tuần là 32,3%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng ESA không liên tục hoặc sử dụng liên tục dưới 4 tuần là 10,6% với  $p=0,049$ . Erythropoietin liên kết với các tế bào tiền thân của hồng cầu để kích hoạt quá trình trưởng thành và biệt hóa hồng cầu, do đó khác với truyền máu, rõ ràng thuốc có thể mất vài tuần sử dụng lặp lại để tạo ra đáp ứng điều trị. Theo các khuyến cáo hiện nay, việc sử dụng ESA trên 4 tuần là cần thiết để duy trì mức Hb mục tiêu [10].

## V. KẾT LUẬN

Dựa trên những kết quả đã trình bày, việc sử dụng erythropoietin trên lâm sàng ở đối tượng bệnh nhân ung thư đặc biệt là những bệnh nhân sử dụng erythropoietin không liên tục hoặc sử dụng liên tục dưới 4 tuần có thể sẽ mang lại hiệu quả thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với đa số bệnh nhân chỉ sử dụng mức liều erythropoietin thấp hơn khuyến cáo, chỉ có 19,2% bệnh nhân trong nghiên cứu đạt được mức Hb mục tiêu từ 11-12g/dL. Việc xác định mức liều phù hợp theo cân nặng, đánh giá và hiệu chỉnh liều theo mức Hb và sử dụng thuốc duy trì liên tục trên 4 tuần là cần thiết để mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Administration Food and Drug** (2017), "Information on Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as

- Procrit, Epogen), Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp)".
2. **Chan A., Lim L. L., et al.** (2009), "Utilisation review of epoetin alfa in cancer patients at a cancer centre in Singapore", *Singapore Med J*, 50(4), pp. 365-70.
  3. **Chaumard N., Limat S., et al.** (2012), "Incidence and risk factors of anemia in patients with early breast cancer treated by adjuvant chemotherapy", *Breast*, 21(4), pp. 464-7.
  4. **Guan X. Z., Wang L. L., et al.** (2020), "Clinical Indications of Recombinant Human Erythropoietin in a Single Center: A 10-Year Retrospective Study", *Front Pharmacol*, 11, pp. 1110.
  5. **Jefferies S., Rajan B., et al.** (1998), "Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation", *Radiother Oncol*, 48(1), pp. 23-7.
  6. **Lama A Youssef Dilman Haj Hussien, Siham Sulaiman** (2011), "The Effectiveness of a Fixed Low Dose of Erythropoietin (EPO) in Anemic Solid Tumor Patients Receiving Concomitant Chemotherapy: A Prospective, Randomized, Controlled Study", *Blood* 2011, 118, pp. 2092.
  7. **Ludwig H., Aapro M., et al.** (2009), "Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study", *Eur J Cancer*, 45(9), pp. 1603-15.
  8. **Ludwig H., Van Belle S., et al.** (2004), "The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients", *Eur J Cancer*, 40(15), pp. 2293-306.
  9. **Madeddu C., Gramignano G., et al.** (2018), "Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach", *Front Physiol*, 9, pp. 1294.
  10. **Network National Comprehensive Cancer** (2022), "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hematopoietic Growth Factors", Retrieved, from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf).
  11. **Grant M. D., Piper M., et al.** (2013), *Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment: Comparative Effectiveness Update*, Rockville (MD): Healthcare Research and Quality (US), Report No.: 13-EHC077-EF.