

ĐẦU CỐ

NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG KỸ THUẬT IN BA CHIỀU MÔ PHÒNG TIỀN PHẪU TRONG TÁI TẠO KHUYẾT HỔNG XƯƠNG HÀM DƯỚI BẰNG VẬT DA XƯƠNG MÁC TỰ DO

Nguyễn Anh Khôi¹, Nguyễn Anh Tuấn², Nguyễn Quốc Cẩn²,
Phạm Phương Bảo², Trần Chính Tâm², Lê Hùng Khương²

TÓM TẮT

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả sử dụng kỹ thuật in ba chiều mô phỏng tiền phễu kết hợp với vật xương mạc tự do trong tạo hình khuyết hồng xương hàm dưới sau phẫu thuật bướu nguyên phát.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng với 42 bệnh nhân được tạo hình khuyết hồng xương hàm dưới bằng vật xương mạc tự do kết hợp với sử dụng kỹ thuật in ba chiều mô phỏng tiền phễu thực hiện tại khoa Ngoại Đầu cổ Hàm mặt từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 05 năm 2023. Các kết quả chính được đánh giá là biến chứng phẫu thuật, tỉ lệ sống của vật, chức năng và thẩm mỹ của xương hàm dưới sau khi tạo hình.

Kết quả:

Vật xương mạc và kỹ thuật in ba chiều mô phỏng tiền phễu được sử dụng để tạo hình cho 42 bệnh nhân, trong đó có 31 bệnh nhân nam và 11 bệnh nhân nữ. Tuổi trung bình là $47,4 \pm 15,2$ tuổi

(18 - 70 tuổi). Thời gian phẫu thuật trung bình là $505 \pm 85,8$ phút (390 – 700 phút). Tất cả các vật đều sống tốt. Sự phục hồi chức năng (nói, nuốt, há miệng) và thẩm mỹ của phần lớn các trường hợp ở mức khá tốt.

Kết luận:

Theo ý kiến của chúng tôi, sử dụng kỹ thuật in ba chiều mô phỏng tiền phễu kết hợp với vật xương mạc tự do giúp rút ngắn thời gian phẫu thuật, an toàn, cho kết quả phục hồi chức năng và thẩm mỹ tốt trong tạo hình khuyết hồng xương hàm dưới.

Từ khóa: vật xương mạc tự do, kỹ thuật in ba chiều, mô phỏng tiền phễu, tạo hình xương hàm dưới

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF COMPUTER-ASSISTED MANDIBULAR RECONSTRUCTIONS WITH FIBULA FREE FLAP IN MANDIBULAR RECONSTRUCTIONS

The purpose of this study was to evaluate outcomes of computer-assisted fibula free flap techniques for mandibular reconstruction.

Patients and methods:

A prospective case series of 42 patients who underwent microsurgical reconstruction of the mandibular defects with free fibula flaps between December 2019 and May 2023 in our department. The primary outcomes evaluated are surgery complications, rates of flap survival,

¹Bộ môn Ung Bướu, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: ThS.BSCKII. Nguyễn Anh Tuấn

SĐT: 0987424308

Email: nguyenanhtuan56@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/15/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/1/2023

Ngày duyệt bài: 8/10/2023

mandibular functions and cosmetics.

Results:

A total of 42 patients were included 31 male and 11 female (mean age 47.4 years). All flaps survived, the mean operative time was 505 ± 85.8 minutes. The restorations of function (speech, swallow, mastication) and cosmetic of all cases were acceptable.

Conclusion:

In our opinion, computer-assisted fibula free flap techniques reduced operative time and improved functional and esthetic outcome in mandibular reconstruction.

Keywords: free fibula flap, computer-assisted mandibular reconstructions

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xương hàm dưới là cấu trúc giải phẫu quan trọng về chức năng, thẩm mỹ và chất lượng sống. Xương còn có chức năng nâng đỡ lưỡi, duy trì cấu trúc đường thở^[15]. Nguyên nhân gây ra khuyết hồng xương hàm dưới hay gặp nhất liên quan đến phẫu thuật bướu vùng hốc miệng và khẩu hầu. Trong những năm qua, y văn đã ghi nhận có rất nhiều phương pháp tạo hình khuyết hồng xương hàm dưới. Hiện nay, vạt xương mác được sử dụng rộng rãi, trở thành phương pháp tiêu chuẩn trong tạo hình khuyết hồng xương hàm dưới.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy ứng dụng máy tính hỗ trợ trong phẫu thuật tạo hình xương hàm dưới làm cho quá trình điều trị trở nên cá nhân hóa, chính xác, rút ngắn thời gian tạo hình và nằm viện. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật in ba chiều mô phỏng tiền phẫu kết hợp với vạt da xương mác tự do trong tái tạo khuyết hồng xương hàm dưới với hai mục tiêu: *Đánh giá tính an toàn của kỹ thuật và phục hồi chức năng, thẩm mỹ xương hàm dưới sau tạo hình.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân có khuyết hồng mất đoạn xương hàm dưới ≥ 5 cm và/hoặc khuyết hồng trung tâm xương hàm dưới sau phẫu thuật bướu nguyên phát, tuổi ≤ 70 và đồng ý tạo hình bằng vạt xương mác tự do

Tiêu chuẩn loại trừ

Tổng trạng kém ($KPS \leq 70$), tiền căn phẫu thuật, xạ trị hay chấn thương vùng đầu cổ, vùng cẳng chân lấy vạt. Bệnh nhân bị các bệnh lý rối loạn đông máu, huyết học hoặc bất thường mạch máu cẳng chân lấy vạt.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng

Quy trình nghiên cứu

Chuẩn bị tiền phẫu

- Bệnh nhân có giải phẫu bệnh và xét nghiệm tiền phẫu đầy đủ. Chụp CT Scan cản quang vùng đầu cổ, mạch máu chi dưới.
- Quy trình mô phỏng tiền phẫu và in ba chiều:

Dữ liệu hình ảnh xương hàm dưới bệnh nhân thu được từ chụp CT Scan đầu cổ (các lát cắt 1mm, máy CT Revolution ACT 32 hoặc 64 lát cắt, GE Healthcare, Hoa Kỳ) định dạng ở tệp DICOM. Sử dụng phần mềm chuyên dụng chuyển hình ảnh xương hàm dưới dạng hai chiều thành ba chiều định dạng ở tệp STL.

Phẫu thuật mô phỏng bằng phần mềm chuyên dụng trên hình ảnh xương hàm dưới ba chiều. Đầu tiên, đánh dấu phần xương hàm cắt bỏ phần. Tái tạo phần xương hàm dưới dự kiến cắt bỏ bằng hình ảnh gương soi của phần xương đối diện. Thiết kế các tấm đánh dấu cắt đoạn xương hàm dưới và cắt đoạn xương mác để tạo hình. Sau đó, in mô hình nhựa xương hàm dưới ba chiều của bệnh nhân và các tấm hướng dẫn cắt xương

hàm dưới, xương mác bằng máy in Formlabs. Tạo hình dáng nẹp cố định dựa trên mô hình xương hàm dưới của bệnh nhân.

Tiến hành phẫu thuật

- Bệnh nhân gây mê nội khí quản
- Thiết kết vạt xương mác: Nhánh xuyên nuôi vạt da (được đánh giá bằng đầu dò Doppler cầm tay). Chiều dài đảo da có thể kéo dài 14cm, chiều rộng từ 4 - 6cm.
- Bệnh nhân được lấy vạt xương mác ở chân không thuận cùng lúc với phẫu thuật bấu nguyên phát, cắt rộng quanh bấu 1cm về mọi phía. Trường hợp carcinôm tế bào gai

vùng hốc miệng: nạo hạch cổ chú ý bảo tồn động mạch mặt, động mạch giáp trên và các tĩnh mạch vùng cổ của bệnh nhân. Đo kích thước khuyết hồng, xác định đoạn xương mác cần sử dụng, số đoạn xương mác cần cắt để tạo độ cong xương hàm dưới. Khi lắp các đoạn xương vào nẹp tái tạo phải đảm bảo các đầu xương tiếp xúc với nhau tối đa. Tiến hành nối vi phẫu động - tĩnh mạch mác với động - tĩnh mạch mặt hoặc giáp trên. Tiến hành khâu đảo da của vạt xương mác che phủ khuyết hồng mô mềm hốc miệng bằng chỉ tan đơn sợi (Monosyn 3.0)

Bảng 1. Các thông số ghi nhận trong phẫu thuật

Thông số (phút)	Định nghĩa
Thời gian lấy vạt xương mác	Khi phẫu thuật viên bắt đầu rạch da cẳng chân lấy vạt xương mác cho đến khi đóng trường mổ
Thời gian phẫu thuật	Khi bắt đầu rạch da cho đến khi đóng trường mổ

Theo dõi hậu phẫu

Trong và sau phẫu thuật, bệnh nhân được truyền dung dịch cao phân tử, kháng sinh, giảm đau, kháng viêm, kháng đông, giãn mạch, thuốc chống kết tập tiểu cầu và nuôi ăn bằng ống thông mũi – dạ dày. Các thông số theo dõi hậu phẫu bao gồm: biến chứng phẫu thuật, tỉ lệ sống của vạt. Đánh giá chức

năng xương hàm dưới sau tạo hình tại thời điểm 1 tháng, 6 tháng và hằng năm sau đó.

Số liệu được ghi nhận và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, Excel 2010. Chúng tôi luôn đặt vấn đề y đức trong nghiên cứu lên hàng đầu. Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ về mục đích của nghiên cứu, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Bảng 2. Đánh giá phục hồi chức năng xương hàm dưới^[8]

Đặc điểm	0	1	2
Chế độ ăn	Không ăn được (ăn qua sonde)	Chế độ ăn hạn chế, thức ăn mềm	Bình thường
Phát âm	Thay đổi nghiêm trọng, người nghe không hiểu	Thay đổi vừa phải, người nghe phải cố gắng để hiểu	Bình thường
Độ rộng khi há miệng	< 1 ngón tay	Từ 1 đến 2 ngón tay	> 2 ngón tay

Chúng tôi đánh giá phục hồi thẩm mỹ sau tạo hình 6 tháng. Kết quả được chia thành 3 loại: Tốt (khuôn mặt không mất cân xứng), trung bình (Mất cân xứng ít hoặc trung bình), Xấu (Khuôn mặt biến dạng rõ).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi có 42 bệnh nhân. Trong đó có 31 bệnh nhân nam và 11 bệnh nhân nữ. Tuổi trung bình là $47,4 \pm 15,2$ tuổi (18 - 70 tuổi).

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bệnh	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Bướu nguyên bào tạo men xương hàm dưới	9	21,4
Sarcôm xương hàm dưới	9	21,4
Ung thư hốc miệng	24	57,2
Nướu răng hàm dưới	21	
Sàn miệng	2	
Tam giác hậu hàm	1	

Thời gian lấy vạt xương mác trung bình là $131,1 \pm 25,7$ phút (90 – 180 phút). Chiều dài vạt xương mác trung bình $16,8 \pm 0,9$ cm (15 – 19cm). Phần lớn khuyết hồng xương hàm dưới sau cắt rộng bướu nguyên phát là loại khuyết hồng bên (66,7%) và trung tâm (23,1%). Tạo hình xương hàm dưới được tiến hành sau khi vạt xương mác được tách rời căng chân. Thời gian phẫu thuật trung bình là $505 \pm 85,8$ phút (390 – 700 phút).

Trong nghiên cứu có 2 trường hợp tắc mạch máu cuống vạt phải phẫu thuật cấp cứu và cứu sống vạt thành công. Tỉ lệ sống của vạt là 100% tại thời điểm 4 tuần sau phẫu thuật. Các biến chứng sớm tại nơi nhận vạt trong nghiên cứu chúng tôi gồm: 1 trường

hợp hoại tử một phần đảo da (2,4%), 4 trường hợp chảy máu (9,5%) và 1 trường hợp nhiễm trùng (2,4%).

Chúng tôi đánh giá được 42 bệnh nhân trong nghiên cứu. Đây là các trường hợp vạt sống tại thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật. Tại thời điểm 6 tháng sau phẫu thuật, nghiên cứu có 3 trường hợp tái phát, nên chúng tôi không đánh giá phục hồi chức năng các trường hợp này. Sau tạo hình 6 tháng, phần lớn bệnh nhân đã phục hồi chức năng nói, nuốt như bình thường. Chúng tôi đánh giá phục hồi chức năng khớp thái dương hàm bằng cách đo độ rộng khi bệnh nhân há miệng.

Bảng 4. Đánh giá chức năng của bệnh nhân sau tạo hình

Điểm	Sau 1 tháng		Sau 6 tháng	
	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ %	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ %
Chức năng nói				
0	7	16,7	4	10,4
1	14	33,3	7	17,9
2	21	50	28	71,7
Chức năng nuốt				
0	9	21,5	0	0
1	20	47,6	13	33,4
2	13	30,9	26	66,6

Chức năng khớp thái dương hàm				
0	9	21,5	4	10,3
1	14	33,3	11	28,2
2	19	45,2	24	61,5
Đánh giá kết quả thẩm mỹ				
Tốt			28	71,7
Trung bình			8	20,5
Xấu			3	7,8

IV. BÀN LUẬN

Vật xương mác được xem là tiêu chuẩn vàng trong tạo hình xương hàm dưới vì nhiều ưu điểm như chất lượng xương tốt, cung cấp đủ độ dài, đảo da dài có thể chia thành hai đảo, thực hiện được hai kíp phẫu thuật đồng thời^[3].

Thời gian lấy vật xương mác trung bình trong nghiên cứu là 131,1 phút (90 – 180 phút). Theo Chang, thời gian lấy vật xương mác ở các phẫu thuật viên có kinh nghiệm trung bình 120 phút, phẫu thuật viên ít kinh nghiệm hơn từ 180 – 240 phút^[2]. Thời gian phẫu thuật của chúng tôi (8,4 giờ) ngắn hơn so với một số tác giả sử dụng phương pháp truyền thống như Hidalgo (12,54 giờ)^[6], Cordeiro (14,5 giờ)^[3] và tương đương với nghiên cứu của tác giả có hỗ trợ máy tính như Culié (8,6 giờ)^[4]. Điều này có thể giải thích vì chúng tôi sử dụng kỹ thuật in ba

chiều mô phỏng tiền phẫu rút ngắn thời gian thiếu máu vật, cũng như kinh nghiệm tích lũy qua hơn 10 năm thực hiện kỹ thuật tạo hình bằng vật xương mác tự do.

Các nghiên cứu của Culié, Hanasono, Seruya cho thấy thời gian phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân tạo hình xương hàm dưới bằng vật xương mác tự do có hỗ trợ của máy tính ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tạo hình bằng phương pháp truyền thống^{[4],[5],[7]}. Hanasono nhận định rằng giảm thời gian phẫu thuật 1,7 giờ trong những cuộc mổ kéo dài từ 8 – 10 giờ là điều rất có ý nghĩa. Giảm thời gian phẫu thuật làm giảm các sai sót, giảm tỉ lệ nhiễm trùng và giảm biến chứng^[5].

Theo y văn tỉ lệ thành công của vật xương mác trên 95%. Kích thước mạch máu cuống vật lớn là một thuận lợi làm cho tỉ sống của vật xương mác tự do cao.

Bảng 5. So sánh tỉ lệ sống của vật xương mác

Tác giả	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ %
Cordeiro (1999) ^[3]	135	100
Bhaju (2008) ^[1]	63	100
Chang (2010) ^[2]	118	98,3
Chúng tôi	42	100

Biến chứng tại vị trí cho và nhận có thể được chia thành biến chứng sớm nếu xảy ra trong vòng 2 tuần sau mổ và biến chứng muộn nếu sau 2 tuần. Nghiên cứu chúng tôi

có 4 trường hợp chảy máu sau mổ chiếm 9,5%. Các tác giả lưu ý rằng sử dụng thuốc kháng đông thường quy trong phẫu thuật vì phẫu có khả năng gia tăng biến chứng chảy

máu. Nguy cơ nhiễm trùng trong các phẫu thuật vùng hốc miệng cao hơn so với vùng vô trùng. Do đó khuyến cáo sử dụng kháng sinh dự phòng và thiết kế vật tạo hình đủ rộng. Điều trị dựa vào nguyên nhân (rò nước bọt, hoại tử vật, bung đảo da), kháng sinh theo kháng sinh đồ và chăm sóc vết mổ thường thành công.

Các nghiên cứu nhận định chức năng nói

và nuốt ở bệnh nhân có khuyết hồng bên hoặc nửa xương hàm dưới phục hồi tốt hơn. Bệnh nhân có khuyết hồng trung tâm xương hàm dưới có/không phối hợp với khuyết hồng lưỡi phục hồi kém^{[1],[3]}. Kết quả nghiên cứu của Bhuju cho thấy ở nhóm bệnh lý lành tính tỉ lệ bệnh nhân phục hồi chức năng nói và chế độ ăn bình thường cao hơn so với nhóm ác tính^[1].

Bảng 6. So sánh phục hồi chức năng sau tạo hình

Tác giả	Chức năng nói (%)			Chức năng nuốt (%)		
	Bình thường	Thay đổi vừa	Nghiêm trọng	Bình thường	Chế độ ăn mềm	Ăn qua ống
Hidalgo ^[6]	71	19	10	51	42	7
Tohamy ^[8]	36,8	34,2	28,9	52,6	28,9	18,4
Bhuju ^[1]	67,74	32,26	0	45,16	54,48	0
Chúng tôi	71,7	17,9	10,4	66,6	33,4	0

Độ rộng khi há miệng là một yếu tố đánh giá chức năng khớp thái dương hàm, đặc biệt trong các trường hợp có tạo hình khớp thái dương hàm. Hiện nay có nhiều phương pháp tạo hình khớp thái dương hàm với mức độ thành công khác nhau. Nghiên cứu chúng tôi có 4 trường hợp tạo hình khớp thái dương hàm theo phương pháp đặt một đầu của vật xương mác vào hố lồi cầu và khâu cố định một đoạn màng xương mác 1cm vào bao khớp. Đa số các tác giả nhận định khớp thái dương hàm phục hồi tốt sau tạo hình bằng vật xương mác. Trong nghiên cứu của

Tohamy, 21% bệnh nhân há miệng hạn chế nhiều. Xương hàm cho phép mở miệng tối đa từ 35 – 40 mm tùy thuộc vào giới tính và thói quen. Trong nghiên cứu của Hidalgo, độ rộng trung bình khi há miệng ở nhóm xạ trị bổ túc (27 mm) hoặc vật xương mác có đảo da + xạ trị bổ túc (24,6 mm) nhỏ hơn ở nhóm không xạ trị (35,6 mm) hoặc không xạ trị và vật xương đơn thuần (37,4 mm)^[6]. Xạ trị bổ túc làm thay đổi mô tại trường chiếu xạ và ảnh hưởng đến chức năng nuốt, nói của bệnh nhân vốn đã có thay đổi sau phẫu thuật.



Hình 1. Hình ảnh vật xương mác sau 6 tháng (trái) và liền xương sau 12 tháng (phải)

Các tác giả Hidalgo, Cordero, Bhuju nhận định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả thẩm mỹ bao gồm khuyết hồng trung tâm xương hàm dưới, nạo hạch cổ nhóm I và mất mô mềm vùng mặt [11],[3],[6]. Bên cạnh các yếu tố trên, chúng tôi nhận thấy nhiễm trùng phần mềm vùng mặt cũng là một yếu tố gây

xấu đến kết quả thẩm mỹ trong nghiên cứu. Hidalgo đã tổng kết 20/84 bệnh nhân tạo hình xương hàm dưới bằng vật xương mác theo dõi trên 10 năm, cho thấy kết quả phục hồi tốt về chức năng, thẩm mỹ và ổn định theo thời gian.

Bảng 8. So sánh thẩm mỹ sau tạo hình xương hàm dưới (tỷ lệ %)

Tác giả	Tốt	Trung bình	Xấu
Hidalgo [6]	63,3	30	6,7
Cordero [3]	59	27	14
Chúng tôi	71,7	20,5	7,8

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi sử dụng kỹ thuật in ba chiều mô phỏng tiền phẫu kết hợp với vật xương mác tự do giúp rút ngắn thời gian phẫu thuật, an toàn, cho kết quả phục hồi chức năng và thẩm mỹ tốt trong tạo hình khuyết hồng xương hàm dưới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bhuju KG, Xing S, Liu H** (2008). "Evaluation of mandibular reconstruction with free vascularized fibular flap". Journal of Nanjing Medical University, 22(1): pp.23-27
2. **Chang SY, Huang JJ, Tsao CK, Nguyen A, Mittakanti K, Lin CY, Cheng MH** (2010). "Does ischemia time affect the outcome of free fibula flaps for head and neck reconstruction? A review of 116 cases". Plast Reconstr Surg, 126(6): pp.1988-1995
3. **Cordeiro PG, Disa JJ, Hidalgo DA, Hu QY** (1999). "Reconstruction of the mandible with osseous free flaps: a 10-year experience with 150 consecutive patients". Plast Reconstr Surg, 104(5): pp.1314-1320
4. **Culié D, Dassonville O, Poissonnet G, Riss JC, Fernandez J, Bozec A** (2016). "Virtual planning and guided surgery in fibular free-flap mandibular reconstruction: A 29-case series". Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 133(3): pp.175-178
5. **Hanasono MM, Skoracki RJ** (2013). "Computer-assisted design and rapid prototype modeling in microvascular mandible reconstruction". Laryngoscope, 123(3): pp.597-604
6. **Hidago DA, Rekow A** (1995). "A review of 60 consecutive Fibula free flap Mandible Reconsreuction". Plastic and Reconstructive Surgery, 96(3): pp.585-595
7. **Seruya M, Fisher M, Rodriguez ED** (2013). "Computer-assisted versus conventional free fibula flap technique for craniofacial reconstruction: an outcomes comparison". Plast Reconstr Surg, 132(5): pp.1219-1228
8. **Tohamy A, El-Shazly M, Fata MM, El-Oteify M** (2013). "Post-ablative Head and Neck Reconstruction with Free Flaps". J. Plast. Reconstr. Surg, 37(1): pp.81-88

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP BƯỚU NGOẠI BÌ THẦN KINH NGUYÊN THỦY NGOẠI VI VÙNG ĐẦU CỔ VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Lâm Đức Hoàng¹, Lê Đức Lợi¹,
Nguyễn Trung Hậu¹, Trần Nguyễn Mỹ Nga¹

TÓM TẮT

Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi là loại bệnh ác tính hiếm gặp, tiên lượng xấu, đặc biệt trong các trường hợp kích thước khối u lớn và di căn ngay từ lúc phát hiện bệnh. Vì thế, bệnh lý này đòi hỏi sự kết hợp tích cực giữa phẫu thuật triệt để, hóa trị và xạ trị. Bài báo cáo này mô tả một trường hợp bệnh nhân nữ mắc bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy vùng cổ đã mổ tái phát tại chỗ, được phẫu thuật cắt rộng khối tái phát và xạ trị bổ túc tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Từ khóa: Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi.

SUMMARY

A CASE OF PERIPHERAL PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR OF THE HEAD AND NECK LITERATURE REVIEW

Peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) is a rare malignant disease with a poor prognosis, especially in cases of large tumor size and early metastasis upon detection. Therefore, this condition requires an aggressive combination of surgery, chemotherapy, and radiotherapy. This case report describes a female patient with a

recurrent pPNET of the cervical region, who underwent wide resection of the recurrent mass and adjuvant radiotherapy at Ho Chi Minh City Oncology hospital.

Keywords: Peripheral primitive neuroectodermal tumor.

I. TỔNG QUAN

Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy là một biến thể hiếm gặp, độ ác tính cao của ung thư biểu mô tế bào tròn nhỏ, phát sinh từ các tế bào mào thần kinh.[5] Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi có thể phát triển ở bất kỳ đâu từ xương hoặc mô mềm ngoài hệ thần kinh trung ương và giao cảm.[3] Do tính chất hiếm gặp nên hiện vẫn chưa có hướng dẫn chính thức về điều trị, chủ yếu vẫn là điều trị đa mô thức nhưng bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy vẫn có tiên lượng xấu. Một nghiên cứu hồi cứu tại bệnh viện Đại học y khoa Bắc Kinh công bố năm 2019, đã mô tả về lâm sàng, phương pháp điều trị và các yếu tố tiên lượng của 89 ca bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy được điều trị từ năm 1999 đến 2018. Kết quả cho thấy trung vị sống còn toàn bộ là 15 tháng, và trung vị sống còn không bệnh tiến triển là 10 tháng. Ước tính sống còn toàn bộ 3 năm là 32% và sống còn không bệnh tiến triển 3 năm là 23%. Cụ thể, trung vị sống còn toàn bộ ở bệnh nhân điều trị đa mô thức là 38 tháng, so với 9 tháng đối với đơn trị liệu và 4 tháng đối với bệnh nhân không điều trị. Các phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật, xạ trị, hóa trị với phác đồ có vincristine,

¹Khoa Xạ trị Đầu cổ, Tai mũi họng, Hàm mặt
Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: BS Lê Đức Lợi

SĐT: 0.963528397

Email: leducloi12@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

ifosfamide, cyclophosphamide và doxorubicin. [5]

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Hành chánh: Bệnh nhân nữ, 57 tuổi, nhập viện vì khối vùng cổ trước.

Tiền căn: năm 2022 bệnh nhân được chẩn đoán bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy vùng cổ. Bệnh nhân được sinh thiết trọn. Kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch phù hợp bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy, grade 2 (CD99 (+), Pan Keratin (+), Synaptophysin (-), Chromogranin (-), CD56 (-)). Sau đó, bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng sẹo, may khép ngày 03/11/2022. Giải phẫu bệnh sau mổ là còn bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên nền mô sợi tăng sinh, diện cắt bình thường. Bệnh nhân được xuất viện và theo dõi định kỳ.

Ngày 13/02/2023 bệnh nhân tái khám, siêu âm cổ phát hiện tổn thương kích thước từ 5 đến 10mm, xét nghiệm tế bào học phù hợp bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy tái phát nên được nhập bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh.

Khám lâm sàng: Gần sẹo mổ cũ vùng cổ trước có khối kích thước khoảng 1,5 cm, chắc, giới hạn rõ, di động kém, đau nhẹ, hạch cổ không sờ chạm. Chưa ghi nhận bất thường tại các cơ quan khác.

Cận lâm sàng: Siêu âm vùng cổ ghi nhận phần mềm dưới vết mổ vùng cổ trái có vài cấu trúc dạng đặc, nang không đồng nhất, giới hạn rõ, kích thước từ 5 đến 10 mm, không vôi hóa, không tăng sinh mạch máu. Chụp cắt lớp vi tính vùng đầu cổ ghi nhận nhiều nốt vùng cổ trước, cạnh tuyến giáp thùy trái nghi dạng ác tính bất thuốc tương phản mạnh, không đồng nhất tương ứng hạch cổ nhóm VI, kích thước từ 5 đến 9 mm. Siêu âm bụng và X-quang ngực chưa ghi nhận tổn thương bất thường.

Bệnh nhân được chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm khối vùng cổ trước, kết quả tế bào học ghi nhận hiện diện các đám tế bào có nhân dị dạng, phù hợp bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy tái phát.

Chẩn đoán: Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy vùng cổ tái phát.

Điều trị: Bệnh nhân được cắt rộng khối tái phát vào ngày 28/02/2023. Giải phẫu bệnh sau mổ (Mã số 23GT2631) là bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy, hình ảnh vi thể gồm nhiều cụm tế bào tròn, nhỏ, tiểu hạch không rõ, kém biệt hóa trên nền xơ, tế bào xếp dạng hoa hồng. Sau phẫu thuật, bệnh nhân được xạ trị ngoài bổ túc 60 Gy, với phân liều 2 Gy.



Hình 1: Chụp cắt lớp vi tính đầu cổ cho thấy nhiều nốt vùng cổ trước nghi tái phát

III. BÀN LUẬN

Dịch tễ học

Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi là một bệnh lý hiếm gặp, do vậy tỉ lệ mắc bệnh rất khó để ước tính, các nghiên cứu trước đây ghi nhận tỉ lệ mắc bệnh là khoảng 2,9 trên một triệu người mỗi năm.[5] Bệnh thường xuất hiện ở người trẻ, ưu thế nhẹ ở nam giới. Một nghiên cứu vào năm 1989, khảo sát trên 900 khối u phần mềm ở trẻ em và thanh thiếu niên thì có đến 139 khối u có nguồn gốc từ thần kinh. Trong đó, bướu ngoại bì thần kinh chiếm 28% và chỉ có 8 khối u xuất hiện ở vùng đầu cổ.[2] Một nghiên cứu khác, khảo sát trên 89 bệnh nhân mắc bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi tại bệnh viện Đại học y khoa Bắc Kinh từ năm 1999 đến 2018. Kết quả cho thấy, tỷ số nam/nữ là tương đương với 0,93. Độ tuổi trung bình khi chẩn đoán là 25 tuổi (từ 5–73 tuổi). Kích thước khối u trung bình khi chẩn đoán là 12,6 cm (từ 1–30 cm). Vùng bụng và vùng chậu (46%) là vị trí khối u nguyên phát chiếm ưu thế, tiếp theo là vùng ngực và phổi (28%), đầu cổ là vị trí rất ít gặp (7,9%).[5]

Lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây thường là sưng, đau, liệt dây thần kinh sọ trong các trường hợp bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi ở vùng đầu cổ.[6]

Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Theo Tổ chức y tế thế giới, bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi, sarcôm Ewing cổ điển và sarcôm Ewing ngoài xương thuộc họ sarcôm Ewing. Những khối u này được hình thành bởi các bất thường nhiễm sắc thể cụ thể, chủ yếu là chuyển đoạn t(11,22)(q24,q12).[1] Sarcôm Ewing và bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi đại

diện cho một phổ biệt hóa thần kinh ngoại bì, từ ít biệt hóa nhất (Sarcôm Ewing) đến biệt hóa cao nhất (bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi).[4] Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi có thể được phân biệt với Sarcôm Ewing dựa trên mô bệnh học và biểu hiện của các dấu ấn thần kinh.

Về mặt mô học, bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi bao gồm các tế bào nhỏ, tròn, bắt màu tối, có nhân tăng sắc tố, tốc độ phân bào cao. Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi có thể bị nhầm lẫn với các khối u tế bào tròn, nhỏ khác, như sarcôm cơ vân phôi, u nguyên bào thần kinh hoặc lymphôm. Dấu hiệu hoa hồng Homer-Wright điển hình, cho thấy sự biệt hóa của thần kinh giúp hỗ trợ chẩn đoán.[4] Về mặt hóa mô miễn dịch, 90–100% bệnh nhân mắc bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi dương tính với CD99.[1] Các dấu hiệu thần kinh bổ sung bao gồm neuron specific enolase (NSE), synaptophysin, chromogranin, neurofilament và S100.[4]

Điều trị và tiên lượng

Phẫu thuật cắt bỏ khối u với diện cắt âm tính là ưu tiên hàng đầu để kiểm soát cục bộ và đã được chứng minh là giúp cải thiện sống còn toàn bộ. Ngoài ra, xạ trị bổ túc sau phẫu thuật có thể kiểm soát bệnh tại chỗ đối với trường hợp diện cắt dương và diện cắt gần. Tuy nhiên, vai trò của xạ trị đơn thuần như một phương pháp điều trị chính tại chỗ vẫn còn tranh cãi. Ngay cả khi bệnh được cắt bỏ hoàn toàn, sự di căn có thể đã xảy ra. Các chiến lược điều trị tích cực, như kết hợp hóa trị toàn thân với phẫu thuật hoặc xạ trị, mang lại kết quả tốt nhất.[5] Và từ những năm 1980, các nghiên cứu sơ bộ đã gợi ý rằng các tác nhân hóa trị liệu vincristine, ifosfamide, cyclophosphamide, doxorubicin là tối ưu để điều trị sarcôm Ewing. Tương tự như vậy,

các chiến lược hóa trị đã được thực hiện trên bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi để đạt được tỷ lệ sống còn cải thiện.[7] Hóa trị liệu trước phẫu thuật còn làm giảm kích thước khối u, do đó làm tăng khả năng đạt diện cắt âm tính. Tóm lại, hóa trị được sử dụng như một liệu pháp tân bổ trợ hoặc bổ trợ.[8] Hóa trị bổ trợ, có hoặc không có xạ trị được khuyến cáo, bất kể diện cắt phẫu thuật. Sống còn toàn bộ cho bệnh nhân điều trị kết hợp là 38 tháng (19–57 tháng), so với 9 tháng đối với đơn trị liệu (5–13 tháng) và 4 tháng đối với bệnh nhân không điều trị (1–7 tháng). Những bệnh nhân trẻ hơn (<20 tuổi) có tiên lượng được cải thiện (với $p=0,025$), giới tính và tình trạng di căn hạch đều không ảnh hưởng đến sống còn. Về phương thức phối hợp tốt nhất vẫn còn nhiều tranh cãi và cần những nghiên cứu lớn hơn để khẳng định.[5] Trong báo cáo của chúng tôi, cho thấy bệnh nhân tái phát tại chỗ sớm khoảng 3 tháng sau phẫu thuật đơn thuần.

IV. KẾT LUẬN

Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại vi là một bệnh lý hiếm gặp, đặc biệt là vùng đầu cổ. Bệnh có tiên lượng xấu, nhất là các trường hợp bướu lớn hoặc di căn xa từ lúc chẩn đoán. Chẩn đoán xác định bệnh dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch. Hiện tại vẫn chưa có hướng dẫn điều trị chính thức và điều trị đa mô thức đóng vai trò quan trọng. Các nghiên cứu hồi cứu cho thấy vai trò của hóa trị bổ túc, có hoặc không có xạ trị giúp tăng sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh. Vì thế, cần có thêm các nghiên cứu lớn, đa trung tâm để xác định phương thức điều trị tối ưu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ambros, IM., et al.** (1991), "MIC2 is a specific marker for ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration", *Cancer*. 67(7), pp. 1886-1893.
2. **Coffin, CM. and Dehner, LP.** (1989), "Peripheral neurogenic tumors of the soft tissues in children and adolescents: a clinicopathologic study of 139 cases", *Pediatr Pathol*. 9(4), pp. 387-407.
3. **Dehner, LP.** (1986), "Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus", *Archives of pathology & laboratory medicine*. 110(11), pp. 997-1005.
4. **Fletcher, Christopher DM.** (2012), *Diagnostic histopathology of tumors: 2-volume set with CD-ROMs*, 4 ed, Vol. 2, Elsevier Health Sciences, 2050-2052.
5. **Gao, L., et al.** (2019), "Peripheral primitive neuroectodermal tumors: A retrospective analysis of 89 cases and literature review", *Oncol Lett*. 18(6), pp. 6885-6890.
6. **Nikitakis, N. G., et al.** (2003), "Malignant peripheral primitive neuroectodermal tumor-peripheral neuroepithelioma of the head and neck: a clinicopathologic study of five cases and review of the literature", *Head Neck*. 25(6), pp. 488-98.
7. **Wexler, Leonard H., et al.** (1996), "Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors", *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 78(4), pp. 901-911.
8. **Zimmermann, Thomas., et al.** (2001), "Peripheral primitive neuroectodermal tumor: challenge for multimodal treatment", *World journal of surgery*. 25, pp. 1367-1372.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI TUYẾN GIÁP NGÃ TIỀN ĐÌNH MIỆNG - TOETVA

Phạm Hùng¹, Lê Đức Huy²

TÓM TẮT

Đại cương: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp ngã tiền đình miệng (TOETVA) là 1 phương pháp phẫu thuật mới, không để lại sẹo mổ hở. Chúng tôi xin trình bày những kinh nghiệm về nó.

Phương pháp: Từ 10/2019 đến 12/2023, chúng tôi dùng kỹ thuật nội soi tuyến giáp qua 3 ngã ở miệng (1 trocar 10mm và 2 trocar 5mm) với áp suất 6mmHg CO₂ tạo 1 khoang trước cổ từ tiền đình miệng đến hõm ức. Phẫu thuật cắt tuyến giáp được thực hiện qua các dụng cụ nội soi thông thường.

Kết quả: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp ngã tiền đình miệng an toàn và khả thi, không để lại sẹo. Kỹ thuật cho kết quả thẩm mỹ cao.

a novel, scar-free surgical procedure that does not require visible incisions. Thus, we present our experience about it.

Methods: From Oct 2019 to Dec 2023, we used a three-port technique through the oral vestibule, one 10-mm port for laparoscope and two additional 5-mm ports for instruments. The CO₂ insufflation pressure was set at 6 mmHg. An anterior cervical subplatysmal space was created from the oral vestibule down to the sternal notch. The thyroidectomy was done endoscopically using conventional laparoscopic instruments.

Conclusion: TOETVA is safe and feasible, resulting in no visible scarring. This technique may provide a method for ideal cosmetic results.

SUMMARY

TRANSORAL ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY SESTIBULAR APPROACH (TOETVA): INDICATIONS, TECHNIQUES AND RESULTS

Background: The transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) is

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp là bệnh lý khá phổ biến, nữ gấp 3-4 nam, lớn tuổi > trẻ tuổi. Tỷ lệ hạt giáp phát hiện qua siêu âm 30%-67%. Tỷ lệ hạt giáp ác tính: 5-20%. Ở Hoa kỳ, tỉ lệ ung thư chiếm 3,8% trong tất cả ung thư. Khoảng 62.450 case mới mắc/năm. Đứng thứ 5 trong ung thư ở nữ giới, dự kiến 2020 đứng thứ 3. Tỷ lệ ung thư tuyến giáp tăng dần trong khi tỉ lệ tử vong tương đối hằng định. Có nhiều phương pháp điều trị bướu giáp. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong ung thư tuyến giáp cũng như bướu lành có chỉ định phẫu thuật như: Phẫu thuật mổ hở, phẫu thuật nội soi, đường mổ nhỏ - MIT, MIVAT và Robotic

¹BSCKII. Phó Trưởng khoa Ngoại 1 (Ngoại tuyến giáp) BV Ung Bướu TP. HCM

²BSCKI. Bác sĩ khoa Ngoại 1 (Ngoại tuyến giáp) BV Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lê Đức Huy

SĐT: 0919561960

Email: leduchuy311@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

Lịch sử phẫu thuật TOETVA: Những năm 1990, phẫu thuật nội soi tuyến giáp thực hiện đầu tiên ở Ý và Nhật nhằm điều trị bệnh lành và ác tính của tuyến giáp. Năm 2008, phẫu thuật cắt giáp qua ngã tự nhiên ra đời với 2 đường tiếp cận: đường dưới lưỡi và đường tiền đình miệng (TOETVA). Năm 2016, phẫu thuật TOETVA được mô tả đầu tiên bởi Anuwong: công bố kết quả điều trị cắt giáp trên 60 BN. Sau đó PT này được thực hiện ở nhiều nước trên thế giới. Ưu điểm của phẫu thuật này: Tổn thương ít, thẩm mỹ, thời gian nằm viện ngắn, ít đau.

Chỉ định

- Bướu lành < 5cm
- Ung thư tuyến giáp < 2cm
- Ung thư giáp biệt hóa xâm lấn vỏ bao mặt trước/ cơ trước giáp
- Ung thư giáp biệt hóa di căn hạch cổ trung tâm (hạch nhỏ < 1cm, không xâm lấn, không quá hõm ức).

Chống chỉ định tuyệt đối:

- Tiền sử phẫu thuật tuyến giáp hoặc vùng trước cổ hoặc xạ trị vùng cổ/ trung thất trên.

- Ung thư tuyến giáp dạng tủy hoặc kém biệt hóa

- Di căn hạch cổ bên, di căn xa.

- Áp xe trong hốc miệng.

- Ung thư giáp có liệt dây thanh trước phẫu thuật.

- Tiền căn phẫu thuật thẩm mỹ vùng cằm

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bướu lành tính ≤ 5 cm
- Ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt ≤ 2 cm, chưa di căn hạch cổ,
- Không có vết mổ cũ, không cường giáp.

Phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu mô tả loạt ca.

Kỹ thuật mổ:

- Bệnh nhân nằm ngửa, mê nội khí quản.



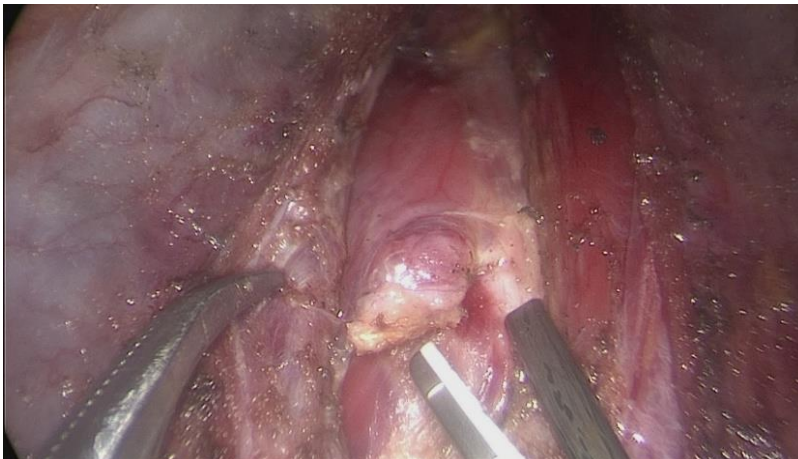
- Rạch da: Rạch da 10mm ngay trung tâm tiền đình miệng, đặt trocar 10mm, và 2 trocar 5mm 2 bên.



- Bóc tách tạo khoang phẫu trường, tách 2 bên cơ bám da cổ. Dùng chỉ Vicryl 3/0 khâu từ ngoài da kéo cơ trước giáp sang bên.



- Vào đường giữa, thực hiện cắt thùy thấp và eo tuyến giáp. Kẹp và cắt động tĩnh mạch giáp trên, bảo tồn tuyến phó giáp trên. Tìm và bộc lộ thần kinh hồi thanh quản tại vị trí khe nhẫn giáp.



- Cắt thùy giáp dọc theo đường đi của thần kinh, bảo tồn tuyến phó giáp dưới.



- Lấy bệnh phẩm bằng túi đựng bệnh phẩm.



- Khâu đường giữa cơ trước giáp bằng chỉ Vloc.
- May kín niêm mạc vùng miệng bằng Chromic 4/0



- Băng ép vùng hàm và cổ trong 24-48 giờ.



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 115 ca thực hiện tại khoa Ngoại tuyến giáp bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí từ tháng 10/2019 đến tháng 05/2023:

- Nam/ Nữ: 12/103
- Tuổi TB 29, thấp nhất 18, cao nhất 53
- Kích thước bướu/Siêu âm trung bình 34mm
- Thời gian PT trung bình 139 phút (60-225 phút)

- Lượng máu mất trung bình 25ml
- Ung thư tuyến giáp: 106 ca. Bướu lành 9 ca
- FNA trước mổ 92.1% là nghi PTC/PTC (106/115 ca), 6 trường hợp là phình giáp, 3 trường hợp là tân sinh túi tuyến.
- Thời gian nằm viện trung bình là 3 ngày
 - Nằm viện ngắn nhất là 2 ngày,
 - Nhiều nhất là 4 ngày.

Bảng biến chứng sau mổ

Biến chứng	Trường hợp	Tỉ lệ
Khàn tiếng	5/115	4.3%
Nhiễm trùng	0	0
Chảy máu sau mổ	0	0
Tổn thương TK dưới hàm	2/115	1.7%
Thủng da	1/115	0.8%
Bầm da	3/115	2.6%

IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ biến chứng phẫu thuật TOETVA của các tác giả trên thế giới:

Tác giả	n	Biến chứng
Yang (2015)	41	2 bầm da, 1 thủng da, 1 cháy da, 1 liệt TK tạm thời
Anuwong (2016)	60	2 liệt TK hồi TQ tạm thời, 1 hematoma, 3 suy cận giáp thoáng qua
Sasanakietkul (2016)	12	1 liệt TK tạm thời

Jitpratoom (2016)	46	4 liệt TK tạm thời, 10 nhược cận giáp thoáng qua
Anuwong (2017)	200	30 nhược cận giáp thoáng qua, 8 liệt TK tạm thời, 3 tổn thương TK hàm dưới tạm thời, 7 bầm mô dưới da, 1 hematoma, 0 seroma
Chen (2017)	20	3 nhược cận giáp thoáng qua, 1 tê môi tạm thời

Chảy máu sau mổ:

Tai biến nguy hiểm. Theo các tác giả Miccoli, Alessandro Pontin...0,3 – 1%

- Gây chèn ép, khó thở nguy hiểm tính mạng



Trong các trường hợp phẫu thuật tuyến giáp TOETVA tại khoa ngoại tuyến giáp bệnh viện Ung bướu, bệnh nhân được chọn lọc rõ ràng bằng khám lâm sàng trước mổ, thực hiện các xét nghiệm sinh hoá đầy đủ, siêu âm đánh giá thể tích tuyến giáp trước mổ đã cho kết quả phẫu thuật tốt, tỉ lệ biến chứng thấp (tương đương với phẫu thuật cắt 1 thùy tuyến giáp như thông thường). Phẫu thuật tuyến giáp TOETVA nhìn chung đã cho kết quả phẫu thuật tốt, tỉ lệ biến chứng thấp.

Kết quả thẩm mỹ tốt, hoàn toàn không để lại sẹo

Thời gian nằm viện ngắn

- Điều dưỡng phải thăm khám thường xuyên để phát hiện báo bác sĩ và xử trí kịp thời.

☐ Nc của chúng tôi không có TH nào

Về mặt thẩm mỹ:

Tất cả bệnh nhân đều hài lòng sau mổ do không có sẹo mổ.



Ít đau hơn so với mổ mở, ít than phiền đau tại vị trí tiền đình miệng

Dễ nhận biết thần kinh hồi thanh quản hơn.

V. KẾT LUẬN

Khoa ngoại Tuyến giáp bệnh viện Ung bướu đang triển khai thực hiện nhiều kỹ thuật mới, trong đó bao gồm phẫu thuật nội soi cắt giáp qua ngã tiền đình miệng (TOETVA), bước đầu mang lại hiệu quả tốt về mặt hiệu quả điều trị cũng như thẩm mỹ sau mổ.

TOETVA giúp cho bệnh nhân có thêm sự lựa chọn trong điều trị bệnh lý tuyến giáp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ung thư tuyến giáp những tiến bộ trong điều trị** - PGS.TS. Lê Văn Quảng
2. **Anuwong A.** Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: A Series of the First 60 Human Cases. *World J Surg.* 2016 Mar;40(3):491-7. doi: 10.1007/s00268-015-3320-1. PMID: 26546193.
3. **Jitpratoom P, Ketwong K, Sasanakietkul T, Anuwong A.** Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) for Graves' disease: a comparison of surgical results with open thyroidectomy. *Gland Surg.* 2016 Dec;5(6):546-552. doi: 10.21037/gs.2016.11.04. PMID: 28149798; PMCID: PMC5233830.
4. **Sasanakietkul, T., Jitpratoom, P. & Anuwong, A.** Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: a novel scarless parathyroid surgery. *Surg Endosc* 31, 3755–3763 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5397-5>
5. **Udelsman R, Anuwong A, Oprea AD, Rhodes A, Prasad M, Sansone M, Brooks C, Donovan PI, Jannitto C, Carling T.** Trans-oral Vestibular Endocrine Surgery: A New Technique in the United States. *Ann Surg.* 2016 Dec;264(6):e13-e16. doi: 10.1097/SLA.0000000000002001. PMID: 27649533.
6. **Inabnet WB 3rd, Suh H, Fernandez-Ranvier G.** Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach with intraoperative nerve monitoring. *Surg Endosc.* 2017 Jul;31(7):3030. doi: 10.1007/s00464-016-5322-y. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27834022.
7. **G. Dionigi, M. Lavazza, A. Bacuzzi, D. Inversini, V. Pappalardo, R.P. Tufano, H.Y. Kim, A. Anuwong,** Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): from A to Z. *Surg. Technol. Int.* 30, 103–112 (2017)
8. **J.O. Russell, J. Clark, S.I. Noureldine, A. Anuwong, M.G. Al Khadem, H. Yub Kim, V.K. Dhillon, G. Dionigi, R.P. Tufano, J. D. Richmon,** Transoral thyroidectomy and parathyroidectomy—a North American series of robotic and endoscopic transoral approaches to the central neck. *Oral Oncol.* 71, 75–80 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.001>

ỨNG DỤNG ĐỐT NHIỆT SÓNG CAO TẦN ĐIỀU TRỊ BƯỞU GIÁP ĐƠN NHÂN LÀNH TÍNH

Trần Minh Khởi¹, Phạm Tuấn Khải¹, Phạm Hoàng Long¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị nhân giáp lành tính bằng đốt nhiệt sóng cao tần.

Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu mô tả loạt ca 149 bệnh nhân được thực hiện điều trị bướu giáp đơn nhân lành tính bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 04/2019 và theo dõi đến tháng 04/2021.

Kết quả: Tỷ lệ nữ 91,3% và nam 8,7%, tuổi trung bình 37,1+ 11,8. Thể tích bướu trung bình 11,2+ 10,3ml. Thời gian thủ thuật trung bình: 22,6 ± 9,7 phút. Không có trường hợp nào phải ngưng thủ thuật. Bệnh nhân về ngay sau khi điều trị vài giờ. Tai biến và biến chứng chung thủ thuật 5,3% không nghiêm trọng và có thể kiểm soát được: khàn tiếng tạm thời 1,3% và hồi phục giọng nói sau 3 tháng, chảy máu trong bướu 1,3%, áp xe vị trí bướu 0,6%, bỏng da vị trí kim 2%. Sau RFA, thể tích bướu giảm nhiều nhất trong 3 tháng đầu và tiếp tục giảm từ từ sau đó. Thể tích bướu giảm trung bình sau 12 tháng 88,4±18,3%.

Kết luận: Điều trị nhân giáp lành tính bằng sóng cao tần là kỹ thuật ít xâm lấn, an toàn và hiệu quả, có thể là 1 giải pháp lựa chọn điều trị bệnh lý tuyến giáp.

Từ khóa: Đốt nhiệt sóng cao tần, bướu tuyến giáp.

SUMMARY

STUDY THE RESULTS OF RADIOFREQUENCY ABLATION FOR BENIGN THYROID NODULES

Objectives: Study the result of radiofrequency ablation (RFA) for benign thyroid nodules.

Materials and method: A descriptive study of 149 benign thyroid nodules was applied radiofrequency ablation in Can Tho oncology hospital from 4/2019-04/2021.

Results: Male/female ratio was 9/1 (male 91,3% female 8,7%), mean age: 37,1+ 11,8, age from 21-40 and 41-60 were predominant with 45% and 42,3%. Mean tumor volume 11,2+ 10,3ml. The mean ablation time were 22,6 ± 9,7 minutes. There was no case needed convert to open. The patient goes home in a few hours after radiofrequency ablation. Postoperative complication (5,3%) and not serious: with 2 case minor voice change (1,3%) and get better after 3 month, 2 case had a little hematoma in thyroid nodules (1,3%), 1 case had abscess in ablation thyroid nodules (0,6%), 3 case had minor skin burnsin (2%). The volume reductions rapidly of thyroid nodules after 3 months. The volume reductions of thyroid nodules after 12 month 88,4±18,3%.

Conclusions: Radiofrequency ablation as a minimally invasive treatment, effective and safe method for treating benign thyroid nodules.

Keywords: Radiofrequency Ablation (RFA), thyroid nodule.

¹Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: BSCKII Trần Minh Khởi

SĐT: 0918 447197

Email: khoidrubct@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp nhân (bướu cổ) là bệnh tuyến giáp phổ biến trong dân số, tỷ lệ phát hiện bướu giáp nhân gần đây tăng. Theo Hiệp Hội Tuyến Giáp Hoa Kỳ (ATA) siêu âm chẩn đoán thì tỷ lệ mắc bệnh 19-67%. Phẫu thuật là phương pháp điều trị bướu giáp nhân lành tính phổ biến. Tuy nhiên, phẫu thuật tiềm ẩn nhiều biến chứng, hệ quả suy giảm chức năng tuyến giáp ảnh hưởng chất lượng cuộc sống bệnh nhân. Vấn đề đặt ra trong điều trị bướu giáp nhân lành tính sao cho an toàn, hiệu quả, ít biến chứng, bảo tồn được tuyến giáp, thẩm mỹ... có thể thay thế một phần trong phẫu thuật cắt bướu giáp lành tính. Theo xu hướng điều trị mới, can thiệp không phẫu thuật hay can thiệp tối thiểu ngày càng được quan tâm. Điều trị bướu giáp nhân bằng sóng cao tần mới được ứng dụng và chưa có nghiên cứu báo cáo kết quả điều trị tại Việt Nam. Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ ứng dụng đốt nhiệt sóng cao tần điều trị bướu giáp nhân lành tính từ 2016, chúng tôi lựa chọn các trường hợp đơn nhân 1 thùy trong nhóm nghiên cứu này.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bướu giáp nhân lành tính.
- Đánh giá kết quả điều trị bướu giáp nhân lành tính bằng đốt nhiệt sóng cao tần

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

149 bệnh nhân được thực hiện điều trị bướu giáp đơn nhân lành tính bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 04/2019 và theo dõi đến tháng 04/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bướu giáp đơn nhân lành tính và chỉ can thiệp 1 thùy tuyến giáp.

- Xác định lành tính: ≥ 1 tế bào học bằng chọc kim nhỏ (FNA) hoặc sinh thiết lõi lành tính và hình ảnh siêu âm nghi nhân giáp lành tính (theo ATA)

- Siêu âm tuyến giáp xác định bướu giáp thể đơn nhân, vị trí, kích thước và thể tích nhân giáp.

- Sau điều trị bệnh nhân được khám kiểm tra thời điểm 2 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng và theo dõi tình trạng bệnh đến ngày kết thúc ghi nhận.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có khàn giọng hay liệt dây thanh 1 hoặc 2 bên

- Bệnh nhân có cường giáp hay suy giáp chưa ổn định

- Bệnh nhân có can thiệp RFA hay đốt laser nhân giáp trước đó

- Đặc điểm nhân giáp khám lâm sàng nghi ngờ ung thư tuyến giáp, siêu âm hay FNA nghi ngờ ung thư tuyến giáp.

Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu mô tả loạt ca

Các bước tiến hành

Trước và sau can thiệp RFA, chúng tôi ghi nhận thể tích nhân giáp và vùng đốt RF bằng đo kích thước trên siêu âm tuyến giáp, $V = \pi abc/6$ (V: thể tích, a: đường kính lớn nhất, b và c : đường kính của 2 đường trục góc còn lại).

Những trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu:

- Phòng thủ thuật, phòng mổ, bàn mổ, hệ thống đèn chiếu sáng đủ tiêu chuẩn

- Máy siêu âm Doppler màu, đầu dò liner tần số 10,5 MHz.

- Monitor theo dõi mạch, huyết, bão hòa oxy, nhịp thở, điện tim.

- Hệ thống máy điều trị nhân giáp bằng sóng cao tần CoAtherm AK-F200, kim đốt số 7mm, 10mm.

Vô cảm:

- Tê vùng da cổ xuyên kim bằng lidocain 2% 2ml

- Chích tê xung quanh bao tuyến giáp dưới hướng dẫn siêu âm bằng lidocain pha loãng 1% 20ml.

Tư thế người bệnh:

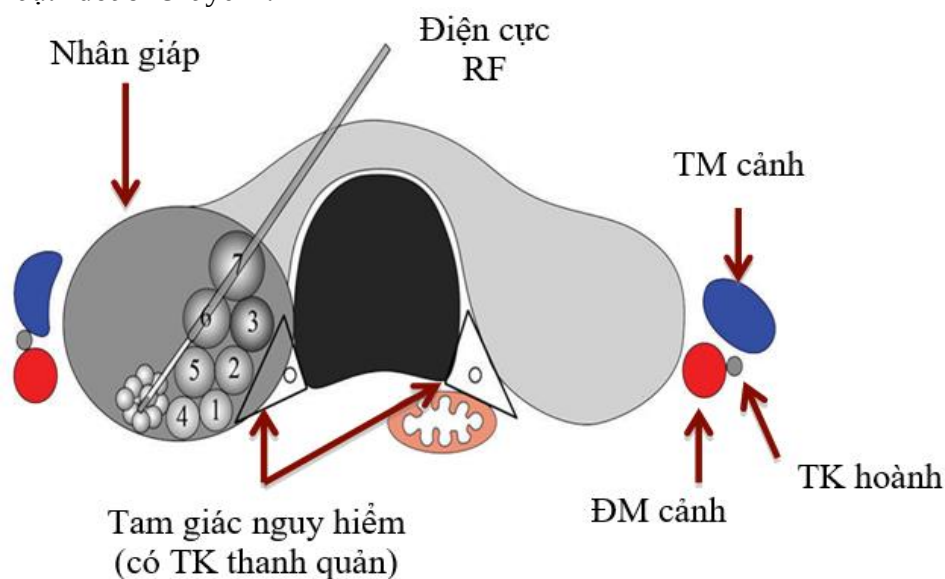


BN nằm ngửa, cổ hơi ngửa, độn gối dưới vai.

Dán miếng điện cực vùng đùi.

Kỹ thuật:

- Kỹ thuật “xuyên eo giáp”:
- Kỹ thuật “đốt di chuyển”:



Theo dõi và đánh giá kết quả

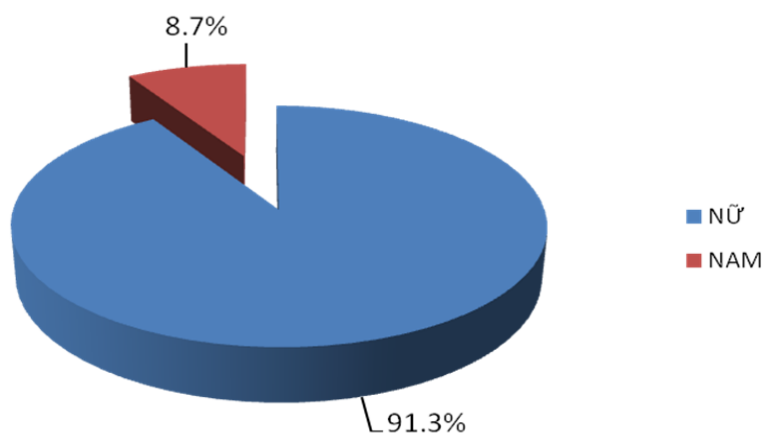
Đánh giá các biến chứng trong và sau RFA: tổn thương dây TKTQQN, tổn thương khí quản, thực quản...đau, chảy máu, tụ máu, bỏng da, áp xe, thay đổi giọng nói, triệu chứng hạ canxi máu, suy giáp, cường giáp và các biến chứng khác nếu có. Chúng tôi ghi nhận lại trong lúc thực hiện RF và sau đó.

Đánh giá kết quả điều trị: Chúng tôi

đánh giá hiệu quả của việc đốt phá hủy khối nhân giáp dựa trên siêu âm kiểm tra đánh giá thể tích vùng khối nhân giáp ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng

Xử lý và phân tích số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. Xử lý và phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu đồ 1: Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới

Nhận xét: Tỷ lệ nữ cao 91,3%, gấp 9,5 lần nam (8,7%).

Bảng 1: Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo tuổi

Nhóm tuổi	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Tuổi trung bình
≤ 20	17	11,4	37,1+ 11,8
21 - 40	67	45	
41 - 60	63	42,3	
> 60	2	1,3	
Tổng cộng	149	100	

Nhận xét: tuổi trung bình 37,1+ 11,8, lớn nhất 67 tuổi và nhỏ nhất 12 tuổi.

Bảng 2: Kết luận siêu âm về dạng nhân giáp

Chẩn đoán	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Dạng hỗn hợp	92	61,8
Dạng đặc	25	16,7
Dạng nang	32	21,5
Tổng	149	100

Nhận xét: siêu âm kết luận nhân giáp dạng hỗn hợp 61,8%, dạng nang 21,5% và dạng đặc 25%.

Bảng 3: Vị trí nhân giáp RFA

Vị trí nhân giáp RFA	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Thùy (t)	68	45,6
Thùy (p)	81	54,4
Eo giáp	-	-
Tổng	149	100

Nhận xét: Vị trí nhân giáp RFA thùy (t) và thùy (p) tuyến giáp tương đương 45,6% và 54,4%.

Bảng 4: Thể tích bướu trước điều trị (ml)

Thể tích bướu (ml)	≤ 5	5 - 10	11 - 15	16 - 20	21 - 25	>25	Tổng	TB
Số TH	31	52	35	18	4	9	149	11,2+ 10,3
Tỷ lệ %	20,8	34,9	23,5	12,1	2,7	6,0	100	

Nhận xét: Thể tích nhân giáp chiếm tỷ lệ cao nhất từ 5-15ml (58,4%), trung bình 11,2+ 10,3ml, lớn nhất 89,2ml (dạng nang) và nhỏ nhất 0,9ml.

Bảng 5: Kết quả tế bào học

FNA	1 lần	2 lần	Tổng
Lành tính (phình giáp)	110	39	149
Tỷ lệ%	73,8	26,2	100

Nhận xét: Chúng tôi lựa chọn nhân giáp lành tính qua khám lâm sàng + hình ảnh siêu âm nghi nhân giáp lành tính (theo ATA) và loại trừ các trường hợp FNA là: tổn thương dạng nang. 100% FNA lành tính dạng tế bào học là phình giáp, trong đó FNA 1 lần 73,8% và 2 lần 26,2%.

RFA và Thời gian nằm viện sau thủ thuật:

Thời gian RFA: Thời gian thủ thuật trung bình: $22,6 \pm 9,7$ phút, ngắn nhất: 6 phút và dài nhất: 65 phút

Thời gian nằm viện: Tất cả bệnh nhân đều tự về sau thủ thuật RFA1-2h

Nhận xét: Thời gian làm thủ thuật RFA nhân giáp nhanh, trung bình: $22,6 \pm 8,7$ phút và bệnh nhân không phải nằm viện sau thủ thuật.

Bảng 6: Đánh giá đau và bất thường trong lúc thủ thuật

Biến chứng lúc thủ thuật	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Đau nhiều lúc thủ thuật	7	4,7
Thủng khí quản	-	-
Thủng thực quản	-	-
Đau phải ngưng thủ thuật	-	-
Khàn tiếng	-	-
Dị ứng thuốc tê	-	-
Tổng cộng	7	4,7

Nhận xét: 7 TH (4,7%) than đau nhiều và lan phía sau cổ-cột sống cổ lúc đang thủ thuật-được xử trí và tiếp tục thủ thuật.

Bảng 7: Đánh giá tai biến và biến chứng thủ thuật

Tai biến và biến chứng thủ thuật		Số TH	Tỷ lệ %
Trong lúc thủ thuật	Xuất huyết trong bướu	2	1,3
	Dị ứng thuốc tê, sóng RFA	-	-
	Bỏng da vị trí kim RFA	3	2
	Tổn thương tạng, mạch máu quanh TG	-	-
Biến chứng sớm	Tổn thương TK TQQN	-	-
	Suy phó giáp tạm thời	-	-
	Sưng nề, Tụ máu vùng cổ	-	-
	Áp xe vùng RFA	1	0,6
	Khàn tiếng tạm thời	2	1,3
Biến chứng muộn	Cường giáp	-	-
	Suy Giáp	-	-
	Tổn thương TK TQQN	-	-
	Sẹo vùng cổ	-	-
Tổng		8	5,3

Nhận xét: Các tai biến & biến chứng chung 5,3% nhưng không nghiêm trọng và ảnh hưởng điều trị.

Bảng 8: Đánh giá tỷ lệ giảm thể tích bướu theo thời gian sau RFA.

%V bướu giảm	%V-1th	%V-3th	%V-6th	%V-12th
Giảm nhiều nhất	99,5	99,5	100	100
Giảm ít nhất	-9,4	-4,8	21,4	30,5
Trung bình	68,5±26,2	77,9±21,6	82,4±20,9	88,4±18,3
Tổng TH	149	149	149	149

Nhận xét: Tỷ lệ giảm thể tích bướu trung bình theo thời gian 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, và 12 tháng là 68,5%, 77,9%, 82,4% và 88,4%. Như vậy, qua thời gian sau RFA thể tích bướu giảm tăng dần. Tỷ lệ giảm nhiều nhất 100%, giảm ít nhất 30,5% và tất cả các

TH này đều RFA 1 lần. Có 3 TH sau RFA thể tích bướu không giảm 1-3 tháng đầu mà vùng đốt to hơn so trước khi can thiệp và sau 6-12 tháng thể tích bướu có giảm dần- Tất cả 3 TH này đều là dạng hỗn hợp.

Bảng 9: Đánh giá tỷ lệ giảm thể tích bướu theo dạng mô bướu sau RFA.

%V bướu giảm		%V-1th	%V-3th	%V-6th	%V-12th
Dạng hỗn hợp	TB	66,5±26	78,3±20,7	81,7±24	88,7±21,8
Dạng nang	TB	86,6±10,1	88,3±14,2	94,7±4,2	94,7±10,7
Dạng đặc	TB	51,6±29,4	61,7±25,8	73,3±16,7	83,1±9,2
TB 3 dạng bướu		68,5±26,2	77,9±21,6	82,4±20,9	88,4±18,3
Tổng		149	149	149	149

Nhận xét: Tất cả các TH đều có đáp ứng điều trị. Bướu dạng hỗn hợp: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 30,5%. Bướu dạng nang: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 70,3%. Bướu dạng đặc: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 96,7% và TH giảm ít nhất 67,3%. Giảm thể tích trung bình chung 77,9% trong 3 th đầu, trong đó tỷ lệ giảm nhanh: dạng nang > dạng hỗn hợp > dạng đặc, sau 6 - 12 tháng tiếp tục đáp ứng tốt điều trị - tỷ lệ giảm thể tích không còn khác biệt nhiều ở các dạng bướu.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 149 bệnh nhân được thực hiện điều trị bướu giáp đơn nhân lạnh tính bằng sóng cao tần tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ theo dõi đến 12 tháng.

Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu cao 91,3%, gấp 9,5 lần nam (8,7%). Điều này có thể nói bệnh lý tuyến giáp tỷ lệ mắc ở nữ cao hơn rất nhiều lần so với nam.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 37,1 ± 11,8, trong đó có 2 nhóm tuổi mắc cao nhất là nhóm 21 – 40 tuổi và 41-60 tuổi với tỷ lệ lần lượt là 45% và 42,3%, lớn nhất 67 tuổi và nhỏ nhất 12 tuổi.

Trong nghiên cứu nhân giáp dạng hỗn hợp 61,8%, dạng nang 21,5% và dạng đặc 25%. Thể tích nhân giáp chiếm tỷ lệ cao nhất từ 5-15ml (58,4%), trung bình 11,2 ± 10,3ml, lớn nhất 89,2ml (dạng nang) và nhỏ nhất 0,9ml. Chúng tôi không chọn nhân vùng eo giáp hay nhân 2 thùy tuyến giáp.

Thời gian thủ thuật trung bình: 22,6 ± 9,7 phút, ngắn nhất: 6 phút, dài nhất: 65 phút

Và tất cả bệnh nhân đều tự về trong ngày sau thủ thuật RFA

Chúng tôi ghi nhận dấu hiệu đau trong lúc thực hiện RFA có 7 TH (4,7%) đau nhiều và lan phía sau cổ-cột sống cổ gây khó chịu - được xử trí và tiếp tục thủ thuật. Tuy nhiên chỉ có một số trường hợp thực hiện đầu tiên, có lẽ do kỹ thuật tê màng bao giáp chưa thực hiện tốt. Theo ghi nhận các nghiên cứu đau là than phiền thường gặp khi đốt RF, mặc dù đau giảm nhanh khi năng lượng phát ra giảm hoặc tắt. Đau thường tự giới hạn. Vài BN than phiền đau cứng vùng cổ [5].

Các tai biến và biến chứng chúng 5,3% nhưng không nghiêm trọng và ảnh hưởng điều trị. Bao gồm, trong lúc thực hiện RFA: 1,3% (2 trường hợp) xuất huyết trong bướu, 2% (3 trường hợp) bị bỏng ngoài da vị trí xuyên kim RFA. Biến chứng sớm: 1,3% (2 trường hợp) khàn tiếng tạm thời, 0,6% (1 trường hợp) bị áp xe vùng RF.

Phân tích các trường hợp có biến chứng. Trường hợp xuất huyết (chảy máu) trong bướu lúc thực hiện RF không gây phù nề vùng cổ hay chèn ép làm BN khó chịu, chỉ gây khó khăn trong lúc thực hiện thủ thuật. Các TH bị bỏng da vị trí xuyên kim do trong quá trình đốt vùng kim đốt gần với da mà chúng ta không kiểm soát tốt, tuy nhiên chỉ là vết bỏng nhỏ và không để lại sẹo. Trường hợp khàn tiếng tạm thời đều là nhân cực dưới thùy- thể tích bướu >20ml, cả 2 trường hợp đều hồi phục giọng nói sau 2-3 tháng. Trường hợp áp xe vùng RF xảy ra sau 2 tuần gây sưng, nóng đỏ, đau vùng cổ, chúng tôi phải can thiệp kháng sinh và rạch áp xe sau đó bệnh ổn định. Theo các nghiên cứu cũng có nhiều biến chứng có thể xảy ra trong lúc đốt RF, do đó, hiểu rõ những biến chứng và làm đúng kỹ thuật sẽ rất quan trọng giúp điều trị an toàn và hiệu quả [4]. Khàn giọng được xem là một biến chứng nặng của đốt RF, có thể do tổn thương TK quặt ngược thanh

quản. Tổn thương TK do nhiệt có thể phòng tránh bằng kỹ thuật đốt di chuyển và chừa phần mô gần kề TK (tránh tam giác nguy hiểm)[2],[3],[5],[8]. Bỏng da thường gặp ở vị trí da đâm xuyên điện cực, nhất là trong trường hợp bướu lớn và phồng ra da. Thay đổi màu sắc da thường phục hồi trong vòng 1 tuần và không để lại di chứng [4],[6].

Sau RFA chúng tôi đánh giá lại chức năng tuyến giáp từ 2-3 tháng và không ghi nhận có trường hợp nào bị suy giáp hay cường giáp sau thủ thuật, cũng không trường hợp nào có triệu chứng suy phó giáp tạm thời. Chúng tôi tiếp tục theo dõi các trường hợp và ghi nhận 1 trường hợp có triệu chứng LS và CLS cường giáp sau RFA 24 tháng (TH này bn nữ, 35 tuổi, nhân giáp dạng hỗn hợp. XN hiện tại cường giáp, siêu âm tuyến giáp hình ảnh nhân độc giáp). Chúng tôi chưa thấy có mối liên quan cường giáp với thủ thuật RFA trên bệnh nhân này và tiếp tục theo dõi, ghi nhận thêm nhóm nghiên cứu. Chức năng tuyến giáp chỉ ảnh hưởng ít sau đốt RF, mặc dù có một số trường hợp suy giáp được báo cáo với tình trạng tăng kháng thể kháng giáp. Nguyên nhân suy giáp có thể do quá trình viêm giáp tự miễn liên quan với kháng thể đã sẵn có [3],[4]. Các nghiên cứu khác cũng không thấy có ghi nhận nào về suy giáp, suy cận giáp, cường giáp sau RFA.

Tỷ lệ giảm thể tích bướu trung bình theo thời gian 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, và 12 tháng là 68,5%, 77,9%, 82,4% và 88,4%. Như vậy, qua thời gian sau RFA thể tích bướu giảm tăng dần. Tỷ lệ giảm nhiều nhất 100%, giảm ít nhất 30,5% và tất cả các TH này đều RFA 1 lần. Chúng tôi ghi nhận có 3 TH sau RFA thể tích bướu không giảm 1-3 tháng đầu mà vùng đốt to hơn so trước khi can thiệp và sau 6-12 tháng thể tích bướu có giảm dần, tất cả 3 TH này đều là dạng hỗn

hợp. Nhìn chung tất cả các TH đều có đáp ứng điều trị.

Đánh giá tỷ lệ giảm thể tích bướu theo dạng mô bướu. Bướu dạng hỗn hợp: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 30,5%. Bướu dạng nang: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 100% và TH giảm ít nhất 70,3%. Bướu dạng đặc: TH giảm thể tích bướu nhiều nhất 96,7% và TH giảm ít nhất 67,3%. Trong 3 tháng đầu tỷ lệ giảm nhanh: dạng nang > dạng hỗn hợp > dạng đặc, sau 6 - 12 tháng tiếp tục đáp ứng tốt điều trị-tỷ lệ giảm thể tích không còn khác biệt nhiều ở các dạng bướu. Chúng tôi ghi nhận trong 3 loại bướu giáp với thành phần ưu thế là nang giáp, nhân hỗn hợp hoặc nhân đặc, thể tích bướu giảm sau đốt RF nhiều nhất ở dạng nang trong tháng đầu tiên. Tuy nhiên, theo dõi sau 6 tháng không thấy có sự khác biệt về giảm thể tích ở 3 loại bướu trên.

Nghiên cứu tiền cứu có nhóm chứng của Baek và CS đã xác định phương pháp điều trị RF làm giảm thể tích nhân giáp và giảm triệu chứng do nhân giáp gây ra [2]. Nhiều nghiên cứu xác định phương pháp này giảm thể tích nhân giáp 33 - 58% sau 1 tháng, 51 - 85% sau 6 tháng [2],[3],[9]. Sau đốt RF, thể tích bướu thường giảm nhiều nhất trong tháng đầu. Thể tích bướu tiếp tục giảm từ từ sau đó. Gần đây, một nghiên cứu trên 111 BN với 126 nhân giáp đã báo cáo thể tích bướu giảm trung bình sau điều trị RF 4 năm là 93.4% [7].

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng nhân giáp lành tính điều trị bằng sóng cao tần trong nhóm nghiên cứu. Nữ 91,3%, tuổi trung bình 37,1+ 11,8, Thể tích bướu trung bình 11,2+ 10,3ml. Thời

gian thủ thuật trung bình: $22,6 \pm 9,7$ phút. Tai biến và biến chứng chung thủ thuật 5,3% không nghiêm trọng và có thể kiểm soát được: bong da vị trí kim RF 2%, chảy máu trong bướu 1,3%, khàn tiếng tạm thời 1,3%, áp xe vị trí bướu 0,6%. Sau RF, thể tích bướu giảm nhiều nhất trong 3 tháng đầu và tiếp tục giảm từ từ sau đó. Thể tích bướu giảm trung bình sau 12 tháng $88,4 \pm 18,3\%$.

Điều trị nhân giáp lành tính bằng sóng cao tần là kỹ thuật ít xâm lấn, an toàn và hiệu quả, có thể là 1 giải pháp lựa chọn điều trị bệnh lý tuyến giáp. Chỉ cần gây tê, thời gian điều trị và hồi phục nhanh chóng, bệnh nhân về ngay sau khi điều trị và không để lại sẹo. Để tránh được biến chứng mà vẫn bảo đảm kết quả tốt, Phẫu Thuật Viên cần có sự bao quát, nắm vững cấu trúc giải phẫu và nguyên lý của kỹ thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J. H. Baek, H. J. Jeong, Y. S. Kim, M. S. Kwak, and D. Lee**, "Radiofrequency ablation for an autonomously functioning thyroid nodule," *Thyroid*, vol. 18, no. 6, pp. 675–676, 2008.
2. **J.H. Baek, Y. S. Kim, D. Lee, J. Y. Huh, and J. H. Lee**, "Benign predominantly solid thyroid nodules: prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition," *American Journal of Roentgenology*, vol. 194, no. 4, pp. 1137–1142, 2010.
3. **J. H. Baek, W. J. Moon, Y. S. Kim, J. H. Lee, and D. Lee**, "Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules," *World Journal of Surgery*, vol. 33, no. 9, pp. 1971–1977, 2009.
4. **J. H. Baek, J. H. Lee, J. Y. Sung et al.**, "Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with us-guided radiofrequency ablation: a multicenter study," *Radiology*, vol. 262, no. 1, pp. 335–342, 2012.
5. **W. K. Jeong, J. H. Baek, H. Rhim et al.**, "Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging followup in 236 patients," *European Radiology*, vol. 18, no. 6, pp. 1244–1250, 2008.
6. **Y. S. Kim, H. Rhim, K. Tae, D. W. Park, and S. T. Kim**, "Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience," *Thyroid*, vol. 16, no. 4, pp. 361–367, 2006.
7. **H. K. Lim, J. H. Lee, E. J. Ha, J. Y. Sung, J. K. Kim, and J. H. Baek**, "Radiofrequency ablation of benign nonfunctioning thyroid nodules: 4-year follow-up results in 111 patients," *European Radiology*. In press.
8. **J. H. Lee, Y. S. Kim, D. Lee, H. Choi, H. Yoo, and J. H. Baek**, "Radiofrequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA)," *World Journal of Surgery*, vol. 34, no. 7, pp. 1488–1493, 2010.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT THANH QUẢN TRÊN SỤN NHẪN, KẾT HỢP SỤN NHẪN-SỤN NẮP VÀ XƯƠNG MÓNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THANH MÔN GIAI ĐOẠN I-III TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU CẦN THƠ

Trần Minh Khởi¹, Lê Tiến Mạnh²,
Phạm Hoàng Long³, Tô Thị Cẩm Giang⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn kết hợp sụn nhĩn - sụn nắp - xương móng trên bệnh nhân ung thư thanh môn giai đoạn I-III.

Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang 42 bệnh nhân ung thư thanh môn giai đoạn I-III được phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn tại Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ từ 01/2016 đến 09/2022.

Kết quả: Tỷ lệ nam/nữ là 20/1, tuổi trung bình $61,8 \pm 8,2$. Bướu nguyên phát từ thanh môn 100%. Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn kết hợp sụn nhĩn, sụn nắp và xương móng. Biến chứng sớm sau mổ 7,1%, các biến chứng sớm hồi phục tốt thời gian hậu phẫu. Biến chứng muộn 9,5%. Tỷ lệ tái phát tại chỗ 4,8%, sống còn toàn bộ đến hiện tại 100%.

Hầu hết bệnh nhân giao tiếp trực tiếp hay qua điện thoại với giọng khá tốt và ăn qua đường miệng bình thường.

SUMMARY

EVALUATION OF RESULTS SUPRACRICOID PARTIAL LARYNGECTOMY AND CRICOHYOIDOEPIGLOTTOPEXY FOR PATIENT WITH GLOTTIC CANCER IN STAGE I-III AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: To evaluate the results Supracricoid Partial Laryngectomy and Cricohyoidoepiglottopexy for patients with glottic cancer in stage I-III.

Patients and method: A descriptive study of 42 patients with glottic cancer in stage I-III treated Supracricoid Partial Laryngectomy and Cricohyoidoepiglottopexy at Can Tho oncology hospital from 01/2016-09/2022.

Results: Female/ Male ratio was 20/1, mean age $61,8 \pm 8,2$. 100% is blamed for the glottis. The total patients treatment supracricoid partial laryngectomy and cricohyoidoepiglottopexy. The rates of early surgical complications 7,1%, the late complications 9,5%. The current rate was 3,3% and survival was 100%. Almost patient have good voice and deglutition function after operation.

¹Trưởng Khoa Ngoại TH-Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ

²PGĐ Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ

³BS Điều Trị Khoa Ngoại TH Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ

⁴ĐD Khoa Ngoại TH Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Trần Minh Khởi

SĐT: 0918447197

Email: khoidrubct@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thanh quản thường gặp trong ung thư vùng đầu cổ [4], [5]. Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ mỗi năm có hơn 50 trường hợp nhập viện điều trị. Nghiên cứu phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần trên bệnh nhân ung thư thanh quản giai đoạn III-IVA đạt kết quả điều trị rất tốt. Chúng tôi chưa có công trình nghiên cứu phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn kết hợp sụn nhĩn - sụn nắp - xương móng trên bệnh nhân ung thư thanh môn giai đoạn I-III.

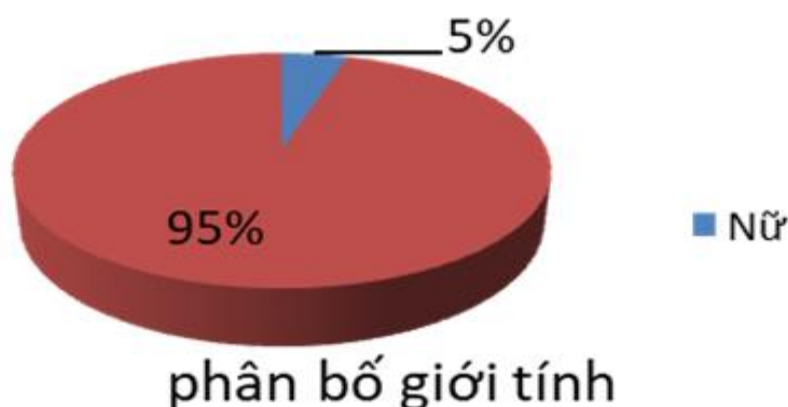
Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân ung thư thanh môn giai đoạn I-III.
2. Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn, kết hợp sụn nhĩn-sụn nắp và xương móng điều trị thư thanh môn giai đoạn I-III trong 5 năm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1: Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới tính

Nhận xét: Tỷ lệ nam gấp 20 lần nữ.

Bệnh nhân ung thư thanh quản được phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn tại Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ từ 01/2016-09/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân ung thư thanh quản giai đoạn I-III có giải phẫu bệnh xác định

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩn, kết hợp sụn nhĩn-sụn nắp và xương móng.

Sau mổ bệnh nhân được khám kiểm tra thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 12, 24, 36 tháng và theo dõi tình trạng bệnh đến ngày kết thúc ghi nhận.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp ung thư thanh quản tiến triển, tái phát điều trị trước đó.

Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu mô tả cắt ngang

Xử lý và phân tích số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Xử lý và phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học.

Bảng 1: Phân bố nhóm đối tượng nghiên cứu theo tuổi

Nhóm tuổi	Số TH	Tỷ lệ %	Tuổi TB
< 50	4	9,5	61,8 ± 8,2
50 - 70	32	76,2	
> 70	6	14,3	
Tổng cộng	42	100	

Nhận xét: Tuổi trung bình các đối tượng nghiên cứu là 61,8 ± 8,2, nhỏ nhất 40 tuổi, lớn nhất 80 tuổi.

Bảng 2: Phân bố tỷ lệ bệnh nhân có thói quen hút thuốc lá và uống rượu

Thói quen	Số BN	Tỷ lệ (%)
Hút thuốc lá	36	85,7
Uống rượu	38	90,5
Hút thuốc và uống rượu	36	85,7

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có hút thuốc lá chiếm 85,7%, uống rượu chiếm 90,5%, có cả hút thuốc lá và uống rượu chiếm 85,7%.

Bảng 3: Lý do vào viện

Lý do vào viện	Số BN	Tỷ lệ %
Khàn giọng	38	90,5
Khó thở + khàn giọng	3	7,1
Nuốt đau	1	2,4
Tổng cộng	42	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân vào viện vì triệu chứng khàn giọng (90,5%), kể đến là khó thở thành quản chiếm 7,1%.

Bảng 4: Đặc điểm vị trí u

Đặc điểm bướu nguyên phát	Số BN	Tỷ lệ (%)
Thanh quản: Thanh môn	42	100
Thượng thanh môn	-	-
Hạ thanh môn	-	-
Tổn thương: Dạng sùi	39	92,9
Thâm nhiễm cứng	3	7,1
Bất động dây thanh	4	9,5

Nhận xét: Bướu xuất phát từ dây thanh âm (thanh môn) chiếm 100%, không có trường hợp vị trí bướu ở thượng thanh môn và hạ thanh môn. Đa số dạng tổn thương đại thể là dạng sùi (92,9%) và dạng thâm nhiễm chiếm tỷ lệ 7,1%.

Bảng 5: Phương tiện nội soi

Phương tiện nội soi	Số TH	Tỷ lệ (%)
Soi thanh quản ống mềm	42	100
Phát hiện u	42	100
Sinh thiết	4	9,5
Soi treo thanh quản sinh thiết	38	90,5
Soi thực quản dạ dày	42	100

Nhận xét: 100% các TH đều được nội soi Tai mũi họng ống mềm chẩn đoán u, trong đó sinh thiết bằng ống mềm (9,5%), thực hiện soi treo sinh thiết (90,5%).

Bảng 6: Phân loại theo TNM

Phân loại TNM		Số TH	Tỷ lệ %
Khối u (T)	T1a	6	14,3
	T1b	23	54,7
	T2	8	19,1
	T3	5	11,9
	Tổng	42	100
Hạch cổ(N)	N0	42	100
	N1	-	-
	N2	-	-
	Tổng	42	100

Nhận xét: Đa số TH có bướu ở giai đoạn T1b (54,7%), T3 chiếm 11,9%, T2 chiếm 19,1% và T1a 14,3%. Không có TH di căn hạch.

Bảng 7: Phương pháp cắt thanh quản và thời gian phẫu thuật

Phương pháp phẫu cắt thanh quản	Số TH	Thời gian TB (phút)
Cắt thanh quản trên sụn nhẫn	42	95,1 ± 20,2
Cắt thanh quản trên sụn nhẫn + NHC	-	-
Tổng	42	95,1 ± 20,2

Nhận xét: Thời gian trung bình phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhẫn kết hợp sụn nhẫn-sụn nắp-xương móng là 95,1 ± 20,2 phút, ngắn nhất 60 phút và dài nhất là 160 phút.

Bảng 8: Biến chứng chung trong và sau mổ

Biến chứng	Số TH	Tỷ lệ %
Co thắt khí phế quản	1	2,4
Rò hầu ra da	-	-
Chảy máu	1	2,4
Nhiễm trùng vết mổ	1	2,4
Tràn khí dưới da	-	-
Tổng	3	7,1

Nhận xét: Tai biến và biến chứng sớm xảy ra 7,1%. Tai biến co thắt khí phế quản trong lúc mổ 1 BN (2,4%) xảy ra trên bệnh nhân thời điểm mở khí quản dự phòng sau cắt thanh quản, bệnh nhân được xử trí kịp

thời và ổn định sau đó. Biến chứng nhiễm trùng vết mổ 1 trường hợp (2,4%). BN được chăm sóc và phối hợp kháng sinh vết mổ ổn định. Chảy máu vết mổ (2,4%) băng ép bệnh tự ổn định.

Bảng 9: Liên quan giữa thời gian rút canuyl và thông mũi-dạ dày với cắt thanh quản

Thời gian (Ngày)		Cắt thanh quản trên sụn nhẫn	
		Số TH	Tỷ lệ %
Rút canuyl	≤14 ngày	11	26,2
	>14 ngày	28	66,7
	Tổng	39	92,9%
	Thời gian TB	18,5 ± 6,1	

Rút thông mũi - dạ dày	≤14 ngày	15	35,7
	>14 ngày	27	64,3
	Tổng	42	100%
	Thời gian TB	18,9 ± 12,5	

Nhận xét: Nhóm cắt thanh quản trên sụn nhân rút thông mũi-dạ dày (100%) trung bình 18,9 ± 12,5 ngày, 35,7% rút ≤14 ngày và 64,3% rút >14 ngày sau mổ. Thời gian rút canuyl sớm nhất là 9 ngày và dài nhất là 90 ngày sau mổ. BN rút canuyl (92,9%) trung

bình 18,5 ± 6,1 ngày, 26,2% rút ≤14 ngày và 66,7% rút >14 ngày sau mổ. Có 3 trường hợp không rút được canuyl (2 th phù nề và hẹp vùng thanh môn, 1 th rút 3th sau phải mở lại khí quản do hẹp vùng thanh môn phẫu thuật).

Bảng 10: Đánh giá biến chứng muộn sau mổ

Đánh giá kết quả điều trị		Số TH	Tỷ lệ %
Biến chứng muộn	Cup sụn nắp	2	4,8
	Nuốt sặc	1	2,4
	Hẹp thanh môn	1	2,4
	Tổng	4	9,5

Nhận xét: Ghi nhận biến chứng muộn sau 6 tháng, có 2 trường hợp cup sụn nắp gây cản trở đường thở 4,8% và 1 trường hợp hẹp thanh môn-vị trí sẹo mổ có triệu chứng cản trở đường thở (bn được xử trí mở khí quản lại và lệ thuộc canuyl) và 1 trường hợp (2,4%) còn nuốt sặc ảnh hưởng đến ăn uống.

Bảng 11: Đánh giá tái phát, sống còn đến hiện tại

Đánh giá kết quả điều trị		Số TH	Tỷ lệ %
Biến chứng muộn	Cup sụn nắp	2	4,8
	Nuốt sặc	-	-
	Tái phát- tại chỗ	2	4,8
Tái phát, Sống còn & Tử vong	Sống còn không bệnh	40	95,2
	Tử vong	-	-
	Tổng	42	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, thời gian theo dõi trung bình 12 tháng sau mổ ghi nhận 2 trường hợp tái phát (4,8%), trường hợp tái phát (BN tái phát sau mổ 7 tháng, giai đoạn (T3), tái phát tại chỗ vị trí u vùng sụn phễu, được xử trí cắt thanh quản toàn phần) và trường hợp tái phát hạch cổ sau mổ 6th chúng tôi phẫu thuật nạo hạch kết hợp xạ. Cả 2 th ổn định.

Bảng 12: Đánh giá biến chứng, tái phát, sống còn sau 24 tháng

Đánh giá kết quả điều trị		Số TH	Tỷ lệ %
Biến chứng muộn	Cup sụn nắp	2	4,8
	Nuốt sặc	-	-
Tái phát, Sống còn & Tử vong	Tái phát - tại chỗ	2	4,8
	Sống còn	42	100
	Tử vong	-	-

Nhận xét: Theo dõi trung bình 24 tháng sau mổ ghi nhận 2 trường hợp tái phát trước đó (12 tháng đầu sau mổ) ổn định, 3 th phụ thuộc canuyl, sống còn 100% và các bệnh nhân đều giao tiếp nghe được trực tiếp và qua điện thoại.

Bảng 13: Đánh giá tái phát, sống còn đến hiện tại

Đánh giá kết quả điều trị		Số TH	Tỷ lệ %
Tái phát, Sống còn & Tử vong	Tái phát tại chỗ ổn	2	4,8
	Phụ thuộc canuyl	3	7,1
	Sống còn	42	100
	Tử vong	-	-

Nhận xét: Hiện tại thời gian theo dõi trung bình 31,7+25,5 tháng, dài nhất 82 tháng và ngắn nhất 3 tháng. Ghi nhận sống còn toàn bộ 100%.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 42 trường hợp ung thư thanh quản được phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩ tại Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ, chúng tôi thấy rằng:

Tuổi gặp từ 40-80 tuổi, tuổi trung bình là $61,8 \pm 8,2$. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 50-70 chiếm 76,2%. Theo tác giả Trần Văn Thiệp và cs (2004) nghiên cứu phẫu thuật 207 trường hợp ung thư thanh quản giai đoạn III-IVB, nhóm tuổi thường gặp 50-80 chiếm 83,6%. Tác giả Bùi Thế Anh nghiên cứu đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư thanh quản tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương trong 5 năm 2000-2004, tuổi trung bình của 224 trường hợp là 56,5 (34-76 tuổi), nhóm tuổi từ 45-64 chiếm 66,9%[1].

Nghiên cứu này nam chiếm tỷ lệ 95%, gấp 20 lần so với nữ, bệnh nhân có hút thuốc lá 85,7%, uống rượu 90,5%, có cả hút thuốc lá và uống rượu 85,7%. Trần Văn Thiệp và cs (2004) tỷ lệ bệnh nhân nam 96%, nữ 4%[6]. Trần Thanh Phong (2015) có 95% các trường hợp có thói quen hút thuốc lá,

92,5% trường hợp có thói quen uống rượu. Số trường hợp có cả thói quen hút thuốc lá và uống rượu là 90% [7]. Nghiên cứu của tác giả Ngô Thanh Tùng những người có thói quen hút thuốc lá 90%, uống rượu 90% và có cả hai 85%. Theo y văn hút thuốc lá và uống rượu là hai yếu tố nguy cơ chính gây ung thư vùng đầu cổ[8].

Đa số bệnh nhân vào viện vì triệu chứng khàn giọng 90,5%, kể đến là khó thở và khan giọng chiếm 7,1%, nuốt đau chiếm 2,4%. Không có trường hợp khó thở thanh quản chúng tôi phải mở khí quản cấp cứu trước khi can thiệp điều trị. Theo Trần Thanh Phong nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư hạ họng và thanh quản, lý do vào viện vì khàn giọng thường gặp nhất 40%, khó thở 22,5%, hạch cổ di căn 15%, rối loạn về nuốt chiếm 20%, và ho khạc đàm máu 2,5%[7]. Ung thư thanh quản thường bệnh đến khám chủ yếu khàn giọng, đến lúc bệnh tiến triển dẫn đến khó thở thanh quản.

100% các TH đều được nội soi Tai mũi họng ống mềm chẩn đoán u, trong đó sinh thiết bằng ống mềm (9,5%), thực hiện soi treo sinh thiết (90,5%). Đa số TH được bấm sinh thiết 1 lần có kết quả giải phẫu bệnh chính xác. Theo Trần Thanh Phong đa phần các trường hợp đều được nội soi chẩn đoán sinh thiết bằng nội soi ống mềm (65%),

những trường hợp không bấm sinh thiết được bằng nội soi soi ống mềm được thực hiện sinh thiết qua soi treo thanh quản (35%)[8]. Từ kết quả này cho thấy sinh thiết chẩn đoán ung thư thanh quản qua nội soi cũng còn gặp khó khăn. Những trường hợp dây thanh hay thanh môn như nghiên cứu này rất khó sinh thiết qua nội soi ống mềm, chủ yếu soi treo sinh thiết.

Trong phương pháp phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩ kết hợp sụn nhĩ, sụn nắp và xương móng, thời gian trung bình phẫu thuật $95,12 \pm 20,22$ phút, ngắn nhất 60 phút và dài nhất là 160 phút. Rút thông canuyl trung bình $18,5 \pm 6,1$ ngày, 26,2% rút ≤ 14 ngày và 66,7% rút > 14 ngày sau mổ. Thời gian rút canuyl sớm nhất là 8 ngày và dài nhất là 28 ngày. Có 3 trường hợp không rút được canuyl (2 trường hợp phù nề và hẹp vùng thanh môn, 1 trường hợp rút 3th sau phải mở lại khí quản do hẹp vùng thanh môn phẫu thuật). Thời gian rút thông mũi-dạ dày (100%) trung bình $18,9 \pm 12,5$ ngày, 35,7% rút ≤ 14 ngày và 64,3% rút > 14 ngày sau mổ. Thời gian rút thông mũi-dạ dày sớm nhất là 7 ngày và dài nhất là 90 ngày sau mổ (trường hợp nuốt sặc kéo dài).

Tai biến và biến chứng sớm xảy ra 7,1%. Tai biến co thắt khí phế quản trong lúc mổ (2,4%) xảy ra trên bệnh nhân thời điểm mở khí quản dự phòng sau cắt thanh quản, bệnh nhân được xử trí kịp thời và ổn định sau đó. Biến chứng nhiễm trùng vết mổ 1 trường hợp (2,4%), BN được chăm sóc và phối hợp kháng sinh vết mổ ổn định. Tụ dịch nhiễm trùng vết mổ 2,4%. Ghi nhận biến chứng muộn sau 6 tháng, có 3 trường hợp hẹp sụn nắp và hẹp vùng thanh môn gây cản trở

đường thở 7,1% (BN phụ thuộc canuyl) và 1 trường hợp còn nuốt khó, nuốt sặc ảnh hưởng đến ăn uống 2,4%. Các trường hợp cắt thanh quản trên sụn nhĩ còn lại có thể nói trực tiếp và giao tiếp qua điện thoại nghe được sau 3 tháng.

Trong nghiên cứu này, thời gian theo dõi trung bình 12 tháng sau mổ ghi nhận 2 trường hợp tái phát (4,8%), trường hợp tái phát (BN sau mổ 7 tháng, giai đoạn (T3), tái phát tại chỗ vị trí u vùng sụn phễu, được xử trí cắt thanh quản toàn phần) và trường hợp tái phát hạch cổ sau mổ 6 tháng chúng tôi phẫu thuật nạo hạch kết hợp xạ. Cả 2 trường hợp ổn định sau đó. Theo dõi trung bình 24 tháng sau mổ ghi nhận 2 trường hợp tái phát (4,8%), 3 th phụ thuộc canuyl, sống còn 100% và các bệnh nhân đều giao tiếp nghe được trực tiếp và qua điện thoại. Hiện tại thời gian theo dõi trung bình $31,74 \pm 25,53$ tháng, dài nhất 82 tháng, ghi nhận sống còn toàn bộ 100%.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu, tuổi trung bình $61,8 \pm 8,2$, nam 95%, nữ 5%, thói quen hút thuốc lá và uống rượu 85,7%. Bướu nguyên phát từ thanh môn (dây thanh) 100%. Bệnh nhân được phát hiện u 100% qua nội soi Tai Mũi Họng ống mềm, sinh thiết ống mềm 9,5%, soi treo sinh thiết 90,5%. Giải phẫu bệnh 97,6% carcinôm tế bào gai.

Cắt thanh quản trên sụn nhĩ thời gian trung bình mổ $95,1 \pm 20,2$ phút, rút thông mũi-dạ dày 100%, trung bình $18,9 \pm 12,5$ ngày, rút canuyl 92,9%, trung bình $18,5 \pm 6,1$ ngày. Biến chứng sớm sau mổ 7,1%, hồi

phục tốt thời gian hậu phẫu. Biến chứng muộn 9,5%.

Theo dõi trung bình 31,7 + 25,5 tháng, tái phát tại chỗ 4,8%, phụ thuộc canuyl 7,1%, sống còn toàn bộ 100%. Bệnh nhân nói trực tiếp và giao tiếp qua điện thoại nghe được sau 3 tháng và tốt dần hơn các tháng tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Thế Anh, Lê Minh Kỳ** (2006), "Đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư thanh quản tại khoa U bướu BV TMH TW trong 5 năm 2000-2004". Tập chí Y Học Thực Hành, 541, pp. tr. 311-316.
2. **Lê Văn Cường** (2008), "Phẫu thuật cắt thanh quản trên sụn nhĩ kết hợp sụn nhĩ, sụn nắp và xương móng trong điều trị ung thư thanh quản giai đoạn sớm". Tập chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 4 (12), pp. tr. 51-56.
3. **Nguyễn Hữu Khôi, Võ Quang Phúc, Nguyễn Phương Mai, Huỳnh Công Dũng** (2004), "Tập ảnh nội soi thanh quản người lớn". Tập chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 1 (8), pp. 88-94.
4. **Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng** (2012), "Thống kê ung thư thành phố Hồ Chí Minh: Xuất độ và xu hướng ung thư từ 2006-2010". Tập Chí Ung thư học Việt Nam, 4, pp. tr. 19-28.
5. **Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng** (2014), "5 Ung thư hàng đầu của Thành phố Hồ Chí Minh". Tập chí Ung Thư Học Việt Nam, 3, pp. tr. 18-27.
6. **Trần Văn Thiệp, Trần Thanh Phương** (2004), "Điều trị ung thư thanh quản giai đoạn III-IV". Tập chí Y Học TP HCM, Số 4 (Tập 8), pp. tr. 117-123.
7. **Trần Thanh Phong** (2015), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả xạ trị ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III-IVB tại Bệnh Viện Ung Bướu Cần Thơ", Luận án chuyên khoa cấp II ung thư, pp. tr. 75-100.
8. **Perez C. A** (2004), "Principles and Practice of Radiation Oncology", In: Lippincott and Wilkins, 4th. pp. 1094-1117

TÌNH HUỐNG PHÁT HIỆN VÀ XỬ TRÍ CARCINÔM TUYẾN GIÁP DẠNG NANG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU – TPHCM

Ngô Viết Thịnh¹, Huỳnh Văn Huy¹

TÓM TẮT

Carcinôm tuyến giáp dạng nang (Follicular thyroid carcinoma: FTC) là loại ung thư tuyến giáp thường gặp đứng hàng thứ hai sau carcinôm tuyến giáp dạng nhú (Papillary thyroid carcinoma: PTC). Dựa trên mức độ xâm lấn, chúng được phân thành nhóm FTC xâm lấn tối thiểu và FTC xâm lấn rộng [3]. Hiện nay FTC không thể phân biệt được với BTDN dựa trên tế bào học, siêu âm, hoặc đặc điểm lâm sàng đơn thuần. Cho đến hiện tại, một bệnh nhân với FTC dạng xâm lấn sớm nên được trải qua phẫu thuật cắt thùy và eo giáp để chẩn đoán. Việc điều trị hỗ trợ là cần thiết đối với FTC dạng xâm lấn, bao gồm cắt giáp toàn phần, diệt giáp với Iod phóng xạ sau mổ, xạ hình toàn thân, và điều trị đè nén với hormon tuyến giáp. Ít hơn 10% bệnh nhân chẩn đoán FTC sẽ cho di căn hạch. Di căn xa hầu hết thường gặp là di căn phổi, xương; hiếm gặp di căn ở não, gan, da. Di căn vi thể được điều trị với liều cao Iod phóng xạ. Di căn đại thể nhưng ở dạng nốt đơn độc có thể được mổ lấy đi để cải thiện sống còn. Tỷ lệ sống còn 10 năm đối với những bệnh nhân có FTC dạng xâm lấn sớm là 98% so với 80% ở bệnh nhân có FTC dạng xâm lấn.[2]

Mục đích của nghiên cứu này là nhân 8 trường hợp FTC di căn xương để nêu lên những đặc điểm về dịch tễ học, lâm sàng, bệnh học, tiêu chuẩn chẩn đoán và mô thức điều trị đối với loại bệnh lý này, làm tiền đề cho những nghiên cứu sau này.

SUMMARY

SITUATIONS IN DETECTING AND TREATING FOLLICULAR THYROID CANCER AT HCM CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Follicular thyroid carcinoma (FTC) is the second most common type of thyroid cancer after papillary carcinoma. Based on the extent of invasion, it has been classified into minimally and widely invasive subtypes. Currently, FTC cannot be distinguished from a follicular adenoma based on cytologic, sonographic, or clinical features alone. Until then, a patient with minimally invasive FTC should undergo a diagnostic thyroid lobectomy. Additional therapy is necessary for invasive FTC including completion thyroidectomy, postoperative radioactive iodine ablation, whole body scanning, and thyrotropin suppressive doses of thyroid hormone. Less than 10% of patients with FTC will have lymph node metastases. Systemic metastases most commonly involve the lung and bone and less commonly the brain, liver, and skin. Microscopic metastases are treated with high doses of radioactive iodine. Isolated macroscopic metastases can be resected with an improvement in survival. The overall 10-year survival for patients with minimally invasive FTC is 98% compared with 80% in patients with invasive FTC.

¹Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: BS Huỳnh Văn Huy
SĐT: 0986562578

Email: huynhvanhuypt@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

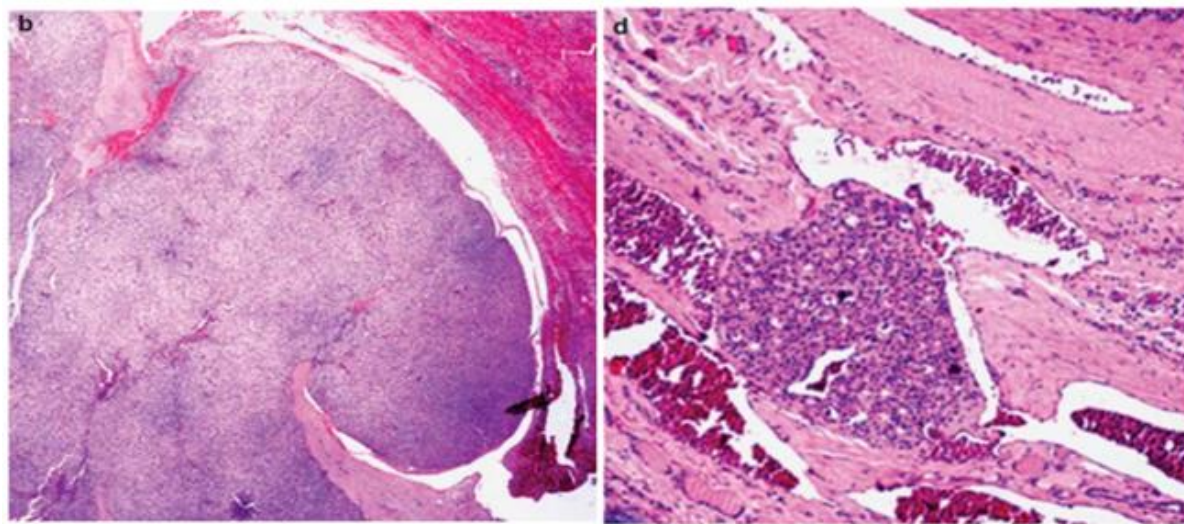
I. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Tỷ lệ bướu tuyến dạng nang so với FTC trong các mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật là 5:1. FTC có đặc điểm vi thể khá tương đồng với bướu tuyến dạng nang. Tuy nhiên, FTC thường có khuynh hướng có nhiều tế bào bướu hơn, vỏ bao dày hơn và không đồng đều, bên trong thường có vùng hoại tử và xuất huyết. FTC không thể phân biệt được với Bướu tuyến dạng nang (BTDN) dựa trên những đặc điểm về tế bào học đơn thuần. Nó được phân biệt với BTDN dựa trên những tính chất sau: xâm lấn vỏ bao bướu, xâm lấn mạch máu, xâm lấn vỏ bao tuyến giáp, di căn hạch, di căn xa.[2]

FTC được chia thành dạng xâm lấn tối thiểu và dạng xâm lấn dựa trên tiêu chuẩn về hình thái học. FTC xâm lấn tối thiểu là dạng bướu còn nằm trong vỏ bao bướu với sự xâm nhiễm vi thể vào vỏ bao bướu mà không có

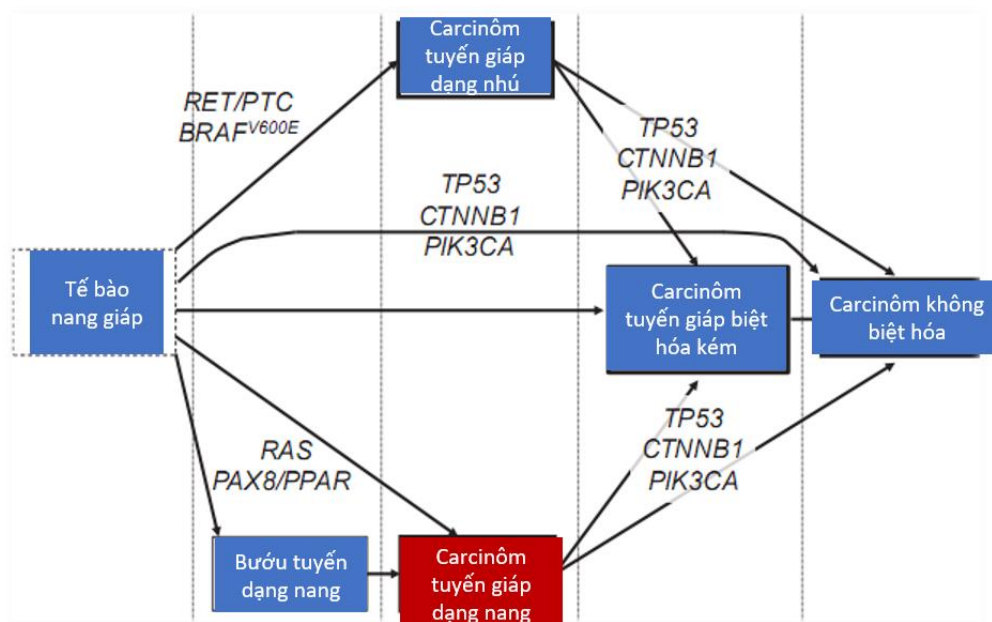
sự xâm lấn mạch máu. FTC xâm lấn tối thiểu là dạng bướu ít ác tính với tỷ lệ sống còn không bệnh được báo cáo tương đương với BTDN lành tính. Còn FTC dạng xâm lấn được định nghĩa là FTC với sự xâm lấn mạch máu và/hoặc xâm lấn vỏ bao bướu vào nhu mô giáp lân cận, thường có tiên lượng xấu. Van Heerden và cs. Báo cáo tỷ lệ tử vong chuyên biệt về bệnh 10 năm của FTC dạng xâm lấn là 15-28%.[2]

FTC chiếm khoảng 10% tất cả những trường hợp ung thư tuyến giáp ở những vùng đầy đủ iod và 25-40% ung thư tuyến giáp ở những vùng thiếu iod. Nó cũng thường xảy ra ở phụ nữ và bệnh nhân lớn tuổi với tỷ lệ nữ/nam là 3:1 và độ tuổi trung bình là 60 tại thời điểm chẩn đoán. 10-15% bệnh nhân FTC có di căn xa, hầu hết thường là di căn phổi và xương, còn di căn não, gan, da thì hiếm gặp hơn.[3]



Hình 1: Tiêu chuẩn vi thể của FTC
(a. Xâm nhiễm vỏ bao bướu, b. Xâm nhiễm mạch máu) [2]

1.1. Sinh bệnh học



Hình 2: Sinh bệnh học của bướu. [3]

1.2. Lâm sàng - Chẩn đoán

Hầu hết những bệnh nhân BTDN hay FTC có biểu hiện lâm sàng là một nốt đơn độc trong nhu mô tuyến giáp bình thường. Hầu hết bệnh nhân đều không có triệu chứng rõ ràng. Những bệnh nhân với bướu lớn có thể có những triệu chứng như đau, khó thở, ho, nuốt nghẹn, do bướu chèn ép vào khí quản, dây thần kinh quặt ngược, hay vào thực quản. [1]

1.3. Điều trị

Cắt thùy là điều trị tiêu chuẩn cho những bệnh nhân với BTDN và FTC xâm lấn tối thiểu. Còn FTC dạng xâm lấn thì thường ác tính hơn vì tiềm năng di căn xa và tiên lượng xấu, những bệnh nhân này cần được điều trị là cắt giáp toàn bộ. Việc nạo hạch cổ dự phòng thì không được cân nhắc ở những bệnh nhân FTC bởi vì chỉ <10% trường hợp bệnh có di căn hạch. Nạo hạch cổ nhóm VI

thì được thực hiện ở những bệnh nhân đã có di căn hạch và có khẳng định có di căn xa. Việc cắt giáp hoàn tất nên thực hiện trong tuần đầu sau lần mổ cắt giáp đầu tiên hoặc là 3 tháng sau đó để tránh khó khăn do dính. Việc chậm trễ quá 6 tháng từ lần mổ đầu có thể liên quan đến nguy cơ cao di căn hay giảm tỷ lệ sống còn. [3]

1.4. Theo dõi

Ước tính khoảng 11-39% bệnh nhân FTC sẽ tái phát bệnh (Ung thư tuyến giáp tái phát thường phát triển trong 2 năm đầu sau phẫu thuật). Vì thế những bệnh nhân FTC xâm lấn thì cần được theo dõi sát bệnh sử, khám lâm sàng, đo nồng độ TSH, Tg, AntiTg mỗi 3-6 tháng cho 2 năm đầu tiên, và sau đó là mỗi năm một lần; siêu âm cổ thì thực hiện 6-12 tháng sau phẫu thuật và mỗi năm sau đó trong 3-5 năm (phụ thuộc vào nguy cơ tái phát của bệnh nhân và dựa vào kết quả nồng

độ Tg theo dõi). Nồng độ Tg (khi kích thích TSH) thực hiện sau khi bệnh nhân suy giáp (hoặc là sau khi bệnh nhân sử dụng TSH tái tổ hợp) và thực hiện mỗi năm sau khi diệt giáp để xác định bệnh không còn tồn tại. Những bệnh nhân được chẩn đoán là không tồn tại bệnh thì chỉ cần theo dõi Tg với TSH không kích thích. Tg (không kích thích TSH) nếu tăng trên 2 ng/ml theo thời gian theo dõi có thể là dấu hiệu tái phát của bệnh, vì thế nên lập lại Tg (khi TSH kích thích) để theo dõi bệnh. [2]

1.5. Điều trị tái phát và di căn xa

Việc phẫu thuật với rìa diện cắt không bướu là nguyên tắc quan trọng khi điều trị bệnh tái phát tại chỗ tại vùng, phẫu thuật đồng thời cũng lấy đi những mô tuyến giáp còn sót lại. Di căn hạch cổ nhóm trung tâm trên đại thể được điều trị với nạo hạch cổ trung tâm. Di căn hạch cổ bên trên đại thể được điều trị bằng nạo hạch cổ chọn lọc. Di căn xa trên đại thể ở xương, phổi, hay não nếu như còn khu trú cũng có thể được mô lấy đi để làm cải thiện tỷ lệ sống còn. [1],[4],[5]

Phẫu thuật cũng đóng vai trò quan trọng ở những trường hợp bệnh nhân di căn xa ở thân đốt sống hay xương dài để ngăn chặn việc gãy xương bệnh lý cũng như làm giảm nhẹ những di chứng thần kinh. Ngoài ra, phẫu thuật cũng có thể chỉ định cho những trường hợp đau nghiêm trọng không đáp ứng với điều trị nội khoa và cho những trường hợp di căn xa không đáp ứng iod phóng xạ. [1],[4],[5]

Di căn xa vi thể được điều trị với liều cao iod. FTC di căn xa đáp ứng điều trị iod phóng xạ trong 75% trường hợp. Liều 150mCi iod 131 sử dụng để điều trị cho những bệnh nhân có di căn hạch vi thể. Liều 200mCi iod 131 được sử dụng cho những bệnh nhân có di căn hệ thống. Iod phóng xạ

rất có hiệu quả cho việc điều trị những trường hợp di căn phổi dạng nốt vi thể ở những bệnh nhân trẻ (được phát hiện nhờ vào xạ hình toàn thân mà Xquang phổi không phát hiện được), cụ thể là tỷ lệ sống còn 10 năm được báo cáo là lên đến 90%, thậm chí bệnh có thể điều trị khỏi hẳn với 35-45% bệnh nhân. Trái lại ở những trường hợp di căn phổi dạng nốt đại thể (phát hiện được qua Xquang phổi) lại đáp ứng rất kém với iod phóng xạ, và tỷ lệ sống còn 10 năm chỉ còn 11%. [1]

Di căn xương thường ít tập trung iod phóng xạ và vì thế bệnh có tiên lượng xấu hơn so với di căn phổi. Ước lượng rằng liệu pháp iod 131 phát huy hiệu quả chỉ khoảng 55% bệnh nhân và chỉ có 17% bệnh nhân có biểu hiện thuyên giảm bệnh. Xạ trị ngoài có thể được sử dụng để làm giảm nhẹ những cơn đau xương, đồng thời giúp kiểm soát sự phát triển của những ổ di căn không bắt iod phóng xạ. [2]

1.6. Tiên lượng

Shaha và cs. báo cáo tỷ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 5,10, và 20 năm đối với FTC tính chung lần lượt là 85%, 80%, và 76%. Khi phân chia thành những phân nhóm nhỏ hơn bao gồm nguy cơ thấp, trung bình, và cao (dựa trên tuổi, giai đoạn T, bệnh di căn xa, dạng mô học, grad mô học), thì tỷ lệ sống còn 10 năm tương ứng là 98%, 88%, 56%, tỷ lệ sống còn 20 năm tương ứng là 97%, 87%, và 49%. D'Avanzo và cs. đã báo cáo rằng những bệnh nhân FTC xâm lấn tối thiểu có tỷ lệ sống còn 10 năm là 98%, so với FTC xâm lấn mạch máu (có hoặc không có xâm lấn vỏ bao bướu) thì là 80%, còn với FTC xâm lấn rộng vào nhu mô tuyến giáp thì chỉ còn 38%. Nguyên nhân tử vong của bệnh hầu hết là do di căn xa. [3]

II. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG**Trường hợp 1: Bệnh nhân Bùi Thị T. , nữ, 39 tuổi**

Bệnh nhân đau cột sống tăng dần kèm yếu và tê hai chân trong khoảng thời gian 6 tháng, đến 8/2015 thì liệt cả hai chân, BV. CTCH chẩn đoán: ung thư di căn xương CRNP. Điều trị: mổ bản sống N10 giải ép, sinh thiết bướu, kết hợp xạ trị N8,N9,N11,N12. GPB: FTC di căn xương. Chuyển BVUB.

Siêu âm cổ: theo dõi K giáp thùy (T), FNA: tổn thương dạng nang. Xquang phổi: ghi nhận hình ảnh giảm đậm độ đầu trong cung sau xương sườn 3 (P). Xạ hình xương: tổn thương xương sườn 3 (P); đốt sống D9,D10,D11.HMMD: TTF1, THYRO (+++), phù hợp FTC di căn xương.

Trường hợp 2: Bệnh nhân Trương Thị T. , nữ, 63 tuổi

Cách nhập viện 1 tháng, bệnh nhân đau cột sống thắt lưng kèm tê và yếu dần 2 chân. Khám BV. CTCH chẩn đoán: ung thư di căn xương CRNP. Điều trị: lấy bướu, cố định cột sống. GPB: FTC di căn xương. Chuyển BVUB.

Siêu âm cổ: đa nhân giáp 2 thùy không điển hình lành tính, FNA (P),(T): phình giáp tuyến. Xquang phổi: rộng bờ trung thất (P). Xạ hình xương: hình ảnh hấp thu bất thường tại đốt sống từ N3 đến N10. HMMD: TTF1, THYRO (+++), phù hợp FTC di căn xương.

Trường hợp 3: Bệnh nhân Lê Thị L. , nữ, 61 tuổi

Cách nhập viện 1 năm, bệnh nhân phát hiện bướu phần mềm vùng trước xương ức lớn dần, BVUB chẩn đoán: Theo dõi Sarcôm sụn thân xương ức. Sinh thiết bướu, GPB: carcinôm tuyến di căn phần mềm.

Siêu âm cổ: bướu giáp thùy (P), FNA (P),(T): tổn thương dạng nang. Xquang phổi:

bình thường. Xạ hình xương: tổn thương xương ức chưa loại trừ ác tính. HMMD: HEPART-1 (-); CK,EMA (+) rời rạc; TTF1, THYRO, VIM (+) lan tỏa, phù hợp FTC di căn.

Trường hợp 4: Bệnh nhân Lê Văn H. , nam, 60 tuổi

Cách nhập viện 20 năm, bệnh nhân phát hiện có sự giới hạn vận động cánh tay (T), BV. CTCH chẩn đoán: Theo dõi ung thư di căn đầu trên xương cánh tay (T). Sinh thiết bướu, GPB: FTC di căn xương.

Siêu âm cổ: K giáp thùy (T), FNA: tổn thương dạng nang. Xquang phổi: bình thường. Xạ hình xương: tổn thương xương sọ vùng đỉnh (P), đầu trên xương cánh tay (T), cung sau xương sườn 8,11 (T), D8, L1,L3, xương chậu (T). HMMD:TTF1, THYRO (+), phù hợp FTC di căn xương.

Trường hợp 5: Bệnh nhân Lâm Thành H. , nam, 58 tuổi

Cách nhập viện 10 năm, bệnh nhân phát hiện bướu vùng trước cổ, chưa điều trị gì, không kèm triệu chứng gì khác, nay khám BVNDGD vì chẩn đoán di căn đốt sống D1,D2 trên MRI, nghi ngờ nguyên phát là K giáp, nhập viện Ung Bướu

Siêu âm cổ: Theo dõi bướu giáp thùy (P) + phình giáp thùy (T), FNA nhân thùy (P): nghi ngờ PTC, MRI: K di căn đốt sống D1,D2, nghi ngờ nguyên phát là K giáp.

Trường hợp 6: Bệnh nhân Huỳnh Thị U. Nữ, 62 tuổi

Cách nhập viện 8 tháng, bệnh nhân bắt đầu đau mặt trong đùi (P) lan vùng bẹn, mức độ đau tăng dần, bệnh nhân tự điều trị thuốc nam, thuốc giảm đau khác nhưng không bớt, khám và nhập viện Ung Bướu.

MRI: tổn thương choáng chỗ xương mu (P), xâm lấn cơ bịt trong và ngoài, khả năng tổn thương thứ phát. XHX: tổn thương

xương mu (P), đốt sống L5 theo dõi K di căn xương. Siêu âm cổ: nhân vôi hóa viên hoàn toàn thùy (P) 12x8mm, FNA: phình giáp. Kết quả sinh thiết tổn thương xương mu (P): FTC, xâm nhiễm

Trường hợp 7: Bệnh nhân Phan Thị B. Nữ, 78 tuổi

Cách nhập viện 8 năm, bệnh nhân té gãy xương đùi, đến khám bv CTCH mổ nẹp vít. Sau đó tái khám thì phát hiện bướu vùng đùi (P). Mô sinh thiết: Carcinôm tuyến di căn xương nghĩ từ tuyến giáp. Khám và nhập Ung bướu

Siêu âm cổ: nhân vôi hóa viên hoàn toàn thùy (T) 22x20 mm, FNA: phình giáp, kết quả sinh thiết tổn thương vùng đùi (P): FTC,

xâm nhiễm. Xạ hình xương: theo dõi di căn cung trước xương sườn 5,6,8 (T), đốt sống D7,D12, xương chậu, đầu trên xương đùi (P)

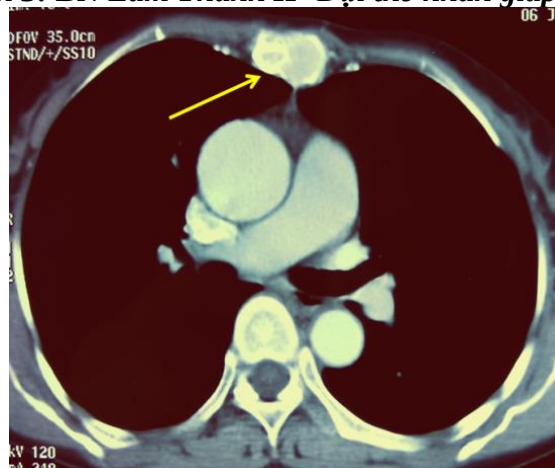
Trường hợp 8: Bệnh nhân Lê Thị H. Nữ, 70 tuổi

Cách nhập viện 3 năm, bệnh nhân đau cột sống thắt lưng, khám BV. CTCH chẩn đoán: ung thư di căn xương CRNP. Điều trị: lấy bướu, cố định cột sống. GPB: FTC di căn xương. Chuyển BVUB.

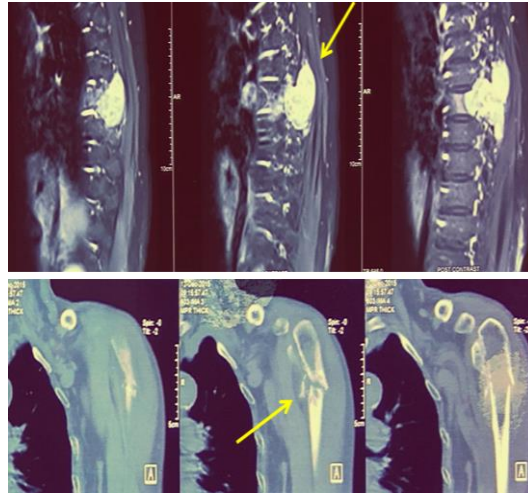
Siêu âm cổ: đa nhân giáp 2 thùy, vôi hóa viên, FNA (P),(T): phình giáp tuyến. Xạ hình xương: hình ảnh hấp thu bất thường tại đốt sống từ N5 đến N10. HMMD: TTF1, THYRO (+++), phù hợp FTC di căn xương.



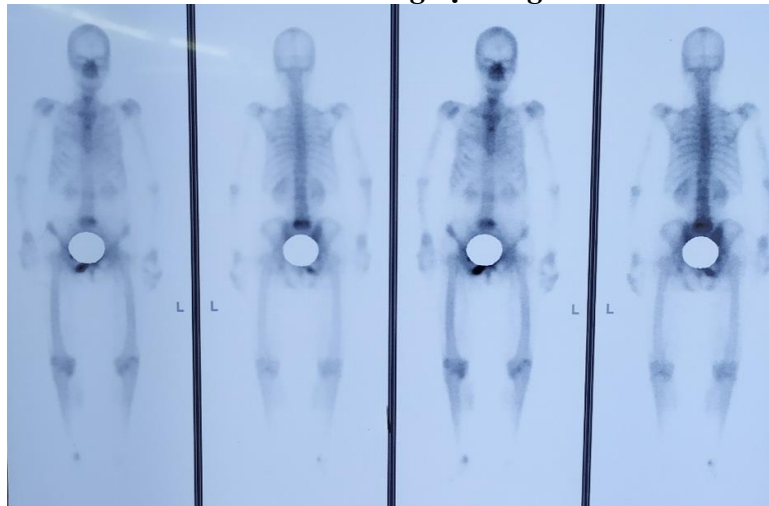
Hình 3: BN Lâm Thành H- Đại thể nhân giáp FTC



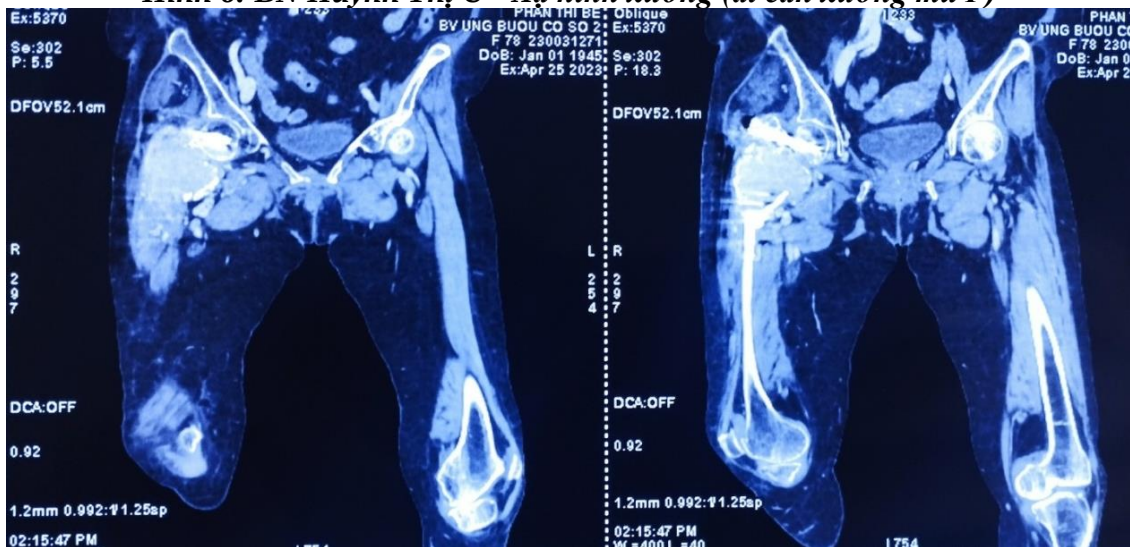
Hình 4: BN Lê Thị L - FTC di căn xương ức



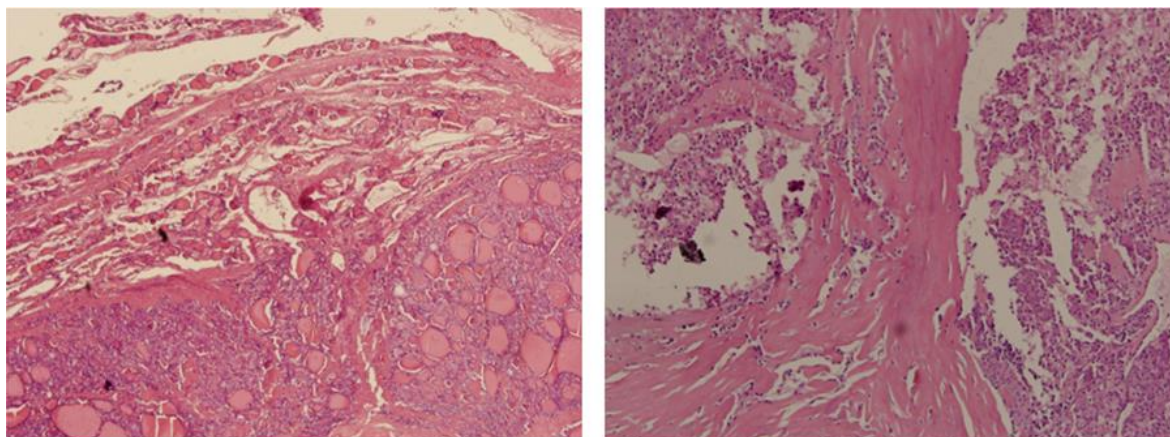
Hình 5: BN Lê Văn H- FTC di căn xương cột sống và đầu trên xương cánh tay



Hình 6: BN Huỳnh Thị U- Xạ hình xương (di căn xương mu P)



Hình 7: BN Phan Thị B - Di căn đầu trên xương đùi P



Hình 8: Bn Bùi Thị T. (a. Hình ảnh mất tính liên tục của vỏ bao buồng, b. Hình ảnh xâm nhiễm của tế bào bướu ác tính và len lõi vào các vách xơ)

III. BÀN LUẬN

Sơ lược y văn cho thấy hầu hết bệnh nhân là giới nữ và trên 45 tuổi. FTC chiếm tỷ lệ cao hơn tại những vùng dịch tễ phình giáp cũng như những khu vực thiếu hụt iốt. Trong 8 bệnh nhân chúng tôi khảo sát, nữ chiếm 75%, và bệnh nhân trên 45 tuổi chiếm 75%, điều này cũng phần nào phù hợp với y văn

Biểu hiện lâm sàng thường là một hạt giáp đơn độc không đau, đôi khi có những triệu chứng như đau, khó thở, nuốt nghẹn, do bướu lớn chèn ép vào khí quản, thực quản, hay thần kinh hồi thanh quản. Cả 8 trường hợp chúng tôi khảo sát đều không có những triệu chứng lâm sàng đến từ bướu giáp, mà đều là những biểu hiện đến từ cơ quan bị di căn xa, cụ thể như: 3 trường hợp là bệnh nhân than đau vùng cột sống thắt lưng, kèm yếu dần và tê 2 chân một thời gian trước khi nhập viện và được chẩn đoán FTC di căn xương; 1 trường hợp khác thì phát hiện có sự giới hạn vận động cánh tay (T), sau đó chẩn đoán FTC di căn đầu trên xương cánh tay (T); trường hợp còn lại thì bệnh nhân tình cờ phát hiện khối bướu vùng trước xương ức lớn dần, sau đó cũng được chẩn đoán là do

FTC di căn đến. Đây là điểm khác biệt rất lớn của FTC so với PTC, đó là bệnh nhân dù đã di căn xa nhưng tại chỗ vẫn chưa có biểu hiện lâm sàng nào rõ ràng giúp chẩn đoán bướu nguyên phát.

FTC thường là đơn ổ và <10% có di căn hạch, ưu thế di căn theo đường máu, đích đến thường gặp là phổi và xương. Tiên lượng xấu ở những bệnh nhân di căn xương hơn so với di căn phổi. [3] Cả 6 trường hợp của chúng tôi đều là di căn xương, không có trường hợp nào có di căn hạch. Di căn xa là nguyên nhân gây tử vong chính của bệnh lý này. Ngoài di căn phổi (53%) và di căn xương (chiếm 20%), còn có những cơ quan khác cũng là đích đến của di căn xa trong FTC như: não, da, trung thất, gan, bàng quang và mắt. Di căn xương thường gặp hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi, và lâm sàng thường biểu hiện di căn xương nhiều nơi hơn là một tổn thương di căn đơn độc. Trong nghiên cứu chúng tôi, cũng ghi nhận hiện tượng này, đơn cử là một trường hợp bệnh nhân ngoài tổn thương di căn đầu trên xương cánh tay (T), thì trên xạ hình xương còn ghi nhận những tổn thương xương ở vị trí khác như: tổn thương xương sọ vùng đỉnh (P), cùng sau

xương sườn 8,11 (T), D8, L1, L3, và xương chậu (T).

Từ những khó khăn trên, Huang C và cs. đã chỉ ra rằng để cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán FTC, cần tăng số mẫu bệnh phẩm lấy được sau phẫu thuật. Cần nhấn mạnh rằng, những đặc điểm thể hiện ác tính của FTC dạng xâm lấn tối thiểu đôi khi chỉ phát hiện từ một phần nhỏ của bướu. Do đó, khuyến cáo là nên lấy trọn bệnh phẩm, đọc trên nhiều lát cắt và phải có nhà giải phẫu bệnh nhiều kinh nghiệm.

Việc áp dụng những tiêu chuẩn nghiêm ngặt trên vì thế là mối quan tâm hàng đầu để có thể chẩn đoán FTC dạng xâm lấn tối thiểu từ đó giúp hướng dẫn nhà lâm sàng đưa ra hướng điều trị hợp lý, tránh việc phẫu thuật quá mức và không cần thiết. Tuy nhiên, khi bệnh có di căn xa, điều trị bắt buộc là cắt giáp toàn bộ và diệt giáp bằng iod phóng xạ. Di căn xương thường ít đáp ứng với iod phóng xạ hơn, và có tiên lượng xấu hơn di căn phổi. Vì thế, nếu được nên phẫu thuật để lấy bỏ khối di căn, điều này đã được chứng minh là đem đến kết cuộc tốt hơn nhiều, đặc biệt là đối với những bệnh nhân còn trẻ tuổi. Những bệnh nhân di căn thân đốt sống và có những triệu chứng thần kinh do xẹp đốt sống hoặc do bướu chèn ép là những người phù hợp cần phải được cố định cột sống với phẫu thuật lấy bướu và định hình cột sống qua da. Cả 8 trường hợp chúng tôi cũng thực hiện đúng những điều trên, và hiện tại bệnh đáp ứng một phần và vẫn đang được tiếp tục theo dõi.

Shaha và cs. báo cáo tỷ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 5, 10, và 20 năm đối với FTC tính chung lần lượt là 85%, 80%, và 76%. [4] Nhóm bệnh nhân của chúng tôi hiện tại tất cả vẫn còn sống và vẫn được tiếp tục theo dõi, chúng ta cần có thêm thời gian theo dõi lâu hơn để đánh giá được tiên lượng và tái phát của bệnh nhân chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arslan S, Arslan E.** Scalp metastases from thyroid carcinomas: review of clinical and pathological features. *J Med Updates.* 2014;4(2):71-76.
2. **Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Baysal T, Mizrak B.** Follicular thyroid cancer presenting initially with soft tissue metastasis. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30(1):27-29.
3. **Simoes MS, Asa SL, Kroll TJ, et al.** Follicular carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PV, Eng C, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.* Lyon: IARC Press; 2004:67-72.
4. **Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA.** Follicular carcinoma. In: Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA, eds. *Tumors of the thyroid gland. 3rd series.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992:49-64.
5. **Schneider DF, Chen H.** New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(6): 374-394.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT UNG THƯ DA VÙNG MŨI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2021-2023

Phạm Tuấn Mạnh¹, Trương Văn Dũng²,
Huỳnh Thảo Luật¹, Phạm Thị Thanh Hoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư da vùng mũi bằng phương pháp sử dụng vạt tại chỗ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả và can thiệp lâm sàng không nhóm chứng trên 43 bệnh nhân được chuẩn đoán là ung thư da vùng mũi và được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ từ 05/2021 đến 04/2023.

Kết quả: Kết quả được đánh giá trong quá trình nằm viện và sau mổ 6 tháng. Tuổi trung bình: $64,7 \pm 12$. Tuổi nhỏ nhất: 43. Tuổi lớn nhất: 90. Trong 43 bệnh có 37 bệnh nhân (86%) ung thư da biểu mô tế bào đáy (UTDBMTBD) và 6 bệnh nhân (14%) ung thư da biểu mô tế bào gai (UTDBMTBG). Kích thước sang thương $\leq 2\text{cm}$ chiếm 81,4%. Có 39 trường hợp (90,7%) tạo hình bằng vạt tại chỗ. Khả năng che phủ của vạt đạt tỉ lệ 100%. Sau 6 tháng: Tỉ lệ sống của vạt đạt 100%, màu sắc tương đồng với da xung quanh đạt 97,7%, với 90,6% đạt được độ dày phù hợp với mô xung quanh.

Kết luận: Sử dụng vạt tại chỗ che phủ khuyết hổng trong ung thư da vùng mũi là phương pháp

điều trị hiệu quả, đạt độ thẩm mỹ cao, đảm bảo an toàn về mặt ung thư học.

Từ khóa: Ung thư da vùng mũi, vạt tại chỗ, thẩm mỹ.

SUMMARY

THE ASSESSMENT OF THE OPERATED RESULTS OF NOSE REGION SKIN CANCER AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: To assess the results of the local skin flap reconstruction in nose region skin cancer surgery.

Design, setting, and participants: The observation cross – section and non-control trial in 43 nose region skin cancer patients these were diagnosed at the Oncology Hospital from May 2021 to April 2023.

Results: The observation was executed at the time in hospital and 6 months after the surgery. Age means: $64,7 \pm 12$, minimum age was 43, maximum age was 90. There were 37 basal cell carcinomas in total (86%) and 6 squamous cell carcinomas (14%). The diameter $\leq 2\text{cm}$ was 84,1%. The local flaps were done in 39 cases (90,7%). The total cover of the flap was 100%. After 6 months of the treatment: The living flaps were 100%, suitable colored skin was 97,7%, 90,6% suitable thickness skin.

Summaries: Local skin flap is effective method, excellent cosmetic results and safe in the oncological margins.

Keywords: Nose region skin cancer, Local skin flap, cosmetic

¹Bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Mạnh
SĐT: 0939226344

Email: tuanmanh842004@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/16/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mũi nằm vị trí trung tâm, trong vùng chữ H của khuôn mặt, cũng là vị trí thường gặp ung thư tế bào đáy nhất, vùng mũi còn được quan tâm vì mũi nằm vị trí giữa khuôn mặt nên khi điều trị không những cần khỏi bệnh còn phải đảm bảo tối đa nhất về thẩm mỹ.

Phẫu trị ung thư da vùng mặt hiện nay chủ yếu vẫn là cắt rộng đảm bảo diện cắt an toàn và tạo hình phục hồi về giải phẫu, chức năng cơ quan sau khi cắt u [1]. Tuy nhiên, mũi cũng là vị trí tái phát của ung thư tế bào đáy rất cao (82%) [2].

Tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ đã thực hiện điều trị ung thư da vùng mặt với số lượng bệnh nhân mỗi năm trên 100 trường hợp, trong đó ung thư da vùng mũi cũng chiếm số lượng bệnh nhân không nhỏ. Tuy nhiên, chưa có nhiều đề tài nghiên cứu đánh giá đầy đủ và theo dõi về các phương pháp tạo hình che phủ khuyết hổng vùng mũi sau cắt u, vì vậy đề tài được thực hiện với mục tiêu: *Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư da vùng mũi và tái tạo khuyết hổng bằng phương pháp sử dụng vật tại chỗ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư da vùng mũi

- Có kết quả mô bệnh học.
- Được chỉ định phẫu thuật.
- Đầy đủ thông tin và hồ sơ bệnh án.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mô học loại: u thần kinh nội tiết, sarcom, lymphoma, ung thư phần phụ của da, tổn thương di căn và lành tính.
- Cơ địa sẹo lồi.
- Mất dấu trong thời gian theo dõi mẫu

không rõ nguyên nhân.

- Tử vong do bệnh lý khác trong thời gian theo dõi.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả và can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

Cỡ mẫu: 43 bệnh nhân.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: Từ tháng 05/2021 đến tháng 04/2023.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Ngoại I, Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ.

Quy trình kỹ thuật mổ cắt u và tạo hình

- Chuẩn bị trước mổ

+ Thu thập thông tin hành chánh bệnh nhân.

+ Thăm khám lâm sàng, xác định vị trí, đo kích thước của sang thương, khảo sát tiền căn của bệnh nhân.

+ Đánh giá các yếu tố liên quan đến quá trình tạo hình khuyết hổng: nhu cầu thẩm mỹ, khả năng chun giãn của da xung quanh, có liên quan đến vị trí giải phẫu quan trọng không,...và giải thích với bệnh nhân về kế hoạch điều trị.

+ Chỉ định cận lâm sàng, trường hợp nghi ngờ bướu xâm lấn các cấu trúc bên dưới lớp da, nếu nghi ngờ xâm lấn xương chỉ định chụp CT-scan, nếu nghi ngờ xâm lấn phần mềm chỉ định chụp MRI.

+ Các xét nghiệm về huyết học cơ bản, chức năng gan thận, protid máu, tổng phân tích nước tiểu, Xquang ngực thẳng, điện tim, siêu âm tim để đánh giá tình trạng toàn thân của bệnh nhân.

- Tiến hành phẫu thuật

+ Sang thương được đo kích thước dài và rộng, vẽ bằng mực đường giới hạn và rìa diện cắt. Rìa diện cắt đối UTDBMTBĐ sang thương nhỏ (dưới 2cm) là 3-5mm, với sang thương lớn hơn rìa diện cắt là 7mm, sang

thương đại thể hoặc ở vị trí giải phẫu nguy cơ cao là 10mm. Đối với rìa diện cắt UTDBMTBG là 5-15mm từ quần đở.

+ Phân loại khuyết hồng đơn giản hay phức tạp để đưa ra kế hoạch tạo hình gồm một thì hay nhiều thì và thiết kế vạt che lấp khuyết hồng phù hợp.

+ Tạo hình lại vùng khuyết hồng, trong quá trình cắt rộng cũng như thiết kế vạt tôn trọng các đơn vị thẩm mỹ, đường rạch da trùng vào hay song song với các nếp nhăn da tự nhiên.

+ Lấy mẫu thử mô học đại diện: bốn rìa da, một ở nền bướu, một ở bướu.

- Theo dõi sau phẫu thuật

+ Đánh giá sự tưới máu của vạt da, quá trình lành thương, các biến chứng sớm của phẫu thuật từ khi bệnh nhân hậu phẫu cho đến khi xuất viện. Kết quả dựa vào ý kiến của bác sĩ phẫu thuật viên, bác sĩ bệnh phòng và bệnh nhân.

+ Bệnh nhân được chụp hình lại trước mổ, trong mổ, sau mổ và sau các giai đoạn tái khám (7 ngày, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng). Các thông tin được ghi nhận và tổng hợp lại.

+ Liên hệ bệnh nhân qua điện thoại để xin thông tin theo dõi mẫu hoặc mời tái khám.

Tiêu chuẩn đánh giá sau phẫu thuật

+ Ung bướu học: Kiểm soát diện cắt, bệnh tiến triển hoặc tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc di căn xa.

+ Chức năng: Đánh giá ảnh hưởng phẫu thuật lên hoạt động chức năng của cơ quan hoặc có sự xuất hiện những triệu chứng cơ năng bất thường của vùng được phẫu thuật và các cơ quan kế cận.

+ Thẩm mỹ: Để tiện cho việc so sánh và đánh giá phân loại theo 3 mức độ: tốt, trung bình và xấu.

Tốt: Không mất cân xứng, không có dấu hiệu nào chứng tỏ đã được tạo hình hoặc mất cân đối ít hoặc thấy sẹo nhưng không làm biến dạng mặt.

Trung bình: Mất cân xứng ở mức độ trung bình hoặc làm biến dạng mặt ít.

Kém: Biến dạng rõ hoặc sẹo làm ảnh hưởng rõ đến vẻ mặt bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung:

• Nghiên cứu thực hiện trên 43 bệnh nhân, tuổi trung bình $64,7 \pm 12,2$ tuổi. Tuổi nhỏ nhất 43, tuổi lớn nhất 90.

• Giới tính: Số bệnh nhân nữ nhiều hơn số bệnh nhân nam (nữ/nam=1,2).

• Địa dư: 79,1% bệnh nhân sống tại khu vực nông thôn.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	n = 43	%
Vị trí		
Cánh mũi	16	37
Chính mũi	7	17
Chóp mũi	10	23
Rãnh mũi má	10	23
Kích thước		
$\leq 2\text{cm}$	35	81,4
2 – 5cm	5	11,6
$\geq 5\text{cm}$	3	7

Giai đoạn		
I,II	40	93
III, IV	3	7
Mô bệnh học		
Tế bào đáy	37	86
Tế bào gai	6	14
Rìa diện cắt		
Âm tính	40	93
Dương tính	3	7
Tạo hình		
May khép	4	4,3
Vạt tại chỗ	39	90,7

• Khả năng che phủ kín đạt 100% các trường hợp. Không có trường hợp nào chảy máu, 1 trường hợp nhiễm trùng sau mổ. Có 26 trường hợp tụ máu (60,5%) trong thời gian hậu phẫu.

• Đánh giá mức độ xâm qua kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: 1 trường hợp xâm lấn căn cơ (2,3%), 3 trường hợp xâm lấn sụn cánh mũi (7%).

Đánh giá kết quả điều trị:

Sau 6 tháng theo dõi mẫu, kết quả được tóm tắt qua 2 bảng: đánh giá kết quả sau 1 tháng và đánh giá kết quả sau 6 tháng sau phẫu thuật.

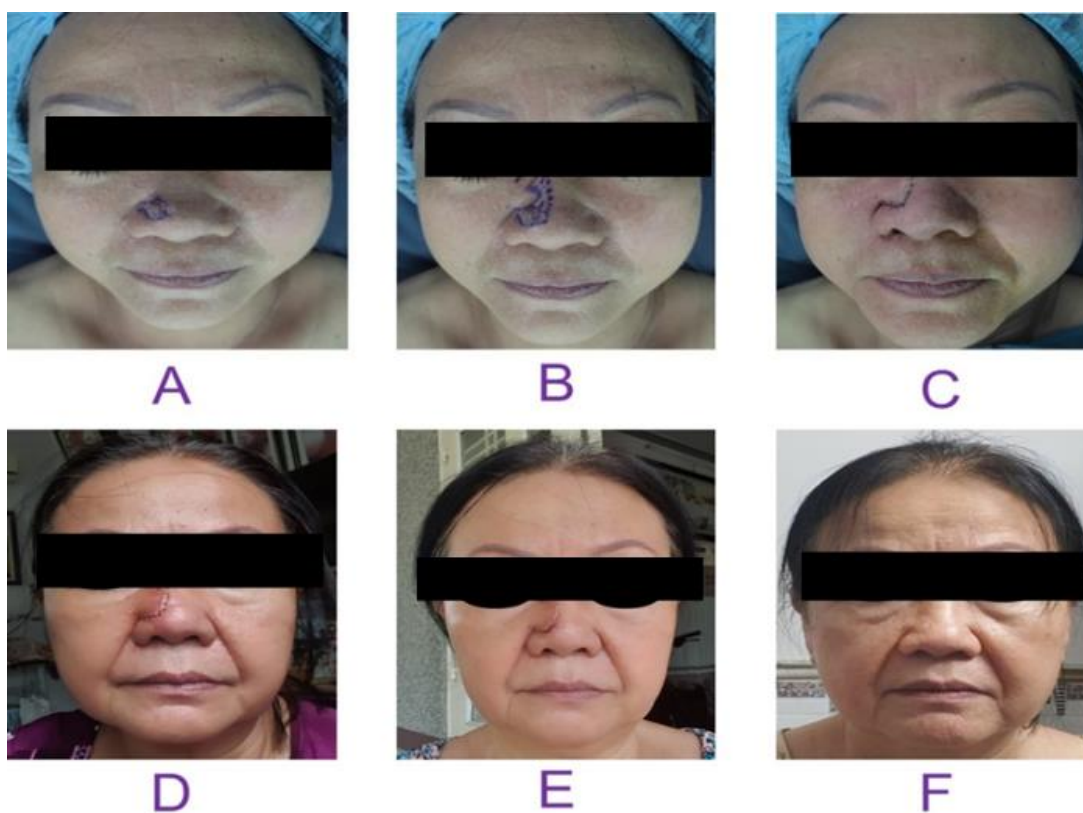
Bảng 2. Đánh giá kết quả sau 1 tháng (n=43)

Tiêu chí đánh giá	Tổng số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN TBD	Tỷ lệ (%)	Số BN TBG	Tỷ lệ (%)
Sức sống của vạt						
Tốt	43	100	37	100	6	100
Chức năng che phủ						
Tốt	43	100	37	100	6	100
Tình trạng liền sẹo						
Tốt	7	16,3	7	18,9	0	0
Trung bình	34	79,1	29	78,4	5	83,1
Xấu	2	4,7	1	2,7	1	16,7

Bảng 3. Đánh giá kết quả sau 6 tháng (n=43)

Tiêu chí đánh giá	Tổng số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN TBD	Tỷ lệ (%)	Số BN TBG	Tỷ lệ (%)
Màu sắc của vạt						
Tương đồng	42	97,7	36	97,3	6	100
Khác biệt	1	2,3	1	2,1		
Xấu	0	0	0	0		
Độ dày của vạt						
Tốt	40	93	35	94,6	5	83,3
Trung bình	2	4,6	1	2,7	1	16,7
Xấu	1	2,3	1	2,7		

Tình trạng sẹo						
Tốt	41	95,3	36	97,3	5	83,3
Trung bình	1	2,3	1	2,7	1	16,7
Xấu	1	2,3	0	0		
Tình trạng thẩm mỹ						
Tốt	8	18,6	8	21,6		
Trung bình	33	76,7	28	75,7	5	83,3
Xấu	2	4,7	1	2,7	1	16,7



Hình 1: Bệnh nhân ung thư da vùng cánh mũi (P) trước và sau phẫu thuật

IV. BÀN LUẬN

Trong 43 trường hợp ung thư da vùng mặt (UTDBMTBĐ 37 ca, UTDBMTBG 6 ca) được nghiên cứu, có 19 bệnh nhân nam chiếm 44,2% và 24 bệnh nhân nữ chiếm 55,8%. Bệnh nhân có tuổi trẻ nhất là 43 tuổi và lớn tuổi nhất là 90 tuổi, tuổi trung bình:

$64,7 \pm 12$ tuổi, tuổi trung bình theo nghiên cứu của Trịnh Hùng Mạnh là $64,92 \pm 0,1$ tuổi [2] hay theo nghiên cứu của Dương Mạnh Chiến là $68 \pm 13,1$ tuổi [1].

Tỷ lệ: Trong nghiên cứu này, UTDBMTBĐ chiếm 86%, còn lại là UTDBMTBG chiếm tỷ lệ 14% tương quan

giữa hai loại này cũng tương tự như các thống kê của các nghiên cứu của Trịnh Hùng Mạnh [2].

Kiểm soát rìa diện cắt: Kiểm soát rìa diện cắt cách mép u chủ yếu từ 5-10mm, chiếm 81,4%.

Giai đoạn bệnh: Khối u ở vùng mặt là một vị trí bệnh nhân và người xung quanh tương đối dễ phát hiện. Việc đánh giá dựa vào giai đoạn u (T), hạch (N) dựa vào đo kích thước u, đánh giá mức độ thâm nhiễm, xâm lấn mô xung quanh qua khám tổn thương và các xét nghiệm cận lâm sàng khác.

Nghiên cứu ghi nhận được 93% các trường hợp bệnh nhân đến khám ở giai đoạn tương đối sớm, khối u thường chưa vượt quá 5cm. Giai đoạn u T1 chiếm đa số với 74,4%, tiếp đến là giai đoạn T2 chiếm 18,6%, giai đoạn T4 là 7%.

Vị trí: Về vị trí của u ở vùng mũi chiếm tỉ lệ cao nhất (51,2%) trong đó có 27/43 ca (62,8%) u có liên quan cánh mũi. Kết quả phù hợp theo Janjua O.S. và cộng sự [6], vùng mũi chiếm tỷ lệ cao nhất (31,5%). Tỷ lệ bệnh nhân đến khám với vị trí u ở vùng mũi cao có thể giải thích: Mũi nằm ở tầng giữa mặt đóng vai trò quan trọng cả về chức năng cũng như thẩm mỹ, mũi là bộ phận không thể thiếu tạo đường nét hài hòa của khuôn mặt. Vì vậy, những tổn khuyết này gây ảnh hưởng nặng nề đến thẩm mỹ, chức năng và tâm lý, việc phục hồi hình thể của mũi góp phần quan trọng vào việc nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân [4]. Đối với ung thư da, kích thước u ít quan trọng hơn độ sâu xâm lấn của u và độ phức tạp của việc tạo hình

cũng như việc u có tái phát hay không sau phẫu thuật phụ thuộc vào độ xâm lấn sâu của u hơn độ lớn của u. Tuy nhiên do hạn chế về kích thước và khả năng di chuyển nên vật tại chỗ thường được chỉ định cho các tổn thương vừa và nhỏ ở vùng mặt, đặc biệt là ở một số tổn khuyết vùng mi mắt, cánh mũi [8].

Kích thước: Trong nghiên cứu này, sang thương có kích thước $\leq 2\text{cm}$ chiếm tỉ lệ 81,4%, từ 2-5cm là 11,6% và $> 5\text{cm}$ là 7%. Do mũi nằm vị trí trung tâm của vùng mặt, việc phát hiện và can thiệp sớm cũng góp phần điều trị bướu ở giai đoạn sớm hơn.

Đánh giá về mặt phục hồi chức năng và thẩm mỹ sau phẫu thuật

Trong quá trình theo dõi mẫu ghi nhận, 1 tháng sau phẫu thuật sẹo có màu nâu thẫm, nổi gồ nhẹ, co kéo tổ chức xung quanh. Sau 3 tháng, sẹo mờ đi, có màu trắng, tổ chức xung quanh dần trở lại bình thường. Sau 6 tháng vật da có màu sắc phù hợp với da vùng xung quanh chiếm tỉ lệ 97,7%, độ dày của vật phù hợp với vùng xung quanh chiếm 90,6%.

V. KẾT LUẬN

Sử dụng vật tại chỗ che phủ khuyết hồng trong ung thư da vùng mặt là phương pháp điều trị hiệu quả. Kết quả tạo hình có sẹo nhỏ, mờ, che dấu được sẹo với tỷ lệ 77,4% và tỷ lệ thẩm mỹ đạt 73,8% sau 6 tháng, đáp ứng được sự kỳ vọng của phẫu thuật viên và người bệnh. Kinh nghiệm của phẫu thuật viên về việc thiết kế vật phù hợp với vị trí và kích thước của khuyết hồng là yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới kết quả phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dương Mạnh Chiến, Đỗ Hùng Anh** (2022), “Đánh giá kết quả tạo hình bằng vật tại chỗ sau cắt bỏ ung thư da tế bào đáy vùng má”. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 155(7), pp. 67-74.
2. **Trịnh Hùng Mạnh** (2016), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị Ung thư biểu mô tế bào vảy, tế bào đáy của da vùng đầu mặt cổ”, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108, Hà Nội.
3. **Đoàn Hữu Nghị** (2001), "Ung thư da", Ung thư học, Nhà xuất bản y học, tr. 223-229.
4. **Ngô Thế Mạnh, Vũ Ngọc Lâm, Lê Đức Tuấn** (2022), “Đánh giá đặc điểm lâm sàng tổn khuyết phần mềm vùng mũi được điều trị phẫu thuật bằng các vật da vùng trán”, Tạp chí Y học Việt Nam, 511(2).
5. **Bùi Xuân Trường** (2011), “Nghiên cứu phẫu thuật cắt rộng - tạo hình điều trị ung thư da vùng mặt”, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
6. **Janjua, O.S., Qureshi S.M.**, (2012), "Research Article: Basal cell carcinoma of the Head and Neck region: An analysis of 171 cases", Hindawi publishing Corporation Journal of skin cancer, doi: 10.1155/2012/943472.
7. **NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology)** (2023), "Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers", <http://www.nccn.org>.
8. **Cass ND, Terella AM** (2019), “Reconstruction of the Cheek”, Facial Plast Surg Clin N Am, 27(1), pp. 55-66.

PHỔI – LỒNG NGỰC

VAI TRÒ CỦA NỘI SOI PHẾ QUẢN SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN U TRUNG THẤT

Vũ Khắc Đại¹, Nguyễn Lê Nhật Minh¹, Đặng Văn Khiêm²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nội soi phế quản siêu âm sinh thiết hút xuyên thành phế quản (EBUS-TBNA) là một phương mới hiện đại có giá trị trong chẩn đoán các tổn thương u trung thất tiếp giáp khí phế quản. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá kết quả chẩn đoán của nội soi phế quản siêu âm trong chẩn đoán u trung thất.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu kết hợp hồi cứu trên 81 bệnh nhân đã được nội soi phế quản siêu âm trong thời gian từ 6/2021-6/2022. Kết quả chẩn đoán xác định cuối cùng dựa trên kết quả của EBUS-TBNA, nội soi lồng ngực, phẫu thuật phổi, theo dõi lâm sàng.

Kết quả: chúng tôi nghiên cứu trên 81 bệnh nhân, trong đó nam: 52/81 (64,2%), nữ 29/81 (35,8%). Độ tuổi trung bình $55,20 \pm 14,47$ tuổi. Kết quả chẩn đoán cuối cùng có 35 trường hợp ung thư, 46 trường hợp lành tính. EBUS-TBNA chẩn đoán được 70 trường hợp trong tổng số 81 bệnh nhân: ung thư 31, viêm lao 25, viêm không đặc hiệu 10, bướu giáp 1, sarcoidosis 2, bình

thường 1. Độ chính xác chẩn đoán của EBUS-TBNA chung là 86,4%, đối với tổn thương lành tính là 84,8%, với tổn thương ác tính là 88,6%. Không có trường hợp nào xảy ra biến chứng nặng.

Kết luận: EBUS-TBNA có giá trị cao trong chẩn đoán các tổn thương u trung thất tiếp giáp với khí phế quản trung tâm.

Từ khóa: Nội soi phế quản siêu âm (EBUS), u trung thất

SUMMARY

THE ROLE OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND IN DIAGNOSING MEDIASTINAL LESIONS

Objective: Endobronchial ultrasound – guided tranbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is a new method for the diagnosis of mediastinal lesions located adjacent to the central airway. The purpose of this study was to evaluate the result of EBUS-TBNA for the diagnosis of mediastinal lesions.

Methods: We descriptively studied the results of patients who underwent EBUS-TBNA between 6/2021 to 6/2022. Final diagnosis were determined by EBUS-TBNA, surgery and (or) clinical follow-up.

Results: A total of 81 patients, of whom 52 (64,2%) were male and 29 (35,8%) were female. The mean age was $55,20 \pm 14,47$ years. The final diagnoses were 35 malignant mediastinal and 46 benign mediastinal. The EBUS-TBNA was diagnostic in 70 of 81 patients: malignant 31,

¹Khoa Nội soi Chẩn đoán và Can thiệp, Bệnh viện Phổi Trung ương

²Khoa Ung Bướu, Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: TS.BS Vũ Khắc Đại

SĐT: 0983305481

Email: vudai.spq.bvptw@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/15/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/1/2023

Ngày duyệt bài: 8/10/2023

tuberculosis 25, nonspecific inflammatory 10, mediastinal goiter 1, sarcoidosis 2, normal 1. The diagnostic accuracy of EBUS-TBNA was 86,4%, 84,8% for benign lesions and 88,6% for malignant lesions. There were no complications.

Conclusions: The diagnostic value of EBUS-TBNA is high for mediastinal lesions located adjacent to the central airway.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trung thất là một khoang hẹp trong lồng ngực nhưng có rất nhiều cơ quan quan trọng của hệ hô hấp, tuần hoàn, thần kinh, tiêu hóa, bạch huyết, nội tiết...chính vì vậy các triệu chứng lâm sàng của u trung thất rất đa dạng nhưng lại không đặc hiệu. Như tất cả các bệnh lý u ở các nơi khác trong cơ thể, việc chẩn đoán xác định bản chất u trung thất có vai trò quan trọng trong điều trị cũng như theo dõi bệnh.

Trong những năm qua, nội soi trung thất được coi là một cách tiếp cận chuẩn để sinh thiết chẩn đoán các tổn thương trung thất, tuy nhiên đây là một phương pháp xâm lấn và yêu cầu gây mê toàn thân, kèm theo có nhiều nguy cơ biến chứng nặng xảy ra. Ngày nay, với sự ra đời của hệ thống máy nội soi phế quản siêu âm cho phép xác định chính xác các tổn thương trung thất tiếp giáp với thành khí phế quản và lấy mẫu chính xác các tổn thương trung thất cho hiệu quả chẩn đoán cao và an toàn mà xâm lấn tối thiểu.

Nội soi phế quản siêu âm chọc hút xuyên thành phế quản (EBUS-TBNA) là một phương pháp xâm lấn tối thiểu trong chẩn đoán và đánh giá giai đoạn ung thư phổi, chẩn đoán các nguyên nhân u trung thất tiếp giáp đường thở chính. Kết quả EBUS-TBNA tương đương với nội soi trung thất trong nhiều khía cạnh và vượt trội so với chọc hút xuyên thành phế quản thông thường

(TBNA). EBUS cho phép quan sát và lấy mẫu bệnh phẩm các cấu trúc hạch nhóm 2,4,7,10 và 11. Độ nhạy của EBUS-TBNA trong chẩn đoán ung thư phổi di căn hạch trung thất 90,8% và độ đặc hiệu và giá trị dự đoán dương tính là 100% [2]. Trong các trường hợp u phổi ở trung tâm tiếp giáp khí phế quản, không thể sinh thiết dưới hướng dẫn CT được và các trường hợp lao hạch trung thất, sarcoidosis, EBUS-TBNA có thể hỗ trợ chẩn đoán. Trong phân tích meta gần đây, độ chính xác chẩn đoán của EBUS-TBNA trong chẩn đoán sarcoidosis là 54-93% [1]. Trong lao hạch trung thất, EBUS cho thấy độ nhạy chẩn đoán là 85% [7].

Tại Việt Nam, báo cáo về kết quả nội soi phế quản siêu âm còn ít, và với số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn hạn chế. Vì vậy chúng tôi tiến hành “**Nghiên cứu vai trò của nội soi phế quản siêu âm trong chẩn đoán u trung thất**” với mục tiêu: “Đánh giá kết quả chẩn đoán của nội soi phế quản siêu âm trong chẩn đoán u trung thất”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân có tổn thương u trung thất tiếp giáp với thành khí phế quản xác định trên hình ảnh CT ngực, điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu kết hợp hồi cứu trên 81 bệnh nhân được nội soi phế quản siêu âm từ tháng 6 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022.

Sau khi các bệnh nhân đã được khám và làm xét nghiệm sàng lọc lâm sàng chẩn đoán xác định có tổn thương bất thường trong trung thất tiếp giáp thành khí phế quản, chưa phân loại mô học khối u. Bệnh nhân được tiến hành nội soi phế quản siêu âm sinh thiết

hút xuyên thành phế quản các tổn thương bằng máy BF-UC180F, Olympus. Bệnh phẩm sinh thiết sẽ được gửi làm xét nghiệm giải phẫu bệnh và vi sinh. Nếu EBUS-TBNA không chẩn đoán được, bệnh nhân sẽ được làm thêm có phương pháp khác: nội soi lồng ngực sinh thiết, phẫu thuật phổi, tùy theo từng trường hợp. Kết quả EBUS-TBNA sẽ được phân làm 2 nhóm: nhóm tổn thương ác tính và nhóm tổn thương lành tính. Kết quả chẩn đoán xác định cuối cùng dựa trên kết quả của EBUS-TBNA, nội soi lồng ngực, phẫu thuật phổi và kết quả theo dõi sau 6 tháng.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được tập hợp và xử lý trên chương trình phần mềm thống kê y học SPSS 16.0. Số liệu được biểu diễn bằng tỷ lệ %, số trung bình và độ lệch chuẩn. Ngưỡng thống kê được chọn với độ tin cậy 95%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của u trung thất

- Giới: Số bệnh nhân nam là 52 chiếm tỷ lệ 64,2%, số bệnh nhân nữ là 29 chiếm tỷ lệ 35,8%.

- Tuổi: Tuổi trung bình $55,20 \pm 14,47$ tuổi, thấp nhất là 16 tuổi, cao nhất là 77 tuổi.

- Đặc điểm lâm sàng:

Bảng 3.1. Các triệu chứng lâm sàng với các nhóm nguyên nhân u trung thất

Triệu chứng	Ung thư	Viêm lao	Viêm mạn tính	Khác	p
Ho khan	30(42,9%)	26(37,1%)	8(11,4%)	6(8,6%)	0,75
Ho đờm	20(55,6%)	10(27,8%)	2(5,6%)	4(11,1%)	0,15
Ho ra máu	6(75%)	2(25%)	0(0%)	0(0%)	0,24
Đau ngực	28(50,9%)	16(29,1%)	5(9,1%)	6(10,9%)	0,15
Khó thở	14(66,7%)	2(9,5%)	2(9,5%)	3(14,3%)	0,02
Nuốt nghẹn	3(75%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0,57
Khàn tiếng	9(81,8%)	2(18,2%)	0(0%)	0(0%)	0,04
Mệt	5(62,5%)	3(37,5%)	0(0%)	0(0%)	0,45
Chán ăn	3(33,4%)	4(44,4%)	1(11,1%)	1(11,1%)	0,34
Sốt	5(27,8%)	9(50%)	3(16,7%)	1(5,6%)	0,30
Sút cân	11(68,8%)	2(12,5%)	1(6,3%)	2(12,5%)	0,08
Ran ẩm, nổ	5(62,5%)	2(25%)	0(0%)	1(12,5%)	0,55
Ran rít	2(50%)	0(0%)	0(0%)	2(50%)	0,03

Nhận xét: Hầu hết các triệu chứng cơ năng gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư: ho khan chiếm 42,9%, ho đờm chiếm 55,6%, ho ra máu chiếm 75%, đau ngực chiếm 50,9%, khó thở chiếm 66,7%, nuốt nghẹn chiếm 75%, khàn tiếng chiếm 81,8%, mệt mỏi

chiếm 62,5%, sút cân chiếm 68,8%, ran ẩm, nổ chiếm 62,5%, ran rít chiếm 50%. Sự khác biệt triệu chứng khó thở, khàn tiếng, ran rít giữa các nhóm nguyên nhân có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Đặc điểm CT Scanner ngực

Bảng 3.2. Đặc điểm tổn thương CT Scanner ngực với các nhóm nguyên nhân u trung thất

CT Scanner ngực	Ung thư	Viêm lao	Viêm mạn tính	Khác	P
Vị trí					
Trung thất trên	4(57,1%)	2(28,6%)	0(0%)	1(14,3%)	0,69
Trung thất trước	2(66,7%)	0(0%)	0(0%)	1(33,3%)	0,31
Trung thất giữa	32(42,1%)	29(38,2%)	9(11,8%)	6(7,9%)	0,05
Trung thất sau	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0,02
Tính chất tổn thương trung thất					
Bờ tròn	10(18,9%)	28(52,8%)	9(17%)	6(11,3%)	0,000
Bờ nhẵn	9(17%)	28(52,8%)	8(15,1%)	8(15,1%)	0,000
Bờ không nhẵn	25(96,2%)	1(3,8%)	0(0%)	0(0%)	0,000
Có mủ	28(82,4%)	2(5,9%)	1(2,9%)	3(8,8%)	0,000
Có vôi hóa	1(50%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0,90
Tổn thương phổi kèm theo					
Tổn thương nốt	17(48,6%)	11(31,4%)	5(14,3%)	2(5,7%)	0,46
Tổn thương khối	6(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0,03
TDMP	4(57,1%)	3(42,9%)	0(0%)	0(0%)	0,55
Kính mờ	3(27,3%)	4(36,4%)	2(18,2%)	2(18,2%)	0,53
Đông đặc	3(60%)	1(20%)	0(0%)	1(20%)	0,60

Vị trí tổn thương: Trung thất trên gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 4 (57,1%). Trung thất trước gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư 2 (66,7%). Trung thất giữa gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư: 32 (42,1%), viêm lao: 29 (38,2%). Trung thất sau có 1 trường hợp là u xơ thần kinh.

Tính chất tổn thương: Bờ tròn gặp nhiều nhất ở nhóm viêm lao chiếm 28 (52,8%), ung thư: 10 (18,9%). Bờ nhẵn gặp nhiều nhất ở nhóm viêm lao chiếm 28 (52,8%). Bờ không nhẵn gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 25 (96,2%). Bờ có mủ gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 28 (82,4%).

3.2. Kết quả nội soi siêu âm

Bảng 3.3. Vị trí hạch trung thất

Vị trí nhóm hạch	n	Tỷ lệ
Hạch nhóm 2R	18	22,2
Hạch nhóm 2L	4	4,9
Hạch nhóm 3P	1	1,2
Hạch nhóm 4R	46	56,8
Hạch nhóm 4L	31	38,3
Hạch nhóm 7	60	74,1
Hạch nhóm 10R	15	18,5
Hạch nhóm 10L	12	14,8
Hạch nhóm 11R	18	22,2
Hạch nhóm 11L	9	11,1

Nhận xét: Vị trí nhóm hạch trung thất hay gặp nhất là nhóm 7 chiếm 74,1%, nhóm 4R chiếm 56,8%, nhóm 4L chiếm 38,3%.

- Kích thước u trung thất: kích thước nhỏ nhất trên nội soi siêu âm là 10mm, lớn nhất là 60mm, kích thước trung bình $31,10 \pm 10,58$ mm.

Bảng 3.4. Kết quả chẩn đoán của EBUS-TBNA

Nguyên nhân u trung thất	Kết quả chẩn đoán nội soi siêu âm	Kết quả chẩn đoán cuối cùng
Ung thư	31	35
Viêm lao	25	29
Viêm mạn tính	15	9
Viêm hoại tử	2	1
Sarcoidosis	2	4
Bướu giáp	1	1
Schwannoma	1	0
Bình thường	4	1
U xơ thần kinh	0	1
Tổng	81	81

Nhận xét: Trong 81 trường hợp u trung thất thì nội soi siêu âm chẩn đoán được 70 trường hợp bao gồm ung thư 31/81(38,3%), viêm lao 25/81 (30,9%), viêm mạn tính 9/81 (11,1%), nguyên nhân lành tính khác 5/81 (6,2%), không chẩn đoán được nguyên nhân 11/81 (13,5%). Giá trị chẩn đoán chung của nội soi siêu âm là 86,4%, đối với tổn thương lành tính là 84,8%, với tổn thương ác tính là 88,6%.

- Biểu chứng: Có 9 trường hợp xuất hiện sốt sau nội soi chiếm 11,1%, 2 trường hợp chảy máu nhẹ trong khi sinh thiết chiếm 2,5%. Không có biến chứng nặng và tử vong.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u trung thất

Trong 81 bệnh nhân, có 52 bệnh nhân

nam chiếm tỷ lệ 64,2%, 29 bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 35,8%. Tuổi trung bình $55,20 \pm 14,47$ tuổi, thấp nhất là 16 tuổi, cao nhất là 77 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của Yasufuku K và cộng sự năm 2011, tỷ lệ nam giới gặp nhiều hơn nữ (76/64), tuổi trung bình là 56,7 tuổi, thấp nhất là 13 tuổi và cao nhất là 81 tuổi [8].

Đặc điểm lâm sàng: Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Hầu hết các triệu chứng lâm sàng gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư: ho khan chiếm 42,9%, ho đờm chiếm 55,6%, ho ra máu chiếm 75%, đau ngực chiếm 50,9%, khó thở chiếm 66,7%, nuốt nghẹn chiếm 75%, khàn tiếng chiếm 81,8%, mệt mỏi chiếm 62,5%, sút cân chiếm 68,8%, ran ẩm, nổ chiếm 62,5%, ran rít chiếm 50%. Nhóm viêm lao: sốt 50%, chán ăn 44,4%, mệt 37,5%, ho khan 37,1%, ho đờm 27,8%,

ho ra máu 25%, đau ngực 29,1%, ran ẩm, nô 25%. Nhóm viêm mạn tính: sốt 16,7%, chán ăn 11,1%, ho khan 11,4%. Sự khác biệt triệu chứng khó thở, khàn tiếng, ran rít giữa các nhóm nguyên nhân có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo Evison và cộng sự (2014), cho thấy nhóm viêm lao: ho chiếm 83%, sốt, sút cân chiếm 56%, đau ngực chiếm 11%, nhóm carcinoma: ho chiếm 43%, sút cân 86%, khó thở 71%, nhóm lymphoma: ho chiếm 47%, sút cân 83%, sốt 50% [3].

Đặc điểm CT Scanner ngực:

Vị trí tổn thương: Trung thất trên gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 4(57,1%), nhóm viêm lao: 28,6%. Trung thất trước gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư 2(66,7%). Trung thất giữa gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư: 32(42,1%), viêm lao: 29(38,2%), viêm mạn tính: 11,8%. Trung thất sau có 1 trường hợp là u xơ thần kinh. Sự khác biệt về vị trí trung thất trên, trung thất giữa, trung thất trước giữa các nhóm nguyên nhân là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sự khác biệt về vị trí trung thất sau giữa các nhóm nguyên nhân có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các nguyên nhân của u trung thất là các bệnh lý của hệ thống hạch trung thất, do đó tổn thương xuất hiện ở cả 3 khoang trung thất, nhưng hầu hết ở trung thất giữa. Trong nhóm ung thư, hầu hết là ung thư phổi di căn hạch trung thất, do đó tổn thương ở hầu hết vị trí trung thất giữa, có 2 trường hợp ở trung thất trước là u tuyến ức.

Tính chất tổn thương: Bờ tròn gặp nhiều nhất ở nhóm viêm lao chiếm 28(52,8%), ung

thư: 10(18,9%), viêm mạn tính: 17%, khác: 11,3%. Bờ nhẵn gặp nhiều nhất ở nhóm viêm lao chiếm 28(52,8%), ung thư: 17%, viêm mạn tính: 15,1%. Bờ không nhẵn gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 25(96,2%), viêm lao: 3,8%. Bờ có mủi gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 28(82,4%), viêm lao: 5,9%, viêm mạn tính: 2,9%, khác: 8,8%. Sự khác biệt về đặc điểm tổn thương: bờ nhẵn, bờ tròn, bờ không nhẵn, có mủi giữa các nhóm nguyên nhân là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu cho thấy đặc điểm bờ không nhẵn, có mủi là đặc điểm rất có giá trị trong chẩn đoán nguyên nhân ung thư.

Tổn thương phổi kèm theo: Tổn thương nốt gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 17(48,6%). Tổn thương khối gặp chỉ gặp ở nhóm ung thư chiếm 6(100%). Trần dịch màng phổi gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 4(57,1%). Kính mờ gặp nhiều nhất ở nhóm viêm lao chiếm 4(36,4%). Đông đặc gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư chiếm 3(60%). Sự khác biệt về tổn thương khối giữa các nhóm nguyên nhân là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4.2. Kết quả nội soi EBUS-TBNA

- Vị trí nhóm hạch trung thất: Vị trí nhóm hạch trung thất hay gặp nhất là nhóm 7 chiếm 74,1%, nhóm 4R chiếm 56,8%, nhóm 4L chiếm 38,3%, nhóm 2R: 22,2%, nhóm 11R: 22,2%, nhóm 10R: 18,5%, nhóm 10L: 14,8%, nhóm 11L: 11,1%. Kích thước u trung thất nhỏ nhất trên nội soi siêu âm là 10mm, lớn nhất là 60mm, kích thước trung bình $31,10 \pm 10,58$ mm. Kết quả nghiên cứu

của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu Korkmaz C và cộng sự (2021), nhóm hạch 7 chiếm tỷ lệ nhiều nhất: 372/545(68,3%), nhóm 4R: 265/545(48,6%) [4]

- Kết quả chẩn đoán của EBUS-TBNA: Trong nghiên cứu của chúng tôi có tổng cộng 81 bệnh nhân u trung thất. Qua nội soi siêu âm EBUS-TBNA lấy bệnh phẩm làm các xét nghiệm tế bào, mô bệnh học và các xét nghiệm vi sinh: nuôi cấy bactec, LPA, Xpert để chẩn đoán. Kết quả chẩn đoán được 32 trường hợp ung thư, 25 trường hợp viêm lao, 15 trường hợp viêm mạn tính, 2 trường hợp viêm hoại tử, 2 trường hợp sarcoidosis, 1 trường hợp bướu giáp, 1 trường hợp Schwannoma và 4 trường hợp bình thường. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp u trung thất không phù hợp giữa lâm sàng, CT Scanner ngực với kết quả EBUS-TBNA sẽ được phẫu thuật nội soi lồng ngực chẩn đoán xác định lại và kết hợp phẫu thuật cắt bỏ khối u. Cụ thể: Trong 15 trường hợp viêm mạn tính, có 6 trường hợp được phẫu thuật nội soi lồng ngực chẩn đoán được 2 trường hợp ung thư, 3 viêm lao, 1 sarcoidosis. Trong 2 trường hợp viêm hoại tử, có 1 trường hợp được PTNS lồng ngực chẩn đoán ung thư. Trong 4 trường hợp bình thường, có 3 trường hợp được PTNS lồng ngực chẩn đoán được 1 trường hợp ung thư, 1 sarcoidosis, 1 u xơ thần kinh. Trường hợp chẩn đoán Schwannoma được PTNS lồng ngực chẩn đoán là viêm lao. Tất cả các trường hợp viêm mạn tính còn lại, 1 trường hợp kết quả mô bệnh bình thường và 1

trường hợp viêm hoại tử đều được theo dõi tiếp trong 6 tháng, được khám và chụp CT Scanner ngực kiểm tra, kết quả chẩn đoán không thay đổi.

Như vậy: Trong 81 trường hợp u trung thất thì nội soi siêu âm chẩn đoán được 70 trường hợp bao gồm ung thư 31/81(38,3%), viêm lao 25/81 (30,9%), viêm mạn tính 9/81 (11,1%), nguyên nhân lành tính khác 5/81 (6,2%), không chẩn đoán được nguyên nhân 11/81 (13,5%). Giá trị chẩn đoán chung của nội soi siêu âm là 86,4%. Giá trị chẩn đoán đối với ung thư là 88,6%, đối với tổn thương lành tính là 84,8%.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả: Ortakoylu và CS (2015) trên 159 bệnh nhân, cho thấy độ chính xác chẩn đoán của EBUS-TBNA chung là 84%, đối với tổn thương lành tính là 83% và ác tính là 77% [6]. Murthi M và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 143 trường hợp, kết quả cũng cho thấy độ chính xác chẩn đoán chung là 81,2% [5].

- Biến chứng: Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 81 bệnh nhân có 9 trường hợp xuất hiện sốt sau soi chiếm 11,1%, sốt nhẹ và đáp ứng với thuốc hạ sốt paracetamol 500mg; 2 trường hợp chảy máu nhẹ trong khi sinh thiết hút, lượng chảy máu ít <5ml, chiếm 2,5%, không có trường hợp biến chứng nặng, nguy hiểm tới tính mạng.

V. KẾT LUẬN

EBUS-TBNA có giá trị cao trong chẩn đoán các tổn thương trung thất tiếp giáp với khí phế quản trung tâm. Độ chính xác chẩn

đoán của EBUS TBNA chung là 86,4%, đối với tổn thương lành tính là 84,8%, với tổn thương ác tính là 88,6%. Không có trường hợp nào xảy ra biến chứng nặng, nguy hiểm tới tính mạng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D.** Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2012;106(6):883-92.
2. **Bailey N, Krisnadi Z, Kaur R, Mulrennan S, Phillips M, Slavova-Azmanova N.** A pragmatic application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a single institution experience. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):155.
3. **Evison M, Crosbie PA, Morris J, et al.** (2014). A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA. *BMJ Open Respir Res*, 1(1), e000040.
4. **Korkmaz C, Demirbas S, Vatansev H** (2021). The value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, and ultrasonography imaging techniques in the diagnosis of mediastinal and/or hilar malignant, anthracotic, and other benign lymph nodes. *Medicine (Baltimore)*, 100(7), e24728.
5. **Murthi, M., Donna, E., Arias, S., Villamizar, N. R., Nguyen, D. M., Holt, G. E., & Mirsaeidi, M. S.** (2020). Diagnostic Accuracy of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) in Real Life. *Frontiers in medicine*, 7, 118.
6. **Ortakoylu MG, Iliaz S, Bahadir A, et al.** (2015). Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in various lung diseases. *J Bras Pneumol*, 41(5), 410-414.
7. **Sun J, Teng J, Yang H, Li Z, Zhang J, Zhao H, et al.** Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(6):2021-7.
8. **Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Yoshino I, Keshavjee S.** Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):831-836.

ĐẶC ĐIỂM BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN MỘT SỐ GEN GÂY UNG THƯ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI

Nguyễn Ngọc Quang¹, Vương Diệu Linh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Biến đổi các gen gây ung thư đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị ung thư. Nghiên cứu này thực hiện nhằm đánh giá tình trạng đột biến một số gen gây ung thư phổi như: EGFR, ALK, ROS1, RET và MET; phân tích sự liên quan của những biến đổi gen với một đặc điểm của bệnh nhân.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu được thực hiện trên 179 mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô tuyến của phổi. Đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET được phân tích bằng kỹ thuật Realtime PCR.

Kết quả: Trong nghiên cứu, tỷ lệ đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET lần lượt là 40.8; 10.1; 4.5; 2.8 và 2.2%. Biến đổi EGFR, ALK, ROS1 và RET có xu hướng cao hơn ở nữ giới; Sắp xếp lại ALK, ROS và RET phổ biến hơn ở những bệnh nhân trẻ tuổi. Tuy nhiên, đột biến MET thường gặp ở bệnh nhân nam và lớn tuổi. Các bệnh nhân giai đoạn III -IV có xu hướng tích lũy nhiều bất thường về ALK, RET và MET.

Kết luận: Đột biến các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET xảy ra với tần suất khác nhau ở bệnh nhân ung thư phổi dạng biểu mô

tuyến. Có sự khác biệt giữa tỉ lệ biến đổi các gen này ở những nhóm bệnh nhân khác nhau về giới tính, độ tuổi, vị trí khối u và giai đoạn bệnh.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến phổi, đột biến gen EGFR/ALK/ROS1/RET/MET

SUMMARY

ONCOGENIC DRIVER MUTATIONS IN VIETNAMESE PATIENTS WITH LUNG ADENOCARCINOMA

Backgrounds: Mutation profiles of oncogenes play essential roles in cancer therapy, but data on the prevalence of lung cancer oncogenic driver mutations in Vietnamese patients are limited. This study aims to evaluate the mutation status of EGFR, ALK, ROS1, RET and MET and analyze the association of gene mutations with clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma.

Methods: A total of 179 tumors were collected from incident lung adenocarcinoma patients diagnosed at the National Cancer Hospital from 2021 to 2022. Analysis alteration of EGFR, ALK, ROS1, RET and MET were performed by Realtime PCR.

Results: Of the 179 lung adenocarcinoma tissues, EGFR, ALK, ROS1, RET and MET mutation frequencies were 40.8; 10.1; 4.5; 2.8 and 2.2 percent, respectively. EGFR, ALK, ROS1 and RET alterations tended to be higher in females. Moreover, rearrangements of ALK, ROS and RET were more prevalent in younger lung adenocarcinoma, but skipping at exon 14 MET was more frequent in male and older

¹Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Quang

SĐT: 0971818588

Email: quangk8s@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/15/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/1/2023

Ngày duyệt bài: 8/10/2023

patients. Stages III and IV seem to accumulate more ALK, RET and MET abnormalities.

Conclusions: These findings identified the variation of frequencies of Vietnamese lung adenocarcinoma with different clinicopathological characteristics and established the pioneer data for oncogenic diver mutation of lung cancer in Vietnam.

Keywords: lung adenocarcinoma, EGFR/ALK/ROS1/RET/MET mutation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ung thư phổ biến nhất, có nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Theo thống kê của Globocan năm 2020, trên thế giới có 2.2 triệu ca mắc mới và 1.8 triệu người tử vong do ung thư phổi. Tại Việt Nam, năm 2020 ghi nhận 26 262 trường hợp mắc mới và 23 797 ca tử vong do ung thư phổi[1]. Phần lớn bệnh nhân UTP được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển với tiên lượng xấu. Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) (chiếm 85% trường hợp mắc ung thư). Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma - UTBMT) là phân típ chiếm tỷ lệ cao nhất với nhiều đặc điểm phân tử khác biệt so với các phân típ UTPKTBN khác[2]. Hiện nay, đánh giá biến đổi trên EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) và ALK(Anaplastic Lymphoma Kinase) đã và đang trở thành thường quy cho điều trị đích các bệnh nhân UTPKTBN, giúp cải thiện trong mPFS, khả năng dung nạp và mOS qua hóa trị[2, 3]. Các trường hợp có hiện tượng tái sắp xếp gen ROS1 (c-ROS oncogene 1) cũng được chỉ định sử dụng thuốc nhắm đích TKI như Crizotinib [4]. Ngoài ra, bệnh nhân mang đột biến RET (Rearranged during transfection) có thể được

điều trị với chất ức chế RET (RET inhibitors) như Cabozantinib, Vandetanib and Lenvatinib[5-7]. Dựa trên các kết quả lâm sàng, xóa đoạn exon 14 của gen gây ung thư MET (Mesenchymal-epithelial transition factor) được khuyến cáo phân tích trên bệnh nhân UTPKTBN [8]. Mặc dù, trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá tần suất các biến đổi di truyền ở bệnh nhân UTPKTBN, nhưng dữ liệu về đột biến gen liên quan đến ung thư trên quần thể người Việt Nam còn hạn chế, chưa có hệ thống. Các nghiên cứu trước đây trên bệnh nhân Việt Nam chủ yếu tập trung vào đột biến EGFR và tái sắp xếp ALK, thiếu các nghiên cứu toàn diện về biến đổi gen sinh ung thư trong UTBMT của phổi. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích: (1) Phân tích tần suất đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET trong bệnh nhân UTBMT của phổi; (2) Đánh giá mối tương quan của những thay đổi phân tử này với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân UTBMT của phổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 179 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMT của phổi tại Bệnh viện K, trong giai đoạn từ năm 2021 đến năm 2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân UTBMT của phổi có tiến hành phẫu thuật hoặc sinh thiết để thu được bệnh phẩm đủ lớn cho các xét nghiệm sinh học phân tử. Bệnh nhân còn đủ khối nén và tiêu bản H&E. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu bao

gồm: độ tuổi, giới tính, vị trí khối u và giai đoạn bệnh. Loại trừ những bệnh nhân không thu được đủ bệnh phẩm hoặc đã trải qua các điều trị trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tách chiết DNA và RNA tổng số

DNA và RNA tổng số được tách chiết từ mẫu đút FFPE sử dụng bộ kit QIAamp DNA FFPE và QIAamp RNA FFPE (Qiagen, Valencia, CA, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ DNA và RNA được xác định bằng máy quang phổ Bio μ Lite Drop spectrophotometer (BioDrop, Cambridge, England).

Phân tích các biến đổi di truyền

Đột biến EGFR được phân tích sử dụng bộ kit Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen, Valencia, CA, USA) xác định 29 đột biến trên 4 exon 18-21.

Bộ kit EasyPGX® ready ALK, ROS1, RET, MET (Diatech Pharmacogenetics, Via Ignazio Silone, Jesi, Italy) được sử dụng để phát hiện đồng thời các biến đổi trên 4 gen ALK, ROS1, RET và MET bằng kỹ thuật Revered Transcription Realtime PCR với khuôn là các phân tử RNA thu từ các mẫu FFPE.

Xử lý số liệu

Phần mềm SPSS 20.0 phân tích tần suất đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET trên mẫu UTPKTBN; đồng thời đánh giá tương quan giữa những thay đổi di truyền này với một số đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu thông qua kiểm định Chi-square và Fisher's.

Vấn đề y đức

Nghiên cứu được thực hiện tuân theo các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y học

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân UTBMT của phổi được thu thập cho nghiên cứu được chia làm các nhóm đặc điểm dựa trên độ tuổi, giới tính, vị trí u và giai đoạn bệnh (Bảng 1). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 60 tuổi (từ 28 đến 85 tuổi). Trong số 179 bệnh nhân, nam giới và nữ giới lần lượt là 120 và 67 bệnh nhân. Theo đặc điểm vị trí khối u, 136 trường hợp là mẫu u nguyên phát, 43 trường hợp di căn ở các vị trí khác nhau bao gồm não, gan, hạch Lympho. Phần lớn các mẫu nghiên cứu thuộc giai đoạn tiến triển (64 bệnh nhân giai đoạn III và 86 bệnh nhân giai đoạn IV), chỉ có 29 trường hợp ở giai đoạn sớm.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n=179)	%
Tuổi	≤ 60	80	44.7
	> 60	99	53.3
Giới tính	Nam	120	67.0
	Nữ	67	33.0
Vị trí u	Nguyên phát	136	76.0
	Di căn	43	24.0
Giai đoạn	I-II	29	16.2
	III	64	35.8
	IV	86	48.0

3.2. Tần suất đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET, MET và mối tương quan của những thay đổi này với một số đặc điểm của bệnh nhân UTBMT của phổi

Kết quả phân tích đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET và mối tương quan giữa các thay đổi này với đặc điểm của 179 bệnh nhân UTBMT của phổi được trình bày ở bảng 2. Kết quả cho thấy 73/179 bệnh nhân

(40.8%) mang đột biến EGFR. Đột biến EGFR ở nhóm bệnh nhân nữ giới trội hơn so với nam giới (54.2% so với 34.2%). Hơn nữa, đột biến EGFR cao hơn ở các khối u nguyên phát so với các trường hợp di căn (44.9% so với 27.9%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa đột biến EGFR với độ tuổi của bệnh nhân UTBMT của phổi ($p > 0.05$).

Bảng 2: Mối liên quan giữa các thay đổi di truyền và đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm		Đột biến EGFR		Đột biến ALK		Đột biến ROS1		Đột biến RET		Đột biến MET	
		N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
	179	73 (40.8)		18 (10.1)		8 (4.5)		5 (2.8)		4 (2.2)	
Tuổi			0.267		0.328		0.470		1.000		0.629
≤ 60	80	29 (36.2)		10 (12.5)		3 (6.2)		2 (2.5)		1 (1.2)	
> 60	99	44 (44.4)		8 (8.1)		5 (3.0)		3 (3.0)		3 (3.0)	
Giới tính			0.010		0.972		0.117		1.000		1.000
Nam	120	41 (34.2)		12 (10.0)		3 (2.5)		4 (3.3)		3 (2.5)	
Nữ	67	32 (54.2)		6 (10.2)		5 (8.5)		1 (1.7)		1 (1.7)	
Vị trí u			0.049		0.032		0.096		1.000		0.244
Nguyên phát	136	61 (44.9)		10 (7.4)		4 (2.9)		4 (2.9)		2 (1.5)	
Di căn	43	12 (27.9)		8 (18.6)		4 (9.3)		1 (2.3)		2 (3.7)	
Giai đoạn			0.151		0.049		0.959		0.630		
I-II	29	16 (55.2)		0 (0)		1 (3.4)		0 (0)		0 (0)	0.394
III	64	27 (42.2)		5 (7.8)		3 (4.7)		2 (3.1)		1 (1.6)	
IV	86	30 (34.9)		13 (15.1)		4 (4.7)		3 (3.5)		3 (3.5)	

Tỷ lệ các biến đổi gen ALK, ROS1, RET và MET lần lượt là 10.1% (18/179), 4.5% (8/179), 2.8% (5/179) và 2.2% (4/179). Tái sắp xếp gen ALK không thể hiện mối liên quan đáng kể với các đặc điểm về độ tuổi, giới tính, nhưng phổ biến hơn ở những trường hợp khối u di căn (18.6% so với 7.4%, $p = 0.032$) và giai đoạn IV (15.1% so

với 7.8% và 0%, $p = 0.049$). Các bất thường trên ROS1, RET và MET hiếm xảy ra ở UTBMT của phổi. Không có mối liên hệ đáng kể nào giữa các thay đổi của ROS1, RET và MET và đặc điểm của bệnh nhân. Sự sắp xếp lại ROS1 dường như phổ biến hơn ở các khối u di căn nhưng sự thay đổi RET và xóa đoạn exon 14 MET được quan sát thấy

cao hơn một chút ở những bệnh nhân ở giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV).

IV. BÀN LUẬN

EGFR (còn được gọi là HER1) là một thành viên của các thụ thể xuyên màng thuộc họ yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người bao gồm HER1/EGFR, HER2, HER3 và HER4. Rối loạn chức năng protein EGFR hoặc gián bất thường ở đường truyền tín hiệu xuôi dòng của EGFR có thể dẫn tới chuyển dạng tế bào và sinh ung thư [2]. Ở quần thể người Châu Á, tần suất đột biến EGFR ở ung thư biểu mô tuyến của phổi dao động 35 – 50%, trong khi ở quần thể người phương Tây là 10 – 15%. Nhìn chung, đột biến EGFR phổ biến ở phụ nữ, người không hút thuốc và người trẻ tuổi [2]. Khoảng 90% các bất thường xảy ra ở EGFR là mất đoạn exon 19 và thay thế nucleotit ở vị trí codon 858 (L858R) exon 21 [2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa khẳng định về tần suất, sự phân bố đột biến cũng như mối liên quan giữa đột biến EGFR với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân. Đáng chú ý, đột biến EGFR phổ biến hơn ở các khối u nguyên phát so với các khối u di căn như hạch bạch huyết, não và gan. Điều này gợi ý rằng, các khối u di căn có thể mang các biến đổi di truyền khác dẫn tới sự hình thành các tế bào ác tính.

Bộc lộ quá mức protein ALK có thể kích hoạt một loạt các đường truyền tín hiệu liên quan đến ung thư, chẳng hạn như PI3K/AKT, JAK/STAT, RAS/RAF/MEK/ERK. Một số loại thay đổi ALK đã được tìm

thấy trong bệnh ung thư bao gồm đột biến điểm, mất đoạn và sắp xếp lại (dung hợp gen). Trong ung thư phổi, dung hợp gen ALK-EML4 là thay đổi phổ biến nhất liên quan đến ALK, được phát hiện trong khoảng 5% các trường hợp UTPKTBN tiến triển [3]. Sắp xếp lại ALK-EML4 phổ biến hơn ở ung thư biểu mô tuyến, người hút thuốc và bệnh nhân ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sắp xếp lại ALK là 10.1%, cao hơn so với các công bố trước đây. Tần suất đột biến cao có thể do phần lớn các bệnh nhân nghiên cứu được chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Thực tế, hầu hết bệnh nhân ung thư phổi Việt Nam được phát hiện bệnh ở giai đoạn III và IV với kích thước khối u lớn, bệnh tiến triển nặng và tiên lượng xấu. Trái ngược với đột biến EGFR, chúng tôi thấy rằng dung hợp gen ALK thường xảy ra phổ biến hơn ở các khối u di căn và giai đoạn III-IV so với các khối u nguyên phát và giai đoạn sớm (I-II). Sự khác biệt về tỷ lệ đột biến ở các vị trí khối u trong UTBMT của phổi cho thấy sự biến đổi nhanh chóng các dấu chuẩn phân tử, trở thành thách thức cho điều trị ung thư nói chung và UTPKTBN nói riêng.

ROS1 là một thụ thể Tyrosine Kinase, thuộc họ thụ thể insulin, nằm ở vị trí 22 trên vai dài nhiễm sắc thể 6 và mã hóa protein xuyên màng tế bào. Sau khi được phát hiện ở u nguyên bào thần kinh đệm, tái sắp xếp gen ROS1 đã được quan sát ở UTBMT của phổi. Trong UTBMT của phổi, ROS1 có thể được dung hợp với khoảng 20 gen khác, trong đó phổ biến là CD74-ROS1, EZR-ROS1,

SDC4-ROS1 và SLC34A2-ROS1...[4]. Tương tự như những thay đổi khác trong UTBMT của phổi, sắp xếp lại ROS1 dường như phổ biến hơn ở bệnh nhân trẻ tuổi, không hút thuốc, ung thư biểu mô tuyến và chủng tộc người châu Á [5]. Mặc dù hạn chế về số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy dung hợp ROS1 trong UTBMT của phổi ở Việt Nam cao hơn ở những bệnh nhân trẻ tuổi, nữ giới và khối u di căn. Hơn nữa, kết quả cũng chỉ ra rằng hầu hết các dung hợp ROS1 trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định ở exon 34, thuộc miền xuyên màng.

Gen RET mã hóa protein RET, một thụ thể Tyrosine Kinase bề mặt tế bào nằm ở vị trí 11.2 trên vai dài nhiễm sắc thể 10 (10q11.2). Sự kết hợp giữa RET và phổi tử có thể kích hoạt các đường truyền tín hiệu như RAS/RAF/MAPK/ERK, PI3K/AKT và JAK/STAT [6]. Trong UTBMT của phổi, KIF5B và CCDC6 được biết đến như là các phổi tử phổ biến nhất dung hợp với gen RET [7]. Thay đổi RET đã được phát hiện ở 1-2% bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi, trẻ tuổi và không hút thuốc [6]. Trong tổng số 179 ca ung thư biểu mô tuyến phổi ở Việt Nam, bất thường RET đã được xác định ở 2.8%, cao hơn một chút so với các công bố trước đây. Không có sự khác biệt đáng kể trong việc sắp xếp lại RET giữa các nhóm bệnh nhân, bao gồm độ tuổi, giới tính, vị trí khối u và giai đoạn bệnh. Một nghiên cứu lớn hơn là cần thiết để xác nhận kết quả trên bệnh nhân UTBMT của phổi người Việt Nam.

c-Met hoặc MET, còn được gọi là thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan, là một thụ thể xuyên màng tế bào. Kích hoạt protein MET có thể tạo ra sự tăng sinh tế bào, sống sót, xâm lấn, di căn, hình thành mạch và chuyển từ biểu mô sang trung mô thông qua các con đường tín hiệu RAS/ERK/MAPK, PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin và STAT [8]. Xóa đoạn MET exon 14 xảy ra ở UTPKTBN với tỷ lệ 2 – 3%, dẫn tới kích hoạt tín hiệu xuôi dòng của con đường MET. Những người hút thuốc và bệnh nhân lớn tuổi thường mang đột biến này hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất xóa đoạn exon 14 ở gen MET được xác định ở 2.2% bệnh nhân UTBMT của phổi. Những thay đổi của MET có xu hướng phổ biến ở những bệnh nhân trên 60 tuổi và giai đoạn cuối, tuy nhiên chưa có sai khác có ý nghĩa thống kê.

Hiện nay, đột biến gen EGFR trong ung thư phổi đã được ứng dụng rộng rãi ở Việt Nam cũng như các nước, nhưng các biến đổi gen ALK, ROS1, RET và MET là hướng nghiên cứu mới đối với UTPKTBN nói chung hay UTBMT của phổi nói riêng ở Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu tiên phong phân tích đột biến các gen gây ung thư phổ biến trong UTBMT của phổi ở Việt Nam. Tần suất các thay đổi di truyền này có sự tương đồng với các chủng tộc Châu Á. Bên cạnh đó, sự khác biệt về kết quả có thể do sự khác nhau về đặc điểm nhóm bệnh nhân, số lượng mẫu nghiên cứu cũng như phương pháp đánh giá các biến đổi di truyền trong nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Tần suất đột biến các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET ở bệnh nhân UTBMT của phổi lần lượt là 40.8; 10.1; 4.5; 2.8 và 2.2%. Có sự khác biệt giữa tỉ lệ biến đổi các gen này ở những nhóm bệnh nhân khác nhau về giới tính, độ tuổi, vị trí khối u và giai đoạn bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hyuna S, Jacques F, Rebecca L. Siegel MPH, Mathieu L et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians* 2021; Volume 71, Issue 3:191-280. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019; 121:725–37. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
4. Drilon A, Jenkins C, Iyer S, Schoenfeld A, Keddy C, Davare MA. ROS1-dependent cancers - biology, diagnostics and therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18:35–55. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0408-9>.
5. Ou S-HI, Zhu VW. Catalog of 5' fusion partners in RET+ NSCLC Circa 2020. *JTO Clin Res Rep* 2020; 1:100037. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100037>.
6. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2018; 13:27–45. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.021>.
7. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18:378–81. <https://doi.org/10.1038/nm.2658>.
8. Drilon A, Cappuzzo F, Ou S-HI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2017; 12:15–26. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.014>.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ AFATINIB ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Nguyễn Công Minh¹, Nguyễn Đức Hạnh¹,
Nguyễn Thị Oanh¹, Dương Thị Bình¹

TÓM TẮT

Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng Afatinib tại bệnh viện Phổi Trung Ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 45 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR giai đoạn tiến xa và di căn được điều trị bằng thuốc Afatinib tại bệnh viện Phổi Trung Ương từ tháng 09/2019 đến tháng 09/2022.

Kết quả nghiên cứu: 68,9% bệnh nhân đạt đáp ứng toàn bộ; 24,4% bệnh nhân bệnh giữ nguyên; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,3%. Tỷ lệ đáp ứng theo vị trí di căn như sau: di căn phổi đối bên (65%); di căn thần kinh trung ương (77,8%); di căn thượng thận (66,7%). Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR thường gặp đạt 64,7% và ở nhóm hiếm gặp đạt 81,8%. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy (82,2%) và viêm da, nhiệt miệng (46,7%) chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Không có bệnh nhân nào tử vong do tác dụng phụ không mong muốn.

Kết luận: Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV có đột biến gen EGFR điều trị bằng Afatinib cho tỷ lệ đáp ứng cao, dung nạp tốt.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR, Afatinib.

SUMMARY

EVALUATION OF RESULTS OF AFATINIB TREATMENT OF STAGE IIIB-IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR MUTATION

Objective: To evaluate the results Afatinib treatment in the stage IIIB-IV non-small cell lung cancer with Afatinib at National Lung Hospital.

Patients and methods: 45 advanced and metastatic non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations were treated with afatinib at National Lung Hospital from September 2019 to September 2022.

Results: 68.9% of patients achieved a complete response, 24.4% of patients stabilized; disease control rate reached 93.3%. The response rate for each type of lesion was as follows: contralateral lung metastases (65%); central nervous system metastasis (77,8%); adrenal metastases (66.7%). The response rate in the group of patients with common EGFR mutations was 64.7% and in the rare group was 81.8%. The most common adverse effects were diarrhea (82.2%) and skin rash (46.7%) mainly in grade 1 and grade 2. No patient died from unwanted side effects.

Conclusions: Patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer with EGFR gene mutations treated with Afatinib have a high response rate and good tolerability.

¹Khoa Ung Bướu, Bệnh viện Phổi Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Minh

SĐT: 0376746494

Email: congminh.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/20/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/5/2023

Ngày duyệt bài: 8/12/2023

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer, EGFR, Afatinib

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2020 [1], ước tính có khoảng 2,2 triệu trường hợp mắc mới ung thư phổi, chiếm 11,4% tổng số các trường hợp mắc ung thư mới. Mặc dù các phương pháp điều trị ngày càng phát triển nhưng tỷ lệ tử vong do ung thư vẫn rất cao, ngay cả ở những nước phát triển. Ước tính năm 2020, có khoảng 1,79 triệu trường hợp tử vong do ung thư phổi, chiếm tới 18% các trường hợp tử vong do ung thư nói chung. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư gan, ước tính năm 2020 có hơn 26000 ca mắc mới, chiếm 14,4% và hơn 23000 ca tử vong, chiếm 19,4%. Những năm gần đây, với những tiến bộ mới trong nghiên cứu con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào cũng như các đích phân tử nhất là các tác nhân ức chế Tyrosin kinase tác động lên yếu tố phát triển biểu bì EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) đã làm thay đổi đáng kể tiên lượng và thời gian sống bệnh không tiến triển của những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn. Hơn nữa, tỷ lệ đột biến gen EGFR ở người châu Á chiếm tỷ lệ khá cao so với người châu Âu và châu Mỹ La tinh nên vai trò của các thuốc ức chế tyrosin kinase (TKIs) lại càng được khẳng định. Afatinib là một trong những thuốc TKIs được chấp thuận trong điều trị ung thư phổi. Đây là thuốc TKIs thế hệ 2, được FDA Hoa Kỳ chấp thuận cho chỉ định điều trị ung

thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa di căn có đột biến gen EGFR từ tháng 7/2013. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV có đột biến gen EGFR bằng Afatinib tại Bệnh viện Phổi Trung Ương.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR giai đoạn tiến xa và di căn được điều trị bằng thuốc Afatinib tại bệnh viện Phổi Trung Ương từ tháng 09/2019 đến tháng 09/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN loại ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn IIIB và giai đoạn IV (AJCC 2018).
- Có đột biến EGFR loại nhạy cảm với thuốc Afatinib.
- Được điều trị bước một bằng Afatinib 40mg hoặc 30mg, uống 01 viên/ngày trong thời gian ít nhất 03 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG): 0, 1, 2.
- Tuổi ≥ 18 .

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không đáp ứng một trong các tiêu chuẩn lựa chọn.
- Có ung thư khác phối hợp đã được chẩn đoán xác định.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiến cứu.

Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS version 22.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Đặc điểm tuổi bệnh nhân****Bảng 1: Đặc điểm tuổi bệnh nhân**

Nhóm tuổi (n= 45)	Tỷ lệ %
≤ 50	6,7
51 - 70	68,9
> 70	24,4
Tổng	100
Tuổi trung bình	63,84 ± 9,88

Tuổi trung bình là 63,84 ± 9,88. Trong đó cao nhất là 83 tuổi và thấp nhất là 32 tuổi.

Độ tuổi hay gặp nhất là 51 – 70, chiếm 68,9%.

Giới tính

Bệnh nhân nam chiếm 80%. Tỷ lệ Nam/Nữ là 4.

Chỉ số toàn trạng**Bảng 2: Đặc điểm chỉ số toàn trạng**

Chỉ số toàn trạng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
PS 0	25	55,6
PS 1	19	42,2
PS 2	1	2,2
Tổng	45	100

Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có chỉ số toàn trạng PS 0-1, trong đó PS 0 chiếm 55,6%, PS 1 chiếm 42,2%, chỉ có 01 bệnh nhân có chỉ số PS 2 (2,2%).

Tiền sử sử dụng thuốc lá

Tỷ lệ hút thuốc ở nam giới là 63,9%, 100% bệnh nhân nữ không hút thuốc.

Lý do vào viện**Bảng 3: Lý do vào viện**

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Ho kéo dài	10	22,2
Ho ra máu	6	13,3
Đau ngực	17	37,8
Khó thở	5	11,1
Gầy sút cân	3	6,7
Khác	4	8,9
Tổng	45	100

Bệnh nhân vào viện với lý do đau ngực chiếm tỷ lệ cao nhất 37,8%, tiếp đến là ho kéo dài 22,2%, ho ra máu 13,3%.

Đặc điểm khối u

Bảng 4: Đặc điểm vị trí khối u

Vị trí	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Thùy trên phổi phải	13	28,9
Thùy giữa phổi phải	10	22,2
Thùy dưới phổi phải	7	15,6
Thùy trên phổi trái	11	24,4
Thùy dưới phổi trái	4	8,9
Tổng	45	100
Trung tâm	11	24,4
Ngoại vi	34	75,6
Tổng	45	100

Tỷ lệ khối u gặp ở phổi phải 66,7% cao gấp 2 lần phổi trái, trong đó thùy trên phổi phải chiếm tỷ lệ cao nhất 28,9%, thùy dưới trái thấp nhất 8,9%. Tồn thương u ngoại vi chiếm chủ yếu 75,6%.

Đặc điểm giai đoạn**Bảng 5: Đánh giá TNM**

Đánh giá	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
T (n = 45)	T1	3
	T2	4
	T3	5
	T4	33
N (n = 45)	N0	4
	N1	8
	N2	19
	N3	14
M (n = 45)	M0	5
	M1	40

- Đánh giá T: Bệnh nhân có T4 chiếm tỷ lệ cao nhất 73,3%.
- Đánh giá N: Bệnh nhân có hạch N2 và N3 tỷ lệ lần lượt là 42,2% và 31,1%.
- Đánh giá M: 40 bệnh nhân đã có di căn chiếm 88,9%.

Đặc điểm di căn**Bảng 6: Vị trí di căn**

Vị trí di căn	Số bệnh nhân có di căn trên 45 bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Phổi đối bên	20	44,4
Màng phổi	15	33,3
Não	9	20
Xương	6	13,3
Thượng thận	3	6,7

Di căn phổi đối bên, màng phổi hay gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 44,4%, 33,3%. Có 9/45 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có di căn não chiếm tỷ lệ 20%

Xét nghiệm đột biến gen**Bảng 7: Xét nghiệm đột biến gen**

Tình trạng đột biến EGFR	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đột biến xóa đoạn trên exon 19	18	40
Đột biến L858R trên exon 21	16	35,6
Đột biến G719X trên exon 18	5	11,1
Đột biến S768I trên exon 20	4	8,9
Đột biến L861Q trên exon 21	2	4,4
Tổng	45	100

Đột biến xóa đoạn trên exon 19 phổ biến nhất chiếm 40%, tiếp đến là đột biến L858R trên exon 21 chiếm 35,6%. Còn lại là các đột biến hiếm gặp.

Kết quả điều trị**Bảng 8: Thời gian sử dụng thuốc**

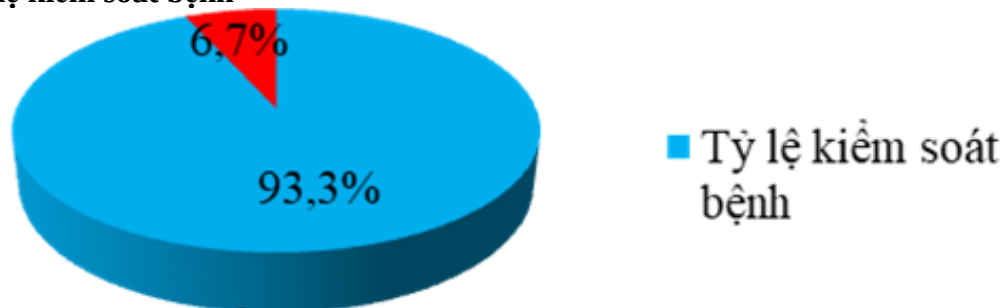
	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
Thời gian sử dụng thuốc	13,4 ± 8,1	2,8	33,1

Thời gian sử dụng thuốc trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 13,4 tháng, thời gian ngắn nhất là 2,8 tháng, dài nhất là 33,1 tháng.

Đáp ứng khách quan**Bảng 9: Đáp ứng khách quan**

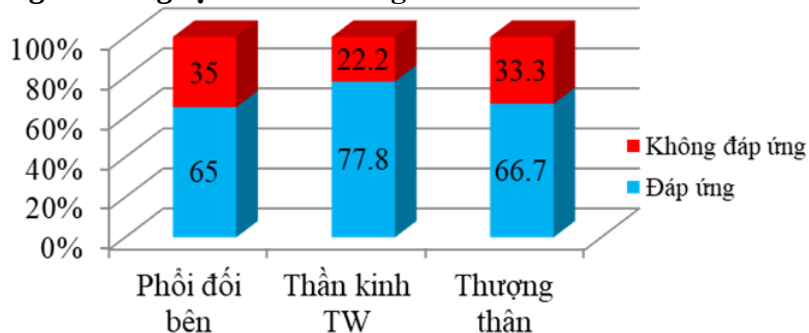
Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	3	6,7
Đáp ứng một phần	28	62,2
Bệnh giữ nguyên	11	24,4
Bệnh tiến triển	3	6,7
Tổng	45	100

68,9% bệnh nhân đáp ứng chung, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 6,7%.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh**Biểu đồ 1: Tỷ lệ kiểm soát bệnh**

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,3%.

Tỷ lệ đáp ứng cho từng vị trí tổn thương



Biểu đồ 2: Tỷ lệ đáp ứng theo từng vị trí di căn

Hầu hết các vị trí di căn đều đạt đáp ứng, tại não cao nhất 77,8%.

Đáp ứng khách quan liên quan tới tình trạng đột biến gen EGFR

Bảng 10: Đáp ứng khách quan theo tình trạng đột biến EGFR

Yếu tố liên quan	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Đột biến thường gặp	22	64,7	12	35,3	34	100
Đột biến hiếm gặp	9	81,8	2	18,2	11	100
Tổng (n = 45)	31	68,9	14	31,1	45	100

Tỷ lệ đáp ứng trên nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR thường gặp là 64,7%, đột biến gen EGFR hiếm gặp là 81,8%.

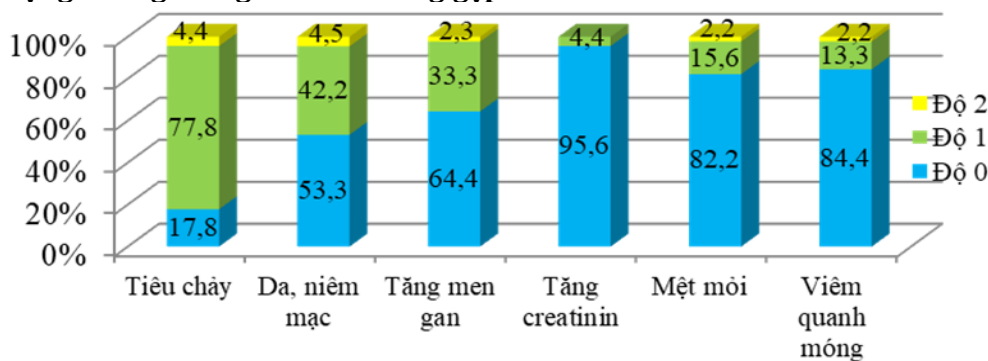
Đáp ứng khách quan liên quan đến nhóm đột biến EGFR thường gặp

Bảng 11: Đáp ứng khách quan theo đột biến tại exon 19 DEL và exon 21 L858R

Yếu tố liên quan	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Đột biến exon 19 DEL	12	66,7	6	33,3	18	100	0,8
Đột biến exon 21 L858R	10	62,5	6	37,5	16	100	
Tổng (n = 45)	22	64,7	12	35,3	34	100	

Tỷ lệ đáp ứng tại vị trí đột biến exon 19 DEL là 66,7% cao hơn tại exon 21 L858R (62,5%), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,8$.

Tác dụng không mong muốn thường gặp



Biểu đồ 3: Tác dụng không mong muốn thường gặp

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy 82,2%, tiếp đến là tác dụng phụ trên da, niêm mạc 46,7%. Tất cả tác dụng phụ đều ở độ 1 và 2, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu không gặp tác dụng phụ nặng từ độ 3 trở lên.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên 45 bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV có đột biến gen EGFR được điều trị bằng thuốc afatinib. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 64 tuổi, trong đó nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 51 – 70 tuổi, chiếm tỷ lệ 68,9%. Tỷ lệ nam gấp 4 lần nữ. Nghiên cứu của Nguyễn Hoài Nga cho thấy tỷ lệ bệnh nhân trên 40 tuổi mắc ung thư là phổi là 94,6%[2]. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao hơn nữ giới, tỷ lệ nam/nữ dao động từ 2,5 – 4.

Lý do vào viện phổ biến nhất là đau ngực (37,8%), tiếp đến là ho kéo dài (22,2%), ho ra máu chiếm 12,3%. Chỉ số toàn trạng đa phần còn tốt với chỉ số PS = 0 và PS = 1 chiếm 87,8%. Trong nghiên cứu có 40/45 bệnh nhân đã có di căn xa chiếm 88,9%. Khi phân tích về vị trí di căn thấy di căn phổi đối bên, màng phổi chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 44,4%, 33,3%. Có 9/45 bệnh nhân di căn não chiếm tỷ lệ 20%, trong đó có một bệnh nhân được điều trị xạ trị toàn não trước khi điều trị afatinib. Trong nghiên cứu có 34 bệnh nhân mang đột biến gen thường gặp là exon 19 DEL (40%) và exon 21 L858R (35,6%). Kết quả điều trị có 28 bệnh nhân (62,2%) đạt đáp ứng 1 phần, 11 bệnh nhân bệnh giữ nguyên (24,4%), 3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 3 bệnh nhân bệnh tiến triển cùng chiếm tỷ lệ 6,7%. Qua đó tỷ lệ bệnh đáp ứng chung với điều trị là 68,9%, tỷ lệ

kiểm soát bệnh là 93,3%. Kết quả của chúng tôi tương đương với với kết quả nghiên cứu LUXLUNG 3, LUXLUNG 6 và LUXLUNG 7 với ORR và DCR lần lượt là 56% và 90% [3], 67% và 93% [4], 70% và 91,3% [5]. Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu đời thực về tỷ lệ đáp ứng chung như của tác giả Liang và CS (2018) là 69,5% [6]. Đánh giá cụ thể hơn về tỷ lệ đáp ứng theo vị trí di căn cho kết quả đáp ứng tốt ở hầu hết các vị trí phổi đối bên, thần kinh trung ương, thượng thận với tỷ lệ lần lượt là 65%, 77,8%, 66,7%. Kết quả này tương đồng với tác giả Võ Thị Huyền Trang (2021) với tỷ lệ đáp ứng tại phổi đối bên, thần kinh trung ương, gan lần lượt là 80%, 66,7%, 71,4% [7].

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR thường gặp đạt 64,7%. Trong đó vị trí đột biến ở exon 19 DEL có tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở exon 21 L858R (66,7% so với 62,5%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,8$. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu LUXLUNG 3,6,7 với tỷ lệ đáp ứng lần lượt 56%, 67%, 70%. Trong nghiên cứu LUXLUNG 7[6] về tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có vị trí đột biến exon 19 DEL và exon 21 L858R cũng cho kết quả nghiêng về exon 19 với kết quả lần lượt là 75% và 69%. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 bệnh nhân đột biến gen EGFR hiếm gặp. Trong đó có 9 bệnh nhân đáp ứng chiếm tỷ lệ 81,8%. Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn với nghiên cứu của Yang và CS (2015) [8] khi phân tích gộp nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR hiếm gặp từ các nghiên cứu LUXLUNG 2,3 và 6 với tỷ lệ đáp ứng là 71,1%. Như vậy Afatinib có hiệu quả tốt trên các bệnh nhân đột biến hiếm đặc biệt các đột biến G719X, L861Q, và S768I được xem là ít đáp ứng với TKIs thế hệ 1.

Khi phân tích các tác dụng không mong muốn của Afatinib thường gặp nhất là các độc tính đường tiêu hóa, trên da, niêm mạc và do thuốc thải trừ qua gan, thận nên cũng cần lưu ý các tác dụng phụ trên hai cơ quan này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy tác dụng không mong muốn hay gặp nhất khi điều trị Afatinib là tiêu chảy chiếm tỷ lệ 82,2%, đa phần ở độ 1 và 2, không gặp độ 3, 4. Tác dụng không mong muốn trên da, niêm mạc chiếm tỷ lệ 46,7%, chủ yếu ở độ 1 và 2, không gặp độ 3, 4. Tác dụng không mong muốn khác như tăng men gan, tăng creatinin, mệt mỏi, viêm quanh móng chiếm tỷ lệ lần lượt là: 35,6%, 4,4%, 17,8%, 15,5%. Các tác dụng không mong muốn hầu hết ở mức độ nhẹ, có thể xử lý được. Như vậy, nhìn chung điều trị bằng Afatinib cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ là an toàn, ít tác dụng phụ.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng chung là 68,9%; bệnh giữ nguyên là 24,4%; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,3%. Tỷ lệ đáp ứng trên đột biến hiếm gặp là 81,8%. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy (82,2%) và da, niêm mạc (46,7%) chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Như vậy điều trị bằng afatinib là liệu pháp rất tốt cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp hoặc hiếm gặp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al.** (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 71(3), 209-249.
2. **Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và CS.** (2011). Một số đặc điểm dịch
3. **Yang J C-H, Schuler M H, Yamamoto N, et al.** (2012), LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations, Editor/Editors, American Society of Clinical Oncology.
4. **Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, et al.** (2014). Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. The lancet oncology, 15(2), 213-222.
5. **Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, et al.** (2017). Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Annals of Oncology, 28(2), 270-277.
6. **Liang S-K, Lee M-R, Liao W-Y, et al.** (2018). Prognostic factors of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a real-world, large cohort study. Oncotarget, 9(34), 23749.
7. **Võ Thị Huyền Trang P C P** (2021). Đánh giá kết quả Afatinib điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV có đột biến EGFR. Tạp chí Y học Việt Nam, 1(Tháng 11), 508.
8. **Yang J C, Sequist L V, Geater S L, et al.** (2015). Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. The lancet oncology, 16(7), 830-838.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN I TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Mạnh Hùng¹, Nguyễn Việt Anh¹, Vũ Minh Tuấn¹,
Mai Văn Tuấn², Phạm Quang Đạo²

TÓM TẮT¹¹

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị bằng phẫu thuật trong Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (UTPKTBN).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang - hồi cứu trên 103 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I được điều trị phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 1/2015 đến tháng 05/2022. Ghi nhận đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân, OS, DFS và biến chứng sau mổ.

Kết quả: Tỷ lệ biến chứng là 8,7%, viêm phổi hay gặp nhất chiếm 3,8%. Tỷ lệ DFS tại thời điểm nghiên cứu 3 năm, 5 năm lần lượt là 86% và 71,5%. Trung bình DFS đạt 5,568 [95%CI: 5,075 – 6,061] năm. Tỷ lệ OS tại thời điểm nghiên cứu 3 năm, 5 năm lần lượt là 92,2% và 80,2%. Trung bình OS đạt 5,952 [CI 95%: 5,543-6,361] năm. Tỷ lệ DFS và OS tại thời điểm 3 năm, 5 năm của giai đoạn Ia so với nhóm giai đoạn Ib không có sự khác biệt ($p=0,972$ và $p=0,737$).

Kết luận: Phẫu thuật vẫn là điều trị chuẩn trong UTPKTBN giai đoạn I.

SUMMARY

OUTCOMES FOR STAGE I NON- SMALL CELL LUNG CANCER AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Background: This observational study evaluated the results of surgical treatment for patients with stage I non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: We retrospectively reviewed 103 patients with stage I NSCLC for January 2015 to May 2022 at Vietnam national cancer hospital were treated with surgery. The patients' clinicopathological characteristics were reviewed and disease-free survival (DFS) time and overall survival time (OS) were estimated by the Kaplan-Meier method.

Results: The overall complication rate was 8,7%, pneumonia was the most common. Three-year DFS and five-year DFS for patients with stage I were 86% and 71,5%, respectively. Medium DFS was 5,568 [95%CI: 5,075 – 6,061] years. Three-year OS and five-year OS for these patients were 92,2% and 80,2%, respectively. Medium OS was 5,952 [CI 95%: 5,543-6,361] years. There was no difference between the DFS, OS ratio at 3 years, 5 years of stage Ia compared to these of stage Ib ($p=0,972$ và $p=0,737$).

Conclusion: Surgical resection should be considered as the standard choice for stage I NSCLC.

¹Bệnh viện K Tân Triều

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Mạnh Hùng

SĐT: 0904608922

Email: domanhhung304@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/20/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/5/2023

Ngày duyệt bài: 8/12/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2, chiếm 14,4% tổng số ca ung thư mới mắc. Bệnh thường gặp ở nam giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 36,8 ở nam và 11,8 ở nữ, ước tính khoảng 26.260 trường hợp mới mắc và 23.800 ca tử vong mỗi năm.¹

Tiên lượng của UTP ở giai đoạn sớm là tương đối tốt. Với giai đoạn còn khu trú tại chỗ (giai đoạn I), thời gian sống thêm 5 năm trung bình là 59,8%; nhưng chỉ có khoảng 18% các trường hợp UTP được phát hiện và chẩn đoán ở giai đoạn này.²

Điều trị UTPKTBN giai đoạn I chủ yếu bằng phương pháp phẫu thuật hoặc xạ phẫu (SBRT) cho nhóm BN không có khả năng phẫu thuật; hóa chất bổ trợ chỉ có ý nghĩa ở nhóm BN giai đoạn IB nguy cơ cao. Trong đó, phẫu thuật vẫn là phương án được ưu tiên lựa chọn, với nhiều cách tiếp cận: cắt thùy hoặc hạ phân thùy, bằng phương pháp mổ mở thông thường, qua nội soi dưới hỗ trợ của video (VAST) hoặc robot (RAST). Phẫu thuật UTPKTBN giai đoạn sớm ngày nay có xu hướng can thiệp tối thiểu vừa đảm bảo hiệu quả về mặt ung thư, vừa làm tăng chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Hiện nay, tại nước ta, các nghiên cứu đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư phổi giai

đoạn I, cũng như thời gian sống thêm và mô hình bệnh tái phát ở nhóm bệnh nhân này còn ít. Vậy nên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cắt ngang - hồi cứu bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I (theo AJCC bản 7) được điều trị phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 1/2015 đến tháng 05/2022. Thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn: chỉ số toàn trạng tốt ECOG = 0-2; không mắc bệnh ung thư khác; Không mắc các bệnh cấp tính hoặc mạn tính ảnh hưởng đến sống còn của bệnh nhân (suy tim, gan, thận, hen phế quản nặng, đợt cấp COPD...). Nghiên cứu loại trừ bệnh nhân có điều trị ung thư trước đó bao gồm điều trị tân bổ trợ cho UTP và bệnh nhân được điều trị bổ trợ sau mổ.

Ghi nhận đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phương pháp điều trị và biến chứng sau mổ của bệnh nhân. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): được tính từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm bệnh nhân tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS): tính từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày bệnh tiến triển hoặc tái phát hoặc không ghi nhận được. OS và DFS được ước tính theo phương pháp Kaplan – Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	n (%)
Giới (n = 103)	
Nam/Nữ	66/37 (64/36)
Tuổi , Trung bình	60,54±7,85 (32-81)
Tình trạng hút thuốc	
Hút thuốc/ Không hút thuốc	51/51 (50/50)
Tiền sử gia đình	
Không có UT/ Có mắc UT	95/8 (92,3/7,8)
Mô bệnh học	
Carcinôm tuyến	92 (89,3)
Carcinôm vảy	8 (7,8)
Khác	3 (2,9)
Giai đoạn bệnh	
Ia	32 (31,1)
Ib	71 (68,9)
Phương pháp phẫu thuật	
Mở mở	65 (63,1)
Mở VATS	38 (36,9)

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 60,54±7,85. BN trẻ nhất 32 tuổi, cao nhất 81 tuổi. Có 66 bệnh nhân nam, 37 bệnh nhân nữ, tỉ lệ nam/nữ = 1,78/1. Có 51 bệnh nhân hút thuốc, tất cả đều là nam giới, số lượng trung bình 28,73±11,37 bao.năm. Trong nhóm nghiên cứu có 4 bệnh nhân có tiền sử người thân mắc UTP và 4 số

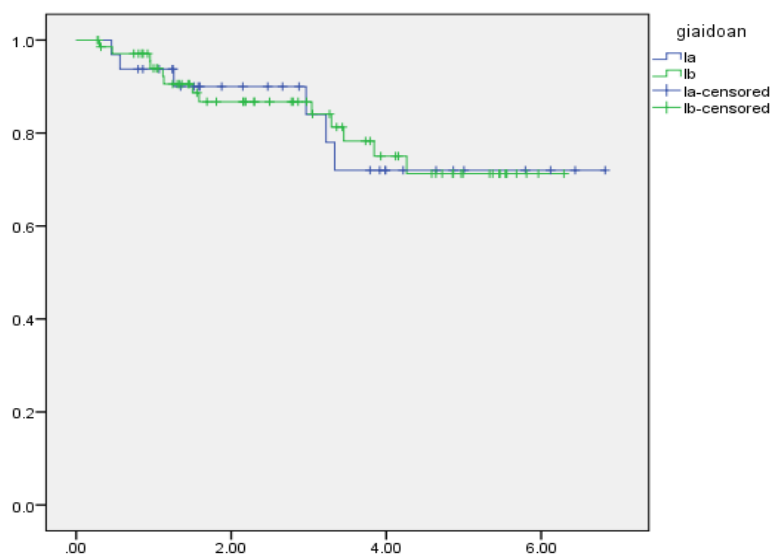
bệnh nhân có người thân mắc các loại ung thư khác.

BN có thể mô bệnh học là Carcinoma tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (89,3%). 3 BN gặp thể khác là: Carcinosarcoma, Carcinôm lympho biểu mô (Lymphoepithelioma-like carcinoma), Carcinôm biểu mô-cơ biểu mô (Epithelial-myoepithelial carcinoma). Giai đoạn Ib chiếm phần lớn (68,9%).

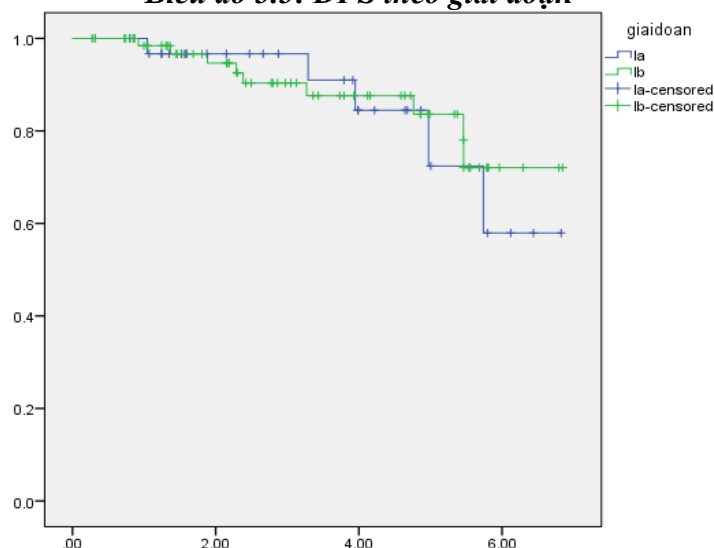
Bảng 3.2. Biến chứng sớm sau mổ

	Số BN	%
Tràn khí màng phổi	3	2,9
Viêm phổi	4	3,8
Tràn máu màng phổi	1	1
Rò dưỡng chấp	1	1
Tổng	9	8,7

Nhận xét: Tỉ lệ biến chứng là 8,7%. Viêm phổi hay gặp nhất chiếm 3,8%.



Biểu đồ 3.3: DFS theo giai đoạn



Biểu đồ 3.4: OS theo giai đoạn

Nhận xét:

Có 19 bệnh nhân tái phát. Thời gian theo dõi thực ngắn nhất 3,3 tháng, dài nhất là 81,9 tháng. Tỷ lệ DFS ước lượng theo Kaplan-Meier tại thời điểm nghiên cứu 3 năm, 5 năm lần lượt là 86% và 71,5%. Trung bình DFS đạt 5,568 [95%CI: 5,075 – 6,061] năm. Tỷ lệ DFS tại thời điểm 3 năm, 5 năm của giai đoạn Ia tương ứng 84%, 72% và giai đoạn Ib là 86,7%, 71,3%. Sống thêm không bệnh ở nhóm giai đoạn Ia là 5,57 năm, ở nhóm giai

đoạn Ib là 5,19 năm. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,972$).

Có 14 bệnh nhân đã tử vong. Tỷ lệ OS theo Kaplan-Meier tại thời điểm nghiên cứu 3 năm, 5 năm lần lượt là 92,2% và 80,2%. Trung bình OS đạt 5,95 [CI 95%: 5,543-6,361] năm. Tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm, 5 năm của nhóm giai đoạn Ia tương ứng là 96,7%, 72,4% so với nhóm giai đoạn Ib là 90,3%, 83,6%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,737$.

IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ biến chứng của chúng tôi là 8,7%, trong đó chủ yếu là viêm phổi (3,8%). Thông thường BN sẽ được đặt 1 dẫn lưu và rút sau 3 ngày. Hầu hết BN có biến chứng chỉ cần đặt dẫn lưu dài ngày để rút khí và dịch máu tồn dư sau phẫu thuật, không có BN phải mổ lại để khâu lỗ rò khí phế quản hoặc ống ngực. Chúng tôi không có BN nào phải bị rối loạn nhịp tim. Kết quả biến chứng thấp này do cỡ mẫu chúng tôi còn nhỏ, cùng với BN ở giai đoạn I nên thuận lợi cho quá trình phẫu thuật. Theo nghiên cứu của Park và cộng sự (2007) trên 244 BN cho thấy tỉ lệ biến chứng ở nhóm mổ VATS là 17,2% và mổ mở là 27,9%, hầu hết các biến chứng viêm phổi, tràn khí đều thấp 1-5%.³ Điều đó cho ưu điểm của mổ VATS làm giảm biến chứng, rút ngắn thời gian đặt dẫn lưu và giảm thời gian nằm viện. Một số tác giả còn ưu tiên sử dụng VATS cho bệnh nhân cao tuổi không có khả năng mổ ngực.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ DFS ước lượng theo Kaplan-Meier tại thời điểm nghiên cứu 3 năm, 5 năm lần lượt là 86% và 71,5%. Trung bình DFS đạt 5,568 [95%CI: 5,075 – 6,061] năm. Tác giả Nguyễn Khắc Kiểm cho thấy DFS trung vị là 38,7 tháng và ước lượng tỉ lệ DFS 5 năm đạt 85% ở phân tích nhóm BN giai đoạn I có kết quả tương đồng với chúng tôi.⁴ Kết quả tương tự của tác giả Landreuneau (2014) trên 624 BN UTP giai đoạn I cho thấy DFS 5 năm là 70%.⁵ Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trên thế giới, tác giả Higuchi nghiên cứu trên

160 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I được phẫu thuật cho kết quả DFS 5 năm ở nhóm phẫu thuật VAST là 88%, và cao hơn nhóm mổ mở đạt 77,1% tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0.15$.

Tỉ lệ DFS tại thời điểm 3 năm, 5 năm của giai đoạn Ia tương ứng 84%, 72% và giai đoạn Ib là 86,7%, 71,3%. Sống thêm không bệnh ở nhóm giai đoạn Ia là 5,57 năm, ở nhóm giai đoạn Ib là 5,19 năm. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0,972$.

Trong nghiên cứu chúng tôi có 19 bệnh nhân chiếm 18,5% tái phát di căn xa sau điều trị (gan, xương, phổi, não), đặc điểm di căn này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Theo Kelsey và cộng sự tổng (2009) kết kinh nghiệm trong 11 năm với 975 BN UTP giai đoạn I-II được phẫu thuật thì tỉ lệ tái phát di căn sau 5 năm lên đến 36%.⁶ Mặc dù tỉ lệ tái phát sau phẫu thuật là vẫn còn cao, các phương pháp điều trị hỗ trợ như hoá chất hay xạ trị cũng không đem lại hiệu quả đáng kể. Hóa chất hỗ trợ nền tảng cisplatin bộ đôi vẫn còn tranh cãi cho các bệnh nhân ở giai đoạn I. Nhiều nghiên cứu và thực hành lâm sàng sử dụng điểm “cut-off” 4 cm về kích thước u cho điều trị hỗ trợ, dựa vào sự phân tích dưới nhóm của 2 thử nghiệm với OS-HR = 0.66 ($p = 0.04$) ở nhóm u kích thước từ 4 cm trở lên nhưng không cải thiện về DFS.⁷

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả BN đều được điều trị “tối ưu” bằng cắt trọn thùy phổi và không có diện cắt dương tính, tỉ

lệ tái phát tại chỗ là 6,8%, di căn xa 13,6%. Tác giả Kelsey tổng kết các yếu tố nguy cơ cho tái phát tại chỗ là kích thước U (HR 1,13 mỗi cm), cắt phân thủy phổi (HR 1,64), không đánh giá hạch trung thất (HR 1,65), xâm nhập mạch lympho (HR 1,54), xâm nhập màng phổi tạng (HR 1,93), diện cắt dương tính (HR 1,85) và tỉ lệ tái phát ở nhóm được điều trị “tối ưu” là 27% và di căn xa là 42%.⁶ Kết quả này cao hơn nghiên cứu chúng tôi do nhóm BN có cả giai đoạn II và thời gian nghiên cứu từ 1995 đến 2005.

V. KẾT LUẬN

Từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, phẫu thuật vẫn là điều trị chuẩn cho ung thư phổi giai đoạn I với kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh và tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 5 năm cao.

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. **Duma N, Santana-Davila R, Molina JR.** Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(8):1623-1640.
3. **Park BJ, Zhang H, Rusch VW, Amar D.** Video-assisted thoracic surgery does not reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation after pulmonary lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(3):775-779.
4. **Nguyễn Khắc Kiêm.** Nghiên Cứu Nạo Vết Hạch Theo Bản Đồ Trong Phẫu Thuật Điều Trị Ung Thư Phổi Không Tế Bào Nhỏ Giai Đoạn I-II-III. Luận Văn Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2016.
5. **Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al.** Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(23):2449-2455.
6. **Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al.** Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer.* 2009;115(22):5218-5227.
7. **Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al.** Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(31):5043-5051.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THỂ HỆ 1 Ở BỆNH NHÂN TRÊN 60 TUỔI

Nguyễn Thị Minh Hải¹, Vũ Hồng Thăng², Nguyễn Thị Minh Phương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá kết quả điều trị bước 1 bệnh nhân trên 60 tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thể hệ 1.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả trên 97 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tuổi >60 có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 với Gefitinib hoặc Erlotinib theo dõi đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm sau mỗi 3 tháng.

Kết quả nghiên cứu: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,6 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 25,7 tháng. Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng lần lượt là: 97,9%; 80,4%; 35,7%.

Kết luận: Thuốc Gefitinib và Erlotinib đạt hiệu quả điều trị cao trong điều trị bước 1 trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN > 60 tuổi có đột biến EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, Bệnh nhân cao tuổi, Gefitinib, Erlotinib

SUMMARY

THE EFFICACY OF THE FIRST MOLECULAR TARGETED AGENT IN ELDERLY PATIENTS WITH ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER

Aims: To evaluate the treatment outcomes in old patient with advanced non-small cell lung cancer treated by the molecular targeted agent.

Patients and method: The patient diagnosed adenocarcinomanon small cell lung cancer stage IV, age > 60 years, EGFR mutations (exon 19 deletion mutation or L858R) at Vietnam National Cancer Hospital, from March 2017 to March 2022 treat with the first molecular targeted agent.

Results: 97 patients with the overall response rate were 66%, disease control rate were 85.6%. Median progression free survival was 11.6 months, median overall survival was 25.7 months. The ratio of OS after 6 months was 97.9%, 12 months 80.4%, 24 months 35.7%.

Conclusion: Gefitinib or Erlotinib was effective option to treatment first line inelderly patients with advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations positive.

Keywords: non small cell lung cancer, elderly patients, tyrosine kinase inhibitor, Gefitinib, Erlotinib

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2018, ước tính có khoảng 2,1 triệu trường hợp mắc mới ung

¹Bệnh viện 19-8, Bộ Công an

²Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính:

SĐT: 0384361686

Email: drnguyenminhhai28784@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/20/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/5/2023

Ngày duyệt bài: 8/12/2023

thư phổi, tại Việt Nam ung thư phổi xếp thứ 2 sau ung thư gan[4]. Việc điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV trong nhiều năm trước dựa trên nền tảng là hóa trị liệu toàn thân. Tuy nhiên điều trị hóa chất cũng chỉ mang lại tỉ lệ đáp ứng 20 đến 30% với thời gian sống thêm trung bình 7 đến 10 tháng. Nghiên cứu về các đích phân tử mới như EGFR, ALK, ROS1, KRAS, T790, PDL1... đã mở ra nhiều cơ hội điều trị và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn. Trong đó các tác nhân ức chế Tyrosin kinase tác động lên yếu tố phát triển biểu bì EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) đã làm thay đổi đáng kể tiên lượng và thời gian sống bệnh nhân không tiến triển của những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn. Erlotinib và Gefitinib là hai trong những thuốc TKIs được chấp thuận trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR [3].

Hiện nay tuổi thọ trung bình ngày càng tăng lên ở các nước, số lượng bệnh nhân cao tuổi được chẩn đoán ung thư phổi này càng tăng. Các lựa chọn điều trị ở nhóm bệnh nhân này càng ngày càng cần được quan tâm nghiên cứu[6]. Thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 là một trong những lựa chọn tốt cho những bệnh nhân có thể trạng kém, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân cao tuổi bởi hiệu quả, tính tiện lợi trong sử dụng và dung nạp thuốc tốt. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị bước 1 và một số tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn muộn trên 60 tuổi.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTPKTBN cao tuổi có đột biến EGFR, điều trị bước một bằng thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 (Erlotinib hoặc Gefitinib) tại bệnh viện bệnh viện K từ 03/2017 đến 03/2022

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN loại ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn IV.

- Có đột biến EGFR tại exon 19 (Del19) hoặc exon 21 (L858R).

- Được điều trị bước một bằng Erlotinib hoặc Gefitinib uống 01 viên/ngày trong thời gian ít nhất 02 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG): ≤ 3 .

- Tuổi > 60

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không đáp ứng một trong các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Có ung thư khác phổi hợp đã được chẩn đoán xác định.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Không có đầy đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2017 - 3/2022.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

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

2.3. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS, thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

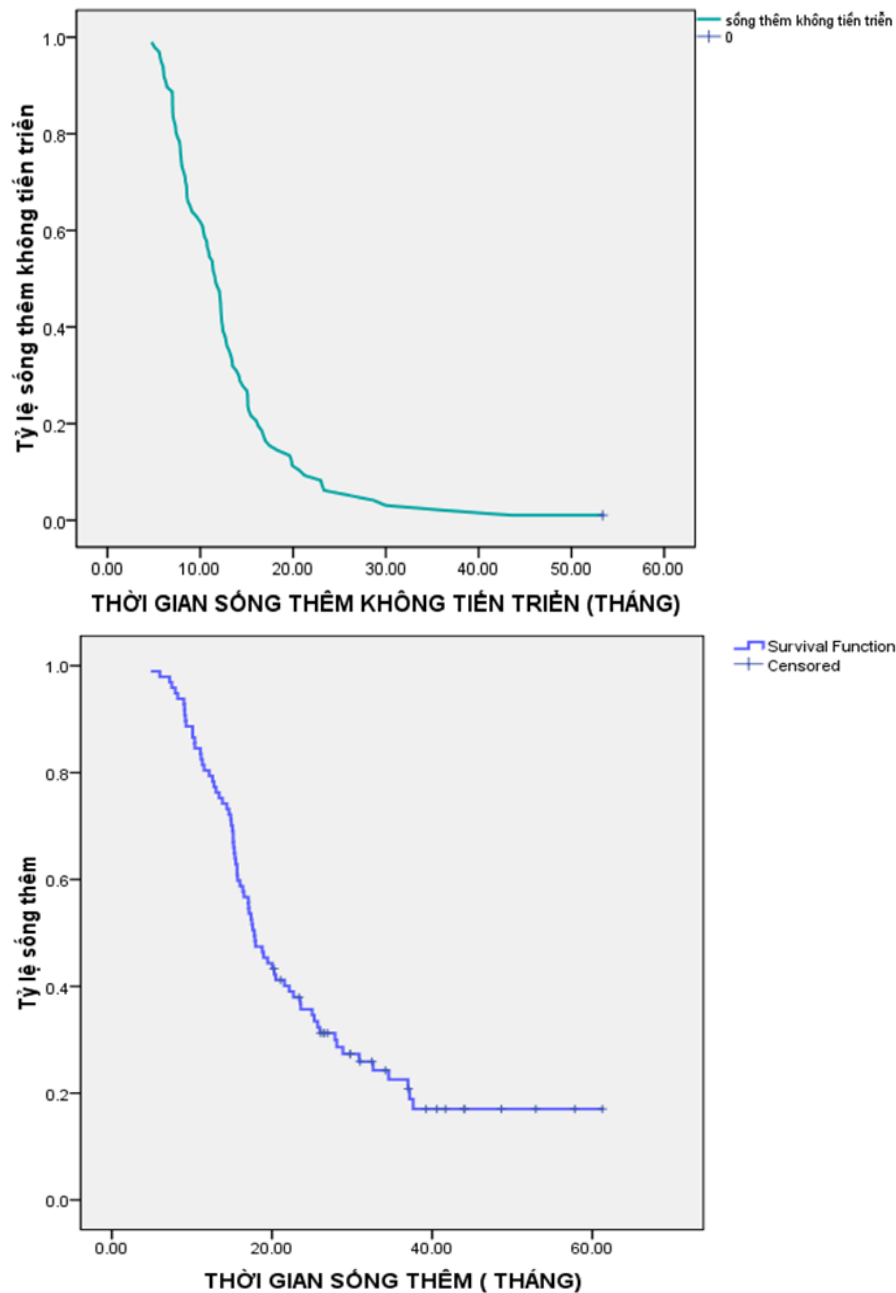
Các đặc điểm	Số lượng (n = 97)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình	67,8 ±4,7	
60 < Tuổi < 70	67	69,1
Tuổi ≥ 70	30	30,9
Nam	53	54,6
Nữ	44	45,4
Hút thuốc		
Có	41	42,3
Không	56	57,7
Tiền sử bệnh lý nội khoa		
Có bệnh lý nội khoa	73	75,3
Bình thường	24	24,7
Di căn não		
Có	27	27,8
Không	50	72,2
Đột biến EGFR		
Del 19	47	48,5
L858R	50	51,5

Nhận xét: Tuổi trung bình 68±4.7 (61 - 88) tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 61 tuổi, đa số bệnh nhân 60<tuổi<70 chiếm 69.1%. Bệnh nhân nam: 54.6% và tỷ lệ không hút thuốc lá là: 57,7%. Trong số 97 bệnh nhân có 47 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19. Có 27 bệnh nhân (27.8%) có di căn não. Có 73 bệnh nhân (75.3%) có bệnh lý nội khoa đi kèm

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng

Mức độ đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 97)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	2,1
Đáp ứng một phần	62	63,9
Bệnh giữ nguyên	19	19,6
Bệnh tiến triển	14	14,4

Nhận xét: Tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,1%, đáp ứng 1 phần 63,9%, bệnh ổn định 19,6%, bệnh tiến triển 14,4%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%.

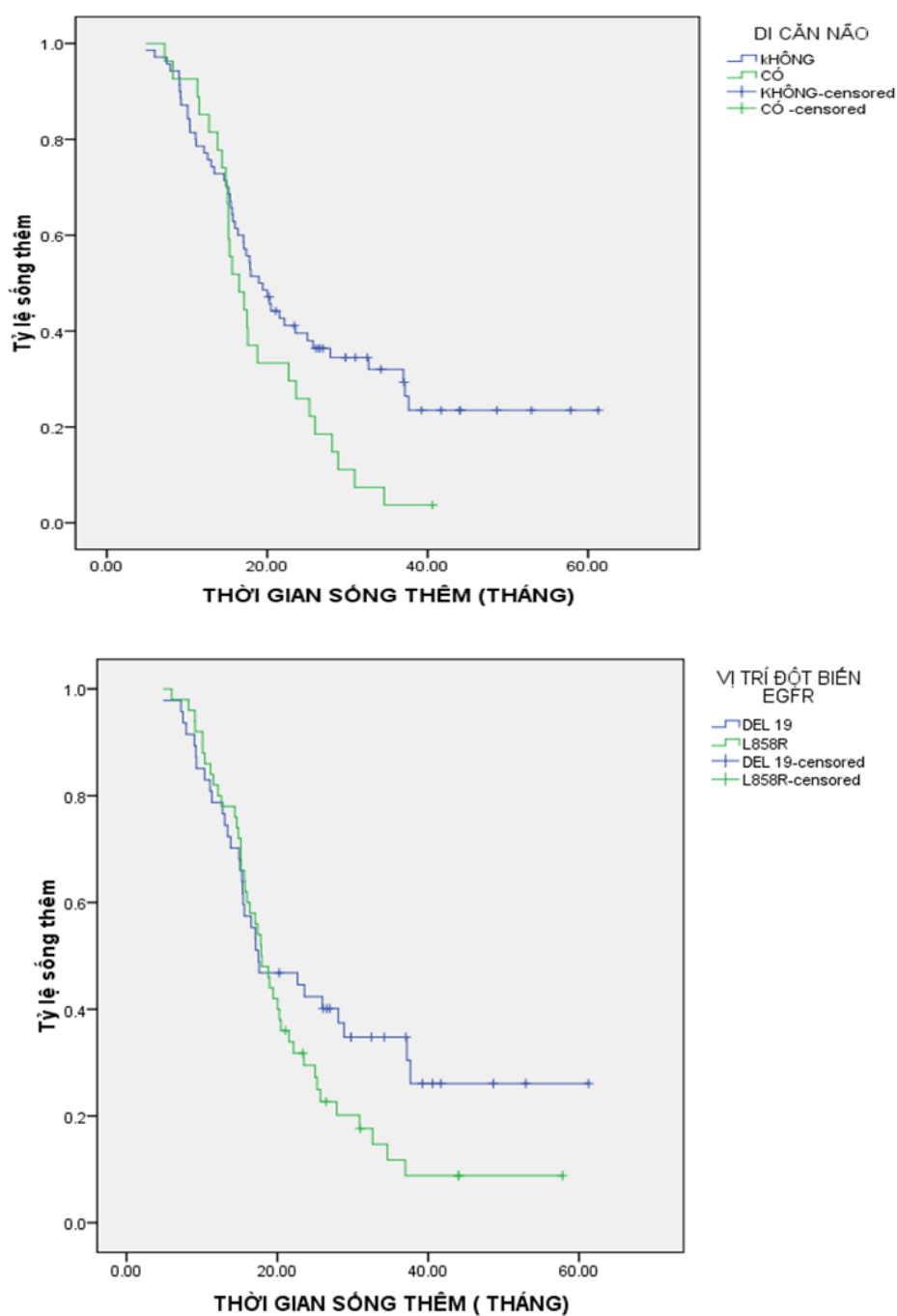


Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và toàn bộ

Bảng 3: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm khác nhau

Sống thêm toàn bộ					
Trung vị (tháng)	Mín (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
25.7	4.9	61.3	97.9	80.4	35.7

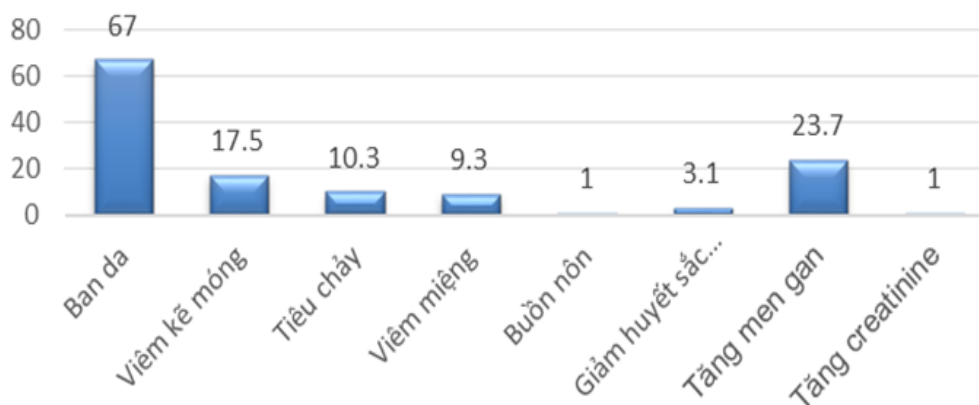
Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị đạt 25.7 tháng, ngắn nhất là 4.9 tháng, dài nhất là 61.3 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80.4%.



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn não và đột biến EXON

Nhận xét: Trung vị STTB của nhóm có di căn não là 19.2 tháng, của nhóm không di căn não là 28.3 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,038 < 0,05$.

Nhóm có đột biến exon 19 cao hơn so với nhóm đột biến exon 21, tương ứng là 29,1 và 22,2 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3: Bảng các tác dụng không mong muốn hay gặp

Nhận xét: Tỷ lệ nổi ban da, chiếm tỷ lệ 67%. Tăng men gan, viêm móng, tiêu chảy ít 23.7%, 17.5% và 10.3%.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ mắc ung thư phổi, tuổi càng cao, nguy cơ này càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân trên 60 tuổi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 67.8 ± 4.7 tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 61 tuổi, đa số bệnh nhân $60 < \text{tuổi} < 70$ chiếm 69.1%. Theo thống kê, có đến 85 – 90% bệnh nhân mắc ung thư phổi có liên quan đến tiền sử hút thuốc. Hút thuốc là yếu tố nguy cơ chính phát triển ung thư phổi, ước tính khoảng 90% số trường hợp ung thư phổi liên quan đến hút thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc là 42.3%, tỷ lệ không hút thuốc là 57.7%. Trong số các BN nam giới, tỷ lệ hút thuốc là 77.4%. Bệnh nhân nam trong nghiên cứu này chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới với 54.6%. Các nghiên cứu về ung thư phổi nhìn chung đều cho thấy nam giới và người hút thuốc lá hay mắc ung thư phổi hơn nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc lá. Nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN giai đoạn tiền xa có đột biến gen EGFR dương tính bằng thuốc điều trị đích. Do đó, kết quả

của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới khi đột biến gen EGFR thường gặp hơn ở bệnh nhân nữ giới và không hút thuốc.

Về kết quả mô bệnh học, trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân đều là ung thư biểu mô tuyến, theo các nghiên cứu trên thế giới, khi đột biến gen EGFR thường gặp ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến hơn các tủy biểu mô khác. Chúng tôi cũng đánh giá về vị trí đột biến gen EGFR ở 97 bệnh nhân được điều trị đích thì thấy 47 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19 (del 19), còn đột biến gen ở exon 21 (L858R) có 50 bệnh nhân. Các bệnh lý nội khoa phối hợp liên quan đến việc dung nạp với các độc tính của thuốc liên quan đến quá trình điều trị (ví dụ như độc tính lên tim mạch, lên chức năng gan, thận). Ở nghiên cứu của chúng tôi, có 75.2% số BN có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa, trong đó hàng đầu là bệnh lý tim mạch như tăng huyết áp, rối loạn nhịp, suy tim, chiếm tỷ lệ 28.9%. Sau đó là bệnh lý như đái tháo đường (18.6%). Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác trong nước. Theo Phạm Văn Phát (2020) tỷ lệ BN ≥ 60 tuổi có bệnh lý nội khoa kèm theo là 61,67%, số BN có bệnh lý tim mạch là 28.3% [2]. Di căn não là một vị trí di căn thường gặp, nguy hiểm có ảnh

hưởng rất lớn đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 27.8% BN có di căn não.

Vấn đề hiệu quả của các thuốc điều trị ức chế Tyrosine Kinase đã được khẳng định bởi các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên thế giới và được đưa vào các Hướng dẫn thực hành điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ[3,5]. Tại Việt Nam, các thuốc điều trị đích bao gồm cả thế hệ 1, 2 và 3 đã được áp dụng điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, trong đó TKI thế hệ 1 (Gefitinib và Erlotinib) được sử dụng nhiều hơn cả. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 của Tyrosine Kinase thế hệ 1 ở 97 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tuổi > 60 và có đột biến EGFR, kết quả tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,1% (2 bệnh nhân), đáp ứng 1 phần 63.9%, bệnh ổn định 19.6%, bệnh tiến triển 14.4%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85.6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%. Theo nghiên cứu của Tateishi (2013) tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 1.8%, đáp ứng một phần là 70.9%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 92.7%[7]. Theo nghiên cứu của Yusuke Inoue (2015) tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 56.3%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 90.6% [8]. Trong nước khi so sánh với nghiên cứu của Phạm Văn Luận (2021) tỉ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi điều trị bước một với Gefitinib là 70.8%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 91.7% [1]. Nhìn chung, trong các nghiên cứu về điều trị Erlotinib hoặc Gefitinib bước một trong UTPKTBN giai đoạn IV đều thu được tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ kiểm soát bệnh cao.

Theo các nghiên cứu đã được báo cáo, mặc dù tỉ lệ đáp ứng cao song trung vị thời gian sống thêm của nhóm điều trị bằng TKIs thế hệ 1 chỉ đạt từ 8.4 – 13.1 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống

thêm không tiến triển trung vị là 11.6 tháng, ngắn nhất là 4.8 tháng, dài nhất là 53.3 tháng. STKTT 6 tháng đạt 93.8%, tại thời điểm 12 tháng là 48.5%. Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu lâm sàng pha III trên thế giới. Theo nghiên cứu ENSURE, STKTT trung vị của nhóm sử dụng Erlotinib là 11.0 tháng, trong nghiên cứu OPTIMAL là 13.1 tháng. Với nhóm nghiên cứu là những bệnh nhân cao tuổi trong nước và quốc tế điều trị bước một với Gefitinib hoặc Erlotinib thì trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển cũng tương tự dao động từ 8.4 – 15.5 tháng [2,5,7,8]

Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 25,7 tháng, 4,9 – 61,3 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80.4%, 2 năm là 35.7%. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu EURTAC [6]. Nghiên cứu của Yusuke Inoue (2013) tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 1 năm là 83.9%[9]. Nghiên cứu của Tateishi (2013) trung vị OS là 29.1 tháng[8]. Nghiên cứu của Phạm Văn Luận (2021) trung vị OS là 25 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 1 năm và 2 năm lần lượt là 87.5% và 43.1%[1]. Khi phân tích sự tương quan giữa sống thêm toàn bộ và các yếu tố tiền sử hút thuốc, tình trạng đột biến gen EGFR cho thấy không có mối tương quan giữa các yếu tố này với thời gian sống thêm toàn bộ, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$. Sống thêm toàn bộ ở nhóm không có di căn não đạt 28.3 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có di căn não là 19.2 tháng với $p = 0,038$.

Một vấn đề đáng quan tâm khác khi điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn đó là tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị đặc biệt nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều là các bệnh nhân cao tuổi, đa số có nhiều bệnh lý

nội khoa phổi hợp. Các tác dụng không mong muốn hay gặp ở bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng các thuốc TKIs là nổi ban và mụn, viêm kẽ móng, chán ăn, tăng men gan, tiêu chảy, viêm phổi kẽ do thuốc, giảm bạch cầu...tùy thể hệ các TKIs khác nhau mà các nghiên cứu đã đưa ra tỉ lệ của mỗi loại tác dụng không mong muốn khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là nổi ban chiếm 67%, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng 17.5%, tiêu chảy 10.3% và tăng men gan 23.7%. Không có bệnh nhân tăng men gan độ 3, phải dừng điều trị bằng. Tất cả các trường hợp đều là độ 1 và độ 2, các trường hợp này đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa. Không gặp trường hợp nào có giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Chúng tôi cũng không có số liệu về tổn thương phổi kẽ do thuốc kháng Tyrosine kinase thể hệ 1. Kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu ở Việt Nam cũng như trên Thế giới về tỉ lệ tác dụng không mong muốn và mức độ của chúng khi điều trị đích bằng thuốc kháng Tyrosine Kinase [2,6,7,8]

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,6 tháng, thêm toàn bộ là 25,7 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80,4%, tại thời điểm 2 năm là 35,7%. Thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn ở nhóm bệnh nhân không di căn não. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa đột biến exon 19 và exon 21, hút thuốc và không hút thuốc. Tác dụng không mong muốn hay gặp mức độ nhẹ là độ 1 và độ 2. Thuốc ức chế Tyrosine Kinase thể hệ 1 là một lựa chọn

hiệu quả và an toàn trên cả nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn cao tuổi bởi hiệu quả điều trị cao và tính an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Luận Phạm Văn và cs.** Kết quả điều trị Gefitinib bước một ở bệnh nhân cao tuổi mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, có đột biến EGFR. Tạp chí y dược lâm sàng 108. 2021;16(6).
2. **Phát Phạm Văn.** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III trên người cao tuổi tại Bệnh viện K, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.2020
3. **Gao G, Ren S, Li A, et al.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. Int J Cancer. Sep 1 2012. 131(5):E822-829.
4. **GLOBOCAN.** International agency for research on cancer. 2018.
5. **Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.** Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGF, N Engl J Med. 2010;362: 2380 -2388.
6. **Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al.** Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. J Clin Oncol 25:5570-5577
7. **Tateishi, K., Ichiyama, T., Hirai, K. et al.** Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group Study. Med Oncol 30, 2013, 450
8. **Y Inoue, N Inui, K Asada, M Karayama, et al.** Phase II study of erlotinib in elderly patients with non- small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. Cancer Chemotherapy and Pharmacology volume 76,2015, pages155–161

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VINORELBINE – CISPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN III-IV TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ

Mai Văn Nhã¹, Huỳnh Thị Mỹ Huỳnh¹, Phạm Thị Thanh Hoa¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư phổi (UTP) hiện nay là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới và có xu hướng ngày càng gia tăng. Tại thời điểm chẩn đoán UTP có hơn 60% không còn chỉ định phẫu thuật, hoá trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu, giúp kéo dài thời gian và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III-IV bằng phác đồ hóa trị Vinorelbine – Platinum tại bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ năm 2021-2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III-IV bằng phác đồ hóa trị Vinorelbine – Platinum tại bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ từ tháng 03/2021 đến 07/2022.

Kết quả: Tuổi trung bình: 60,8± 6,4 tuổi (46-71 tuổi), tỷ lệ Nam/Nữ là 2,75/1. Hút thuốc chiếm tỷ lệ 50%. Ung thư biểu mô tuyến 66,7 %, UTBM vảy 33,3 %. Giai đoạn IV 73,3,0% và GĐ III 26,7%. Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến trong giai đoạn IV là nhiều nhất chiếm tỷ lệ 50%.

Không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ chiếm 20%, sau 4-6 chu kỳ chiếm 16,7%. Thời gian sống thêm trung bình là 7,7 ± 4,7 tháng. Sống còn toàn bộ 1 năm là 57,7%. Thiếu máu gặp 17 trường hợp, có 1 trường hợp giảm độ 3 (5,9%), giảm bạch cầu hạt gặp 5 trường hợp, có 2 trường hợp giảm bạch cầu độ 3 (40%) và 1 trường hợp giảm bạch cầu độ 4 (20%), ghi nhận có 1 trường hợp giảm tiểu cầu độ 1 (3,3%). Buồn nôn và nôn độ 1 chiếm 72% và độ 2 là 24 %, độ 3 chiếm 4%. Tăng men gan có 2 trường hợp chiếm 6,7 % . 10 trường hợp tăng creatinin máu.

Kết luận: Phác đồ Vinorelbine - Cisplatin hiệu quả và an toàn phù hợp với những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III - IV

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III-IV, phác đồ Vinorelbine- Cisplatin

SUMMARY

OUTCOME OF VINORELBINE PLUS CISPLATIN IN NSCLC STAGE III-IV AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Lung cancer (UTP) is currently one of the most common cancers in the world and tends to increase. At the time of diagnosis, more than 60% of patients no longer require surgery or systemic chemotherapy is the main treatment method, helping to prolong the time and improve the quality of life for patients.

Objective: Describe the clinical and subclinical characteristics, evaluate treatment results and some factors related to the results of treatment of stage III-IV non-small cell lung

¹Khoa Nội 1 Bệnh viện Ung Bướu TP.Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Mai Văn Nhã

SĐT: 0939457288

Email: mainha.onco@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

cancer with the Vinorelbine - Platinum chemotherapy regimen at Can Tho City Oncology Hospital in 2021-2022.

Patients and methods: case series of 30 stage III-IV non-small cell lung cancer with Vinorelbine - Platinum chemotherapy regimen at Can Tho City Oncology Hospital from 03/ 2021-07/2022.

Results: Mean age: 60.8 ± 6.4 years old (46-71 years old), male/female ratio is 2.75/1. Smoking accounts for 50%. Adenocarcinoma 66.7%, squamous cell carcinoma 33.3%. Stage IV 73.3.0% and Stage III 26.7%. Patients with adenocarcinoma in stage IV are the most, accounting for 50%. There were no patients with complete response, partial response after 3 cycles accounted for 20%, after 4-6 cycles accounted for 16.7%. The mean survival time was 7.7 ± 4.7 months. Overall 1-year survival was 57.7%. There were 17 cases of anemia, 1 case of grade 3 decrease (5.9%), 5 cases of granulocytopenia, 2 cases of grade 3 leukopenia. 3 (40%) and 1 case of grade 4 agranulocytosis (20%), 1 case of grade 1 thrombocytopenia (3.3%). Nausea and vomiting grade 1 accounted for 72% and grade 2 was 24%, grade 3 accounted for 4%. Elevated liver enzymes had 2 cases, accounting for 6.7%. 10 cases of increased blood creatinine

Keywords: non small cell lung cancer stage III-IV, Vinorelbine plus Cisplatin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) hiện nay là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới và có xu hướng ngày càng gia tăng và được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Tại thời điểm chẩn đoán UTP có hơn 60% không còn chỉ định phẫu thuật, hoá trị

toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu, các phác đồ hóa trị tuy có cải thiện trung vị thời gian nhưng thời gian này cũng chỉ giới hạn trong khoảng 8-10 tháng.

Ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III-IV, nếu có đột biến EGRF, điều trị TKI là lựa chọn ưu tiên hàng đầu. Tuy nhiên, trường hợp bệnh nhân không đủ khả năng kinh tế, không có đột biến EGFR, hóa trị giúp cải thiện triệu chứng và thời gian sống còn.

Qua các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh phác đồ Vinorelbine kết hợp Cisplatin với các phác đồ trước đó như Cisplatin đơn chất hoặc Cisplatin kết hợp với Etoposide hoặc với một Vinca alkaloid khác, phác đồ hai thuốc Vinorelbine – Cisplatin vượt trội hơn. Mặt khác khi so với các phác đồ có kết hợp nhóm Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) thì phác đồ Vinorelbine – Cisplatin có tính kinh tế hơn, hiệu quả tương đương.

Các thử nghiệm pha III đã chứng minh những ưu thế của phác đồ kết hợp Vinorelbine với Cisplatin trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB- IV cho kết quả thấy cải thiện tốt triệu chứng, tăng tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống. Do những hiệu quả và tính ưu việt của nó nên phác đồ Vinorelbine – Cisplatin đã trở thành một phác đồ được chấp nhận trên thế giới và ở Việt Nam trong điều trị UTPKTBN giai đoạn lan tràn và được coi là biện pháp điều trị bước đầu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để *đánh giá hiệu quả của phác đồ Vinorelbine – Cisplatin tại bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ.*

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

Bệnh nhân UTPKTBN, giai đoạn III – IV được chỉ định hóa trị phác đồ Vinorelbine – Cisplatin tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ từ tháng 3/2021 đến tháng 07/ 2022

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

2.2.2 Phương pháp phân tích xử lý kết quả: nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 19.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân**

Tuổi cao nhất là 71 tuổi, tuổi thấp nhất là 46 tuổi. Độ tuổi trung bình là $60,8 \pm 6,4$ tuổi.

3.2. các đặc điểm lâm sàng và bệnh học**3.2.1. Di căn xa****Bảng 3.1. Tình trạng di căn xa**

Tình trạng di căn xa	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Xương	8	26,7
Phổi đối bên, màng phổi	5	16,7
Não	1	3,3
Mô mềm thành ngực	1	3,3
Gan	4	13,3

Di căn xương 26,7%, di căn phổi đối bên 16,7 %

3.2.2. Phương pháp chẩn đoán**Bảng 3.2. Phương pháp chẩn đoán**

Phương pháp chẩn đoán	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Sinh thiết lõi/ Ctscan	6	20
Sinh thiết/ Nội soi KPQ	5	16,7
Sinh thiết/ Nội soi màng phổi	4	13,3
Sinh thiết/ Mở ngực	2	6,7
Sinh thiết hạch	3	10
Sinh thiết lõi/ Siêu âm	10	33,3

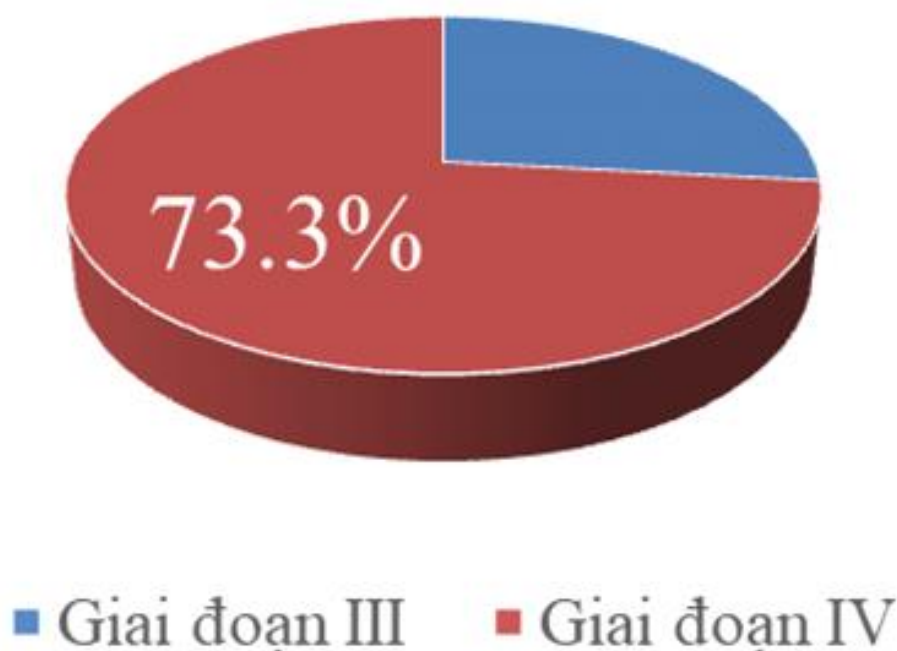
Sinh thiết kim lõi dưới hướng dẫn siêu âm chiếm 33,3%, sinh thiết dưới hướng dẫn CT chiếm 20%, sinh thiết qua nội soi khí phế quản chiếm 16,7% và qua nội soi màng phổi 13,3%. Có 3 trường hợp sinh thiết hạch do không tiếp cận được u phổi, và 2 trường hợp mở ngực sinh thiết.

3.2.3. Mô bệnh học**Bảng 3.3. Loại mô bệnh học**

Giải phẫu bệnh	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Carcinoma tuyến	20	66,7
Carcinoma tế bào gai	10	33,3
Tổng cộng	30	100

Carcinoma tuyến chiếm 66,7%, carcinoma tế bào gai chiếm 33,3%

3.2.4. Đặc điểm giai đoạn bệnh



Biểu đồ 3.1. Giai đoạn bệnh của nhóm nghiên cứu

Bệnh nhân giai đoạn IV chiếm 73,3%, giai đoạn III 26,7%.

3.2.5. Đặc điểm giai đoạn bệnh theo nhóm tuổi nghiên cứu

Bảng 3.4. Giai đoạn bệnh theo nhóm tuổi nghiên cứu

Phân bố giai đoạn theo nhóm tuổi	Giai đoạn III (n%)	Giai đoạn IV (n%)	Tổng cộng (n%)	p=0,337
40-49 tuổi	0 (0)	2 (9,1)	2 (6,7)	
50-59	3 (37,5)	8 (36,4)	11 (36,7)	
60-69	3 (37,5)	11 (50)	14 (46,6)	
≥ 70	2 (25)	1 (4,5)	3 (10)	
Tổng cộng	8 (100)	22(100)	30 (100)	

Tỷ lệ các nhóm tuổi khác nhau ở 2 loại giai đoạn là không có sự khác biệt với $p = 0,337$

3.2.6. Đặc điểm giai đoạn bệnh theo mô bệnh học

Bảng 3.5. Phân bố giai đoạn bệnh theo mô học

Loại giải phẫu bệnh	Giai đoạn III (n%)	Giai đoạn IV (n%)	Tổng cộng (n%)	p=0,243
Carcinoma tuyến	4 (50)	16 (72,7)	20 (66,7)	
Carcinoma tế bào gai	4 (50)	6 (27,3)	10 (33,3)	
Tổng cộng	8 (100)	22 (100)	30 (100)	

Mô bệnh học carcinoma tuyến ở giai đoạn IV 72,7%. Tỷ lệ bệnh nhân có mô bệnh học khác nhau ở 2 loại giai đoạn không có sự khác biệt với $p = 0,243$

3.3. Đặc điểm về điều trị

3.3.1. Số chu kỳ hóa trị

Bảng 3.7. Số chu kỳ hóa trị

Số chu kỳ hóa chất	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ %
3 chu kỳ	10	33,3
4 chu kỳ	5	16,7
5 chu kỳ	4	13,3
6 chu kỳ	11	36,7
Tổng cộng	30	100

11 bệnh nhân hóa trị 6 chu kỳ chiếm tỉ lệ 36,7%, bệnh nhân hóa trị 3 chu kỳ chiếm 33,3%, có 5 bệnh nhân hóa trị 4 chu kỳ và 4 bệnh nhân hóa trị 5 chu kỳ

3.3.2. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.8. Đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ

Đáp ứng sau 3 chu kỳ hóa trị	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Đáp ứng 1 phần	6	20
Bệnh ổn định	20	66,7
Bệnh tiến triển	4	13,3
Tổng cộng	30	100

Sau 3 chu kỳ hóa trị, có 6 bệnh nhân đáp ứng 1 phần chiếm 20%, 20 trường hợp bệnh ổn định chiếm 66,7% và 4 bệnh nhân tiến triển chiếm 13,3%

Bảng 3.9. Đáp ứng sau 4-6 chu kỳ

Đáp ứng sau 4-6 chu kỳ hóa trị	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Đáp ứng 1 phần	5	16,7
Bệnh ổn định	7	23,3
Bệnh tiến triển	18	60
Tổng cộng	30	100

Sau 4-6 chu kỳ hóa trị, có 5 bệnh nhân đáp ứng 1 phần chiếm 16,7%, 7 trường hợp bệnh ổn định chiếm 23,3% và 18 bệnh nhân tiến triển chiếm 60%

3.3.3. Tác dụng phụ

Bảng 3.10 Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết

Độc tính trên cơ quan tạo huyết	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Thiếu máu	17	56,7	4	23,5	12	79,6	1	5,9	0	0
Giảm bạch cầu hạt	5	16,7	0	0	2	40	2	40	1	20
Giảm tiểu cầu	1	3,3	1	0	0	0	0	0	0	0

Thiếu máu gặp 17 trường hợp, trong đó có 1 trường hợp giảm độ 3, giảm bạch cầu hạt gặp 5, trong đó có 2 trường hợp giảm bạch cầu độ III và 1 trường hợp giảm bạch cầu hạt độ IV, có 1 trường hợp giảm tiểu cầu độ 1

3.3.4. Tác dụng phụ ngoài huyết học**Bảng 3.11. Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết**

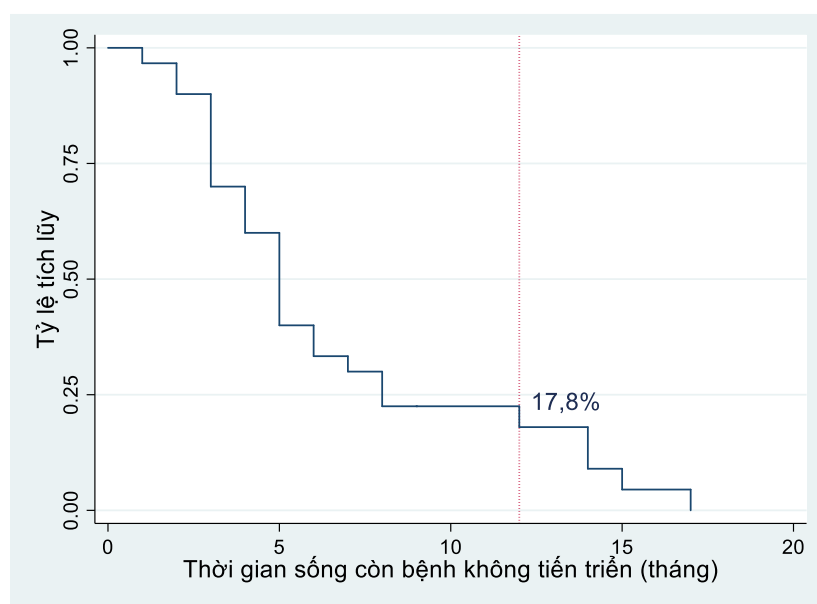
Độc tính ngoài cơ quan tạo huyết	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng men gan	2	6,7	2	100	0	0	0	0	0	0
Nôn ói	25	83,3	18	72	6	24	1	4	0	0
Tăng creatinin	10	33,3								
Tiêu chảy	0	0								
Viêm da	0	0								
Loét miệng	0	0								

Tỷ lệ buồn nôn và nôn độ 1 chiếm 72% và độ 2 là 24 %, độ 3 chiếm 4%. Tình trạng tăng men gan chiếm 6,7 %. Có 10 trường hợp tăng creatinin. Không ghi nhận trường hợp bệnh nhân bị tiêu chảy, viêm da hay loét miệng trong nhóm nghiên cứu

3.4. Thời gian sống còn**3.4.1. Sống còn bệnh không tiến triển**

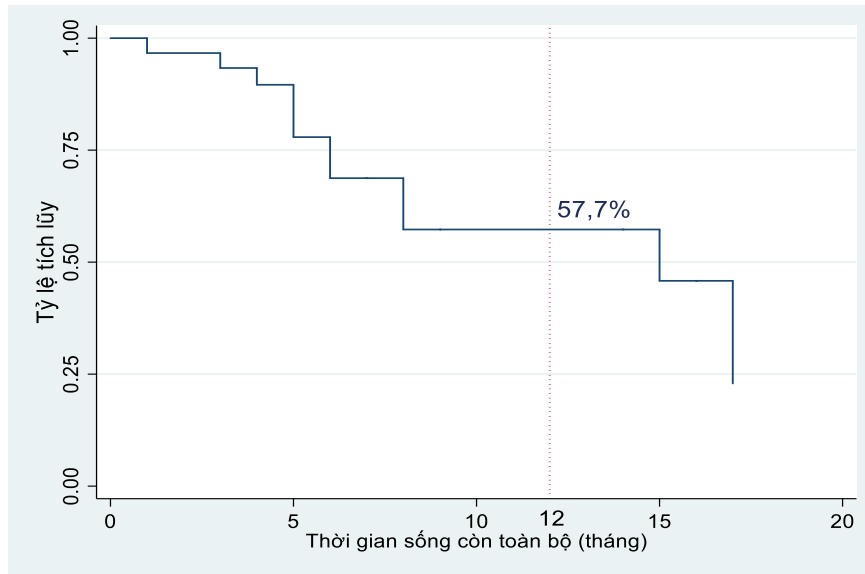
Sống còn bệnh không tiến triển được đánh giá ở 30 bệnh nhân, có 28 trường hợp bệnh tiến triển (93,3%) và 2 trường hợp bệnh sống còn không tiến triển (6,7%)

Trung vị sống còn bệnh không tiến triển: 6,2 tháng. Thời gian sống còn bệnh không tiến triển trung bình là: $6,2 \pm 4,2$ tháng, ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 17 tháng. Sống còn bệnh không tiến triển 1 năm: 17,8%

**Biểu đồ 3.2. Sống còn bệnh không tiến triển****3.4.2. Sống còn toàn bộ**

Qua theo dõi 30 bệnh nhân đến 01/10/2022, ghi nhận có 12 trường hợp tử vong (40%), 11 trường hợp mất dấu (36,7%) và 7 trường hợp còn sống (23,3%)

Trung vị sống còn toàn bộ: 7,7 tháng. Thời gian sống còn ngắn nhất là 1 tháng, dài nhất là 17 tháng. Trung bình thời gian sống còn toàn bộ là $7,7 \pm 4,7$ tháng. Sống còn toàn bộ 1 năm là 57,7%

**Biểu đồ 3.3. Sống còn toàn bộ****3.4.3. Các yếu tố liên quan đến sống còn****Bảng 3.1. Các yếu tố liên quan đến sống còn bệnh không tiến triển**

Đặc điểm	Phân nhóm so sánh	Phân tích đơn biến (p)	Phân tích đa biến	
			p	HR (95% KTC)
Tuổi	<60/ ≥60	0,057	0,09	2,1(0,8-5,4)
Giai đoạn	III/ IV	0,92	0,93	1,03 (0,4 – 2,4)
Giải phẫu bệnh	Gai/ Tuyến	0,13	0,18	1,7 (0,7 – 3,8)

Bảng 3.2. Các yếu tố liên quan đến sống còn toàn bộ

Đặc điểm	Phân nhóm so sánh	Phân tích đơn biến (p)	Phân tích đa biến	
			p	HR (95% KTC)
Tuổi	<60/ ≥60	0,7	0,76	1,2 (0,3-4)
Giai đoạn	III/ IV	0,0085	0,02	0,22 (0,06 – 0,7)
Giải phẫu bệnh	Gai/ Tuyến	0,0038	0,011	5,2 (1,4 – 18,9)

IV. BÀN LUẬN**4.1. Một số đặc điểm dịch tễ**

Trong UTP tỷ lệ mắc UTP bắt đầu tăng nhiều ở lứa tuổi sau 40 tuổi, nam tăng nhiều hơn nữ. Tại Hà Nội nam giới nhóm 65-69 có tỷ lệ mắc ung thư phổi lên đến 320/100.000 [2], [3].

4.2. Triệu chứng cận lâm sàng**4.2.1. Cận lâm sàng**

Với hình ảnh CT-Scanner, những khối u kích thước dưới 1 cm, hạch rốn phổi, hạch

trung thất có thể phát hiện với độ nhạy 80-90%, độ đặc hiệu 63-94%. CT-Scanner giúp xác định vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn, di căn của u [2].

4.2.2. Phân loại mô bệnh học

Chúng tôi ghi nhận mô bệnh học carcinoma tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất với 20 trường hợp chiếm 66,7 %, carcinoma tế bào gai ít gặp hơn gồm có 10 trường hợp chiếm 33,3%. Nghiên cứu của Bùi Quang Huy (2008), UTBM tuyến là 46,7%, UTBM vảy

là 42,2%. Nghiên cứu của Lê Thu Hà (2009), UTBM tuyến là 42,2%, UTBM vảy là 33,4%, UTBM tế bào lớn là 24,4% [3][4].

4.2.3. Vị trí di căn xa: di căn xương là vị trí di căn hay gặp nhất trong đó có 26,7%, chiếm tỷ lệ cao nhất; di căn phổi đối bên và di căn gan ít gặp hơn với 5 trường hợp di căn màng phổi và 4 trường hợp di căn gan. Di căn não ít gặp nhất với 1 trường hợp, di căn mô mềm thành ngực 1 trường hợp.

4.2.4. Phân loại giai đoạn bệnh

Số bệnh nhân giai đoạn IV trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ cao hơn giai đoạn III (73,3% và 26,7%), có thể do các bệnh nhân thường đến ở giai đoạn muộn và nhờ sự đóng góp của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh học nên khả năng phát hiện di căn chính xác hơn

4.3. Điều trị

Chúng tôi ghi nhận có 11 bệnh nhân hóa trị 6 chu kì chiếm tỉ lệ 36,7%, tỉ lệ bệnh nhân hóa trị 3 chu kì chiếm 33,3%, có 5 bệnh nhân hóa trị 4 chu kì và 4 bệnh nhân hóa trị 5 chu kì. Theo Lê Thu Hà tỷ lệ bệnh nhân 6 chu kỳ là 73,3% [6]. Theo Rosell (2002) trung bình là 4 chu kỳ/bệnh nhân. Những bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ hoặc bệnh tiến triển sau 3 chu kỳ sẽ ngừng điều trị, còn lại sẽ tiếp tục điều trị tới 6 chu kỳ sẽ đánh giá lại [3]

4.3.1. Đánh giá đáp ứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 3 chu kì, tỉ lệ đáp ứng 1 phần chiếm 20%, bệnh ổn định 66,7% và 13,3% bệnh tiến triển, không có trường hợp nào đáp ứng hoàn. Sau 4-6 chu kì, tỉ lệ đáp ứng 1 phần chiếm 16,7%, bệnh ổn định 23,3% và 60% bệnh tiến triển, không có trường hợp nào đáp ứng

hoàn toàn

Theo tác giả Ohe, Tamura cùng cộng sự (Ann Oncol 2007 so sánh giữa các phác đồ hóa chất Cisplatin cộng Irinotecan, Carboplatin cộng Paclitaxel, Cisplatin cộng Gemcitabine, và Cisplatin cộng Vinorelbine kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng của bốn phác đồ lần lượt là 31,0% và 32,4% và 30,1% và 33,1% vậy 4 phác đồ trên có hiệu quả tương tự nhau và đã cho đáp ứng tốt trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn [6].

Tỉ lệ bệnh nhân có bệnh ổn định và tiến triển là 83,3%. Trong đó bệnh ổn định 23,3%, bệnh tiến triển 60%. Tỷ lệ còn khá cao có thể do số bệnh nhân ở giai đoạn IV của chúng tôi chiếm phần lớn là 73,3%. Những bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị phần lớn do xuất hiện thêm những di căn mới, đây là nguyên nhân chính khiến phải dừng điều trị.

4.3.2. Thời gian sống thêm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm là 7,7 tháng và tỷ lệ sống một năm 57,7%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn của tác giả Ohe (2007) là 11,4 tháng tỷ lệ sống 1 năm là 48,3%. [6], có thể giải thích do số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn IV, có KPS < 80 chiếm tỉ lệ cao hơn nên đã làm ảnh hưởng đến tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân này. Thời gian sống thêm dài nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 17 tháng.

4.3.4. Một số tác dụng phụ của phác đồ

Tất cả bệnh nhân đều dung nạp tốt, độc tính huyết học chủ yếu giảm ở mức độ I và độ II. Tuy nhiên không có bệnh nhân tử vong do tác dụng phụ này, hầu hết các bệnh nhân đều hồi phục và tiếp tục điều trị theo đúng chu kỳ. Tỷ lệ buồn nôn và nôn là một biến

chứng thường gặp với độ 1 chiếm 72% và độ 2 là 24%, độ 3 chiếm 4%. Biến chứng này có thể kiểm soát và dự phòng được bằng thuốc chống nôn trước và sau truyền hóa chất.

Tình trạng tăng men gan có 2 trường hợp chiếm 6,7% mức độ nhẹ sau dùng thuốc tự hồi phục ổn định. Có 10 trường hợp tăng creatinin sau đó được truyền dịch tích cực và dùng thuốc lợi tiểu đến khi chỉ số xét nghiệm trở về tương đối bình thường. Không ghi nhận trường hợp bệnh nhân bị tiêu chảy, viêm da hay loét miệng. Các tác dụng phụ hầu hết ở mức độ nhẹ và vừa, cho thấy độc tính của phác đồ hoàn toàn chấp nhận được.

V. KẾT LUẬN

Qua trung vị theo dõi 7,7 tháng, ghi nhận không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ chiếm 20%, sau 4-6 chu kỳ chiếm 16,7%, thời gian sống thêm trung bình là $7,7 \pm 4,7$ tháng. Sống còn toàn bộ 1 năm là 57,7%. Độc tính chủ yếu ở mức độ I và độ II. Phác đồ hoá trị Vinorelbine - Cisplatin là một phác đồ có hiệu quả và an toàn phù hợp với những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIb - IV vì vậy cần được tiếp tục nghiên cứu thêm để có đánh giá hiệu quả rõ hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2018), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ".
2. **Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai** (2010), Điều trị nội khoa bệnh ung thư, Nhà Xuất bản y học.
3. **Lê Thu Hà** (2008), Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIb - IV phác đồ paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Đại Học Y Dược Hà Nội.
4. **Bùi Quang Huy** (2008), Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIb - IV bằng phác đồ Gemcitabin - cisplatin tại bệnh viện K, Đại Học Y Hà Nội.
5. **Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, ten Velde G P, et al** (2000), "Phase III
6. **Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, et al** (2007), "Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan", Ann Oncol, 18(2), 317-323.
7. **Okuda K, Hirose T, Oki Y, Murata Y, et al** (2012), "Evaluation of the safety and efficacy of combination chemotherapy with vinorelbine and platinum agents for patients with non-small cell lung cancer with interstitial lung disease", Anticancer Res, 32(12), 5475-5480.
8. **Rosell R, Gatzemeier U, Betticher D C, Keppler U, et al** (2002), "Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial", Ann Oncol, 13(10), 1539-1549.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP CARCINOM DẠNG SARCOM CỦA PHỔI Ở BỆNH NHÂN TRẺ TUỔI

Trần Đình Thanh¹, Nguyễn Trần Anh Thu², Lê Thị Thu Sương²,
Hà Đề Điền², Nguyễn Thị Quý², Đỗ Minh Hoàng Trọng³

TÓM TẮT

Carcinôm dạng sarcôm của phổi (CDSP) là một phân nhóm mô học kém biệt hóa hiếm gặp của ung thư phổi không tế bào nhỏ. Về mặt bệnh học, đây là một loại u ác tính bao gồm hai dòng tế bào: tế bào biểu mô và tế bào trung mô ác tính. CDSP là loại bệnh lý khó chẩn đoán và điều trị. Chúng tôi báo cáo một trường hợp CDSP ở một bệnh nhân nam sinh năm 1990, nhập viện vì đau ngực và khó thở. CT phát hiện u phổi trái và tràn dịch màng phổi trái. Sinh thiết có hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính của khối u phổi đã được thực hiện. Mẫu mô sinh thiết khối u phổi được nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn đặc hiệu giúp chẩn đoán xác định. Chúng tôi báo cáo trường hợp hiếm gặp của phân loại mô học này và hồi cứu y văn để hiểu biết thêm loại bệnh lý này.

SUMMARY

A CASE OF SARCOMATOID CARCINOMA OF THE LUNG IN A YOUNG PERSON

Sarcomatoid carcinoma of the lung (SCL) is a rare histologically poorly differentiated subtype of non-small cell lung cancer. Pathologically, this is a type of malignant tumor consisting of two

cell lines: epithelial cells and malignant mesenchymal cells. The disease is difficult to diagnose and treat.

We report a case of SCL in a male patient born in 1990 who was hospitalized with chest pain and dyspnoea. CT-Scan at thorax have showed left lung tumor and left pleural effusion. Computed tomography-guided biopsy of the lung tumor was performed. Lung tumor biopsy tissue samples were stained by immunohistochemistry with specific markers to help confirm the diagnosis. We report rare cases of this histological classification and review the literature to further understand this disease.

Keywords: Carcinôm dạng sarcôm của phổi; Sarcomatoid carcinoma of the lung; sarcoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm dạng sarcom (Sarcomatoid carcinoma) có thể xảy ra ở nhiều cơ quan khác nhau như tuyến giáp, xương, da, vú, tuyến tụy, gan, đường tiết niệu và phổi. [1]

Tại phổi gọi “Sarcomatoid carcinoma of the lung” xin dịch là Carcinôm dạng sarcôm phổi (CDSP) rất hiếm gặp, theo phân loại của tổ chức y tế thế giới và báo cáo Karim cùng cộng sự ghi nhận CDSP chiếm 0,1% –0,4% trong các bệnh nhân ung thư phổi. [2] và gần đây Baldovini C [3] cũng ghi nhận CDSP rất hiếm gặp, chiếm 0,1% –0,4% tổng số các khối u ác tính ở phổi. [2,3]

Bệnh được định nghĩa là ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ biệt hóa kém (UTPKTBN) có chứa thành phần của sarcoma hoặc các yếu tố giống sarcoma (ít

¹TK Ung bướu Bv Hoàn Mỹ Sài Gòn

²Bv Hoàn Mỹ Sài Gòn

³TK Giải phẫu bệnh Bv Hoàn Mỹ Sài Gòn

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đình Thanh
SĐT: 0903760437

Email: trandinhthanh55@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/17/2023

nhất 10% tế bào hình thoi và / hoặc tế bào khổng lồ) hoặc ung thư biểu mô chỉ có tế bào hình thoi và tế bào khổng lồ. [3, 4]

Các CDSP rất khó chẩn đoán và điều trị vì bệnh rất ít gặp, mô học không đồng nhất và hình thành mô không rõ ràng. Do vậy việc phân loại theo mô bệnh lý cũng rất quan trọng, sẽ giúp chúng ta các quyết định điều trị, các bác sĩ lâm sàng và các nhà giải phẫu bệnh nên biết về các khối u hiếm gặp này, chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ tuổi.

II. BÁO CÁO 1 TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân nam, sinh năm 1991. Tháng 6/2020 nhập viện vì ho đau ngực trái khoảng 1 tháng, bệnh nhân đã khám bệnh tại một đơn vị y tế phát hiện tràn dịch màng phổi trái, u phổi trái (Xquang và CT ngực), trên siêu âm ghi nhận có ít dịch, được điều trị

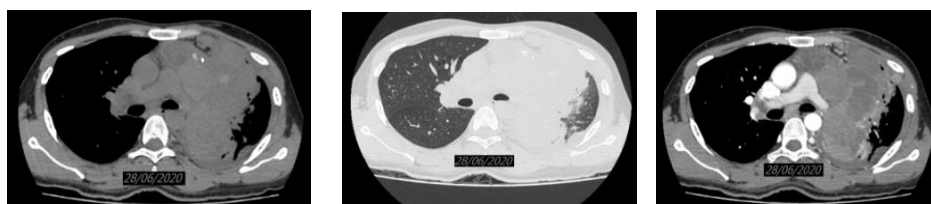
triệu chứng và sinh thiết chỉ là mô viêm mạn tính, được cấp toa điều trị không giảm, nhập viện chúng tôi tình trạng đau ngực và khó thở khi gắng sức, không sốt.

Bệnh nhân được chẩn đoán U phổi trái TDMP trái nghi do k

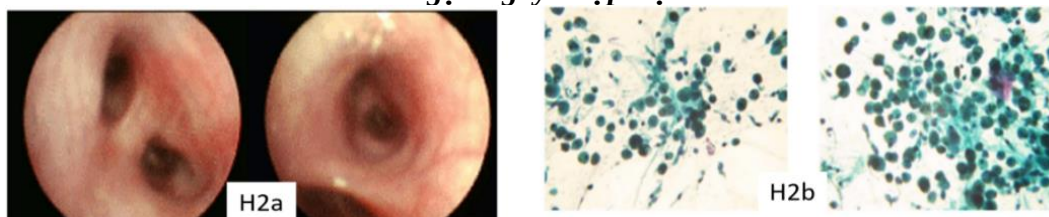
Kết quả:

CT ngực ngày 20/6/2020: U phổi trái kích thước # 10cmx13cmx18cm, khả năng K phổi, theo dõi xâm lấn thành ngực. Dày dạng nốt và dạng mảng màng phổi trái, tràn dịch màng phổi trái lượng ít.(hình 1)

Soi phế quản: Chèn ép nhẹ từ ngoài vào tại cửa phế quản thùy trên trái. Rửa phế quản thùy trên (T) làm xét nghiệm BK, LPA, cấy vi trùng+ KSD tất cả âm tính, Cellblock, sinh thiết mù xuyên vách phế quản gửi giải phẫu bệnh. Kết quả dịch rửa phế quản có tế bào không điển hình. (hình 2)

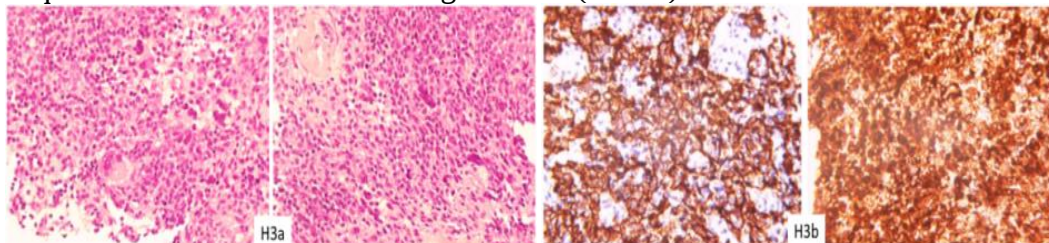


Hình 1: CT ngực ngày nhập viện 26/6/2020



Hình 2: H2a: hình soi phế quản; H2b: hình tế bào học dịch rửa phế quản

Kết quả sinh thiết u dưới dưới hướng dẫn CT: (hình 3)



Hình 3: (H3a) GPB thường quy; (H3b) GPB nhuộm hóa mô miễn dịch

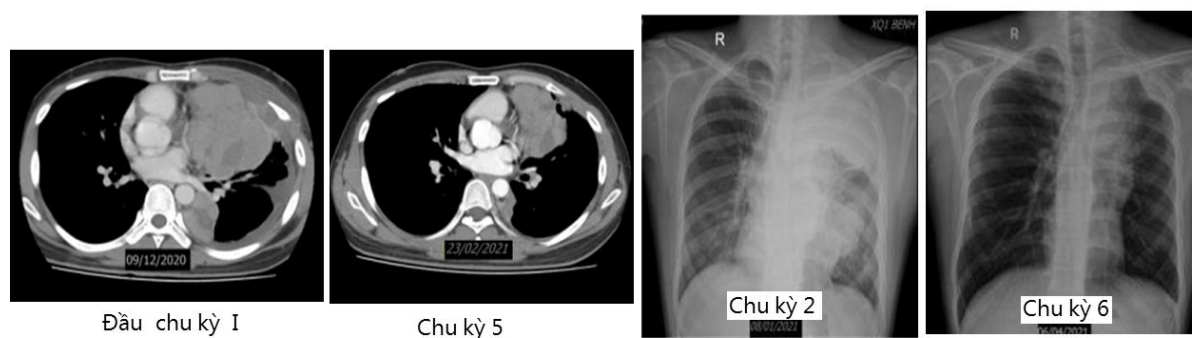
Giải phẫu bệnh thường quy: U phổi có nhiều tế bào dị dạng, xếp thành đám, nhân dị dạng, kích thước không đều, tăng sắc, có hạt nhân rõ, nhiều phân bào. Kết luận: CARCINÔM KÉM BIỆT HÓA Ở PHỔI (H3a).

Nhuộm hóa mô miễn dịch 7 dấu ấn: tế bào u dương tính với CKAE1/AE3, Vimentin và CK7, âm tính với CK5/6, Synaptophysin và Calretinin, nhiều lympho bào dương tính với CD45. Phù hợp CARCINÔM DẠNG SARCÔM Ở PHỔI (SARCÔMATOID CARCINOMA).(H3b)

Bệnh nhân từ chối xét nghiệm EGFR và PDL1

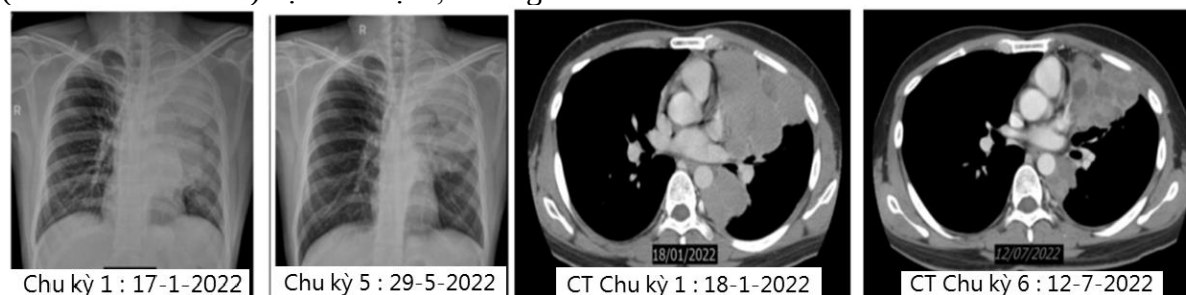
Chúng tôi đã hội chẩn phẫu thuật kết hợp xạ trị, bệnh nhân từ chối xin về điều trị thuốc nam. Tháng 12/2020 đau ngực nhiều, bệnh tiến triển, TDMP trái nhiều, được chẩn đoán Ung thư phổi TRÁI T4N1 M1 giai đoạn IV (màng phổi)/ loại CARCINÔM DẠNG SARCÔM. Chỉ định: hóa trị

Bước 1: Docetaxel- Carplatin 6 chu kỳ, đáp ứng 1 phần ngưng điều trị 07.4.2021 . không tái khám vì dịch Covid 19.



Hình 4: Diễn tiến chẩn đoán hình ảnh điều trị bước 1

Bước 2: 12/2021 đau chân phải, đi lại hơi khó khăn, tái khám phát hiện di căn vùng xương đùi và ổ cối trái, chuyển xạ trị giảm đau, sau xạ trị hóa 6 chu kỳ gemcitabin (25/1/2022-14/7/22) bệnh ổn định, bướu giảm kích thước theo dõi.



Hình 5: Diễn tiến chẩn đoán hình ảnh điều trị bước 2

Bước 3: 10/2022 bướu tăng lại chuyển điều trị Pemetred bệnh nhân dị ứng ngứa, ngưng điều trị chỉ chăm sóc giảm nhẹ



Hình 6: Diễn tiến chẩn đoán hình ảnh sau bước 2

III. BÀN LUẬN

Carcinôm dạng sarcom (Sarcomatoid carcinoma) có thể xảy ra ở nhiều cơ quan khác nhau như tuyến giáp, xương, da, vú, tuyến tụy, gan, đường tiết niệu và phổi. [1] Tại phổi được gọi “Sarcomatoid carcinoma of the lung” xin dịch là Carcinôm dạng sarcoma của phổi (CDSP) rất hiếm gặp, theo phân loại của tổ chức y tế thế giới và báo cáo Karim cùng cộng sự ghi nhận CDSP chiếm 0,1% –0,4% trong ung thư phổi. [2,3]

CDSP là một khối u kém biệt hóa tiến triển nhanh, bệnh xảy ra chủ yếu ở nam giới lớn tuổi và người hút thuốc. [5] Độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 65 tuổi, ngoại trừ phân nhóm u nguyên bào phổi thường gặp ở người trẻ với tuổi trung bình là 35 tuổi. Người ta ghi nhận nhiều yếu tố nguy cơ có liên quan đến CDSP như: hút thuốc (lá, xì gà hoặc tẩu), tiếp xúc với amiăng lâu ngày như trong xây dựng công nghiệp và trong sản xuất các thiết bị cách điện, cách âm. [6]

Biểu hiện trên lâm sàng:

Không có triệu chứng lâm sàng cụ thể đặc hiệu riêng, bệnh nhân có thể có các triệu chứng chung chung của bệnh đường hô hấp như: ho, khó thở, ho ra máu, đau ngực hoặc

sụt cân. [7]

Trên phim xquang phổi và CT lồng ngực người ta ghi nhận vị trí khối u trong CDSP có thể là trung tâm hoặc ngoại vi. [7]

Ở bệnh nhân chúng tôi báo cáo, ghi nhận có triệu chứng đau ngực, khó thở là những triệu chứng không đặc hiệu. Tuy nhiên bệnh nhân này rất trẻ (30t), không hút thuốc lá, không làm trong môi trường nguy cơ.

Về mặt giải phẫu bệnh:

Đặc tính mô học, tế bào học hoặc mô học phân tử của bướu có cả 2 loại tế bào là tế bào biểu mô (carcinoma) và khối tế bào trung mô (sarcom) [8-10]

Theo phân loại của WHO năm 2015, phát triển từ bảng phân loại năm 2004 đã định nghĩa CDSP là ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ biệt hóa kém và có tế bào biệt hóa trung mô. Trong phân loại năm 2021 không có thay đổi về tiêu chí chẩn đoán cũng như thuật ngữ phân loại mô bệnh học, tuy nhiên từ phân loại năm 2015 WHO khuyến nghị cần làm xét nghiệm sinh học phân tử để dễ phát hiện các loại tế bào mô học.[09-10] Theo bảng phân loại năm 2021, carcinôm dạng sarcom của phổi (CDSP) hay “ung thư phổi dạng sarcom” có 5 biến thể:

1. Ung thư biểu mô (UTBM) đa dạng (Pleomorphic carcinoma) (> 50%)
2. UTBM tế bào hình thoi (Spindle cell carcinoma)
3. UTBM tế bào lớn (Giant cell carcinoma)
4. UTBM sarcom Carcinosarcoma
5. U Nguyên bào phổi (Pulmonary blastoma)

Ở bệnh nhân chúng tôi báo cáo với nhuộm thường qui chỉ kết luận loại carcinome kém biệt hóa, nhờ nhuộm hóa mô miễn dịch với 7 dấu ấn chúng tôi kết luận chẩn đoán là CDSP nhưng không xác định loại phân nhóm nào.

Điều trị:

Đối với các khối u khu trú tại chỗ, vai trò phẫu thuật là chính, phẫu thuật theo thù phổi dưỡng như đủ khả năng kiểm soát.[3] Tuy nhiên, đối với bệnh di căn, hiện chưa có

dữ liệu hướng điều trị tiêu chuẩn và CDSP được coi là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ. Các thuốc gây độc tế bào được sử dụng để điều trị CDSP cũng giống như sử dụng cho UTPKTBN. Trong loạt bài của Vieira và cộng sự, nghiên cứu bao gồm 97 bệnh nhân CDSP di căn, trong đó 73% trong số họ được hóa trị bộ đôi dựa trên platinum. Sự khác biệt về thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) không có ý nghĩa thống kê giữa những bệnh nhân có sử dụng hoặc không sử dụng hóa trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống còn chung (7 tháng với hóa trị có pllatinum so với 5,3 tháng không sử dụng platinum, $P = 0,096$).[11,12]

Theo tổng kết của Lin Zhang và cs [12] (bảng 1) phẫu thuật giai đoạn sớm hóa hỗ trợ là tốt nhất, với giai đoạn muộn vai trò các thuốc đích nổi bật Savolitinib và thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch

Bảng 1: Các phương thức điều trị hiện nay theo tổng kết của Lin Zhang và cs

Điều trị	Giai đoạn lâm sàng									Số tài liệu tham khảo	
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB		
Surgery											2
Perioperativ CMT											6
First-line/Palliative CMT											5
Perioperative RT											3
First-line/Palliative RT											4
Savolitinib											2
Crizotinib											5
Ceritinib											1
Erlotinib											1
Gefitinib											2
Afatinib											1
Anlotinib											2
Apatinib											2
Nivolumab (for METex 14)											2
Immune checkpoint inhibitors										2	

Còn tranh cãi

Có khả năng hiệu quả

Rất có thể có hiệu quả

Hiệu quả

 Còn tranh cãi
 Có khả năng hiệu quả

 Rất có thể có hiệu quả
 Hiệu quả

Bệnh nhân của chúng tôi từ chối phẫu thuật, điều trị thuốc nam bệnh nặng hơn quay trở lại, mất cơ hội phẫu thuật cắt bỏ, bệnh nhân được hóa trị bước 1 Doxetacel-carboplatin 6 chu kỳ có đáp ứng 1 phần. Sau đó không theo dõi tiếp. Sau 8 tháng bệnh tái diễn di căn vùng xương đùi và ổ cổ trái, chuyển xạ trị giảm đau, sau xạ trị hóa 6 chu kỳ gemcitabin (25/1/2022-14/7/22) bệnh ổn định, bướu giảm kích thước theo dõi. Tuy nhiên bước 2 tái phát sớm sau 3 tháng ngưng thuốc được chuyển bước 3, nhưng vì tác dụng phụ nhiều bệnh nhân ngừng hóa trị và chăm sóc giảm nhẹ đến nay

Diễn tiến

Một đặc trưng rõ của bệnh là sự phát triển nhanh chóng, xâm lấn, tái phát bệnh và di căn. [13] Bệnh nhân CDSP có thời gian sống trung bình là 10 tháng. [14] Các nghiên cứu hồi cứu so sánh CDSP với UTPKTBN thông thường thấy tỷ lệ sống trung bình, tỷ lệ sống thêm toàn bộ của CDSP kém hơn và bệnh tiến triển của bệnh nhiều hơn. [15] như bệnh chúng tôi, đến nay 3 năm vẫn còn sống đã hóa 2 bước và hiện dùng thuốc triệu chứng vẫn tự tới khám bệnh định kỳ.

IV. KẾT LUẬN

Carcinôm dạng sarcôm của phổi là một phân nhóm mô học kém biệt hóa hiếm gặp của ung thư phổi không tế bào nhỏ, khó chẩn đoán và điều trị. Trong giai đoạn sớm phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ là tốt nhất, với tình huống bệnh tiến xa vai trò các thuốc đích nổi bật Savolitinib và thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch còn nhiều hứa hẹn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arshad HS, Dudekula RA, Niazi M, Malik S, Khaja M.** A rare case of sarcomatoid carcinoma of the lung with spine metastasis, including a literature review. *Am J Case Rep* 2017;18:760-5
2. **Karim NA, Schuster J, Eldessouki I, Gaber O, Namad T, Wang J, et al.** Pulmonary sarcomatoid carcinoma: University of Cincinnati Experience. *Oncotarget* 2017;9:4102-8.
3. **Baldovini C, Rossi G, Ciarrocchi A.** Approaches to tumor classification in pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Lung Cancer(Auckl)* 2019;10:131-49.
4. **2a Travis, W.D.** Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010;134, 1645–1658. [CrossRef] [PubMed]
5. **Smadhi H, Boudaya MS, Abdannadher M, BenAbdelghaffar H, Kamoun H, Ayadi A, et al.** Pulmonary sarcomatoid carcinoma: A surgical diagnosis and prognostic factors. *Tunis Med* 2019;97:128-32.
6. **Ishida T, Tateishi M, Kaneko S, Yano T, Mitsudomi T, Sugimachi K, et al.** Carcinosarcoma and spindle cell carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:844-52.
7. **Yoshino N, Kubokura H, Yamauchi S, Ohaki Y, Koizumi K, Shimizu K.** A true pulmonary carcinosarcoma that required diagnostic differentiation from a pleomorphic adenoma: A case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:42-5.

8. **Ram R, Saadat P, Peng D, Vadmal M.** Case report and literature review: Primary cutaneous carcinosarcoma. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35:189-94.
9. **Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al.** The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
10. **Andrew G. Nicholson Et al,** The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015; *Journal of Thoracic Oncology*; 2021; Vol. 17 No. 3: 362–387
11. **Vieira T, Girard N, Ung M, Monnet I, Cazes A, Bonnette P, et al.** Efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced lung sarcomatoid carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1574–7. [PubMed: 24389441]
12. **Lin Zhang, Weihao Lin, Zhenlin Yang, Renda Li, Yibo Gao and Jie He.** Multimodality Treatment of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Review of Current State of Art. *Hindawi Journal of Oncology* Volume 2022, Article ID 8541157, 11 pages
<https://doi.org/10.1155/2022/8541157>
13. **Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, Galetta D, Veronesi G, Spaggiari L, et al.** Review article: Pulmonary sarcomatoid carcinomas: A practical overview. *Int J Surg Pathol* 2010;18:10-20.
14. **Ro JY, Chen JL, Lee JS, Sahin AA, Ordóñez NG, Ayala AG.** Sarcomatoid carcinoma of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer* 1992;69:376-86.
15. **Martin LW, Correa AM, Ordonez NG, Roth JA, Swisher SG, Vaporciyan AA, et al.** Sarcomatoid carcinoma of the lung: A predictor of poor prognosis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:973-80.

ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Lâm Quốc Trung¹, Nguyễn Thị Diệu Thuý¹, Hoàng Đình Kính¹,
Trần Vĩnh Thọ¹, Lâm Phương Nam¹, Trần Thị Ngọc Mai¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của thuốc ức chế Tyrosine kinase đối với các ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu 25 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ được điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ 01/01/2020 đến 31/12/2020.

Kết quả: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 66. 56% là bệnh nhân nữ và 44% là bệnh nhân nam. Đột biến thường gặp là đột biến mất đoạn trên exon 19 (68%). Tỷ lệ bệnh đáp ứng với điều trị là 64%. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 23,8 tháng và thời gian sống còn không bệnh là 12,4 tháng.

Kết luận: Thuốc TKI mang lại hiệu quả trong việc kiểm soát và cải thiện chất lượng cuộc sống đối với các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn hoặc tái phát.

SUMMARY

EGFR TKI AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH

¹Khoa Hoá trị Ung thư – Bệnh viện Đại học Y
dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lâm Quốc Trung

SĐT: 0908446865

Email: trung.lq@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/18/2023

ADVANCED EGFR MUTATION- POSITIVE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

Aim: To investigate the clinicopathological characteristics and treatment outcome of metastatic lung cancer with EGFR mutation.

Patients and Methods: We retrospectively reviewed medical records of 25 patients diagnosed with lung cancer and have EGFR mutation. Patients are treated at HCMC University Medical Center between January/2020 and August/2020.

Results: Median age was 66. 56% were male and 44% were female. The more common mutation found in EGFR is the deletion in exon 19 (68%). Overall response rate is 64%. Median overall survival is 23,8 months and median progression-free survival is 12,4 months.

Conclusions: EGFR -TKI is effective when using to controll lung cancer and improve quality of life of lung cancer patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là nguyên nhân của 19% các trường hợp tử vong tại Việt Nam, trong số đó, ung thư phổi là ung thư thường gặp thứ nhì trong tất cả các loại ung thư tại Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2020, ước tính có khoảng 2,2 triệu trường hợp mắc mới ung thư phổi, chiếm 11,4% tổng số các trường hợp mắc ung thư mới. Và mặc dù các phương pháp điều trị ngày càng phát triển thì tỷ lệ tử vong do ung thư vẫn rất cao, ngay cả ở

những nước phát triển. Điều trị ung thư phổi phụ thuộc chủ yếu vào loại giải phẫu bệnh, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ là chiếm đại đa số, giai đoạn bệnh. Các mô thức thường được sử dụng là phẫu trị, xạ trị, hóa trị và các liệu pháp nhắm trúng đích

Trong các tình huống ung thư tiến triển, các phác đồ hóa trị kết hợp mang lại các kết quả không khả quan với trung vị sống còn toàn bộ từ 8-12 tháng và trung vị sống còn không bệnh là 5-6 tháng [7]. Ngoài ra, hóa trị có nhược điểm là thiếu tính chọn lọc đặc hiệu trên từng cá thể, thường bị hạn chế bởi nhiều độc tính, ảnh hưởng tới liều và quá trình điều trị. Đột biến gen EGFR là loại đột biến gen thường gặp ở bệnh nhân người châu Á mắc UTPKTBN với tỷ lệ 40 - 50%, trong khi đó, bệnh nhân không phải nguồn gốc châu Á, tỷ lệ của đột biến gen này chỉ khoảng 10 -15% [8]. Ở bệnh nhân UTPKTBN thường có nhiều bệnh đồng mắc và thể trạng kém, do đó việc lựa chọn điều trị gặp nhiều khó khăn, nhất là điều trị hóa chất. Việc phát triển các liệu pháp nhắm trúng đích mà cụ thể là các thuốc ức chế EGFR-tyrosine kinase (EGFR – TKI) đã cải thiện và thay đổi hoàn toàn cục diện điều trị ung thư phổi tiến triển có đột biến EGFR. Trong các báo cáo, tỷ lệ đáp ứng từ 56-74% với trung vị sống còn không bệnh là 10-14 tháng và sống còn toàn bộ là 20-30 tháng [3]. Điều này khiến TKI trở thành các lựa chọn đầu tiên trong các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển. TKIs đã được sử dụng trong điều trị ung thư phổi từ những năm 2000, và nhiều năm trở lại đây việc sử dụng TKIs ngày càng trở nên phổ biến do giá thuốc phù hợp với khả năng kinh tế của người Việt Nam, và đã có nhiều báo cáo cho thấy kết quả khả quan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả

của các thuốc TKIs trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến xa, được điều trị tại khoa Hóa Trị Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV hoặc tái phát sau khi được điều trị ở các giai đoạn sớm hơn. Bệnh nhân sau đó được điều trị bước 1 bằng Erlotinib, Gefitinib hoặc Osimertinib.

Tiêu chuẩn lựa chọn: các bệnh nhân tuổi từ 18 trở lên, chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV hoặc ung thư phổi không tế bào nhỏ đã điều trị tái phát, được khẳng định bằng kết quả mô bệnh học, có đột biến EGFR loại nhạy cảm với thuốc điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp không đáp ứng ít nhất một trong các tiêu chuẩn lựa chọn trên, những bệnh nhân ngưng dùng thuốc khi bệnh chưa có dấu hiệu tiến triển vì lý do chủ quan của bệnh nhân và người nhà, bệnh nhân từ chối hợp tác, không theo dõi được.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu, không nhóm chứng.

Thời gian lấy mẫu: từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Tại khoa Hóa trị, Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Cỡ mẫu: 25 bệnh nhân, phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

Sử dụng dữ liệu từ hồ sơ bệnh án được lưu trữ trên hệ thống bệnh án số tại bệnh viện Đại Học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. Các dữ liệu của bệnh nhân sẽ được thu thập

bao gồm: tuổi tại thời điểm được chẩn đoán, giới tính, tình trạng hút thuốc, giai đoạn bệnh, vị trí di căn xa tại thời điểm được chẩn đoán, đột biến EGFR được ghi nhận, đáp ứng thuốc, loại thuốc TKIs được sử dụng.

Ngoài ra chúng tôi còn đánh giá sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển. Định nghĩa sống còn toàn bộ là thời gian từ lúc sử dụng thuốc điều trị đặc hiệu lần đầu tiên đến thời điểm có biến cố tử vong bất kể nguyên nhân. Sống còn không bệnh được tính theo tháng, bắt đầu tính từ thời điểm bệnh nhân được khởi trị với thuốc điều trị đặc hiệu cho tới thời điểm xác định được bệnh tiến triển trên lâm sàng, việc đánh giá tiến triển được đánh giá dựa vào hình ảnh học và đáp ứng triệu chứng chủ quan của bệnh nhân. Bệnh tiến triển trong nghiên cứu được định nghĩa dựa vào tiêu chuẩn RECIST.

Đánh giá đáp ứng sau 3 tháng điều trị: Sau mỗi đợt điều trị bệnh nhân được khám

lại để đánh giá lâm sàng và các tác dụng không mong muốn. Các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng thuyên giảm hoặc ổn định được làm các xét nghiệm đánh giá mỗi 3 tháng/lần, bao gồm chụp cắt lớp lồng ngực, siêu âm hoặc chụp cắt lớp ổ bụng, chụp MRI hoặc cắt lớp sọ não đối với những trường hợp có di căn não, xét nghiệm chỉ điểm khối u CEA, CYFRA 21.1 (nếu các chỉ số này có giá trị theo dõi trong quá trình điều trị). Đánh giá đáp ứng vào thời điểm sau điều trị 3 tháng, dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc theo RECIST 1.1. Đánh giá tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Hoa Kỳ CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0)

Xử lý số liệu sử dụng phần mềm SPSS với các thuật toán mô tả tỷ lệ, trung bình. Giá trị $p < 0.05$ được đánh giá là có ý nghĩa về mặt thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của nhóm bệnh nhân được nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Các đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n=25 (%)
Tuổi trung bình	66 (53 - 82)
Nhóm tuổi	
≤ 50	4 (16%)
51 - 70	15 (60%)
≥ 70	6 (24%)
Giới	
Nam	11 (44%)
Nữ	14 (56%)
Tiền căn hút thuốc	
Có	6 (24%)
Không	19 (76%)
BMI	21,5 ± (17-27)

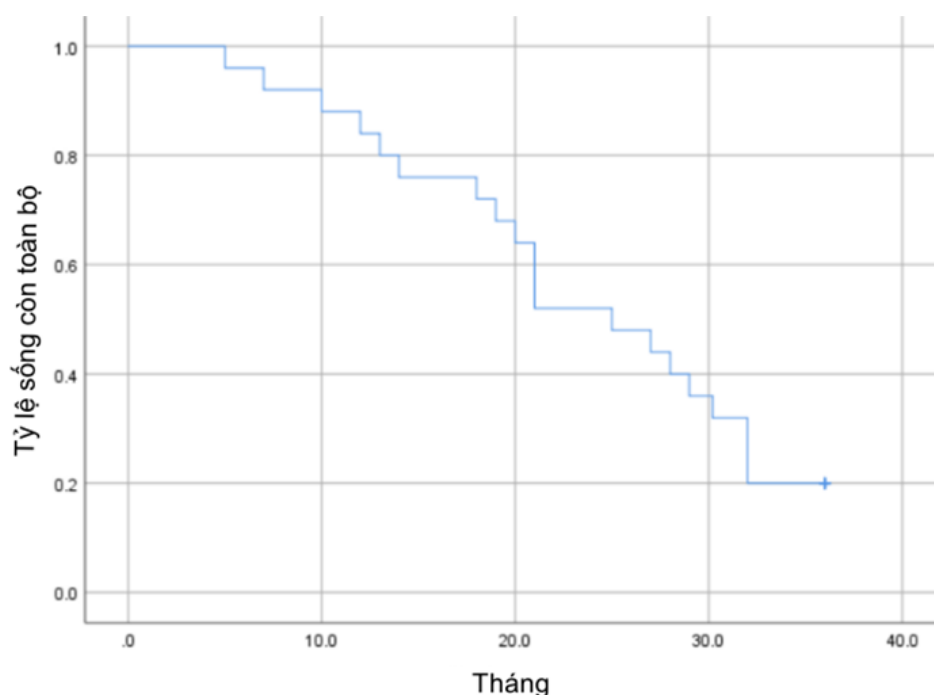
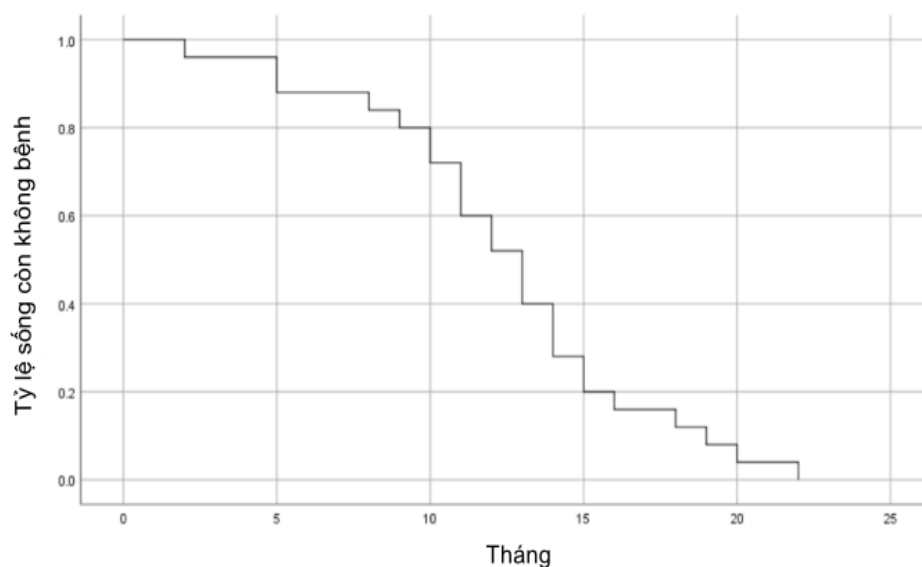
Tiền căn nội khoa	
Bệnh tim thiếu máu cục bộ	3 (12%)
Đái tháo đường type 2	2 (8%)
Tăng huyết áp	3 (12%)
Thoái hóa khớp	2 (8%)
Viêm gan siêu vi B	2 (8%)
Không có tiền căn bệnh nội khoa	12 (48%)
Giai đoạn bệnh	
IVA	2 (8%)
IVB	21 (84%)
Tái phát	2 (8%)
Tình trạng di căn xa	
Có di căn ngoài lồng ngực	20 (80%)
Không có di căn ngoài lồng ngực	5 (20%)
Vị trí di căn xa	
Gan	4 (16%)
Tuyến thượng thận	3 (12%)
Não	8 (32%)
Xương	5 (20%)
Mô mềm	3 (12%)
Phổi đối bên	7 (28%)
Tình trạng đột biến EGFR	
Exon 19	17 (68%)
Exon 21	8 (32%)
EGFR - TKI	
Erlotinib	10 (40%)
Gefitinib	9 (36%)
Osimertinib	6 (24%)

Bảng 2: Đáp ứng sau điều trị

Tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng điều trị	n= 25 (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0 (0%)
Đáp ứng một phần	16 (64%)
Bệnh không thay đổi	7 (28%)
Bệnh tiến triển	2 (8%)

Bảng 3: Tác dụng phụ của thuốc (n=25)

Tác dụng phụ	Độ 1-2	Độ 3-4
Nổi ban da	13	1
Viêm niêm mạc miệng	2	0
Tiêu chảy	6	0
Tăng men gan	3	0

**Biểu đồ 1: Thời gian sống còn toàn bộ****Biểu đồ 2: Thời gian sống sót không bệnh**

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này được thực hiện 25 bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV và ung thư phổi tái phát có đột biến gen EGFR được điều trị bằng thuốc ức chế

Tyrosine kinase (Tyrosine kinasase inhibitor -TKI). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 66 tuổi, và nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm từ 51 đến 70 tuổi, chiếm tỷ lệ 60%. Tỷ lệ bệnh nhân nữ trong nghiên

cứ là 56%, nam là 44%. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong nước và quốc tế. Về tỷ lệ nam/nữ, các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận rằng, nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao hơn nữ giới. Tỷ lệ dao động từ 2,5-4 nam /1 nữ [7]. Nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy số bệnh nhân nữ nhiều hơn số bệnh nhân nam nhưng không quá chênh lệch. Điều này có thể giải thích do nữ giới có tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn ở nam giới, đặc biệt là nhóm nữ không hút thuốc, phổ biến tại các nước phương Đông trong đó có Việt Nam. Ở Việt Nam, kết quả các nghiên cứu bước đầu với số lượng bệnh nhân điều trị thuốc đích trong những năm gần đây cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ là cao hơn nam. Theo nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà và CS, tỷ lệ mắc ung thư phổi được điều trị thuốc đích: nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, tuy nhiên, sự chênh lệch là không nhiều [1]. Theo các nghiên cứu tại nhóm người châu Á, tỷ lệ bệnh nhân nữ giới được điều trị đích là cao hơn nam giới. Chính vì vậy, tỷ lệ bệnh nhân nữ giới được điều trị bằng thuốc cao hơn, dẫn đến tỷ lệ nữ giới trong nghiên cứu này là cao.

Đã có rất nhiều nghiên cứu được thực hiện và chứng minh tồn tại mối liên quan giữa ung thư phổi và hút thuốc. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi có hút thuốc chiếm 87 - 90%. Các nghiên cứu phân tích cộng trong những năm gần đây cũng cho thấy tỷ lệ tử vong ung thư phổi cao hơn 10 - 15 lần ở người nghiện thuốc lá so với người không hút. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho

thấy, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá chiếm 24%. Điều này có thể giải thích do số lượng bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cao, trong khi thói quen của phần lớn phụ nữ là không hút thuốc. Ngoài ra, kết quả từ nghiên cứu PIONEER cho thấy tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn ở nhóm nữ giới và những bệnh nhân không hút thuốc. Vì vậy đối với nghiên cứu dành cho bệnh nhân có đột biến EGFR của chúng tôi tỷ lệ hút thuốc có thể thấp hơn so với các nghiên cứu tổng quan về ung thư phổi.

Khi phân tích các đặc điểm di căn cho thấy: phần lớn tại thời điểm điều trị đã có tình trạng di căn ngoài lồng ngực, cao gấp 4 lần số bệnh nhân chỉ có di căn trong lồng ngực (80% và 20%). Trong các trường hợp có di căn xa, di căn não và phổi đối bên là thường gặp nhất, với tỷ lệ 32% bệnh nhân có di căn não và 28% bệnh nhân có di căn phổi đối bên. Kết quả này có thể khác so với một số nghiên cứu trong nước và quốc tế, nguyên nhân có thể đến từ số lượng mẫu nhỏ của nghiên cứu và sự đa dạng của đặc điểm lâm sàng của các trường hợp ung thư phổi giai đoạn tiến triển di căn xa [2].

Thống kê về vị trí đột biến, chúng tôi ghi nhận 17/25 bệnh nhân (68%) có đột biến mất đoạn ở exon 19, 8/25 bệnh nhân (32%) có đột biến L858R ở exon 21. Kết quả này là phù hợp với số liệu của những nghiên cứu khác trên cả dân số châu Á. Theo tác giả Mai Trọng Khoa và CS, trong số 121 bệnh nhân Việt Nam được xét nghiệm, tỷ lệ đột biến EGFR ở exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất, đứng thứ 2 là đột biến L858R tại exon 21. Theo

nghiên cứu của Mok TS., trong số 261 bệnh nhân châu Á có đột biến EGFR, 140 trường hợp có đột biến mất đoạn ở exon 19, chiếm tỷ lệ 53,6%; 42,5% bệnh nhân có đột biến L858R ở exon 21; đột biến ở những vị trí khác chiếm tỷ lệ nhỏ.

Tỷ lệ đáp ứng của các thuốc ức chế tyrosine kinase đã được đề cập đến nhiều trong các thử nghiệm lâm sàng pha III. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy các thuốc này cho kết quả vượt trội so với hóa trị chuẩn trên bệnh nhân có đột biến EGFR. Nghiên cứu của tác giả Zhou C. cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với erlotinib lên tới 83%, trong đó 2% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn. Đặc biệt, tỷ lệ kiểm soát bệnh rất cao, chiếm 96% các trường hợp. Nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân châu Âu của Rosell R. và CS cũng ghi nhận tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 3%, đáp ứng 1 phần 61%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn, song thuốc đạt tỷ lệ đáp ứng 1 phần (64%) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (92%) hoàn toàn phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác. Ngoài ra, trung vị sống còn không bệnh ghi nhận được 12,4 tháng (khoảng tin cậy 95%, 10,6 -14,3) và thời gian sống còn toàn bộ là 23,8 tháng (KTC 95%, 20,1 – 27,6). Nghiên cứu của Morikawa và cộng sự phân tích gộp kết quả từ 3 nghiên cứu NEJ001, NEJ002 và NEJ003, cho kết quả ORR đạt được 73,2% so với 26,5% của hóa trị với $p < 0,001$, trung vị PFS đạt được là 14,3 tháng tương đương nghiên cứu của chúng tôi và trung vị OS 30,8 tháng, cao hơn OS trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự tương

đồng về PFS có thể cho thấy khả năng kiểm soát hiệu quả của các thế hệ TKI tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi lại có OS thấp hơn so với nghiên cứu của nhóm tác giả Morikawa [4]. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể đến từ việc những bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh lý nội khoa đi kèm (hơn 50% bệnh nhân có bệnh lý nền) dẫn đến việc cần phải điều chỉnh liều thuốc và ổn định các tình trạng bệnh lý nội khoa khi trở nặng.

Khi đánh giá về khả năng dung nạp thuốc, khác với hóa trị, các thuốc TKI là thuốc dùng đường uống, liều lượng 1 viên mỗi ngày tạo sự thuận lợi cho người bệnh sử dụng. Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận các tác dụng phụ đã biết của thuốc tương tự như các nghiên cứu trong và ngoài nước, không ghi nhận tác dụng phụ mới. Chủ yếu độc tính hay gặp của thuốc bao gồm độc tính trên da (52%), đường tiêu hóa (tiêu chảy – 24%), một số trường hợp gây tăng men gan và viêm niêm mạc miệng. Hầu hết các tác dụng phụ chỉ ở mức độ nhẹ I - II, độ III - IV ít gặp (4%). Không có bệnh nhân bỏ trị vì tác dụng phụ của thuốc. Như vậy, sử dụng TKI cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ là an toàn và dung nạp tốt.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 25 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, được điều trị bước 1 bằng TKI, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 92%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 12,4 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 23,8

tháng. Tác dụng không mong muốn gặp ở 52% bệnh nhân, hầu hết là độ 1 và độ 2. Như vậy, các thuốc nhắm trúng đích đem lại hiệu quả cao trong điều trị bước 1 đối với các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR. Dung nạp thuốc tốt với ít tác dụng phụ giúp cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh, Tạ Thành Văn** (2014). "Erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR". Tạp chí nghiên cứu Y học.
2. **Võ Thị Huyền Trang, Phạm Cẩm Phương** (2021). "Đánh giá kết quả Afatinib điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV có đột biến EGFR". Tạp chí y học Việt Nam.
3. **Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., et al.** (2010). "Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR". *N Engl J Med*, 362 (25), pp. 2380-8.
4. **Morikawa N., Minegishi Y., Inoue A., et al.** (2015). "First-line gefitinib for elderly patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. A combined analysis of North-East Japan Study Group studies". *Expert Opin Pharmacother*, 16 (4), pp. 465-72.
5. **Sandler A., Gray R., Perry M. C., et al.** (2006). "Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer". *N Engl J Med*, 355 (24), pp. 2542-50.
6. **Shi Y., Au J. S., Thongprasert S., et al.** (2014). "A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)". *J Thorac Oncol*, 9 (2), pp. 154-62.
7. **Thandra K. C., Barsouk A., Saginala K., et al.** (2021). "Epidemiology of lung cancer". *Contemp Oncol (Pozn)*, 25 (1), pp. 45-52.
8. **Zhang Y. L., Yuan J. Q., Wang K. F., et al.** (2016). "The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis". *Oncotarget*, 7 (48), pp. 78985-78993.

TIÊU HÓA – GAN MẬT

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 2 UNG THƯ DẠ DÀY TÁI PHÁT DI CĂN BẰNG PHÁC ĐỒ IRINOTECAN TẠI BỆNH VIỆN K

Cần Thị Ánh Hồng¹, Nguyễn Thị Hương Giang²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phác đồ irinotecan điều trị bước 2 trong ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn đã được chứng minh hiệu quả trong nhiều nghiên cứu trên thế giới và khả năng dung nạp tốt, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá kết quả điều trị bước 2 ung thư dạ dày tái phát di căn bằng phác đồ irinotecan và nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 31 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát di căn điều trị bằng phác đồ irinotecan tại Bệnh viện K từ tháng 01/2019 -07/2022.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị đạt 22,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 3,2%, đáp ứng một phần chiếm 19,4%, có 29% bệnh nhân giữ được bệnh ổn định, hiệu quả lâm sàng đạt 51,6%. Không có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng trên các bệnh nhân khi phân loại theo nhóm tuổi, toàn trạng, số vị trí di căn và thời gian thất bại sau điều trị hóa chất bước 1. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 2,9

tháng. Tác dụng không mong muốn: chủ yếu là độc tính độ I, độc tính độ II, độc tính độ III, IV chiếm tỉ lệ nhỏ. Độc tính trên hệ tiêu hóa chủ yếu là nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

Kết luận: Irinotecan trong điều trị bước 2 ung thư dạ dày tái phát di căn là phác đồ cho kết quả tốt với tỷ lệ đáp ứng đạt 22,6%, hiệu quả lâm sàng đạt 51,6%, trung vị PFS 2,9 tháng và tác dụng không mong muốn chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, tái phát, di căn, irinotecan, tác dụng không mong muốn

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF THE SECOND-LINE TREATMENT IN METASTATIC OR RECURRENT GASTRIC CANCER WITH IRINOTECAN AT K HOSPITAL

Background: The second-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer with irinotecan regimen has been proven effective in many studies around the world and has good tolerability, however, there are not many studies in Vietnam. Therefore, we conducted the study with the aim of evaluating the results of the second-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer with irinotecan and commenting on some undesirable effects of the treatment regimen.

Methods: A cross-sectional descriptive study on 31 patients with metastatic or recurrent gastric cancer who treated by irinotecan regimen at Hospital K since January 2019 to July 2022.

¹Khoa Nội 3, Bệnh viện K

²Trưởng khoa Nội 3, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Cần Thị Ánh Hồng

SĐT: 0349499604

Email: anhhongct157@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

Results: The response rate of treatment reached 22.6%, of which complete response accounted for 3.2%, partial response accounted for 19.4% and clinical effectiveness reached 51.6%. There was no difference in clinical efficacy among patients classified by age group, performance status, number of metastatic sites and time of failure after first-line chemotherapy. Median progression-free survival (PFS) was 2.9 months. Undesirable effects: mainly toxicity grade I, toxicity grade II, toxicity grade III, IV account for a small proportion. Gastrointestinal toxicity is mainly vomiting, nausea and diarrhea.

Conclusions: The second-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer by irinotecan regimen showed good results with the response rate of 22.6%, clinical efficacy of 51.6%, median PFS was 2.9 months and acceptable adverse effects.

Keywords: Gastric cancer, recurrent, metastatic, irinotecan, adverse events.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2020 ung thư dạ dày đứng hàng thứ 5 về tỉ lệ mới mắc, chiếm 3,6% với hơn 1 triệu ca mới mắc, số người tử vong đứng hàng thứ 4 với ước tính gần 800.000 trường hợp [4]. Tại Việt Nam ung thư dạ dày đứng hàng thứ 4 về tỉ lệ mắc mới gần 18000 ca năm 2020, và đứng hàng thứ 3 về tỉ lệ tử vong với gần 15000 ca. Ở giai đoạn sớm các triệu chứng của ung thư dạ dày thường không rõ ràng, không đặc hiệu và dễ nhầm lẫn với các bệnh lý lành tính. Chính vì vậy vẫn còn tỷ lệ cao bệnh nhân đến khám khi khối u đã xâm lấn các tạng xung quanh hoặc di căn xa không còn khả năng phẫu thuật triệt căn. Ở giai đoạn này, trên các bệnh nhân có

thể trạng tốt, hóa chất triệu chứng cho thấy hiệu quả đáng kể so với chăm sóc tích cực.

Phác đồ hóa chất triệu chứng được lựa chọn phụ thuộc vào tình trạng bệnh nhân, độc tính và các bệnh lý kèm theo. Phác đồ phối hợp cisplatin và Fluorpyrimidines được sử dụng rộng rãi cho điều trị bước 1 của ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn. Sau tiến triển bước 1, việc lựa chọn hóa chất bước hai trong ung thư dạ dày giai đoạn muộn cũng với mục tiêu làm giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện kéo dài thời gian sống sót. Phác đồ hóa trị bước 2 được lựa chọn tùy thuộc vào nhiều yếu tố: thể trạng bệnh nhân, bệnh lý đi kèm, mô bệnh học, phân tích phân tử, chất lượng sống và hóa trị bước 1 đã sử dụng. Các điều trị tiên tiến như điều trị nhắm trúng đích, điều trị miễn dịch chưa chứng minh được hiệu quả rõ rệt ở điều trị bước 2, các phác đồ hóa trị thường được lựa chọn như: paclitaxel, irinotecan, docetaxel... Phác đồ Irinotecan bước 2 trong ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn đã được chứng minh hiệu quả trong nhiều nghiên cứu và khả năng dung nạp tốt. Tại Bệnh viện K, sử dụng irinotecan đơn trị bước 2 là một trong các lựa chọn thường dùng, tuy nhiên chưa có các báo cáo về kết quả và độc tính của phác đồ, chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với 2 mục tiêu nêu trên nhằm tổng kết, đúc rút kinh nghiệm, qua đó có thêm bằng chứng cho việc cân nhắc lựa chọn phác đồ phù hợp trong thực hành lâm sàng điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn tại Bệnh viện K từ T1/2019-T7/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

• Chẩn đoán xác định là UT dạ dày tái phát di căn được điều trị bước 2 là phác đồ irinotecan.

• Bệnh nhân được điều trị ít nhất 2 chu kỳ hóa chất

• Chỉ số toàn trạng: PS 0-2

• Xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép

• Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin

Tiêu chuẩn loại trừ

• Mắc UT thứ hai

• Bệnh mạn tính trầm trọng đe dọa đến tính mạng trong thời gian tiến hành nghiên cứu

• Bệnh nhân bỏ điều trị không phải vì lý do chuyên môn

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang

• Chọn mẫu nghiên cứu: không xác suất có chủ đích, lấy tất cả hồ sơ bệnh án có đủ điều kiện vào nghiên cứu

• Phác đồ điều trị: irinotecan truyền chu kỳ ngày 1, ngày 15. Mỗi đợt truyền hóa chất

cách nhau 2 tuần. Irinotecan 150 mg/m² pha trong 500 ml Glucose 5% truyền tĩnh mạch trong 2 giờ

• Các bước tiến hành: thu thập số liệu BN dựa trên bệnh án nghiên cứu. Phân độ các tác dụng không mong muốn theo NCI-CTCAE 5.0, mức độ đáp ứng với điều trị trên phim chụp CT theo RECIST 1.1. Trong quá trình điều trị, tùy từng tác dụng phụ và mức độ, bệnh nhân sẽ được theo dõi, xử trí theo khuyến cáo của thuốc trong phác đồ. Bệnh nhân được đánh giá sau mỗi 2 chu kỳ hoặc có triệu chứng lâm sàng gợi ý tiến triển. Hiệu quả lâm sàng được tính bằng tổng tỉ lệ đáp ứng toàn bộ, đáp ứng một phần và bệnh giữ ổn định.

Phân tích số liệu: Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 22.0. Phân tích mối liên quan giữa đáp ứng và một số yếu tố liên quan bằng kiểm định χ^2 , Fisher. Phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bằng mô hình Kaplan-Meier. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới

Tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	Số BN (n)	%	Số BN (n)	%	Số BN (n)	%
≤49	1	3,2	0	0	1	3,2
50-59	3	9,6	2	6,5	5	16,1
60-69	7	22,6	4	12,9	11	35,5
70-79	9	29,1	4	12,9	13	42,0
≥ 80	1	3,2	0	0	1	3,2
Tổng	21	67,7	10	32,3	31	100

Nhận xét:

• Tuổi trung bình của bệnh nhân là 66 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi nhất là 81 tuổi, trẻ nhất là 47 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là nhóm 70-79 tuổi (42%)

- Tỷ lệ nam/nữ =2,1

Bảng 2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

	n (%)
Toàn trạng	
- PS=0	19 (61,3%)
- PS=1	10 (32,2%)
- PS=2	2 (6,5%)
Mô bệnh học	
- Biệt hóa tốt	4 (12,9%)
- Biệt hóa vừa	9 (29,0%)
- Biệt hóa kém	11 (35,5%)
- Khác	7 (22,6%)
Vị trí tái phát, di căn	
- Phức mạc	16 (51,6%)
- Hạch	17 (54,8%)
- Gan	10 (32,3%)
- Phổi	5 (16,1%)
- Khác	2 (6,5%)
Số vị trí tái phát, di căn	
- 1 vị trí	17 (54,8%)
- 2 vị trí	10 (32,3%)
- ≥ 2 vị trí	4 (12,9%)
Thời gian thất bại sau hóa trị bước 1	
- < 3 tháng	6 (19,4%)
- 3-6 tháng	14 (45,2%)
- > 6 tháng	11 (35,4%)

Nhận xét:

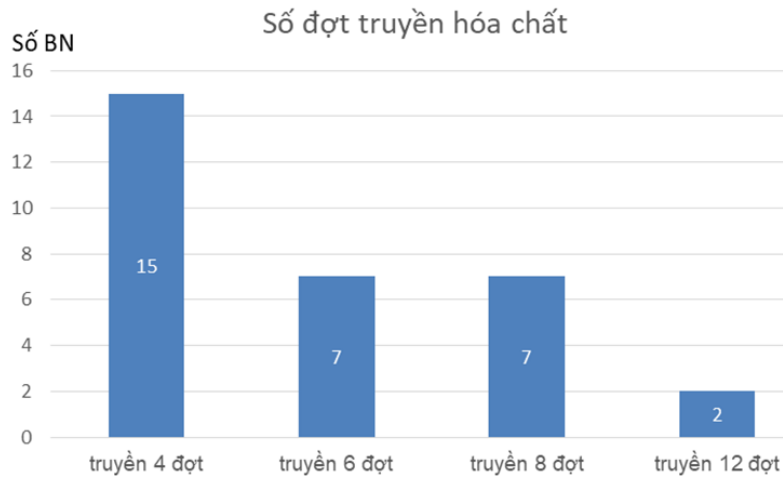
- Đa số bệnh nhân có toàn trạng PS =0 và 1 chiếm 93,5%, có 2 bệnh nhân PS=2
- Mô bệnh học chủ yếu là kém biệt hóa chiếm 35,5%
- Vị trí hay gặp tái phát di căn là hạch, phức mạc, gan chiếm tỉ lệ lần lượt 54,8%;

51,6%; 32,3%. Bệnh nhân có từ 2 vị trí tái phát di căn chiếm 45,2%

- Bệnh nhân trong nghiên cứu có thời gian thất bại sau hóa trị bước 1 chủ yếu sau 3-6 tháng

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Số đợt truyền hóa chất

**Biểu đồ 1. Số đợt truyền hóa chất**

Nhận xét: bệnh nhân điều trị tối thiểu 4 đợt có 15 BN chiếm 48%, tối đa 12 đợt có 2 BN chiếm 6%

3.2.2. Đáp ứng điều trị và một số yếu tố liên quan

Bảng 3. Mức độ đáp ứng chung với điều trị hóa chất

		Số BN	Tỉ lệ (%)	Tổng(%)
Có đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	1	3,2	22,6
	Đáp ứng một phần	6	19,4	
Không đáp ứng	Bệnh ổn định	9	29,0	77,4
	Bệnh tiến triển	15	48,4	

Nhận xét:

- Đáp ứng toàn bộ là 3,2%; đáp ứng một phần chiếm 19,4%
- Bệnh ổn định ở 29,0 % trường hợp và tiến triển đối với 48,4% bệnh nhân
- Hiệu quả lâm sàng là 51,6% đối tượng nghiên cứu

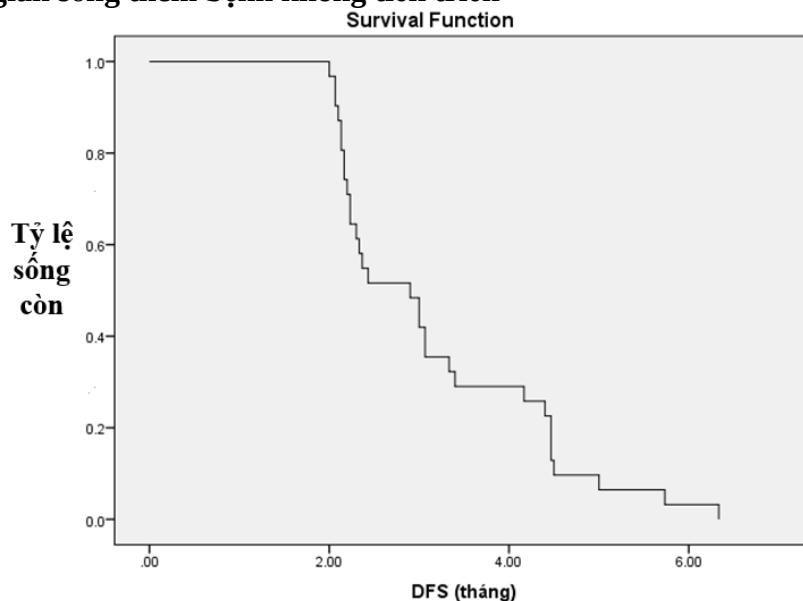
Bảng 4: Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị

Yếu tố liên quan		Có hiệu quả lâm sàng		Bệnh tiến triển	
		N	%	N	%
Tuổi	≤ 70 tuổi	12	63,1	7	36,9
	>70 tuổi	4	33,3	8	66,7
	p= 0,106> 0,05 (kiểm định χ^2)				
Toàn trạng	PS=0	11	57,9	8	42,1
	PS=1	3	42,9	7	57,1
	PS=2	2	100	0	0
	p= 0,132>0,05 (kiểm định χ^2)				
Số vị trí di căn	1 vị trí	9	52,9	8	47,1
	2 vị trí	6	60,0	4	40,0
	>2 vị trí	1	25,0	3	75,0
	p= 0,49>0,05 (kiểm định χ^2)				

Thời gian điều trị hóa trị bước 1	< 3 tháng	3	50	3	50
	3-6 tháng	8	57,1	6	42,9
	>6 tháng	5	45,4	6	54,6
	p= 0,842>0,05 (kiểm định χ^2)				

Nhận xét: sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng của tuổi, toàn trạng, số vị trí di căn, thời gian thất bại hóa chất bước 1 của bệnh nhân không có ý nghĩa thống kê

3.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 2,9 tháng (95%CI: 2,1 – 3,6).

3.4. Một số tác dụng không mong muốn

Bảng 5. Một số tác dụng không mong muốn

Độc tính và phân độ		Độ 0 n (%)	Độ I n (%)	Độ II n (%)	Độ III n (%)	Độ IV n (%)	Tổng n (%)
Độc tính trên huyết học	Hạ bạch cầu tổng	14 (45,1%)	7 (22,6%)	7 (22,6%)	2 (6,5%)	1 (3,2%)	31 100%
	Hạ bạch cầu trung tính	13 (42,0%)	10 (32,3%)	6 (19,3%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)	31 100%
	Thiếu máu	16 (51,7%)	8 (25,8%)	6 (19,3%)	1 (3,2%)	0 (0%)	31 100%
	Hạ tiểu cầu	27 (87,1%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	31 100%
Độc tính trên sinh hóa	Tăng AST, tăng ALT	24 (77,4%)	5 (16,1%)	2 (6,5%)	0 (0%)	0 (0%)	31 100%
	Tăng creatinine	27 (87,1%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	31 100%

Độc tính trên hệ tiêu hóa	Nôn, buồn nôn	6 (19,4%)	19 (61,2%)	6 (19,4%)	0 (0%)	0 (0%)	31 100%
	Tiêu chảy	19 (61,2%)	9 (29,0%)	3 (9,8%)	0 (0%)	0 (0%)	31 100%

Nhận xét:

- Tác dụng không mong muốn chủ yếu là độ I, độ II, trong đó độ I chiếm đa số
- Có 54,9% BN bị hạ số lượng bạch cầu tổng, 58% BN hạ bạch cầu trung tính, 48,3% BN thiếu máu và 12,9% BN hạ tiểu cầu
- Tỷ lệ tăng men gan AST, ALT là 22,8%, tăng creatinine là 12,9%, chỉ gặp độ I, độ II
- Nôn rất hay gặp (71,6%), có 38,8% BN có biểu hiện tiêu chảy, chủ yếu độ I, không có độ III, độ IV

IV. BÀN LUẬN**4.1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân**

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 31 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát di căn. Trong đó có 21 bệnh nhân nam (67,7%), 10 bệnh nhân nữ (32,3%). Tỷ lệ nam/nữ = 2,1. Tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 66 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 47 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 81 tuổi. Các bệnh nhân chủ yếu ở nhóm trên 70 tuổi. Theo Vũ Quang Toàn (2012) tuổi trung bình là $53,3 \pm 9,7$, tỷ lệ nam/nữ = 3,1, Furukawa K và cộng sự (2011) tuổi trung bình $66,4 \pm 10,5$, trong nghiên cứu của Nguyễn Khánh Toàn tỷ lệ nam/nữ = 2,05 [2],[5],[1]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác, phù hợp về mặt dịch tễ học ung thư dạ dày.

Vị trí hay gặp tái phát di căn là hạch, phúc mạc, gan, phổi chiếm tỉ lệ lần lượt 54,8%; 51,6%; 32,3%, 16,1%. Bệnh nhân có từ 2 vị trí tái phát di căn chiếm 45,2%. Tương tự trong nghiên cứu AIO của Đức, tỉ

lệ di căn hạch là 38%, phúc mạc là 43%, phổi, gan là 38% và phổi là 19%, và trong nghiên cứu WJOG 4007 của Nhật Bản tỉ lệ có từ 2 vị trí di căn là 51% [6],[3].

4.2. Kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân truyền từ 4-12 đợt hóa chất. Hiệu quả lâm sàng đạt 51,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 3,2%, đáp ứng một phần là 19,4%, bệnh ổn định là 29%, có 48,4% bệnh tiến triển. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 2,9 tháng. Thử nghiệm AIO của Đức là thử nghiệm ngẫu nhiên đầu tiên nghiên cứu hóa trị liệu bước hai có thể kéo dài thời gian sống thêm trong ung thư dạ dày. Trong nghiên cứu này, irinotecan được so sánh với chăm sóc triệu chứng đơn thuần để cho thấy lợi ích sống sót ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nối dạ dày và thực quản di căn. Nghiên cứu pha III ngẫu nhiên gồm 40 bệnh nhân, trong đó 21 bệnh nhân điều trị irinotecan có tỉ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn là 5%, một phần là 29%, bệnh ổn định chiếm 19%, bệnh tiến triển là 48%, đạt hiệu quả lâm sàng là 52% [6]. Trong thử nghiệm WJOG 4007 pha III của Nhật Bản, 111 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát di căn được điều trị bước 2 với irinotecan cho kết quả tỉ lệ đáp ứng 13,9%, PFS là 2,3 tháng [3]. Kết quả chúng tôi cũng khá tương đồng với các nghiên cứu trên.

Về các yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị, chúng tôi khảo sát sự đáp ứng trên các phân loại về nhóm tuổi, chỉ số toàn trạng, số vị trí di căn và thời gian thất bại sau hóa trị bước 1 cho kết quả sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4.3. Một số tác dụng không mong muốn

Kết quả của chúng tôi cho thấy tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị phác đồ irinotecan chủ yếu là độ I và độ II, tác dụng không mong muốn độ III, IV chiếm tỉ lệ nhỏ.

Trên huyết học, có 54,9% BN gặp tác dụng phụ hạ bạch cầu (độ I là 22,6%, độ II là 22,6%, độ III là 6,5%, độ IV 3,2%), 58% BN hạ bạch cầu trung tính (độ I là 15,8%, độ II là 19,3%, độ III và IV là 6,4%), 48,3% bệnh nhân thiếu máu (độ I là 25,8%, độ II là 19,3%, độ III là 3,2%) và 12,9% BN hạ tiểu cầu (độ I là 9,7%, độ II là 3,2%). Tỷ lệ bệnh nhân có tăng AST, ALT là 22,6%, tăng creatinine 12,9%, chỉ gặp độ I và II. Trên hệ tiêu hóa chủ yếu là nôn (80,6%, độ I là 61,2%, độ II là 19,4%) và tiêu chảy (38,8%, độ I là 29%, độ II là 9,8%).

Như vậy nhìn chung tác dụng không mong muốn của phác đồ irinotecan khi điều trị bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn là có thể chấp nhận được, điều này cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu WJOG 4007 [3].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi thấy phác đồ irinotecan là một phác đồ có kết quả tốt với tỉ lệ đáp ứng 22,6%, hiệu quả lâm sàng đạt 51,6%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 2,9 tháng. Ngoài ra, đây là phác đồ đơn chất, ít tác dụng không mong muốn, chủ yếu là tác dụng trên hệ tạo huyết với tỉ lệ hạ bạch cầu hạt chủ yếu độ 1 (32,3%) và độ 2 (19,3%). Các tác dụng

không mong muốn khác trên gan, thận, trên hệ tiêu hóa ở mức chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Khánh Toàn.** Đánh giá kết quả hoá trị triệu chứng phác đồ XELOX cho ung thư dạ dày giai đoạn muộn, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, 2013,58.
2. **Vũ Quang Toàn.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất hỗ trợ EOX sau phẫu thuật tại bệnh viện K, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, 2012, 56.
3. **Hironaka S, et al.** Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013;31: 4438–4444.
4. **Hyuna Sung PhD, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020;68(6):394-424.
5. **Furukawa Kazuhiro, Miyahara Ryoji, Itoh Akihiro, et al.** Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound. American Journal of Roentgenology, 2011,197(4), 867-875.
6. **Thuss-Patience PC, et al.** Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Eur J Cancer. 2011;47:2306–2314.6.

ĐỘT BIẾN GEN CTNNB1 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI VIỆT NAM

Vương Diệu Linh¹, Nguyễn Ngọc Quang¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đột biến β -catenin (CTNNB1) có vai trò dự đoán đáp ứng điều trị ung thư thể rắn, hứa hẹn là dấu ấn phân tử mới trong ung thư đại trực tràng. Mục đích của nghiên cứu là đánh giá đặc điểm đột biến CTNNB1 và sự liên quan giữa đột biến CTNNB1 với một số đặc điểm của bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 172 mẫu ung thư đại trực tràng thu thập tại Bệnh viện K. Đột biến CTNNB1 được xác định bằng giải trình tự Sanger; sự liên quan giữa đột biến CTNNB1 và một số đặc điểm bệnh nhân được đánh giá bằng kiểm định Chi – square và Fisher.

Kết quả: Tần suất đột biến CTNNB1 là 7.0%. Đột biến CTNNB1 trên bệnh phẩm trực tràng cao hơn đại tràng ($p < 0.05$). Đột biến CTNNB1 loại trừ đột biến APC ($p < 0.05$). Phân típ ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa có xu hướng mang đột biến gen CTNNB1 hơn so với dạng ung thư biểu mô tuyến nhày và ung thư biểu mô tế bào vảy. Không có sự liên quan giữa đột biến CTNNB1 với độ tuổi, giới tính, phân típ, độ biệt hóa, tình trạng di căn hạch Lymphô, kích thước u, giai đoạn bệnh và tình trạng đột biến

KRAS ($p > 0.05$).

Kết luận: Nghiên cứu cung cấp thêm thông tin về đột biến gen CTNNB1, cho thấy giá trị của đột biến CTNNB1 có thể được xem là dấu ấn phân tử mới trong quản lý bệnh nhân ung thư đại trực tràng Việt Nam.

Từ khóa: Đột biến CTNNB1, con đường wnt/ β -catenin, ung thư đại trực tràng.

SUMMARY

CTNNB1 MUTATION IN VIETNAMESE PATIENTS' COLORECTAL CANCER

Background: β -catenin (CTNNB1) mutation plays a role in predicting response to treatment of solid cancer, which promises a new molecular biomarker in colorectal cancer. This study evaluated the CTNNB1 mutation; clarified the correlation between CTNNB1 mutation and clinicopathological parameters of colorectal cancer.

Method: A total of 172 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumors from patients who were diagnosed with colorectal cancer at the Vietnam National Cancer Hospital. The mutation frequency of CTNNB1 was analyzed by Sanger sequencing. Chi-square and Fisher's exact test was used to determine the associations between CTNNB1 mutation and clinicopathological characteristics.

Results: The mutation of CTNNB1 was found in 7.0 percent. CTNNB1 mutation was found to be significantly associated with the rectum site ($p < 0.05$). CTNNB1 mutation was exclusive mutually with APC mutation ($p < 0.05$) and tended to coexist with adenocarcinoma.

¹Trung tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vương Diệu Linh

SĐT: 0915927988

Email: linhvuong88@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/15/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/1/2023

Ngày duyệt bài: 8/10/2023

CTNNB1 mutation was not correlated with age as well as gender, histological subtype, differentiation, Lymph node metastasis, tumor size, stage of CRC and KRAS mutations ($p>0.05$).

Conclusion: This study provides more information about CTNNB1 mutation and suggests prognostic and predictive values for colorectal cancer management in the Vietnamese population.

Keywords: CTNNB1 mutation, Wnt/ β -catenin pathway, colorectal cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh ung thư đường tiêu hóa, đứng thứ ba trong số các bệnh ung thư phổ biến ở cả nam giới và nữ giới về tỷ lệ mắc mới và tử vong [1-2]. Tỷ lệ mắc mới UTĐTT ở các chủng tộc da trắng thường cao hơn so với người Châu Á. Tuy nhiên, gần đây, tần suất bệnh ở các nước đang phát triển có xu hướng tăng nhanh. Lối sống ít vận động và chế độ ăn uống hiện đại là một trong những nguyên nhân làm gia tăng tình trạng này [2]. Ở Việt Nam, UTĐTT là một trong 5 loại ung thư phổ biến, bệnh có tiên lượng tốt nếu được phát hiện sớm và điều trị phù hợp. Nhiều nghiên cứu chỉ ra bất thường nhiễm sắc thể, đột biến gen và các thay đổi di truyền biểu sinh có vai trò nhất định đối với sự tiến triển từ dạng biểu mô lành tính sang ung thư ác tính [1]. Những hiện tượng này dẫn đến bất hoạt các gen có chức năng sửa chữa sai hỏng DNA, gen ức chế khối u hoặc hoạt hóa các gen gây ung thư. Một số gen tiêu biểu tham gia phát sinh UTĐTT như Adenomatous polyposis coli (APC), Kirsten-ras (KRAS), p53 và β -catenin [1]. Tuy nhiên, khởi đầu cho hầu hết các trường hợp UTĐTT có thể do đột biến các thành phần của con đường Wnt/ β -catenin

[1]. Cụ thể, thay đổi APC xuất hiện ở khoảng 70% bệnh nhân UTĐTT. Đa số các biến đổi này là biến đổi cắt ngắn, dẫn tới ngăn cản quá trình phân giải của β -catenin và hoạt động phiên mã của các gen mục tiêu, chẳng hạn như Cyclin D1, C-MYC. Với những khối u không mang đột biến APC, bệnh nhân UTĐTT có thể mang đột biến sai nghĩa hoặc đột biến mất đoạn ở exon 3 gen β -catenin (CTNNB1), tới 50% các trường hợp [1]. Mặc dù là đột biến loại trừ, biến đổi APC và CTNNB1 có thể có vai trò tương tự trong hình thành và phát triển UTĐTT, tuy nhiên tần suất đột biến CTNNB1 chưa được nghiên cứu có hệ thống [3-4].

Đường truyền tín hiệu Wnt/ β -catenin có vai trò điều hòa và duy trì cân bằng nội môi, gồm nhiều thành phần phức tạp [3]. Đột biến CTNNB1 có thể dẫn tới kích hoạt các thành phần của con đường này, tái thiết lập hệ thống phiên mã xuôi dòng trong nhân tế bào [3]. Hoạt động của protein β -catenin được kiểm soát bởi phức hệ APC, AXIN-1, AXIN-2, casein kinase-1 α (CK-1), protein phosphatase 2A (PP2A) và glycogen synthase kinase (GSK)-3 β [3]. Gen CTNNB1 nằm ở vị trí p21 trên NST 3, có 16 exon, mã hóa protein β -catenin tham gia hoạt động phiên mã và kết dính tế bào, có vai trò với quá trình phát triển phôi và phát sinh ung thư. Trong điều kiện bình thường, β -catenin chủ yếu hiện diện trên màng tế bào, tạo phức với E-cadherin hoặc α -catenin, duy trì hình thái bình thường của tế bào, ức chế xâm lấn và di căn [3]. Với cấu trúc gồm 3 vùng chính: vùng tận cùng N (130 axit amin), vùng trung tâm (141-664 axit amin) và vùng tận cùng C (100 axit amin), trong đó hầu hết các đột biến CTNNB1 tập trung tại exon 3 thuộc vùng tận cùng N [3]. Khi CTNNB1 hay các gen tham gia vào đường truyền tín

hiệu Wnt/ β -catenin bị đột biến sẽ gây tích tụ β -catenin trong nhân. Một số báo cáo khẳng định rằng đột biến APC có tương quan với hàm lượng cao β -catenin, trong khi đó các trường hợp không mang đột biến này có thể làm giảm hàm lượng protein này ở các tế bào UTĐTT. Như vậy, biểu hiện bất thường của β -catenin được coi là một dấu hiệu quan trọng của bệnh ác tính [3]. Ngoài ra, đột biến CTNNB1 có xu hướng liên quan với các biến đổi trong đường truyền tín hiệu RAF/MEK/ERK. Cụ thể, đột biến CTNNB1 gây ra tính kháng với liệu pháp nhắm đích EGFR, KRAS, ALK trên bệnh nhân ung thư phổi. Đồng thời, Zaman GJR và cs. (2017) chỉ ra rằng đột biến CTNNB1 là dấu ấn phân tử duy nhất có khả năng tiên lượng đáp ứng với liệu pháp điều trị đích là chất ức chế TTK (Threonine Tyrosine Kinase inhibitor) khi phân tích 114 gen liên quan trên ung thư nội mạc tử cung và ung thư biểu mô tế bào gan [5]. Với bằng chứng từ các dạng ung thư khác, β -catenin trở thành mục tiêu tiềm năng phát triển thuốc điều trị đích UTĐTT nhưng vẫn tồn tại nhiều hạn chế. Do đó, chiến lược y học chính xác cho phép xác định đặc điểm phân tử của các gen liên quan đến ung thư nói chung và UTĐTT nói riêng. Tuy nhiên, phân tích đột biến gen CTNNB1 cũng như mối liên quan giữa một số đặc điểm bệnh nhân UTĐTT tại Việt Nam với đột biến gen này vẫn chưa được triển khai. Bởi vậy, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: (1) Xác định tần suất đột biến CTNNB1 trên bệnh nhân UTĐTT; (2) Đánh giá mối tương quan giữa đột biến CTNNB1 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTĐTT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

172 mẫu UTĐTT đúc paraffin được chẩn đoán và thu thập tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Bệnh viện K. Bệnh phẩm đủ chất lượng (chứa ít nhất 50% tế bào ung thư) đảm bảo cho xét nghiệm sinh học phân tử, còn đủ khối nền và tiêu bản Hematoxylin & Eosin (H&E).

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 đúc FFPE sử dụng Bộ kit QIAamp DNA FFPE (Cat.No.56404, Qiagen, Valencia, CA, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ DNA được xác định bằng máy đo quang phổ Nanodrop 2000 Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA).

Phân tích đột biến gen CTNNB1: Đột biến gen CTNNB1 được phát hiện bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Vùng trình tự của exon 3 được khuếch đại bằng phản ứng PCR sử dụng cặp mồi đặc hiệu CaF/CaR (CaF (5'-3'): GAACCAGACAGAAAAGCGGCTG; CaR (5'-3'): ACTCATACAGGACTTGGGAGG, Bioresearch Technology, CA). Giải trình tự gen CTNNB1 được tiến hành trên hệ thống ABI 3130 Genetic Analyzer (ABI, Foster, CA, Hoa Kỳ), so sánh với trình tự gốc trên ngân hàng dữ liệu (NC_000003.12: 41199505-41240443 Homo sapiens chromosome 3, GRCh38.p14).

Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20.0 phân tích tần suất đột biến gen CTNNB1; đánh giá tương quan giữa đột biến CTNNB1 với một số đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu thông qua kiểm định Chi-square và Fisher's.

Vấn đề y đức: Đề tài được thực hiện tuân theo các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân UTĐTT được tóm tắt trong Bảng 1. Trong 172 bệnh nhân UTĐTT, độ tuổi trung bình khi chẩn đoán là 59.2 tuổi (từ 33 đến 83 tuổi), bệnh nhân nam chiếm 55.8%. Bệnh phẩm đại tràng gấp khoảng 2 lần trực tràng; phần lớn khối u là dạng ung thư biểu mô tuyến (79.7%), còn lại là ung thư biểu mô tuyến nhày (18.0%) và ung thư biểu mô tế bào vảy (2.3%). Bệnh phẩm chủ yếu có độ biệt hóa vừa (70.3%); đường kính nhỏ hơn 5 cm (69.2%). Tình trạng có/ không có di căn hạch Lymphô đạt tỷ lệ 1.2. Các giai đoạn bệnh trong nghiên cứu bao gồm giai đoạn I (2.3%), giai đoạn II (43.6%), giai đoạn III (45.9%) và giai đoạn IV (8.2%). Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến KRAS và đột

biến APC lần lượt là 33.1% (57/172) và 40.7% (70/172).

3.2. Tần suất đột biến gen CTNNB1 trên bệnh nhân UTĐTT

Sử dụng cặp mỗi đặc hiệu (exon 3) phân tích tình trạng đột biến gen CTNNB1 trên 172 mẫu bệnh phẩm UTĐTT. Kết quả cho thấy 12/172 (7.0%) trường hợp mang đột biến CTNNB1 (Bảng 1). Tất cả các đột biến gen CTNNB1 trong nghiên cứu đều là đột biến thay thế nucleotide dẫn đến thay đổi trình tự axit amin trong trình tự protein, các vị trí axit amin 37, 41 và 43 thường xảy ra đột biến ở exon 3 gen CTNNB1. Trong đó, 5/12, 3/12 và 2/12 bệnh nhân mang đột biến CTNNB1 lần lượt ở các vị trí axit amin 37, 43 và 41; 2 trường hợp còn lại mang biến đổi CTNNB1 ở vị trí axit amin 16 và 38.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân UTĐTT và mối tương quan với đột biến CTNNB1

Đặc điểm	Số lượng (%)	Đột biến CTNNB1		Giá trị p
		Có (%)	Không (%)	
	172 (100)	12 (7.0)	160 (93.0)	
Tuổi				0.900
> 59.2	89 (51.7)	6 (6.7)	83 (93.3)	
< 59.2	83 (48.3)	6 (7.2)	77 (92.8)	
Giới tính				0.674
Nam	96 (55.8)	6 (6.2)	90 (93.8)	
Nữ	76 (44.2)	6 (7.9)	70 (92.1)	
Vị trí				0.003
Đại tràng	115 (66.9)	3 (2.6)	112 (97.4)	
Trực tràng	57 (33.1)	9 (15.8)	48 (84.2)	
Phân típ				0.192
Ung thư biểu mô tuyến	137 (79.7)	12 (8.8)	125 (91.2)	
Ung thư biểu mô tuyến nhày	31 (18.0)	0 (0)	31 (100)	
Ung thư biểu mô tế bào vảy	4 (2.3)	0 (0)	4 (100)	
Độ biệt hóa				0.194
Cao	9 (5.2)	0 (0)	9 (100)	
Vừa	121 (70.3)	11 (9.1)	110 (90.9)	

Kém	7 (4.1)	1 (14.3)	6 (85.7)	
Không xác định	35 (20.4)	0 (0)	35 (100)	
Di căn hạch Lymphô				0.371
Có	93 (54.1)	5 (5.4)	88 (94.6)	
Không	79 (45.9)	7 (8.9)	72 (91.1)	
Kích thước u				0.347
$\geq 5\text{cm}$	53 (30.8)	2 (3.8)	51 (96.2)	
$< 5\text{cm}$	119 (69.2)	10 (8.4)	109 (91.6)	
Giai đoạn				0.212
I	4 (2.3)	1 (25.0)	3 (75.0)	
II	75 (43.6)	6 (8.0)	69 (92.0)	
III	79 (45.9)	3 (3.8)	76 (96.2)	
IV	14 (8.2)	2 (14.2)	12 (85.7)	
Đột biến KRAS				1.000
Có	57 (33.1)	4 (7.0)	53 (93.0)	
Không	115 (66.9)	8 (7.0)	107 (93.0)	
Đột biến APC				0.002
Có	70 (40.7)	0 (0)	70 (100)	
Không	102 (59.3)	12 (11.8)	90 (88.2)	

3.3. Tương quan đột biến gen CTNNB1 với một số đặc điểm bệnh nhân UTĐTT. Sự liên quan giữa đột biến CTNNB1 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTĐTT được trình bày trong Bảng 1. Không có sự khác biệt về tình trạng đột biến CTNNB1 với các yếu tố độ tuổi, giới tính, phân típ mô bệnh học, độ biệt hóa, tình trạng di căn hạch Lymphô, kích thước khối u, giai đoạn bệnh và tình trạng đột biến gen KRAS ($p>0.05$). Trong khi đó, đột biến CTNNB1 xảy ra phổ biến ở bệnh phẩm trực tràng so với nhóm đại tràng ($p=0.003$). Ngoài ra, đột biến CTNNB1 có xu hướng xảy ra ở nhóm ung thư biểu mô tuyến (12/12 các trường hợp mang đột biến CTNNB1) so với ung thư biểu mô tuyến nhầy và ung thư biểu mô tế bào vảy (Bảng 1). Đặc biệt, đột biến CTNNB1 loại trừ đột

biến gen APC ($p=0.002$).

IV. BÀN LUẬN

UTĐTT là dạng ung thư thể rắn có cơ chế bệnh sinh và sinh học phân tử đa dạng [2]. UTĐTT hình thành do quá trình tích lũy các biến đổi di truyền và di truyền ngoại gen, chia thành 3 con đường chính: Mất ổn định nhiễm sắc thể (chromosomal instability); Mất ổn định vi vệ tinh (microsatellite instability) và Methyl hóa promoter (CpG island methylator promoter). Khối u ĐTT hình thành theo con đường khác nhau sẽ mang các đặc điểm sinh học phân tử không giống nhau [2, 6]. Nghiên cứu đặc điểm phân tử khối u có ý nghĩa quan trọng đối với tiên đoán, tiên lượng, điều trị theo hướng cá thể hóa, giúp đạt được hiệu quả tối ưu trong điều trị và quản lý bệnh UTĐTT. Với những tiến bộ vượt bậc trong nghiên cứu y sinh học hiện

đại, điều trị nhắm đích UTĐTT, đặc biệt trên các trường hợp di căn đã có những bước tiến đáng kể. Một số đích điều trị phổ biến hiện nay: kháng thể đơn dòng kháng EGFR, kháng thể đơn dòng kháng HER-2, chất ức chế BRAF, chất ức chế NTRK... Tuy vậy, một lượng lớn bệnh nhân không đáp ứng với thuốc điều trị hoặc kháng thuốc. Đường truyền Wnt/ β -catenin đóng vai trò quan trọng trong UTĐTT di truyền cũng như mắc phải [6]. Đột biến APC xảy ra phổ biến trong UTĐTT. APC tạo phức hệ với GSK-3 β , điều hòa hoạt động của protein GSK-3 β thông qua quá trình phosphoryl hóa. Đột biến APC dẫn tới tích tụ β -catenin, kích hoạt phiên mã các gen gây ung thư, từ đó phát sinh ung thư [6]. Đột biến somatic APC xuất hiện ở khoảng 70% các trường hợp UTĐTT mắc phải, trong khi đó đột biến dòng mầm được tìm thấy ở 100% bệnh nhân mắc đa polyp tuyến gia đình (Familial Adenomatous Polyposis - FAP). Ngoài ra, β -catenin có chức năng then chốt trong đường truyền tín hiệu này, có thể bị đột biến lên đến 10% các trường hợp UTĐTT mắc phải [1, 6]. Khoảng 50% các trường hợp âm tính đột biến APC sẽ mang biến đổi CTNNB1. Phần lớn các đột biến liên quan đến thay đổi vùng trình tự tham gia phosphoryl hóa GSK-3 β (đặc trưng bởi axit amin Serine và Threonine), ảnh hưởng tới tác dụng ức chế khối u của APC. Tần suất đột biến CTNNB1 thay đổi đa dạng tùy từng ung thư, trong đó phổ biến hơn cả là ung thư nội mạc tử cung, ung thư gan và UTĐTT. Đối với UTĐTT, tần suất đột biến CTNNB1 dao động 5-10%. Trong nghiên cứu này, đột biến CTNNB1 ở bệnh nhân UTĐTT người Việt Nam đạt 7.0 % (12/172), phù hợp với các công bố trước đây. Toàn bộ đột biến được phát hiện là đột biến sai nghĩa nằm trong vùng hotspot của exon 3 gen CTNNB1, rải

rác ở các vị trí axit amin từ 16-65. Cụ thể 5/12, 3/12, 2/12, 1/12 và 1/12 trường hợp mang đột biến CTNNB1 xảy ra lần lượt ở các vị trí axit amin 37, 43, 41, 38 và 16. Trong đó, các vị trí axit amin 37, 38 và 43 thường có sự thay đổi nhất, tương đồng với dữ liệu y văn [1, 3, 5]. Đây là dấu ấn phân tử mới, chưa được nghiên cứu nhiều và có hệ thống. Sự khác biệt về tỷ lệ đột biến CTNNB1 giữa các công bố do ảnh hưởng của nhiều yếu tố, bao gồm đặc điểm về loại mẫu, cỡ mẫu, chủng tộc, vùng địa lý và phương pháp sử dụng để phân tích biến đổi gen này.

Phân tích mối tương quan giữa đột biến CTNNB1 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTĐTT, chúng tôi nhận thấy thay đổi trên CTNNB1 hoàn toàn ngẫu nhiên với các đặc điểm độ tuổi, giới tính, phân típ mô bệnh học, độ biệt hóa, tình trạng di căn hạch Lymphô, kích thước khối u, giai đoạn bệnh và tình trạng đột biến KRAS ($p>0.05$). Đột biến CTNNB1 xảy ra phổ biến ở bệnh phẩm trực tràng so với đại tràng ($p=0.003$) và loại trừ đột biến APC ($p=0.002$). Ngoài ra, mặc dù cỡ mẫu còn nhỏ, nghiên cứu bước đầu nhận thấy đột biến CTNNB1 có xu hướng xảy ra ở nhóm ung thư dạng biểu mô tuyến (12/12 trường hợp) hơn so với ung thư biểu mô tuyến nhầy (0/12 trường hợp) và ung thư biểu mô tế bào vảy (0/12 trường hợp). Nghiên cứu về dấu ấn CTNNB1 tương đối mới trên bệnh nhân UTĐTT. Tuy nhiên cũng có sự tương đồng một phần với công bố của Malapelle U và cs. (2016) cho rằng đột biến CTNNB1 liên quan đến ít nhất một hoặc nhiều gen quan tâm trong UTĐTT [4]. Cụ thể, đột biến CTNNB1 thường xảy ra cùng với đột biến KRAS và/hoặc BRAF, nhưng loại trừ đột biến APC [4, 6-7]. Mối liên quan giữa đột biến

CTNNB1 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác của bệnh nhân UTĐTT còn chưa rõ ràng, thống nhất. Công bố mới nhất của Haefliger S và cs. (2022) trên bệnh nhân UTĐTT người Thụy Sĩ cho rằng đột biến CTNNB1 có thể liên quan đến giai đoạn muộn của bệnh nhân và tồn tại cùng đột biến KRAS [8]. Nghiên cứu đầu tiên về đột biến CTNNB1 trên bệnh nhân UTĐTT người Việt Nam chưa thu được mối tương quan có ý nghĩa khi đánh giá trên các đặc điểm tương ứng. Tuy vậy, kết quả nghiên cứu ban đầu của chúng tôi góp phần cung cấp thông tin về đặc điểm phân tử của CTNNB1, là tiền đề cho các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân UTĐTT người Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Tần suất đột biến gen CTNNB1 ở bệnh nhân UTĐTT người Việt Nam trong nghiên cứu đạt 7.0%, các đột biến đều là đột biến sai nghĩa và thuộc exon 3. Đột biến CTNNB1 có tương quan với vị trí bệnh phẩm là trực tràng và loại trừ đột biến APC. Nghiên cứu này cũng gợi ý rằng đột biến gen CTNNB1 có thể được xem là dấu ấn phân tử mới trong quá trình quản lý UTĐTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alomar SY, Mansour L, Abuderman A, Alkhuriji A, Arafah M, Alwasel S, Harrath AH, Almutairi M, Trayhyrn P, Dar JA.** β -Catenin accumulation and S33F mutation of CTNNB1 gene in colorectal cancer in Saudi Arabia. *Pol J Pathol* 2016; 67(2): 156-162, DOI: 10.5114/pjp.2016.61452
2. **Deng Y.** Rectal Cancer in Asian vs. Western Countries: Why the Variation in Incidence? *Current treatment options in oncology* 2017; 18: e64
3. **Gao C, Wang Y, Broaddus R, Sun L, Xue F, Zhang W.** Exon 3 mutations of CTNNB1 drive tumorigenesis: a review. *Oncotarget* 2018; 9(4): 5492-5508
4. **Malapelle U, Pisapia P, Sgariglia R, Vigliar E, Biglietto M, Carlomagno C, Giuffrè G, Bellevicine C, Troncone G.** Less frequently mutated genes in colorectal cancer: evidence from next-generation sequencing of 653 routine cases. *J Clin Pathol.* 2016; 69: 767-771.
5. **Zaman GJR, de Roos JADM, Libouban MAA, Prinsen MBW, de Man J, Buijsman RC, Uitdehaag JCM.** TK Inhibitors as a Targeted Therapy for CTNNB1 (β -catenin) Mutant Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16(11): 2609-2617.
6. **Fredericks E, Dealtry G, and Roux S.** β -Catenin Regulation in Sporadic Colorectal Carcinogenesis: Not as Simple as APC. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2018, Article ID 4379673, 10 pages
7. **Wang C, Ouyang C, Cho M, Ji J, Sandhu J, Goel A, Kahn M, Fakih M.** Wild-type APC Is Associated with Poor Survival in Metastatic Microsatellite Stable Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2021;26:208-214
8. **Haefliger S, Marstona K, Alborellia I, Staufferb EJ, Guggerb M, Jermann PM, Hoellera S, Tornilloa L, Terraccianoa LM, Bihla M, Matter MS.** Prevalence of Molecular Alterations in a Swiss Cohort of 512 Colorectal Carcinoma Patients by Targeted Next-Generation Sequencing Analysis in Routine Diagnostics. *Pathobiology* 2022; DOI: 10.1159/000526117

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ DCS TRONG UNG THƯ DẠ DÀY T4b, N-BULKY KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC TẠI THỜI ĐIỂM CHẨN ĐOÁN

Hoàng Đình Kính¹, Trần Vĩnh Thọ¹, Lâm Phương Nam¹,
Trần Thị Ngọc Mai¹, Nguyễn Thị Diệu Thuý¹, Lâm Quốc Trung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của hóa trị trước mổ với phác đồ DCS ở nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày không phẫu thuật được T4b, N-bulky tại thời điểm chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu mô tả 30 bệnh nhân ung thư dạ dày T4b và/hoặc N-bulky không thể phẫu thuật triệt để tại thời điểm chẩn đoán tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM từ 03/2018 đến 03/2020. Những bệnh nhân này được uống TS-ONE (S-1) (40mg/m²) ngày 1-14 và truyền tĩnh mạch Cisplatin (40mg/m²), Docetaxel (40mg/m²) vào ngày 1, ngày 15 trong mỗi chu kỳ 4 tuần (gọi là phác đồ DCS). Đáp ứng về lâm sàng và hình ảnh học sẽ được đánh giá sau 2-3 chu kỳ hóa trị. Tỷ lệ bệnh nhân chuyển phẫu thuật, kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật, biến chứng phẫu thuật và độc tính của hóa trị sẽ được ghi nhận.

Kết quả: Tỷ lệ cải thiện triệu chứng lâm sàng và đáp ứng hình ảnh học lần lượt là 53,3% và 63,3%. Độc tính độ 3-4 bao gồm giảm bạch cầu hạt (13,3%); buồn nôn (3,3%); nôn ói (6,7%); chán ăn (6,7%). 13,3% bệnh nhân ghi nhận có giảm chức năng thận độ 1. 46,7% bệnh nhân được phẫu thuật chuyển đổi, với 90% đạt diện cắt

R0. Không ghi nhận biến chứng và tử vong sau phẫu thuật.

Kết luận: Hóa trị trước mổ với phác đồ DCS mỗi 4 tuần trên ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa T4b, N-bulky cho thấy hiệu quả và tính an toàn cao, đồng thời tăng khả năng phẫu thuật chuyển đổi triệt để cho người bệnh. Tuy nhiên, đây cũng chỉ mới là những kết cục ngắn hạn, thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ sẽ được báo cáo trong thời gian tiếp theo.

Từ khóa: ung thư dạ dày không thể phẫu thuật, phác đồ DCS, N-bulky, T4b, phẫu thuật chuyển đổi

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY WITH DOCETAXEL, CISPLATIN AND S-1 (DCS) FOR INITIALLY UNRESECTABLE GASTRIC CANCER – T4b AND N-BULKY

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of preoperative chemotherapy with DCS regimen in patients with T4b, N-bulky unresectable gastric cancer at the time of diagnosis.

Methods: 30 patients received 2-3 courses of docetaxel (40 mg/m²) and cisplatin (40 mg/m²) on days 1 and 15 and TS-ONE (S-1) (40mg/m² twice daily) on days 1-14 in a 4-weekly schedule (DCS regimen). The response rate was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. The ratio of conversion surgery, postoperative pathological

¹Khoa Hoá trị Ung thư – Bệnh viện Đại học Y dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Đình Kính

SĐT: 0906519777

Email: kinh.hd@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

report, surgical complications and toxicities of chemotherapy will be recorded.

Results: Clinical and imaging response rates were 53.3% and 63.3%, respectively. Grade 3-4 toxicity included neutropenia (13.3%); nausea (3.3%); vomiting (6.7%); anorexia (6.7%). 13.3% of patients had grade 1 renal toxicity. 46.7% of patients underwent conversion surgery, with 90% margin-negative resection (R0). No complications and deaths were recorded after surgery.

Conclusion: Divided DCS regimen showed high clinical efficacy sufficient enough to attempt conversion therapy against unresectable gastric cancer, with minimal toxicities. But careful management is still essential until results of overall survival and disease-free survival can be reported.

Keywords: Unresectable gastric cancer, DCS regimen, N-bulky, T4b, conversion surgery

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là bệnh lý ác tính thường gặp đứng hàng thứ năm và là nguyên nhân tử vong do ung thư đứng hàng thứ hai trên toàn cầu, đặc biệt phổ biến hơn ở các nước châu Á. Phẫu thuật cắt dạ dày và nạo hạch là mô thức điều trị nền tảng với mục tiêu khỏi bệnh. Trong đó, việc đạt được diện cắt sau phẫu thuật không còn tế bào bướu (R0) là rất quan trọng vì đây là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống còn của bệnh nhân. Đối với những trường hợp bướu xâm lấn cơ quan xung quanh và/hoặc hạch vùng lớn thường phẫu thuật khó khăn, hiếm khi đạt được diện cắt R0. Tại các nước châu Âu, những trường hợp bướu xâm lấn xung quanh nhiều, di căn hạch cạnh động mạch chủ hoặc hạch bulky gần như không phẫu thuật triệt để và hóa trị được chỉ định với mục đích điều trị giảm nhẹ. Hiện nay, một vài nghiên cứu pha II với hóa trị trước mổ bằng bộ đôi (Cisplatin/S-1) hoặc bộ

ba (Docetaxel, Cisplatin và S-1 – DCS) theo sau bởi phẫu thuật cho thấy tỉ lệ đáp ứng cao và kéo dài thời gian sống còn đáng kể[4]. Vài năm gần đây, tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM, chúng tôi đã áp dụng phác đồ DCS trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa và đã có những kết quả rất đáng khích lệ. Năm 2019, một nghiên cứu về phác đồ này đã được thực hiện tại khoa Hóa trị ung thư, cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 34,21%, tỉ lệ bệnh nhân chuyển từ không mổ được sang mổ được là 15,79%[1]. Tuy nhiên, gần 90% dân số nghiên cứu có di căn xa (gan, phúc mạc, xương, hạch cạnh động mạch chủ bụng) tại thời điểm chẩn đoán nên chưa phản ánh được lợi ích cụ thể đối với những giai đoạn sớm hơn như: bướu xâm lấn xung quanh, hạch lớn. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của phác đồ DCS trên những bệnh nhân ung thư dạ dày có bướu T4b và/hoặc hạch N-bulky và đánh giá không thể phẫu thuật triệt để tại thời điểm chẩn đoán.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hồi cứu mô tả 30 trường hợp ung thư dạ dày đánh giá không thể phẫu thuật triệt để vì bướu xâm lấn cơ quan xung quanh (T4b) và/hoặc hạch lympho lớn (N-bulky) tại thời điểm chẩn đoán, đã hóa trị phác đồ DCS 2-4 chu kỳ từ 03/2018 đến 03/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Ung thư dạ dày mới chẩn đoán. Giải phẫu bệnh là carcinom tuyến dạ dày. Đánh giá trên CT Scan tại thời điểm chẩn đoán bệnh là T4b và/hoặc hạch bulky và không có di căn tạng. Tiêu chuẩn hạch bulky dựa theo định nghĩa trong nghiên cứu JCOG0405 của tác giả Tsuburaya[7]. Theo đó, hạch bulky bao gồm: Hạch N2 và có kích thước $\geq 3\text{cm}$ hoặc có ít nhất 2 hạch kề nhau $\geq 1,5\text{cm}$ hoặc hạch cạnh động mạch

chủ bụng $\geq 1\text{cm}$ được ghi nhận trên CT Scan có cản quang. Tế bào ác tính dịch ổ bụng âm tính trong trường hợp có nội soi ổ bụng trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có tiền căn phẫu thuật dạ dày trước đây (ngoại trừ phẫu thuật nối tắt hoặc mở dạ dày nuôi ăn vì biến chứng của ung thư dạ dày).

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu mô tả

Nội dung nghiên cứu và phân tích

thống kê: Đánh giá đáp ứng các sang thương có thể đo lường thông qua tiêu chuẩn RECIST 1.1. Đánh giá độc tính hóa trị theo bảng phân độ CTCAE 4.0. Các biến định tính được thống kê bằng tỉ lệ. Các biến định lượng được thống kê qua trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất. Dùng phép kiểm thống kê χ^2 khi xét mối tương quan giữa 2 biến định tính, phép kiểm T-student cho biến định lượng, ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$ với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Các đặc điểm của dân số nghiên cứu được trình bày trong **Bảng 3.1**.

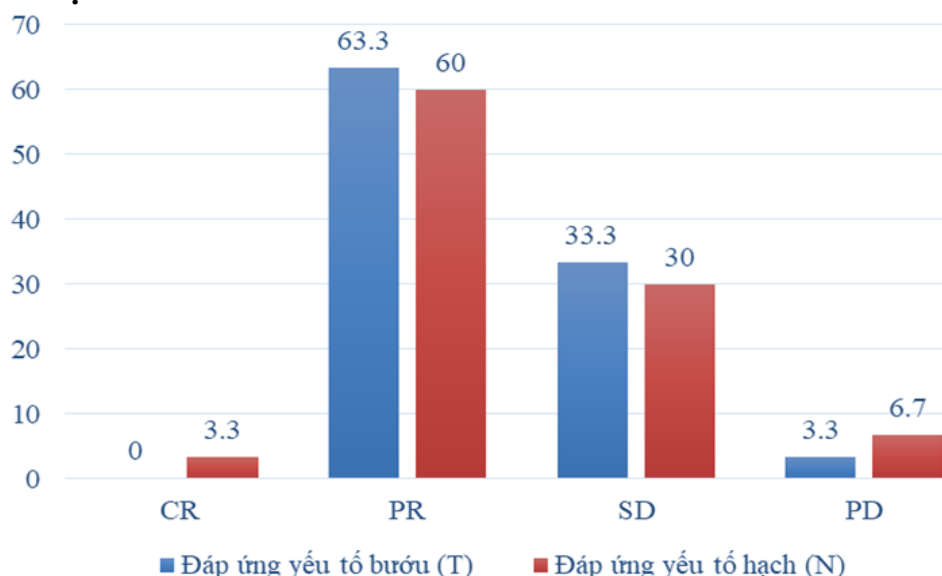
Bảng 3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng (n=30)	%
Tuổi	51 (29-67)	
Giới tính		
Nam	17	56,7
Nữ	13	43,3
Vị trí bướu		
1/3 trên	8	26,7
1/3 giữa	3	10
1/3 dưới	15	50
Toàn bộ dạ dày (linitis plastica)	4	13,3
Độ biệt hóa mô học		
Biệt hóa rõ	2	6,7
Biệt hóa vừa	7	23,3
Biệt hóa kém	21	70
Yếu tố không phẫu thuật được		
T4b	18	50
N-bulky	18	50
Cơ quan xâm lấn		
Tụy	9	50
Đại tràng ngang, mạc treo đại tràng	3	16,6
Gan trái	2	11,1
Tá tràng	2	11,1
Tru hoành	2	11,1

Nhận xét: Có 18 trường hợp đánh giá phẫu thuật không thuận lợi do T4b và 18 trường hợp do N-bulky. Trong đó, 6 trường hợp có đồng thời hai yếu tố trên, 6 trường hợp có bulky tại hạch cạnh động mạch chủ bụng. Vị trí xâm lấn thường gặp nhất là tụy với 9 trường hợp.

3.2. Hóa trị



Biểu đồ 3.1. Đánh giá đáp ứng hình ảnh học sau hóa trị phác đồ DCS (%)

Nhận xét: Tổng cộng có 88 chu kỳ hóa trị với phác đồ DCS đã được chỉ định (trung vị: 2,93; 2-4 chu kỳ). Về đáp ứng lâm sàng sau hóa trị, có 16/30 (53,3%) trường hợp cải thiện triệu chứng như ăn uống khá hơn, giảm đau, chỉ số toàn trạng cải thiện. Đáp ứng hình ảnh học tổn thương bướu nguyên phát và hạch được mô tả trong **Biểu đồ 3.1**. Độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp nhất, 15 (50%) bệnh nhân ghi nhận có giảm bạch cầu hạt, trong đó có 4 (13,3%) trường hợp độ 3-4. Những độc tính khác ngoài hệ tạo huyết từ độ 3 trở lên gồm: buồn nôn (n=1; 3,3%), nôn ói (n=2; 6,7%) và chán ăn (n=2; 6,7%). Có 4 (13,3%) bệnh nhân ghi nhận có giảm chức năng thận độ 1. Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào tử vong do hóa trị.

3.3. Phẫu thuật

Trong 30 bệnh nhân, có 14 (46,7%) trường hợp đánh giá chuyển từ không phẫu

thuật được sang có thể phẫu thuật sau khi hóa trị trước mổ. Trong đó có 10 (33,3%) bệnh nhân được phẫu thuật cắt dạ dày và nạo hạch D2 triệt để, với 9/10 trường hợp đạt diện cắt R0 và 1/10 diện cắt R1. Còn lại 2 (6,7%) trường hợp cắt dạ dày làm sạch và có 2 (6,7%) trường hợp chỉ phẫu thuật thám sát do đánh giá có di căn phúc mạc trong khi mổ. Trung vị số lượng hạch nạo được là 15,2 (5-55) hạch. Không ghi nhận trường hợp nào có biến chứng hoặc tử vong trong và sau khi phẫu thuật. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật ghi nhận có 3 trường hợp không ghi nhận có tế bào ác tính trên bướu nguyên phát và hạch khảo sát. Có 5/12 trường hợp được phẫu thuật có giảm độ xâm lấn của bướu nguyên phát (<T4).

3.4. Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật

Tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật đều được điều trị tiếp với S-1 đủ 1 năm.

IV. BÀN LUẬN

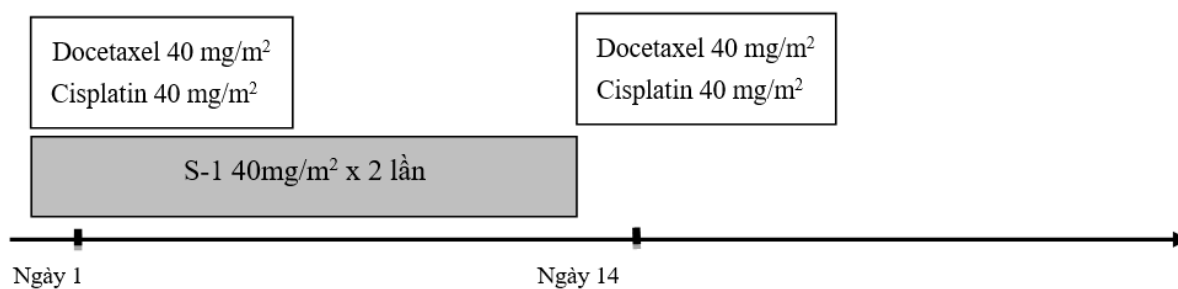
Chúng tôi thực hiện một nghiên cứu hồi cứu với mục tiêu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ phân liều DCS (Docetaxel, Cisplatin và S-1) trong bối cảnh hóa trị trước mổ 30 trường hợp ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa, được đánh giá không thể phẫu thuật triệt để ngay từ ban đầu, bao gồm 2 nhóm đối tượng là bướu xâm lấn các cơ quan lân cận (giai đoạn T4b) và/hoặc di căn hạch lớn (N-bulky). Trong số nhiều phác đồ đầy hứa hẹn, DCS nhận được sự chú ý về hiệu quả và tính an toàn, tuy nhiên còn nhiều tranh cãi. Hiện nay số chu kỳ hóa trị cũng như liệu điều trị tối ưu chưa có sự thống nhất trên toàn thế giới. Từ những năm 2000, nghiên cứu pha I/II của Takayama và cộng sự đã xác định liều khuyến cáo với Docetaxel $60\text{mg}/\text{m}^2$ và Cisplatin $60\text{mg}/\text{m}^2$ mỗi 3 tuần kết hợp S-1 $40\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày trong 2 tuần trên các bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn IV không thể phẫu thuật. Kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng khá cao (88%) và không có trường hợp nào bệnh tiến triển. Hầu hết độc tính có thể quản lý và không có bệnh nhân nào tử vong do hóa trị, tuy nhiên độc tính được ghi nhận đáng lo ngại nhất của phác đồ này là tỉ lệ giảm bạch cầu hạt khá cao (77,4% giảm bạch cầu hạt độ 3 trở lên)[8]. Ngoài ra, bệnh nhân sử dụng phác đồ này cần truyền dịch đầy đủ và theo dõi sát để tránh tổn thương thận do cisplatin liều cao, do đó nên điều trị nội trú[2]. Điều này đòi hỏi cần có một phác đồ bộ ba DCS với độc tính tối thiểu nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị và có thể sử dụng trong bối cảnh ngoại trú.

Sau đó, Fushida và cộng sự (2009) đã nghiên cứu trên đối tượng ung thư dạ dày di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng nhằm đánh giá tính khả thi và hiệu quả của phác đồ

phân liều DCS (gồm Docetaxel và Cisplatin vào N1 và N15 mỗi chu kỳ 4 tuần) ở các mức liều khác nhau (30, 35 hoặc $40\text{mg}/\text{m}^2$) theo sau bởi phẫu thuật cắt dạ dày và nạo hạch D2 kết hợp nạo hạch cạnh động mạch chủ bụng[2]. Như mong đợi, báo cáo cho thấy mức liều Docetaxel $40\text{mg}/\text{m}^2$ và Cisplatin $35\text{mg}/\text{m}^2$ cho dung nạp tốt nhất, với độc tính tối thiểu và tỉ lệ đáp ứng mô học cao hơn các mức liều còn lại. Tỉ lệ chuyển phẫu thuật triệt để là 86,7% (13/15), đáp ứng mô học tại bướu và tại hạch lần lượt là 84,6% và 91,5%. Với kết quả khả quan đó, Kinoshita và cộng sự (2015) tiếp tục mở rộng đối tượng nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân giai đoạn IV với phác đồ phân liều gần tương tự[4]. Kết quả tỉ lệ đáp ứng là 73,7% và tỉ lệ kiểm soát bệnh gần 90% với độc tính từ độ 3 trở lên tương đối thấp (31,6% giảm bạch cầu hạt và chỉ 7% có sốt giảm bạch cầu hạt). Điều này có thể gợi ý rằng phác đồ phân liều DCS mỗi 4 tuần dễ dung nạp hơn và có độc tính thấp hơn.

Gần đây, nghiên cứu pha II của Hosoda (2019) sử dụng phác đồ hóa trị tân hỗ trợ 2 chu kỳ mỗi 4 tuần với mức liều Docetaxel $40\text{mg}/\text{m}^2$ và Cisplatin $60\text{mg}/\text{m}^2$ vào N1 của mỗi chu kỳ kết hợp với S-1 cho một số nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến xa nguy cơ cao như di căn hạch bulky, bướu lớn, type Borrmann tiên lượng xấu. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn và tỉ lệ đáp ứng thấp hơn so với kì vọng (54,8%)[3].

Dựa vào những hiểu biết trên, chúng tôi áp dụng phác đồ phân liều DCS tương tự tác giả Fushida với S-1 uống ($40\text{mg}/\text{m}^2$) ngày 1 đến ngày 14 và truyền tĩnh mạch Cisplatin ($40\text{mg}/\text{m}^2$), Docetaxel ($40\text{mg}/\text{m}^2$) vào ngày ngày 1, ngày 14.



Sơ đồ 4.1. Phác đồ phân liều DCS với Docetaxel và Cisplatin N1 và N15 mỗi 4 chu kỳ 4 tuần

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ phân liều DCS với Docetaxel và Cisplatin liều thấp mỗi 4 tuần có hiệu quả cao (về mặt đáp ứng lâm sàng và hình ảnh học, tỉ lệ chuyển đổi phẫu thuật và tỉ lệ đạt diện cắt R0) với độc tính tương đối thấp. Thứ nhất, về mặt đáp ứng lâm sàng, chúng tôi khảo sát các trường hợp T4b (chủ yếu xâm lấn tụy) và N-bulky với hầu hết bệnh nhân có triệu chứng đau do bứu và hạch to xâm lấn thần kinh. Trong 30 bệnh nhân được khảo sát, có 16 (53,3%) trường hợp được đánh giá cải thiện triệu chứng lâm sàng so với trước hóa trị. Thứ hai, tỉ lệ đáp ứng về mặt hình ảnh học tại bứu và hạch trong báo cáo của chúng tôi khá cao (63,3%), với tỉ lệ kiểm soát bệnh lên đến 96,6%. Thứ ba, trong số các bệnh nhân đạt đáp ứng sau hóa trị, hơn 1/3 trường hợp được phẫu thuật chuyển đổi triệt để và hơn 90% đạt diện cắt R0. Nhìn chung, độc tính liên quan đến hóa trị tương đối thấp, thường gặp độ 1-2, chỉ có 13,3% bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt độ 3 trở lên, không có trường hợp nào xuất hiện độc tính thận đáng kể do Cisplatin hay tử vong do hóa trị.

Nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ DCS trong ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa của các tác giả Nhật Bản có tỉ lệ đáp ứng khá

dao động, từ 54%-88%. Tỉ lệ bệnh nhân được giảm giai đoạn và chuyển đổi phẫu thuật triệt để sau hóa trị DCS cũng thay đổi từ 23,5% - 86,7%[5],[7],[8]. Có hai nguyên nhân chính dẫn đến sự dao động đáng kể về hiệu quả điều trị giữa các nghiên cứu kể trên và báo cáo của chúng tôi. Thứ nhất là do sự không đồng nhất trong tiêu chuẩn chọn bệnh. Trong báo cáo của Kinoshita 2015, ngoài 42 bệnh nhân không thể phẫu thuật triệt để, có đến 15/57 bệnh nhân được đánh giá có tiềm năng phẫu thuật ngay từ đầu, bao gồm di căn hạch cạnh động mạch chủ giữa mức bờ trên động mạch thân tạng và bờ dưới động mạch mạc treo tràng dưới (nhóm 16a2 và 16b1 theo phân loại của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản) hoặc di căn gan ít hơn 3 ổ - vốn là nhóm có tiên lượng tốt hơn[4]. Tương tự, Fushida (2009) cũng chỉ đánh giá hiệu quả của phác đồ ở nhóm có di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng nói chung. Vì thế, tỉ lệ đáp ứng khách quan của các phác đồ DCS trong các nghiên cứu trên (dao động từ 73,7% - 76,9%) cao hơn so với báo cáo của chúng tôi (63,3%). Một nghiên cứu khác trên dân số bao gồm cả ung thư dạ dày giai đoạn 4 và tái phát nên tỉ lệ đáp ứng của phác đồ DCS tương đối thấp (54%). Báo cáo trong

nước của tác giả Lâm Phương Nam về hiệu quả của phác đồ DCS ở ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa tại cùng cơ sở điều trị của chúng tôi bao gồm 90% bệnh nhân tham gia có di căn xa, dẫn đến tỉ lệ đáp ứng thấp (chỉ 34,21%) và chưa phản ánh được lợi ích của phác đồ với những giai đoạn sớm hơn[1]. Thứ hai do sự khác nhau về lựa chọn phác đồ cụ thể. Liều và lịch trình điều trị là vấn đề cốt lõi trong nghiên cứu phác đồ để cân bằng giữa tỉ lệ đáp ứng đủ cao và độc tính chấp nhận được. Các nghiên cứu sử dụng phác đồ DCS liều cao mỗi 3 tuần với Docetaxel 60-80mg/m² và Cisplatin 60mg/m² cho tỉ lệ đáp ứng khá cao (74,4%-88%), tuy nhiên đi kèm với việc tăng độc tính do hóa trị, đặc biệt là độc tính huyết học giảm bạch cầu hạt độ 3 trở lên (66,7% - 79,1%) cao gấp 5 lần so với kết quả của chúng tôi. Các báo cáo gần đây với phác đồ mỗi 4 tuần Docetaxel 40 mg/m² và Cisplatin 60mg/m² mặc dù cải thiện về độc tính nhưng tỉ lệ đáp ứng cũng giảm tương ứng (chỉ hơn 50%)[5],[8]. Phác đồ phân liều DCS với Docetaxel và Cisplatin mỗi 4 tuần như trong nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Fushida có hiệu quả và tính dung nạp cao, độc tính chấp nhận được, phù hợp sử dụng trong bối cảnh điều trị ngoại trú, đặc biệt trên đối tượng bướu to xâm lấn các cơ quan khác và hạch bulky không thể phẫu thuật ngay từ đầu.

Phẫu thuật chuyển đổi (conversion surgery) sau hoá trị là một kết cục quan trọng trong ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa. Phẫu thuật chuyển đổi được định nghĩa là phẫu thuật nhắm tới đạt diện cắt R0 cho những

trường hợp trước đó không thể phẫu thuật sau khi đã đạt đáp ứng tốt với hóa trị. Mieno (2017) cho thấy trung vị sống còn toàn bộ của những trường hợp sau thuật chuyển đổi đạt diện cắt R0 lên đến gần 5 năm[6]. Nghiên cứu của chúng tôi mặc dù chưa báo cáo kết quả sống còn dài hạn nhưng bước đầu cho thấy tỉ lệ đạt diện cắt R0 rất cao (90%), trung vị số hạch nạo được nhiều (15,2 hạch), đặc biệt có 3/14 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh sau phẫu thuật (pCR – pathologic complete response). Các kết cục ngắn hạn này gợi ý lợi ích dài hạn về mặt sống còn.

V. KẾT LUẬN

Tuy đây là một nghiên cứu hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ nhưng kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa bằng phác đồ DCS mỗi 4 tuần bước đầu đã cho thấy sự cân bằng về hiệu quả và tính an toàn hơn so với các phác đồ DCS khác. Kết hợp với phẫu thuật chuyển đổi sau hóa trị, phác đồ phân liều DCS mỗi 4 tuần có thể trở thành chiến lược hiệu quả cho các bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa, đặc biệt là giai đoạn T4b và N-bulky, vốn thường được hóa trị giảm nhẹ trước đây. Các nghiên cứu dài hạn với cỡ mẫu lớn hơn và phân tích kết cục sống còn nên được tiếp tục thực hiện để đánh giá vai trò của chiến lược điều trị này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lâm Phương Nam.** "Đánh giá kết quả hóa trị ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa bằng phác đồ DCS".2019. Luận văn Chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Dược TPHCM.

2. **Sachio Fushida, et al.** "Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases". *Anticancer Drugs*, 2009, pp. 752-6.
3. **Kei Hosoda, et al.** "A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1, followed by gastrectomy with D2 lymph node dissection for high-risk advanced gastric cancer: results of the KDOG1001 trial". *Gastric Cancer*, 2019, pp. 598-606.
4. **Jun Kinoshita, et al.** "Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer". *Eur J Surg Oncol*, 2015, pp. 1354-60.
5. **Hirakawa Masahiro, et al.** "A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker". *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2013, pp. 789-797.
6. **Hiroaki Mieno, et al.** "Conversion surgery after combination chemotherapy of docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for far-advanced gastric cancer". *Surg Today*, 2017, pp. 1249-1258.
7. **Akira Tsuburaya, et al.** "Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis". *Br J Surg*, 2014, pp. 653-60.
8. **Sato Yasushi, et al.** "Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer". *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2010, pp. 721-728.

VÚ – PHỤ KHOA

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ XẠ TRỊ TRIỆT ĐỂ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN IB3-IVA Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ

Nguyễn Minh Triết¹, Trần Thanh Phong², Tăng Kim Sơn³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả đáp ứng, sống còn cũng như các biến chứng của xạ trị triệt để đơn thuần và khảo sát các yếu tố liên quan

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: tiến cứu, với 57 bệnh nhân UTCTC giai đoạn IB3-IVA được xạ trị triệt để đơn thuần từ tháng 6 năm 2022 đến tháng 6 năm 2023. Xạ trị ngoài bằng máy cobalt 45Gy phân liều 1,8Gy ±boost hạch chậu 10Gy/5 lần, xạ trị áp sát suất liều cao nạp nguồn sau Ir-192 5Gy x 6 lần. Đánh giá đáp ứng sau 3 tháng.

Kết quả: Trung vị thời gian theo dõi là 6 tháng (4-12 tháng). Tuổi trung bình là 69 (61-86). Kích thước bướu trung bình là 4,4cm (2-9cm). Tỷ lệ bệnh nhân có giai đoạn IIB, III, IVA lần lượt là 26,3%, 71,9% và 1,8%. Liều xạ trung bình EQD2 tại HR-CTV, bàng quang, trực tràng, sigmoid lần

lượt là 82,6Gy; 70,7Gy; 72,4Gy; 62,8Gy. Tỷ lệ đáp ứng sau xạ trị là 96,5%, trong đó 77,2% đáp ứng hoàn toàn. Có 2/57 trường hợp bệnh tiến triển di căn xa. Đa số biến chứng cấp của xạ trị là nôn ói, tiêu chảy và viêm da. Tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ 1 năm là 90,6% và 91,2%. Không có khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ sống còn với giai đoạn bệnh, kích thước bướu, tuổi, nồng độ Hb máu. Di căn hạch và giai đoạn bệnh là yếu tố liên quan có ý nghĩa đến đáp ứng xạ trị.

Kết luận: Xạ trị triệt để đơn thuần ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung cao tuổi có tỷ lệ kiểm soát bệnh cao và dễ dung nạp.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF DEFINITIVE RADIOTHERAPY FOR ELDERLY CERVICAL CANCER PATIENTS STAGE IB3-IVA AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: Evaluate the response, survival, and complications of definitive radiotherapy alone and investigate correlation factors

Methods: In a prospective study, 57 patients with stage IB3-IVA cervical cancer received definitive radiation therapy alone from June 2022 to June 2023. External radiation therapy by cobalt 45Gy with standard fractionated ±boost pelvic lymph nodes of 10Gy/5Fx, high-dose rate

¹Phó Trưởng khoa Điều trị Tia xạ - BV Ung bướu thành phố Cần Thơ

²Trưởng khoa Điều trị Tia xạ - BV Ung bướu thành phố Cần Thơ

³Bộ Môn Ung bướu – Trường ĐHYD Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Triết
SĐT: 0939101611

Email: trietnguyenonco23.3@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

brachytherapy followed by Ir-192 5Gy x 6 times. Assess response after 3 months..

Results: Median follow-up was 6 months (4-12 months). The median age was 69 (61-86). The mean tumor size is 4.4cm (2-9cm). The proportion of patients with stages IIB, III, and IVA was 26.3%, 71.9% and 1.8%, respectively. The average radiation dose of EQD2 at HR-CTV, bladder, rectum, and sigmoid was 82.6Gy; 70.7Gy; 72.4Gy; 62.8Gy. The overall response rate was 96.5%, of which 77.2% responded completely. There are 2/57 cases of disease progressing to distant metastases. Most acute complications of radiation therapy are vomiting, diarrhea, and dermatitis. The progressive free disease and 1-year overall survival rates were 90.6% and 91.2% respectively. There was no significant difference in survival rate with disease stage, tumor size, age, blood Hb concentration. Lymph node metastasis and disease stage are significant factors related to radiotherapy response.

Conclusions: Definitive radiotherapy alone in elderly cervical cancer patients has a high locoregional control rate and is well tolerated.

Keywords: High – dose – rate, cervical cancer, elderly, overall survival, progressive free disease

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một trong 10 loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ. Hóa xạ trị đồng thời thường được áp dụng ở bệnh nhân dưới 70 tuổi, các trường hợp cao tuổi hơn chỉ xạ trị triệt để đơn thuần.

Các bệnh nhân cao tuổi có tổng trạng kém hơn người trẻ tuổi, có bệnh lý nội khoa kèm theo được chỉ định xạ trị triệt để đơn

thuần, bao gồm xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát, không hóa trị. Điều này giúp kiểm soát bệnh ung thư đồng thời giảm thiểu các biến chứng do điều trị, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh. Hiện nay, trong nước chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Các nghiên cứu đã công bố hầu hết ở nước ngoài và là hồi cứu, kết quả điều trị vẫn còn nhiều khác biệt.

Mục đích của nghiên cứu là đánh giá kết quả đáp ứng, sống còn cũng như các biến chứng của xạ trị triệt để đơn thuần.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu: 57 trường hợp UTCTC giai đoạn IB3-IVA có chỉ định xạ trị triệt để đơn thuần.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô cổ tử cung

Chỉ số toàn trạng cơ thể ECOG 1-2

Hoàn thành phác đồ xạ trị

Tái khám theo dõi ít nhất 3 tháng sau xạ trị

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Ung thư cổ tử cung được xạ trị nhằm mục đích tạm bợ giảm đau.

Ung thư cổ tử cung tái phát.

Có tiền sử xạ trị ung thư vùng chậu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu mô tả, cỡ mẫu 57 bệnh nhân

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Điều trị tia xạ, Bệnh viện Ung bướu TP Cần Thơ.

Thời gian nghiên cứu: 06/2021-06/2023

Kế hoạch xạ trị: Bệnh nhân được xạ trị triệt để đơn thuần. Liều xạ trị ngoài là 45-50,4Gy/ PL 1,8Gy, boot hạch chậu 10Gy/5

lần. Xạ trị áp sát (XTAS) được tiến hành sau 3 tuần xạ trị ngoài, với suất liều cao nạp nguồn sau 5Gy x 6 lần, 1 lần/tuần. Mô phỏng bằng CT Scan cho xạ trị ngoài và XTAS. Lập kế hoạch xạ trị ngoài bằng phần mềm Varians, máy xạ trị Cobalt -60, che chì cá nhân. Lập kế hoạch XTAS bằng phần mềm Oncetra của hãng Nucletron theo hướng dẫn GEC-ESTRO. Liều sinh học D90, D100, liều xạ D_{0,1cc}, D_{1cc}, D_{2cc} tại bàng quang và trực tràng được khảo sát.

Đánh giá kết quả điều trị: đáp ứng, sống còn, biến chứng sau xạ 1 tháng, 3 tháng.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

Phân tích sống còn bằng Kaplan- Meier. Kiểm định sự khác biệt bằng phép kiểm t-student với mẫu bất cặp. Kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và độ tin cậy 95%.

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu được thực hiện khi đã được thông qua Hội đồng đạo đức Y sinh học của

Trường Đại học Y dược Cần Thơ và Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ. Người bệnh được giải thích rõ mục đích nghiên cứu, cách tiến hành và đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin của người bệnh được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Với 57 bệnh nhân ung thư cổ tử cung.

Kết quả như sau:

- Độ tuổi trung bình là $69,04 \pm 6,08$.

- Kích thước bướu trung bình: $4,4 \pm 1,3$ cm [2 – 9cm], bướu bulky chiếm 70,2%.

- Carcinôm tế bào gai chiếm 89,5% trường hợp

- Giai đoạn IIB, III, IVA có tỉ lệ lần lượt là 26,3%, 71,9% , 1,8%.

- 82,5% bệnh nhân có thiếu máu trước xạ trị

Liều xạ trị theo EQD2 trên thể tích đích và cơ quan lành

Bảng 3.1. Liều xạ EQD2 trên thể tích đích và cơ quan lành

Tổng liều xạ trị -EQD2	Liều trung bình	Liều tối thiểu – tối đa
HR-CTV	82,6 Gy	74,1 - 84,5 Gy
Bàng quang	70,7Gy	56,9 - 102,7Gy
Trực tràng	72,4 Gy	51,9 - 77,8Gy
Sigmoid	62,8Gy	43,2 - 77,8Gy

3.2. Kết quả đáp ứng sau xạ trị 3 tháng

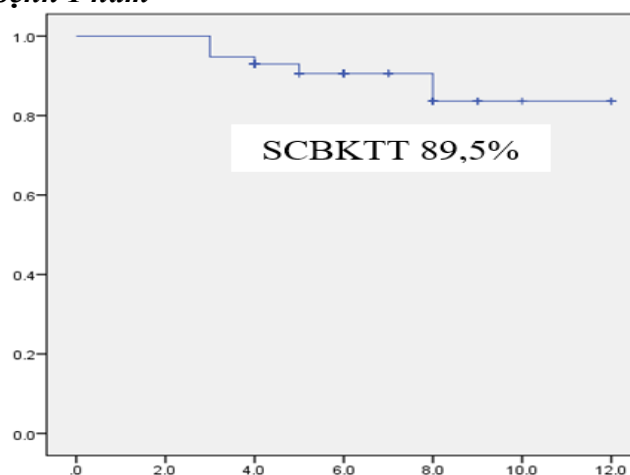
Bảng 3.2. Kết quả đáp ứng với xạ trị sau 3 tháng

Đáp ứng	Số lượng	Tỷ lệ %
Hoàn toàn	44	77,2
Một phần	11	19,3
Bệnh ổn định	0	0
Bệnh tiến triển	2	3,5
Tổng cộng	57	100%

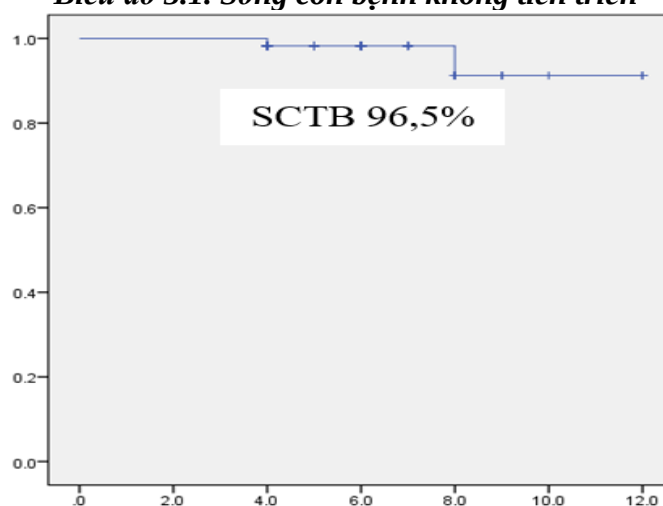
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng chung là 96,5% trong đó đáp ứng hoàn toàn 77,2%, đáp ứng 1 phần chiếm 19,3%. Có 3,5% bệnh tiến triển.

3.3. Kết quả sống còn

Sống còn không bệnh 1 năm



Biểu đồ 3.1. Sống còn bệnh không tiến triển



Biểu đồ 3.2. Sống còn toàn bộ

Tái phát, di căn

Bảng 3.3. Tái phát, di căn

Vị trí di căn xa	Số lượng	Tỷ lệ %
Không di căn	51	89,5
Hạch trên đòn	1	1,7
Phổi	3	5,3
Não	2	3,5
Tổng cộng	57	100%

Với trung vị thời gian theo dõi là 6 tháng (dài nhất là 12 tháng), chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tái phát sau khi kết thúc nghiên cứu là 10,5%.

3.3. Biến chứng điều trị**Biến chứng cấp:****Bảng 3.4. Độc tính ngoài huyết học**

Biến chứng	Số ca (n=57)	Tỉ lệ %
Nôn ói	39	68,4%
Tiêu chảy	50	87,7%
Viêm da do xạ	49	76%

Nhận xét:

- Nôn ói độ I: 32/57 ca, chiếm 56,1%; độ II chiếm 7/57 ca, chiếm 12,3%.

- Tiêu lỏng độ I: 43/57 ca, chiếm 75,4%; độ II 7/57 ca chiếm 12,3%.

- Viêm da độ I: 32/57 ca chiếm 56,1%; độ II 16/57 ca chiếm 28,1%. Có 1 trường hợp viêm da độ III.

Biến chứng do thủ thuật xạ trị áp sát:

Nghiên cứu ghi nhận có 5 trường hợp có biến chứng sau xạ trị áp sát gồm có 3 ca bị nôn sau khi dung thuốc tiền mê tĩnh mạch khi làm thủ thuật xạ trị áp sát, 2 ca bị rách thành âm đạo sau khi xạ áp sát.

Biến chứng muộn**Bảng 3.5. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng xạ trị**

Yếu tố/ Đáp ứng		Hoàn toàn	Một phần	Tiến triển	p
Nhóm tuổi	< 70t	29 (87,9%)	3 (9,1%)	1 (3%)	0,066
	≥ 70t	15 (62,5%)	8 (33,3%)	1 (4,2%)	
Kích thước bướu	< 4cm	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0	0,378
	≥ 4cm	29 (72,5%)	9 (22,5%)	2 (5%)	
Di căn hạch	Có	12 (54,5%)	8 (36,4%)	2 (9,1%)	0,004
	Không	32 (91,4%)	3 (8,6%)	0	
Giai đoạn bệnh	IIB	15 (100%)	0	0	p<0,001
	IIIA	1 (100%)	0	0	
	IIIB	17 (94,4%)	1 (5,6%)	0	
	IIIC1	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0	
	IIIC2	2 (22,2%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	
	IVA	0	1 (100%)	0	
Thiếu máu	Có	35 (74,5%)	11 (23,4%)	1 (2,1%)	0,132
	Không	9 (90%)	0	1 (10%)	
Loại mô bệnh học	Carcinôm TB gai	40 (78,4%)	9 (17,6%)	2 (3,9%)	0,758
	Carcinôm tuyến	3 (60%)	2 (40%)	0	
	Carcinôm gai tuyến	1 (100%)	0	0	

Thời gian dài nhất là 12 tháng, nghiên cứu chưa ghi nhận trường hợp nào có viêm trực tràng xuất huyết và viêm bàng quang xuất huyết.

3.4. Các yếu tố liên quan

Qua phân tích số liệu, chúng tôi thấy rằng mối tương quan giữa kết quả sống còn với các yếu tố liên quan là không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể do thời gian theo dõi của nghiên cứu này ngắn, chưa thấy rõ được sự khác biệt.

Do đó, chúng tôi phân tích thêm mối tương quan giữa đáp ứng xạ trị với các yếu tố liên quan. Kết quả như sau:

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng sau xạ trị

Bảng 4.1. So sánh tỉ lệ đáp ứng xạ trị của các nghiên cứu

Tác giả	Số bệnh nhân	Giai đoạn bệnh	Đáp ứng (%)	Đáp ứng hoàn toàn (%)	Đáp ứng một phần (%)
Watanabe (2006) [7]	25	IIB-IVA	96	88	8
Trần Thanh Phong [1]	49	IIB-IVA	100	81,5	18,5
Trần Thanh Phong [2]	84	IIB-IVA	92,9	90,5	2,4
Nghiên cứu này	57	IB3-IVA	96,5	77,2	19,3

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nguyên nhân có thể do sự khác biệt trong chọn lựa bệnh nhân. Chúng tôi chỉ chọn bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên, không hóa trị đồng thời với xạ trị do đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn. Còn ở các nghiên cứu khác lựa chọn tất cả các độ tuổi, có hóa xạ trị đồng thời. Tuy nhiên, tỉ lệ đáp ứng chung ở nghiên cứu chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu khác.

Tác giả Imafuku (Nhật Bản) tiến cứu xạ trị triệt để bệnh nhân ung thư cổ tử cung. Đáp ứng hoàn toàn sau xạ là 84% [3]. Tỉ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Qua phân tích thấy rằng trong nhóm chỉ xạ trị triệt để đơn thuần ở nghiên cứu của Imafuku, bệnh nhân có độ tuổi từ 43-91. Do có nhiều bệnh nội khoa nên không thể hóa trị. Vì thế có sự khác biệt với kết quả chúng tôi.

Bảng 4.2. So sánh kết quả sống còn giữa các nghiên cứu

Tác giả	Tuổi BN	SCKB	OS
Ming Jin Lin (Úc) [4]	≥ 75	RFS 3 năm: 75,9%	OS 3 năm: 66,6%
Neiwold (Mỹ) [5]	≥ 69	DFS 2 năm: 61,4%	OS 2 năm: 75,1%
Weiping (Trung Quốc) [8]	≥ 70	DFS 3 năm: 57,6%	OS 3 năm: 54,3%
NC này	≥ 60	PFS 1 năm: 89,5%	OS 1 năm: 96,5%

Ghi chú: RFS: Relapse Free Survival (sống còn không tái phát), OS: Overall Survival (sống còn toàn bộ), DFS: Disease Free Survival (sống còn không bệnh), DSS: Disease Specific Survival (sống còn chuyên biệt theo bệnh), PFS: Progressive Free Survival (sống còn bệnh không tiến triển). Có sự khác biệt giữa nghiên cứu chúng tôi với các tác giả khác về kết quả sống còn. Do yếu tố khách quan, đến thời

điểm hiện tại chúng tôi theo dõi được 1 năm, trong khi các nghiên cứu khác theo dõi 3 năm, 5 năm. Ngoài ra, chúng tôi chọn mẫu bệnh nhân có tuổi từ 60 trong khi các nghiên cứu khác chọn bệnh nhân lớn tuổi hơn. Mặc dù vậy, trong nghiên cứu này có 89,5% bệnh nhân còn sống và không còn mang khối bướu, kết quả khá cao.

4.2. Biến chứng liên quan điều trị

Biến chứng xạ trị ngoài

Bảng 4.3. Biến chứng xạ trị ngoài

Tác dụng phụ	Số ca	(Tỉ lệ %)
Nôn ói	39	68,4%
Tiêu chảy	50	87,7%
Viêm da, niêm vùng xạ	49	76%

Biến chứng cấp do xạ chủ yếu xảy ra trên da vùng xạ và đường tiêu hóa. Đa số mức độ nhẹ. Viêm da do xạ trị thường xảy ra với máy xạ Cobalt. Trong nghiên cứu này có 76% bệnh nhân viêm da do xạ mức độ, có 1,8% viêm da độ 3. Tất cả 57 bệnh nhân được xạ trị ngoài bằng máy Cobalt 60 mức năng lượng trung bình là 1,25MV (yếu hơn nhiều so với các thể hệ máy gia tốc có mức năng lượng 6MV-18MV). Độ xuyên thấu của tia gamma máy Cobalt tại độ sâu 10cm là 58,7% liều được chỉ định và liều tối đa 100% tại vị trí cách mặt da 0,5cm theo chiều sâu. Với các bệnh nhân béo phì, thành bụng dày, liều xạ có thể không xuyên đủ sâu để bao phủ toàn bộ thể tích xạ đạt yêu cầu. Đây là hạn chế của máy Cobalt so với các thể hệ máy gia tốc. Để đạt được độ bao phủ liều đủ thể tích đích thì thời gian xạ cần lâu hơn, biến chứng sẽ tăng, nhất là biến chứng trên da chỗ xạ.

Biến chứng cấp do thủ thuật xạ trị áp sát

Có 2 trường hợp bị rách âm đạo do nhét gạc nhiều, chiếm 3,5%. Các trường hợp này không mất máu cấp. Điều trị nội khoa ổn định.

4.3. Các yếu tố liên quan

Theo y văn, các yếu tố tiên lượng đến kết quả sống còn ung thư cổ tử cung gồm tuổi, giai đoạn bệnh, kích thước bướu, di căn

hạch, nồng độ Hb/ máu, tổng liều xạ tại điểm A.

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh là yếu tố liên quan có ý nghĩa đến đáp ứng xạ trị. Tình trạng di căn hạch được xác định trên CT Scan. Di căn hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ bụng xác định bằng CT scan và FDG-PET trước điều trị có giá trị tiên lượng sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa điều trị bằng xạ trị đơn thuần hay hóa xạ trị đồng thời [6].

Kích thước bướu to là yếu tố liên quan đến tỉ lệ cao xuất hiện những đột biến kháng xạ bên trong nội tại khối bướu, do đó ảnh hưởng đến đáp ứng và sống còn. Trong nghiên cứu này, kích thước bướu chưa cho thấy tác động có ý nghĩa đến tỉ lệ đáp ứng.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 57 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3-IVA được xạ trị triệt để đơn thuần, nghiên cứu rút ra kết luận như sau:

Tỉ lệ đáp ứng sau xạ trị 3 tháng là 96,5%, gồm 77,2% đáp ứng hoàn toàn và 19,3% đáp ứng 1 phần. Tỉ lệ sống còn bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ 1 năm lần lượt là 89,5% và 96,7%. Có 10,5% bệnh tiến triển, tử vong trong thời gian theo dõi là 3,5%. Vị

trí tái phát trong nghiên cứu xảy ra ở não, phổi, hạch trên đòn. Biến chứng xạ trị chủ yếu xảy ra trên da và đường tiêu hóa, mức độ nhẹ. Yếu tố liên quan đến đáp ứng xạ trị gồm di căn hạch và giai đoạn bệnh. Không có yếu tố nào liên quan có ý nghĩa đến kết quả sống còn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Thanh Phong, Nguyễn Minh Triết, Huỳnh Thảo Luật, Nguyễn Trường Giang, Nguyễn Văn Qui, Lê Quốc Chánh** (2015), “Đánh giá bước đầu kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IVA bằng xạ trị ngoài phối hợp xạ trị áp sát suất liều cao tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ”, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 3, tr231-234.
2. **Trần Thanh Phong và cộng sự** (2020), “Ứng dụng xạ trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IVA bằng máy xạ trị ngoài Cobalt-60 phối hợp xạ trị áp sát với suất liều cao nạp nguồn sau với mô phỏng lập kế hoạch xạ trị 3D”, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp thành phố đã nghiệm thu 2020.
3. **Imafuku and et al.** (2020), Definitive radiotherapy in elderly patients and patients with locally advanced cervical cancer with complications.
Eur J Gynaecol Oncol,41(1),pp.60-64.
4. **Ming Yin Lin and et al.** (2016), Carcinoma of the cervix in elderly patients treated with radiotherapy: patterns of care and treatment outcomes. J Gynecol Oncol, 27(6):e59
5. **Niewold N., Ko HC et al** (2019), “Cervical Cancer Outcomes in Elderly Women Treated with EBRT and Brachytherapy +/- Concurrent Chemotherapy”, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, poster viewing q&a session| volume 105, issue 1, supplement , e333.
6. **Ogino I, Okamoto N, Andoh K, et al** (1997), “Analysis of prognostic factors in stage IIB-IVA cervical carcinoma treated with radiation therapy: value of computed tomography”, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37,pp.1071-7.
7. **Wanatabe H et al** (2006), “Feasibility of concurrent cisplatin use during primary and adjuvant chemoradiation therapy: a phase I study in Japanese patients with cancer of the uterine cervix”, Int J Clin Oncol,11, pp. 309–313.
8. **Weiping Wang, Xiaorong Hou et al** (2017), “Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent Chemoradiotherapy for elderly cervical cancer women”, BMC Cancer, 17:510

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT KẾT HỢP THUỐC ỨC CHẾ CDK4/6 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT DI CĂN THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH

Nguyễn Thị Lan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng như đánh giá hiệu quả của điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 61 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến vú tái phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 tới tháng 10/2022.

Kết quả: Tuổi trung bình ở thời điểm tái phát, di căn là 54,0 tuổi. Đa số bệnh nhân tái phát sau 2 năm điều trị triệt căn chiếm 75%. Các vị trí di căn thường gặp lần lượt là xương, phổi và gan chiếm tỷ lệ 70,5%, 36,0% và 24,6%. Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 45,9%; trong đó 1,6% đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần là 44,3%, bệnh giữ nguyên là 31,1%. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm điều trị phác đồ bước 1 và bước sau lần lượt là 58,8% và 29,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,023$. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 17 tháng.

Kết luận: Điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên nhóm bệnh nhân ung thư vú tái

phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính cho tỉ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cao do vậy phác đồ có thể được sử dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Ung thư vú tái phát di căn, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, CDK4/6.

SUMMARY

THE EFFICACY OF ENDOCRINE COMBINED WITH CDK4/6 INHIBITORS IN PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER

Objectives: To evaluate the efficacy of endocrine combined with CDK4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative recurrent or metastatic breast cancer.

Patients and methods: A retrospective and prospective descriptive study on 61 patients diagnosed with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic or recurrent breast cancer at K Hospital from January 2020 to October 2022.

Result: The mean age was 54,0 years. The majority of patients relapsed after 2 years of radical treatment, accounting for 75%. The most common metastatic sites were bone, lung and liver, respectively, accounting for 70.5%, 36.0% and 24.6%. The overall response rate of the regimen was 45.9%. The complete response rate was 1.6%, the partial response rate was 44.3%, 31.1% of the patients were stable. The overall response rate in first-line therapy was better than

¹Khoa Nội 5, Bệnh Viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Lan

SĐT: 0975453553

Email: drlanbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/20/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/5/2023

Ngày duyệt bài: 8/12/2023

that in the second-line of treatment (ORR: 67,5% vs 37,5%; $p=0,039$). The response rate in the first line and subsequent lines were 58.8% and 29.6%, respectively, the difference was statistically significant with $p=0.023$. Median progression-free survival was 17 months.

Conclusion: Endocrine combined with CDK4/6 inhibitors is effective in high response rates and progression-free survival for patients with recurrent or metastatic of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. This regimens may be more widely used in clinical practice.

Keywords: Recurrent or metastatic breast cancer, hormone receptor-positive, HER2-negative, CDK4/6.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư vú (UTV) là loại ung thư có tỷ lệ mắc nhiều nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới [1]. Phần lớn bệnh nhân UTV được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tại chỗ, tại vùng, tuy nhiên 20 - 30% trong số đó sẽ tái phát di căn trong vòng 5 năm kể từ thời điểm chẩn đoán ban đầu [2]. Mục tiêu điều trị của bệnh nhân UTV tái phát di căn là kéo dài thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng cuộc sống. Lựa chọn phác đồ điều trị UTV tái phát di căn dựa trên nhiều yếu tố như tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng yếu tố phát triển biểu mô HER2, thể trạng bệnh nhân, các phương pháp đã điều trị trước đó. Điều trị nội tiết là lựa chọn ưu tiên hàng đầu đối với UTV có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính. Ngoài ra, hiện nay các thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp với điều trị nội tiết đã thay đổi phương thức điều trị ở bệnh nhân ung thư vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính. Sự kết hợp giữa điều trị nội tiết với thuốc ức chế

CDK4/6 như abemaciclib, palbociclib hoặc ribociclib đã được chứng minh là hiệu quả hơn so với liệu pháp nội tiết đơn thuần trong điều trị ung thư vú bước 1 hoặc bước 2 giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) [3-5] và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) [6,7]. Tại Việt Nam, các bệnh nhân UTV mới được tiếp cận với thuốc ức chế CDK4/6 và có rất ít nghiên cứu về phương pháp điều trị này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả của điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 tại Bệnh viện K với hai mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.
2. Đánh giá hiệu quả phác đồ nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

61 bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến vú thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính tái phát di căn, được điều trị bằng phác đồ nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 tới tháng 10/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nữ >18 tuổi được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng xét nghiệm mô bệnh học.
- Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch đánh giá thụ thể nội tiết ER hoặc PR dương tính và HER2 âm tính của tổn thương u ban đầu hay tổn thương tái phát di căn.
- Chẩn đoán tái phát di căn bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc tế bào học hoặc mô bệnh học.

- Bệnh nhân đã mãn kinh: Cắt buồng trứng hai bên, > 60 tuổi, tuổi < 60 và mất kinh tự nhiên ≥ 12 tháng, estradiol ở mức mãn kinh. Nếu dùng hoá chất, tamoxifen, toremifen hay chất ức chế buồng trứng thì FSH, estradiol ở mức mãn kinh.

- Có tổn thương đánh giá được đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.

- Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 .

- Chức năng gan thận tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đang mắc các bệnh có nguy cơ tử vong gần

- Ung thư nguyên phát tại cơ quan khác.

- BN điều trị với ribociclib có khoảng QT > 450msec

- Có khủng hoảng tạng.

- Bệnh nhân có thai và cho con bú.

- Dị ứng với thuốc nghiên cứu hoặc ngừng điều trị thuốc không phải vì lý do bệnh tiến triển, độc tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và chọn mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện. Thu thập các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 tới tháng 10/2022.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

- **Đặc điểm bệnh nhân:** Tuổi, phân loại giai đoạn theo AJCC phiên bản 8 năm 2017, giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch, phương pháp điều trị trước đó.

- **Thu thập thông tin chẩn đoán tái phát di căn:** Thời gian phát hiện bệnh tái phát, vị trí tái phát di căn, xét nghiệm chẩn đoán tái phát di căn, CA 15-3

- **Thu thập thông tin về quá trình điều trị:**

- **Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu:**

- Thuốc nội tiết:

- + AI non steroid: Letrozole 2,5 mg/ ngày, uống hàng ngày hoặc anastrozole 1mg/ ngày, uống hàng ngày.

- + AI steroid: exemestan 25 mg / ngày, uống hàng ngày.

- + Fusvestran 500 mg tiêm bắp vào ngày 1 và 15 của chu kỳ 1; sau đó vào ngày 1 của chu kỳ 28 ngày tiếp theo.

- Ức chế CDK4/6: Palbociclib 125 mg / ngày, hoặc Ribociclib 600 mg/ ngày, uống hàng ngày trong 3 tuần nghỉ 1 tuần, chu kỳ 28 ngày.

Kết quả điều trị

- Sau mỗi 3 chu kì điều trị hoặc nếu lâm sàng có chỉ định (nghi ngờ bệnh tiến triển) bệnh nhân được đánh giá theo RECIST 1.1

- Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển: là khoảng thời gian từ lúc bệnh nhân bắt đầu được điều trị cho tới thời điểm xác định bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân tử vong

2.4. Xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

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

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

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

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị

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

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<41	7	11,5
41 - 50	16	26,2
51 - 60	21	34,4
61 - 70	14	23,0
>70	3	4,9
Trung bình (tuổi)		54,0
ECOG		
0-1	50	82,0
2	11	18,0
Giai đoạn ban đầu		
I	3	4,9
II	15	24,6
III	30	49,2
IV	13	21,3
Mô bệnh học		
UTBM xâm nhập,тип không đặc biệt (NST)	49	80,3
UTBM tiểu thùy xâm nhập	7	11,5
UTBM thể nhầy	3	4,9
UTBM vi nhú	2	3,3
Độ mô học		
Độ 1	7	10,9
Độ 2	42	65,6
Độ 3	12	18,8
Tình trạng Ki-67		
Ki-67 < 20	8	15,4
Ki-67 ≥ 20%	44	84,6
Vị trí tái phát di căn		
Tái phát tại chỗ	8	13,1
Phổi	22	36,0
Gan	15	24,6
Não	4	6,6
Xương	43	70,5
Hạch	20	32,8
Di căn tạng		
Không di căn tạng	35	57,4
Có di căn tạng	26	42,6

Khoảng thời gian tái phát di căn		
≤ 24 tháng	12	25,0
>24 tháng	36	75,0
Điều trị bước		
Bước 1	36	59,0
Bước sau	25	41,0
Thuốc ức chế CDK4/6		
Ribociclip	40	65,6
Palbociclib	21	34,4
Thuốc ức chế nội tiết		
AI	33	54,1
Fulvestrant	28	45,9

*Chú thích: * trong 52 bệnh nhân biết Ki67*

61 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Tuổi trung bình là 54,0 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 32 tuổi, cao nhất là 78 tuổi. Nhóm tuổi từ 51 - 60 tuổi có tỷ lệ cao nhất chiếm 34,4%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn ở giai đoạn II và III tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, chiếm lần lượt 24,6% và 49,2%. Có 13 bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn IV ngay từ đầu, chiếm 21,3%. Phần lớn các bệnh nhân thuộc thể ung thư biểu mô xâm nhập tủy không đặc biệt (NST), chiếm 80,3%. Trong nhóm 48 bệnh nhân tái phát, có 12 bệnh nhân có khoảng thời gian tái phát di căn ≤ 24 tháng chiếm 25%. Đa số bệnh nhân tái phát sau 2 năm điều trị với 36 bệnh nhân chiếm

75%. Các vị trí di căn thường gặp trong nghiên cứu lần lượt là xương, phổi và gan chiếm tỷ lệ 70,5%, 36,0% và 24,6%. Có 36 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế CDK4/6 bước 1, chiếm 59,0% và 41% bệnh nhân nhận điều trị thuốc ức chế CDK4/6 bước sau. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc ribociclip và palbociclib lần lượt là 65,6% và 34,4%. Trong đó 33 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp với thuốc AI chiếm 54,1%. 28 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp với thuốc fulvestran chiếm 45,9% (**Bảng 1**).

3.2. Đáp ứng với điều trị và một số yếu tố liên quan

Bảng 2: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng với các yếu tố liên quan

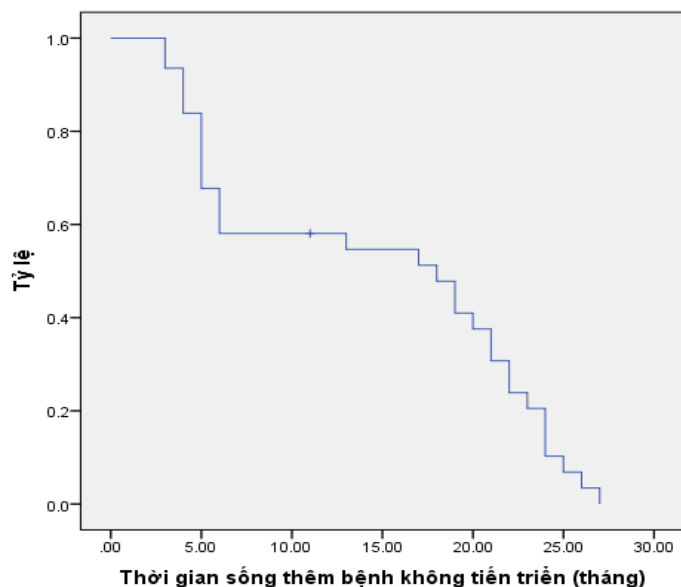
	Bệnh đáp ứng		Bệnh không đáp ứng		P
	n1	%	n2	%	
Độ mô học					
Độ 1	4	57,1	3	42,9	0,798
Độ 2	19	45,2	23	54,8	
Độ 3	5	41,7	7	58,3	
Mô bệnh học					
UTBM xâm nhập NST	24	49,0	25	51,0	0,333
Loại khác	4	33,3	8	66,7	

Khoảng thời gian tái phát di căn					
≤ 24 tháng	4	33,3	8	66,7	0,401
>24 tháng	17	47,2	19	52,8	
Điều trị bước					
Bước 1	20	58,8	14	41,2	0,023
Bước sau	8	29,6	19	70,4	
Thuốc ức chế CDK4/6					
Ribociclip	19	52,5	21	52,5	0,730
Palbociclib	9	42,9	12	57,1	
Thuốc nội tiết					
AI	12	36,4	21	63,6	0,105
Fulvestrant	16	57,1	12	42,9	
Di căn tạng					
Có di căn tạng	20	48,8	21	51,2	0,518
Không di căn tạng	8	40,0	12	60,0	

Trong số 61 bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 45,9%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 1,6%. Có 31,1% bệnh nhân đạt bệnh giữ nguyên, như vậy lợi ích lâm sàng đạt được là 77,0%. Tỷ lệ đáp ứng bước 1 là 58,8%, cao hơn so với bước 2 là 29,6%, với $p = 0,023$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đáp

ứng điều trị với các yếu tố liên quan như độ mô học, thể mô bệnh học, khoảng thời gian tái phát di căn, thuốc ức chế CDK4/6 hay thuốc nội tiết được sử dụng, tình trạng di căn tạng ($p > 0,05$) (Bảng 2).

3.3. Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



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

Thời gian trung bình sống thêm không tiến triển là 14,2 tháng. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 17 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 56,7% và 10,0%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi các vị trí di căn thường gặp lần lượt là xương, phổi và gan chiếm tỷ lệ 70,5%, 36,0% và 24,6%. Các phân nhóm ung thư vú có liên quan đến các kiểu di căn khác nhau và gây ra các tác động tiên lượng khác nhau. Phân nhóm phân tử có thể xác định những bệnh nhân có nguy cơ tăng di căn theo vị trí cụ thể. Nhóm thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính có nguy cơ di căn xương tăng cao. Năm 2010, Kenecke và cộng sự tiến hành nghiên cứu đặc điểm di căn của hơn 3700 bệnh nhân ung thư vú thuộc các phân nhóm sinh học khác nhau, cho thấy xương là vị trí di căn thường gặp nhất với các nhóm luminal A (66,6%), luminal B (71,4%) và luminal/HER2 (65%) [8]. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy rằng đối với UTV nói chung đặc biệt trong phân nhóm UTV có thụ thể nội tiết dương tính, tỷ lệ UTV di xương gặp tương đối cao từ 50-80%. Tuy nhiên trong UTV bộ ba âm tính, bệnh có ái tính di căn tạng như phổi, não, gan nhiều hơn trong khi đó lại có xu hướng ít di căn xương hơn (20-40%) [9,10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 45,9%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 1,6%. Có 31,1% bệnh giữ nguyên, lợi ích lâm sàng đạt 77,0%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 17 tháng. Thử nghiệm lâm sàng pha II nghiên cứu trên 666 bệnh nhân ung thư vú di căn, hậu mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính cho thấy việc kết

hợp palbociclib và letrozole đã cải thiện thời gian không bệnh tiến triển (24,8 tháng so với 14,5 tháng; HR 0,58, 95% CI 0,46 - 0,72) và tăng tỉ lệ đáp ứng khách quan (42% so với 35%) cũng như tỷ lệ lợi ích âm sàng (84,9% so với 70,3%) so với letrozole đơn thuần. Ribociclib cũng đã được FDA chấp thuận trong điều trị kết hợp với letrozole dựa trên nghiên cứu pha III (MONALEESA-2) với 668 bệnh nhân ung thư vú tái phát hoặc di căn, hậu mãn kinh, có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được điều trị với letrozole có hoặc không có ribociclib. Nhóm bệnh nhân được điều trị với ribociclib có cải thiện thời gian không bệnh tiến triển (25,3 tháng so với 16 tháng, 95% CI 0,45 - 0,7) tại thời điểm trung vị theo dõi 26 tháng. Tăng tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (43% so với 29%). Độc tính độ 3, độ 4 thường gặp khi điều trị kết hợp, chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (62% so với 1,2%), giảm bạch cầu (21% so với <1%) và xét nghiệm chức năng gan tăng. Mặc dù tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn nhưng chỉ có 8,1% bệnh nhân phải ngưng điều trị vĩnh viễn cả ribociclib và letrozole [4]. Trong điều trị bước 2 palbociclib kết hợp với fulvestrant cũng cho thấy cải thiện thời gian không bệnh tiến triển theo nghiên cứu PALOMA-3. Đây là nghiên cứu gồm 521 bệnh nhân ung thư vú tiến xa, hậu mãn kinh, tiền mãn kinh (có ức chế chức năng buồng trứng) thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính đã tiến triển với điều trị bước 1, được phân ngẫu nhiên vào 2 nhánh là palbociclib kết hợp với fulvestrant hoặc giả dược và fulvestrant. Tại thời điểm trung vị theo dõi 8,9 tháng, nghiên cứu cho thấy palbociclib kết hợp với fulvestrant cải thiện thời gian đến khi bệnh tiến triển (9,5 tháng so với 4,6 tháng; HR 0,46; 95% CI (0,36 - 0,59) cũng như cải thiện tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (19% so với 9%; OR 2,47; 95% CI

(1,36–4,91), lợi ích lâm sàng (67% so với 40%; OR 3,05; 95% CI (2,07–4,61) [5].

Tỷ lệ đáp ứng bước 1 là 58,8%, cao hơn ở bước 2 là 29,6%, với $p = 0,023$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị với các yếu tố liên quan như thể mô bệnh học, thuốc ức chế CDK4/6 hay thuốc nội tiết được sử dụng, tình trạng di căn tạng ($p > 0,05$). Tỷ lệ đáp ứng của nhóm di căn tạng và không di căn tạng lần lượt là 48,8% và 40,0% khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,0516$ thử nghiệm (trong đó có các thử nghiệm pha III) với hơn 13.000 bệnh nhân ung thư vú di căn, không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị với hoá chất giữa nhóm bệnh nhân có di căn tạng và không di căn tạng [11]. Như vậy, mặc dù được biết đến như là một yếu tố tiên lượng xấu, có lẽ di căn tạng không có tác động rõ ràng đến đáp ứng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên số lượng bệnh nhân nhỏ so với các nghiên cứu trên thế giới nên tính đại diện chưa cao. Các nguyên nhân khác dẫn tới sự khác biệt này cần có các nghiên cứu lớn hơn thực hiện trên quần thể người Việt Nam để đánh giá cụ thể hơn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên nhóm bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính cho tỷ lệ đáp ứng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài do vậy phác đồ có thể được sử dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng.

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. *CACancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
2. Maaren MC van, Munck L de, Strobbe LJA, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer*. 2019;144(2):263-272.
3. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925
4. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptorpositive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541
5. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–24.
6. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–16.
7. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(20):3271-3277.
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-4434.
9. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008; 113(10):2638-2645.
10. Begum N, Mehmood T. Literature review of visceral and non-visceral metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:x32.

BẢO TỒN CHỨC NĂNG SINH SẢN CHO PHỤ NỮ MẮC BỆNH UNG THƯ

Lâm Đức Tâm¹, Phạm Đắc Lộc¹, Phan Vinh Nghi¹

TÓM TẮT

Tiến bộ trong việc điều trị ung thư giúp có nhiều trẻ em và phụ nữ được chữa lành bệnh hoàn toàn. Những năm gần đây, tỉ lệ sống sau điều trị bệnh ác tính ở phụ nữ và trẻ em ngày càng tăng. Chức năng sinh sản của người phụ nữ có thể được bảo tồn nhờ vào sự phát triển các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Bài tổng quan nhằm mục đích giới thiệu một số phương pháp đã và đang ứng dụng trong việc bảo tồn khả năng thụ thai của những phụ nữ sắp phải điều trị bệnh ác tính. Trữ lạnh phôi là phương pháp thích hợp cho những bệnh nhân có đủ thời gian để trải qua một chu kỳ chọc hút được trứng trưởng thành. Trữ lạnh trứng có thể là chọn lựa có ích khi qui trình trưởng thành trứng non được tối ưu hóa. Trữ mô buồng trứng và trữ toàn bộ buồng trứng được giới thiệu nhằm khắc phục những nhược điểm của hai kỹ thuật trên mặc dù tỉ lệ thành công vẫn còn thấp. Mỗi phương pháp bảo tồn chức năng sinh sản có những ưu khuyết điểm riêng biệt nhưng trữ toàn bộ buồng trứng có thể là một phương pháp tối ưu và thay thế các chọn lựa trữ lạnh khác trong tương lai.

Advances of cancer treatment help more children and young women achieve complete remission and cure. In recent years, the survival rates of children and women after cancer treatment have increased. The development of reproductive technologies has made the procedures of fertility preservation feasible for women. The review aims to introduce certain methods of fertility preservation for cases in which treatment of malignant disorders are required. Embryo freezing should be considered as a suitable option for women who have retrievably mature oocytes. Cryopreservation of GV oocytes would be a valuable approach in case in vitro maturation of these oocytes becomes more optimal. Ovarian tissue and whole ovarian cryopreservation have been presented to diminish the drawbacks of forementioned techniques although the successful rate remains low. Every method of fertility preservation has its own advantages and disadvantages; however, whole ovarian cryopreservation could be an optimal approach and alternative for other procedures.

SUMMARY

FERTILITY PRESERVATION STRATEGIES IN WOMEN WITH CANCER

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Lâm Đức Tâm

SĐT: 0945141567

Email: ldtam@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 7/20/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/5/2023

Ngày duyệt bài: 8/12/2023

I. GIỚI THIỆU

Tần suất mắc ung thư đang ngày càng gia tăng, đặc biệt là ở bệnh nhân trẻ tuổi. Điều này đồng thời cũng đặt ra vấn đề quan trọng về khả năng sinh sản ở phụ nữ mắc bệnh ung thư. Việc điều trị ung thư bằng các phương pháp như phẫu thuật, hóa trị và xạ trị có thể gây tác động tiêu cực lên hệ sinh sản của cả nam và nữ. Đặc biệt, đối với phụ nữ trẻ chưa có gia đình hoặc chưa có đủ con, việc bảo tồn khả năng sinh sản trước khi bắt đầu điều trị ung thư là cực kỳ quan trọng.

Tại Hoa Kỳ, trong số 113.520 phụ nữ ước tính được chẩn đoán mắc bệnh ung thư đường sinh dục nữ vào năm 2020, 21% ở độ tuổi dưới 40 [0]. Bảo tồn khả năng sinh sản đóng một vai trò quan trọng trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống của thanh thiếu niên và người trưởng thành. Mục tiêu của bài viết này là tìm hiểu các phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản cho phụ nữ và đánh giá hiệu quả của từng phương pháp. Trong nội dung của bài, chúng ta sẽ xem xét các chỉ định chính và giới thiệu các phương pháp lưu giữ tế bào sinh sản của phụ nữ. Dựa trên các hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ và Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ, các bác sĩ chuyên khoa ung thư nên thảo luận kỹ lưỡng về khả năng vô sinh với tất cả bệnh nhân và giới thiệu họ đến các chuyên gia sinh sản càng sớm càng tốt [Error! Reference source not found.], [Error! Reference source not found.]. Tuy nhiên, ngay cả với những khuyến nghị này, tỷ lệ giới thiệu đến các chuyên gia sinh sản vẫn còn thấp, [Error! Reference source not found.].

II. CHIẾN LƯỢC BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN TRONG UNG THƯ SẢN PHỤ KHOA

Khả năng sinh sản của phụ nữ có nguy cơ suy giảm sau khi tiếp xúc với phẫu thuật, hóa trị hoặc phóng xạ điều trị ung thư. Tác động của thuốc lên buồng trứng phụ thuộc vào loại và liều lượng và liên quan đến tuổi của bệnh nhân trong thời điểm điều trị. Phóng xạ toàn thân, vùng bụng hoặc vùng chậu có thể gây tổn thương buồng trứng và tử cung, dựa trên liều phóng xạ, lịch trình phân liều và tuổi khi nhận điều trị. Hóa chất điều trị ung thư có ảnh hưởng khác nhau đến khả năng sinh sản. Trong số các hóa chất gây độc mạnh nhất đối với sinh sản, thuộc nhóm hoạt tính alkyl.

Đối với bệnh nhân ung thư nữ, khả năng sinh sản nên được đánh giá một cách toàn diện, từ tiền sử, kiểm tra cơ bản, các xét nghiệm chuyên sâu và siêu âm vùng chậu[Error! Reference source not found.]. Các bước được khuyến nghị để tiếp cận từng bệnh nhân như sau.

Tiến hành khai thác một cách toàn diện tiền sử bệnh lý, tiền sử sản phụ khoa và phẫu thuật:

- + Tiền sử chi tiết về kinh nguyệt
 - + Tiền sử sản khoa
 - + Tiền sử kiểm tra hoặc điều trị hỗ trợ sinh sản trước đây
 - + Tiền sử sinh sản của bạn tình, ...
- Kiểm tra cơ bản:
- + Dấu hiệu sinh tồn, chỉ số khối cơ thể, tuyến giáp, vú
 - + Khám vùng chậu
- Kiểm tra siêu âm qua âm đạo:
- + Đặc điểm của tử cung
 - + AFC, thể tích buồng trứng
- Các chỉ số sinh hóa đánh giá dự trữ buồng trứng:
- + FSH, estradiol và inhibin B
 - + AMH

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN

3.1. Trữ lạnh phôi thai

Trong quá khứ, trữ lạnh phôi là phương pháp duy nhất cho các nữ bệnh nhân ung thư mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản. Tuy nhiên, trữ lạnh phôi yêu cầu sự tham gia của đối tác nam hoặc sử dụng tinh trùng từ nguồn tặng, điều này mở ra những quan ngại về mặt đạo đức và pháp lý về số phận của những phôi tử mô côi nếu bệnh nhân qua đời hoặc nếu bệnh nhân và đối tác chia tay.

3.2. Trữ lạnh noãn trưởng thành MII

Các bệnh nhân không có đối tác, từ chối tình trùng từ nguồn tài trợ hoặc trữ lạnh phôi có thể chọn kích thích buồng trứng và thu thập trứng để đông lạnh và sau đó rã đông trứng khi cần sử dụng. Trữ lạnh noãn trưởng thành hiện được khuyến cáo là lựa chọn hàng đầu trong bảo tồn khả năng sinh sản của nữ giới. Hiện nay, trữ lạnh noãn MII bằng phương pháp vitrification đã được chứng minh có hiệu quả tương đương với noãn tươi khi đánh giá kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm. Tại Tây Ban Nha, Cobo (2011) báo cáo tỷ lệ sống của noãn sau rã đông với phương pháp vitrification là 97%, tỷ lệ thụ tinh, phân chia và hình thành phôi nang lần lượt là 76%, 94% và 49%. Tỷ lệ thai đạt 65% và sảy thai là 20%. Dựa trên dữ liệu có sẵn, Ủy ban Thực hành Y học Sinh sản đã đề xuất bảo tồn buồng trứng cho phụ nữ có nguy cơ cao suy buồng trứng và không phù hợp để trữ lạnh phôi thai.

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên cỡ mẫu rất lớn được thực hiện bởi Cobo năm 2014 đánh giá kết cục sản khoa và sơ sinh của các trẻ sinh ra từ noãn trữ lạnh so với noãn tươi. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 01/2007 đến tháng 05/2012 trên 2.281 trẻ sơ sinh từ 1.823 ca sinh, trong đó có 1.224 trẻ sinh từ noãn tươi và 1.027 trẻ sinh từ noãn trữ lạnh.

3.3. Trữ lạnh noãn non

So với noãn trưởng thành MII, trữ lạnh noãn non không hiệu quả bằng. Vì vậy, chỉ nên thực hiện trữ lạnh noãn non trong trường hợp bệnh nhân không thể trữ noãn MII do: (i) không còn đủ thời gian để kích thích buồng trứng, (ii) sự gia tăng nồng độ estrogen có thể làm nặng hơn bệnh lý ung thư, (iii) bảo tồn khả năng sinh sản ở trẻ gái chưa dậy thì.

Trong trường hợp chọc hút noãn non,

nguyên cứu cho thấy nên nuôi cấy noãn GV trưởng thành rồi tiến hành trữ noãn MII. Joseph (2013) so sánh hiệu quả của trữ noãn GV và MI ngay sau chọc hút noãn non (nhóm 1) so với nuôi trưởng thành noãn rồi mới tiến hành trữ lạnh (nhóm 2). Nhóm 1 gồm 12 noãn GV và 15 noãn MI ($n = 27$). Nhóm 2 gồm 38 noãn GV và 31 noãn MI ($n = 69$). Nghiên cứu cho thấy nhóm 2 có tỷ lệ trưởng thành noãn cao hơn gấp đôi so với nhóm 1. Tỷ lệ trưởng thành noãn của nhóm 1 và nhóm 2 lần lượt là 39% và 77%. Tỷ lệ noãn sống sau rã đông thì không khác biệt giữa hai nhóm, lần lượt là 85% và 83%. Tổng kết chung, tỷ lệ thu hồi noãn khả dụng sau trữ lạnh noãn GV và MI, sau đó rã đông rồi nuôi trưởng thành chỉ là 33%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm nuôi trưởng thành rồi mới trữ lạnh là 64%.

3.4. Trữ lạnh mô buồng trứng

Trữ lạnh mô buồng trứng là toàn bộ mô lành buồng trứng sẽ được lấy ra ngoài, trữ lạnh và sẽ được cấy ghép lại vào cơ thể sau khi bệnh nhân hoàn tất quá trình điều trị ung thư. Tuy nhiên, kỹ thuật này chưa phổ biến như chọc hút và trữ lạnh noãn, và hiện vẫn được xem là một thử nghiệm. Tiến trình cấy ghép lại mô buồng trứng vào cơ thể đòi hỏi đội ngũ có trình độ kỹ thuật cao và quy trình hoàn chỉnh. Một yếu tố khác cần cân nhắc là bệnh nhân có khả năng chịu đựng được một cuộc phẫu thuật nội soi hay không. Cần đánh giá tổng thể chức năng đông cầm máu, nguy cơ nhiễm trùng, các nguy cơ về gây mê hồi sức và nguy cơ di căn hoặc lây nhiễm tế bào ung thư vào mô buồng trứng.

Trường hợp có thai tự nhiên và sinh sống đầu tiên sau khi cấy ghép lại mô buồng trứng trữ lạnh vào cơ thể được báo cáo vào năm 2004. Kể từ đó đến nay, đã có khoảng 100 trẻ ra đời sau kỹ thuật này. Một phân tích

gồm 60 trường hợp cấy ghép mô buồng trứng ở Bỉ, Đan Mạch và Tây Ban Nha cho thấy hơn 90% phụ nữ được cấy ghép có biểu hiện hoạt động của buồng trứng, trong khoảng thời gian trung vị là 4 tháng sau cấy ghép. 18% số phụ nữ này đã có thai, phần lớn là thai tự nhiên và có 12 ca sinh sống từ 6 phụ nữ. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ có thai sau cấy ghép là 27,5 – 31% và tỷ lệ sinh sống là 22,5%. Có trường hợp được báo cáo đã mang thai 3 lần với mảnh cấy ghép hoạt động kéo dài đến 10 năm.

Việc cấy ghép lại mô buồng trứng vào cơ thể không phải lúc nào cũng thuận lợi, đặc biệt một số nhà khoa học quan ngại về việc có thể đưa tế bào ác tính trở lại cơ thể. Vì vậy, các nhà khoa học đang nghiên cứu kỹ thuật phân lập tế bào noãn từ mô buồng trứng, kích thích phát triển và gây trưởng thành noãn in vitro sau đó thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Mô hình này đã thành công ở chuột, trong một ngày không xa quy trình và hệ thống nuôi cấy noãn phân lập từ mô trữ lạnh buồng trứng có thể sớm áp dụng thành công ở người.

IV. BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN THEO TỪNG LOẠI UNG THƯ

4.1. Ung thư tế bào tạo máu

Ung thư tế bào tạo máu, bao gồm u lympho Hodgkin, u lympho non-Hodgkin và leukemia, có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của phụ nữ. Điều trị ung thư tế bào tạo máu thường đòi hỏi phác đồ hóa trị mạnh nhất với độc tính cao, bao gồm sử dụng nhiều loại hóa chất đặc biệt như cyclophosphamide thuộc nhóm alkylating.

Kích thích buồng trứng để trữ trứng hoặc trữ phôi thường không khả thi đối với bệnh nhân mắc ung thư tế bào tạo máu. Đầu tiên,

sức khỏe của bệnh nhân không đảm bảo và các thông số tế bào máu thường bất thường, dẫn đến nguy cơ chảy máu và nhiễm trùng khi chọc hút trứng. Thứ hai, đa số bệnh nhân mắc ung thư tế bào tạo máu ở độ tuổi chưa dậy thì, vì vậy việc chọc hút trứng không được ưu tiên thực hiện. Do đó, trữ mô buồng trứng là lựa chọn phù hợp cho bệnh nhân chưa dậy thì hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản mà không có thời gian để trì hoãn điều trị và kích thích buồng trứng. Đã có một số trường hợp mang thai thành công thông qua kỹ thuật này. Tuy nhiên, việc phẫu thuật nội soi để lấy mô buồng trứng vẫn có nguy cơ tồn tại.

Cấy ghép mô buồng trứng tự thân vẫn mang theo nguy cơ di căn tế bào ác tính từ mô buồng trứng. Một số nghiên cứu trên người và chuột đã chỉ ra khả năng gieo rắc tế bào ác tính sau khi cấy ghép mô buồng trứng tự thân. Mô buồng trứng từ bệnh nhân bị bạch cầu cấp và bạch cầu mãn đã được ghép vào chuột. Trong số 10 chuột được ghép mô buồng trứng từ bệnh nhân bị bạch cầu cấp, 7 trong số đó có dấu hiệu sinh học của ung thư, và trong số 6 chuột được ghép mô buồng trứng từ bệnh nhân bị bạch cầu mãn, 2 trong số đó có dấu hiệu sinh học của ung thư. 4 con chuột trong số đó phát triển khối u trong vùng bụng. Các nghiên cứu mô học và phân tử đã chỉ ra tỷ lệ cao tế bào ác tính trong mẫu mô buồng trứng trữ đông. Mặc dù có nguy cơ, hiện chưa có báo cáo về việc tái phát ung thư tế bào tạo máu sau quá trình cấy ghép mô buồng trứng tự thân. Cũng chưa có báo cáo về việc tái phát ung thư tế bào máu sau cấy ghép mô buồng trứng tự thân ở bệnh nhân mắc u lympho.

Tổng kết lại, khi tư vấn bảo tồn khả năng sinh sản cho nhóm bệnh nhân mắc ung thư tế bào tạo máu, cần chú ý một số điểm quan trọng. Đầu tiên, cần tư vấn một cách cẩn thận về nguy cơ di căn đến buồng trứng và khả năng gieo rắc tế bào ung thư sau khi cấy ghép mô buồng trứng tự thân. Thứ hai, cần tiến hành chẩn đoán hình ảnh trước phẫu thuật, bao gồm siêu âm và CT scan, để đánh giá khả năng phẫu thuật, nguy cơ di căn và xem có cần loại bỏ buồng trứng hay không. Thứ ba, cần thực hiện phân tích mô học và hóa mô miễn dịch trên mẫu mô trước khi cấy ghép mô buồng trứng tự thân. Thứ tư, sự hợp tác với các bác sĩ điều trị ung thư là rất quan trọng trong việc bảo tồn khả năng sinh sản. Một hướng nghiên cứu tiềm năng khác là sử dụng mô buồng trứng từ những người hiến tặng, mặc dù bệnh nhân và gia đình cần hiểu rõ về bản chất của kỹ thuật này.

4.2. Ung thư vú

Ung thư vú là một trong những loại ung thư nhạy cảm với hormone estrogen. Việc điều chỉnh nồng độ estrogen và progesterone trong quá trình kích thích buồng trứng để trữ trứng hoặc trữ phôi cần được xem xét để giảm thiểu nồng độ estrogen trong máu. Một liệu pháp ức chế hormone như tamoxifen đã được chứng minh giúp kéo dài tuổi thọ của bệnh nhân mắc ung thư nhạy cảm với estrogen, tuy nhiên nó cũng làm tăng thời gian mong con. Tùy thuộc vào độ tuổi, tình trạng bệnh và khả năng trì hoãn điều trị, bác sĩ sẽ đưa ra các biện pháp điều trị để tối ưu hóa khả năng sinh sản.

Có nhiều lựa chọn được đưa ra để giảm thiểu nồng độ estrogen trong máu trong quá trình kích thích buồng trứng. Lựa chọn đầu

tiên là sử dụng letrozole, một chất ức chế men aromatase, trong quá trình kích thích buồng trứng và sau khi tiến hành chọc hút trứng. Lựa chọn thứ hai là sử dụng letrozole trong quá trình kích thích buồng trứng và sau đó sử dụng GnRH antagonist. Trong cả hai lựa chọn, việc sử dụng GnRH agonist để trưởng thành noãn được khuyến cáo hơn việc sử dụng hCG, vì GnRH agonist giúp giảm sự sản xuất estradiol từ tế bào hạt do đỉnh LH sau khi sử dụng GnRH agonist có thời gian ngắn hơn.

Trong số các trường hợp ung thư vú, phần lớn là ngẫu nhiên, tuy nhiên một tỷ lệ rất nhỏ được do di truyền, đặc biệt ở phụ nữ có tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng. Do đó, xét nghiệm di truyền được thực hiện trên những người mắc ung thư vú ở tuổi trẻ hoặc có tiền sử gia đình. Mặc dù tỷ lệ mang gen đột biến trong dân số tổng thể thấp, nhưng phần lớn những người mắc ung thư vú di truyền mang gen đột biến BRCA1 và BRCA2. Những người mang gen đột biến thường được tư vấn tiến hành phẫu thuật cắt bỏ vú hoặc cắt bỏ buồng trứng và vòi trứng để giảm nguy cơ. Thường thì phẫu thuật được thực hiện trước tuổi của thành viên trẻ nhất trong gia đình bị mắc bệnh. Nếu việc cắt bỏ buồng trứng không thể trì hoãn, tư vấn bảo tồn sinh sản là một lựa chọn. Trữ trứng hoặc trữ phôi là các phương pháp tốt nhất, phụ thuộc vào tình trạng gia đình. Bệnh nhân không có hạn chế thời gian trước phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng nên có thể thực hiện nhiều chu kỳ IVF để tích lũy trứng hoặc phôi.

4.3. Ung thư buồng trứng

Tỷ lệ mắc ung thư buồng trứng trong độ

tuổi sinh sản đang có xu hướng tăng, và điều này đặt ra một câu hỏi quan trọng về việc bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ chưa có con. Tuy việc bảo tồn khả năng sinh sản gặp tranh cãi do nguy cơ tái phát ung thư khi giữ lại và cấy ghép mô buồng trứng, nhưng một số nghiên cứu đã mang lại những kết quả và khuyến nghị quan trọng.

Trong một nghiên cứu hồi cứu năm 2011 với 39 bệnh nhân ung thư buồng trứng (80% trong số đó ở giai đoạn 1 và 52% là ung thư tế bào mầm), sau khi điều trị phẫu thuật cơ bản và hóa trị, 98% bệnh nhân vẫn duy trì chu kỳ kinh nguyệt đều đặn và 20% trong số này còn có khả năng mang thai tự nhiên và sinh con một cách khỏe mạnh, chỉ có 8% trong số đó tái phát ung thư.

Từ những nghiên cứu này, ta có thể rút ra kết luận và khuyến nghị quan trọng. Việc bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ mắc ung thư buồng trứng là khả thi và có thể đạt được thành công. Qua các điều trị phẫu thuật cơ bản và hóa trị, một số lượng lớn bệnh nhân vẫn duy trì được chu kỳ kinh nguyệt và có khả năng mang thai tự nhiên. Tuy nhiên, việc theo dõi và quản lý chặt chẽ là cần thiết để giảm nguy cơ tái phát ung thư.

V. KẾT LUẬN

Tất cả bệnh nhân ung thư phụ khoa mới được chẩn đoán, giai đoạn sớm, đang ở độ tuổi sinh sản và được phân loại là những người có thể nhận các liệu pháp bảo tồn khả năng sinh sản nên được chuyển ngay lập tức đến các chuyên gia về sinh sản càng sớm càng tốt; ngay từ khi lập kế hoạch điều trị ban đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001.
3. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022-33.
4. Chan JL, Letourneau J, Salem W, Cil AP, Chan SW, Chen LM, et al. Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients. *J Cancer Surviv* 2017;11:58-63.
5. Infertility workup for the women's health specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol* 2019;133:e377-e84.
6. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110:380-6.
7. Francisca Martinez. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017;108:407-15.
8. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L and Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Human Reproduction*, Vol.32, No.4 pp. 853-859, 2017.

BÁO CÁO LOẠT CA LÂM SÀNG: ỨNG DỤNG CHUYỂN VẬT TỰ THÂN CHE PHỦ TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM LOÉT SAU XẠ TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Hồng Quang¹, Mai Thế Vương²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xạ trị là một phương pháp điều trị quan trọng giúp kiểm soát tại chỗ tại vùng bệnh ung thư vú. Loét sau xạ trị là các tổn thương loét không hồi phục, ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng sống của người bệnh. Điều trị loét do xạ trị tương đối phức tạp, cần phối hợp điều trị nội khoa tích cực và cắt lọc rộng rãi tổn thương đến tổ chức lành. Che phủ bằng các vật tự thân được xem là phương pháp phù hợp nhất để che phủ các tổn thương này.

Đối tượng, phương pháp: Chúng tôi báo cáo 9 trường hợp bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III có biến chứng loét thành ngực, vùng nách sau cắt toàn bộ tuyến vú và xạ trị bổ trợ với liều xạ ngoài 50 grays, với mục tiêu đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả phẫu thuật sử dụng vật tự thân che phủ trong điều trị tổn thương loét mạn tính sau xạ trị.

Kết quả: Các tổn thương loét xuất hiện sau 1 đến 20 năm. 9 bệnh nhân đều được phẫu thuật cắt lọc rộng rãi vết loét và chuyển vật che phủ bằng một trong các lựa chọn sử dụng vật cơ lưng rộng, vật da cơ thẳng bụng và vật nhánh xuyên động mạch ngực lưng. Tất cả các trường hợp vật sống

tốt, với màu sắc và độ dày phù hợp với vị trí nhận vật. Phẫu thuật an toàn, tỷ lệ biến chứng thấp ở nơi nhận vật cũng như nơi cho vật.

Kết luận: che phủ tổn thương loét sau xạ trị bằng vật tự thân là một phương pháp an toàn và mang lại hiệu quả cao

Từ khóa: Loét mạn tính sau xạ trị, vật tự thân.

SUMMARY

CLINICAL CASE SERIES: APPLYING AUTOLOGOUS FLAP IN THE TREATMENT OF RADIATION INDUCED ULCER IN BREAST CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL

Background: Radiation therapy is an important treatment for local control of breast cancer. Ulcers after radiation therapy are irreversible ulcers that greatly affect the patient's quality of life. Treatment of ulcers caused by radiation therapy is relatively complicated, requiring a combination of active medical treatment and extensive resection of lesions to healthy tissues. Covering with autologous flaps is considered the most suitable method to cover these lesions.

Methods: We report 9 cases of breast cancer patients stage II-III with complications of ulceration of chest wall or axilla after total mastectomy and adjuvant radiation therapy with external radiation dose of 50 grays. The objective is to estimate clinical characteristics and surgical results using autologous flap in the treatment of chronic ulcerative lesions after radiation therapy.

¹Trưởng khoa Ngoại Vú, Bệnh viện K Tân Triều

²Khoa Ngoại Vú, Bệnh viện K Tân Triều

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thế Vương

SĐT: 0979519814

Email: maithevuong2911@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

Results: Ulcerative lesions appear after 1 to 20 years. Nine patients all underwent extensive ulcerative resection combining with one of the covering options using a Latissimus dorsi flap, rectus abdominis flap, and thoracodorsal artery perforator flap. All cases of flaps live well, with colors and thickness suitable for the receiving site. Safe surgery, low complication rate at the flap receiving site as well as the flap donor site.

Conclusion: Covering radiation induced ulcer with autologous flaps is a safe and highly effective method

Keywords: Chronic radiation induced ulcer, autologous flap.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là ung thư phổ biến, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên thế giới. Theo Globocan 2018 có tới hơn 2 triệu người mắc và hơn 600000 bệnh nhân tử vong do ung thư vú. Cũng trong năm 2018 Việt Nam ghi nhận 15000 trường hợp ung thư vú chiếm tỷ lệ 9,2% với 6000 trường hợp tử vong [1].

Điều trị ung thư vú là điều trị đa mô thức trong đó xạ trị là phương pháp quan trọng trong kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng. Nhờ có xạ trị mà can thiệp phẫu thuật tối thiểu hơn, giảm tỷ lệ tái phát cũng như tăng thời gian sống thêm toàn bộ [2]. Cũng như các phương pháp khác, ngoài tác dụng điều trị thì xạ trị cũng có các tác dụng không mong muốn, các tác dụng này tiến triển từ từ, tăng dần làm giảm chất lượng sống của người bệnh. Loét do bức xạ là các tổn thương cấp tính hoặc mạn tính của bức xạ ion hóa, một khi vết loét mạn tính hình thành chúng rất khó lành do nguồn cấp máu giảm, xơ hóa và suy giảm khả năng sửa chữa tế bào. Tổn

thương có thể liên quan đến da, phần mềm bên dưới mô và thậm chí là cả cấu trúc sâu như xương. Các tổn thương này có thể xuất hiện vài chục năm sau xạ trị và được bắt đầu bằng các tổn thương nội mạch. Việt Nam cũng như các nước đang phát triển khác, việc áp dụng các kỹ thuật cao trong xạ trị như IMRT, VMAT đang còn hạn chế, bệnh nhân đến giai đoạn muộn nhiều, vì vậy tác dụng phụ do xạ trị gặp ở mức cao.

Viêm loét mạn tính vùng nách và thành ngực do xạ trị là các tổn thương điều trị rất phức tạp do xơ hóa mô đệm và tổn thương mạch máu không phục hồi, thường kết hợp với viêm tủy xương, viêm phổi do xạ trị, tổn thương thần kinh cánh tay và các bệnh đi kèm khác. Đối với các trường hợp bệnh nhân không được đảm bảo chăm sóc và vệ sinh tại chỗ, các tổn thương này có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn, làm trầm trọng thêm tình trạng ổ loét, ảnh hưởng cuộc sống thường ngày người bệnh. Phẫu thuật điều trị viêm loét mạn tính do xạ trị gặp nhiều khó khăn, các phương pháp đơn giản thông thường như ghép da mỏng, ghép da nửa dày, ghép da toàn bộ hay sử dụng vật Z-plasty, vật da xoay thường thất bại do đặc điểm sinh lý bệnh của vết loét sau xạ trị nêu trên. Ngoài ra, phẫu thuật cắt bỏ tổn thương loét đòi hỏi loại bỏ rộng rãi tổn thương loét và vùng thâm nhiễm xung quanh để đảm bảo mô nền có sức sống tốt, vì vậy thường để lại những khuyết hồng kích thước lớn. Trong tình huống này, che phủ bằng vật tự thân là lựa chọn phù hợp nhất, đảm bảo sức sống tốt trên nền mô không thuận lợi và khả năng che phủ diện tích khuyết hồng tốt. Có một số vật tự thân đã được ứng dụng cho mục đích này,

như vật cơ lưng rộng (Latissimus Dorsi - LD), vật da cơ thẳng bụng (Vertical/Transverse Rectus Abdominis - VRAM/TRAM), đặc biệt là vật nhánh xuyên động mạch ngực lưng (Thoracodorsal Artery Perforator Flap - TDAP) với hiệu quả cao trong điều trị tổn thương loét vùng nách.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả phẫu thuật sử dụng vật tự thân che phủ trong điều trị tổn thương loét mạn tính sau xạ trị của bệnh nhân ung thư vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi báo cáo 9 trường hợp bệnh nhân ung thư vú có loét thành ngực/ vùng nách sau điều trị cắt toàn bộ tuyến vú và xạ trị hỗ trợ 50Grays, được phẫu thuật cắt lọc và che phủ bằng vật tự thân từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2023 tại bệnh viện K trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• Các chỉ số nghiên cứu:

- Thông tin chung: Tuổi, giai đoạn bệnh, bệnh lý kèm theo, thời gian từ sau xạ trị.

- Đặc điểm tổn thương loét: Vị trí, kích thước, mức độ tổn thương, kết quả cấy khuẩn tổn thương

- Phương pháp sử dụng vật che phủ, kích thước vật che phủ

- Thời gian phẫu thuật, hậu phẫu, biến chứng sau mổ, thời gian theo dõi sau mổ

* Quy trình tiến hành nghiên cứu

• Chuẩn bị trước phẫu thuật

- Bệnh nhân được điều trị nội khoa, ổn định các bệnh lý phối hợp như tim mạch và đái tháo đường

- Cấy mũ tìm vi khuẩn và điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ, kết hợp chống viêm cho đến khi tình trạng của vết loét đã ổn định.

- Sinh thiết để loại trừ khả năng ung thư tái phát hoặc sarcome thứ phát sau tia xạ.

- Làm bilan đánh giá toàn thân, không có tổn thương di căn xa; được chụp cắt lớp vi tính lồng ngực loại trừ viêm phổi, viêm xương đòn và xương sườn do xạ trị.

• Phương pháp phẫu thuật và theo dõi

- Bệnh nhân được gây mê nội khí quản.

- Tư thế: Với vật TDAP hoặc LD: nằm nghiêng về bên đối diện với bên tổn thương với cánh tay treo cao 90 độ, 2 bên hông được cố định chặt bằng dụng cụ. Với vật TRAM/VRAM: Bệnh nhân tư thế nằm ngửa.

- Cắt lọc tổn thương loét: Phẫu thuật cắt rộng tổn thương viêm do xạ trị bao gồm vùng loét và vùng thâm nhiễm xung quanh cho đến khi xuất hiện mô hạt tốt, cắt lọc xung quanh và giải phóng sẹo xơ co kéo. Các phần xương hoại tử cũng được cắt bỏ.

- Lấy vật: thiết kế vật trước phẫu thuật theo theo kích thước tổn thương vùng loét sau khi đã cắt lọc rộng rãi. Phẫu tích lấy vật, tạo đường hầm và chuyển đến nơi nhận, chú ý kiểm tra kỹ cầm máu và kiểm tra cuống vật không bị căng cứng như xoắn. Dẫn lưu được sử dụng tại hai vị trí, một được đặt tại vị trí lấy vật và một đặt tại vùng cắt lọc. Khâu cố định vật và đóng da.

- Bệnh nhân được khám định kỳ 3 tháng, 6 tháng, 1 và 2 năm sau phẫu thuật để đánh giá vị trí lấy vật, tình trạng vật tại vị trí che phủ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm bệnh học

Bệnh nhân	Tuổi	Giai đoạn bệnh	Bệnh phối hợp	Thời gian sau xạ trị
1	68	T2N1M0	Không	15 năm
2	57	T3N1M0	ĐTĐ	3 năm
3	62	T3N1M0	Không	20 năm
4	52	T4bN2M0	ĐTĐ	1 năm
5	72	T2N2M0	Không	5 năm
6	69	T2N0M0	THA	10 năm
7	78	T2N0M0	Không	20 năm
8	61	T2N1M0	Không	9 năm
9	60	T2N0M0	Không	9 năm

Nhận xét: Bệnh nhân độ tuổi trung bình là 64,3 tuổi với bệnh nhân cao tuổi nhất là 78 tuổi, giai đoạn bệnh là II - III. Thời gian lâu nhất sau xạ trị đến khi diễn biến loét là 20 năm.

Bảng 2. Cây mũ tổn thương loét và thời gian điều trị nội khoa trước mổ

Bệnh nhân	Thời gian điều trị nội khoa trước mổ	Cây mũ trước phẫu thuật
1	1 tuần	Âm tính
2	3 tuần	Pseudomonas aeruginosa
3	1 tuần	Âm tính
4	3 tuần	Pseudomonas aeruginosa
5	2 tuần	Âm tính
6	1 tuần	Âm tính
7	1 tuần	Âm tính
8	3 tuần	Staphylococcus aureus
9	3 tuần	Enterobacter cloacae

Nhận xét: Thời gian bệnh nhân điều trị nội khoa trước phẫu thuật ít nhất là 1 tuần. Có 4 trường hợp cây khuẩn dương tính và được điều trị theo kháng sinh đồ.

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương loét

Bệnh nhân	Kích thước ổ loét (cm)	Kích thước vùng thâm nhiễm (cm)	Mức độ sâu của tổn thương		Vị trí loét	Viêm hoại tử xương
			Tổ chức dưới da	Lớp cơ		
1	1x1	4x5	Có	Không	Nách	Không
2	1x1,5	2x3	Có	Không	Nách	Không
3	1x2	4x4	Có	Không	Nách	Không
4	2x2	4x6	Có	Không	Nách	Không
5	1x2	4x5	Có	Không	Nách	Không
6	2x2	4x6	Có	Có	Thành ngực	Không
7	3x3	6x8	Có	Có	Thành ngực	Không
8	2x2	5x7	Có	Có	Thành ngực	Có
9	1,5x2	5x6	Có	Có	Thành ngực	Có

Nhận xét: Có 5 trường hợp loét vùng nách. 4 trường hợp loét thành ngực có tổn thương đến lớp cơ, trong đó hai trường hợp kèm theo hoại tử xương sườn.

Bảng 4. Loại vật, kích thước vật che phủ và biến chứng sau mổ

Bệnh nhân	Vật che phủ	Kích thước vật(cm)	Biến chứng sau mổ
1	TDAP	14 x 8	Không
2	TDAP	12 x 6	Hoại tử mép
3	TDAP	13 x 5	Không
4	TDAP	10 x 5	Không
5	TDAP	12 x 6	Không
6	LD	8x10	Không
7	LD	6x9	Không
8	VRAM	12x18	Không
9	TRAM	15x18	Không

Nhận xét: Có 5 trường hợp loét vùng nách được điều trị che phủ bằng vật TDAP, 2 trường hợp loét vùng nách được che phủ bằng vật cơ lưng rộng và 2 trường hợp được che phủ bằng vật da cơ thẳng bụng. Có 1 trên 9 trường hợp có biến chứng hoại tử mép vật sau mổ.

Bảng 5. Thời gian phẫu thuật, quá trình hậu phẫu và thời gian theo dõi

Bệnh nhân	Thời gian PT (phút)	Thời gian hậu phẫu (ngày)	Thời gian theo dõi
1	200	7	4 năm
2	190	17	3 năm
3	160	8	3 năm
4	205	10	2 năm
5	185	7	2 năm
6	180	9	2 năm
7	170	12	1 năm
8	160	10	3 tháng
9	190	12	2 tháng

Nhận xét: Thời gian phẫu thuật là 160 – 205 phút (trung bình 182 phút), thời gian hậu phẫu là 7-12 ngày (trung bình 10,2 ngày)

IV. BÀN LUẬN

Không như những vết loét thông thường trên da có xu hướng cải thiện khi được chăm sóc tốt, loét mạn tính sau xạ trị là một tổn thương rất khó điều trị, ảnh hưởng nhiều chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú. Tổn

thương mạch máu nuôi dưỡng, nhiễm trùng lặp đi lặp lại, sự phát triển kém của mô hạt là nguyên nhân vết loét tiến triển xấu hơn [3]. Khoảng thời gian sau khi xạ trị đến khi xuất hiện loét từ 3 tháng đến nhiều năm, các tổn thương tiến triển từ từ, tăng dần và có thể xuất hiện rất lâu sau khi kết thúc xạ trị. Trong 9 bệnh nhân của chúng tôi có bệnh nhân xuất hiện tổn thương sau 20 năm. Tất cả các trường hợp đều được loại trừ tổn

thương tái phát tại chỗ hoặc di căn xa. Như vậy có thể thấy, phẫu thuật kết hợp xạ hỗ trợ có hiệu quả cao về phương diện ung thư học, nhưng tác dụng phụ của xạ trị lại ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nguyên tắc điều trị loét do xạ trị trước hết phải loại bỏ toàn bộ các tổn thương không hồi phục bao gồm da, mỡ, cơ và đôi khi cả xương, sau đấy phải có vật để che phủ[4]. Tỷ lệ thất bại sau ghép da là rất cao vì các tổn thương sau xạ không được cung cấp đầy đủ oxy và chất dinh dưỡng. Sử dụng các vật tại chỗ cũng không được khuyến khích vì mô xung quanh vết loét thường bị tổn thương do xạ trị [5]. Vật có cuống tại những vùng lân cận, các khu vực không bị chiếu xạ được ưu tiên và mang lại kết quả tốt. Với sự phát triển của kỹ thuật vi phẫu, các phẫu thuật viên lựa chọn được các vật với mô phù hợp nhất với kích thước và hình dạng của tổn thương. Tuy nhiên đối với vật vi phẫu để tìm được mạch nhận trong khu vực chiếu xạ không phải dễ dàng, viêm nội mạch mạn tính ở mạch nhận do tia xạ là nguyên nhân dẫn đến huyết khối làm tăng tỷ lệ biến chứng [6]. Hơn nữa sử dụng vi phẫu đòi hỏi trang thiết bị, kỹ thuật cũng như kéo dài thời gian phẫu thuật. Do vậy, trong nhóm bệnh nhân này, chúng tôi đã áp dụng che phủ bằng các vật có cuống có sức sống tốt bao gồm vật da cơ lưng rộng, vật nhánh xuyên động mạch ngực lưng và vật cơ thẳng bụng.

Phương pháp lựa chọn loại vật che phủ dựa vào vị trí, diện tích cần che phủ cũng như độ sâu của tổn thương loét. Có hai trường hợp tổn thương thành ngực rộng có

tổn thương hoại tử xương sườn, đòi hỏi vật che phủ có diện tích lớn và độ dày nhất định, và chúng tôi đã ứng dụng vật cơ thẳng bụng vốn cho phép diện tích vật da là rất rộng rãi. Hai trường hợp còn lại tổn thương thành ngực có diện tích ổ loét và vùng thâm nhiễm nhỏ hơn, tổn thương loét không quá sâu nên được áp dụng che phủ bằng vật cơ lưng rộng. Vùng nách là vùng tương đối đặc biệt, tổn thương loét do xạ trị ở vùng nách thường kết hợp với co kéo và xơ hóa gây hạn chế vận động của khớp vai. Vật cơ lưng rộng nếu được áp dụng cho các trường hợp loét vùng nách này, với thể tích tương đối lớn có thể ảnh hưởng chức năng của khớp vai sau mổ như đang khép hay nâng, ảnh hưởng chức năng cơ lưng. Năm 2013 tác giả Yang L.C và CS tổng kết từ tháng 4/2007 đến tháng 8 /2011 ứng dụng 59 vật nhánh xuyên động mạch ngực lưng che phủ các tổn thương lồng ngực và nách, vật được lấy với 1-2 nhánh xuyên kết quả cho thấy rằng vật sống tốt với kích thước lớn nhất 15 x 11 không có vấn đề co thắt mạch máu và tắc nghẽn [7]. Như vậy, vật TDAP cung cấp một vật mỏng lớn và tin cậy để che phủ vùng nách, tiết kiệm cơ nên ít để lại các hậu quả nơi cho vật. 5 bệnh nhân có sử dụng vật TDAP để che phủ loét vùng nách trong báo cáo của chúng tôi 4 bệnh nhân vật hồng tốt, 1 bệnh nhân mép rìa vật hoại tử một phần nên thời gian nằm viện và chăm sóc có kéo dài hơn (17 ngày), bệnh nhân này trong quá trình phẫu tích chỉ xác định được 1 nhánh xuyên và cơ địa có bệnh lý đái tháo đường nặng vì vậy việc cấp máu có kém hơn. Qua thời gian theo dõi sau mổ,

với bệnh nhân theo dõi dài nhất là 4 năm, chúng tôi ghi nhận tổ chức vạt che phủ sống tốt, với màu sắc da, độ dày phù hợp với vị trí nhận vạt. Tất cả bệnh nhân đều đạt được sự hài lòng nhờ việc cải thiện chất lượng cuộc sống khi điều trị khỏi tổn thương loét mạn tính dai dẳng.

V. KẾT LUẬN

Tổn thương loét sau xạ trị đòi hỏi quá trình điều trị tương đối phức tạp, bao gồm quá trình điều trị nội khoa chuẩn bị trước mổ kết hợp với lựa chọn phương pháp che phủ thích hợp được xác định dựa trên việc đánh giá chính xác đặc điểm tổn thương loét. Qua kết quả từ 9 trường hợp bệnh nhân cho thấy rằng che phủ tổn thương loét sau xạ trị bằng vạt tự thân là một phương pháp an toàn và mang lại hiệu quả cao. Chúng tôi đề xuất các nghiên cứu trong tương lai với số lượng bệnh nhân lớn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. **Ahmed KA, Grass GD, Orman AG, et al.** Personalizing Radiation Treatment Delivery in the Management of Breast Cancer. *International journal of breast cancer*. 2018;2018:6729802.
3. **Shack RB.** Management of radiation ulcers. *Southern medical journal*. 1982;75(12):1462-1466.
4. **Harashina T, Takayama S, Ikuta Y, Fujino T.** Reconstruction of chest-wall radiation ulcer with free latissimus dorsi muscle flap and meshed skin graft. *Plast Reconstr Surg*. 1983;71(6):805-808.
5. **Robinson DW.** Surgical problems in the excision and repair of radiated tissue. *Plast Reconstr Surg*. 1975;55(1):41-49.
6. **Rudolph R, Arganese T, Woodward M.** The ultrastructure and etiology of chronic radiotherapy damage in human skin. *Annals of plastic surgery*. 1982;9(4):282-292.
7. **Yang LC, Wang XC, Bentz ML, et al.** Clinical application of the thoracodorsal artery perforator flaps. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013;66(2):193-200.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 593 BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ PHÂN NHÓM SINH HỌC LUMINAL B

Nguyễn Huỳnh Hà Thu², Hoàng Đình Kính³, Cung Thị Tuyết Anh¹

TÓM TẮT

Mục đích: Khảo sát các đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của những bệnh nhân ung thư vú phân nhóm sinh học Luminal B

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu mô tả 593 trường hợp bệnh nhân nữ được chẩn đoán ung thư vú phân nhóm Luminal B tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2013 đến 31/12/2013

Kết quả: Tuổi trung bình lúc chẩn đoán khá trẻ ($48,9 \pm 10$). Hai giai đoạn bệnh chiếm tỉ lệ nhiều nhất là giai đoạn II (50,2%) và giai đoạn III (28,9%), trong khi đó giai đoạn I là 19,7% và giai đoạn IV là 1,0%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị đa mô thức với tỉ lệ phù hợp với y văn hay các nghiên cứu khác, ngoại trừ tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn chỉ chiếm tỉ lệ nhỏ so với phẫu thuật đoạn nhũ (2,5% so với 92,4%) và tỉ lệ bệnh nhân nhân sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích chỉ chiếm 9,8% trong số những bệnh nhân có biểu hiện quá mức thụ thể HER2.

Tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm và tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm lần lượt là 83,5% và 80,8%. Các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng xấu đến sống còn quan trọng nhất là xếp hạng bướu và tình trạng di căn hạch nách. Ngoài ra, sống còn toàn bộ còn bị ảnh hưởng thêm bởi nồng độ CA 15.3 cao lúc chẩn đoán.

Kết luận: Ung thư vú Luminal B là một phân nhóm không đồng nhất, có nhiều đặc điểm sinh học đa dạng, được điều trị đa mô thức. Tiên lượng sống còn 5 năm khá tốt nếu bệnh nhân được điều trị đầy đủ theo phác đồ khuyến cáo.

SUMMARY

THE TREATMENT OUTCOME OF 593 BREAST CANCER PATIENTS WITH LUMINAL-B SUBTYPE

Background: Investigation of clinical characteristics and the treatment outcome of female breast cancer patients with Luminal-B subtype.

Patients and Methods: Retrospective study of 593 female breast cancer patients who were diagnosed of Luminal B invasive breast carcinoma in Oncology Hospital from January 1st 2013 to December 31st 2013

Results: The average age at the time of diagnosis of breast invasive carcinoma was pretty young ($48,9 \pm 10$). The two most common stage of disease at the time of diagnosis were stage II (50,2%) and stage III (28,9%) whereas the ratio of stage I was 19,7% and stage IV was 1,0%. Patients in this study were treated by multimodality therapy with a similar proportion as literacy description. However, the percentage

¹Nguyên Phó trưởng bộ môn Ung Thư – ĐH Y Dược TPHCM; Nguyên Trưởng khoa Xạ 4 Bệnh viện Ung Bướu TPHCM

²Bác sĩ khoa Ung Bướu Bệnh viện FV TPHCM; Cựu Bác sĩ nội trú Ung thư ĐH Y Dược TPHCM

³Bác sĩ khoa Hóa trị Bệnh viện ĐH Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Huỳnh Hà Thu
SĐT: 0903350723

Email: hathu.onco@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

of patient who were given lumpectomy was only 2,5% in comparison of 92,4% of mastectomy patients. On the other hand, in group of patients whose tumors were overexpressed HER2, there was solely 9,8% of them were delivered targeted therapy to HER2.

The ratio of 5-year overall survival (OS) and 5-year disease-free survival (DFS) were respectively 83,5% and 80,8%. Individual factors which have had negatively impacted to survival were tumor staging and regional lymph node involved condition. In addition, 5-year OS was also influenced by level of initial CA 15.3.

Conclusion: Luminal-B subtype of invasive breast cancer is a heterogenous group with a diversity of immunohistochemistry expression and needed to be treated by multimodality therapy. If patients were treated properly with recommended protocol, the prognosis of disease is good.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh lý thường gặp và nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất trong các loại ung thư ở phụ nữ hầu hết các nước trên thế giới. Theo số liệu của Globocan 2020, có khoảng 2.261.419 trường hợp mới mắc ung thư vú trên toàn cầu và ở Việt Nam vào khoảng 21.555 trường hợp (2).

Phương thức điều trị hiện nay cho ung thư vú là điều trị đa mô thức. Tuy nhiên để lựa chọn điều trị thích hợp cũng như tiên lượng cho một bệnh nhân ung thư vú cần dựa vào nhiều yếu tố từ lâm sàng như giai đoạn bệnh, tình trạng hạch, độ biệt hóa tế bào bướu... đến các đặc tính sinh học của bướu. Các đặc tính sinh học của bướu có thể khảo sát bằng hóa mô miễn dịch (HMMĐ) để đánh giá bốn chỉ dấu sinh học bướu được áp dụng rộng rãi là thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR), HER2 và Ki67. Dựa

vào sự biểu hiện các chỉ dấu sinh học này, trên thực hành lâm sàng, ung thư vú được chia thành 4 phân nhóm: Luminal A, Luminal B, HER2 biểu hiện quá mức và nhóm giống đáy. Trong đó nhóm HER2 và giống đáy không có sự biểu hiện của các thụ thể nội tiết ER, PR và có tiên lượng kém. Ngược lại, nhóm ung thư vú Luminal là nhóm mà bướu có mức độ biểu thị cao các gen liên quan thụ thể estrogen, tiên lượng tốt hơn. Tuy nhiên nhóm Luminal B thường có biểu hiện ER thấp hơn cũng như tăng biểu hiện HER2 và các chỉ số phân bào như Ki67 dẫn đến diễn tiến lâm sàng, tiên lượng xấu hơn so với Luminal A. Không những vậy, bản thân nhóm Luminal B còn là một nhóm ung thư vú không đồng nhất về bản chất sinh học khi mà chỉ 30% bướu thuộc nhóm Luminal B có sự biểu hiện HER2 quá mức và tình trạng PR cũng thay đổi(3). Chính vì điều này đã làm cho biểu hiện lâm sàng và kết cục điều trị của các trường hợp ung thư vú trong nhóm Luminal B cũng khác nhau.

Nhận thấy đây là một vấn đề hay, có tính thiết thực trong thực hành lâm sàng và chưa được thực hiện tại cơ sở làm việc, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm trả lời cho câu hỏi sau: “Đặc điểm bệnh nhân ung thư vú phân nhóm sinh học Luminal B và kết quả điều trị những bệnh nhân này như thế nào?”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân nữ có chẩn đoán xác định ung thư vú carcinôm xâm lấn và có biểu hiện kết quả hóa mô miễn dịch theo phân nhóm Luminal B theo định nghĩa St. Gallen 2013, được điều trị tại BVUB TP.HCM từ 01/01/2013 đến 31/12/2013. Các bệnh nhân có một trong các vấn đề sau sẽ bị loại khỏi

nguyên cứu: tiền căn hoặc hiện đang mắc ung thư vú đối bên hay một loại ung thư khác; bệnh lý nội khoa nặng kèm theo tại thời điểm chẩn đoán ung thư vú dẫn đến không thể điều trị; không tuân thủ điều trị sau khi được chẩn đoán; hồ sơ bệnh án không đầy đủ và/hoặc không liên lạc được với bệnh nhân hay thân nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca. Dữ liệu của từng bệnh nhân được thu thập dựa trên hồ sơ bệnh án, bảng lưu trữ thông tin bệnh án tại khoa Ngoại 4 và quá trình tái khám tại Phòng khám Khu B. Đối với các trường hợp không tái khám, thư thăm hỏi hay điện thoại hỏi thăm trực tiếp bệnh nhân hoặc thông qua thân nhân để ghi nhận dữ liệu về sống còn từ 1/2/2019 đến 30/6/2019. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 1/1/2013 đến 31/12/2013 có tổng cộng 593 trường hợp bệnh nhân thỏa điều kiện được đưa vào nghiên cứu với các đặc điểm được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng (n = 593)

Đặc điểm	Trung bình(SD)/Tần số (Tỉ lệ %)
Tuổi	48,9 ± 10
Giai đoạn	
I	117 (19,7)
II	299 (50,4)
III	171 (28,9)
IV	6 (1,0)
Kích thước bướu (cm)	
Trung bình	3,6 ± 2,9
≤ 2cm	168 (28,3%)
2 – 5cm	352 (59,4%)
> 5cm	73 (12,3%)
Di căn hạch nách	
Không	285 (48,1%)
1 – 3 hạch	166 (28,0%)
4 – 9 hạch	97 (16,3%)
≥ 10 hạch	45 (7,6%)
Sinh hóa	
CA 15.3	22,3 ± 46,7
CEA	3,6 ± 10,6
Độ mô học	
Độ 1	56 (9,4)
Độ 2, 3	529 (89,2)
Không xác định	8 (1,3)
Loại mô học	
Dạng ống tuyến, NOS	558 (94,1)

Dạng tiêu thụ	12 (2,0)
Các dạng khác	23 (3,9)
Tình trạng thụ thể HER2	
Dương tính	184 (31,0)
Âm tính	409 (69,0)
Tình trạng thụ thể PR	
Dương tính	472 (79,6)
Âm tính	121 (20,4)
Tình trạng Ki67	
Dương tính (≥ 14)	559 (94,3)
Âm tính (< 14)	34 (5,7)

CA 15.3: Cancer Antigen 15.3; CEA: Carcinoembryonic antigen;
HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2; PR: Progesterone Receptor;
Ki67: Marker of Proliferation 67; NOS: Not otherwise specific

Tuổi trung bình của dân số trong nghiên cứu là $48,9 \pm 10$ và đa phần bệnh nhân khi được chẩn đoán ung thư vú xâm lấn là ở giai đoạn II (50,4%) và giai đoạn III (28,9%) với kích thước bướu phổ biến là T2 từ 2 – 5 cm (59,4%). Tình trạng bệnh nhân có di căn hạch nách và không di căn hạch nách tại thời điểm chẩn đoán gần xấp xỉ nhau (51,9% so với 48,1%).

Loại mô học thường gặp nhất là dạng ống tuyến không đặc hiệu (NOS) lên đến 94,1% và 89,2% là bướu độ mô học 2, 3 trong toàn bộ dân số của nghiên cứu.

Về đặc tính biểu hiện các thụ thể sinh học, đa phần bướu biểu hiện thụ thể progesterone (79,6% vs. 20,4%), không biểu hiện quá mức thụ thể HER2 (69% vs. 31%) và dương tính với thụ thể Ki67 (94,3% vs. 5,7%)

Bảng 2. Đặc điểm điều trị (n = 593)

Đặc điểm	Tần suất (Tỷ lệ %)
Phẫu thuật	
Có	
- ĐNNH	497 (83,8%)
- Bảo tồn	15 (2,5%)
- Tái tạo vạt LD	47 (7,9%)
- ĐN làm sạch	4 (0,7%)
Không	30 (5,1%)
Hóa trị	
- Có	547 (88,9%)
- Không	66 (11,1%)
Thuốc nhắm trúng đích (Trastuzumab)	n = 184
- Có	18 (9,8%)
- Không	166 (90,2%)

Xạ trị	
- Có	360 (60,7%)
- Không	233 (39,3%)
Nội tiết	
- Có	574 (96,8%)
- Không	19 (3,2%)

ĐNNH: Đoạn nhũ nạo hạch; LD: Latissimus Dorsi (cơ lưng rộng)

Tỉ lệ bệnh nhân điều trị phẫu thuật với đoạn nhũ nạo hạch không tái tạo lên đến 83,8% trong khi tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn chỉ có 2,5% và số bệnh nhân có tái tạo bằng vật LD là 7,9%. Đa phần bệnh nhân đều có hóa trị (88,9%) và xạ trị (60,7%) cũng như điều trị nội tiết (96,8%). Tuy nhiên như thống kê ở trên, có 31% bệnh nhân có biểu hiện quá mức thụ thể HER2, nhưng trong 184 bệnh nhân này, chỉ có 18 bệnh nhân (9,8%) bệnh nhân có dùng thuốc nhắm trúng đích Trastuzumab.

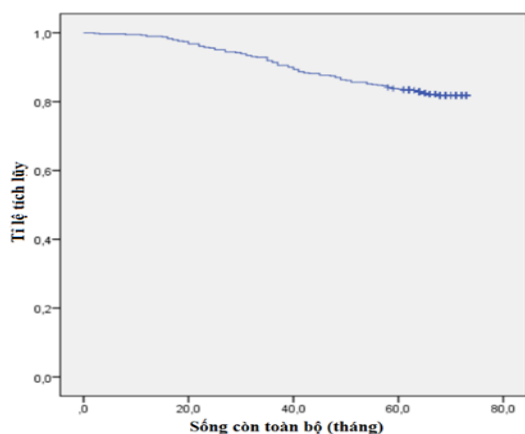
Bảng 3. Đặc điểm tái phát và tử vong tại thời điểm 5 năm sau điều trị

Đặc điểm	Tính chung	Giai đoạn sớm (I, II)	Giai đoạn tiến xa (III, IV)	p
Tình trạng lúc ghi nhận thông tin cuối	n = 593	n = 416	n = 177	
- Còn sống	488 (82,3%)	386 (92,8%)	102 (57,9%)	<0,001
- Tử vong	105 (17,7%)	30 (7,2%)	75 (42,1%)	
Bệnh tái phát (n = 552)	n = 552	n = 441	n = 141	
- Có	108 (19,6%)	54 (13,1%)	54 (38,3%)	<0,001
- Không	444 (80,4%)	357 (86,9%)	87 (61,7%)	
Trung vị thời gian tái phát sau mổ (tháng)	n = 108 32,0 ± 16,1	n = 54 37,0 ± 15,8	n = 54 27,0 ± 15,8	
Vị trí bệnh tái phát				
- Tại chỗ	18 (15,5%)	11 (19,6%)	7 (11,7%)	
- Tại vùng	26 (22,4%)	10 (17,9%)	16 (26,7%)	
- Di căn xa	71 (61,2%)	35 (62,5%)	36 (60,0%)	
- KXĐ	1 (0,9%)	-	1 (1,6%)	
Vị trí di căn xa				
- Xương	40 (46,0%)	19 (46,3%)	21 (45,6%)	
- Gan	24 (27,6%)	14 (34,1%)	10 (21,7%)	
- Phổi	17 (19,6%)	6 (14,6%)	11 (24,0%)	
- Não	4 (4,6%)	-	4 (8,7%)	
- Màng phổi	1 (1,1%)	1 (2,5%)	-	
- Hạch trung thất	1 (1,1%)	1 (2,5%)	-	

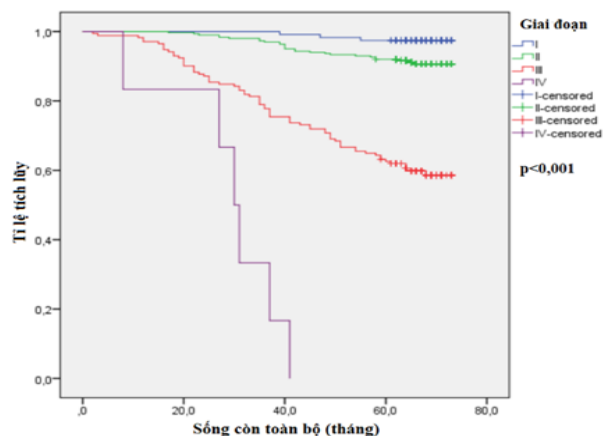
Nguyên nhân tử vong	n = 105	n = 30	n = 75	
- Do bệnh	100 (95,2%)	27 (90%)	73 (97,3%)	
- Do nguyên nhân khác (Tai biến, tai nạn, suy thận...)	5 (4,0%)	3 (10%)	2 (2,7%)	

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 17,7% bệnh nhân tử vong. Tỷ lệ này ở giai đoạn sớm và trễ lần lượt là 7,2% và 47,7%, có sự khác biệt có ý nghĩa ở hai giai đoạn ($p < 0,001$). Tương tự, tỷ lệ bệnh nhân tái phát khi kết thúc nghiên cứu cũng khác biệt có ý nghĩa ở hai nhóm ($p < 0,001$) và thời gian tái phát trung vị tính chung là 32 tháng.

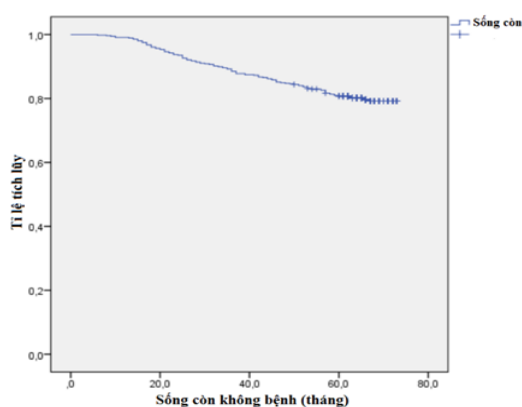
Bệnh tái phát gặp nhiều nhất là di căn xa, trong đó xương là vị trí nhiều nhất. Có một bệnh nhân không xác định được vị trí tái phát do người nhà không muốn cung cấp thông tin. Trong số những bệnh nhân tử vong do bệnh, có hai bệnh nhân tử vong trong lúc điều trị hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật do tác dụng phụ. Hai bệnh nhân này sẽ bị loại ra khi tính SCKB.



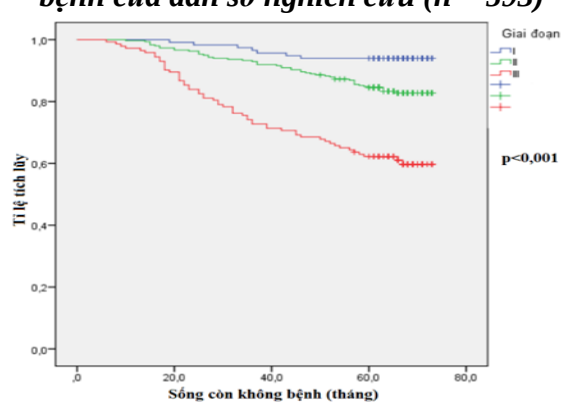
Biểu đồ 1. Sống còn toàn bộ



Biểu đồ 2. Sống còn toàn bộ theo giai đoạn bệnh của dân số nghiên cứu (n = 593)



Biểu đồ 3. Sống còn không bệnh



Biểu đồ 4. Sống còn không bệnh theo 3 nhóm giai đoạn của dân số nghiên cứu (n = 557)

Đối với tất cả trường hợp được phân tích SCTB, tỉ lệ SCTB tại thời điểm 5 năm là 83,5%. Đối với các giai đoạn I, II, III và IV, tỉ lệ SCTB 5 năm lần lượt là 97,4%, 92%, 62% và 0%. Sự khác biệt về SCTB 5 năm giữa 4 nhóm giai đoạn này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và độ tin cậy 95%.

Khi phân tích đơn biến, các yếu tố có ảnh hưởng xấu đến SCTB bao gồm: tuổi < 40 và ≥ 70 lúc chẩn đoán, tăng nồng độ CA15.3, CEA, tăng kích thước bướu và tình trạng bướu xâm nhiễm da, mức độ di căn hạch, có di căn xa và chỉ số Ki67 cao.

Khi phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến SCTB, có ba yếu tố là nồng độ CA 15.3, xếp hạng bướu và tình trạng di căn hạch là các yếu tố có tiên lượng độc lập, ảnh hưởng đến thời gian SCTB.

Đối với SCKB, chúng tôi có 34 bệnh nhân ở giai đoạn tiền xa được hóa trị trước, tiến triển trong lúc hóa trị và tử vong sau đó và có hai bệnh nhân mất do tác dụng phụ của hóa trị trong lúc đang điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Vì vậy khi tính SCKB sẽ loại 36 trường hợp này. Thời gian SCKB trung bình đến khi kết thúc nghiên cứu là $65,2 \pm 0,7$ tháng. Tỉ lệ SCKB 5 năm là 80,8%.

Tính theo các giai đoạn, tỉ lệ SKCB 5 năm là 94% với giai đoạn I, 84,5% ở giai đoạn II và giai đoạn III là 62,2%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ SCKB giữa hai nhóm với $p < 0,001$ và độ tin cậy 95%.

Khi phân tích đơn biến, các yếu tố ảnh hưởng đến SCKB 5 năm tính chung cho tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu là nồng độ CA 15.3, CEA lúc chẩn đoán, xếp hạng

bướu, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh. Phân tích đa biến cho thấy xếp hạng bướu và di căn hạch là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống còn không bệnh ở bệnh nhân ung thư vú Luminal B trong nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Vì ung thư vú phân nhóm Luminal B có biểu hiện sinh học đa dạng, do đó việc điều trị cũng như tiên lượng cũng khác nhau. Nghiên cứu này là một nghiên cứu hồi cứu trên số lượng lớn bệnh nhân (593 trường hợp) được thực hiện để khảo sát các đặc điểm lâm sàng, điều trị cũng như tiên lượng sống còn ở phân nhóm ung thư vú Luminal B.

Các đặc điểm lâm sàng: tuổi trung bình lúc chẩn đoán, giai đoạn bệnh ban đầu từ nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với y văn và các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư vú phân nhóm Luminal B đến từ các nước đang phát triển như Iran của tác giả Shahidsales(4) nhưng lại có độ tuổi sớm hơn và giai đoạn lúc chẩn đoán có xu hướng muộn hơn khi so sánh với các nghiên cứu trên các nước phát triển như Nhật Bản (5) hay Âu Mỹ(2). Điều này có thể giải thích bởi sự khác biệt về chủng tộc và tình trạng kinh tế xã hội có ảnh hưởng đến quá trình chăm sóc sức khỏe, tầm soát và phát hiện bệnh của người dân.

Về đặc điểm mô học và biểu hiện các dấu ấn hóa mô miễn dịch, chiếm tỉ lệ lớn trong nghiên cứu của chúng tôi là loại carcinôm ống tuyến dạng không đặc hiệu (94,1%) và

độ mô học đa số là độ 2 và 3 (89,2%), tỉ lệ HER2 dương tính là 31% và 94,3% trường hợp Ki67 dương tính là 94,3%. Tỉ lệ phân bố này cũng tương đồng với y văn(3) về ung thư vú nói chung và phân nhóm Luminal B nói riêng. Ngoại trừ tỉ lệ bướu có biểu hiện thụ thể PR trong nghiên cứu của chúng tôi là 79,6% là cao hơn mô tả của y văn (<50%).

Đối với đặc điểm điều trị, nghiên cứu của chúng tôi có 94,9% bệnh nhân được phẫu thuật, bất kể là phẫu thuật triệt để hay tạm bợ, phẫu thuật trước hay sau hóa trị tân hỗ trợ, trong khi đó phẫu thuật bảo tồn chỉ chiếm tỉ lệ 2,5%. Khi so với các nghiên cứu khác trên bệnh nhân ung thư vú phân nhóm Luminal B, ta có thể thấy các quốc gia Âu Mỹ như nghiên cứu của tác giả Cancelli(6) từ viện Ung thư học Châu Âu hay tác giả Lawrenson(7) từ New Zealand đều có tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn cao (79% và 40%) vượt trội so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (2,5%). Không những vậy, trong khi đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có sử dụng hóa trị, xạ trị và liệu pháp nội tiết với tỉ lệ lần lượt là 88,9%, 60,7% và 96,8%, thì tỉ lệ bệnh nhân dùng liệu pháp nhắm trúng đích lên thụ thể HER2 chỉ chiếm 9,8% trong số những trường hợp có biểu hiện quá mức thụ thể HER2. Tỉ lệ này cũng quá nhỏ so với tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của tác giả Lawrenson (7) là 66,3%. Điều này có thể giải thích bởi sự khác biệt từ điều kiện kinh tế xã hội của quốc gia ảnh hưởng đến các chương trình tầm soát phát hiện bệnh sớm, điều trị sớm khi bệnh còn giai đoạn sớm cũng như giá thành cao của các thuốc thể hệ mới và

các chương trình hỗ trợ cho bệnh nhân về giá thành thuốc.

Tỉ lệ SCTB 5 năm tích lũy trong nghiên cứu chúng tôi đạt 83,8% và tỉ lệ SCKB 5 năm tích lũy là 80,8% với thời gian SCKB trung bình là 65,2 tháng. Trong đó SCTB 5 năm của bốn giai đoạn I, II, III, IV lần lượt là 97,4%, 92%, 62% và 0%; SCKB theo giai đoạn từ sớm đến trễ (I – III) lần lượt đạt 94%, 84,5% và 62,2%. Cả hai chỉ số này đều khác biệt có ý nghĩa thống kê theo từng giai đoạn ($p < 0,001$). Kết quả này của chúng tôi cũng khá tương đồng với kết quả các nghiên cứu trước đó thực hiện trên bệnh nhân ung thư vú Luminal B người Việt Nam của tác giả Nguyễn Thị Khôi Hằng (1) (SCTB: 85,8% và SCKB: 81,6%) hay kể cả nghiên cứu trên phân nhóm bệnh nhân tương tự ở nước ngoài của tác giả Park (8) (SCTB: 89,2% và SCKB: 80,1%) và có một lưu ý rằng, hai nghiên cứu của các tác giả trên chỉ thu thập bệnh nhân đến giai đoạn III, không bao gồm bệnh nhân giai đoạn IV như chúng tôi.

Các yếu tố tiên lượng độc lập đến sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi là kích thước bướu và tình trạng di căn hạch nách với kích thước bướu càng lớn, di căn hạch nách càng nhiều thì tỉ lệ sống còn càng giảm. Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy nồng độ CA 15.3 lúc chẩn đoán cũng có tương quan nghịch đến thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân. Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với miêu tả của y văn về ung thư vú cũng như các báo cáo trên bệnh nhân ung thư vú trong thực tế (3).

V. KẾT LUẬN

Ung thư vú phân nhóm Luminale B là một phân nhóm không đồng nhất, có nhiều đặc điểm sinh học và được điều trị đa mô thức. Giai đoạn lúc chẩn đoán đa phần là nhóm giai đoạn ở giữa, tỉ lệ bệnh nhân phát hiện ở giai đoạn sớm còn thấp. Tuy nhiên nhìn chung tiên lượng bệnh khá tốt, với tỉ lệ sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh 5 năm khá cao nếu người bệnh được điều trị đầy đủ theo phác đồ khuyến cáo. Yếu tố tiên lượng chính đối với phân nhóm này là tình trạng bướu và di căn hạch nách lúc ban đầu của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Khôi Hằng.** Bước đầu nhận định tiên lượng ung thư vú dựa trên phân nhóm sinh học. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2012;Số 4:tr. 295.
2. **Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OWJBcr, treatment.** Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. 2002;76:27-36.
3. **Kardinal CG, Bobba RK, Cole JT.** Breast cancer: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2012.
4. **Shahidsales S, Joudi M, Mirsadraee M, Avan A, Ahmadi Simab S, Ghavamnasiri M-RJMEJoC.** Clinicopathologic features and survival of breast cancer subtypes in northeast Iran. 2018;9(1):27-33.
5. **Nakamura K, Okada E, Ukawa S, Hirata M, Nagai A, Yamagata Z, et al.** Characteristics and prognosis of Japanese female breast cancer patients: the BioBank Japan project. 2017;27(Supplement_III):S58-S64.
6. **Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua M, Pruneri G, et al.** Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. 2013;24(3):661-8.
7. **Lawrenson R, Lao C, Campbell I, Harvey V, Seneviratne S, Elwood J, et al.** The impact of different tumour subtypes on management and survival of New Zealand women with Stage I-III breast cancer. 2018.
8. **Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al.** Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. 2012;21(1):50-7.

SỐNG CÒN UNG THƯ VÚ TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ TẠI VÙNG PHÂN NHÓM LUMINAL A VỚI HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ

Lê Hoàng Phúc¹, Nguyễn Hoàng Quý²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiên lượng sống còn của bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng thuộc phân nhóm sinh học luminal A có hóa trị tân hỗ trợ vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá tỉ lệ sống còn không bệnh (SCKB) 3 năm, sống còn toàn bộ (SCTB) 3 năm của bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm sinh học luminal A có hóa trị tân hỗ trợ và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca hồi cứu 41 trường hợp bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm luminal A được hóa trị tân hỗ trợ tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01 năm 2016 đến tháng 12 năm 2018.

Kết quả: Tỉ lệ SCKB 3 năm và SCTB 3 năm cho nhóm bệnh nhân này lần lượt 71,9% và 91,5%. Số lượng hạch di căn sau mổ có ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh nhân UTV giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm sinh học luminal A.

Kết luận: Bệnh nhân UTV giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm sinh học luminal A vẫn có tiên lượng tốt với điều trị phối hợp đa mô

thức có hóa trị tân hỗ trợ. Số lượng hạch di căn sau mổ có ảnh hưởng đến sống còn.

Từ khóa: ung thư vú, tiến triển tại chỗ tại vùng, luminal A, hóa trị tân hỗ trợ

SUMMARY

SURVIVAL OF LOCALLY ADVANCED LUMINAL A BREAST CANCER TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Background: The survival of patients with locally advanced luminal A breast cancer who treated with neoadjuvant chemotherapy is unclear.

Objectives: Our aim was to determine three-year disease free survival rate (DFS), three-year overall survival rate (OS) and the predictive factors of a better survival outcome in patients with locally advanced luminal A breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.

Materials and methods: A case series study of 41 patients with locally advanced luminal A breast cancer who were treated with neoadjuvant chemotherapy from January 2016 to December 2018 at Ho Chi Minh Oncology Hospital.

Results: Three-year DFS is 71,9%, three-year OS is 91,5%. High number of positive lymph nodes is associated with worse disease-free survival and overall survival.

Conclusion: Patients with locally advanced luminal A breast cancer still receive good prognosis with multimodal therapy including neoadjuvant chemotherapy. The number of involved lymph nodes is related to survival.

Keywords: breast cancer, locally advanced, luminal A, neoadjuvant chemotherapy

¹Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ

²Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hoàng Phúc

SĐT: 0392921618

Email: lhphuc@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nữ giới. Điều trị và tiên lượng UTV phụ thuộc rất nhiều vào giai đoạn bệnh lúc được chẩn đoán. Giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng là một thách thức đối với các nhà lâm sàng khi việc điều trị đòi hỏi có sự phối hợp của nhiều mô thức, trong đó có vai trò của hóa trị tân hỗ trợ. Ngày nay với những hiểu biết sâu hơn về sinh học, UTV được biết đến là bệnh lý không đồng nhất mà gồm nhiều phân nhóm sinh học khác nhau có tiên lượng và đáp ứng với hóa trị hoàn toàn khác nhau. Phân nhóm luminal A là phân nhóm thường gặp, có tiên lượng tốt nhất, song cũng là phân nhóm được cho là có ít lợi ích với hóa trị tân hỗ trợ. Nghiên cứu nhằm tìm hiểu tiên lượng sống còn của UTV giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm luminal A có hóa trị tân hỗ trợ và khảo sát một số yếu tố tiên lượng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTV giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm luminal A có hóa trị tân hỗ trợ tại BVUB TPHCM từ ngày 01/01/2016 đến ngày 30/12/2018 thỏa các tiêu chí:

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân có đầy đủ dữ liệu trong hồ sơ bệnh án thỏa các tiêu chuẩn sau:

- Kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm vú xâm nhập

- Kết quả hóa mô miễn dịch phù hợp phân nhóm luminal A: ER(+) và PR(+), HER2(-), Ki67 $\leq$ 14%

- Xếp giai đoạn lâm sàng: giai đoạn IIIA có di căn hạch, giai đoạn IIIB và IIIC

Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp UTV tái phát, UTV 2 bên, UTV thai kỳ và các trường hợp có tiền sử mắc bệnh lý ác tính khác bị loại ra khỏi nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện tất cả các trường hợp thỏa tiêu chuẩn

Quy trình nghiên cứu và chỉ số nghiên cứu: Từ danh sách bệnh nhân UTV điều trị từ 01/01/2016 đến 31/12/2018 được lưu trữ tại khoa lâm sàng, chúng tôi hồi cứu hồ sơ chọn ra các trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Sau đó tiến hành thu thập số liệu bao gồm: đặc điểm lâm sàng và bệnh học của nhóm nghiên cứu (tuổi, giai đoạn theo TNM, đặc điểm giải phẫu bệnh), đặc điểm điều trị (phác đồ, khả năng hoàn tất hóa trị, đáp ứng với hóa trị) và thông tin tái phát, sống còn.

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm R 4.1.1. Thống kê mô tả, mối tương quan giữa các biến định tính được kiểm định bằng phép kiểm χ^2 hay Fisher's Exact test. Ước lượng xác suất SCKB và SCTB 3 năm bằng phương pháp Kaplan- Meier, đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn bằng phép kiểm Log-rank với mức ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

Y đức trong nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp vào điều trị của bệnh nhân, thông tin bệnh nhân được bảo mật. Việc tiến hành nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh chấp thuận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

41 bệnh nhân thỏa các điều kiện được đưa vào nghiên cứu. Độ tuổi trung bình là 47,8 $\pm$ 6,8 tuổi, nhỏ nhất là 36 và lớn nhất là 64 tuổi, tập trung vào nhóm 40-60 tuổi với tỉ lệ 82,9%. Thời gian trung bình từ lúc phát hiện triệu chứng đến lúc nhập viện là 22,05 tháng, sớm nhất là 1 tuần và trễ nhất lên đến 72 tháng. Kích thước khối u trung bình là 7,7 $\pm$ 4,3 cm, nhỏ nhất là 2cm và lớn nhất lên đến 20cm.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp (N=41)	Tỉ lệ (%)
Vị trí khối u	Vú trái	19
	Vú phải	22
U đa ổ	Đa ổ	6
Giai đoạn khối u	T2	2
	T3	7
	T4	32
Di căn hạch	cN1	16
	cN2	15
	cN3	9
Giải phẫu bệnh	Dạng NST	32
	Dạng tiểu thùy	2
	Dạng nhầy	4
	Dạng khác	3
Grad mô học	Grad 1	10
	Grad 2,3	31
Giai đoạn bệnh	IIIA	6
	IIIB	26
	IIIC	9

Nhận xét: Nhìn chung, đa số các trường hợp rơi vào tình huống khối u xâm lấn tại chỗ (cT3, cT4) và di căn hạch vùng lan rộng (cN2, cN3) không thuận lợi cho việc phẫu thuật ngay từ đầu.

3.2. Đặc điểm điều trị

Bảng 2. Đặc điểm điều trị của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp (N=41)	Tỉ lệ (%)
Phác đồ hóa trị	Anthracyline (AC, FEC)	6
	Anthracyline + taxane (1)	35
Hoàn tất hóa trị	Có	39
	Không (2)	2
Đáp ứng với hóa trị	cCR	1
	cPR	36
	cSD	1
	cPD	3
Đáp ứng bệnh học (N=40)	ypT0Nx	5
	ypTxN0	12
	ypT0N0	2
Diện cắt âm tính	R0	33

(1) các phác đồ bao gồm AC-T, FEC-T, ET, TAC, AC-P, TC;

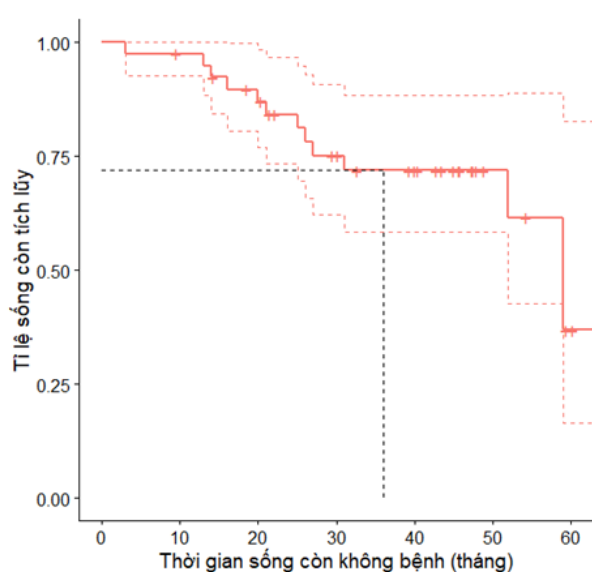
(2) gồm 1 trường hợp bệnh tiến triển khi đang hóa trị và 1 trường hợp dừng hóa trị do độc tính không dung nạp

Nhận xét: Phác đồ có kết hợp với taxane dựa trên nhóm anthracycline được chỉ định nhiều hơn so với phác đồ chỉ dựa trên nhóm anthracycline. Đa số dung nạp tốt với tỉ lệ hoàn tất hóa trị đạt 95,1% và chỉ 1 trường hợp (chiếm 2,4%) phải dừng hóa trị do độc tính không dung nạp được. Đa số trường hợp đạt đáp ứng trên lâm sàng, chủ yếu là đáp ứng một phần. Đáp ứng mô bệnh học đạt được ở 5,0% bệnh nhân. Có 97,6% trường hợp được phẫu thuật sau hóa trị với tỉ lệ đạt diện cắt âm tính 82,5%. Tất cả các trường hợp được xạ trị bổ túc và điều trị nội tiết hỗ trợ sau phẫu thuật.

3.3. Tái phát, sống còn

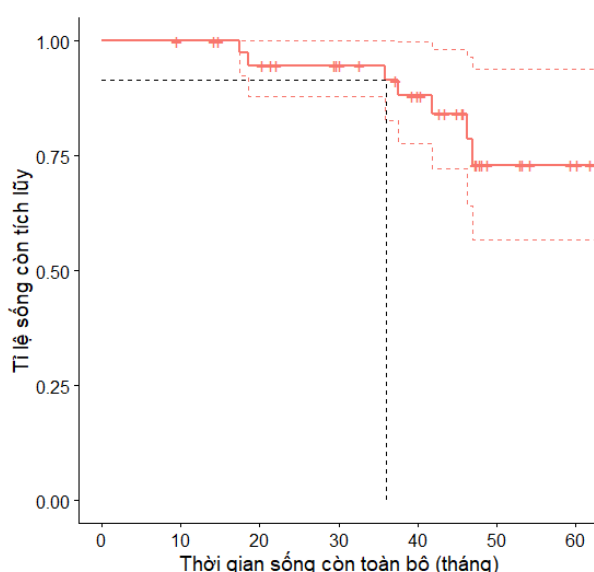
Trung vị thời gian theo dõi là 42,8 tháng, trung bình 40,3 tháng, ngắn nhất là 9,6 tháng và dài nhất là 65,3 tháng.

Có 10 trường hợp tái phát trong 3 năm đầu theo dõi, chiếm 24,4%. Kết thúc thời gian theo dõi, có 14 trường hợp tái phát, chiếm 34,1%, có 7 trường hợp tử vong, 17,1%. Đa số các trường hợp tái phát rơi vào nhóm tái phát di căn xa với tỉ lệ 78,6% so với 21,4% tái phát tại chỗ tại vùng và xương (36,4%), gan (36,4%), hạch nách, hạch thượng đòn đôi bên (27,3%) là các vị trí tái phát di căn xa thường gặp nhất. UTV tái phát và tiến triển là nguyên nhân gây tử vong chủ đạo, chiếm 85,7%, trường hợp tử vong còn lại gây ra do tai biến mạch máu não.



Biểu đồ 1. Kết quả sống còn không bệnh

Trung vị thời gian SCKB ước tính đạt 59 tháng (52,0-65,3 tháng). Thời gian SCKB trung bình là $49,7 \pm 3,41$ tháng. Tỉ lệ SCKB 3 năm ước tính: 71,9% (58,4- 88,5%).



Biểu đồ 2. Kết quả sống còn toàn bộ

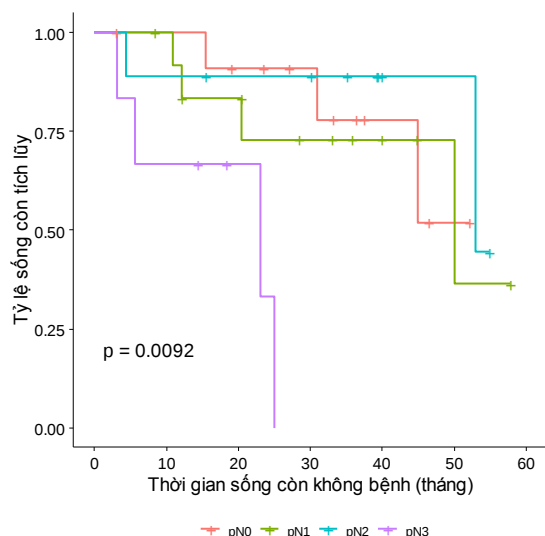
Thời gian SCTB trung bình: $57,9 \pm 2,48$ tháng, Tỉ lệ SCTB 3 năm ước tính: 91,5% (82,6 -100%).

3.4. Các yếu tố ảnh hưởng sống còn

Bảng 3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng

	SCKB 3 năm (%) (N=40)	P	SCTB 3 năm (%) (N =41)	P
UTV trước 40 tuổi				
- Có	60,0 (29,3- 100)	0,5	1	0,09
- Không	72,1 (57,0- 91,1)		90,2 (80,1 -100)	
Giai đoạn lâm sàng				
- IIIA	83,3 (58,3-100)	0,6	1	0,2
- IIIB	70,8 (53,0 – 94,6)		90,3 (78,4 – 100)	
- IIIC	52,5 (24,5 – 1.00)		88,9 (70,6 – 100)	
Di căn hạch lâm sàng				
- Có	69,4(54,9– 87,7)	0,7	91,2 (82,1 -100)	0,6
- Không	100		1	
Độ mô học				
- Grad 1	1	0,2	1	0,07
- Grad 2,3	59,9 (43,0 -83,6)		88,7 (77,3-100)	
Phác đồ hóa trị				
- Anthracyline	83,3 (58,3- 100)	0,6	83,3 (58,3 -100)	0,8
- Anthracyline + Taxane	67,6 (51,9- 88,2)		93,0 (84,0 – 100)	
Di căn hạch sau mổ				
- pN0	90,9 (75,4- 100)	0,009	90,0 (73,2 -100)	0,0001
- pN1	72,9 (50,7- 100)		100	
- pN2	88,9 (70,6 – 100)		100	
- pN3	33,3 (7,5 – 100)		66,7 (37,9 -100)	
Đáp ứng lâm sàng				
- Có đáp ứng	72,3 (57,3 – 91,1)	0,07	93,3 (84,7 – 100)	1
- Không đáp ứng	50,0 (18,8 – 100)		75,0 (42,6 – 100)	
Đáp ứng mô học				
- Hoàn toàn	-	-	100	0,8
- Không hoàn toàn	-		91,3 (82,4 -100)	

Nhận xét: Số lượng hạch di căn sau mổ liên quan có ý nghĩa thống kê đến SCKB và SCTB. Tỷ lệ SCKB và SCTB 3 năm có khác nhau theo giai đoạn lâm sàng, tình trạng di căn hạch trên lâm sàng, grad mô học và đáp ứng với hóa trị tân hỗ trợ, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.



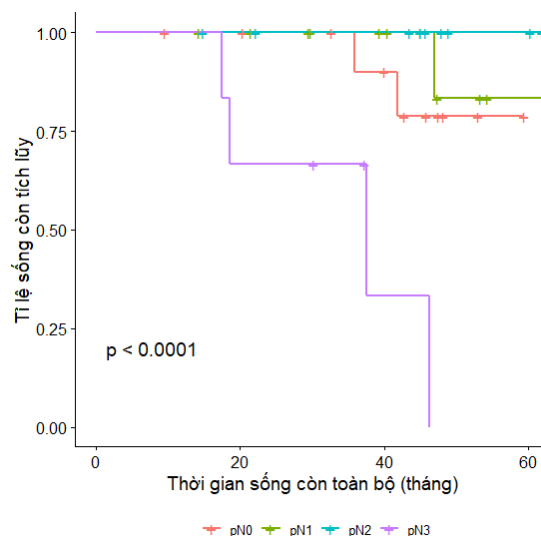
Biểu đồ 3. Sống còn không bệnh theo tình trạng di căn hạch sau mổ

Nhận xét biểu đồ 3 và 4: Đường biểu diễn sống còn không cho thấy sự khác biệt về SCKB và SCTB ở các bệnh nhân có dưới 10 hạch di căn. Đường biểu diễn SCKB và SCTB tách biệt rõ khi số lượng hạch di căn ≥ 10 .

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Nhìn chung, nguy cơ mắc UTV ở phụ nữ tăng dần theo tuổi dù cho có sự chênh lệch về độ tuổi mắc bệnh thường gặp giữa các khu vực và đặc tính sinh học của bệnh. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán UTV ở các nước phát triển khoảng 60 tuổi, trong khi đó ở Việt Nam cũng như các nước châu Á thường trẻ hơn, đa số rơi vào khoảng 48-52 tuổi. Bệnh nhân UTV thuộc phân nhóm sinh học luminal thường được chẩn đoán ở tuổi lớn hơn so với các phân nhóm khác. Độ tuổi lúc được chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi có phần nhỏ hơn khi so sánh với các tác



Biểu đồ 4. Sống còn toàn bộ theo tình trạng di căn hạch sau mổ

giả trong nước^{2,3} nhưng vẫn phù hợp với độ tuổi dịch tễ của bệnh lý UTV với tuổi trung bình là 47,8 tuổi, tập trung vào khoảng 40-60 tuổi (chiếm 82,9%).

UTV giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng là nhóm giai đoạn bệnh có đặc điểm khối u to, đa phần bệnh nhân đã phát hiện được triệu chứng một thời gian dài nhưng lại trì hoãn việc đến khám và điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian trung bình từ lúc phát hiện triệu chứng đến lúc nhập viện lên đến 22,05 tháng với kích thước khối u trung bình là 7,7cm với đa số khối u có xâm lấn ra da. Chúng tôi ghi nhận sự tương đồng về kích thước khối u khi so sánh với các nghiên cứu trong nước ở cùng giai đoạn¹ và kích thước này lớn hơn các nghiên cứu ở nước ngoài với kích thước khối u trung bình là 3,9cm ở nghiên cứu của Collins⁵. Tỷ lệ cho di căn hạch nách trong nghiên cứu của chúng tôi lên đến 97,6%, cao hơn khi so sánh với các nghiên cứu khác, tỷ lệ này là 74,8% ở

nghiên cứu của Collins⁵ và 72,7% ở nghiên cứu của Trịnh Lê Huy². Điều này được giải thích do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện ở những bệnh nhân có chỉ định hóa trị tân hỗ trợ cũng là nhóm bệnh nhân có đặc điểm khối u xâm lấn và di căn hạch lan rộng không thuận lợi cho phẫu thuật ngay từ đầu. Về tỉ lệ phân bố loại mô học tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước ở phân nhóm luminal A với carcinôm vú dạng không đặc hiệu chiều chủ yếu và đa số khối u có grad cao^{2,3,5}

Phác đồ thường được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là phác đồ có sự kết hợp giữa nhóm anthracycline và taxane, đây cũng là phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị tân hỗ trợ UTV. Đa số bệnh nhân đạt được sự dung nạp với độc tính khi tỉ lệ hoàn tất hóa trị đạt 95,1%, trong 2 trường hợp không hoàn tất việc hóa trị có 1 trường hợp do bệnh tiến triển trong quá trình điều trị và chỉ 1 trường hợp có tác dụng phụ giảm bạch cầu kéo dài buộc phải dừng hóa trị. Mặc dù được mô tả là phân nhóm sinh học cho đáp ứng kém với hóa chất, đa số các trường hợp đạt được đáp ứng trên lâm sàng với tỉ lệ lên đến 90,2%, chủ yếu là đáp ứng một phần, giúp làm giảm kích thước và mức độ lan rộng của khối u và hạch vùng, tạo thuận lợi cho phẫu thuật, tăng khả năng đạt được diện cắt an toàn. Tỉ lệ này có cao hơn khi so sánh với một số nghiên cứu ở nước ngoài với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ lần lượt là 64,6% ở nghiên cứu của Chen⁴, 56,0% ở nghiên cứu của Collins⁵ cho phân nhóm luminal A. Chính đáp ứng lâm sàng giúp thu gọn khối u và

mức độ lan rộng của hạch nhằm tăng khả năng phẫu thuật triệt để hay tăng khả năng bảo tồn là mục tiêu chính của hóa trị tân hỗ trợ ở UTV phân nhóm luminal A. Xuất phát từ các trường hợp ung thư vú lan rộng tại chỗ tại vùng không thuận lợi cho phẫu thuật ngay từ đầu, 97,6% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được phẫu thuật sau hóa trị với tỉ lệ đạt diện cắt âm tính là 82,5%, các trường hợp còn lại diện cắt còn hiện diện tế bào ác tính tại cân cơ (12,5%) và rìa da (5,0%). Đáp ứng mô bệnh học sau hóa trị tân hỗ trợ được xem là một yếu tố tiên lượng cho kết cục sống còn đối với UTV, đặc biệt đối với các phân nhóm UTV tam âm và mối liên hệ này kém rõ ràng ở phân nhóm luminal A. Tỉ lệ đạt đáp ứng mô bệnh học khác nhau giữa các phân nhóm sinh học UTV, cao hơn ở các phân nhóm có độ ác tính cao như tam âm, phân nhóm có biểu hiện quá mức HER2 và thấp nhất ở phân nhóm luminal A. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đáp ứng mô bệnh học là 5,0%, đáp ứng hoàn toàn tại khối u đạt 12,5%. Tỉ lệ này nhìn chung khá tương đồng với đa số các nghiên cứu trên thế giới trên cùng phân nhóm sinh học với tỉ lệ đáp ứng mô học khá thấp, đa phần rơi vào khoảng 5-10%^{4,5}. Với tỉ lệ đạt đáp ứng mô bệnh học thấp và ý nghĩa tiên lượng kém của yếu tố này đến sống còn của bệnh nhân UTV phân nhóm luminal A, đáp ứng mô bệnh học không phải là mục tiêu đầu tiên khi lựa chọn hóa trị tân hỗ trợ cho bệnh nhân ở phân nhóm sinh học này.

Đặc điểm tái phát của bệnh lý UTV có sự khác nhau về phân bố vị trí tái phát giữa các

phân nhóm sinh học UTV⁶. So với các phân nhóm khác, phân nhóm luminal A có tỉ lệ tái phát thấp hơn với vị trí tái phát thường gặp nhất là xương, kế đến là phổi và gan, trong khi các vị trí khác rất ít gặp⁶. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nhận định trên với đa số các trường hợp tái phát di căn xa và xương phổi, gan là các vị trí tái phát chủ yếu. Khi tiên lượng ngày một được cải thiện hơn cùng với những tiến bộ trong phát hiện sớm và điều trị, bệnh nhân UTV có nhiều nguy cơ đối mặt với các nguyên nhân gây tử vong khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTV tái phát vẫn là nguyên nhân gây tử vong chủ đạo.

Dù được mô tả là phân nhóm sinh học có tiên lượng tốt nhất, có rất ít nghiên cứu đánh giá sống còn UTV phân nhóm luminal A giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng. Khi so sánh với một số nghiên cứu trong và ngoài nước, tỉ lệ SCKB trong nghiên cứu của chúng tôi có phần thấp hơn dù tỉ lệ SCTB khá tương đồng. Trong nghiên cứu của tác giả Collins⁵ nhằm đánh giá sống còn bệnh nhân UTV giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm luminal A có hóa trị tân hỗ trợ ghi nhận tỉ lệ SCKB 3 năm và SCTB 3 năm lần lượt là 84,7% và 91,8%. Kết quả của chúng tôi có phần thấp hơn kết quả của một nghiên cứu trong nước của tác giả Trịnh Lê Huy² được thực hiện tại BVUB Hà Nội trên các bệnh nhân UTV mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính với tỉ lệ SCKB 3 năm và SCTB 3 năm lần lượt là 94,1% và 98,1%. Có thể giải thích cho sự khác biệt về tỉ lệ sống còn là do các nghiên cứu trên có bao gồm cả những

bệnh nhân UTV giai đoạn II, III với đặc điểm khối u có nhỏ hơn.

Khi tìm hiểu ảnh hưởng của một số yếu tố lâm sàng và điều trị đến tiên lượng bệnh nhân UTV tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm luminal A có hóa trị tân hỗ trợ chúng tôi chỉ ghi nhận được số lượng hạch di căn trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến SCKB và SCTB ($p=0,01$ và $p<0,001$). Đường cong biểu diễn cho SCKB và SCTB tách biệt cho thấy tiên lượng xấu của những bệnh nhân có di căn từ 10 hạch trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Ảnh hưởng của tình trạng di căn hạch trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật đã được mô tả tại một số nghiên cứu trong và ngoài nước^{2,7}. Trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy, tỉ lệ SCKB và SCTB 5 năm giảm xuống đáng kể khi có di căn hạch trên kết quả GPB sau mổ với tỉ lệ 96,2% và 70,2% cho SCKB, 100% và 86,2% cho SCTB. Nghiên cứu của tác giả Lian hồi cứu trên 2089 bệnh nhân UTV giai đoạn chưa di căn nhằm xác định ảnh hưởng của tình trạng di căn hạch đến tiên lượng bệnh nhân theo phân nhóm sinh học, tác giả kết luận giá trị tiên lượng của tình trạng di căn hạch là khác nhau cho các phân nhóm sinh học⁷. Sau khi hiệu chỉnh cho các yếu tố tiên lượng khác như tuổi, kích thước u và grad mô học, tác giả không tìm thấy sự khác biệt về tiên lượng giữa những bệnh nhân UTV chưa di căn hạch và có dưới 10 hạch di căn dù tình trạng di căn hạch được mô tả là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống còn ở bệnh nhân UTV thuộc các phân nhóm sinh học

khác như luminal A, HER2 và tam âm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân ở giai đoạn sớm hơn, chưa di căn hạch trên lâm sàng, grad mô học thấp và có đáp ứng với hóa trị tân hỗ trợ có tiên lượng SCKB và SCTB tốt hơn, sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm sinh học luminal A vẫn có nhiều cơ hội sống còn khi được điều trị đúng mức với sự phối hợp đa mô thức có hóa trị tân hỗ trợ. Tỷ lệ SCKB 3 năm và SCTB 3 năm cho nhóm bệnh nhân này lần lượt 71,9% và 91,5%. Số lượng hạch di căn sau mổ có ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh nhân UTV giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng phân nhóm sinh học luminal A. Bệnh nhân chưa di căn hạch trên lâm sàng, grad mô học thấp và có đáp ứng với hóa trị tân hỗ trợ có xu hướng nhận tiên lượng sống còn tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Võ Xuân Bảo.** Kết quả điều trị ung thư vú giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng thuộc phân nhóm tam âm. Luận văn thạc sĩ y học. Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh; 2020.
2. **Trịnh Lê Huy, Thân Văn Thịnh.** Nhận xét kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC-4T kết hợp Anastrozole cho bệnh nhân ung thư vú ER dương tính/ Her2 âm tính giai đoạn II, III. Tạp Chí Khoa học và Công Nghệ Việt Nam. 2022; 64(2):10-13. doi: [https://doi.org/10.31276/VJST.64\(2\).10-13](https://doi.org/10.31276/VJST.64(2).10-13).
3. **Phạm Hoàng Quân.** Kết quả điều trị ung thư vú phân nhóm sinh học luminal A. Luận văn bác sĩ nội trú. Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh; 2018.
4. **Chen S, Liu Y, Ouyang QW, Huang L, Luo RC, Shao ZM.** Clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy based on primary tumor reduction is correlated to survival in hormone receptor-positive but not hormone receptor-negative locally advanced breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2015; 22(1):32-9. doi:10.1245/s10434-014-3894-0.
5. **Collins PM, Brennan MJ, Elliott JA, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for luminal a breast cancer: Factors predictive of histopathologic response and oncologic outcome. *American journal of surgery*. 2021; 222(2): 368-376. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.11.053.
6. **Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T.** Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018; 144(7): 1347-1355. doi: 10.1007/s00432-018-2644-2.
7. **Lian W, Fu F, Chen D, Wang C.** Effect of node status on breast cancer survival by subtype: a single-center retrospective cohort study. *Translational Cancer Research*. 2020; 9(10):5900-5908

TỔNG QUÁT**QUẢN LÝ THAI KỲ CHO PHỤ NỮ UNG THƯ****Võ Thị Ngọc Diệp¹****TÓM TẮT**

Tỷ lệ mắc bệnh ung thư trong thai kỳ ngày càng tăng trong những thập kỷ gần đây, nhiều chuyên gia phải đối mặt với nhiều khó khăn khi ra quyết định cho một sản phụ mắc ung thư. Điều trị trước khi sinh nên tuân theo tiêu chuẩn để tối ưu hóa tiên lượng cho mẹ và sức khỏe của thai nhi. Để đảm bảo điều trị tối ưu cho cả hai nên có sự hợp tác chặt chẽ giữa các chuyên khoa sản, ung thư và sơ sinh. Ngoài ra, kiểm tra nhau thai để đánh giá nguy cơ di căn của thai nhi. Mẹ cho con bú không được khuyến khích khi cần tiếp tục điều trị toàn thân sau khi sinh.

SUMMARY**MANAGEMENT OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CANCER**

The incidence of cancer in pregnancy has increased in recent decades, many professionals face many difficulties when making decisions for a woman with cancer. Prenatal treatment should be standard to optimize maternal prognosis and fetal health. In order to guarantee the optimal treatment for both, there should be close cooperation between the specialties of obstetrics, oncology and neonatology. In addition, examine

the placenta to assess the risk of fetal metastases. Breast-feeding is not recommended when continued systemic therapy is required after delivery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khoảng 1 trong 2000 trường hợp mang thai trở nên phức tạp do bệnh ung thư và tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng trong những thập kỷ gần đây. Ở những quốc gia mà phụ nữ vẫn có xu hướng trì hoãn sinh con vì lý do kinh tế xã hội, tỷ lệ mắc ung thư trong thai kỳ sẽ tiếp tục gia tăng. Ung thư vú, cổ tử cung và các loại ung thư khác thường xảy ra nhất trong thai kỳ. Quản lý ung thư trong thời kỳ mang thai vẫn tiếp tục là một thử thách. Nếu muốn giữ thai, bác sĩ chuyên khoa cần cân nhắc giữa mẹ và thai nhi. Lựa chọn phương pháp điều trị ung thư tối ưu mà không gây nguy hiểm đáng kể cho thai nhi và an toàn của bà mẹ. Nói chung, điều trị ung thư trong thai kỳ nên tuân thủ các phương pháp điều trị được sử dụng cho bệnh không mang thai càng nhiều càng tốt để bảo tồn cho mẹ. Chấm dứt thai kỳ có thể được xem xét trong trường hợp nặng hoặc ung thư giai đoạn tiến xa trong giai đoạn đầu của thai kỳ (1).

II. ẢNH HƯỞNG CỦA CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH ĐẾN SỰ PHÁT TRIỂN CỦA THAI NIHI

Chẩn đoán hình ảnh nên được giảm thiểu trong thai kỳ. Tia xạ gây thai lưu, chậm phát triển tâm thần, vận động và dị tật. Tác

¹Bệnh viện Ung Bướu TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Diệp

SĐT: 0903194492

Email: vth.ngcdip@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

động gây ung thư của tia xạ phụ thuộc vào tuổi thai trong quá trình chụp ảnh và đã được chứng minh là nguy cơ tăng lên cùng với tăng liều xạ. Liều xạ tích lũy của thai nhi không được vượt quá 100 mGy. Các tỷ lệ mắc bệnh ung thư đối với xạ 50 mGy được ước tính khoảng 2% nếu thai nhi bị phơi nhiễm sau 15 tuần tuổi. Phơi nhiễm xạ thai nhi nên được hội chẩn với một chuyên gia X-quang và một kỹ sư phóng xạ để tính liều cho thai nhi. Siêu âm và chụp cộng hưởng từ (MRI) là những kỹ thuật an toàn cho bệnh nhân mang thai. PET/CT cũng tránh dùng trong thời kỳ mang thai vì thai nhi tiếp xúc với bức xạ liều cao (lên đến 50 mGy) (1).

III. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRONG THAI KỲ

3.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật có thể được thực hiện bất cứ khi nào được chỉ định, bất kể tuổi thai. Các can thiệp tốt nhất nên được thực hiện trong tam cá nguyệt thứ hai. Các biến chứng thai kỳ, như chuyển dạ sinh non và suy thai, phổ biến hơn ở bụng báng và các thủ thuật vùng chậu do ung thư phụ khoa. Giống với bệnh nhân mang thai không ung thư, chèn ép tĩnh mạch chủ dưới bởi tử cung mang thai nên được giảm bằng cách đặt bệnh nhân ở tư thế nghiêng bên trái từ 20 tuần thai trở đi. Can thiệp nội soi ít bất lợi cho thai nhi và mẹ. Nạo hạch vùng chậu có thể được thực hiện cho đến tuần thứ 22 của thai kỳ. Kiểm soát đau đầy đủ sau phẫu thuật là rất quan trọng, cũng như điều trị dự phòng huyết khối cho bệnh nhân.

3.2. Điều trị toàn thân

Có một số yếu tố cần được tính đến trước khi điều trị toàn thân trong thời kỳ mang thai bao gồm thay đổi sinh lý trong thai kỳ, tuổi

thai, tình trạng nhau thai, đặc tính dược động học của thuốc. Chuyển hóa thuốc hóa trị qua nhau thai xảy ra bằng cách khuếch tán thụ động dựa trên đặc tính của thuốc, kích thước phân tử, khả năng hòa tan lipid, liên kết protein và ion hóa. Hầu hết các loại thuốc hóa trị đều có trọng lượng phân tử thấp chúng có thể dễ dàng đi qua nhau thai. Trong thời gian ngắn trẻ em tiếp xúc với hóa trị chưa thấy có vấn đề gì, tuy nhiên, kết quả lâu dài (>6 năm) vẫn chưa được biết đến và việc sử dụng nhiều loại thuốc nhắm trúng đích, thuốc nội tiết và miễn dịch trị liệu nên được cân nhắc. Hóa trị chống chỉ định trong ba tháng đầu của thai kỳ để tránh ảnh hưởng vào quá trình hình thành cơ quan. Sau 12–14 tuần mang thai, việc sử dụng hầu hết các loại thuốc gây độc tế bào là khả thi và được coi là tương đối an toàn. Hóa trị tiêu chuẩn với liều lượng dựa vào cân nặng thực tế của mẹ trong khi mang thai. Liệu pháp nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch có ít dữ liệu lâm sàng và tiền lâm sàng. Liệu pháp nhắm trúng đích là một tập hợp các loại thuốc với các cơ chế hoạt động và đặc điểm khác nhau liên quan đến việc sử dụng chúng trong thời kỳ mang thai. Đầu tiên, việc đi qua nhau thai phụ thuộc vào nhóm thuốc và kích thước của chúng: ví dụ như các phân tử lớn, các kháng thể đơn dòng (chẳng hạn như trastuzumab, rituximab), vận chuyển khó khăn qua nhau thai, bắt đầu từ tuần thứ 14 của thai kỳ. Ngược lại, các thuốc phân tử nhỏ, chẳng hạn như chất ức chế tyrosine kinase, có thể đi qua nhau thai trong suốt thai kỳ. Do đó, các liệu pháp này có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh tật thai nhi và các biến chứng thai kỳ. Lambertini và cộng sự (5) đã có một đánh

giá toàn diện về liệu pháp nhắm trúng đích trong thời kỳ mang thai. Điều trị lymphom loại tế bào B với rituximab gây quái thai trong tam cá nguyệt đầu tiên, nó có thể được sử dụng thận trọng trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba, đồng thời chú ý đến giảm tế bào lympho ở trẻ sơ sinh. Imatinib, một chất ức chế tyrosine kinase được phê duyệt để quản lý bệnh bạch cầu dòng tủy mãn đi qua nhau thai nên không được tiêm trong ba tháng đầu. Nó gây dị tật khi dùng trong ba tháng đầu nhưng dường như an toàn trong tam cá nguyệt thứ hai và tam cá nguyệt thứ ba(5). Thuốc kháng sinh mạch gây quái thai và đã được chứng minh là gây sảy thai, chậm phát triển xương và hạn chế tăng trưởng của bào thai. Do đó, thuốc kháng sinh mạch và các thuốc chống tạo mạch khác bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Liệu pháp nhắm trúng đích trastuzumab, thường được sử dụng để điều trị ung thư vú biểu hiện quá mức HER- 2, có liên quan đến bệnh thiếu năng nghiêm trọng, mất nước và suy hô hấp sơ sinh sau đó do thiếu sản phổi khi dùng trong tam cá nguyệt thứ hai hoặc thứ ba, có thể là do tắc nghẽn thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở thận của thai nhi (6). Việc sử dụng trastuzumab thường trì hoãn cho đến sau khi sinh. Về liệu pháp miễn dịch, PD1/PD-L1 và các tương tác CTLA-4 dường như đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì khả năng chịu đựng bình thường của thai nhi. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như chất chống PD1/PD-L1 đã được chứng minh là tăng tỷ lệ sảy thai tự nhiên ở động vật (10). Tuy nhiên, có một vài báo cáo trường hợp bệnh nhân ung thư mang thai được điều trị trong ba tháng đầu mà không bị sảy thai.

Dựa trên bằng chứng hạn chế có sẵn, việc sử dụng các liệu pháp nhắm trúng đích phổ biến dùng để điều trị ung thư không được hỗ trợ trong thời gian mang thai và lý tưởng nhất là nên hoãn lại cho đến sau khi sinh, ngoại trừ rituximab và imatinib có thể được dùng trong tam cá nguyệt thứ hai và tam cá nguyệt thứ ba. Thuốc hỗ trợ như là một phần của điều trị toàn thân được coi là an toàn trong một số loại thuốc. Thuốc chống nôn có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai, bao gồm metoclopramide và chất đối kháng thụ thể serotonin 32 nhưng độ an toàn chưa được xác định đối với thuốc ức chế neurokinin. Không khuyến khích sử dụng betamethasone hoặc dexamethasone chúng được thay thế tốt hơn bằng steroid được chuyển hóa ở nhau thai bao gồm methyl prednisolone, prednisolone hoặc hydrocortison. Việc sử dụng các yếu tố tăng trưởng, chẳng hạn như bạch cầu hạt, yếu tố kích thích bạch cầu và erythropoietin đã được chứng minh là an toàn trong thời kỳ mang thai (1).

3.3. Xạ trị

Do liều xạ vào bào thai cao, gây hậu quả nghiêm trọng hoặc gây tử vong đối với thai nhi, nên khuyến cáo không bao giờ nên chiếu xạ vùng chậu trong thời kỳ mang thai. Xạ trị cho bệnh ung thư ngoài vùng chậu được giới hạn trong ba tháng đầu, khi tử cung ở một khoảng cách xa trường chiếu xạ. Các tổng liều chiếu xạ cho thai nhi bao gồm sự kết hợp của các biện pháp chiếu xạ bên trong, tán xạ, bức xạ rò rỉ, và xạ bên ngoài. Sự phân tán trong cơ thể phụ thuộc vào nguồn chiếu xạ và khoảng cách gần với thai nhi. Vì tác động của chiếu xạ đối với thai nhi phụ thuộc vào tuổi thai và liều lượng chiếu xạ, nên lập kế

hoạch cẩn thận cho bệnh nhân là điều cần thiết (1).

IV. QUẢN LÝ SẢN KHOA VÀ CHU SINH

Lập kế hoạch quản lý sản khoa và chu sinh ở phụ nữ ung thư cần sự hợp tác chặt chẽ giữa các chuyên ngành ung thư và sản khoa. Việc xác định ngày mang thai cho phép ước tính chính xác tuổi thai khi chẩn đoán và điều trị.

4.1. Quản lý sản khoa

Xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm lấn là phương pháp được sử dụng rộng rãi để sàng lọc đối với các dị tật phổ biến ở thai nhi, được thiết kế chủ yếu cho trisomy 21 (hội chứng Down), trisomy 18 (hội chứng Edwards), và trisomy 13 (Hội chứng Patau). Phân tích xét nghiệm tiền sản không xâm lấn lưu hành các đoạn DNA không có tế bào (cfDNA) trong máu của phụ nữ mang thai. Các khối u ác tính tiềm ẩn ở người mẹ có thể được xác định là một phát hiện ngẫu nhiên sau khi kết quả xét nghiệm tiền sản không xâm lấn, sai lệch không phù hợp với thai nhi. Khi kết quả xét nghiệm tiền sản không xâm lấn gợi ý bệnh ung thư ở người mẹ, kết quả phải được xác nhận bằng xét nghiệm tiền sản không xâm lấn lần thứ hai, kiểm tra và so sánh kết quả với hồ sơ nhiễm sắc thể trong mô mẹ. Để phát hiện tình trạng thai chậm phát triển, cần khám thai 2 tuần một lần. Siêu âm để theo dõi sự phát triển của thai nhi và lượng nước ối trong quá trình hóa trị. Điều này cung cấp thông tin cho bác sĩ sản khoa về tình trạng sức khỏe của thai nhi và cho phép họ can thiệp khi có dấu hiệu thai nhi bị tổn thương. Các bác sĩ nên lưu ý về các cơn co thắt sinh non sau hóa trị (1).

4.2. Quản lý chu sinh

Bất cứ khi nào có thể, việc sinh nở nên được lên kế hoạch sau 37 tuần mang thai để

tránh các biến chứng sơ sinh liên quan đến sinh non và suy thai. Tỷ lệ mổ lấy thai ở bệnh nhân ung thư mang thai được quan sát là trên 30%, cao hơn so với tỷ lệ được báo cáo trên toàn thế giới là 21%. Tỷ lệ này cao hơn được giải thích một phần là do tỷ lệ sinh non cao và mong muốn sinh có kế hoạch và được kiểm soát ở những bệnh nhân ung thư dễ bị căng thẳng về tâm lý và thể chất. Trừ khi có chống chỉ định về mặt sản khoa, sinh thường được mong muốn với ít biến chứng sơ sinh và mẹ hơn. Chống chỉ định sinh ngã âm đạo đối với hầu hết các bệnh ung thư cổ tử cung và âm hộ. Sinh con trong vòng 3 tuần sau phác đồ hóa trị. Khoảng thời gian an toàn này cho phép nhau thai có thời gian chuyển hóa thuốc hóa trị (đặc biệt quan trọng đối với trẻ sinh non. Một báo cáo về 49 trẻ sơ sinh tiếp xúc với hóa trị trong vòng 4 tuần sau khi sinh tỷ lệ 33% giảm bạch cầu thoáng qua. La Nasa và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ 20% giảm bạch cầu trung tính khi sinh ở trẻ sơ sinh được sinh 22–28 ngày sau khi hóa trị (5). Ngược lại, 3/54 trẻ sơ sinh (5,5%) tiếp xúc với hóa chất trước khi sinh hóa trị hơn 4 tuần trước khi sinh được sinh ra với giảm bạch cầu trung tính. Xét nghiệm máu cho trẻ sơ sinh sau khi sinh để xác định có nhiễm trùng bệnh viện hay không. Kiểm tra nhau thai cho thấy di căn nhau thai hiếm gặp nhưng có thể xảy ra ở phụ nữ bị u hắc tố ác tính và bệnh đã ở giai đoạn di căn của bất kỳ loại ung thư nào (1). Di căn sơ sinh/thai nhi cũng đã được tìm thấy chủ yếu ở bệnh nhân bị u hắc bào ác tính, và một ít là ung thư phổi và bệnh bạch cầu. Kiểm tra mô học của nhau thai là rất quan trọng và khuyến cáo phát hiện di căn nhau thai vì thể đặc biệt là ở những phụ nữ có khối u hắc bào ác tính hoặc với bệnh tiến triển. Như đã đề cập trước đó, thai nhi chậm phát triển là một vấn đề lớn

trong biến chứng sản khoa trong thai kỳ phức tạp do ung thư. Tác động gây hại trực tiếp của hóa trị cho nhau thai vẫn chưa được xác định, nhưng trọng lượng nhau thai thấp hơn đáng kể sau khi mẹ điều trị hóa trị (2). Trong thực hành lâm sàng không khuyến khích bú mẹ sau sinh đối với mẹ ung thư khi điều trị độc tế bào tiếp tục sau khi sinh. Hóa chất có thể đi vào sữa mẹ. Hóa trị làm giảm sản xuất sữa và khó khăn hơn trong việc cho con bú so với những bệnh nhân không được điều trị, có thể do xơ hóa mô vú sau hóa trị. Cho con bú không được khuyến khích ở phụ nữ ung thư vú dương tính với thụ thể hormone do sự cần thiết của liệu pháp nội tiết hỗ trợ (3).

4.3. Quản lý trẻ sơ sinh

Chăm sóc trẻ sơ sinh phụ thuộc vào loại ung thư, loại tiếp xúc điều trị trong tử cung, và thời gian tiếp xúc điều trị. Xét nghiệm công thức máu toàn bộ ở trẻ sơ sinh được khuyến khích để xác định ức chế tủy, đặc biệt nếu chu kỳ hóa trị cuối cùng ít hơn 3 tuần trước khi chuyển dạ. Trường hợp có di căn nhau thai hoặc nghi ngờ di căn sơ sinh, kiểm tra kỹ để phát hiện bất kỳ bệnh sơ sinh nào, có thể có độc tính trên tim trẻ em liên quan đến anthracycline, rối loạn thính giác do cisplatin (4).

V. KẾT LUẬN

Trong những thập kỷ gần đây, nghiên cứu về tính khả thi và an toàn của điều trị ung thư trong thai kỳ đã được mở rộng. Phụ nữ mang thai bị ung thư, đặc biệt là những người được điều trị bằng hóa trị, đối mặt với một số rủi ro sản khoa, theo dõi thai kỳ rất quan trọng với sự tham gia của bác sĩ sản, ung thư và bác sĩ sơ sinh trong một môi

trường đa chuyên khoa. Bệnh nhân và thân nhân của họ nên được hỗ trợ và khuyến khích tham gia tích cực vào việc ra quyết định liên quan đến điều trị ung thư và hậu quả sau điều trị. Ngoài ra, quản lý sau sinh liên quan đến việc cho con bú, sức khỏe sinh lý và tâm lý của mẹ và con cần được quan tâm hơn nữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://ijgc.bmj.com/content/31/3/314>
2. **Stopenski S, Aslam A, Zhang X.** After chemotherapy treatment for maternal cancer during pregnancy, is breastfeeding possible? *Breastfeed Med* 2017
3. **Johnson HM, Mitchell KB,** Academy of Breastfeeding Medicine. Clinical breast cancer and breastfeeding. *Breastfeed Med* 2020
4. **Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA.** Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev* 2015
5. **La Nasa M, Gaughan J, Cardonick E.** Incidence of neonatal neutropenia and leukopenia after in utero exposure to chemotherapy for maternal cancer. *Am J Clin Oncol* 2019
6. **Azim HA, Metzger-Filho O, de Azambuja E, et al.** Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012
7. **Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ, et al.** An evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2016

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT SBRT TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TÁI PHÁT

Đỗ Thanh Hưng¹, Trương Thị Hồng Loan², Dương Tấn Phúc³

TÓM TẮT

Mục đích: Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả xạ lại trong điều trị ung thư đầu cổ tái phát bằng kỹ thuật SBRT tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực hiện hồi cứu 30 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát tại vùng. Các bệnh nhân được chỉ định xạ trị bằng kỹ thuật SBRT bằng phần mềm Eclipse 13.6 với máy gia tốc Truebeam.

Kết quả: Kế hoạch xạ trị SBRT cho kết quả liều vào 100% thể tích đích GTV và PTV, 95% thể tích đích PTV đạt yêu cầu với $p < 0,001$. Đồng thời, đảm bảo liều cho cơ quan lành là thân não và tủy sống ở vùng đầu cổ. Đối với thân não, liều tích lũy Dmax cho thân não theo EQD2 là 79 Gy với khoảng cách tối thiểu giữa hai lần điều trị là 12 tháng, sự ít ỏi của dữ liệu về liều cho thân não trong tài liệu là mối quan tâm và cần được mở rộng. Đối với tủy sống, một quy trình khuyến nghị để đánh giá liều cho bệnh nhân trong điều trị xạ lại theo mô hình nghiên cứu của Bleddyn Jones & John W. Hopewell (Mô hình (1)).

Kết luận: Sự phục hồi của tỷ lệ thuận với thời gian giữa 2 đợt xạ trị, ngưỡng liều chịu đựng của tủy tăng khi thời gian giữa 2 đợt xạ trị tăng. Lập kế hoạch bằng kỹ thuật SBRT cho thấy sự phù hợp giữa liều lập kế hoạch và liều mô hình.

Từ khóa: Xạ lại, giảm liều cơ quan lành, xạ trị định vị thân (SBRT).

SUMMARY

APPLICATION OF SBRT IN THE TREATMENT OF RECURRENCE CANCER

Purpose: This study aims to evaluate the results of re-irradiation in the treatment of recurrent head and neck cancer by SBRT technique at Ho Chi Minh city Oncology Hospital.

Objects and Methods: A retrospective study of 30 patients with recurrent head and neck cancer in the region. All patients were diagnosed with recurrent head and neck cancer in the indicated area for radiotherapy by SBRT technique on Truebeam accelerator and treatment systems Eclipse version 13.6.

Results: The SBRT plan resulted in a dose of 100% of the target volume GTV and PTV, 95% of the target volume of PTV the requirements with $p < 0,001$. At the same time, ensure the dose for the organs, especially the two important organs of the brainstem and spinal cord in the head and neck region. For brainstem, the cumulative dose of Dmax for brain stem according to EQD2 was 79 Gy with a minimum interval between two treatments of 12 months. The paucity of dosing data for brain stem in the literature is of concern and should be expanded.

¹Khoa Kỹ thuật Phóng Xạ, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

²Khoa Vật lý – Vật lý kỹ thuật, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên-ĐHQG TP.HCM

³Khoa Điều Trị Tia Xạ, Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thanh Hưng
SĐT: 0902335789

Email: dohunmx@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

For the spinal cord, a recommended procedure for assessing patient dose in radiotherapy follows the study model of Bleddyn Jones & John W. Hopewell (Model (1)).

Conclusion: We found that the recovery of the marrow is proportional to the time between the two radiotherapy sessions. At the same time, SBRT planning showed the concordance between the planned dose and the model dose, ensuring a reduction in the healthy organ dose and the required target volume.

Keywords: Re-irradiation, reduced normal tissue doses, stereotactic body radiotherapy (SBRT).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong điều trị ban đầu của ung thư đầu cổ có 30% đến 50% tổng số bệnh nhân được điều trị tích cực sẽ tái phát tại vùng, hầu hết bệnh nhân được điều trị bức xạ đến vị trí ban đầu cũng như các khu vực hạch bạch huyết trong khu vực thì phân lớn các trường hợp tái phát và các khối u nguyên phát thứ hai sẽ xảy ra ở các khu vực đã được chiếu xạ trước đó [1].

Trước kia việc điều trị cho các bệnh nhân đã được điều trị lâm sàng bằng xạ trị và sau một thời gian tái phát tại thể tích xạ trị ban đầu là một vấn đề khó để giải quyết. Tuy nhiên, với sự phát triển của các công nghệ cho ra đời các kỹ thuật mới bao gồm xạ trị điều biến cường độ (IMRT), xạ trị có hướng dẫn bằng hình ảnh (IGRT), xạ phẫu định vị thân (SBRT) và chùm tia Proton mở ra những phương pháp để xử lý những vấn đề này. Năm 2018 bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh đã lắp đặt và đưa vào sử dụng 2 hệ thống máy xạ trị gia tốc thể hệ mới nhất (TrueBeam-Varian), bệnh viện đã tiến hành triển khai các kỹ thuật SBRT. Đây là kỹ thuật xạ trị có độ chính xác rất cao từ việc

đặt tư thế và cố định bệnh nhân, cơ khí cho đến việc cấp liều, liều phóng xạ cao (liều “phẫu thuật” thường từ 5Gy đến 8,8Gy/phân liều) sẽ được cung cấp đến bệnh nhân hướng từ bên ngoài từ đầu máy xạ vào trong cơ thể. Điều quan trọng cần nhớ là các mô đã từng được chiếu xạ có thể có hoặc không cùng ngưỡng liều đối với quá trình xạ lại.

Theo QUANTEC khuyến cáo toàn bộ thân não có thể nhận liều lên đến 54Gy khi phân liều chuẩn được sử dụng điều trị và nguy cơ gây biến chứng nghiêm trọng hoặc lâu dài không cao. Những phần thể tích nhỏ hơn của thân não (1-10cc) có thể được chiếu đến liều tối đa 59Gy cho phân liều nhỏ hơn hoặc bằng 2Gy. Nguy cơ tăng đáng kể khi thân não nhận liều trên 64Gy. Tuy nhiên, không có đầy đủ thông tin để xác định thể tích có ảnh hưởng đến yếu tố nguy cơ hay không. Một nghiên cứu của Wang và cộng sự đã phân tích hồi cứu trên 448 bệnh nhân được điều trị hoàn toàn trong đó 15 bệnh nhân đã trải qua xạ lại và báo cáo rằng bệnh nhân có thể chịu đựng được quá trình chiếu xạ lại tới 39Gy nếu khoảng cách tối thiểu ít nhất 12 tháng giữa hai đợt xạ trị. Điều quan trọng cần lưu ý EQD₂ cho liều tối đa là 79Gy. Liều điểm cũng được đánh giá trong nghiên cứu này, và người ta thấy rằng D_{0,1cc} đã nhận được 71 Gy và D_{0,5cc} nhận được 65 Gy và D_{1,0cc} là 60Gy[3]. Trong nghiên cứu năm 2019 của Kelly và cộng sự ở đại học Michigan đã trình bày bảng thông số chuẩn hóa để tính toán liều tích lũy, hiệu chỉnh sinh học từ một tập hợp các kế hoạch được phân phối trước đó đã được xác định với liều EQD₂ của D_{max} và D_{0,1cc} ban đầu của thân não là 64 Gy thì trong quá trình chiếu xạ lại ngưỡng liều D_{max} xạ lại so với D_{max} ban đầu là 50% (từ 1 đến 3 năm và lớn hơn từ 3 năm) [4].

Đối với tủy sống, theo QUANTEC với phân liều thường quy là 2 Gy/ngày gồm toàn bộ mặt cắt tủy, tổng liều 50Gy, 60Gy và 69Gy tỷ lệ liên quan bệnh lý tủy 0,2%; 6% và 50% tương ứng. Đối với xạ lại toàn bộ mặt cắt tủy với 2 Gy/ngày sau khi điều trị phân liều quy ước trước đó, ngưỡng liều tủy dường như tăng ít nhất 25% sau 6 tháng quá trình xạ ban đầu dựa trên nghiên cứu trên động vật và người [5]. Thực tế, việc xạ lại là hoàn toàn có thể xảy ra trong các điều kiện hạn chế hơn nhiều so với người ta nghĩ vì tủy là cơ quan duy nhất được biết sẽ phục hồi một phần từ chiếu xạ trước đó, nó đã được mô hình hóa, Bleddyn Jones & John W. Hopewell dựa trên các dữ liệu sẵn có ở động vật và người; các công trình đã công bố trước đó để mô hình hóa liều tủy trong xạ lại sau 1, 2 và 3 năm [6]. Cũng như, nghiên cứu của đại học Michigan đã phân tích sự phục hồi của tủy sống với liều EQD2 của Dmax và D0, 1cc ban đầu là 50 Gy thì chiếu xạ lại ngưỡng liều Dmax xạ lại so với Dmax ban đầu là 0% (phục hồi < 3 tháng), 10% (từ 3 - 6 tháng), 25% (từ 6 tháng - 1 năm), 50% (từ 1 - 3 năm và > 3 năm) [4].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện với 30 bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ tái phát tại vùng với thời

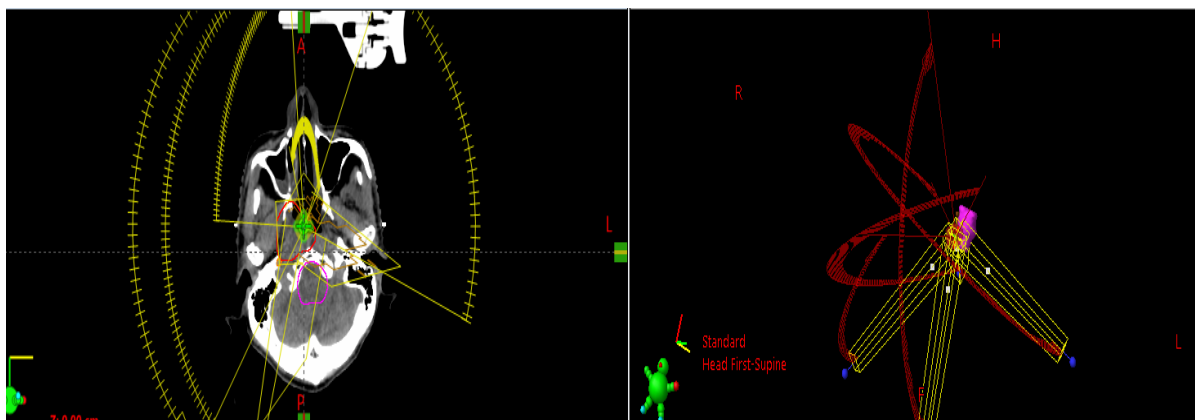
gian tái phát từ 12 tháng trở lên, kích thước bướu đại thể nhỏ hơn 3,5cm và không có xâm lấn vi thể. Các bệnh nhân được chỉ định xạ trị định vị toàn thân (SBRT) và được giải thích đầy đủ về kỹ thuật.

➤ Tính toán liều mô hình cho tủy sống và thân não:

Đối với những trường hợp bệnh nhân không có dữ liệu liều lượng cuộc điều trị đầu vì nhiều lý do khác nhau thì liều lượng được giả định cho thân não là Dmax = 54 Gy, tủy sống Dmax = 45 Gy (tương đương BED = 90). Liều tương đương 2Gy (EQD2) được tính toán dựa trên mô hình LQ với $\alpha/\beta = 3$ cho thân não và $\alpha/\beta = 2$ cho tủy sống [8]. Xây dựng liều mô hình cho thân não theo nghiên cứu Wang: EQD2 (đợt sau) = 79 - EQD2(đợt đầu) (Gy). Tủy sống: theo mô hình của Bleddyn Jones & John W. Hopewell theo công thức mô hình (1):

$$BED_2 = 100 - \frac{BED_1^{r+1}}{100^r} \quad (1)$$

Trong đó: BED_1 : Liều hiệu dụng sinh học tại đợt điều trị ban đầu, BED_2 : Liều hiệu dụng sinh học xạ lại, $r = 1,2 + \text{Exp}[0,6(t-1)]$: hàm phục hồi t từ 1 đến 3 năm (duy trì là t = 3 khi lớn hơn 3 năm).



Hình 1: VMAT được sử dụng trong lập kế hoạch SBRT

➤ **Lập kế hoạch điều trị:**

Sử dụng kỹ thuật SBRT trên phần mềm Eclipse 13.6 của hệ thống xạ trị TrueBeam. Đối với bướu, tổng liều chỉ định là 40Gy và được xạ với phân liều 8Gy. Đối với tủy sống và thân não được tính toán dựa trên kết quả liều mô hình của từng bệnh nhân. Xử lý và phân tích số liệu thống kê bằng phần mềm tin học SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Dựa trên kết quả liều tích lũy và khoảng thời gian giữa 2 đợt điều trị để đánh giá sự phù hợp về đáp ứng liều lượng của các cơ quan thân não và tủy sống, liều yêu cầu vào thể tích đích.

➤ **Thân não**

Dựa trên dữ liệu Phụ lục 1 cho thấy ngưỡng liều mô hình trung bình của thân não là 21,4 Gy, ngưỡng liều lập kế hoạch trung bình của thân não là 12,7 Gy; cả ngưỡng liều mô hình và ngưỡng liều lập kế hoạch trung bình thấp hơn so với ngưỡng liều tiêu chuẩn 23 Gy (liều khuyến cáo theo AAPM [7]), ngưỡng liều mô hình có 24 ca đạt yêu cầu và có 6 ca cao hơn ngưỡng liều tiêu chuẩn, $p = 0,016 < 0,05$. Ngưỡng liều lập kế hoạch cho thân não có 30 ca đạt yêu cầu, $p < 0,001$. Ngưỡng liều lập kế hoạch trung bình 12,7 Gy thì thấp hơn so với ngưỡng liều trung bình mô hình 21,4 Gy cho thân não. 30 ca đạt yêu cầu, $p < 0,001$. Phần trăm liều phục hồi EQD2 trung bình của thân não là 48,8% (khi thời gian giữa 2 đợt điều trị thấp nhất là 1 năm) thấp hơn so với nghiên cứu của Kelly với khả năng phục hồi của thân não là 50%, có 22 ca đạt yêu cầu và có 8 ca không đạt yêu cầu, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,598 > 0,05$.

➤ **Tủy sống**

Dựa trên dữ liệu Phụ lục 1 cho thấy

ngưỡng liều mô hình trung bình của tủy sống là 15,4 Gy, ngưỡng liều lập kế hoạch trung bình của tủy sống là 9,1 Gy; cả hai đều cho giá trị thấp hơn so với một số nghiên cứu như ngưỡng liều tiêu chuẩn 23 Gy (theo khuyến cáo của AAPM [7]) và ngưỡng liều $D_{\max} \leq 25$ Gy (theo nghiên cứu của Arjun Sahgal [8]) và thống kê ngưỡng liều lập kế hoạch thấp hơn so với ngưỡng liều mô hình trung bình cho thấy tất cả các ca đạt yêu cầu, $p < 0,001$. Phần trăm liều phục hồi EQD2 trung bình của tủy sống là 44,2% (thời gian giữa 2 đợt xạ thấp nhất là 1 năm) thấp hơn so với một số nghiên cứu như của Yeon Sil Kim và Kelly với khả năng phục hồi của tủy sống là 50%, có 21 ca đạt yêu cầu, chiếm tỷ lệ 70% và có 9 ca không đạt yêu cầu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,023 < 0,05$.

➤ **Thể tích đích**

Qua phân tích kết quả cho thấy liều chỉ định vào thể tích đích (bướu) đạt tiêu chuẩn theo yêu cầu như Phụ lục 2. Thể tích bướu đại thể trung bình là 9,1 cm³ thấp hơn so với khuyến cáo thể tích bướu đại thể cho xạ lại trong điều trị ung thư đầu cổ tái phát bằng kỹ thuật SBRT <25 cm³ với $p < 0,001$, có 27 ca đạt yêu cầu, chiếm tỷ lệ 90% và có 3 ca không đạt yêu cầu, việc có ca không đạt yêu cầu là do bác sĩ đánh giá vị trí bướu tái phát và tình trạng bệnh nhân phù hợp nên chỉ định xạ. Đồng thời, liều trung bình của 100% thể tích đích GTV là 42,6 Gy cao hơn so với liều yêu cầu 39,2 Gy (98% liều chỉ định), tất cả các ca đạt yêu cầu, $p < 0,001$. So sánh kết quả liều trung bình của 100% thể tích đích GTV bằng lập kế hoạch SBRT của nghiên cứu này là 42,6 Gy cao hơn so với 40,0 Gy. Do thể tích GTV trung bình của nghiên cứu nhỏ nên liều vào thể tích đích GTV đạt và cao hơn, có 29 ca đạt và có 1 ca không đạt,

giải thích là do trường hợp này cần đảm bảo điểm nóng nhỏ hơn 125% và nằm trong GTV với $p < 0,001$. Liều trung bình của 100% thể tích đích PTV là 39,5 Gy cao hơn so với liều yêu cầu 38 Gy (95% liều chỉ định) và liều trung bình của 95% thể tích đích PTV là 40,9 Gy cao hơn so với liều yêu cầu 40 Gy, tất cả đạt yêu cầu, $p < 0,001$. Cũng như, liều cao nhất mà 100% thể tích đích PTV nhận được là 40 Gy thể hiện sự kiểm soát tốt liều của kỹ thuật này vào khối bướu với điểm nóng nằm trong GTV và hạn chế liều cao vào mô lành.

IV. BÀN LUẬN

Qua kết quả trên thì sự phục hồi của tỷ lệ thuận với thời gian giữa 2 đợt xạ trị, ngưỡng liều chịu đựng của tủy tăng khi thời gian giữa 2 đợt xạ trị tăng. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu được công bố vào năm 2019 của Kelly và cộng sự ở đại học Michigan đã trình bày quy trình tư vấn Vật lý Y khoa đặt biệt cho bệnh nhân xạ lại, với ngưỡng liều D_{max} xạ lại so với ban đầu.

V. KẾT LUẬN

Thách thức của ung thư đầu cổ tái phát tại vùng hoặc khối u nguyên phát thứ 2 ở những vùng đã được chiếu xạ trước đó, đặt ra một vấn đề khó khăn cho các bác sĩ xạ trị, nhưng vẫn là một căn bệnh có khả năng chữa khỏi. Việc xây dựng các mô hình đánh giá liều cho cơ quan lành trong điều trị xạ lại là một nhu cầu thực tế cấp thiết, đảm bảo liều ngưỡng an toàn cho cơ quan lành và đưa ra phát đồ điều trị. Không những vậy, với sự rõ ràng trong đánh giá liều cơ quan lành cũng giúp Kỹ sư vật lý có thể tự tin hơn trong việc lập kế hoạch điều trị. Nhưng cần thận trọng đánh giá những biến chứng sau xạ đối với những trường hợp này, không những là tủy và thân não mà còn nhiều cơ quan khác cũng

có khả năng hoại tử sau khi điều trị xạ lại. Sự ít ỏi của dữ liệu về liều cho thân não trong tài liệu là mối quan tâm và cần được mở rộng. Đối với tủy, một quy trình khuyến nghị để đánh giá liều cho bệnh nhân trong điều trị xạ lại theo mô hình (1).

Đồng thời, việc sử dụng kỹ thuật SBRT cho xạ lại là rất thuận lợi cho việc giảm liều cơ quan lành và có thể cân nhắc nâng liều xạ trị để đảm bảo việc kiểm soát bướu tốt hơn mà liều cơ quan lành vẫn trong ngưỡng an toàn nhất có thể. Ngoài ra, việc sử dụng phân liều cao 8Gy với tổng liều 40Gy/5 phân liều bằng kỹ thuật SBRT so với phân liều thường quy 2Gy với tổng liều 60Gy/30 phân liều bằng kỹ thuật IMRT hay 3D-CRT giúp bệnh nhân giảm phần nặng nhọc trong điều trị và giảm chi phí đáng kể trong việc ăn, ở của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Johannes A. Langendijk** (2016). Re-irradiation in Head and Neck Cancer, Med Radiol Diagn Imaging, DOI 10.1007/174_2016_76.
2. **Charles Mayo, Ellen Yorke, Thomas E. Merchant** (2010). Radiation associated brainstem injury, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S36–S41.
3. **H.Z. Wang et.al** (2016). The Tolerance of Brainstem in Reirradiation with Intensity Modulated Radiation Therapy in Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 90, No. 2, Supplement, E340.
4. **Kelly C. Paradis et.al** (2019). The Special Medical Physics Consult Process for Reirradiation Patients, Advances in Radiation Oncology, 4: 559-565, DOI: 10.1016/j.adro.2019.05.007.

5. **John P. Kirkpatrick, Albert J. Van Der Kogel, Timothy E. Schultheiss** (2010). Radiation dose–volume effects in the spinal cord, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S42–S49.
6. **Bleddyn Jones & John W. Hopewell** (2014). Alternative models for estimating the radiotherapy retreatment dose for the spinal cord, *International Journal of Radiation Biology*, 90(9): 731–741.
7. **Stanley H. Benedict et.al.** (2010). Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101, *Medical Physics*, Vol. 37, No. 8, DOI: 10.1118/1.3438081.
8. **Arjun Sahgal et.al.** (2021). Spinal Cord Dose Tolerance to Stereotactic Body Radiation Therapy, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 110, No. 1, pp. 124e136, Doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.038.

Phụ lục 1. Thống kê ngưỡng liều thân não và tủy sống của 30 bệnh nhân

Bệnh nhân	Thời gian 2 đợt điều trị (năm)	Thân não (Gy)				Tủy sống (Gy)			
		Đợt đầu	Mô hình		Đợt xạ lại	Đợt đầu	Mô hình		Đợt xạ lại
		EQD ₂	EQD ₂	EQD _{model}	EQD _{TPS}	EQD ₂	EQD ₂	EQD _{model}	EQD _{TPS}
1	3,0	54	25	20,9	7,4	45	22,0	16,6	1,4
2	3,0	57	22	19,3	0,1	45	22,0	16,6	10,1
3	1,0	54	25	20,9	0,2	45	14,3	12,6	10,6
4	1,0	50	29	22,9	14,8	45	14,3	12,6	10,6
5	1,0	42	37	26,7	11,3	40	25,5	18,1	9,7
6	1,0	54	25	20,9	1,8	45	14,3	12,6	0,2
7	1,0	44	35	25,8	3,2	43	19,1	15,2	10,0
8	3,0	54	25	20,9	15,8	45	22,0	16,6	11,1
9	3,0	54	25	20,9	16,5	45	22,0	16,6	10,5
10	3,0	63	16	15,7	12,5	45	22,0	16,6	3,7
11	2,0	64	15	15,0	13,2	46	14,2	12,6	10,5
12	2,0	57	22	19,3	13,5	46	14,2	12,6	10,9
13	1,0	48	31	23,9	17,2	37	30,9	20,4	16,3
14	1,5	60	19	17,5	13,5	47	9,9	9,9	9,5
15	1,5	54	25	20,9	7,7	45	15,6	13,4	8,6
16	1,0	56	23	19,8	10,3	45	14,3	12,6	0,2
17	1,5	32	47	30,8	14,4	42	23,1	17,1	3,5
18	1,0	63	16	15,7	13,5	47	9,0	9,3	9,2
19	1,0	54	25	20,9	17,6	45	14,3	12,6	10,8
20	1,0	52	27	21,9	16,8	44	16,8	14	13,8
21	3,0	55	24	20,4	15,8	42	30,9	20,4	15,2
22	3,0	54	25	20,9	17,7	45	22,0	16,6	11,3
23	1,0	45	34	25,3	16,4	40	25,5	18,1	3,4
24	2,0	54	25	20,9	17,3	45	17,3	14,2	12,2
25	3,0	54	25	20,9	18,1	44	25,3	18,0	7,3

26	1,5	39	40	27,9	3,5	39	29,3	19,7	12,0
27	1,0	54	25	20,9	14,3	45	14,3	12,6	12,0
28	2,0	51	28	22,4	17,4	42	25,2	18,0	6,7
29	2,0	54	25	20,9	18,4	42	25,2	18,0	11,2
30	3,0	54	25	20,9	20,2	45	22,0	16,6	8,9

Phụ lục 2. Thống kê liều thể tích đích của 30 bệnh nhân

STT	D _{100%} (GTV) (Gy)	D _{100%} (PTV) (Gy)	D _{95%} (PTV) (Gy)	V _{GTV} (cm ³)
1	43,5	40,0	41,0	0,2
2	43,3	40,0	40,7	1,5
3	41,2	39,8	41,5	6,8
4	43,0	40,0	41,2	4,5
5	43,8	40,0	41,2	5,2
6	42,0	38,0	40,0	31,7
7	39,5	38,7	40,1	18,5
8	44,0	40,0	41,0	6,3
9	42,5	40,0	41,3	14,4
10	42,8	39,6	41,7	7,3
11	42,2	38,3	40,0	4,4
12	43,0	40,0	41,2	7,2
13	42,0	38,7	40,2	9,6
14	42,5	39,2	41,0	8,2
15	44,0	39,8	40,8	1,3
16	43,3	40,0	41,0	2,7
17	42,8	40,0	41,0	1,4
18	40,3	39,5	40,1	8,3
19	42,6	40,0	41,0	12,1
20	44,5	40,0	41,0	6,1
21	42,0	40,0	41,0	8,4
22	42,5	38,0	40,0	9,3
23	42,5	39,8	40,7	0,9
24	41,8	40,0	40,8	8,7
25	40,5	38,5	40,0	31,2
26	43,5	40,0	42,3	5,0
27	46,0	39,8	42,5	10,9
28	42,0	38,0	40,5	32,2
29	42,7	39,5	41,2	6,5
30	42,5	39,5	40,6	3,3

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SINH THIẾT TUYẾN TIỀN LIỆT DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM TẠI BỆNH VIỆN HOÀN MỸ CỬU LONG NĂM 2016-2022

Nguyễn Đức Duy¹, Phạm Thành Khoái¹,
Trần Hữu Thiện¹, Trần Chí Thiện¹

TÓM TẮT

Đối tượng: Sinh thiết tuyến tiền liệt (TTL) dưới hướng dẫn của siêu âm qua ngã trực tràng được dùng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhằm xác định tỉ lệ phát hiện bệnh, các biến chứng sau sinh thiết tại bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long.

Phương pháp: Mô tả loạt ca từ tổng kết số liệu của những bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt từ 12/2016 đến 08/2022 tại bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long. Kết quả giải phẫu bệnh, biến chứng được ghi nhận để đánh giá.

Kết quả: Tổng số bệnh nhân được sinh thiết và theo dõi là 129 trường hợp. Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 73,33 tuổi. Tỉ lệ biến chứng gặp nhiều nhất là tiểu máu đại thể chiếm tỉ lệ 10,1% (13 trường hợp (TH)). Về tỉ lệ phát hiện ung thư là 31% (40 TH).

Kết luận: Qua nghiên cứu cho thấy tỉ lệ chẩn đoán ung thư là 31%. Các biến chứng sau sinh thiết là không đáng kể và thủ thuật an toàn cho bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm.

SUMMARY

OUTCOMES AND COMPLICATIONS AFTER TRANSRECTAL ULTRASOUND-GUIDED PROSTATE

¹Bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Duy

SĐT: 0972790793

Email: duy.nguyen@hoanmy.com

Ngày nhận bài: 7/29/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/10/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

BIOPSY IN 2016-2022 AT HOAN MY CUU LONG HOSPITAL

Objectives: The transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy protocols have been an optimizing strategy for diagnosis of prostate cancer. In this study, we aim to examine the cancer detection rate and the complications following prostate biopsy at Hoan My Cuu Long hospital.

Methods: We retrospectively reviewed medical data of patients who underwent TRUS-guided prostate biopsy in 12/2016 to 08/2022 at our institution. The pathological outcomes, major complications were recorded and assessed clinically.

Results: In this study, 129 patients who underwent TRUS-guided prostate biopsy were enrolled. The mean age was 73.33 years. The complications were infrequent, hematospermia in 13 patients (10.1%). Overall, 40 patients (31%) were diagnosed with prostate cancer.

Conclusions: Our study demonstrated the cancer detection rate, and type of complications following TRUS-guided prostate biopsy.

Keywords: prostate cancer, transrectal ultrasound-guided prostate biopsy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là bệnh lý thường gặp ở nam giới trên 50 tuổi. Ở Hoa Kỳ mỗi năm có khoảng 186.320 trường hợp mới được chẩn đoán, trong đó khoảng 40% bệnh nhân dưới 65 tuổi [3]. Việc sử dụng PSA và sinh thiết qua ngã trực tràng làm gia tăng tần suất phát hiện ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn sớm [6]. PSA được sử dụng rộng rãi như là chất chỉ điểm cho bệnh lý của

tuyến tiền liệt (TTL) như phì đại TTL và UTTTL. Ngoài ra, khám tuyến tiền liệt bằng ngón tay qua ngã trực tràng (DRE) để phát hiện nhân cứng ở TTL cũng giúp thêm cho việc tầm soát [3]. Tại bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long vào tháng 12 năm 2016 chúng tôi đã triển khai kỹ thuật sinh thiết TTL cho những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh UTTTL thông qua việc thăm khám và xét nghiệm PSA. Do đó, chúng tôi tổng hợp kết quả nhằm đánh giá tỉ lệ phát hiện bệnh, các biến chứng sau khi sinh thiết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả loạt ca, những bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long. Khi nghi ngờ UTTTL qua thăm khám và/hoặc PSA tăng ($>4\text{ng/mL}$) và/hoặc có bất thường qua kết quả siêu âm, được chỉ định sinh thiết TTL trong thời gian 12/2016 đến 08/2022.

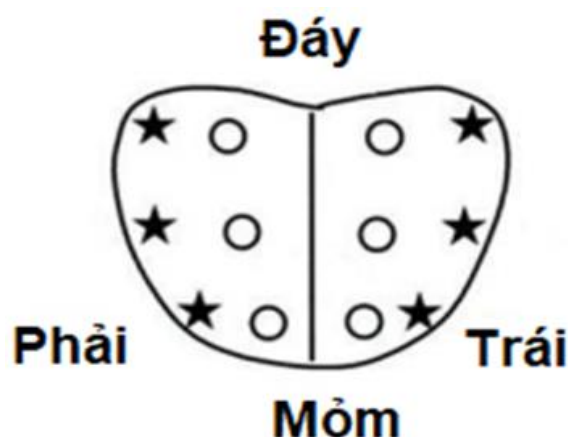
Bệnh nhân được thăm hỏi bệnh sử, thăm khám TTL qua trực tràng bằng ngón tay. Nếu

có sang thương lớp vỏ bọc hoặc nhân cứng nghi ngờ UTTTL hoặc nồng độ PSA cao hơn mức bình thường sẽ được chỉ định sinh thiết TTL.

Bệnh nhân được chuẩn bị ruột trước khi sinh thiết bằng Fleet Enema bơm vào trực tràng. Kháng sinh Fluoroquinolone uống hoặc Cephalosporin trước. Chúng tôi sử dụng máy siêu âm với đầu dò qua ngã trực tràng tần số 10MHz với 2 mặt cắt dọc và ngang. Dụng cụ sinh thiết TTL Biopsy Gun với kim Tru-cut 16G hoặc 18G.

Bệnh nhân được mê tĩnh mạch kèm gây tê tại chỗ bằng Lidocin 10% và nằm tư thế sản khoa, sát trùng tầng sinh môn với Betadine, trải khăn lố vô trùng bọc lộ vùng tầng sinh môn và hậu môn. Gây tê tại chỗ bằng Lidocain 2% tiêm vào vùng tầng sinh môn và bờ ngoài hai bên tuyến tiền liệt [4].

Khảo sát TTL để tìm các sang thương nghi ngờ UTTTL và sinh thiết ngay sang thương, sinh thiết 6 hoặc 12 mẫu theo mô hình như sau:



Hình 1. Sơ đồ sinh thiết TTL

Các mẫu bệnh phẩm được ngâm trong dung dịch Formol 10% và gửi về Khoa Giải Phẫu Bệnh để được xử lý và đọc kết quả.

Bệnh nhân được bác sĩ hoặc kỹ thuật viên gây mê theo dõi 4-6 giờ sau sinh thiết và điều trị các biến chứng nếu có xảy ra.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 129 bệnh nhân được chỉ định sinh thiết TTL trong khoảng thời gian từ 12/2016 đến 08/2022.

Độ tuổi sinh thiết

Tuổi trung bình của bệnh nhân sinh thiết TTL là 73.33 tuổi (nhỏ tuổi nhất là 52 tuổi và lớn tuổi nhất là 94 tuổi). Trong đó, độ tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 70-79 tuổi với tỉ lệ 38,8%, không có bệnh nhân nào <50 tuổi.

Bảng 1. Phân bố nhóm tuổi của bệnh nhân

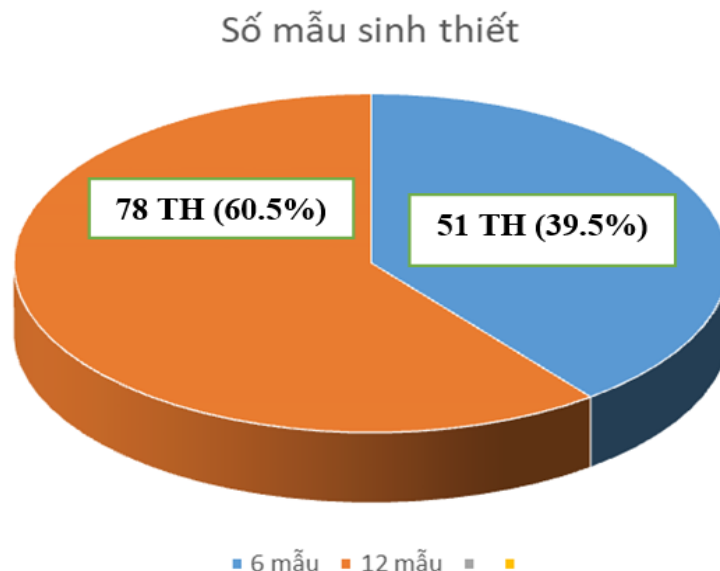
Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
>50 tuổi	0	0
50-59 tuổi	13	10,1
60-69 tuổi	31	24,0
70-79 tuổi	50	38,8
≥ 80 tuổi	35	27,1

Do số bệnh nhân lớn tuổi chiếm phần lớn trong nghiên cứu cũng là một khó khăn trong quá trình sinh thiết do bệnh nhân có nhiều bệnh nền kèm theo như: bệnh lý nội khoa, khả năng hợp tác kém (Bảng 1).

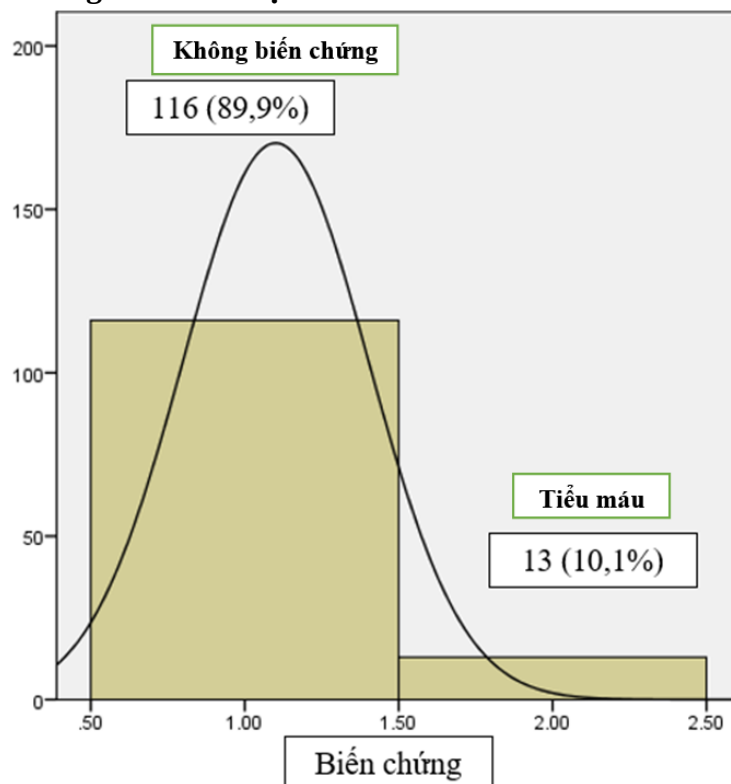
Trị số PSA (ng/mL)**Bảng 2. Trị số PSA (ng/mL)**

Trị số PSA (ng/mL)	< 4	4-10	>10
Số bệnh nhân	0	29 (22,5%)	100 (77,5%)

Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân có nồng độ PSA >10ng/mL chiếm tỉ lệ nhiều nhất 77.5%, tiếp theo là nhóm có PSA từ 4-10 ng/mL. Không có bệnh nhân nào PSA <4ng/mL.

Số mẫu sinh thiết**Biểu đồ 1. Số mẫu được lấy khi sinh thiết TTL**

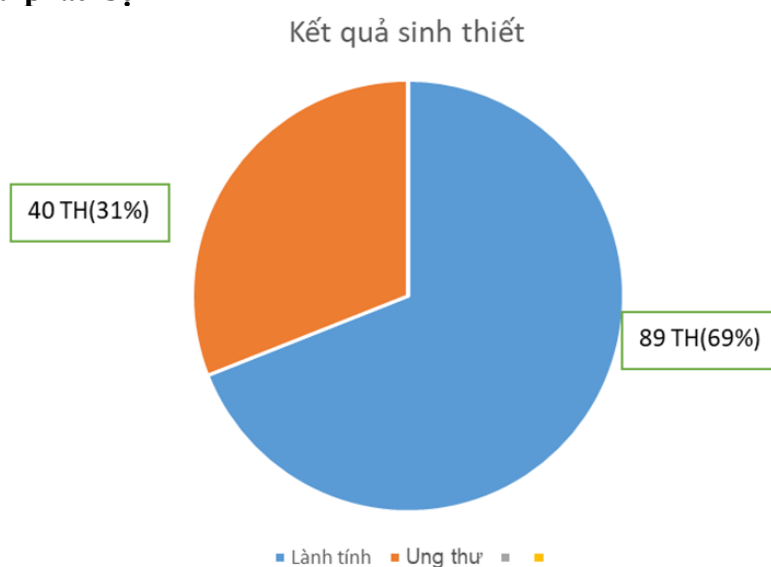
Tai biến, biến chứng của thủ thuật



Biểu đồ 2. Tỷ lệ tai biến, biến chứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tai biến biến chứng gặp nhiều nhất là tiểu máu đại thể chiếm tỷ lệ 10,1% (13 TH). Số còn lại không có biến chứng.

Kết quả Giải phẫu bệnh



Biểu đồ 3. Kết quả Giải phẫu bệnh

Kết quả nghiên cứu, tỷ lệ phát hiện ung thư là 31% (40 TH)

Liên quan giữa PSA và kết quả sinh thiết:**Bảng 3. Mối liên quan giữa PSA và kết quả sinh thiết**

PSA	Ung thư	Lành tính
4-10ng/mL	2 TH	27 TH
>10ng/mL	38 TH	62 TH

Số BN ung thư trong nhóm PSA 4-10ng/mL là 2 TH (1,6%) và có 38 TH (29,5%) ung thư tuyến tiền liệt ở nhóm có nồng độ PSA >10ng/mL.

Liên quan giữa số mẫu sinh thiết và kết quả sinh thiết:**Bảng 4. Mối liên quan giữa số mẫu sinh thiết và kết quả sinh thiết**

Số mẫu sinh thiết	Ung thư	Lành tính
6 mẫu	18 TH	33 TH
12 mẫu	22 TH	56 TH

Nhóm sinh thiết 6 mẫu tỉ lệ KTTL là 14% với 18 TH và ở nhóm sinh thiết 12 mẫu tỉ lệ ung thư là 17,1% với 22 TH.

IV. BÀN LUẬN

Sinh thiết tuyến tiền liệt qua hướng dẫn siêu âm là xét nghiệm cho chẩn đoán sớm ung thư TTL. Kể từ khi sinh thiết TTL 6 mẫu được giới thiệu bởi Hodge và cs [7], ngày nay đã tiến tới sinh thiết 12 mẫu, sinh thiết TTL dưới hướng dẫn của MRI [5].

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 73.33 ± 9.62 tuổi. Trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 52 tuổi và lớn tuổi nhất là 94 tuổi.

Trong nghiên cứu được báo cáo 2012 của Bs Vũ Văn Ty [2] và cộng sự cho kết quả về độ tuổi trung của nghiên cứu là 70,18 tuổi (từ 44 đến 97 tuổi). Độ tuổi này nhỏ hơn trong nghiên cứu của chúng tôi và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao 73,33 tuổi là một thách thức đối với phẫu thuật viên do ở lứa tuổi này, bệnh nhân thường đi kèm nhiều bệnh nền khác. Do đó đòi hỏi phải có sự phối hợp điều trị của nhiều chuyên khoa khác, nhất là chuyên khoa Gây mê hồi sức và kéo theo thời gian điều trị kéo dài. Như trong nghiên

cứu của chúng tôi có bệnh nhân phải nằm viện lâu nhất 19 ngày.

Biến chứng chảy máu sau sinh thiết

Sinh thiết TTL qua ngã trực tràng có thể gặp các biến chứng như sau: Chảy máu, nhiễm khuẩn với các mức độ khác nhau [8]

Tuy nhiên, biến chứng chủ yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là tiểu máu với tỉ lệ 10,1% với 13 TH, số còn lại là không có biến chứng chiếm tỉ lệ 89,9% tương ứng 116 TH.

Theo y văn, nhằm hạn chế tỉ lệ tai biến, biến chứng cần phải khảo sát các xét nghiệm đông máu, tiền căn dùng thuốc kháng đông và thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trước sinh thiết. Biến chứng tiểu máu đại thể đến vi thể có thể đáp ứng với điều trị nội khoa và theo dõi. Chảy máu trực tràng hoặc đi tiêu ra máu thường xảy ra ở bệnh nhân được sinh thiết qua ngã trực tràng.

Theo tác giả Rifkin và cs báo cáo trên 20.000 bệnh nhân được sinh thiết thấy: tỉ lệ tiểu máu là 35% thường là tiểu máu vi thể. Khoảng 20-25% bệnh nhân tiểu máu đại thể ngay sau sinh thiết và chỉ 2/20.000 bệnh nhân tiểu máu nhiều gây bí tiểu cần đặt thông. Những trường hợp tiểu máu sau sinh thiết của chúng tôi đều đáp ứng với điều trị nội khoa sau 1 đến 2 ngày và không có TH nào cần phải truyền máu.

Nhiễm khuẩn sau sinh thiết

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào ghi nhận nhiễm khuẩn sau sinh thiết. Biểu hiện của nhiễm khuẩn bao gồm: sốt, lạnh run hoặc ớn lạnh tùy mức độ nhiễm trùng. Theo nghiên cứu của Đỗ Anh Toàn và cs [1] ghi nhận có 11 trường hợp bệnh nhân có nhiễm khuẩn sau sinh thiết với 9 bệnh nhân có sốt và 2 bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả BN đều được sử dụng kháng sinh dự phòng hoặc kháng sinh điều trị trước khi tiến hành thủ thuật, nên đó có thể là nguyên nhân không có TH nào nhiễm khuẩn nặng sau khi tiến hành thủ thuật.

Kết quả giải phẫu bệnh

Kết quả sinh thiết trong đề tài chúng tôi cho thấy tỉ lệ ung thư tuyến tiền liệt là 31% (40 TH), bướu lành tính tuyến tiền liệt là 69% (89 TH). Kết quả phát hiện KTTT trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác [7][8][1] có tỉ lệ phát hiện bệnh từ 20-40%.

Khi tiến hành kiểm định mối liên hệ giữa nồng độ PSA và kết quả giải phẫu bệnh chúng tôi nhận thấy: số BN ung thư trong nhóm PSA 4-10ng/mL là 2 TH (1,6%) và có 38 BN (29,5%) ung thư tuyến tiền liệt ở nhóm có nồng độ PSA >10ng/mL. Mối liên quan giữa hai yếu tố trên có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Ở nhóm sinh thiết 6 mẫu, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ KTTT là 14% với 18 TH và ở nhóm sinh thiết 12 mẫu tỉ lệ ung thư là 17,1% với 22 TH. Khi tiến hành kiểm định chúng tôi nhận thấy khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$.

V. KẾT LUẬN

Kết quả sinh thiết trong đề tài chúng tôi có tỉ lệ ung thư TTL là 31% (40 TH), Bướu lành tính TTL là 69% (89 TH). Số BN ung thư trong nhóm PSA 4-10ng/mL là 2 TH (1,6%) và có 38 BN (29,5%) ung thư TTL ở

nhóm có nồng độ PSA >10ng/mL. Ở nhóm sinh thiết 6 mẫu, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ KTTT là 14% với 18 TH và ở nhóm sinh thiết 12 mẫu tỉ lệ ung thư là 17,1% với 22 TH. Biến chứng chủ yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là tiểu máu với tỉ lệ 10,1% với 13 TH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Anh Toàn, Nguyễn Ngọc Thái và CS** (2019). Đánh giá kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng năm 2018 tại Bệnh viện Bình Dân, Y học Tp. Hồ Chí Minh, số 3, tr. 270-279.
2. **Vũ Văn Ty, Trà Anh Duy và cs** (2012). So sánh kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu với 12 mẫu qua ngã trực tràng dưới hướng dẫn siêu âm, Y học Tp. Hồ Chí Minh, số 3 (16), tr. 229-304.
3. **Carter HB, Partin AW** (2016), Diagnosis and staging of prostate cancer, Campbell's urology, 11th, pp 2461-2468.
4. **Matlaga BR, Eskew LA, Mc Cullough DL** (2002). Prostate biopsy: Indications and technique, Jurology, pp. 12-19.
5. **M. Minhaj Siddiqui, Soroush Rais-Bahrani and et all** (2015). Comparison of UR/ultrasound Fusion-Guided Biopsy with Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate cancer, JAMA, 313(4), pp. 390-397.
6. **Norberg M, Egevad L, Hølemberg L, and et all** (1997). The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsy of the prostate underestimates the presence of cancer, Urology, pp. 562-566.
7. **Hodge KK and McNeal** (1989). Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate, Journal of Urology, pp.71-75.
8. **Jennifer LY, Micheal AL, Richard JS** (2009). Sepsis due to Fluoroquinolone-resistant Escherichia Coli after transrectal Ultrasound-guided Prostate Needle Biopsy, Jurology, 74, pp. 332-339.

HUYẾT HỌC

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỦY BẰNG PHÁC ĐỒ A7D3 TẠI BỆNH VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU CẦN THƠ

Phạm Văn Nghĩa¹, Nguyễn Xuân Việt¹, Trần Ngọc Châu¹,
Đỗ Phương Tuấn¹, Ngô Minh Đức Trí¹, Trương Thị Thùy Dung¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy chiếm tỷ lệ 80% tổng số trường hợp bệnh bạch cầu cấp ở người lớn [1]. Phác đồ A7D3 đã tạo ra những kết quả rất khả quan và trở thành phác đồ điều trị chuẩn cho bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Sau một thời gian triển khai hóa trị tại bệnh viện Huyết học – Truyền máu Cần Thơ, chúng tôi tiến hành đánh giá kết quả để góp phần cải tiến điều trị trong thời gian tới.

Đối tượng, phương pháp: Mô tả cắt ngang 123 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy được hóa trị phác đồ A7D3 tại bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ từ 2014-2020.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị tấn công 75,6%. Thời gian sống toàn bộ trung bình là 17,4 tháng. Tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 61,8% và 29,4%. Thời gian sống không bệnh trung bình là 14,8 tháng. Tỷ lệ sống không bệnh tại thời điểm 1 năm là 52,3% và tại thời điểm 2 năm là 24,5%.

Kết luận: Phác đồ A7D3 có tỉ lệ đáp ứng sau điều trị tấn công khá cao trên các bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy.

Từ khóa: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, phác đồ A7D3.

SUMMARY

OUTCOME OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH A7D3 PROTOCOL AT CAN THO HEMATOLOGY-BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL

Background: Acute myeloid leukemia accounts for 80% of all acute leukemia cases in adults. The A7D3 protocol has a lot of positive results and become the standard treatment in patients with acute myeloid leukemia. After initial chemotherapy treatment, we review to improve our treatment in the future.

Method: A description of 123 acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy with A7D3 protocol at Can Tho Hospital of Hematology and Blood Transfusion from 2014 to 2020.

Result: The response rate was 75,6%. The mean overall survival was 17,4 months. OS rates at 1 year and 2 years were 61,8% and 29,4%, respectively. The median disease-free survival was 14,8 months. The disease-free survival rate at 1 year was 52,3% and at 2 years was 24,5%.

¹ Bệnh viện Huyết học - Truyền máu cần thơ

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Nghĩa

SĐT: 0946121424

Email: drnghiact@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

Conclusion: Overall, almost acute myeloid leukemia patients respond to A7D3 protocol.

Keywords: acute myeloid leukemia, protocol A7D3.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy là một bệnh lý ác tính của các tế bào đầu dòng tạo máu dòng tủy, đặc trưng bởi sự tăng sinh rất mạnh nhưng không biệt hóa hoặc biệt hóa bất thường của các tế bào non ác tính dẫn đến sự tích tụ trong tủy xương gây ức chế tạo máu bình thường và xâm lấn các cơ quan ngoài tủy. Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy chiếm tỷ lệ 80% tổng số trường hợp bệnh bạch cầu cấp ở người lớn và chỉ khoảng 15-20% ở trẻ em[1]. Việc sử dụng hóa trị liệu đã mở ra một thời kỳ mới cho lịch sử điều trị bạch cầu cấp dòng tủy. Từ những năm 1980, phác đồ A7D3 ra đời, đã tạo ra những kết quả rất khả quan và trở thành phác đồ điều trị chuẩn của điều trị tấn công ở bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp dòng tủy cho đến tận ngày nay[2].

Tại bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ, hóa trị liệu các bệnh lý ác tính huyết học đã bắt đầu từ năm 2014. Trong đó, phác đồ A7D3 đã được áp dụng và ngày càng chứng tỏ đây là phác đồ hóa trị liệu đầu tay đối với bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Và để có cơ sở bước đầu đánh giá hiệu quả của

phác đồ A7D3, chúng tôi thực hiện đề tài: “Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy bằng phác đồ A7D3 tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ” với những mục tiêu cụ thể như sau:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy.

2. Xác định Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị tấn công của bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy sau điều trị tấn công với phác đồ A7D3.

3. Xác định thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống không bệnh (DFS) 1 năm, 2 năm sau điều trị phác đồ A7D3.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bạch cầu cấp dòng tủy và hóa trị phác đồ A7D3 tại bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ từ tháng 1/2014 đến tháng 9/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu

Hồ sơ bệnh án của 123 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ: ghi nhận thông tin hành chánh, lâm sàng, cận lâm sàng, diễn tiến và kết cục điều trị. Mỗi bệnh nhân có một hồ sơ theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo một số đặc điểm chung

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	<16	12	9,8
	16 – 39	63	51,2
	40 – 59	48	39,0
Giới	Nữ	78	63,4
	Nam	45	36,6

Khởi phát	Nguyên phát	87	70,7
	Thứ phát	3	2,5
	Không xác định	33	26,8

Nhận xét: Cao nhất là nhóm từ 16-39 tuổi với tỷ lệ 51,2%, thấp nhất là nhóm dưới 16 tuổi chiếm tỷ lệ 9,8%; giới tính nữ cao hơn nam với tỷ lệ lần lượt là 63,4% và 36,6%; nhóm khởi phát nguyên phát cao hơn thứ phát chiếm tỷ lệ lần lượt là 70,7% và 2,5%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng	Lý do vào viện		Triệu chứng lâm sàng	
	Tần số (n)	Tỷ lệ %	Tần số (n)	Tỷ lệ %
Thiếu máu	18	14,6	123	100
Xuất huyết	66	53,6	66	53,6
Nhiễm trùng	33	26,8	84	92,68
Xâm lấn	6	4,9	12	9,75

Nhận xét: Lý do nhập viện thường gặp nhất là xuất huyết với tỷ lệ 53,6%, thấp nhất là xâm lấn với tỷ lệ 4,9%. Triệu chứng thường gặp nhất là thiếu máu với tỷ lệ 100%, thấp nhất là xâm lấn với tỷ lệ 9,75%.

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm cận lâm sàng

		Tần số (n)	Tỷ lệ %
Số lượng bạch cầu	$\geq 50\text{G/L}$	57	46,3
	$< 50\text{G/L}$	45	36,6
	Không xác định	21	17,1
Số lượng tiểu cầu	$> 100\text{G/L}$	6	4,9
	$< 100\text{G/L}$	117	95,1

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán trên 50G/L chiếm tỷ lệ 46,3%, nhóm có số lượng bạch cầu dưới 50G/L (36,6%); 95,1% bệnh nhân có giảm tiểu cầu $< 100\text{G/L}$.

3.3. Đặc điểm về điều trị

Bảng 4. Phân bố bệnh nhân theo đặc điểm về điều trị

Số đợt tăng cường	Tần số (n)	Tỷ lệ %
1 đợt	12	9,8
2 đợt	15	12,2
3 đợt	54	43,9
Không xác định	3	2,4
Không điều trị tăng cường	39	31,7
Tổng	123	100

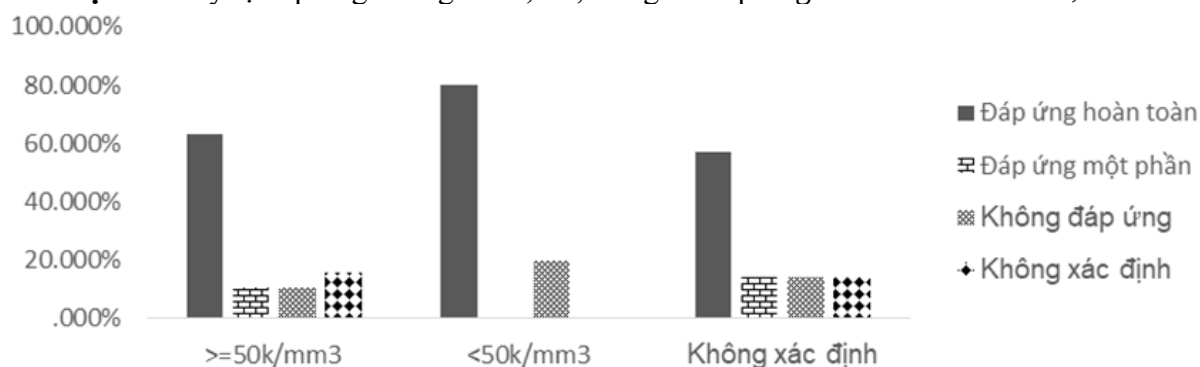
Nhận xét: Nhóm bệnh nhân được điều trị 3 đợt tăng cường là nhiều nhất chiếm tỷ lệ 43,9%, nhóm điều trị 2 đợt tăng cường là 12,2% và có 31,7% không điều trị tăng cường.

3.4. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị A7D3 tấn công

Bảng 5. Phân bố bệnh nhân theo tỷ lệ đáp ứng

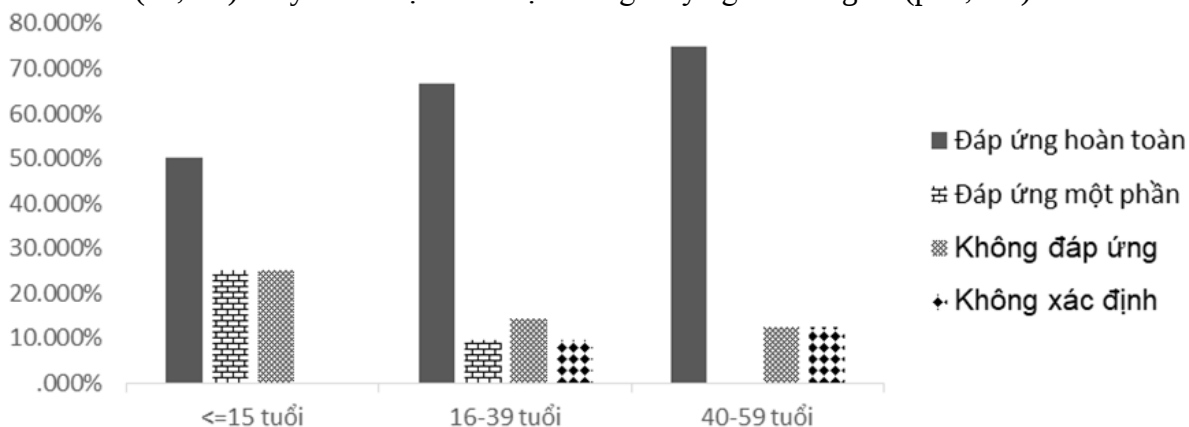
Nhóm	Tần số (n)	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	84	68,3
Đáp ứng một phần	9	7,3
Không đáp ứng	18	14,6
Không xác định	12	9,8
Tổng	123	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng chung là 75,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 68,3%



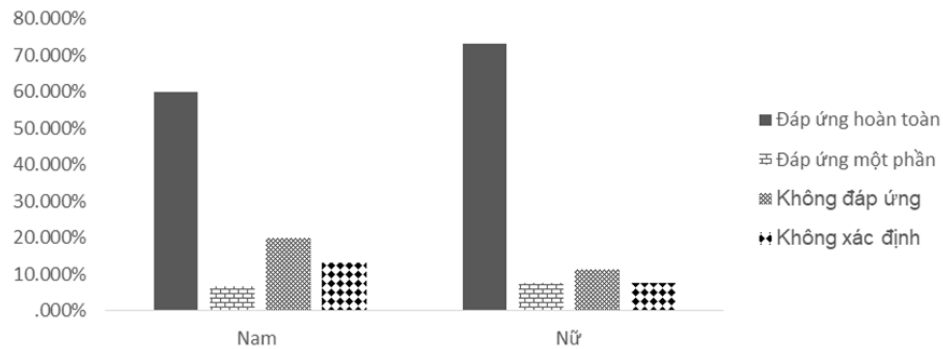
Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng theo số lượng bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân có số lượng bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán dưới 50G/L là 80%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân có số lượng bạch cầu trên 50G/L(63,2%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,523$).



Biểu đồ 2 : Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân theo nhóm tuổi

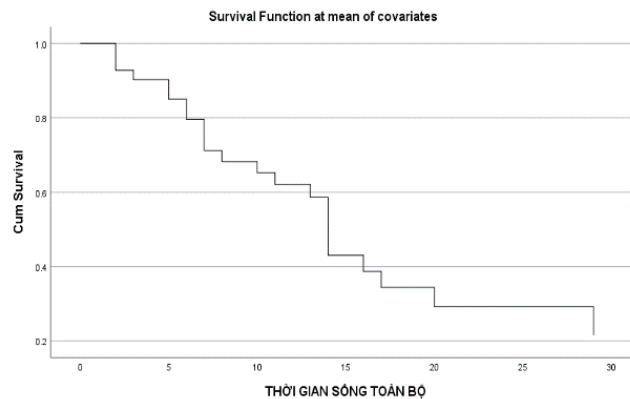
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tấn công cao nhất ở nhóm bệnh nhân 40-59 tuổi (75,0%) và thấp nhất là nhóm bệnh nhân từ 15 tuổi trở xuống (50%). Khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,651$).



Biểu đồ 3. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân theo giới tính

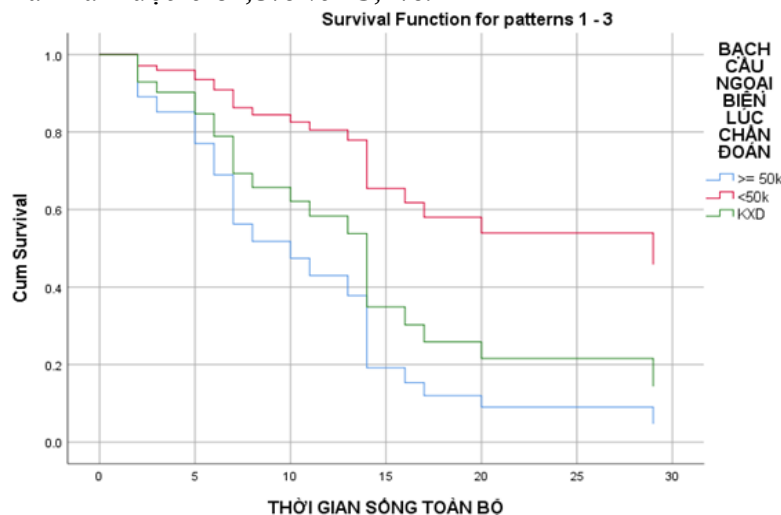
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tấn công ở nhóm bệnh nhân nữ cao hơn nhóm bệnh nhân nam với tỷ lệ lần lượt là 73,1% và 60%. Tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,795$).

3.5. Thời gian sống toàn bộ của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 4. Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân

Nhận xét: Thời gian sống toàn bộ trung bình là 17,4 tháng. Tỷ lệ sống toàn bộ tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 61,8% và 29,4%.

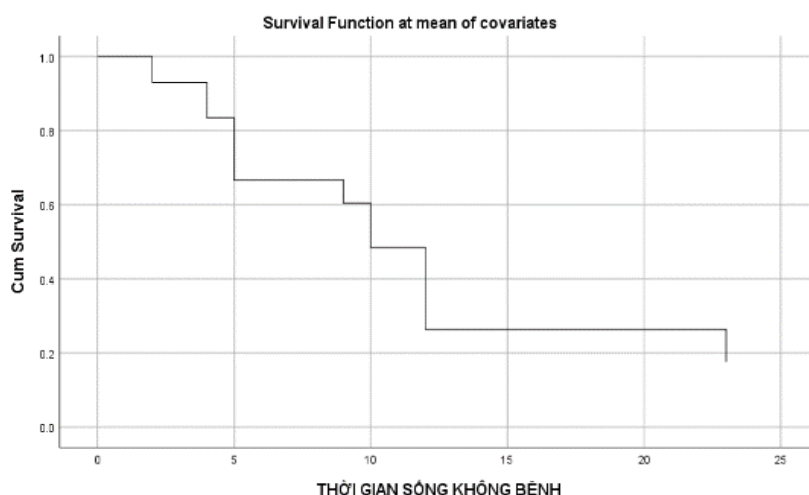


Biểu đồ 5. Thời gian sống toàn bộ theo số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán

Nhận xét: Tại thời điểm 1 năm, nhóm có số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán dưới 50G/L có tỷ lệ OS là khoảng 80% và nhóm có số lượng bạch cầu trên 50G/L là 43%. Tại thời điểm 2 năm, tỷ lệ OS của nhóm có số lượng

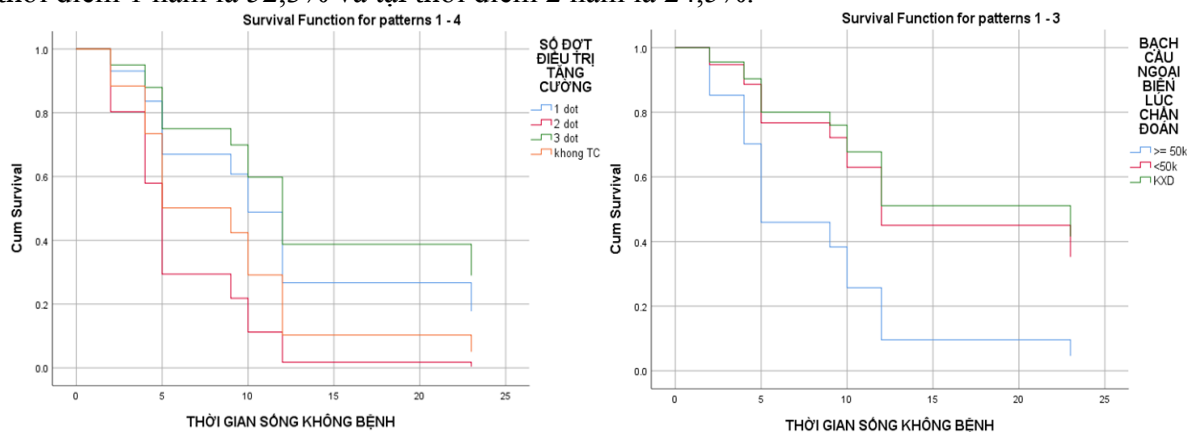
bạch cầu dưới 50G/L là 55%, trong khi nhóm có số lượng bạch cầu trên 50G/L là khoảng 10%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,017$.

3.6. Thời gian sống không bệnh



Biểu đồ 6. Thời gian sống không bệnh

Nhận xét: Thời gian sống không bệnh trung bình là 14,8 tháng, tỷ lệ sống không bệnh tại thời điểm 1 năm là 52,3% và tại thời điểm 2 năm là 24,5%.



Biểu đồ 5. Thời gian sống không bệnh theo số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán và số đợt điều trị tăng cường

Nhận xét: Thời gian sống không bệnh có sự khác biệt giữa các nhóm theo số lượng bạch cầu và theo số đợt điều trị tăng cường. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Qua đánh giá trên 123 bệnh nhân bạch

cầu cấp tủy được điều trị tấn công bằng phác đồ A7D3, nhóm từ 16-39 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với tỉ lệ 51,2% và thấp nhất là nhóm trẻ em (dưới 16 tuổi) với tỷ lệ 9,8%. Kết quả này thể hiện khả năng tiếp cận và tỷ lệ chấp nhận hóa trị cao hơn ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi, trong khi nhóm bệnh nhân lớn tuổi có thể trạng kém hơn thường chỉ đồng ý hóa trị phác đồ giảm nhẹ hoặc điều trị triệu chứng. Về giới tính, chúng tôi nhận thấy giới tính nữ chiếm tỷ lệ cao hơn (63,4%) so với nam (36,6%). Kết quả này có sự khác biệt khá lớn so với y văn và các nghiên cứu khác là tỷ lệ nam nữ tương đồng, có thể vì cỡ mẫu nhỏ nên có thể chưa phản ánh đúng tỷ lệ. Nhóm bệnh nhân nguyên phát chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn thứ phát, 70,7% so với 2,5%. Tuy nhiên, tỉ lệ này vẫn thấp hơn các nghiên cứu khác, như của Je-Hwan Lee với 95,6%, vì vẫn còn đến 26,8% bệnh nhân được chẩn đoán tại cơ sở y tế khác và được xếp vào nhóm không xác định nên tỉ lệ nguyên phát thấp hơn đáng kể [7].

Về đặc điểm lâm sàng, tần suất xuất hiện cao nhất là thiếu máu (100%), tiếp theo là nhiễm trùng (92,68%) và xuất huyết (53,6%). Kết quả này là phù hợp với y văn cũng như đặc điểm sinh bệnh học của bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Hội chứng thiếu máu tủy xuất hiện với tỉ lệ tuyệt đối (100%), nhưng thường ít được quan tâm cho đến khi diễn tiến nặng, dẫn đến chỉ có 14,6% nhập viện vì thiếu máu. Trong khi đó, lý do thường khiến bệnh nhân tìm đến một cơ sở y tế lại là hội chứng xuất huyết (53,6%) và nhiễm trùng (26,8%) [1],[2].

Về đặc điểm cận lâm sàng, chúng tôi ghi nhận nhóm bệnh số lượng bạch cầu máu

ngoại biên lúc chẩn đoán trên 50G/L cao hơn nhóm còn lại với tỷ lệ lần lượt là 46,3% và 36,6%. Kết quả này có sự khác biệt lớn so với một vài nghiên cứu khác của Oliveira là 21% và 70%. Nguyên nhân khác biệt có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, đồng thời có đến 17,5% bệnh nhân được chẩn đoán tại những cơ sở y tế khác, nên không ghi nhận được chính xác số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán [4], [5], [6].

4.2. Tỷ lệ đáp ứng của đối tượng nghiên cứu

Về tỉ lệ đáp ứng, nhóm bệnh nhân đạt được đáp ứng sau điều trị tấn công chiếm tỷ lệ 75,7%, tương đối phù hợp với y văn và các nghiên cứu khác, như nghiên cứu của Je-Hwan Lee năm 2011 là 72%, nghiên cứu của Fernandez là 70,6%. Khác biệt có nghiên cứu năm 2017 của Ren và cộng sự cho thấy tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (bao gồm cả CR, CRi và CRp) sau điều trị tấn công bằng phác đồ A7D3 rất cao, với gần 100%. Tuy nhiên, tiêu chuẩn chọn mẫu trong nghiên cứu của Ren có sự khác biệt tương đối so với nghiên cứu của chúng tôi, chỉ bao gồm các bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy người lớn và nguyên phát [3], [7].

Đồng thời trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng khảo sát tỷ lệ đáp ứng sau điều trị tấn công bằng phác đồ A7D3 theo từng nhóm đối tượng khác nhau: giới tính, nhóm tuổi, số lượng bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm bệnh có số lượng bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán trên 50G/L và dưới 50G/L lần lượt là 63,2% và 80%, khác biệt này không có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu quá nhỏ.

Theo phân bố giới tính, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công bằng phác đồ A7D3 có sự khác biệt khá lớn. Cụ thể, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn ở nhóm bệnh nhân nam và nữ lần lượt là 60% và 73,1%. Tương tự, tỷ lệ không đáp ứng sau điều trị tấn công ở nhóm bệnh nhân nữ (11,5%) thấp hơn so với nhóm bệnh nhân nam (20%). Tuy nhiên các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Đồng thời, do chưa tìm thấy mô tả trong y văn hay nghiên cứu của các tác giả khác có so sánh tỷ lệ đáp ứng sau điều trị tấn công giữa nam và nữ nên chúng tôi không có cơ sở nhận định sự phù hợp của kết quả trên.

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công bằng phác đồ A7D3 ở các nhóm tuổi khác nhau có sự khác biệt tương đối rõ rệt. Cụ thể, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn của nhóm bệnh nhân từ 39 đến 59 tuổi là cao nhất với 75%, kế đến là nhóm bệnh nhân từ 16 đến 39 tuổi với tỷ lệ 66,7% và thấp nhất là nhóm bệnh nhân từ 15 tuổi trở xuống với tỷ lệ là 50%. Tuy nhiên, kết quả này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.3. Thời gian sống toàn bộ, thời gian sống không bệnh và tỷ lệ tái phát của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu cho thấy thời gian sống toàn bộ trung bình là 17,4 tháng, khá tương đồng với nghiên cứu của Fernandez là 15,7 tháng. Tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 61,8% và 29,4%, tương tự nghiên cứu của Je-Hwan Lee là 65% và 45%[3], [7]. Tại thời điểm 1 năm, nhóm bệnh nhân có bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán dưới 50G/L có tỷ lệ OS cao hơn hẳn so với nhóm trên 50G/L với tỷ lệ lần lượt là 80% và 43%.

Tại thời điểm 2 năm, tỷ lệ OS của của 2 nhóm bệnh nhân này lần lượt là 55% và 10%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$ và tương tự với ghiên cứu của Je-Hwan Lee tỷ lệ OS lần lượt là 40% và 30%. Qua đây, có thể khẳng định giá trị tiên lượng của số lượng bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán [7].

Bên cạnh đó, thời gian sống toàn bộ của nhóm bệnh nhân nhận được 3 đợt điều trị tăng cường luôn cao hơn so với ba nhóm còn lại, thấp nhất là nhóm bệnh nhân không được điều trị tăng cường, nhóm bệnh nhân nhận được 2 đợt và 1 đợt điều trị tăng cường gần như là giống nhau. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$. Kết quả này phù hợp với đặc điểm của bệnh bạch cầu cấp và mô thức đa hóa trị, cần nhiều đợt hóa trị với liều cao thì mới có thể tiêu diệt được càng nhiều tế bào ác tính, nghĩa là lui bệnh được sâu hơn và thời gian sống còn dài hơn.

Chúng tôi ghi nhận thời gian sống không bệnh trung bình 14,8 tháng với tỷ lệ sống không bệnh tại thời điểm 1 năm là 52,3% và tại thời điểm 2 năm là 24,5%. So sánh thời gian sống không bệnh dựa trên số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán và số đợt điều trị tăng cường, chúng tôi nhận thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,102 và 0,277, nguyên nhân có thể do cỡ mẫu nghiên cứu quá nhỏ. Tỷ lệ tái phát ở thời điểm 1 năm là 47,7% và 2 năm là 75,5%. Kết quả này phù hợp với y văn, cũng như nghiên cứu của Je-Hwan Lee với tỷ lệ tái phát ở thời điểm 1 năm là khoảng 30% và tại thời điểm 2 năm là khoảng 70%[6], [7], [8].

V. KẾT LUẬN

Sau khi thực hiện khảo sát trên 123 bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy được điều trị bằng phác đồ A7D3 tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ, chúng tôi đưa ra những kết luận sau đây:

1. Lý do nhập viện thường gặp nhất lại là xuất huyết với tỉ lệ 53,6%. Thiếu máu và nhiễm trùng là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất với tỉ lệ lần lượt là 100% và 92,68%. Nhóm bệnh nhân có số lượng bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán trên 50G/L chiếm tỉ lệ là 46,3% và dưới 50G/L chiếm tỷ lệ là 36,6%;

2. Tỷ lệ bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy đáp ứng sau điều trị tấn công bằng phác đồ A7D3 đạt 75,6%. Tỷ lệ đáp ứng khác nhau theo giới tính, nhóm tuổi và số lượng bạch cầu máu ngoại biên lúc chẩn đoán. Tuy nhiên, khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

3. Bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy điều trị phác đồ A7D3 có thời gian sống toàn bộ trung bình là 17,4 tháng. Tỷ lệ OS tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 61,8% và 29,4%. Tỷ lệ OS của nhóm có số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán <50G/L tại thời điểm 1 năm và 2 năm cao hơn nhóm có số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán >50G/L. Thời gian sống không bệnh trung bình là 14,8 tháng. Tỷ lệ sống không bệnh tại thời điểm 1 năm là 52,3% và tại thời điểm 2 năm là 24,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Tấn Bình** (2015), "Bệnh bạch cầu cấp", Bài giảng huyết học lâm sàng, tr.212-220.
2. **Đỗ Trung Phần** (2014), "Lơ-xê-mi cấp", Bài giảng huyết học- truyền máu sau đại học, tr.104-114.
3. **Fernandez Hugo et al** (2009), "Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia", The New England journal of medicine, 316 (13), p.1249-1259.
4. **L C O Oliveira et al** (2010), "Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil", Med Oncol, 27 (4), p.1254-1259.
5. **Mariana Cardoso de Lima et al** (2016), "Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate", Jornal de Pediatria, 92 (3), p.283-289.
6. **Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal et al** (2016), "Acute Myelogenous Leukemia", Williams Hematology 9th Edition, p.1373-1436.
7. **Je-Hwan Lee, Young-Don Joo, Hawk Kim et al** (2011), "A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia", Blood, 118 (14), p.3832-3841.
8. **John P. Pgreer, Daniel A. Arber, Frederick R. Appelbaum et al** (2018), "Acute Myeloid Leukemia in Adults", Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition, p.4935-5041.

BUỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA U TỦY TẠI BỆNH VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU CẦN THƠ

Phạm Văn Nghĩa¹, Nguyễn Xuân Việt¹, Lê Thị Như Ái¹,
Lê Công Bằng¹, Nguyễn Phan Mỹ Hảo¹, Lý Thị Phương Oanh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đa u tủy một bệnh lý tăng sinh có tính chất ác tính của tương bào thường gặp trong các bệnh máu ác tính. Bệnh thường diễn tiến âm thầm gây ra biến chứng nặng nề trên nhiều cơ quan. Tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ, hóa trị liệu trên bệnh nhân đa u tủy đã áp dụng từ năm 2016. Chúng tôi bước đầu đánh giá kết quả điều trị bệnh đa u tủy. Đó là cơ sở cho việc phát triển điều trị tiếp theo cho bệnh nhân trong khu vực được tốt hơn.

Đối tượng, phương pháp: Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang trên tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh đa u tủy theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế và được điều trị bằng phác đồ đặc hiệu tại khoa Điều trị, Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2021.

Kết quả: 66 bệnh nhân đa u tủy được phân tích. Nam giới chiếm 36,4%. Nhóm tuổi trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5%) nhóm tuổi dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,1%). Phần lớn bệnh nhân được phát hiện muộn, tỷ lệ bệnh giai đoạn III lúc chẩn đoán 45,5%. Về điều trị, nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ có Bortezomib cao hơn nhóm không có Bortezomib, gồm 50/66

trường hợp (75,8%). Trong quá trình điều trị, có 44% bệnh nhân đa u tủy trong nhóm có sử dụng Bortezomib được đánh giá. Sau 4 chu kỳ, kết quả đạt đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) là 63,6%, đáp ứng một phần (PR) và không đáp ứng (NR) có tỷ lệ ngang bằng nhau (18,2%). Sau 8 chu kỳ, kết quả đạt VGPR là 72,7%, NR là 18,2% và thấp nhất là tỷ lệ PR (9,1%). Đối với nhóm bệnh nhân không sử dụng bortezomib, toàn bộ bệnh nhân không được đánh giá tại thời điểm kết thúc 4 chu kỳ và có 2 bệnh nhân được đánh giá, đạt được VGPR sau 8 chu kỳ điều trị. Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân đa u tủy trung bình 26,4 tháng. Trong số các bệnh nhân đa u tủy được điều trị hoàn tất và lui bệnh, có 69% bệnh nhân tái phát. Trong tổng số 66 bệnh nhân đa u tủy điều trị, có 39% bệnh nhân tử vong.

Kết luận: Bệnh đa u tủy vẫn còn là nỗi sợ và gánh nặng điều trị cho các bệnh nhân. Mặc dù điều trị có cải thiện thời gian sống còn nhưng nhìn chung tỷ lệ điều trị thành công chưa cao, bệnh thường tái phát, chi phí điều trị lớn là những trở ngại trong việc điều trị giúp kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Từ khóa: Đa u tủy

SUMMARY

INITIALEVALUATION OFTREATMENT OUTCOME OF MULTIPLE MYELOMA AT CAN THO HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUTION HOSPITAL

¹Bệnh viện Huyết học – Truyền máu Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Nghĩa

SĐT: 0946121424

Email: drnghiact@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

Background: Multiple myeloma is a malignant proliferative disease of plasma cells, among malignant blood diseases. The disease often progresses silently, causing serious complications in many organs. At Can Tho Hematology and Blood Transfusion Hospital, chemotherapy on patients with multiple myeloma has been applied since 2016. We initially evaluated the treatment results of multiple myeloma. That is the basis for the next treatment development for patients in the region to be better.

Methods: This is a retrospective descriptive cross-sectional study on all patients with confirmed diagnosis of multiple myeloma according to the criteria of the Ministry of Health and treated with specific regimens at Department of Treatment, Can Tho Hematology and Blood Transfusion Hospital from January 2016 to June 2021.

Results: 66 patients with multiple myeloma were analyzed. Men accounted for 36,4%. The age group over 60 years old accounted for the highest percentage (57,5%) and the age group under 40 years old accounted for the lowest rate (6,1%). Most patients are detected late, the rate of stage III disease at diagnosis is 45,5%. Regarding treatment, the group of patients on the regimen with Bortezomib was higher than the group without Bortezomib, including 50/66 cases (75,8%). During treatment, in the group of patients with multiple myeloma using Bortezomib was evaluated 44%. After 4 cycles, a very good partial response (VGPR) outcome was 63,6%, and a partial response (PR) and no response (NR) rate were equal (18,2%). After 8 cycles, the result achieved VGPR was 72,7%, NR was 18,2% and the lowest was PR rate (9,1%). For the non-bortezomib group, all patients were not evaluated at the end of 4 cycles and 2 patient was evaluated, achieving VGPR

after 8 treatment cycles. The mean overall survival of patients with multiple myeloma was 26,4 months. Among patients with multiple myeloma who were completely treated and remissioned, 69% of patients relapsed. Of the 66 patients treated for multiple myeloma, 39% died.

Conclusions: Multiple myeloma remains a fear and burden for patients. Although treatment improves survival, in general, the success rate of treatment is not high, the disease often recurs, and the high cost of treatment are obstacles in the treatment to help prolong survival and improve the quality of life.

Keyword: Multiple myeloma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương, là một bệnh máu ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh ác tính dòng tương bào trong tủy xương, xuất hiện protein đơn dòng trong huyết thanh và nước tiểu, diễn tiến âm thầm gây tổn thương các cơ quan đích. Phần lớn bệnh nhân phát hiện muộn gây nhiều biến chứng và khó khăn trong điều trị. Hiện nay, tuy đa u tủy vẫn là bệnh lý không chữa khỏi kể cả ghép tủy nhưng việc điều trị giúp tỷ lệ sống còn cải thiện rất nhiều. Sự ra đời của các thuốc mới đã mang lại hiệu quả trong điều trị đa u tủy, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Trong đó, các phác đồ kết hợp bortezomib vẫn là điều trị đầu tay ở nhiều nơi trên thế giới.

Tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ, hóa trị liệu trên bệnh nhân đa u tủy đã áp dụng đa dạng các phác đồ tùy vào từng cá thể bắt đầu từ năm 2016. Trong đó, có thể chia thành 2 nhóm: phác đồ không có bortezomib như MPT (Melphalan-Prednisone - Thalidomide) và nhóm có bortezomib như VTD (Bortezomib-

Thalidomide - Dexamethasone), VRD (Bortezomib - Lenalidomide-Dexamethasone), VCD (Bortezomib - Cyclophosphamide - Dexamethasone), VD (Bortezomib - Dexamethasone). Và để tạo tiền đề cho đánh giá hiệu quả của việc điều trị đa u tủy, chúng tôi thực hiện đề tài: “Bước đầu đánh giá kết quả điều trị bệnh đa u tủy tại Bệnh viện Huyết học - Truyền máu Cần Thơ” với những mục tiêu cụ thể như sau:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh đa u tủy.
2. Xác định tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng sau điều trị đặc hiệu.
3. Xác định thời gian sống toàn bộ sau 2 năm (OS 2 năm) và tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của bệnh nhân đa u tủy (n=66)

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi: <40/40-60/>60	4/24/38	6,1/36,4/57,5
Giới tính: Nam/ Nữ	24/42	36,4/63,6
Giai đoạn lúc chẩn đoán: I/II/III/KDL	6/22/30/8	9,1/33,3/45,5/12,1

Trong thời gian nghiên cứu có 66 bệnh nhân đa u tủy được phân tích. Trong đó, nhóm tuổi trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5%), nhóm tuổi dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,1%). Tỷ lệ bệnh ở nam giới (36,4%) thấp hơn so với nữ giới (63,6%). Tỷ lệ bệnh giai đoạn III lúc mới chẩn chiếm cao nhất (45,5%), thấp nhất là bệnh ở giai đoạn I (9,1%).

Bảng 2. Các triệu chứng thường gặp

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đau xương	54	81,8
Thiếu máu	56	84,8
Suy thận	16	24,2
Nhiễm trùng	16	24,2

Triệu chứng đau nhức xương và thiếu máu thường gặp nhất, tần suất xuất hiện lần lượt là 81,8% và 84,8%. Tình trạng suy thận và nhiễm trùng ít gặp hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

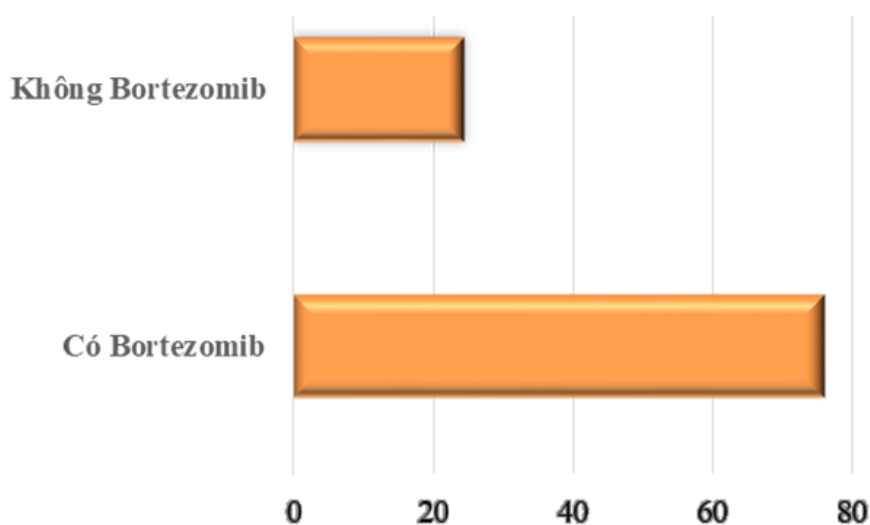
2.1. Đối tượng

Gồm tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh đa u tủy theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế và được điều trị bằng phác đồ đặc hiệu (MPT, VTD, VCD, VRD) tại khoa Điều trị, Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang hồi cứu

Thu thập tất cả bệnh nhân đã điều trị tại bệnh viện dựa trên hồ sơ bệnh án lưu tại phòng Kế hoạch Tổng hợp, bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ và trong phần mềm khám chữa bệnh HIS của bệnh viện.



Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm phác đồ điều trị

Nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ có Bortezomib cao hơn nhóm không có Bortezomib lần lượt là 50/66 trường hợp (75,8%) và 16/66 trường hợp (24,2%).

Tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng sau điều trị đặc hiệu

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị 4 chu kỳ

Sau 4 chu kỳ, có 22/50 (44%) bệnh nhân đa u tủy trong nhóm có sử dụng Bortezomib được đánh giá

Nhóm có Bortezomib	n	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng một phần rất tốt	14	63,6
Đáp ứng một phần	4	18,2
Không đáp ứng	4	18,2
Tổng	22	100

Kết quả đạt được đáp ứng một phần rất tốt là 63,6%, đáp ứng một phần và không đáp ứng có tỷ lệ ngang bằng nhau (18,2%). Toàn bộ bệnh nhân không sử dụng bortezomib không thực hiện đánh giá

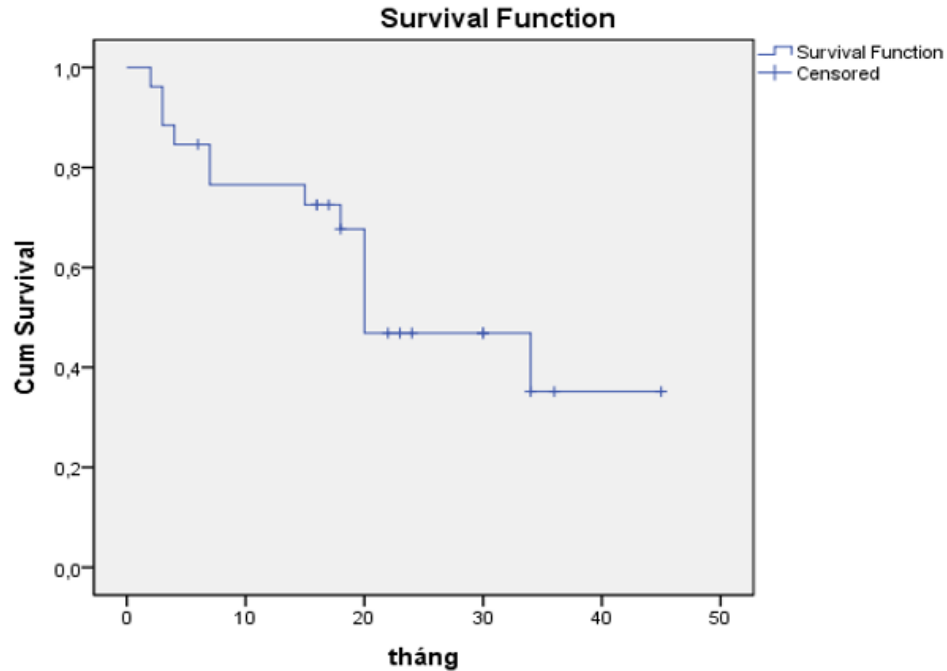
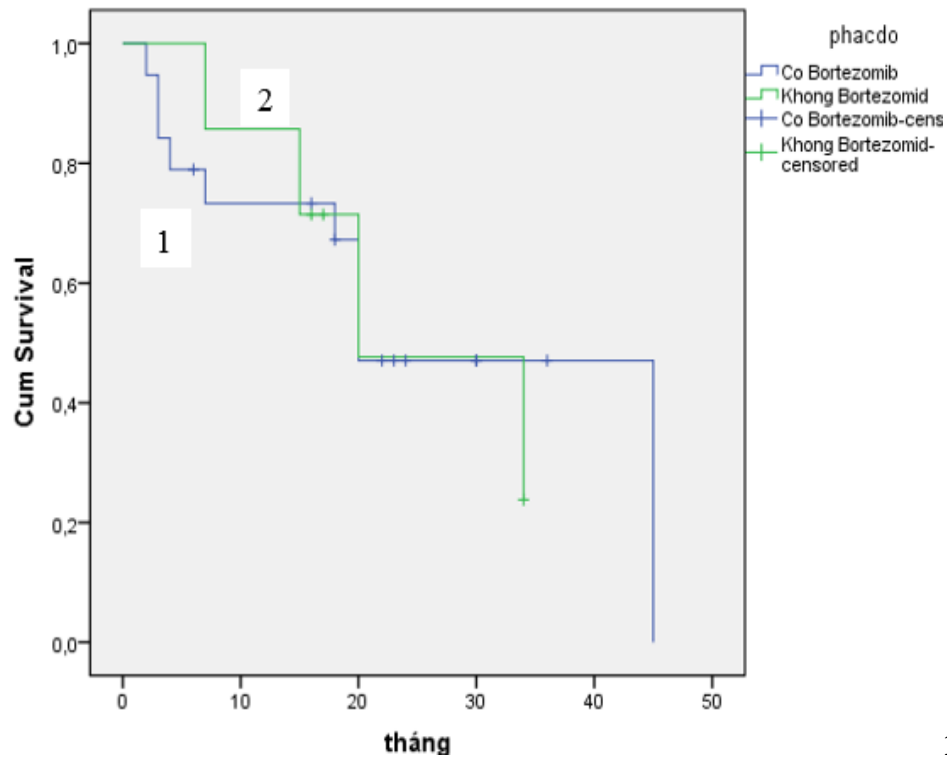
Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị 8 chu kỳ

Kết thúc 8 chu kỳ tấn công, ở nhóm bệnh nhân đa u tủy có sử dụng bortezomib, có 44% bệnh nhân được đánh giá

Nhóm có Bortezomib	n	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng một phần rất tốt	16	72,7
Đáp ứng một phần	2	9,1
Không đáp ứng	4	18,2
Tổng	22	100

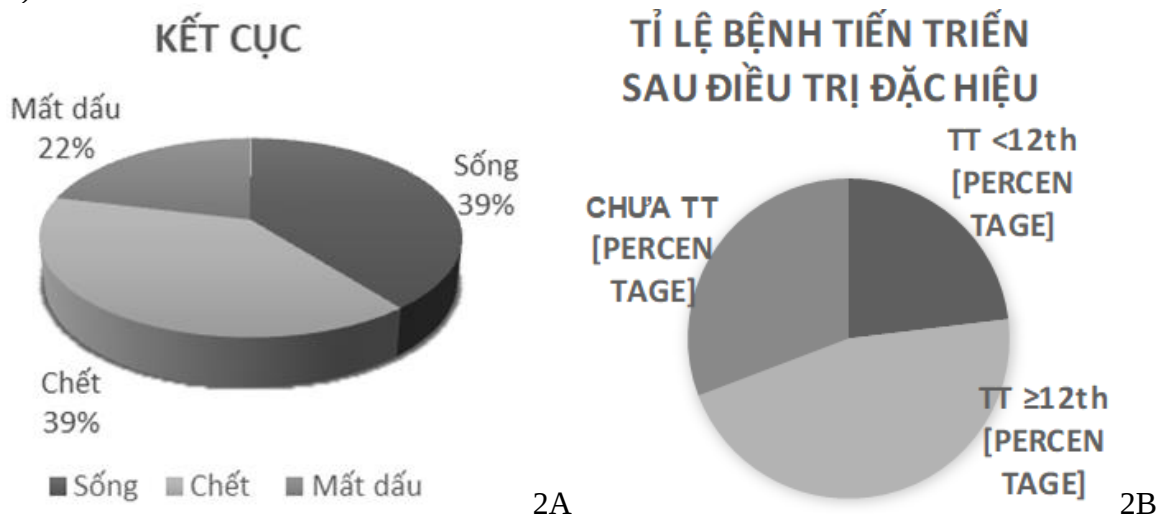
Kết quả đạt được đáp ứng một phần rất tốt (72,7%), không đáp ứng là 18,2% và thấp nhất là tỷ lệ đáp ứng một phần (9,1%). Đối với nhóm bệnh nhân không sử dụng bortezomib, có 2/16 bệnh nhân được đánh giá, đạt được VGPR.

Thời gian sống toàn bộ (OS) và tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị đặc hiệu Survival Functions



Biểu đồ 2: Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân đa u tủy (1A). Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân đa u tủy điều trị bằng 2 nhóm phác đồ gồm có bortezomib và không có bortezomib (1B)

OS của bệnh nhân đa u tủy trung bình 26,4 tháng (trong thời gian từ 2 tháng đến 45 tháng). OS của bệnh nhân đa u tủy điều trị bằng phác đồ có bortezomib với không có bortezomib lần lượt là 27,3 tháng so với 24,0 tháng. Khác biệt này không có ý nghĩa ($p = 0,87$).



Biểu đồ 3: Tỷ lệ bệnh tiến triển và kết cục của bệnh nhân đa u tủy

Trong số các bệnh nhân đa u tủy được điều trị hoàn tất và lui bệnh, hiện có 69% bệnh nhân tiến triển, 31% bệnh nhân chưa tiến triển bệnh (2A). Trong tổng số 66 bệnh nhân đa u tủy điều trị, có 39% bệnh nhân tử vong (2B).

IV. BÀN LUẬN

Một số đặc điểm chung của bệnh nhân đa u tủy

Qua kết quả nghiên cứu 66 trường hợp bệnh lý đa u tủy điều trị tại bệnh viện Huyết học – Truyền máu Cần Thơ, chúng tôi thấy rằng bệnh phân bố ở lứa tuổi từ 40 tuổi trở lên (có tổng 62/66 trường hợp, chiếm 93,9%), nhiều nhất ở lứa tuổi trên 60 tuổi (có 38/66 trường hợp, chiếm 57,6%) và hiếm gặp dưới 40 tuổi (có 4/66 trường hợp, chiếm 6,1%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu tại Mayo của RA Kyte về 869 trường hợp đa

u tủy (độ tuổi trên 40 chiếm 98%), cũng phù hợp với nghiên cứu tại Việt Nam của Hàn Việt Trung và cộng sự trên 111 trường hợp bệnh lý đa u tủy tại trung tâm Huyết học và truyền máu từ tháng 1/2015 đến 4/2019 (độ tuổi trên 60 chiếm 49,5% và dưới 40 chiếm 3,6% [1], [5]).

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nữ giới tỷ lệ mắc bệnh cao hơn nam giới (nữ giới có 42/66 trường hợp, chiếm 63,6%). Kết quả này trái ngược so với các đặc điểm được ghi nhận trong các y văn là tuy có thể khác nhau tùy theo từng khu vực địa lý nhưng tỷ lệ nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới [6]. Trong nghiên cứu đăng Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh của Phan Công Hoàng và cộng sự ghi nhận tỷ lệ nam/nữ là 1,25/1 [2]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu chúng tôi còn hạn chế nên không phản ánh đầy đủ dịch tễ bệnh đa u tủy xương trong dân số.

Chúng tôi ghi nhận giai đoạn bệnh lúc mới chẩn đoán phần lớn ở giai đoạn II và III (có 52/66 trường hợp, chiếm 78,8%) tương đồng với nghiên cứu của Võ Thị Thanh Bình và cộng sự ghi nhận trên 83 bệnh nhân đa u tủy ở Viện Huyết học Truyền máu trung ương từ tháng 6/2009 đến tháng 7/2010 (89,5% bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn II và III) [3]. Phần lớn bệnh lý đa u tủy xương có đặc điểm chung thường diễn tiến âm ỉ kèm nhiều triệu chứng dễ nhầm với những bệnh lý khác nên bệnh thường được phát hiện muộn.

Theo kết quả nghiên cứu, nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ không có bortezomib còn chiếm tỉ lệ khá cao, 24,2%. Tuy phác đồ có bortezomib có hiệu quả cao hơn nhưng chi phí cao, nhiều bệnh nhân không có điều kiện chi trả. Và một số bệnh nhân có điều kiện kinh tế thì chọn đi Thành phố Hồ Chí Minh để điều trị. Tuy nhiên vẫn còn một số bệnh nhân có tâm lý e ngại điều trị hóa chất nên lựa chọn phác đồ nhẹ hơn.

Theo y văn có khoảng 70% bệnh nhân có tổn thương xương, 20% tổn thương thận với mức creatinine cao hơn 177umol/L và khoảng 35% bệnh nhân có thiếu máu lúc mới chẩn đoán với mức hemoglobin dưới 90g/L [7]. Chúng tôi ghi nhận điểm tương đồng về tần suất xuất hiện các triệu chứng ở bệnh nhân đa u tủy xương, trong đó nhiều nhất là triệu chứng thiếu máu chiếm 84,8%, đau nhức xương chiếm 81,8%, ít gặp hơn là triệu chứng suy thận và nhiễm trùng, chiếm ít hơn là 24,2%. Tuy nhiên so với y văn, triệu chứng đau nhức xương và thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn phản ánh

tình trạng người bệnh khi đến điều trị đã ở giai đoạn muộn.

Tỷ lệ bệnh nhân đa u tủy đáp ứng sau điều trị đặc hiệu

Sau 4 chu kỳ, có 44% bệnh nhân đa u tủy trong nhóm có sử dụng Bortezomib được đánh giá. Kết quả đạt được VGPR là 63,6%, PR và NR có tỷ lệ ngang bằng nhau (18,2%). Toàn bộ bệnh nhân không sử dụng bortezomib không thực hiện đánh giá. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Bùi Thị Hoa và các cộng sự, trong đó tỷ lệ VGPR sau 4 chu kỳ điều trị là 33,3% và PR là 14,8% [4]. Mặt khác, ở nhóm bệnh nhân không sử dụng bortezomib, không có bệnh nhân thực hiện đánh giá. Điều này là do nhiều xét nghiệm đánh giá sau điều trị như xét nghiệm điện di miễn dịch cố định, định lượng chuỗi nhẹ phải gửi đi Thành phố Hồ Chí Minh, đắt tiền, không được thanh bảo hiểm y tế nên nhiều bệnh nhân từ chối xét nghiệm và chúng tôi không thể thực hiện đánh giá như quy định. Bên cạnh một số bệnh nhân lựa chọn điều trị giảm nhẹ, kéo dài sự sống nên ít quan tâm đánh giá kết quả điều trị.

Sau 8 chu kỳ điều trị đặc hiệu, ở bệnh nhân đa u tủy có sử dụng bortezomib, có 44% bệnh nhân được đánh giá đáp ứng với kết quả: VGPR đạt 72,7%, NR là 18,2% và thấp nhất là tỷ lệ PR (9,1%) trong tổng số có đánh giá. Đối với nhóm bệnh nhân không sử dụng bortezomib, tỷ lệ không đánh giá sau điều trị chiếm rất cao (87,5%), chỉ hai bệnh nhân được đánh giá VGPR (12,5%). Nguyên nhân đa phần do bệnh nhân nghĩ bệnh lý ung thư không thể chữa khỏi, việc đánh giá kết

quả đáp ứng là tốn kém và không cần thiết nên không tái khám theo hẹn, chỉ nhập viện khi bệnh có diễn tiến nặng hơn.

Thời gian sống toàn bộ và tỷ lệ bệnh tiến triển ở bệnh nhân đa u tủy sau điều trị phác đồ đặc hiệu

Chúng tôi ghi nhận bệnh nhân đa u tủy điều trị đặc hiệu có thời gian sống trung bình là 26,4 tháng (trong khoảng thời gian từ 2 tháng đến 45 tháng). Tỷ lệ OS tại thời điểm 2 năm là 46,9%. Theo nghiên cứu của RA Kyte về 869 bệnh nhân đa u tủy năm 1960 đến 1971 thì thời gian sống trung bình là 20 tháng [5]. Trong một nghiên cứu khác của SG.Verelst cùng cộng sự ở Hà Lan từ năm 2008 đến 2013, OS của bệnh nhân đa u tủy trung bình là 37,5 tháng (đối với bệnh nhân điều trị có thalidomide) [8]. Nhìn chung thời gian sống của bệnh nhân từ 2 năm đến 3 năm, có sự chênh lệch ít về thời gian sống trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác.

Trong nghiên cứu ghi nhận sự chênh lệch về OS của bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ có và không có bortezomib (27,3 tháng so với 24,0 tháng). Tuy nhiên kết quả này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Kathleen Scott và cộng sự năm 2016 về đánh giá tác động của bortezomib lên tỷ lệ OS cho thấy bệnh nhân điều trị bortezomib OS dài hơn. Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian ngắn, cỡ mẫu nhỏ có thể dẫn đến thời gian OS ngắn.

Phần lớn bệnh nhân nghiên cứu đã tiến triển bệnh (69%), trong đó có khoảng 1/3

bệnh nhân có bệnh tiến triển trước 12 tháng. Một số bệnh nhân chưa tiến triển bệnh đã có thời gian duy trì kéo dài hơn 2 năm. Điều này cũng phù hợp là cho đến ngày nay, y học chưa thể chữa khỏi bệnh đa u tủy xương mà chỉ có thể điều trị nhằm kéo dài thời gian lui bệnh, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Sau khi thực hiện khảo sát trên 66 bệnh nhân đa u tủy được điều trị tại Bệnh viện Huyết học-Truyền máu Cần Thơ từ 2016 đến 2020, chúng tôi đưa ra những kết luận sau đây:

1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân đa u tủy xương: nhóm tuổi trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5%), nhóm tuổi dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,1%); bệnh ở nam giới thấp hơn so với nữ giới (chiếm 36,4% so với 63,6%); giai đoạn III lúc mới chẩn đoán chiếm cao nhất (45,5%), thấp nhất là bệnh ở giai đoạn I (9,1%); triệu chứng đau nhức xương và thiếu máu thường gặp nhất, tần suất xuất hiện lần lượt là 81,8% và 84,8%, trong khi đó tình trạng suy thận và nhiễm trùng ít gặp hơn, tần suất xuất hiện là 24,2%.

2. Chỉ có 44% bệnh nhân được đánh giá đáp ứng sau 8 chu kỳ điều trị với Bortezomib, kết quả: đáp ứng một phần rất tốt (72,7%), không đáp ứng là 18,2% và thấp nhất là tỷ lệ đáp ứng một phần (9,1%) trong tổng số có đánh giá. Đối với nhóm bệnh nhân không sử dụng Bortezomib, tỷ lệ không đánh giá sau điều trị chiếm rất cao (87,5%).

3. Bệnh nhân đa u tủy sau điều trị đặc hiệu có thời gian sống toàn bộ trung bình ước tính là 26,4 tháng. Tỷ lệ OS tại thời điểm 2 năm là 46,9%, 3 năm là 35,1%. Đa phần bệnh nhân đa u tủy tiến triển bệnh sau 12 tháng (chiếm số lượng gấp đôi so với tiến triển sớm trước 12 tháng).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hàn Viết Trung, Phạm Bích Diệp và cộng sự**, "Kết quả điều trị theo các yếu tố tiên lượng lâm sàng và huyết học ở người bệnh đa u tủy xương". Tạp chí y học, 2020, tập 946, tr. 265-273.
2. **Phan Công Hoàng và cộng sự**, "Giá trị của xét nghiệm định lượng của chuỗi nhẹ tự do trong chẩn đoán xác định bệnh đa u tủy tại bệnh viện Chợ Rẫy", Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh, 2017, Tập 21, số 6, tr. 258.
3. **Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh và cộng sự**, "Nghiên cứu đặc điểm các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đa u tủy xương tại viện huyết học truyền máu trung ương", Tạp chí y học, 2010, số 2, tr. 10-14.
4. **Bùi Thị Hoa, Vũ Minh Phương và cộng sự**, "Bước đầu nghiên cứu điều trị bệnh nhân đa u tủy xương bằng phác đồ Velcade-Cyclophosphamide-Dexamethason", Y học Việt Nam, 2017, Phụ bản tập 21, số 6, tr. 104-110.
5. **Kyle, R.A.** (1975), Multiple myeloma: review of 869 cases, Mayo Clin Proc, p. 29-40.
6. **Kenneth Kaushansky, e.a.** (2016), "Myeloma", William Hematology 9th edition, p. 1733-1761.
7. **Jesús San-Miguel, e.a.** (2016), "Multiple myeloma", Postgraduate Haematology 7th Edition, p. 537-561.
8. **Silvia G.R, e.a.** (2018), Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma.

ĐIỀU DƯỠNG – CHĂM SÓC GIẢM NHẸ**TÌNH TRẠNG ĐAU VÀ TRỞ NGẠI CUỘC SỐNG DO ĐAU Ở NGƯỜI BỆNH
UNG THƯ TẠI TỈNH VINH PHÚC VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN**

**Vũ Đình Sơn¹, Phạm Cẩm Phương²,
Nguyễn Thị Minh Chính³, Trịnh Thị Phương Thảo⁴**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này được thực hiện để xác định mức độ đau, trở ngại cuộc sống do đau và các yếu tố liên quan đến đau, trở ngại cuộc sống do đau ở người bệnh ung thư tại tỉnh Vĩnh Phúc.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 116 người bệnh ung thư từ 18 tuổi trở lên ở tỉnh Vĩnh Phúc từ tháng 01/2023 đến hết tháng 06/2023.

Kết quả: Điểm đau trung bình chung và trở ngại cuộc sống do đau của người bệnh ung thư là $3,64 \pm 1,5$ và $4,57 \pm 1,95$. Mức độ đau nhẹ chiếm 56,9%, đau vừa 37,9%, đau nặng 5,2%. Trở ngại cuộc sống do đau có mức độ nhẹ 33,6%, trung bình 50,9%, nặng 13,8% và không có trở ngại 1,7%. Các yếu tố liên quan đến đau là trình độ học vấn ($Z = -2,26$; $p = 0,024$), giai đoạn bệnh

($\chi^2 = 11,79$; $p = 0,008$), thuốc giảm đau sử dụng ($\chi^2 = 74,56$; $p = 0,00$) và thể trạng người bệnh ($Z = -4,42$; $p = 0,00$). Các yếu tố liên quan đến trở ngại cuộc sống do đau là trình độ học vấn ($Z = -2,22$; $p = 0,027$), giai đoạn bệnh ($\chi^2 = 9,88$; $p = 0,02$), thuốc giảm đau sử dụng ($\chi^2 = 15,75$; $p = 0,00$), toàn trạng người bệnh ($Z = -7,1$; $p = 0,00$), loại ung thư ($\chi^2 = 13,16$; $p = 0,04$), tình trạng đau ($\chi^2 = 17,16$; $p = 0,000$).

Kết luận: Tình trạng đau và trở ngại cuộc sống do đau ở người bệnh ung thư có mức độ vừa và nặng chiếm tỷ lệ khá cao. Đau của người bệnh ung thư có mối liên quan đến trình độ học vấn, giai đoạn bệnh, thuốc giảm đau sử dụng và toàn trạng người bệnh. Các yếu tố này và yếu tố bệnh ung thư có liên quan đến trở ngại cuộc sống do đau. Tình trạng đau có liên quan đến trở ngại cuộc sống do đau.

Từ khóa: Đau, người bệnh, trở ngại cuộc sống, ung thư.

SUMMARY

**PAIN STATUS AND INTERVENTION
OF PAIN IN DAILY ACTIVITIES IN
PATIENTS WITH CANCER IN VINH
PHUC PROVINCE AND SOME
RELATED FACTORS**

Objective: This study was conducted to determine the pain severity, pain Interference severity, and pain-related factors, pain interference-related factors in patients with cancer in Vinh Phuc province.

¹ThS, Khoa Y dược- Trường Cao đẳng Vĩnh Phúc

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

³TS, Phòng Quản lý Đào tạo - Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định

⁴CN, Bệnh viện Quân Y 109

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đình Sơn

SĐT: 0967797878

Email: vudinhsonvp@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/15/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/1/2023

Ngày duyệt bài: 8/10/2023

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 116 patients with cancer aged 18 years and older in Vinh Phuc province from January 2023 to the end of June 2023.

Results: The overall average pain score and pain interference score of cancer patients were 3.64 ± 1.5 and 4.57 ± 1.95 . Mild pain at 56.9%, moderate pain at 37.9%, and severe pain at 5.2%. Pain interference was mild 33.6%, moderate 50.9%, severe 13.8%, and no obstacle 1.7%. The factors affecting pain are education ($Z = -2.26, p = 0.024$), disease stage ($\chi^2 = 11.79, p = 0.008$), pain medication used ($\chi^2 = 74.56, p = 0.00$), and the patient's condition ($Z = -4.42, p = 0.00$). Factors affecting pain interference are education ($Z = -2.22, p = 0.027$), disease stage ($\chi^2 = 9.88, p = 0.02$), pain medication used ($\chi^2 = 15.75, p = 0.00$), patient's condition ($Z = -7.1, p = 0.00$), cancer type ($\chi^2 = 13.16, p = 0.04$), and pain of patients ($\chi^2 = 17.16, p = 0.00$).

Conclusions: Pain and pain interference in moderate and severe patients with cancer account for a relatively high rate. The pain of patients with cancer is related to education, stage of disease, pain medication used, and patient's condition. These factors and cancer type are associated with pain interference. The pain of patients with cancer is related to pain interference.

Keywords: Pain, patients, pain interference, cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) là bệnh lý ác tính của tế bào, tế bào tăng sinh một cách vô hạn, vô tổ chức không tuân theo các cơ chế kiểm soát về phát triển của cơ thể[1]. Trong những năm gần đây, tỉ lệ mắc UT trên thế giới đang có xu hướng tăng nhanh và đáng báo động. Theo Tổ chức Nghiên cứu ung thư quốc tế

GLOBOCAN 2020, trên thế giới có khoảng 19,3 triệu ca mắc mới và gần 10 triệu ca tử vong do UT[17]. Tại Việt Nam, năm 2020 có khoảng 182.000 ca UT mới mắc, khoảng 122.690 trường hợp tử vong và khoảng 353.826 người đang phải chung sống với căn bệnh UT, tỉ lệ tử vong tương đối lớn ($126,04/100.000$ dân)[8]. Bệnh ung thư đang là một gánh nặng và gia tăng nhanh chóng ở Việt Nam và trên thế giới[7].

Đau là triệu chứng phổ biến, thường gặp và là triệu chứng đáng sợ nhất ở người bệnh ung thư (NBUT). Cơn đau xuất hiện ở 59% người bệnh đang điều trị; 64% ở người bệnh tiến triển, di căn, giai đoạn cuối; 33% ở người bệnh sau khi điều trị khỏi; 53% người bệnh ở tất cả các giai đoạn bệnh; trong số những người bệnh bị đau, hơn 1/3 phân loại cơn đau là vừa hoặc nặng. Tỷ lệ đau chung là trên 50% ở tất cả các loại UT[20]. Mặc dù, có nhiều phương pháp điều trị đau do ung thư: Thuốc giảm đau, phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, miễn dịch, nhắm trúng đích vv... hầu hết các phương pháp này nhằm giảm hoặc loại bỏ đau. Tuy nhiên, việc loại bỏ hoàn toàn và lâu dài các cơn đau hiếm khi đạt được, nó vẫn là vấn đề dai dẳng ở NBUT. 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 sống của người bệnh, thậm chí có thể chết vì đau, suy kiệt[1].

Tại Việt Nam hiện nay, vấn đề chăm sóc giảm nhẹ đang ngày càng được chú trọng. Ngày 19/05/2006, Bộ Y Tế đã ban hành Quyết định 3483/QĐ - BYT về hướng dẫn Quốc gia về chăm sóc giảm nhẹ đối với NBUT và AIDS[3] và được cập nhật, ban hành theo Quyết định số 183/QĐ-BYT ngày 25/01/2022 về hướng dẫn chăm sóc giảm

nhẹ[4]. Đây là cơ sở pháp lý để triển khai các hoạt động chăm sóc và điều trị toàn diện đáp ứng nhu cầu được chăm sóc giảm nhẹ và giúp NBUT giảm đau khổ và nâng cao chất lượng cuộc sống.

Vĩnh Phúc là tỉnh thuộc vùng kinh tế trọng điểm Đồng bằng Bắc bộ, cầu nối giữa vùng Trung du miền núi phía Bắc với Thủ đô Hà Nội. Trong những năm qua, cùng với sự phát triển kinh tế - xã hội, NBUT trong tỉnh ngày một tăng. Đầu năm 2023, Tỉnh Vĩnh Phúc có 2362 NBUT, số người mắc ung thư/100.000 dân là 202 người bệnh cao hơn trung bình cả nước nên việc chăm sóc giảm nhẹ (đau) rất cần được quan tâm, chú trọng. Chính vì thế, nghiên cứu khảo sát nhằm đưa ra cái nhìn tổng quát về đau và trở ngại cuộc sống (TNCS) của NBUT là hết sức cần thiết trong công tác chăm sóc giảm nhẹ. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Tình trạng đau và trở ngại cuộc sống do đau ở người bệnh ung thư tại tỉnh Vĩnh Phúc và một số yếu tố liên quan.” Nghiên cứu nhằm xác định mức độ đau, trở ngại cuộc sống do đau và các yếu tố liên quan đến đau, trở ngại cuộc sống do đau ở người bệnh ung thư tại tỉnh Vĩnh Phúc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Ở nghiên cứu này, đối tượng nghiên cứu là những NBUT tại tỉnh Vĩnh Phúc, phù hợp với các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu: (1) Tuổi từ 18 tuổi trở lên, (2) chẩn đoán xác định bệnh ung thư, (3) có biểu hiện đau, (4) không có rối loạn nhận thức, (5) có khả năng nghe, nói, đọc, viết bằng tiếng Việt, (6) đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những người bệnh sau đây, không lựa chọn vào đối tượng nghiên cứu vì ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả nghiên cứu: (1) Mắc các bệnh mạn tính khác kèm theo như: đái tháo đường, bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn, bệnh tâm thần, viêm khớp vv..., (2) phẫu thuật ≤ 01 tháng.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2023 đến 06/2023. Địa điểm tại Trung tâm Ung bướu - Y học hạt nhân, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.4. Mẫu và phương pháp chọn mẫu

2.4.1. Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu một tỷ lệ ta có:

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

Trong đó: n (cỡ mẫu); Z (Hệ số tin cậy), với độ tin cậy là 95%, tra bảng ta có Z = 1,96; p là tỷ lệ NBUT có mức độ đau nặng hoặc trung bình hoặc nhẹ. Nghiên cứu của Young Ho Yun và cộng sự (2004) có kết quả 43,9% đau nặng, 31,1% đau vừa và 25,0% đau nhẹ. Chọn p= 0,439 [22]; d (sai số mong muốn) lấy d=0,1.

Vậy:

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.439 \times (1-0.439)}{0.1^2} = 96$$

Đối tượng tham gia nghiên cứu tối thiểu 96 NBUT.

2.4.2. Phương pháp chọn mẫu: Chọn toàn bộ NBUT đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn vào thời điểm thu thập số liệu. Thực tế nghiên cứu đã chọn được 116 người bệnh tham gia vào nghiên cứu.

2.5. Công cụ, phương pháp thu thập số liệu

2.5.1. Công cụ đánh giá: Nghiên cứu sử dụng bảng kiểm đau rút gọn (BPI - SF) gồm

9 câu hỏi đánh giá mức độ đau, vị trí đau, tác động của đau đến các hoạt động hằng ngày, thuốc giảm đau đã dùng và hiệu quả giảm đau trong 24 giờ qua. Câu hỏi 2 về vị trí đau (đầu mặt cổ, ngực, bụng, chân tay...). Câu hỏi 3-6 về cường độ cơn đau tệ nhất, trung bình, nhẹ nhất và hiện tại; mỗi cường độ đau được đo bằng NRS 11 điểm: 0 (không đau) đến 10 (đau tới mức không thể tưởng tượng). Câu hỏi 7 về thuốc giảm đau đã dùng. Câu hỏi 8 về hiệu quả giảm đau được đo bằng NRS 11 mức phần trăm: 0% (không giảm đau) đến 100% (hoàn toàn giảm đau). Câu 9 là sự can thiệp của cơn đau với 07 hoạt động hàng ngày (tận hưởng cuộc sống, mối quan hệ, tinh thần, giấc ngủ, sinh hoạt thông thường, khả năng đi lại, công việc bình thường); trở ngại của cơn đau đến từng hoạt động được đo bằng NRS 11 điểm: 0 (không gây trở ngại) đến 10 (gây trở ngại hoàn toàn)[12].

2.5.2. Phương pháp thu thập số liệu: Số liệu trong nghiên cứu được thu thập bằng phương pháp phỏng vấn trực tiếp người bệnh và tham khảo hồ sơ bệnh án.

2.6. Tiêu chuẩn và tiêu chí đánh giá

2.6.1. Tiêu chuẩn đánh giá đau: Mức độ đau (dựa vào điểm cường độ đau câu 3-6). Mức độ đau của từng tình trạng đau được phân loại: Không đau: 0 điểm, đau nhẹ: 1-3 điểm, đau trung bình 4-6 điểm, đau nặng 7-10 điểm [21]. Điểm trung bình đau: Tổng điểm các tình trạng đau/4. Phân loại mức độ đau chung dựa vào điểm trung bình đau: Đau nhẹ [1,4); đau trung bình [4,7); đau nặng [7,10] điểm[19].

2.6.2. Tiêu chuẩn đánh giá trở ngại cuộc sống: Mức độ trở ngại: dựa trên điểm của từng mục A–G câu 9 và mức độ trở ngại của từng mục được phân loại: Không trở

ngại: 0 điểm, trở ngại nhẹ: 1- 3 điểm, trở ngại trung bình 4- 6 điểm, trở ngại nặng 7-10 điểm [21]. ĐTB trở ngại: Tổng điểm các trở ngại/7. Phân loại mức độ trở ngại chung dựa vào ĐTB trở ngại: Không trở ngại 0 điểm, trở ngại nhẹ [1,4) điểm; trở ngại trung bình [4,7) điểm và trở ngại nặng [7,10] điểm[19].

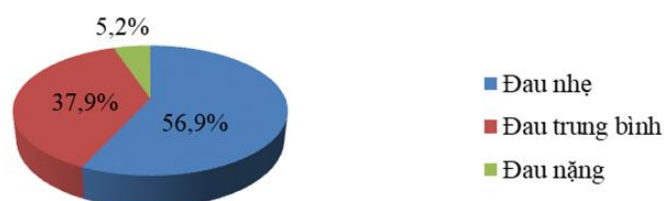
2.7. Phương pháp phân tích số liệu: Sử dụng SPSS 22.0 để phân tích. Sử dụng tần số, tỷ lệ phần trăm, ĐTB để mô tả tình trạng đau, TNCS; sử dụng thuật toán Kruskal-Wallis One – way Anova test, Mann-whitney test xác định các yếu tố liên quan đến đau, TNCS của NBUT.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 116 NBUT tham gia vào nghiên cứu có nam giới 77,6%, nữ giới 22,4%, NBUT cao tuổi 65,5%, dân tộc kinh 96,6%, giáo dục phổ thông 94%, kết hôn 87,1%, nông thôn/miền núi/trung du 94,8%; NBUT phổi 33,8%, gan 12,1%, dạ dày 13,8%, đại trực tràng 6,9% và vú 6,0%; giai đoạn muộn 78,5%; liệu pháp điều trị: Hóa trị và xạ trị 11,2%, hóa trị/nhắm trúng đích 28,4%, chăm sóc giảm nhẹ 50%, khác 10,4%; NBUT sử dụng thuốc giảm đau bậc 2 (66,4%), bậc 1 (29,3%), bậc 3 (4,3%); chỉ số thể trạng ECOG tốt 56,9%. NBUT có Bảo hiểm y tế 99,1%; người chăm sóc chính là bố/mẹ/vợ/chồng/con 93,1%; nghề nông 62,1%, công nhân 8,6%, dịch vụ/buôn bán 6%, khác 23,3%; hộ nghèo 15,5% và trung bình/khả 84,5%.

3.2. Tình trạng đau và trở ngại cuộc sống do đau của người bệnh ung thư

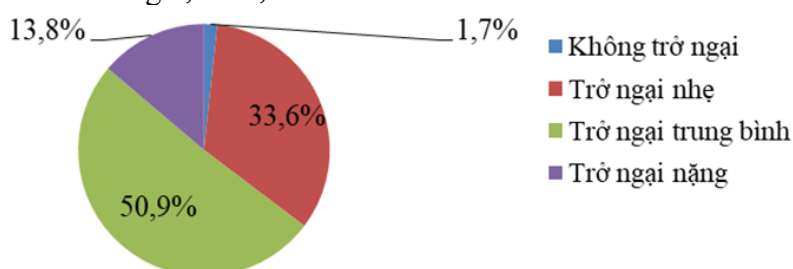
**Biểu đồ 3.4. Phân loại mức độ đau chung ở người bệnh ung thư (n=116)**

Biểu đồ 3.1 cho biết phân loại mức độ đau chung ở NBUT có mức độ đau nhẹ 56,9%, đau vừa 37,9% và đau nặng 5,2%.

Bảng 3.1. Phân loại cường độ và điểm trung bình đau ở người bệnh ung thư (n=116)

Cường độ đau	Phân loại mức độ đau: n(%)			Điểm trung bình
	Nhẹ	Trung bình	Nặng	
Đau tệ nhất	30 (25,9)	69(59,4)	17(14,7)	5,14±1,66
Đau nhẹ nhất	98(84,5)	15(12,9)	03(2,6)	2,36±1,39
Đau vừa	46 (39,7)	64(55,2)	04(5,2)	3,70±1,49
Đau hiện tại	68(58,6)	39(33,6)	09(7,8)	3,37±2,00
ĐTB chung				3,64±1,50

Bảng 3.1 cho biết mức độ đau trung bình và nặng: tình trạng đau tệ nhất 74,1%; tình trạng đau nhẹ nhất 15,5%; tình trạng đau vừa 60,3% và tình trạng đau hiện tại 41,4%. Điểm trung bình đau tệ nhất là 5,14±1,66, đau nhẹ nhất 2,36 ±1,39, đau vừa 3,70±1,49, đau hiện tại 3,37±2,0 và ĐTB đau chung 3,64±1,5.

**Biểu đồ 3.5. Phân loại TNCS chung do đau ở người bệnh ung thư (n=116)**

Biểu đồ 3.3 cho biết NBUT có trở ngại trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (50,9%), trở ngại nhẹ 33,6%, trở ngại nặng 13,8% và không trở ngại 1,7%.

Bảng 3.2. Phân loại và điểm trung bình trở ngại cuộc sống do đau ở NBUT(n=116)

Trở ngại cuộc sống	Phân loại mức độ trở ngại: n(%)				Điểm trung bình
	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	
Sinh hoạt thông thường	2(1,7)	48(41,4)	39(33,6)	27(23,3)	4,59±2,23
Tinh thần	15(12,9)	68(58,6)	27(23,3)	6(5,2)	2,89±2,19
Đi lại	7(6,0)	34(29,3)	50(43,1)	25(21,6)	4,67±2,45
Công việc bình thường	4(3,4)	33(28,4)	44(37,9)	35(30,2)	5,08±2,39
Mối quan hệ với những người khác	4(3,4)	45(38,8)	37(31,9)	30(25,9)	4,63±2,40
Giấc ngủ	11(9,5)	29(25,0)	44(37,9)	32(27,6)	4,77±2,67
Tận hưởng cuộc sống	1(0,9)	30(25,9)	45(38,8)	40(34,5)	5,34±2,20
Trở ngại cuộc sống chung					4,57±1,95

Biểu đồ 3.2 cho biết hầu hết NBUT gặp TNCS do đau ở tất cả các hoạt động hằng ngày từ 87,1%(tinh thần) đến 99,1% (tận hưởng cuộc sống). Điểm trung bình trở ngại cao nhất là $5,34 \pm 2,22$ (tận hưởng cuộc

sống) và thấp nhất trở ngại tinh thần ($2,89 \pm 2,19$). ĐTB trở ngại cuộc sống chung do đau là $4,57 \pm 1,95$.

3.3. Một số yếu tố liên quan đến đau và trở ngại cuộc sống

Bảng 3.3. Yếu tố liên quan đến đau ở người bệnh ung thư (n=116)

Biến số	Phân loại	Tần số	Thứ hạng trung bình
Trình độ học vấn	Phổ thông	109	60,28
	Trung cấp/cao đẳng/đại học/sau đại học	07	30,71
	Mann-whitney test		Z=-2,26, p=0,024
Giai đoạn ung thư	Giai đoạn 1	03	15,33
	Giai đoạn 2	22	50,34
	Giai đoạn 3	14	44,25
	Giai đoạn 4	77	65,10
	Kruskall- Wallis One – way Anova test		$\chi^2=11,79$, p=0,008
Thuốc giảm đau sử dụng	Bậc 1	34	18,84
	Bậc 2	77	72,41
	Bậc 3	05	114
	Kruskall- Wallis One – way Anova test		$\chi^2=74,56$, p=0,00
Thể trạng (ECOG)	Tốt	66	46,53
	Xấu	50	74,30
	Mann-whitney test		Z =-4,42, p=0,00

Bảng 3.3 cho biết trình độ học vấn, giai đoạn ung thư, thuốc giảm đau sử dụng và thể trạng liên quan đến tình trạng đau của người bệnh ung thư ($p < 0,05$).

Bảng 3.4. Yếu tố liên quan đến TNCS do đau ở người bệnh ung thư (n=116)

Biến số	Phân loại	Tần số	Thứ hạng trung bình
Trình độ học vấn	Phổ thông	109	60,25
	Trung cấp/cao đẳng/đại học/sau đại học	07	31,21
	Mann-whitney test		Z =-2,22, p=0,027
Loại ung thư	Ung thư gan	14	59,14
	Ung thư phổi	38	46,84
	Ung thư dạ dày	16	67,50
	Ung thư vú	07	65,43
	Ung thư đại trực tràng	08	44,00
	Ung thư vòm họng	06	50,83
	Khác	27	73,44
	Kruskall- Wallis One – way Anova test		$\chi^2=13,16$, p=0,04

Giai đoạn ung thư	Giai đoạn 1	03	2,67
	Giai đoạn 2	22	55,09
	Giai đoạn 3	14	53,75
	Giai đoạn 4	77	62,51
	Kruskall- Wallis One – way Anova test		$\chi^2=9,88$ p=0,02
Thuốc giảm đau	Bậc 1	34	42,54
	Bậc 2	77	63,02
	Bậc 3	05	97,40
	Kruskall- Wallis One – way Anova test		$\chi^2=15,75$, p=0,00
Thể trạng (ECOG)	Tốt	66	39,19
	Xấu	50	83,99
	Mann-whitney test		Z =-7,1, p=0,00

Bảng 3.4 cho biết TĐHV, loại ung thư, giai đoạn ung thư, thuốc giảm đau sử dụng và thể trạng của NBUT liên quan đến trở ngại cuộc sống do đau của người bệnh ($p<0,05$).

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa tình trạng đau và TNCS do đau ở người bệnh ung thư (n=116)

Biến số	Phân loại	Tần số	Thứ hạng trung bình
Tình trạng đau	Đau nhẹ	66	48,07
	Đau vừa	44	69,55
	Đau nặng	06	92,25
	Kruskall- Wallis One – way Anova test		$\chi^2=17,16$; p= 0,000

Bảng 3.5 cho biết tình trạng đau có liên quan đến trở ngại cuộc sống do đau ở NBUT ($\chi^2=17,16$; p=0,000).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng đau của người bệnh ung thư

Tình trạng đau của NBUT bao gồm đau tệ nhất, nhẹ nhất, vừa phải và hiện tại. Bảng 3.1 cho thấy mức độ đau trung bình và nặng trong các cường độ đau giao động từ 15,5% (đau nhẹ nhất) đến 74,1% (đau tệ nhất). Tình trạng đau chung ở NBUT có đau nhẹ 56,9%, đau trung bình (37,9%) và đau nặng (5,2%). Kết quả của Young Ho Yun có 25,0% đau nhẹ, 31,1% đau trung bình và 43,9% đau

nặng[22]. Nghiên cứu của Tegegn có không đau 8,4%, đau nhẹ 25,3%, đau trung bình 57,8% và 8,4% đau nặng[19]. Sự khác biệt trong các nghiên cứu này có thể do các tác giả nghiên cứu ở NBUT tái phát hoặc di căn hoặc trên NBUT có đau và không đau. Từ kết quả trên, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ đau trung bình và nặng giao động từ 44,1% đến 75% chiếm tỷ lệ cao nên các cơ sở y tế cần quan tâm, chú trọng chăm sóc và điều trị đau cho NBUT, đồng thời tăng cường GDSK để người bệnh tham gia tích cực vào việc kiểm soát đau của chính họ.

Điểm trung bình các cường độ đau: Bảng 3.1 cho thấy ĐTB đau tệ nhất, nhẹ nhất, đau vừa và hiện tại lần lượt $5,14\pm 1,66$;

2,36 $\pm$ 1,39; 3,70 $\pm$ 1,49 và 3,37 $\pm$ 2,0. Kết quả có sự khác biệt đáng kể so với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước. Kết quả ĐTB đau tệ nhất, nhẹ nhất, đau vừa phải và hiện tại của tác giả Nguyễn Văn Tú là 5,07 $\pm$ 2,07; 1,92 $\pm$ 1,61; 3,22 $\pm$ 1,62; 2,47 $\pm$ 1,66 [5]; Kalyadina, SA: 3,7 $\pm$ 2,9; 1,2 $\pm$ 1,5; 2,6 $\pm$ 2,2 và 2,2 $\pm$ 2,2 [14]. Điểm trung bình chung đau tại bảng 3.1 là 3,64 $\pm$ 1,5 cao hơn của Kalyadina, SA (2,4 $\pm$ 2,0) [14] thực hiện trên NBUT máu và NBUT ở giai đoạn tiến triển có biểu hiện đau và không đau. Tuy nhiên, nghiên cứu của Lee, SH ở NBUT giai đoạn muộn và nghiên cứu của Vũ Văn Vũ ở NBUT giai đoạn tiến xa có điểm trung bình tình trạng đau cao hơn, cụ thể (4,23 $\pm$ 1,68 và 5,55 $\pm$ 3,27 so với 3,64 $\pm$ 1,5)[6],[15] và điều này phù hợp do NBUT ở giai đoạn muộn hoặc tiến xa thường có khối u lớn lan xa hoặc di căn nên NBUT thường có điểm đau cao hơn.

4.2. Tình trạng các trở ngại cuộc sống do đau

Tình trạng TNCS do đau của NBUT thông qua sinh hoạt thông thường, tinh thần, đi lại, công việc, mối quan hệ với người xung quanh, giấc ngủ và tận hưởng cuộc sống. Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.2 cho biết đau có ảnh hưởng ở tất cả các hoạt động hằng ngày của người bệnh.

Người bệnh ung thư gặp trở ngại cuộc sống do đau từ mức trung bình đến nặng ở các hoạt động hằng ngày giao động từ 28,5% (tinh thần) đến 73,3% (tận hưởng cuộc sống). Trở ngại chung do đau: Không trở ngại (1,7%), nhẹ (33,6%), trung bình (50,9%),

nặng (13,8%). Như vậy, người bệnh có đau hầu như gặp phải trở ngại trong cuộc sống ở mức độ nhẹ và nặng chiếm tỷ lệ 98,3%, trong đó mức độ trung bình và nặng chiếm 64,7%. Kết quả của Tegegn cũng cho biết mức TNCS chung từ nhẹ đến nặng gặp hầu hết ở NBUT (89,2%)[19]. Tỷ lệ này thấp hơn của chúng tôi (89,2% so với 98,2%) là do trong số NBUT tham ra có 8,4% NB không có biểu hiện đau. Từ các kết quả này, chúng tôi thấy rằng hầu hết NBUT có đau gặp TNCS từ mức nhẹ đến nặng (89,2-98,2%).

Điểm trung bình trở ngại cuộc sống do đau ở các hoạt động hằng ngày giao động từ 2,89 $\pm$ 2,19 (tinh thần) đến 5,34 $\pm$ 2,20 (tận hưởng cuộc sống). Điểm trở ngại chung là 3,64 $\pm$ 1,5 cao hơn của Kalyadina, SA(2,5 $\pm$ 2,4)[14] do nghiên cứu của chúng tôi có 100% NBUT tham gia đều có biểu hiện đau. Một nghiên cứu khác của S L. Beck ở NBUT với trải nghiệm đau có điểm trở ngại chung cao hơn của chúng tôi (4,32 $\pm$ 2,64 so với 3,64 $\pm$ 1,5) có thể do cỡ mẫu của tác giả này nhiều hơn (410 so với 116)[9]. NBUT cần được quan tâm hỗ trợ chăm sóc trong quá trình kiểm soát đau.

4.3. Các mối liên quan đến đau và trở ngại do đau

4.3.1. Các yếu tố liên quan đến đau ở người bệnh ung thư

Kết quả bảng 3.3 cho thấy có mối liên quan giữa TĐHV và đau của NBUT, sự khác biệt đau có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm TĐHV ($p = 0,024$). Nghiên cứu của Broemer (2023) cũng có sự khác biệt đau giữa các nhóm TĐHV($p=0,028$)[10].Tuy vậy, kết quả

TĐHV không có mối liên quan với mức độ đau ở NBUT trong nghiên cứu của Sun Hee Lee ($F = 2,11$; $p = 0,11$)[15]. Giai đoạn bệnh có liên quan đến đau ở NBUT, kết quả đau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 04 nhóm ($\chi^2 = 11,79$; $p = 0,008$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thành Lam (2019), tác giả này cũng chỉ ra đau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các nhóm giai đoạn bệnh ($p = 0,001$ [2].

Kết quả tại bảng 3.3 cũng cho thấy đau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bậc thuốc giảm đau sử dụng ($\chi^2=74,56$, $p=0,00$). Kết quả tương đồng với kết quả của Sun Hee Lee ($p < 0,001$)[15]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Nguyễn Thành Lam (2019) chưa có mối quan hệ giữa đau và nhóm thuốc giảm đau sử dụng. Mối quan hệ này cần được xác định thêm trong các nghiên cứu tiếp theo. Kết quả bảng 3.3 cho biết thêm có mối quan hệ giữa đau và thể trạng NBUT (ECOG). Mức độ đau có sự khác biệt giữa các nhóm thể trạng tốt và xấu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,00$). Nhóm thể trạng tốt có điểm đau trung bình thấp hơn nhóm thể trạng xấu ($3,07 \pm 1,12$ so với $4,4 \pm 1,62$). Người có thể trạng tốt có thể chủ động và tham gia nhiều hơn trong các hoạt động chăm sóc và điều trị đau so với người có thể trạng xấu nên việc kiểm soát cơn đau tốt hơn. Kết quả này cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của Young Ho Yun ($r=0,24$; $p<0,01$)[22], Cielito C Reyes-Gibby ($r=0,403$; $p<0,004$)[16] và Luo-Ping Ger (OR=10, 95%CI: 3.85-30.32, $p<0,01$)[13]. Từ việc phân tích trên cho thấy để kiểm soát tốt cơn đau cho NBUT, các cơ

sở y tế cần quan tâm đến việc nâng cao thể trạng cùng với việc kiểm soát cơn đau cho NBUT.

4.3.2. Các yếu tố liên quan đến trở ngại cuộc sống ở người bệnh ung thư

Kết quả bảng 3.4 cho thấy có mối liên quan giữa TĐHV và TNCS chung ở NBUT, sự khác biệt đau có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm TĐHV ($p=0,027$). Nghiên cứu Tegegn có sự khác biệt TNCS giữa các nhóm TĐHV nhưng không có ý nghĩa thống kê ($\chi^2=7,38$; $p=0,22$)[19]. Loại ung thư và giai đoạn bệnh có liên quan đến TNCS ở NBUT. Kết quả TNCS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 07 nhóm bệnh ung thư ($\chi^2=13,16$; $p=0,04$) và các nhóm giai đoạn bệnh ($\chi^2 = 9,88$; $p = 0,02$). Trong khi sự khác biệt TNCS giữa các nhóm bệnh và giai đoạn bệnh trong nghiên cứu của Tegegn chưa được đề cập hoặc không có ý nghĩa thống kê ($\chi^2=9,54$; $p=0,10$)[19]. TNCS do đau có mối liên quan với bậc thuốc giảm đau sử dụng. Mức TNCS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bậc thuốc giảm đau cho NBUT ($\chi^2=15,75$; $p=0,00$). Kết quả này chưa được các tác giả trước đó đề cập đến. Cũng trong bảng 3.4, kết quả xác định được sự khác nhau có ý nghĩa thống kê mức TNCS do đau giữa nhóm thể trạng tốt và xấu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($Z=-7,1$; $p=0,00$); người bệnh có thể trạng tốt có ĐTB trở ngại cuộc sống thấp hơn người bệnh có thể trạng xấu ($3,46 \pm 1,55$ so với $6,02 \pm 4,56$). Sự khác biệt điểm trung bình có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm thể trạng cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của Young Ho Yun

($r=0,39$; $p<0,001$)[22]. Từ việc phân tích trên, chúng tôi thấy rằng song song với việc kiểm soát đau, cơ sở điều trị cần quan tâm nâng cao thể trạng cho NBUT.

4.3.3. *Mối liên quan đau và trở ngại cuộc sống ở người bệnh ung thư*

Theo Cleeland, Charles S cơn đau cấp tính liên quan đến điều trị UT thường được điều trị tốt và dung nạp tốt, nhưng cơn đau do bệnh hoặc cơn đau dai dẳng sau điều trị có thể kéo dài hàng tuần hoặc hàng tháng, ảnh hưởng xấu đến hầu hết mọi khía cạnh trong cuộc sống của NB. Đau có thể ảnh hưởng đến hoạt động và sự thèm ăn, có tác động trực tiếp đến quá trình của bệnh[11]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.5 cũng đã xác định được mối liên quan giữa mức đau và TNCS do đau. TNCS do đau giữa các mức độ đau có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($\chi^2 = 17,16$, $p = 0,000$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nienke te Bovelde, tác giả cũng đã chỉ ra đau có liên quan đến các trở ngại ở các hoạt động ($p<0,1$)[18].

V. KẾT LUẬN

Tình trạng đau và TNCS do đau ở NBUT có mức độ vừa và nặng chiếm tỷ lệ khá cao (43,1% và 64,7%). Đau của NBUT có mối liên quan đến TĐHV, giai đoạn bệnh, thuốc giảm đau sử dụng và toàn trạng người bệnh. Các yếu tố này và yếu tố bệnh ung thư có liên quan đến trở ngại cuộc sống do đau. Tình trạng đau có liên quan đến trở ngại cuộc sống do đau.

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. **Nguyễn Thành Lam và các cộng sự.** (2019), Tình trạng đau và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư điều trị tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên từ tháng 1 – 6 năm 2019, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.
3. **Bộ Y tế** (2006), "Quyết định 3483/QĐ - BYT ngày 19/05/2006 về ban hành Hướng dẫn Quốc gia về chăm sóc giảm nhẹ đối với NB ung thư và AIDS".
4. **Bộ Y tế** (2022), "Quyết định số 183/QĐ-BYT ngày 25/01/2022 về ban hành Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ".
5. **Nguyễn Văn Tú** (2019), Ảnh hưởng của kiểm soát đau lên chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư cao tuổi nội viện, Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
6. **Vũ Văn Vũ và các cộng sự.** (2009 - 2010), "Khảo sát tình trạng đau và chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh 7/2009 – 7/2010", Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 14(4), tr. 811 – 822.
7. **F Bray, Fet 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), tr. 394-424.
8. **WHO. The Global Cancer Observatory.** (2020), "Viet Nam Globocan".
9. **Beck, S. L., & Falkson, G.** (2001). Prevalence and management of cancer pain in South Africa. Pain, 94(1), 75-84.
10. **Broemer, L., Hinz, A., Koch, U., & Mehnert-Theuerkauf, A.** (2021).

- Prevalence and severity of pain in cancer patients in Germany. *Frontiers in Pain Research*, 63.
11. **Cleeland, C. S.** (1984). The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer*, 54(S2), 2635-2641.
 12. **Cleeland, C.S and Ryan, K.M.** (1994), "Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory", *Annals, Academy of Medicine*, Singapore.
 13. **Ger, L. P., Ho, S. T., Wang, J. J., & Cherng, C. H.** (1998). The prevalence and severity of cancer pain: a study of newly-diagnosed cancer patients in Taiwan. *Journal of pain and symptom management*, 15(5), 285-293.
 14. **Kalyadina, S. A., Ionova, T. I., Ivanova, M. O., Uspenskaya, O. S., Kishtovich, A. V., Mendoza, T. R.,... & Wang, X. S.** (2008). Russian Brief Pain Inventory: validation and application in cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(1), 95-102.
 15. **Lee, S. H., & Chung, B. Y.** (2018). Factors influencing pain intensity in patients with advanced cancer. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, 19(1), 506-516.
 16. **Reyes-Gibby, C. C., Duc, N. B., Yen, N. P., Nga, N. H., Van Tran, T., Guo, H.,... & Cleeland, C.** (2006). Status of cancer pain in Hanoi, Vietnam: A hospital-wide survey in a tertiary cancer treatment center. *Journal of pain and symptom management*, 31(5), 431-439.
 17. **Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., 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.
 18. **Te Boveldt, N., Vernooij-Dassen, M., Burger, N., Vissers, K., & Engels, Y.** (2013). Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. *Pain Physician*, 16(4), 379.
 19. **Tegegn, H. G., & Gebreyohannes, E. A.** (2017). Cancer pain management and pain interference with daily functioning among cancer patients in Gondar University Hospital. *Pain Research and Management*, 2017.
 20. **Van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., De Rijke, J. M., Kessels, A. G., Schouten, H. C., Van Kleef, M., & Patijn, J.** (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of oncology*, 18(9), 1437-1449.
 21. **Woo, A., Lechner, B., Fu, T., Wong, C. S., Chiu, N., Lam, H.,... & Chow, E.** (2015). Cut points for mild, moderate, and severe pain among cancer and non-cancer patients: a literature review. *Ann Palliat Med*, 4(4), 176-183.
 22. **Yun, Y. H., R Mendoza, T., Heo, D. S., Yoo, T., Heo, B. Y., Park, H.,... & Cleeland, C. S.** (2004). Development of a cancer pain assessment tool in Korea: a validation study of a Korean version of the brief pain inventory. *Oncology*, 66(6), 439-444.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN IV ĐIỀU TRỊ HOÁ CHẤT PEMETREXED-PLATINUM

Phạm Thị Hường¹, Trương Công Minh²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay mặc dù điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) đã có nhiều bước tiến mới, nhưng tại Việt Nam, điều trị hóa chất vẫn là điều trị cơ bản và chủ chốt trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IV. Phác đồ bộ đôi hóa chất Pemetrexed - Platinum (Cisplatin hoặc Carboplatin) là một trong những phác đồ được lựa chọn ưu tiên áp dụng điều trị đối với UTPKTBN giai đoạn IV. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV điều trị hoá chất Pemetrexed- Platinum và nhận xét một số yếu tố liên quan đến CLCS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 53 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV điều trị phác đồ Pemetrexed- Platinum tại khoa Nội 2 Bệnh viện K từ tháng 3/2022 đến tháng 10/2022. Đánh giá chất lượng cuộc sống bằng bộ câu hỏi EORTC C-30 và EORTC-LC13.

Kết quả: Có sự cải thiện rõ rệt về CLCS theo bộ câu hỏi EORTC C-30 trên các khía cạnh tâm lý cảm xúc, mệt mỏi, cảm giác đau, mất ngủ, khó

thở sau 4 chu kỳ hoá chất ($p < 0,05$). Theo bộ câu hỏi EORTC-LC13, các triệu chứng khó thở, triệu chứng thần kinh ngoại vi, triệu chứng đau vùng vai, cánh tay, đau vị trí khác có sự cải thiện sau 4 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$). Yếu tố thể trạng có liên quan đến CLCS sau điều trị của bệnh nhân.

Kết luận: Phác đồ Pemetrexed-Platinum đem lại sự cải thiện triệu chứng cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống nói chung cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV.

Từ khoá: Chất lượng cuộc sống, ung thư phổi không tế bào nhỏ, hoá chất Pemetrexed-Platinum

SUMMARY

ASSESSING QUALITY OF LIFE IN STAGE IV LUNG CANCER PATIENTS TREATED WITH PEMETREXED-PLATINUM CHEMOTHERAPY

Background: Despite the advancements in treating non-small cell lung cancer (NSCLC), chemotherapy remains the primary and essential treatment for stage IV NSCLC in Vietnam. The Pemetrexed-Platinum (Cisplatin or Carboplatin) combination chemotherapy regimen is a prioritized protocol used for treating stage IV NSCLC. We conducted this study to evaluate the quality of life (QoL) of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with Pemetrexed-Platinum chemotherapy and identify some factors related to QoL of the study group.

Subjects and methods: A descriptive longitudinal study was conducted on 53 stage IV NSCLC patients treated with Pemetrexed-Platinum chemotherapy at Internal Medicine

¹Cử nhân điều dưỡng khoa Nội 2 - Bệnh viện K

²Thạc sĩ, Bác sĩ – Khoa Nội 2 – Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Hường

SĐT: 0378006507

Email: phamthihuongoquy@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/20/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/5/2023

Ngày duyệt bài: 8/12/2023

Department 2 in K Hospital from March 2022 to October 2022. QoL was assessed using the EORTC C-30 and EORTC-LC13 questionnaires.

Results: There was a significant improvement in QoL in terms of emotional, fatigue, pain, insomnia, and dyspnea aspects after 4 cycles of chemotherapy ($p < 0.05$). Symptoms of dyspnea, peripheral neuropathy, shoulder and arm pain, and pain at other sites also improved after 4 cycles of chemotherapy ($p < 0.05$). The physical condition was found to be the only factor that was significantly related to the quality of life following treatment.

Conclusions: Pemetrexed-Platinum regimen improves symptoms as well as overall QoL for stage IV NSCLC patients.

Keywords: Quality of life, non-small cell lung cancer, Pemetrexed-Platinum chemotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nam giới và nguyên nhân thứ 2 gây tử vong do ung thư ở nữ giới. Theo ước tính của GLOBOCAN 2018, có khoảng 2,1 triệu ca UTPKTBN mới mắc và 1,8 triệu ca tử vong do UTPKTBN gây ra¹.

Nâng cao chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhân (BN) là mục tiêu điều trị quan trọng, song song với mục tiêu kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân, đặc biệt đối với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV. Để đánh giá CLCS của bệnh nhân ung thư phổi thì hai bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-LC13 được sử dụng phổ biến nhất, trong đó QLQ-C30 là bộ câu hỏi dùng chung cho tất cả các BN ung thư, còn QLQ-LC13 là bộ câu hỏi dành riêng cho ung thư phổi, được thiết kế để sử dụng kết hợp với bộ EORTC QLQ-C30^{2,3}.

Tại Việt Nam, mặc dù có những tiến bộ mới trong điều trị ung thư phổi, điều trị hóa chất vẫn là điều trị cơ bản và chủ chốt trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IV. Hiện nay, phác đồ bộ đôi hóa chất Pemetrexed - Platinum (Cisplatin hoặc Carboplatin) là một trong những phác đồ được lựa chọn ưu tiên áp dụng điều trị đối với UTPKTBN giai đoạn IV. Tuy nhiên, tại Việt Nam, các nghiên cứu về CLCS bệnh nhân ung thư phổi còn chưa có nhiều, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên nhằm mục tiêu đánh giá CLCS của BN UTPKTBN giai đoạn IV điều trị hoá chất Pemetrexed - Platinum tại khoa Nội 2 - Bệnh viện K và nhận xét một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 53 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV điều trị phác đồ Pemetrexed - Cisplatin hoặc Pemetrexed - Carboplatin tại khoa Nội 2, Bệnh viện K từ tháng 3/2022 đến tháng 10/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV điều trị phác đồ Pemetrexed - Cisplatin hoặc Pemetrexed - Carboplatin, không có di căn não hoặc di căn não không triệu chứng hoặc đã được điều trị ổn định, chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường, không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng, có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân bỏ dở điều trị, bệnh nhân không đủ khả năng hiểu và trả lời câu hỏi trong bộ câu hỏi, bệnh nhân mắc ung thư thứ 2 ngoài ung thư phổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu: Cách chọn mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu n=53 bệnh nhân

2.2.3. Các bước tiến hành: Tiến hành hỏi bệnh và hướng dẫn bệnh nhân điền bộ câu hỏi EORTC C-30 và EORTC-LC13. Các thời điểm đánh giá CLCS người bệnh trước điều trị và sau mỗi chu kỳ hoá chất. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Bảng 3.1 : Các khía cạnh CLCS theo bộ câu hỏi EORTC–C30 trước điều trị và sau 4 chu kỳ hóa chất

Lĩnh vực	Trước điều trị $\bar{X} \pm SD$	Sau 4 chu kỳ $\bar{X} \pm SD$	p (so với trước điều trị)
Hoạt động thể lực	71,2 $\pm$ 26,5	74,5 $\pm$ 21,8	0,469
Vai trò xã hội	67,6 $\pm$ 32,8	75,8 $\pm$ 23,7	0,152
Hòa nhập xã hội	76,7 $\pm$ 24,1	81,1 $\pm$ 22,2	0,334
Tâm lý cảm xúc	88,4 $\pm$ 17,4	96,2 $\pm$ 5,6	0,006
Khả năng nhận thức	90 $\pm$ 16,5	93,4 $\pm$ 13,2	0,253
Mệt mỏi	27,9 $\pm$ 25,5	6,3 $\pm$ 12,1	<0,001
Đau	36,5 $\pm$ 28,5	13 $\pm$ 18,5	0,002
Mất ngủ	35 $\pm$ 30,6	14,4 $\pm$ 18,2	<0,001
Khó thở	15,7 $\pm$ 23,2	7,5 $\pm$ 20,2	0,049
Rối loạn tiêu hóa	5,7 $\pm$ 9,4	3,4 $\pm$ 6,8	0,098
Khó khăn tài chính	13,8 $\pm$ 21,1	43,2 $\pm$ 23,4	<0,001

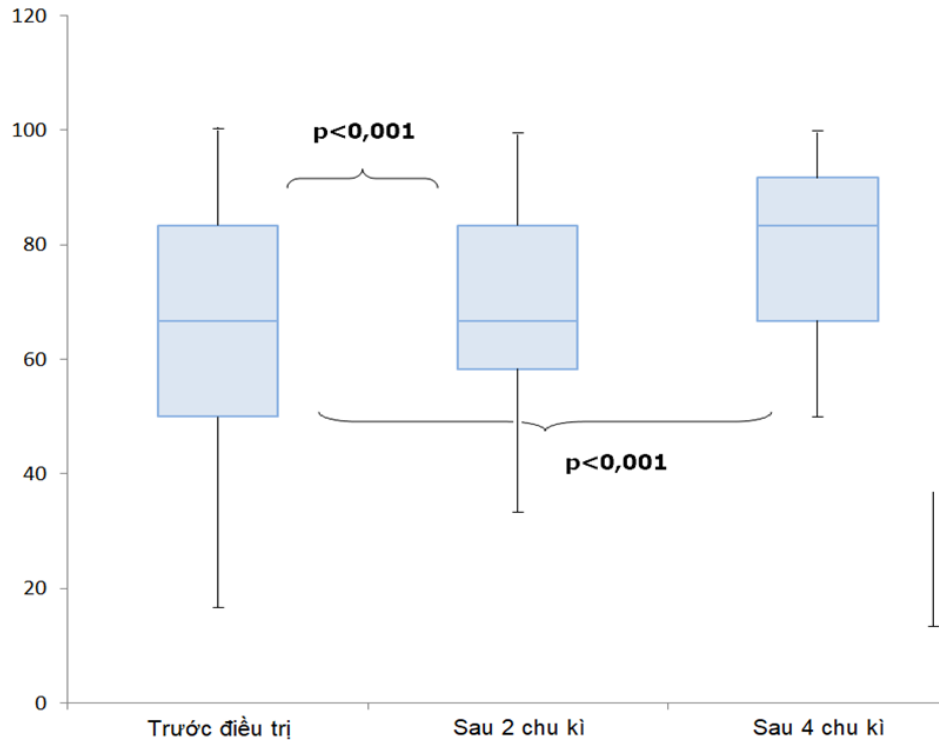
Nhận xét: Sự thay đổi về CLCS ở các khía cạnh tâm lý cảm xúc, mệt mỏi, cảm giác đau, mất ngủ, khó thở sau 4 chu kỳ ($p < 0,05$) theo xu hướng cải thiện tích cực và có ý nghĩa thống kê. Các khía cạnh còn lại có sự thay đổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.2: Đánh giá các triệu chứng theo bộ câu hỏi EORTC – QLQ LC13 trước điều trị và sau 4 chu kỳ hóa chất

Triệu chứng	Trước điều trị $\bar{X} \pm SD$	Sau 4 chu kỳ $\bar{X} \pm SD$	p (so với trước điều trị)
Khó thở	30,5 $\pm$ 28,6	16,6 $\pm$ 19,3	<0,001
Ho	25,3 $\pm$ 26,8	14,4 $\pm$ 24,0	0,037
Ho máu	2,5 $\pm$ 8,8	0,6 $\pm$ 4,5	0,182
Đau miệng	0,6 $\pm$ 4,6	3,1 $\pm$ 9,8	0,103
Khó nuốt	3,1 $\pm$ 9,8	1,2 $\pm$ 6,4	0,182
TK ngoại vi	10,0 $\pm$ 22,2	1,2 $\pm$ 6,4	0,003
Rụng tóc	1,2 $\pm$ 6,4	5,0 $\pm$ 13,7	0,057
Đau ngực	17,6 $\pm$ 24,9	10,7 $\pm$ 19,4	0,078
Đau vùng vai/ cánh tay	16,6 $\pm$ 24,2	5,1 $\pm$ 13,8	0,004
Đau vị trí khác	22,0 $\pm$ 29,2	9,4 $\pm$ 20,0	0,002

Nhận xét: Các triệu chứng khó thở, triệu chứng thần kinh ngoại vi, triệu chứng đau vùng

vai, cánh tay, đầu vị trí khác có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) theo hướng cải thiện sau 4 chu kì. Triệu chứng ho máu, đau miệng/ lưỡi, khó nuốt, rụng tóc và đau ngực không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.



Biểu đồ 3.1: Đánh giá CLCS nói chung của bệnh nhân trước điều trị, sau 2 chu kì và sau 4 chu kì hóa chất

Nhận xét: Đánh giá CLCS nói chung có sự cải thiện so với trước điều trị ($p < 0,001$ sau 2 chu kì và $p < 0,001$ sau 4 chu kì). Xu hướng điểm số CLCS nói chung tăng dần theo các chu kì điều trị.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến CLCS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Bảng 3.3: Liên quan giữa thể trạng và CLCS sau điều trị

Thể trạng	Thể chất	Hoạt động	Xã hội	Cảm xúc	Nhận thức	Tổng quát
PS 0	87,6	86,8	89,9	99,4	96,4	85,8
PS 1-2	52,6	57,5	66,6	90,8	88,3	68,3
p (*)	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	0,066	<0,001

(*): Kiểm định Mann-Whitney test

Nhận xét: Bệnh nhân có thể trạng PS 0 có điểm số chức năng cao hơn so với nhóm PS 1-2 ở các khía cạnh Hoạt động thể lực, Vai trò xã hội, Hòa nhập xã hội, Tâm lý cảm xúc ($p < 0,05$) tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về Khả năng nhận thức ($p = 0,066$).

Bảng 3.4: Liên quan giữa tình trạng di căn não và CLCS sau điều trị

Di căn não	Thể chất	Hoạt động	Xã hội	Cảm xúc	Nhận thức	Tổng quát
Có	76,5	77,7	85,7	96,0	92,0	78,5
Không	73,1	74,5	78,1	96,3	94,2	79,6
p (*)	0,575	0,625	0,226	0,891	0,557	0,787

(*) : Kiểm định Mann-Whitney test

Nhận xét: Tất cả các khía cạnh về CLCS sau điều trị hóa chất đều không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có di căn não (không triệu chứng hoặc được điều trị ổn định) và không di căn não ($p > 0,05$ ở tất cả các khía cạnh chức năng).

Bảng 3.5: Liên quan giữa phác đồ hóa chất và CLCS sau điều trị

Phác đồ	Thể chất	Hoạt động	Xã hội	Cảm xúc	Nhận thức	Tổng quát
Pe-Cis	80,0	81,2	79,1	97,9	98,5	79,1
Pe-Carbo	72,0	73,4	81,9	95,5	93,4	79,3
p (*)	0,305	0,307	0,429	0,552	0,321	0,728

Pe-Cis: Pemetrexed-Cisplatin, Pe-Carbo: Pemetrexed-Carboplatin

(*) : Kiểm định Mann-Whitney test

Nhận xét: Tất cả các khía cạnh về CLCS sau điều trị hóa chất đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị phác đồ Pemetrexed-Cisplatin và nhóm điều trị phác đồ Pemetrexed-Carboplatin ($p > 0,05$ ở tất cả các khía cạnh chức năng).

theo các chu kỳ điều trị. Điều này phần nào cho thấy hiệu quả điều trị của phác đồ Pemetrexed-Platinum giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IV.

Bên cạnh các triệu chứng, điểm số về khó khăn tài chính tăng từ $13,8 \pm 21,1$ điểm trước điều trị tăng lên $43,2 \pm 23,4$ điểm sau 4 chu kỳ. Điều này có thể lý giải do thuốc Pemetrexed chỉ được bảo hiểm chi trả 50% nên gây ra gánh nặng kinh tế lớn cho bệnh nhân khi điều trị lâu dài.

Bộ câu hỏi QLQ-LC13 vừa phản ánh các triệu chứng của bệnh nhân ung thư phổi (khó thở, ho, đau ngực, đau vai - cánh tay, triệu chứng thần kinh ngoại vi...) và đồng thời cũng phản ánh các tác dụng phụ (rụng tóc, đau miệng, khó nuốt). Sau 4 chu kỳ các triệu chứng khó thở, ho, đau vùng vai, cánh tay, đau vùng khác và triệu chứng thần kinh

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân

Với bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30: ta thấy có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các khía cạnh triệu chứng và khó khăn tài chính sau 4 chu kỳ hóa chất. Các triệu chứng mệt mỏi, cảm giác đau, mất ngủ, khó thở đều được cải thiện rõ rệt sau 4 chu kỳ ($p < 0,05$). Về đánh giá CLCS nói chung, chúng ta thấy có sự cải thiện so với trước điều trị ($p < 0,001$ sau 2 chu kỳ và $p < 0,001$ sau 4 chu kỳ). Xu hướng điểm số CLCS nói chung tăng dần

ngoại vi được cải thiện tốt lên rõ rệt. Các tác dụng phụ rụng tóc, đau miệng/ lưỡi, khó nuốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau điều trị.

Tác dụng phụ gây rụng tóc đôi khi là nỗi lo lớn đối với các bệnh nhân ung thư, đặc biệt là đối với nữ giới. Nghiên cứu phase III so sánh giữa điều trị phác đồ Pemetrexed-Cisplatin với Gemcitabine-Cisplatin cho tỷ lệ rụng tóc của phác đồ chứa Pemetrexed ít hơn đáng kể so với phác đồ chứa Gemcitabine (12% so với 21%; $p < 0,01$)⁴. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có 7/53 bệnh nhân có than phiền về rụng tóc sau điều trị hóa chất phác đồ Pemetrexed-Platinum (chiếm 13,2%) và cũng tương đương với nghiên cứu nói trên.

4.2. Một số yếu tố liên quan đến CLCS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

PS là một chỉ số đánh giá toàn trạng của bệnh nhân trước điều trị cũng như trong quá trình điều trị bệnh. Những bệnh nhân được chỉ định điều trị hóa chất thường có chỉ số PS ≤ 2 ⁵. Từ phân tích số liệu của kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có thể trạng PS = 0 có điểm số chức năng cao hơn với nhóm PS = 1,2 ở hầu hết khía cạnh. Tác giả Holly G. Prigerson (2015) cũng nghiên cứu trên 312 bệnh nhân ung thư giai đoạn IV điều trị hóa chất (trong đó có 72 bệnh nhân UTPKTBN), cho thấy hóa chất chỉ cải thiện chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân có thể trạng tốt (PS 0,1) ($p = 0,01$) trong khi ở nhóm bệnh nhân có thể trạng PS2 và PS3 thì CLCS thay đổi không đáng kể ($p = 0,87$ với nhóm PS2 và $p = 0,59$ với nhóm PS3)⁶

Về tình trạng di căn não, nhiều nghiên cứu cho thấy di căn não có ảnh hưởng đáng kể đối với CLCS của bệnh nhân ung thư. Roughley A. (2014) nghiên cứu trên 498 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV, cho thấy sự mới xuất hiện tổn thương di căn não có ảnh hưởng nghiêm trọng đến CLCS của bệnh nhân và đồng thời làm giảm đáng kể sống thêm toàn bộ của bệnh nhân⁷. Kết quả của chúng tôi khác với các tác giả nêu trên bởi các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tổn thương di căn não không triệu chứng hoặc đã được điều trị tại chỗ tại vùng bằng tia xạ toàn não hoặc Gamma Knife trước khi điều trị hóa chất.

Về phác đồ hóa chất, Vitor F Vasconcellos và cộng sự (2020) đã phân tích gộp các nghiên cứu điều trị phác đồ hóa trị bộ đôi platinum trên bệnh nhân UTPKTBN. Kết quả cho thấy sự tương đương về sống thêm toàn bộ và tỷ lệ đáp ứng giữa phác đồ nền tảng Cisplatin so với phác đồ nền tảng Carboplatin. Bên cạnh đó thì tác dụng phụ nổi bật của nhóm điều trị Carboplatin là hạ tiểu cầu trong khi tác dụng phụ nổi bật khi điều trị Cisplatin là nôn, buồn nôn⁸

V. KẾT LUẬN

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trên phác đồ Pemetrexed – Platinum với bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 có sự thay đổi tốt về các khía cạnh: tâm lý cảm xúc, mệt mỏi, cảm giác đau, mất ngủ, khó thở. Với bộ câu hỏi EORTC QLQ-LC13, các triệu chứng: khó thở, thần kinh ngoại vi, đau vùng vai cánh tay, đau vị trí khác được cải thiện tốt hơn sau

4 chu kì. Yếu tố thể trạng có liên quan đến CLCS sau điều trị của bệnh nhân: Nhóm PS=0 có điểm số CLCS về khía cạnh hoạt động thể lực, vai trò xã hội, hoà nhập xã hội cao hơn so với nhóm PS=1-2. Không có sự khác biệt về CLCS sau điều trị giữa nhóm di căn não và không di căn não cũng như giữa nhóm điều trị phác đồ Pemetrexed- Cisplatin và Pemetrexed- Carboplatin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018/11/01 2018;68(6):394-424.
2. **Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M.** The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 1994;30a(5):635-642.
3. **Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N, et al.** The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). Dec 1995;31a(13-14):2260-2263.
4. **Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.** Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. Jul 20 2008;26(21):3543-3551.
5. **Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH.** Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. Br J Cancer. Apr 1993;67(4):773-775.
6. **Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al.** Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. JAMA Oncol. Sep 2015;1(6):778-784.
7. **Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC.** Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Value in Health. 2014;17(7):A650.
8. **Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK, Gois AFT, de Castria TB, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(1).

TÌNH TRẠNG SUY DINH DƯỠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẦU CỔ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. CẦN THƠ NĂM 2022-2023

Phạm Thị Thanh Hoa¹, Võ Văn Kha¹, Mai Văn Nhã¹
Lê Thị Hương², Nguyễn Thị Hương Lan²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá tình trạng suy dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân ung thư đầu cổ. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 161 bệnh nhân ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ từ 08/2022 - 4/2023. **Kết quả:** tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA có 74,5% người bệnh có suy dinh dưỡng hoặc nguy cơ suy dinh dưỡng (PG-SGA B 46,5%, PG-SGA C 28%). Có sự khác biệt giữa tình trạng dinh dưỡng PG-SGA trên bệnh nhân ung thư đầu cổ theo loại ung thư, nhóm tuổi và đường nuôi dưỡng ($p < 0,05$). **Kết luận:** Hầu hết bệnh nhân ung thư đầu cổ có tình trạng suy dinh dưỡng, vì vậy cần phải sàng lọc, đánh giá tình trạng dinh dưỡng định kỳ và có kế hoạch can thiệp dinh dưỡng kịp thời nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân.

Từ khóa: Tình trạng dinh dưỡng, ung thư đầu cổ, một số yếu tố liên quan, bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ

SUMMARY

MALNOURISHED STATUS AND SOME RELATED FACTORS HEAD AND NECK CANCER PATIENTS IN CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL 2022-2023

Objectives: To evaluate the malnourished status and some related factors of patients with head and neck cancer. Materials and method: A cross-sectional descriptive study of 161 head and neck cancer patients at Can Tho Oncology Hospital from 08/2022 - 4/2023. **Results:** Nutritional status according to PG-SGA had 74.5% of patients with malnutrition or risk of malnutrition (PG-SGA B 46.5%, PG-SGA C 28%). There was a difference between the nutritional status of PG-SGA in patients with head and neck cancer by cancer type, age group, and feeding route ($p < 0.05$). **Conclusion:** Most head and neck cancer patients have malnutrition, so it is necessary to pay attention to screening, assessing nutritional status, and planning nutritional interventions in time to improve treatment effectiveness and quality of life for patients.

Keywords: Malnourished status, head and neck cancer, some related factors, Can Tho Oncology Hospital

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy dinh dưỡng rất phổ biến ở bệnh nhân ung thư, đặc biệt những bệnh nhân ung thư

¹Bệnh Viện Ung bướu TP Cần Thơ

²Trường Đại học Y Hà Nội – Viện Đào tạo Y học Dự phòng và Y tế Công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thanh Hoa
SĐT: 0939165509

Email: phamhoa9892@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

đầu cổ có nguy cơ suy dinh dưỡng cao hơn những loại ung thư ở vị trí khác. Suy dinh dưỡng có thể xuất hiện trước trong và sau khi điều trị đặc hiệu. Nguyên nhân có thể là do bệnh nhân đau miệng khi nhai, rối loạn chức năng nuốt, rối loạn lo âu, sự phát triển bướu làm tăng nhu cầu năng lượng hàng ngày của cơ thể, và tác dụng phụ của các phương pháp điều trị. Hậu quả suy dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư gây giảm chức năng miễn dịch, tình trạng hoạt động, chức năng cơ và chất lượng cuộc sống. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư đầu cổ và tìm hiểu một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Ung bướu TP Cần Thơ để kịp thời hỗ trợ dinh dưỡng cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán xác định UTĐC nguyên phát bằng kết quả mô bệnh học, ở tất cả các giai đoạn và điều trị nội trú tại BVUBTPCT

Tiêu chuẩn loại trừ: BN ung thư đầu cổ tái phát, đang trong tình trạng cấp cứu, hạn chế giao tiếp và không thể trả lời được. Bệnh nhân không tự nguyện tham gia.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu nghiên cứu: được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ trong quần thể:

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

Trong đó: n: là cỡ mẫu nghiên cứu

p: tỷ lệ suy dinh dưỡng theo PG-SGA của

bệnh nhân ung thư đầu cổ trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Loan là 78,6% $\rightarrow p = 0,786$ [3].

d: là sai số cho phép của nghiên cứu $d = 0,005$

α : mức ý nghĩa thống kê, lấy $\alpha = 0,05$. Khi đó $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

Thay vào công thức ta tính được cỡ mẫu của nghiên cứu là $n = 141$. Để đảm bảo cỡ mẫu cho phân tích nên đã cộng thêm 10% bệnh nhân bỏ cuộc. Do vậy, cỡ mẫu tính được là $n = 155$. Thực tế cỡ mẫu lấy được 161

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

Nội dung nghiên cứu: Mức độ nguy cơ suy dinh dưỡng đánh giá theo PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment): PG-SGA A (dinh dưỡng tốt): cân nặng ổn

định hoặc tăng cân cách đây không lâu; không giảm khẩu phần ăn; không có bất thường về các chức năng, hoạt động trong 1 tháng qua. PG-SGA B (SDD nhẹ hoặc vừa hay có nguy cơ SDD): giảm 5% trong 1 tháng hoặc 10% trong 6 tháng; giảm khẩu phần ăn; có sự hiện diện của các triệu chứng tác động đến dinh dưỡng; mất lớp mỡ dưới da hoặc khối lượng cơ vừa phải. PG-SGA C (SDD nặng): giảm >5% cân nặng trong 1 tháng hoặc >10% trong 6 tháng; thiếu nghiêm trọng về lượng khẩu phần ăn; suy giảm các chức năng mức độ nặng hoặc suy giảm đột ngột; có dấu hiệu rõ ràng của SDD (mất lớp mỡ dưới da, teo cơ...).

Kỹ thuật thu thập thông tin: phương pháp phỏng vấn trực tiếp đối tượng nghiên cứu; kết hợp với phương pháp quan sát và đo

đặc các thông số về nhân trắc học, một số chỉ số cơ thể khác theo bộ công cụ đã xây dựng sẵn.

Công cụ thu thập thông tin: bộ câu hỏi nghiên cứu đã được xây dựng sẵn. Ngoài ra, các công cụ thu thập một số chỉ số nhân trắc bao gồm: cân, thước dây và thước gỗ đo chiều cao.

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu sau khi thu thập sẽ được làm sạch, nhập và phân tích sẽ được thực hiện bằng phần mềm SPSS

22.0. Tìm mối liên quan giữa hai biến sử dụng kiểm định Chi-square, fisher's exact test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin thu thập được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư đầu cổ (n=161)

	Đặc điểm	Tần số (%)
Nhóm tuổi (n, %)	18-39	12 (7,5)
	40-60	81 (50,3)
	>60	68 (42,2)
	Trung bình ($\bar{x} \pm SD$)	58,6 $\pm$ 11,6
Giới (n, %)	Nam	135 (83,9)
	Nữ	26 (16,1)
Nơi ở (n, %)	Thành thị	55 (34,2)
	Nông thôn	106 (65,8)
Nghề nghiệp(n, %)	Nông dân	59 (36,6)
	Già/Nghỉ hưu	56 (34,8)
	Tự do	24 (14,9)
	Công nhân viên	13 (8,1)
	Nội trợ	9 (5,6)
Tình trạng kinh tế(n, %)	Nghèo/Cận nghèo	48 (29,8)
	Không nghèo/Không xếp loại	113 (70,2)
Loại ung thư (n, %)	Khoang miệng	51 (32,9)
	Hạ họng – thanh quản	41 (25,5)
	Vòm mũi họng	40 (24,8)
	Tuyến nước bọt	13 (8,1)
	Khác	14 (8,7)
Giai đoạn bệnh (n, %)	Không xếp giai đoạn	9 (5,6)
	I	7 (4,3)

	II	22 (14,3)
	III	32 (19,9)
	IV	90 (55,9)
Phương pháp điều trị (n, %)	Phẫu thuật/hóa trị/xạ trị	26 (16,2)
	Phẫu thuật/hóa trị+ Xạ/Hóa xạ đồng thời	97 (60,2)
	Chưa điều trị	28 (23,6)
Đường nuôi dưỡng (n, %)	Đường miệng	126 (78,3)
	Ống thông mũi dạ dày/ống thông dạ dày mở ra da	35 (21,7)

Nhận xét: Nhóm tuổi từ 40 - 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 50,3%, nam chiếm 83,9%, nơi ở nông thôn 65,8%, nghề nghiệp nông dân 36,6%, có 29,8% thuộc hộ nghèo và cận nghèo. Ung thư khoang miệng chiếm tỷ lệ cao nhất là 32,9%, ở giai đoạn IV chiếm trên 50%, 60,2% được điều trị phối hợp nhiều phương pháp điều trị và chủ yếu là ăn qua đường miệng chiếm 78,3%.

Bảng 2. Tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA

Phân loại dinh dưỡng	Tình trạng dinh dưỡng	Tần số		Tỷ lệ (%)	
PG-SGA A	Tình trạng dinh dưỡng tốt	41		25,5	
PG-SGA B	Suy dinh dưỡng	75	120	46,5	74,5
PG-SGA C		45		28,0	

Nhận xét: 25,5% đối tượng có tình trạng dinh dưỡng tốt (PG-SGA A) theo phân loại PG-SGA và 74,5% có suy dinh dưỡng (PG-SGA B và C).

Bảng 3. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng PG-SGA với một số đặc điểm chung

Đặc điểm chung (n=161)		PG-SGA A		PG-SGA B&C		p
		n	%	n	%	
Giới	Nữ	9	22	17	14,2	p=0,242*
	Nam	32	78	103	85,8	
Nhóm tuổi	18-40	8	19,5	4	3,3	p=0,005**
	41-60	19	46,4	62	51,7	
	>60	14	34,1	54	45	
Dân tộc	Kinh	44	100	114	95	p=0,339**
	Khác	0	0	6	5	
Kinh tế	Nghèo/Cận nghèo	8	19,5	40	33,3	p=0,095*
	Không nghèo/Không xếp loại	33	80,5	80	66,7	
Nơi ở	Nông thôn	31	75,6	75	62,5	p=0,126*
	Thành thị	10	24,4	45	37,5	

*: Chi-square test, **: Fisher' exact test

Nhận xét: Có mối liên quan giữa nhóm tuổi với tình trạng dinh dưỡng ($p < 0,05$). Không tìm thấy mối liên quan giữa giới tính, dân tộc, kinh tế, nơi ở với tình trạng dinh dưỡng.

Bảng 4. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng PG-SGA và đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng (n=161)		PG-SGA A		PG-SGA B&C		p
		n	%	n	%	
Vị trí ung thư	Khoang miệng	9	22	44	36,7	p=0,001**
	Hạ họng – thanh quản	6	14,6	35	29,2	
	Vòm mũi họng	13	31,7	27	22,5	
	Tuyến nước bọt	9	22	4	3,3	
	Khác	4	9,8	10	8,3	
Phương pháp điều trị	Phẫu thuật/hóa trị/xạ trị	12	29,3	40	33,3	p=0,819*
	Phẫu thuật/hóa trị+ Xạ/Hóa xạ đồng thời	18	43,9	53	44,2	
	Chưa điều trị	11	26,8	27	22,5	
Đường nuôi	Đường miệng	39	95,1	87	72,5	p=0,002**
	Ống thông mũi dạ dày/ống thông dạ dày mở ra da	2	4,9	33	27,5	

*: Chi-square test, **: Fisher' exact test

Nhận xét: Tình trạng dinh dưỡng có mối liên quan với vị trí ung thư và đường nuôi dưỡng hiện tại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi ghi nhận có 161 bệnh nhân ung thư đầu cổ, chủ yếu trong độ tuổi trung niên. Độ tuổi trung bình là $58,6 \pm 11,6$, nam giới chiếm trên $\frac{3}{4}$ trường hợp. Theo tác giả Hồ Viết Hoàn nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Quân Y 103 ghi nhận kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, điểm trung bình độ tuổi $54,5 \pm 1,7$ và nam giới chiếm 86%, trong khi nữ giới chỉ chiếm 14% [1]. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với dịch tễ học của bệnh ung thư đầu cổ.

Bệnh nhân ung thư đầu cổ trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ suy dinh dưỡng

cao theo đánh giá bằng PG-SGA: tình trạng dinh dưỡng tốt (PG-SGA A) là 25,5%, 46,5% SDD nhẹ hoặc vừa hay có nguy cơ SDD (PG-SGA B) và suy dinh dưỡng nặng (PG-SGA C) là 28%. Tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khánh Huyền có 54% người bệnh tình trạng dinh dưỡng PG-SGA B, 29% người bệnh tình trạng dinh dưỡng PG-SGA C, chỉ có 17% người bệnh có tình trạng dinh dưỡng PG-SGA A và nghiên cứu của Nguyễn Thị Loan trên bệnh nhân ung thư đầu cổ điều trị xạ trị tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội năm 2021 có 78,6% người bệnh có nguy cơ SDD, SDD vừa, nặng (PG-SGA B 47,3%; PG-SGA C 31,3%), kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận tình trạng suy dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ [2], [3]. Theo nghiên cứu của Esra Citak hầu hết bệnh nhân (74%) bị suy dinh dưỡng khi

kết thúc xạ trị ($p < 0,001$). Tỷ lệ suy dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư đầu/cổ khi bắt đầu và sau xạ trị lần lượt là 56% và 100% theo nghiên cứu của May Kay Neoh năm 2020. Nhìn chung, do vị trí đặc thù là nơi đầu tiên tiếp nhận thức ăn nên khi u phát triển chèn ép hợp với tác dụng phụ của quá trình điều trị như nuốt đau, viêm loét miệng, khô miệng đều ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng tiếp nhận dinh dưỡng của bệnh nhân, dẫn đến hậu quả tỷ lệ suy dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ đều ở mức cao theo các nghiên cứu trong và ngoài nước. Vì vậy, tất cả những bệnh nhân ung thư đầu cổ cần phải được sàng lọc, đánh giá định kỳ để phát hiện và can thiệp sớm những trường hợp suy dinh dưỡng [4], [5].

Nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và một số đặc điểm của bệnh nhân. Bệnh nhân ở các nhóm tuổi khác nhau có nguy cơ suy dinh dưỡng khác nhau, những bệnh nhân ở độ tuổi trung niên trở lên có tỷ lệ suy dinh dưỡng cao ($p < 0,05$). Vị trí ung thư ở ung thư vòm mũi họng, thanh quản-hạ họng, khoang miệng có tỷ lệ nguy cơ SDD, SDD vừa và nặng ở mức cao ($p = 0,001$). Tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Loan ghi nhận kết quả tương tự về tình trạng tỷ lệ suy dinh dưỡng cao ở những bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, thanh quản-hạ họng, khoang miệng [3]. Ngoài ra, nghiên cứu còn tìm ra mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và đường nuôi dưỡng hiện tại, ở những bệnh nhân ăn qua ống có tỷ lệ suy dinh dưỡng rất cao ($p = 0,002$). Vì vậy, bệnh nhân ung thư đầu cổ đặc biệt là vị trí vòm mũi họng, thanh quản-hạ họng, khoang miệng được nuôi dưỡng qua ống thông cần có sự quan tâm phối hợp giữa bác sĩ lâm sàng và dinh dưỡng

để can thiệp sớm hạn chế sụt cân, suy dinh dưỡng ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư đầu cổ có tình trạng suy dinh dưỡng theo PG-SGA là 74,5% và nhóm tuổi, vị trí ung thư, đường nuôi dưỡng có liên quan đến tình trạng dinh dưỡng (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$). Vì vậy việc sàng lọc, đánh giá tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ rất quan trọng, nhằm phát hiện sớm những trường hợp suy dinh dưỡng để có kế hoạch can thiệp kịp thời góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hồ Viết Hoàn.** Khảo sát tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ điều trị xạ trị tại Bệnh Viện Quân Y 103. Tạp chí Y – Dược học quân sự, 2020. (9), 40-48.
2. **Phạm Khánh Huyền và cộng sự.** Thực trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư đầu mặt cổ tại Bệnh viện ung bướu Nghệ An năm 2020, Khoa học Điều dưỡng. 2020. 3(3), 28-32.
3. **Nguyễn Thị Loan.** Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan ở người bệnh ung thư đầu cổ điều trị xạ trị tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội năm 2021. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2022. 153 (5). 145-154.
4. **Citak, E., Tulek, Z., & Uzel, O.** Nutritional status in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a longitudinal study. Supportive Care in Cancer. 2018. 27 (1): 239-247. doi: 10.1007/ s00520-018-4319-6
5. **May Kay Neoh, Zalina Abu Zaid, Zulfitri Azuan Mat Daud and et al.** Changes in Nutrition Impact Symptoms, Nutritional and Functional Status during Head and Neck Cancer Treatment. Nutrients. 2020;12(5): 1225. doi: 10.3390/ nu12051225.

KHẢO SÁT TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN DA, NIÊM MẠC VÀ THỰC TRẠNG CHĂM SÓC NGƯỜI BỆNH UNG THƯ Vòm MŨI HỌNG ĐIỀU TRỊ HÓA – XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Thị Dạ Lý¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số tác dụng không mong muốn trên da và niêm mạc của người bệnh ung thư vòm mũi họng điều trị hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2021. Mô tả nhận định của người bệnh về tình hình chăm sóc điều dưỡng với nhóm người bệnh trên.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang.

Kết quả: Đặc điểm các biến chứng da, niêm mạc mắc phải: cao nhất tại thời điểm sau 20 ngày xạ trị và hóa chất (D20). 95,2% ghi nhận được theo dõi, phát hiện sớm các biến chứng; 71,5% người bệnh được hướng dẫn chăm sóc da, niêm mạc cụ thể, tận tình; 66,7% người bệnh được chăm sóc trực tiếp khi gặp biến chứng về da, niêm mạc; 61,9% ghi nhận nhân viên y tế tận tình có trách nhiệm, 38,1% nhân viên y tế làm cho xong, chưa nhiệt tình trong công việc.

Kết luận: Đặc điểm các biến chứng da, niêm mạc mắc phải: cao nhất tại thời điểm D20, khuyến nghị xây dựng bảng kiểm cụ thể cho quy trình chăm sóc da, niêm mạc cho người bệnh điều trị hóa xạ trị đồng thời.

Từ khóa: ung thư vòm họng, hóa xạ trị đồng thời, tác dụng không mong muốn, da và niêm mạc, chăm sóc.

SUMMARY

SURVEY OF SIDE EFFECTS ON SKIN, MUCOUS MEMBRANES AND CURRENT STATUS OF CARE FOR NASOPHARYNGEAL CANCER PATIENTS OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: To describe some skin and mucosa side effects of nasopharyngeal carcinoma patients who received concurrent chemoradiation at Hanoi Oncology Hospital in 2021. Describe the patient's views about the nurse care of this group of patients.

Method: Cross-sectional description.

Results: The characteristics of acquired mucocutaneous side effect were the highest on the 20th day. 95.2% of the patients were monitored and found early complications; 71.5% of patients received specific skin and mucous membrane care guidance; 66.7% of the patients received direct nursing care when skin and mucosa complications occurred; 61.9% believed that medical staffs were dedicated and responsible, and 38.1% of medical staffs completed their work with insufficient enthusiasm.

Conclusion: The characteristics of acquired mucosal and skin side effects were highest on the 20th day. It is recommended to develop a specific checklist of skin and mucosa care procedures for patients with concurrent chemoradiation.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, concurrent chemoradiation, skin and mucosa side effects, nurse care.

¹Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Dạ Lý

SĐT: 0979029650

Email: lyntd@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 7/25/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 8/15/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một bệnh ung thư vùng đầu và cổ, có đặc điểm dịch tễ học, đặc điểm mô học và cả chiến lược điều trị khác biệt so với các nhóm ung thư đầu cổ khác. Tỷ lệ mắc không đều theo vùng: Theo Globocan năm 2020 trên thế giới có khoảng 133.000 người mới mắc bệnh và tỷ lệ cao nhất gặp ở Nam Trung Quốc, Hồng Kông (25 ca/100.000 dân), Đông Nam Á và Bắc Phi, Trung Đông, ít gặp ở Mỹ và Đông Âu [4],[7]. Việt Nam cũng là một trong số quốc gia có tỷ lệ mắc ung thư vòm họng cao với tỷ lệ mắc mới năm 2020 khoảng 6000 trường hợp[5].

Đã có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng với nhiều hình thức phối hợp các phương pháp đang được áp dụng trong điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn này: xạ trị đơn thuần, phẫu thuật vét hạch cổ còn lại sau xạ trị/ hóa chất, hóa xạ trị đồng thời kết hợp với hóa chất hỗ trợ, hóa chất đơn thuần khi bệnh đã di căn xa...

Đã có nhiều đề tài y học nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị hóa xạ trị ung thư vòm mũi họng, nhưng rất ít đề tài nghiên cứu về chăm sóc điều dưỡng. Do vậy, để góp phần chăm sóc, theo dõi tốt hơn những người bệnh này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Khảo sát tác dụng không mong muốn trên da, niêm mạc và thực trạng chăm sóc người bệnh ung thư***

vòm mũi họng điều trị hóa - xạ trị đồng thời tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ người bệnh ung thư vòm mũi họng đang điều trị hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội (BVUBHN) từ tháng 03/2021 đến tháng 12/2021.

Thời gian thực hiện nghiên cứu

Từ tháng 03/2021 đến tháng 02/2022.

Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên các người bệnh ung thư vòm mũi họng điều trị nội trú tại các khoa: Nội II, Nội trú ban ngày theo yêu cầu, Nội đầu cổ vú phụ khoa theo yêu cầu tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Các trường hợp đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Người bệnh có đồng thời 2 ung thư.

Đang mắc bệnh phối hợp ảnh hưởng đến điều trị và theo dõi.

Không tuân thủ liệu trình điều trị.

Mẫu và phương pháp chọn mẫu

Lấy mẫu thuận tiện (tất cả các người bệnh đủ tiêu chuẩn từ 03/2021 - 12/2021 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, n = 42).

Đánh giá mức độ viêm da theo CTCAE v3.0 [6]

TDKMM	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Da	Không thay đổi	Tạo nang, ban đỏ mờ hoặc nhạt, rụng lông, tróc vảy khô, giảm mồ hôi	Ban đỏ phơn phớt hoặc rõ, da tróc vảy ướm rải rác	Tróc vảy ướm liên kết trừ chỗ nếp gấp	Loét, chảy máu, hoại tử
Niêm mạc	Không thay đổi	Sung huyết có thể đau nhẹ, không đòi hỏi giảm đau	Viêm niêm mạc rải rác, có thể gây viêm chảy máu, có thể đau vừa cần tới thuốc giảm đau	Viêm niêm mạc to huyết mảng, có thể gây đau nặng cần tới giảm đau	Loét, chảy máu, hoại tử

Phương pháp thu thập số liệu

Phỏng vấn, khám trực tiếp người bệnh theo bộ câu hỏi và phụ lục nghiên cứu, tham khảo hồ sơ bệnh án.

Xử lý và phân tích số liệu

Các thông tin được nhập bằng phần mềm Epidata 3.0 và xử lý bằng SPSS 22.0.

Các thuật toán thống kê: Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất.

Khía cạnh đạo đức

Nghiên cứu được thực hiện được thông qua bởi hội đồng nghiên cứu khoa học của bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác.

Các thông tin về người bệnh phải được giữ kín.

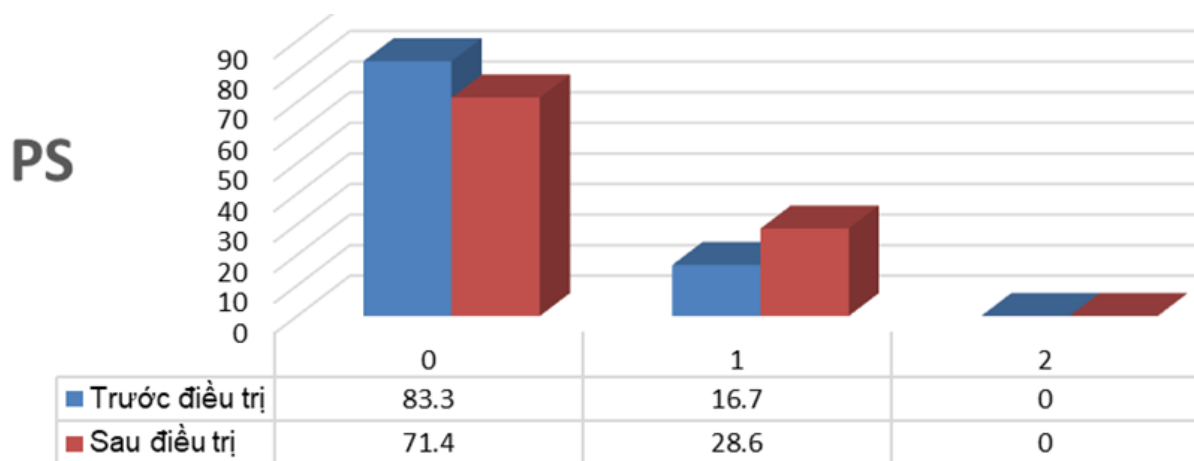
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Dựa trên tiêu chuẩn lựa chọn mẫu đề ra, nhóm nghiên cứu thu được kết quả nghiên cứu trên 42 người bệnh như sau:

Tuổi – Giới

Tuổi của nhóm nghiên cứu tập trung chủ yếu từ 31 – 59 tuổi, đạt 59,5%. Nhóm tuổi dưới 30 tuổi đạt 16,7% và trên 60 tuổi đạt 23,8%. Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: $49,1 \pm 11,24$.

Giới tính tỷ lệ là 2/1, có 28 nam, chiếm 66,7%, nữ có 14 người bệnh, chiếm 33,3%.

Chỉ số toàn trạng

Biểu đồ 1. Chỉ số toàn trạng của người bệnh trước và sau điều trị

Chỉ số PS được đánh giá theo thang điểm ECOG. Trước điều trị, chỉ số được phân bố 2 nhóm, nhóm có chỉ số PS = 0 chiếm 83,3%, PS = 1 chiếm 16,7%. Sau điều trị, nhóm người bệnh có chỉ số PS = 0 giảm còn 71,4%, nhóm còn lại PS = 1 chiếm 28,6%.

Một số tác dụng phụ hay gặp phải

Bảng 1. Tác dụng phụ trên da, niêm mạc của nhóm người bệnh nghiên cứu tại các thời điểm D10, D20, D30

Mức độ	D10		D20		D30	
Tổn thương	Da n (%)	Niêm mạc n (%)	Da n (%)	Niêm mạc n (%)	Da n (%)	Niêm mạc n (%)
Độ 0	23(54,8)	27 (64,3)	12 (28,5)	13 (31)	15(35,7)	14 (33,3)
Độ 1	13 (31)	13 (31)	16 (38,1)	17 (40,4)	14 (33,3)	15 (35,7)
Độ 2	6 (14,2)	2 (4,7)	9 (21,4)	10 (23,8)	11 (26,2)	12 (28,6)
Độ 3	0	0	5 (12)	2 (4,8)	2 (4,8)	1 (2,4)
Độ 4	0	0	0	0	0	0
Tổng	42 (100)	42 (100)	42 (100)	42 (100)	42 (100)	42 (100)

Biến chứng viêm niêm mạc tỷ lệ mắc cao hơn viêm da cấp ở cả 3 thời điểm, tuy nhiên cũng có điểm tương đồng là số lượng người bệnh mắc thấp nhất vào D10, cao nhất tại D20 và giảm nhẹ vào D30, và mức độ 3 – 4 cũng cao nhất tại thời điểm D30.

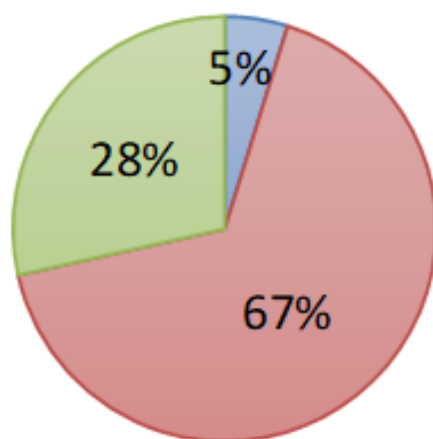
Có thể thấy biến chứng viêm da và viêm niêm mạc là 2 biến chứng thường gặp và ảnh hưởng đến chất lượng điều trị cũng như chất lượng cuộc sống và chi phí điều trị.

Công tác chăm sóc người bệnh của nhân viên y tế

Tỷ lệ người bệnh được nhân viên y tế tư vấn, giải thích về bệnh và hướng dẫn các tác dụng phụ trong quá trình điều trị bệnh.

Tất cả 100% người bệnh được nhân viên y tế tư vấn, giải thích về bệnh, hướng dẫn tác dụng, các tác dụng phụ gặp phải trong quá trình điều trị hóa chất và xạ trị.

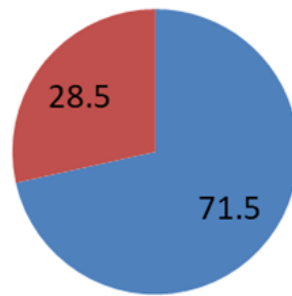
Tỷ lệ người bệnh được theo dõi, hướng dẫn và phát hiện các biến chứng



■ Không ■ Theo dõi sát ■ Không thường xuyên

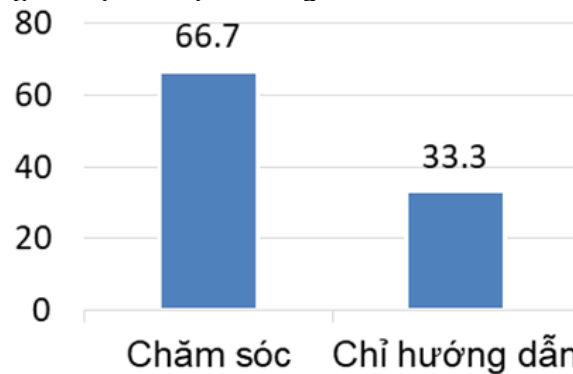
Biểu đồ 2. Tỷ lệ người bệnh được theo dõi, hướng dẫn và phát hiện các biến chứng

Tỷ lệ người bệnh được theo dõi sát là 66,7%, không thường xuyên là 28,5%, có 4,8% người bệnh không được theo dõi, hướng dẫn xử trí các biến chứng.



■ HD cụ thể ■ HD sơ sài

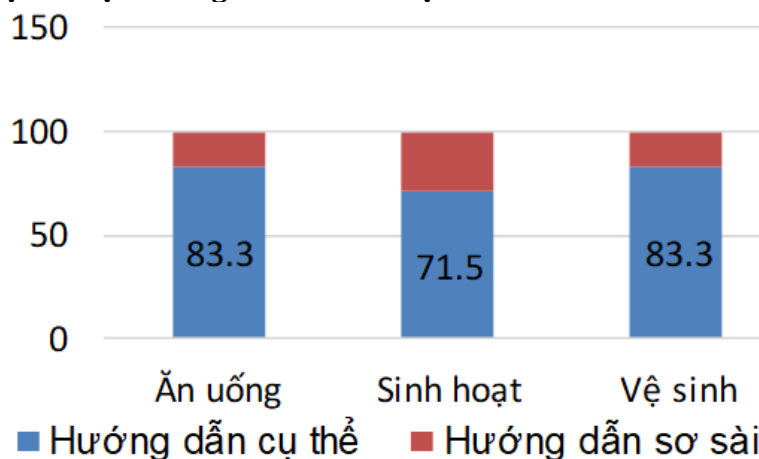
Biểu đồ 3. Tỷ lệ người bệnh được hướng dẫn chăm sóc da niêm mạc từ NVYT



Biểu đồ 4. Tỷ lệ người bệnh được NVYT chăm sóc da, niêm mạc trực tiếp

Trong nhóm người bệnh nghiên cứu, ghi nhận 71.5% người bệnh được hướng dẫn cụ thể, tận tình, 28.5% người bệnh được hướng dẫn sơ sài. 66.7% người bệnh khi mắc biến chứng được nhân viên y tế chăm sóc trực tiếp, 33,3% người bệnh chỉ được hướng dẫn.

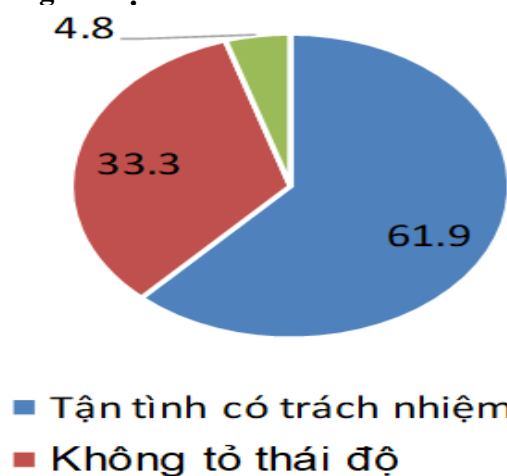
Tỷ lệ người bệnh được hướng dẫn các chế độ khác



Biểu đồ 5. Tỷ lệ người bệnh được hướng dẫn các chế độ khác

Ghi nhận 100% người bệnh được hướng dẫn các chế độ khác khi điều trị như ăn uống, sinh hoạt, vệ sinh. Đa số đều được hướng dẫn cụ thể, có 16.7 – 28.5% người bệnh được hướng dẫn sơ sài, qua loa, nhưng tất cả người bệnh đều được phát tờ rơi, hướng dẫn các chế độ ngay khi vào điều trị.

Thái độ của nhân viên y tế khi chăm sóc người bệnh



Biểu đồ 6. Thái độ của nhân viên y tế khi chăm sóc người bệnh

Có 61.9% đối tượng nghiên cứu ghi nhận nhân viên y tế có thái độ tận tình, có trách nhiệm, 33,3% không tỏ thái độ gì và 4,8% làm việc cho xong.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung người bệnh nghiên cứu
Tuổi, giới tính

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng có sự khác biệt đáng kể giữa độ tuổi của nhóm người bệnh nghiên cứu được điều trị xạ trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Tổng số người bệnh nghiên cứu là 42 người bệnh, trong đó: Có 59,5% người bệnh từ 31 – 59 tuổi, 23,8% người bệnh trên 60 tuổi và chỉ có 16,7% người bệnh dưới 30 tuổi. Người bệnh là nam giới chiếm đa số với 66,7%. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hồng Vân tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2019[2].

Chỉ số toàn trạng

Chỉ số PS được đánh giá theo thang điểm ECOG. Nhóm người bệnh trong nghiên cứu ghi nhận không có trường hợp nào người

bệnh phải nằm nghỉ hoàn toàn tại giường, các người bệnh đều tự đi lại được khi làm xét nghiệm hay di chuyển tới khu vực xạ trị, người bệnh có thể tự phục vụ bản thân trong quá trình nằm điều trị.

Như vậy trong nhóm người bệnh nghiên cứu có khả năng dung nạp được điều trị và có thể thực hiện được các hoạt động chăm sóc da, niêm mạc và phù hợp với chỉ số toàn trạng khi lập kế hoạch điều trị cho người bệnh.

Đặc điểm các biến chứng da – niêm mạc mắc phải

Một trong những vấn đề thường gặp nhất đối với người bệnh ung thư đầu cổ xạ trị là tổn thương da cấp ở các mức độ khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biến chứng viêm da cấp tại thời điểm D10 (sau 10 ngày xạ trị và hóa chất) xuất hiện trên 45,2% người bệnh, trong đó tổn thương độ 1 là 31% độ 2 chiếm 14,2%. Sau 20 ngày có 71,5% người bệnh mắc – cao nhất trong 3 thời điểm khảo sát, độ 1 vẫn chiếm đa số là 38,1%; có 12% người bệnh tổn thương độ 3. Sau 30 ngày tỷ lệ mắc giảm nhẹ còn 64,3%, người bệnh tổn thương nặng độ 3 là 4,8%. Viêm da cấp tính do xạ trị thường tiến triển lên 10-14 ngày sau khi hoàn thành xạ trị.

Viêm niêm mạc là một biến chứng nặng thường gặp của xạ trị. Biến chứng viêm niêm mạc tỷ lệ mắc cao hơn viêm da cấp ở cả 3 thời điểm, tuy nhiên cũng có điểm tương đồng là số lượng người bệnh mắc thấp nhất vào D10, cao nhất tại D20 và giảm nhẹ vào D30, và mức độ 3 – 4 cũng cao nhất tại thời điểm D20. Cụ thể: tại D10 có 35,7% người bệnh viêm niêm mạc họng miệng, trong đó 31% tổn thương độ 1, chỉ có 4,7% người bệnh độ 2. Tại D20 xuất hiện 2 người bệnh xuất hiện tổn thương độ 3 chiếm 4,8%; 23,8% tổn thương độ 2. Đến D30 có 28,6%

người bệnh tổn thương độ 2 và 2,4% tổn thương độ 1.

Công việc chăm sóc điều dưỡng và thực hiện các can thiệp điều dưỡng kết hợp với giáo dục sức khỏe sớm có xu hướng làm chậm và giảm các tác dụng phụ, cải thiện chất lượng cuộc sống, hiệu quả điều trị, giảm các biến chứng muộn và sự thoải mái của người bệnh trong quá trình điều trị.

Hoạt động chăm sóc biến chứng cấp tính ở da - niêm mạc sau xạ trị

Tuân thủ điều trị, chăm sóc của điều dưỡng và các hướng dẫn chăm sóc là yếu tố chính xác định kết quả thành công trong quá trình điều trị của người bệnh ung thư. Đánh giá thực trạng chăm sóc điều dưỡng và hướng dẫn người bệnh là cần thiết để giúp người bệnh trải qua quá trình điều trị thuận lợi.

Qua nghiên cứu, chúng tôi thu nhận được, 100% người bệnh được nhân viên y tế tư vấn, giải thích về bệnh, hướng dẫn các tác dụng phụ, biến chứng mắc phải trong quá trình điều trị. Có 95,2% người bệnh ghi nhận được theo dõi, phát hiện sớm các biến chứng và hướng dẫn cách xử lý. Một số trường hợp không được theo dõi và hướng dẫn xử lý các biến chứng gặp tại nhóm người bệnh điều trị ngoại trú, người bệnh khu vực Hà Nội, người bệnh chỉ đến khi có lịch thực hiện xạ trị hoặc hóa chất. Như vậy, cần có các buổi tập huấn cho điều dưỡng viên giao tiếp với người bệnh để công tác chăm sóc người bệnh được cải thiện tốt.

Các biện pháp chăm sóc da chung cho người bệnh đang xạ trị bao gồm: duy trì khu vực chiếu xạ sạch sẽ và khô ráo, rửa bằng nước ấm và xà phòng nhẹ, không mùi từ hai đến ba lần mỗi ngày, tránh các chất gây kích ứng da, mặc quần áo rộng rãi để tránh chấn thương do ma sát, tránh tiếp xúc với ánh

nắng mặt trời. Hướng dẫn người bệnh làm sạch nhẹ nhàng và lau khô vùng da trong trường chiếu tia trước mỗi lần chiếu xạ là quan trọng.

Tỷ lệ người bệnh được hướng dẫn chăm sóc da, niêm mạc nhóm nghiên cứu ghi nhận đạt 100%, trong đó 71,5% người bệnh được hướng dẫn cụ thể, tận tình, 12% người bệnh được hướng dẫn sơ sài. 66,7% người bệnh khi mắc biến chứng được nhân viên y tế chăm sóc trực tiếp, 33,3% người bệnh được hướng dẫn và tự thực hiện. Nhóm nghiên cứu nhận thấy tỷ lệ này có thể do người bệnh ngoại trú, đến điều trị khi có lịch và chủ quan không báo lại nhân viên y tế và từ thái độ chăm sóc của nhân viên y tế.

Tất cả 100% người bệnh được hướng dẫn các chế độ khác khi điều trị như ăn uống, sinh hoạt, vệ sinh. Toàn bộ người bệnh được phát tờ rơi, hướng dẫn các chế độ ngay khi vào điều trị. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu nhận thấy chưa có quy trình áp dụng chăm sóc da niêm mạc cho người bệnh xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời mà đều từ thực tế kinh nghiệm chăm sóc của điều dưỡng kết hợp với y lệnh của bác sĩ.

Trong số 42 người bệnh nghiên cứu, có 61,9% người bệnh cho biết nhân viên y tế có thái độ chăm sóc tận tình có trách nhiệm, giải đáp thắc mắc cho người bệnh kịp thời, 38,1% nhân viên y tế làm cho xong, chưa nhiệt tình trong công việc.

Trong quá trình điều trị, chăm sóc người bệnh không phải là bác sĩ mà điều dưỡng viên mới là người tiếp xúc với người bệnh và thường xuyên nhất, cần phải có quy trình chăm sóc cụ thể hơn để điều dưỡng viên chủ động hơn trong công tác chăm sóc người bệnh toàn diện, đảm bảo thời gian chăm sóc không bị kéo dài.

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm các biến chứng da – niêm mạc
Biến chứng viêm da cấp tại thời điểm sau 20 ngày cao nhất có 71,5% người bệnh mắc phải.

Biến chứng viêm niêm mạc họng miệng cao nhất tại D20 và giảm nhẹ vào D30, và mức độ 3 cũng cao nhất tại thời điểm D20.

Hoạt động chăm sóc

Có 95.2% người bệnh ghi nhận được theo dõi, phát hiện sớm các biến chứng và hướng dẫn cách xử lý, trong đó có 66,7% được theo dõi sát và 28,5% theo dõi không thường xuyên.

Tỷ lệ người bệnh được hướng dẫn chăm sóc da, niêm mạc nhóm nghiên cứu ghi nhận đạt 100%, trong đó 71,5% người bệnh được hướng dẫn cụ thể, tận tình, 12% người bệnh được hướng dẫn sơ sài. 66,7% người bệnh khi mắc biến chứng được nhân viên y tế chăm sóc trực tiếp, 33,3% người bệnh chỉ được hướng dẫn.

Nhận định của người bệnh về tình hình chăm sóc tại bệnh viện, có 61,9% người bệnh cho biết nhân viên y tế có thái độ chăm sóc tận tình có trách nhiệm, giải đáp thắc mắc cho người bệnh kịp thời, 38,1% nhân viên y tế làm cho xong, chưa nhiệt tình trong công việc.

Khuyến nghị, ứng dụng

Từ các đặc điểm biến chứng cấp tính thường gặp trên người bệnh ung thư đầu cổ được điều trị bằng hóa - xạ trị đưa ra chiến lược chăm sóc và hướng dẫn người bệnh tự chăm sóc sau quá trình điều trị để hạn chế tối đa các tác dụng không mong muốn gặp phải,

đồng thời nâng cao trình độ chăm sóc của điều dưỡng.

Để thực hiện quy trình chăm sóc da và niêm mạc cho người bệnh điều trị hóa xạ trị đồng thời, cần có bảng kiểm cụ thể để hướng dẫn và theo dõi việc chăm sóc. Bảng kiểm này nên bao gồm các bước cụ thể và thời gian thực hiện các hoạt động chăm sóc để công tác chăm sóc của điều dưỡng được trở nên rõ ràng và dễ dàng thực hiện, giúp đảm bảo chất lượng và tối ưu hóa kết quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2000), Chăm sóc bệnh nội khoa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
2. **Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng** (2019). Chăm sóc người bệnh hóa xạ trị đồng thời. Hướng dẫn chăm sóc người bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. [tr 671 – 677].
3. **Nguyễn Thị Hồng Vân** (2019), Đánh giá một số tác dụng phụ trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng điều trị hóa xạ đồng thời, Đề tài khoa học cấp sở, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.
4. **Barnes, L, Eveson, JW, Reichart et al.** Pathology and genetics of head and neck tumors. In: World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2005.
5. **Cancer today**. <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-factsheet.pdf>>, accessed: December, 2020
6. **Institute N.C.** (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
7. **Pubmeddev and al B.F. et** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. - PubMed - NCBI.