

ĐẦU CỐ - TUYẾN GIÁP

NGHIÊN CỨU TỈ LỆ CẮT TUYẾN PHÓ GIÁP KHÔNG CHỦ Ý TRONG PHẪU THUẬT CẮT GIÁP VÀ NẠO HẠCH CỔ NHÓM VI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH NĂM 2023

Võ Duy Phi Vũ¹, Trần Thị Anh Tường^{1,2},
Trần Sơn Vũ¹, Huỳnh Thanh Hồ¹

TÓM TẮT

Mở đầu: Cắt tuyến phó giáp không chủ ý (IP) là một biến chứng không phải không thường gặp khi phẫu thuật tuyến giáp trong điều trị ung thư tuyến giáp. IP có thể làm tăng biến chứng giảm canxi máu tạm thời hay vĩnh viễn sau mổ. Tuy vậy, IP vẫn còn ít được nghiên cứu. Mặc dù các yếu tố nguy cơ của IP chưa biết hết nhưng phẫu thuật viên nên nỗ lực hết sức để bảo tồn tuyến phó giáp.

Đối tượng - phương pháp: Chúng tôi hồi cứu 195 ca ung thư tuyến giáp được cắt giáp toàn phần và nạo hạch cổ nhóm VI tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 02/2023 đến tháng 12/2023. Phân tích đơn biến được chúng tôi phân tích để tìm các yếu tố nguy cơ của IP trong nghiên cứu này.

Kết quả: Nghiên cứu có 195 ca cắt giáp toàn phần và nạo hạch cổ nhóm VI có hay không có kết hợp nạo hạch cổ bên. Tỷ lệ cắt tuyến phó giáp không chủ ý là 8,7%. Có 1 trường hợp tuyến phó

giáp nằm trong bệnh phẩm tuyến giáp, còn lại nằm trong bệnh phẩm hạch nhóm VI. Không có yếu tố nguy cơ nào làm tăng IP có ý nghĩa thống kê và IP cũng không làm tăng nguy cơ giảm canxi do suy phó giáp sau phẫu thuật.

Kết luận: Cắt tuyến phó giáp không chủ ý không phải hiếm gặp ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp được cắt giáp toàn phần và nạo hạch cổ nhóm VI tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Nên áp dụng kỹ thuật mới trong quang phổ cận hồng ngoại để tăng tỉ lệ bảo tồn tuyến phó giáp trong phẫu thuật tuyến giáp nhất là khi có nạo hạch cổ nhóm VI.

Từ khóa: Cắt tuyến phó giáp không chủ ý, bảo tồn tuyến phó giáp, hạ canxi máu sau phẫu thuật.

SUMMARY

INCIDENTAL PARATHYROIDECTOMY IN TOTAL THYROIDECTOMY AND CENTRAL NECK DISSECTION IN HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL IN 2023

Background: Incidental parathyroidectomy (IP) is not an uncommon event during thyroid surgery in thyroid cancer treatment. IP may increase the rate of temporary and permanent postoperative hypocalcemia. However, IP remains less studied. Although the risk factors for the IP have not been fully identified, all

¹Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Khoa Dinh dưỡng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Duy Phi Vũ

Email: voduyphivu@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

efforts must be used to parathyroid gland preservation.

Objectives and methods: We retrospectively collected the clinical data of 195 patients who underwent total thyroidectomy and central neck dissection in HCMC Oncology hospital from February to December 2023. Univariate analyse was performed to look for the risk factors of IP.

Results: A total of 195 patients were included in the study. IP among patients with total thyroidectomy and central neck dissection was 8,7%. No risk factor was significantly related to IP and IP also did not increase postoperative temporary hypocalcemia.

Conclusion: Incidental parathyroidectomy is not uncommon event among patients underwent total thyroidectomy and central neck dissection in HCMC Oncology Hospital. It should be decreased by new technique in near-infrared fluorescence.

Keywords: Incidental parathyroidectomy, parathyroid preservation, postoperative hypocalcemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là một ung thư thường gặp với xuất độ tăng dần trong vài thập niên gần đây. Tỷ lệ ung thư tuyến giáp từ 4,9/100.000 năm 1975 tăng lên 14,3/100.000 năm 2009 do mức độ sử dụng siêu âm tăng lên^[2]. Trong đó, carcinôm tuyến giáp dạng nhú chiếm hầu hết các trường hợp với tiên lượng tốt nếu phẫu thuật triệt để. Tuy nhiên, biến chứng hậu phẫu thì không thể tránh khỏi, phẫu thuật càng rộng biến chứng càng nhiều. Sau tổn thương thần kinh hồi thanh quản thì suy phó giáp là biến chứng đáng ngại nhất với biểu hiện lâm sàng là giảm canxi máu. Trong một nghiên cứu đa trung tâm trên 25634 ca phẫu thuật tuyến

giáp tỷ lệ giảm canxi có thể cao lên đến 20,8%^[5]. Giảm canxi do suy tuyến phó giáp có thể thoát qua hay vĩnh viễn (tồn tại sau 6 tháng phẫu thuật), theo y văn tỷ lệ này lần lượt là 10 - 46% và 1,5 - 4%^[3]. Suy phó giáp có thể do tổn thương tuyến phó giáp khi phẫu thuật, do tổn thương mạch máu nuôi tuyến phó giáp hoặc cắt bỏ đi tuyến phó giáp do lỗi lầm. Cho đến nay, bảo tồn tuyến phó giáp vẫn là một thách thức cho phẫu thuật viên (PTV) ngay cả phẫu thuật viên nhiều kinh nghiệm. Mặc dù trong khi mổ, PTV đã cố gắng bảo tồn tuyến phó giáp tối đa nhưng trong bệnh phẩm sau phẫu thuật tuyến giáp, nhà giải phẫu bệnh vẫn có thể tìm thấy mô tuyến phó giáp trong 4 - 28% trường hợp cắt giáp^[4]. Khi đó chúng ta gọi đó là cắt tuyến phó giáp tình cờ hay không chủ ý (Incidental parathyroidectomy - IP). Biến cố này xảy ra nhiều hơn khi số ca phẫu thuật tuyến giáp tăng lên hoặc có kèm theo nạo hạch cổ. Điều quan ngại hơn là tỷ lệ di căn hạch cổ trong ung thư tuyến giáp (cùng lúc hay tái phát) có thể lên đến 20 - 90%^[5] nên IP không phải là tình huống hiếm gặp. Nhiều phương pháp được nghiên cứu và áp dụng để giảm tỷ lệ IP như PTV mang kính lúp, tìm và bảo tồn tuyến phó giáp, cắt lạnh mô nghi ngờ phó giáp, sử dụng chất phát huỳnh quang autofluorescence nhưng tỷ lệ IP không giảm đáng kể. Trên thế giới, có rất nhiều nghiên cứu về IP trong phẫu thuật tuyến giáp nhưng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này, mặc dù đã có nghiên cứu về biến chứng phẫu thuật cắt giáp trong đó có nghiên cứu về biến chứng suy phó giáp từ lâu.

Chúng tôi làm một nghiên cứu hồi cứu nhằm xác định tỷ lệ IP trong phẫu thuật cắt giáp toàn phần và nạo hạch nhóm VI tại Bệnh viện Ung Bướu (BVUB) TP. HCM

năm 2023, từ đó tiến tới áp dụng các kỹ thuật mới giúp hạn chế tỉ lệ IP tại BVUB.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Khảo sát tỷ lệ cắt tuyến phó giáp không chủ ý trong phẫu thuật cắt giáp toàn phần và nạo hạch nhóm VI ở Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM năm 2023.

2. Phân tích các yếu tố tương quan đến sự cố này bao gồm tuổi, viêm giáp Hashimoto, tình trạng hạch di căn (số lượng hạch và nhóm hạch), công cụ cầm máu và tình trạng giảm canxi sau mổ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt giáp toàn phần và nạo hạch nhóm VI ở BVUB năm 2023.

Tiêu chuẩn chọn vào:

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi.

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Các trường hợp đã phẫu thuật tuyến giáp trước đây.

+ Các trường hợp cắt thùy tuyến giáp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả.

Cách tiến hành nghiên cứu:

+ Thu thập số liệu từ khoa Giải phẫu bệnh tất cả các ca có cắt giáp toàn phần và nạo hạch cổ nhóm VI, có hoặc không có nạo hạch cổ bên kèm theo trong năm 2023. Sau đó lọc bỏ các ca không thử canxi máu và PTH ngày 1 sau mổ.

+ Lấy dữ liệu từ phần mềm E-hospital các thông tin liên quan đến nghiên cứu như tuổi, chẩn đoán giai đoạn, viêm giáp Hashimoto, tường trình phẫu thuật, kết quả GPB, kết quả canxi và PTH sau mổ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Hồi cứu 195 ca cắt giáp toàn phần và nạo hạch cổ nhóm VI, có 17 ca cắt tuyến phó giáp không chủ ý. Tỉ lệ IP là 8,7%.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số (%)
Tuổi	44,1 (8 - 76)*
Giới tính	
Nam	40 (20,5)
Nữ	155 (79,5)
Giai đoạn	
Giai đoạn I	149 (76,4)
Giai đoạn II	37 (19)
Giai đoạn III	9 (4,6)
Giai đoạn IV	0 (0)
Phương pháp mổ	
NHC nhóm VI 1 bên	54 (27,7)
NHC nhóm VI 2 bên	37 (19)
NHC nhóm V1 bên + hạch cổ bên	51 (26,2)
NHC nhóm VI 2 bên + hạch cổ bên	53 (27,2)

*: Trung bình (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất)

Bảng 2. Đặc điểm của tuyến phó giáp bị cắt không chủ ý

Đặc điểm	Tần số (%)
Mô học Tuyến phó giáp bình thường	17 (100)
Số tuyến phó giáp bị cắt đi 1 tuyến 2 tuyến	16 (94) 1 (6)
Vị trí tuyến phó giáp Trong tuyến giáp Ngoài tuyến giáp (hạch nhóm VI)	1 (6) 16 (94)
Ghép phó giáp	0 (0)

Bảng 3. Nguy cơ của cắt bỏ tuyến phó giáp không chủ ý

Các yếu tố nguy cơ		Tổng số ca N = 195		P
		Không cắt phó giáp (n=178)	Cắt phó giáp (n=17)	
Giảm Canxi do suy phó giáp	Không	140	15	0,532
	Có	38	2	
Tuổi	≤ 55 tuổi	134	15	0,370
	> 55 tuổi	44	2	
Nạo hạch cổ bên	Có	98	8	0,527
	Không	80	9	
Nạo hạch nhóm VI	1 bên	96	9	0,938
	2 bên	82	8	
Dụng cụ hàn mạch máu	Dao siêu âm	149	15	0,694
	Ligasure	29	2	
Viêm giáp/ GPB	Không viêm	136	13	1,000
	Viêm	42	4	
Kích thước bướu	T1 – T3	153	16	0,479
	T4	25	1	
Hạch xâm nhiễm	Không	162	17	0,369
	Có	16	0	

Khi phân tích sự tương quan, chúng tôi không tìm thấy yếu tố nguy cơ nào.

IV. BÀN LUẬN

Di căn hạch là yếu tố quan trọng quyết định độ rộng phẫu thuật nhưng cũng làm tăng biến chứng phẫu thuật. Nạo hạch cổ

nhóm VI được cho là làm tăng IP nên trong nghiên cứu này tất cả các ca đều có nạo hạch nhóm VI. Trong 195 ca có 106 ca nạo hạch cổ bên đi kèm. Số lượng hạch nhóm VI được nạo trung bình là 3,94 hạch. Số hạch nhóm VI di căn trung bình là 2,52 ca. Tỷ lệ di căn hạch nhóm VI trung bình là 0,67. Số hạch

nhóm cổ bên được lấy trung bình là 12,82, số hạch di căn là 4,76. Tỷ lệ di căn hạch của nhóm cổ bên là 0,389.

Trong phẫu thuật khi tuyến phó giáp không chắc được bảo tồn hoặc bị cắt đi tuyến

phó giáp nên được ghép tự thân và sinh thiết phần còn lại rất cần để tránh ghép hạch di căn^[2]. Trong nghiên cứu có 3 ca ghi nhận ghép tuyến phó giáp trong lúc mổ (không thuộc nhóm IP).

Bảng 4. So sánh tỷ lệ IP giữa các nghiên cứu

Tác giả	Số ca	Loại phẫu thuật	IP (%)	Tương quan
Dongbin Anh ^[1]	500	Cắt thùy, cắt giáp toàn phần, có hoặc không NHC nhóm VI	7,4	Cắt phó giáp không chủ ý & giảm canxi
Hakan Ata ^[3]	633	Cắt thùy, cắt giáp toàn phần, cắt giáp hoàn tất có hoặc không NHC (bướu giáp lành & ác tính)	21,8	Cắt phó giáp không chủ ý & bướu giáp lành/ ác, nạo hạch nhóm VI, giảm canxi vĩnh viễn
Laurel Barrios ^[4]	1114	Cắt thùy, cắt giáp toàn phần, có hoặc không NHC	22,4	Cắt phó giáp không chủ ý & kinh nghiệm PTV, nạo hạch cổ, suy phó giáp sau phẫu thuật
Chúng tôi	195	Cắt giáp toàn phần + NHC nhóm VI ± NHC bên	8,7	Không có

Tỷ lệ IP trong nghiên cứu này thấp có thể giải thích như sau:

- Kỹ thuật mổ của PTV tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM rất tốt, với kinh nghiệm của PTV trong nghiên cứu đều trên 5 năm kinh nghiệm hoặc trên 100 ca tuyến giáp/năm.

- Đối tượng nghiên cứu đã loại bỏ cắt giáp hoàn tất và tái phát.

- Bệnh phẩm không gửi toàn bộ cho nhà giải phẫu bệnh quan sát đại thể và cắt tìm tuyến phó giáp trong toàn bộ bệnh phẩm mà do PTV cắt lọc rồi gửi nhà giải phẫu bệnh. Trong nghiên cứu của Ata, H., tất cả bệnh phẩm tuyến giáp và hạch cổ được quan sát đại thể tìm xem có mô tuyến phó giáp không, sau đó bệnh phẩm được cắt thành những slide có bề dày 4 - 5mm và xem lại từng slide trên vi thể^[3].

- Không ít nhà giải phẫu bệnh ngại ghi kết quả mẫu mô gửi là tuyến phó giáp nếu như PTV không muốn xác minh.

Trong 17 ca IP, có 2 (11%) trường hợp giảm canxi do suy phó giáp, 3 (16,7%) trường hợp giảm PTH nhưng canxi không giảm, 2 (11%) trường hợp canxi giảm nhưng PTH không giảm. Không có trường hợp IP nào bị giảm canxi vĩnh viễn. Không tìm thấy mối tương quan giữa IP với tình trạng giảm canxi do suy phó giáp tạm thời sau phẫu thuật.

Trong kỹ thuật mổ tuyến giáp, một trong nhiều tiến bộ là dùng các thiết bị năng lượng hàn mạch máu. Chúng tôi có 2/3 loại thiết bị đó là hệ thống cắt đông mô siêu âm (dao Harmonic Focus), hệ thống hàn mạch máu lưỡng cực nhiệt điện (Ligasure). Trong nghiên cứu, tỷ lệ sử dụng dao Harmonic là 164 ca (84,1%) và Ligasure là 31 (15,9%).

Trong phân tích đơn biến thì cả 2 kỹ thuật hàn mạch máu không làm tăng nguy cơ biến chứng cắt tuyến phó giáp không chủ ý. Duy nhất chúng tôi tìm thấy mối tương quan giữa giảm canxi máu và nạo hạch cổ nhóm VI 2 bên.

Hạn chế của nghiên cứu là hồi cứu nên ghi nhận thiếu một vài đặc điểm có thể là nguy cơ của IP như kinh nghiệm PTV, thể tích tuyến giáp, bệnh cường giáp đi kèm, số lượng tuyến phó giáp thấy được, giữ được trong lúc mổ, số tuyến phó giáp buộc phải cắt và được ghép trong lúc mổ.

V. KẾT LUẬN

Cắt tuyến phó giáp không chủ ý không phải hiếm gặp ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp được cắt giáp toàn phần và nạo hạch cổ nhóm VI tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Nên áp dụng kỹ thuật mới trong quang phổ cận hồng ngoại để tăng tỉ lệ bảo tồn tuyến phó giáp trong phẫu thuật tuyến giáp nhất là khi có nạo hạch cổ nhóm VI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ahn, Dongbin, et al.** (2012), "Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery for papillary thyroid carcinoma and postoperative hypocalcemia". 5(1), pp. 65-72.
2. **Agcaoglu, O., et al.** (2024), "Techniques for Thyroidectomy and Functional Neck Dissection", J Clin Med. 13(7).
3. **Ataş, H., et al.** (2021), "Central neck dissection is an independent risk factor for incidental parathyroidectomy", Acta Chir Belg. 121(1), pp. 36-41.
4. **Barrios, L., et al.** (2021), "Incidental parathyroidectomy in thyroidectomy and central neck dissection", Surgery. 169(5), pp. 1145-1151.
5. **Orosco, R. K., Lin, H. W., and Bhattacharyya, N.** (2015), "Ambulatory thyroidectomy: A multistate study of revisits and complications", Otolaryngol Head Neck Surg. 152(6), pp. 1017-23.

VAI TRÒ CỦA THỜI GIAN NHÂN ĐÔI THYROGLOBULIN TRONG ĐÁNH GIÁ TÁI PHÁT, DI CĂN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA

Nguyễn Quang Cường¹, Lê Thị Thùy Trang¹,
Lê Nguyễn Thanh Long¹, Nguyễn Duy Trì¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mối liên quan giữa Tg-DT với biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên ¹⁸F – FDG PET/CT. So sánh hiệu quả của việc sử dụng Tg-DT và Tg đơn thuần trong dự đoán biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên ¹⁸F – FDG PET/CT.

Đối tượng – phương pháp nghiên cứu: 47 bệnh nhân UTTGTB sau điều trị, có xạ hình toàn thân âm tính, được chụp ¹⁸F – FDG PET/CT nhằm đánh giá tái phát, di căn tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2021 đến tháng 01/2024. Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu.

Kết quả: ¹⁸F – FDG PET/CT phát hiện được tổn thương tái phát ở 34 bệnh nhân (72,3%), trong đó phát hiện di căn xa ở 13 bệnh nhân (27,6%). Tg-DT thấp hơn có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có PET/CT dương tính so với nhóm PET/CT âm tính ($p = 0,03$) cũng như giữa nhóm có di căn xa và không có di căn xa ($p = 0,04$). Phân tích đường cong ROC, Tg-DT có độ chính xác cao hơn Tg đơn thuần trong dự đoán biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên ¹⁸F – FDG PET/CT. Ngưỡng cut-off Tg-DT ≤ 29 tháng cho

độ nhạy 88,2% và độ đặc hiệu 69,2% trong dự đoán PET/CT dương tính, trong khi Tg-DT ≤ 23 tháng cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 84,6% và 41,2% trong dự đoán hình ảnh di căn xa trên PET/CT.

Kết luận: Tg-DT là một chỉ số có giá trị tốt hơn Tg đơn thuần trong dự đoán kết quả tái phát, di căn trên ¹⁸F – FDG PET/CT ở bệnh nhân UTTGTB sau điều trị, có xạ hình toàn thân âm tính.

Từ khóa: Thyroglobulin, thời gian nhân đôi Thyroglobulin, ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, ¹⁸F - FDG PET/CT.

SUMMARY

THE ROLE OF THYROGLOBULIN DOUBLING TIME IN ASSESSING RECURRENCE AND METASTASIS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Objective: The relationship between Tg-DT and the imaging manifestations of recurrence or metastasis on ¹⁸F – FDG PET/CT. Compare the effectiveness of using Tg-DT and Tg alone in predicting the imaging manifestations of recurrence or metastasis on ¹⁸F – FDG PET/CT.

Subjects – methods: 47 patients with post-treatment HCC, with negative whole-body scintigraphy, underwent ¹⁸F – FDG PET/CT to evaluate recurrence and metastasis at the Department of Nuclear Medicine, Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 2021 to January 2024. Research design: Retrospective.

¹Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Cường
Email: quangcuong080992@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Results: ^{18}F - FDG PET/CT detected recurrent lesions in 34 patients (72.3%), of which distant metastasis was detected in 13 patients (27.6%). Tg-DT was statistically significantly lower between the PET/CT-positive group compared with the PET/CT-negative group ($p = 0.03$) as well as between the group with distant metastasis and the group without distant metastasis ($p = 0.04$). ROC curve analysis showed that Tg-DT was more accurate than Tg alone in predicting the presence of recurrence or metastasis on ^{18}F -FDG PET/CT. The cut-off threshold of Tg-DT ≤ 29 months gave a sensitivity of 88.2% and a specificity of 69.2% in predicting positive PET/CT, while Tg-DT ≤ 23 months gave a sensitivity and specificity of 84.6% and 41.2%, respectively, in predicting distant metastasis on PET/CT.

Conclusion: Tg-DT is an index with better value than Tg alone in predicting recurrence and metastasis on ^{18}F -FDG PET/CT in patients with HCC after treatment, with negative whole-body scintigraphy.

Keywords: Thyroglobulin, Thyroglobulin doubling time, differentiated thyroid cancer, ^{18}F - FDG PET/CT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phần lớn UTTGTBH thường có tiên lượng tốt với tỷ lệ sống còn 10 năm sau điều trị lần đầu trên 90%. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát có thể lên đến 30% trong vòng 10 năm. Do đó, quá trình theo dõi và đánh giá nguy cơ tái phát sau điều trị là rất quan trọng. ^{18}F - FDG PET/CT đã được chứng minh về tính hiệu quả trong đánh giá tái phát, di căn ở bệnh nhân UTTGTBH có xạ hình toàn thân âm tính với độ nhạy, độ đặc hiệu cao 82% và 95%. Liên hệ ứng dụng thực tiễn của thời gian nhân đôi Calcitonin và thời gian nhân đôi CEA trong tiên lượng ung thư tuyến giáp

thể tủy, năm 2011, nghiên cứu của nhóm tác giả người Nhật trên bệnh nhân UTTGTBH đã giới thiệu và chứng minh rằng thời gian nhân đôi của Thyroglobulin huyết thanh (thyroglobulin doubling time: Tg – DT) là yếu tố tiên lượng mạnh vượt trội so với các yếu tố tiên lượng cổ điển (giai đoạn TMN, tuổi, giới). Từ đó, trên thế giới đã tiếp tục có nhiều nghiên cứu khác chứng minh giá trị của Tg – DT trong tiên lượng sống còn và đánh giá tái phát, di căn ở bệnh nhân UTTGTBH. Tg – DT còn được chứng minh có thể giúp dự đoán kết quả ^{18}F - FDG PET/CT dương tính ở bệnh nhân UTTGTBH có xạ hình toàn thân âm tính, đặc biệt những trường hợp có xét nghiệm Tg ở mức trung bình – thấp. Là một trong những trung tâm điều trị ung thư tuyến giáp và chụp ^{18}F - FDG PET/CT hàng đầu Việt Nam, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá giá trị của Tg – DT trong đánh giá tái phát di căn ở bệnh nhân UTTGTBH tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Mục tiêu nghiên cứu: Mối liên quan giữa thời gian nhân đôi Thyroglobulin với biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên ^{18}F – FDG PET/CT. So sánh hiệu quả của việc sử dụng thời gian nhân đôi Thyroglobulin và Thyroglobulin đơn thuần trong dự đoán biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên ^{18}F – FDG PET/CT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ 01/2024 đến 12/2024 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.3. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân UTTGTBH được điều trị phẫu thuật và I-131 được chụp ^{18}F – FDG PET/CT nhằm đánh giá tái phát, di căn tại khoa Y học hạt nhân,

Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2021 đến tháng 01/2024.

2.3.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân UTTGTBH đã được điều trị phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn tuyến giáp và điều trị I-131 và có xạ hình toàn thân âm tính. Khoảng thời gian giữa lần xạ hình toàn thân âm tính và chụp PET/CT không có bất kỳ can thiệp điều trị nào ngoài việc theo dõi và liệu pháp nội tiết ức chế. Bệnh nhân có ít nhất 02 giá trị Tg (kích thích hoặc ức chế TSH) liên tiếp trước

khi ghi hình ^{18}F – FDG PET/CT để tính toán giá trị Tg – DT. Bệnh nhân có Anti – Tg < 115UI/ml.

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có ung thư thứ hai kết hợp ngoài UTTGTBH.

2.4. Cỡ mẫu: Chúng tôi tính cỡ mẫu bằng phần mềm MedCalc dựa trên công thức của Hanley và McNeil (1982) (<https://www.medcalc.org/manual/sample-size-ROC-AUC.php>).

Sample size: area under ROC curve

Type I and II error

Type I error (Alpha, Significance): 0.05

Type II error (Beta, 1-Power): 0.10

Input

Area under ROC curve: 0.804

Null Hypothesis value: 0.5

Ratio of sample sizes in negative / positive groups: 31/88

Results

Number of positive cases required: 28

Number of negative cases required: 10

Total sample size (both groups together): 38

Với:

Sai sót loại I (α) là 0,05.

Sai sót loại II (β) là 0,1.

AUC là 0,804 (theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Phương và cộng sự).

Giá trị giả thuyết không là 0,5.

Tỷ lệ mẫu giữa nhóm âm tính/ dương tính là 31/88 (theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Phương và cộng sự).

Như vậy, tổng số mẫu trong nghiên cứu cần ≥ 38 .

2.5. Các biến số nghiên cứu

STT	Tên biến số	Loại biến số	Giá trị biến số
1	Tuổi	Định lượng	Năm phát hiện bệnh trừ năm sinh Đơn vị là tuổi
2	Giới	Nhị giá	Nam Nữ

3	Kết quả GPB của tổn thương ung thư tuyến giáp	Danh định	Carcinoma tuyến giáp dạng nhú Carcinoma tuyến giáp dạng nang Khác (ghi rõ kết quả GPB)
4	Giá trị Tg trước khi chụp PET/CT	Định lượng	Thu thập từ hồ sơ bệnh án tất cả các giá trị Tg trong thời gian theo dõi sau điều trị I-131 đến lúc chụp PET/CT
5	Thời gian nhân đôi Tg (Tg-DT)	Định lượng	Công thức tính toán Tg -DT được thực hiện theo quy trình của bệnh viện Kuma, Nhật Bản
6	Phát hiện tổn thương nghi ngờ tái phát trên PET/CT	Nhị giá	Có Không
7	Phát hiện tổn thương di căn nghi ngờ trên PET/CT	Nhị giá	Có Không

Các xét nghiệm Tg huyết thanh được thu thập từ hồ sơ bệnh án ở cơ sở 1 và hồ sơ bệnh án điện tử ở cơ sở 2 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM bao gồm: Ít nhất 02 chỉ số Tg (kích thích hoặc ức chế TSH) liên tiếp trước khi ghi hình ^{18}F – FDG PET/CT. Tg -DT tính theo đơn vị tháng và được tính toán theo quy trình của Bệnh viện Kuma - Nhật Bản.

Kết quả PET/CT phải được thống nhất bởi 02 bác sĩ tại khoa Y học hạt nhân. PET/CT dương tính khi có tổn thương tăng hoạt động chuyển hóa bất thường, không phải do sinh lý. Các tổn thương ghi nhận được trên CT nhưng không tăng hoạt động chuyển hóa trên PET cũng được định nghĩa là âm tính.

2.6. Quy trình nghiên cứu: Lập danh sách BN chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, được chụp ^{18}F -FDG PET/CT tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong khoảng thời gian từ 01/2021 đến tháng 01/2024. Từ danh sách BN UTTGTBH được chụp PET/CT, hồi cứu lại hồ sơ, loại bỏ các BN có tiêu chuẩn loại trừ, từ đó lập danh sách BN đủ tiêu chuẩn đưa

vào nghiên cứu. Sau đó, chúng tôi thu thập các số liệu của bệnh nhân vào bảng thu thập số liệu. Cuối cùng, chúng tôi phân tích và báo cáo.

2.7. Phương pháp phân tích dữ liệu: Dữ liệu được thống kê và phân tích bằng phần mềm thống kê STATA 14.0. Các biến số định tính (nhị giá, định danh, thứ tự) được thống kê mô tả bằng các giá trị tần số, tỉ lệ phần trăm (%), các biến định lượng sẽ được mô tả bởi các thống kê trung bình, độ lệch chuẩn nếu có phân phối chuẩn, dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị dưới (25%), tứ phân vị trên (75%) nếu có phân phối không chuẩn. Sử dụng Student t-test so sánh các giá trị trung bình hoặc Mann-Whitney U để so sánh các giá trị phân bố không chuẩn, sử dụng Chi-square test so sánh các tỉ lệ. Phân tích đường cong ROC để tính ngưỡng tối ưu của Tg, Tg – DT trong dự đoán tổn thương tái phát, di căn trên PET/CT. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến để tìm các yếu tố liên quan và tiên lượng ảnh hưởng đến tổn thương tái phát, di căn trên PET/CT. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp (n=47)	Tỉ lệ %
Tuổi	43,5 ± 14,5*	
Giới		
Nam	9	19,1
Nữ	38	80,9
GPB		
Carcinoma tuyến giáp dạng nhú	47	100
Giá trị Tg kích thích trước chụp PET/CT (ng/ml)	81,7 (10,9 – 481)**	
Thời gian nhân đôi Tg (Tg-DT) (tháng)	14,5 (2,8 – 146,1)**	

*: Trung bình ± độ lệch chuẩn với biến số định lượng có phân phối chuẩn

** : Trung vị (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất) với biến số định lượng có phân phối không chuẩn

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 47 BN đủ tiêu chuẩn chọn mẫu. Các BN có độ tuổi trung bình là 43,5 với tỷ lệ nam/nữ khoảng ¼. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Trung bình giá trị Tg kích thích trước khi chụp PET/CT là 81,7ng/ml và Tg-DT là 14,5 tháng.

Bảng 2. Kết quả hình ảnh PET/CT

PET/CT		Số trường hợp (n=47)	Tỉ lệ %
Âm tính		13	27,7
Dương tính	Không di căn xa	21	44,7
	Có di căn xa	13	27,6

Trong 47 bệnh nhân, có 34 bệnh nhân (72,3%) được phát hiện tổn thương trên hình ảnh PET/CT (PET/CT dương tính). Trong đó, 13 bệnh nhân (27,6%) có di căn xa trên hình ảnh PET/CT.

Mối liên quan giữa giá trị Thyroglobulin và thời gian nhân đôi Thyroglobulin với biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên PET/CT.

Bảng 3. Mối liên quan giữa Tg, DT-Tg với biểu hiện hình ảnh tái phát trên PET/CT

	PET/CT âm tính	PET/CT dương tính	Giá trị p
Giá trị Tg (ng/ml)*	104,3 (46,4 – 162,2)	107,7 (74,8 – 140,5)	0,91
Thời gian nhân đôi Tg (Tg-DT) (tháng)*	46,6 (22,5 – 70,8)	19,3 (11,5 – 27,1)	0,03

*: Trung bình (khoảng tin cậy 95%)

Kết quả thu thập được cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị Tg giữa nhóm PET/CT âm tính và nhóm PET/CT dương tính. Trong khi đó, Tg-DT ở nhóm PET/CT dương tính thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm PET/CT âm tính với p = 0,03.

Bảng 4. Mối liên quan giữa Tg, DT-Tg với biểu hiện hình ảnh di căn xa trên PET/CT

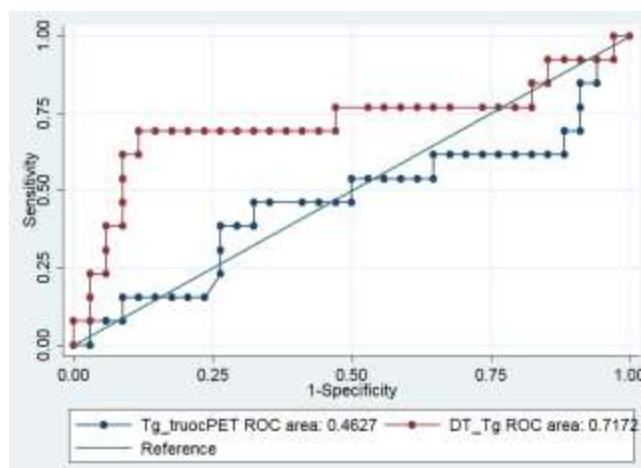
	Không di căn xa trên PET/CT	Có di căn xa trên PET/CT	Giá trị p
Giá trị Tg (ng/ml)*	100,2 (71,1 – 129,4)	123,8 (52,5 – 195,1)	0,45
Thời gian nhân đôi Tg (Tg-DT) (tháng)*	30,9 (18,9 – 42,8)	16,4 (8,5 – 24,4)	0,04

*: Trung bình (khoảng tin cậy 95%)

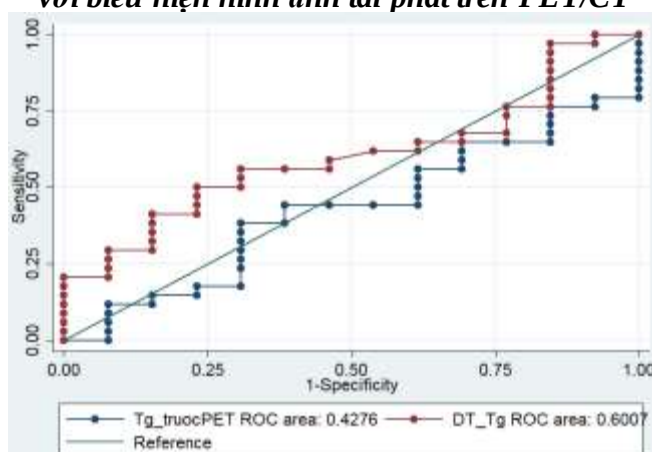
Kết quả thu thập được cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị Tg giữa nhóm có di căn xa trên PET/CT và nhóm không có di căn xa trên PET/CT. Trong khi đó, Tg-DT ở nhóm có di căn xa trên PET/CT thấp hơn có ý nghĩa thống kê

với nhóm không có di căn xa trên PET/CT với $p = 0,04$.

So sánh hiệu quả của việc sử dụng Thyroglobulin đơn thuần và thời gian nhân đôi Thyroglobulin trong dự đoán biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên PET/CT.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC đánh giá mối liên quan giữa Tg, DT-Tg với biểu hiện hình ảnh tái phát trên PET/CT



Biểu đồ 2. Đường cong ROC đánh giá mối liên quan giữa Tg, DT-Tg với biểu hiện hình ảnh di căn xa trên PET/CT

Phân tích đường cong ROC cho thấy Tg-DT có độ chính xác cao hơn Tg đơn thuần trong dự đoán biểu hiện hình ảnh tái phát hoặc di căn trên PET/CT. Với AUC dao động trong khoảng 0.60 – 0.70, Tg-DT là chỉ số có thể dùng để dự đoán kết quả PET/CT dương tính cũng như dự đoán có hình ảnh di căn xa trên PET/CT.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước, với độ tuổi trung bình dưới 55 tuổi, tỷ lệ nam/nữ khoảng ¼ và GPB carcinôm tuyến giáp dạng nhú chiếm đa số (trong nghiên cứu này chiếm 100%). Nghiên cứu của chúng tôi đã đánh giá được mối liên quan giữa Tg-DT và hình ảnh tái phát, di căn trên ^{18}F – FDG PET/CT, Tg-DT thấp hơn có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có PET/CT dương tính so với nhóm PET/CT âm tính ($p = 0,03$) cũng như giữa nhóm có di căn xa và không có di căn xa ($p = 0,04$). Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Phương và cộng sự tại Bệnh viện 108 và Bệnh viện 19-8 cũng cho thấy điều tương tự với chỉ số $p < 0,001$. Phân tích đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy ngưỡng cut-off Tg-DT ≤ 29 tháng có thể dự đoán kết quả PET/CT dương tính (độ nhạy 88.2%, độ đặc hiệu 69.2%, AUC = 0.717). Ngưỡng cut off này dao động trong khoảng 2.5 năm – 3 năm tùy theo nghiên cứu: Nghiên cứu của tác giả Domenico Albano là 30 tháng (độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 87%, AUC = 0.911), còn theo tác giả Nguyễn Thị Phương là 34,75 tháng (AUC = 0.804)^{[8][10]}. Điểm khác biệt trong nghiên cứu của chúng

tôi mà các nghiên cứu khác chưa đề cập đến, đó là chỉ số Tg-DT còn có khả năng dự đoán được kết quả PET/CT có hình ảnh di căn xa hay không với ngưỡng cut off Tg-DT ≤ 23 tháng (độ nhạy 84.6%, độ đặc hiệu 41,2%, AUC = 0.601).

Điểm khác biệt khác trong nghiên cứu của chúng tôi là chỉ số Tg huyết thanh đơn thuần lại không dự đoán được hình ảnh tái phát, di căn trên ^{18}F – FDG PET/CT. Điều này đi ngược lại hoàn toàn với thực hành lâm sàng hiện đang áp dụng, các BS hiện cho chỉ định chụp PET/CT hoàn toàn dựa vào theo dõi chỉ số Tg sau điều trị. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đều chứng minh được nồng độ Tg ở nhóm bệnh nhân PET/CT dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm PET/CT âm tính, như nghiên cứu của tác giả Domenico Albano ngưỡng Tg là 18ng/ml (AUC = 0.848, $p = 0.018$), của tác giả Su Jung Choi ngưỡng Tg là 21.5ng/ml (AUC = 0.919, $p < 0,001$)^[7]. Giải thích cho điểm khác biệt này, có thể do ngưỡng Tg trong nghiên cứu của chúng tôi khi cho bệnh nhân chỉ định chụp PET/CT cao hơn các nghiên cứu khác (Tg trước chụp PET/CT dao động trong khoảng từ 16 – 481ng/ml, với trung vị khoảng 81.7ng/ml), các bệnh nhân mỗi lần tái khám lại xét nghiệm Tg huyết thanh với một hệ máy xét nghiệm và bộ kit xét nghiệm khác nhau và trong một số trường hợp, các BS theo dõi bệnh nhân bằng Tg ước chế.

V. KẾT LUẬN

Tg-DT là một chỉ số có giá trị tốt hơn Tg đơn thuần trong dự đoán kết quả tái phát, di căn trên ^{18}F – FDG PET/CT ở bệnh nhân UTTGTB sau điều trị, có xạ hình toàn thân âm tính.

VI. KIẾN NGHỊ

Bệnh nhân UTTGTBH sau điều trị nên được theo dõi chỉ số Tg theo cùng một hệ máy và bộ kit xét nghiệm để tránh sai số hệ thống. Các bác sĩ ở khoa khám bệnh cũ nên xem xét kĩ các chỉ số Tg trước đó của bệnh nhân, được lưu trong phần mềm quản lý bệnh viện, tính Tg-DT cho mỗi lần tái khám, tham khảo ngưỡng cut-off từ nghiên cứu của chúng tôi để có thể cho chỉ định chụp ^{18}F – FDG PET/CT chính xác hơn, tăng hiệu quả của việc theo dõi sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Phương và cộng sự**, “Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ thyroglobulin, thời gian nhân đôi thyroglobulin với tổn thương tái phát, di căn trên hình ảnh ^{18}F -FDG PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I ”. Tạp chí Điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam, 50, 61-69.
2. **Albano D. et al.** (2021), “The role of Tg kinetics in predicting 2-[^{18}F]-FDG PET/CT results and overall survival in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with detectable Tg and negative ^{131}I -scan”. 74 (2), pp. 332-339.
3. **Albano D. et al.** (2020), “Thyroglobulin doubling time offers a better threshold than thyroglobulin level for selecting optimal candidates to undergo localizing [^{18}F] FDG PET/CT in non-iodine avid differentiated thyroid carcinoma”. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2021) 48:461–468.
4. **Caetano R. et al.** (2016), “Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative ^{131}I whole-body scan results: A metaanalysis”. 38 (2), pp. 316-327.
5. **Luca Giovanella. et al.** (2022) “The role of thyroglobulin doubling time in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis”. DOI:10.1530/EC-21-0648.
6. **Miyauchi A. et al.** (2011), “Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy”. 21 (7), pp. 707-716.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ỨNG DỤNG VẬT ĐÙI TRƯỚC NGOÀI VI PHẪU CHE PHỦ TỔN KHUYẾT SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ DA VÙNG ĐẦU MẶT CỔ

Lê Minh Quang¹, Nguyễn Đức Thành¹,
Bùi Văn Quang¹, Đỗ Đình Toàn¹, Nguyễn Bá Mạnh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vật đùi trước ngoài là vật tổ chức được cấp máu bởi các mạch xuyên nuôi da từ nhánh xuống của động mạch mũ đùi ngoài. Việc ứng dụng vật đùi trước ngoài tự do trong tạo hình che phủ khuyết phần mềm sau cắt ung thư da là bước tiến lớn trong chuyên ngành phẫu thuật ung thư. Nghiên cứu nhằm bước đầu đánh giá khả năng ứng dụng vật đùi trước ngoài tự do trong tạo hình tổn khuyết rộng phần mềm sau phẫu thuật ung thư da vùng đầu mặt cổ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 16 bệnh nhân khuyết tổ chức đầu mặt cổ sau cắt ung thư da được điều trị phẫu thuật che phủ tổn thương bằng vật đùi trước ngoài tự do.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu mô tả lâm sàng cắt ngang, không đối chứng.

Kết quả: Tất cả các vật ghép đều sống. Kích thước vật từ $6,5 \times 12\text{cm}$ đến $12 \times 20\text{cm}$. Chất liệu đều là vật da cân, 16 vật tự do vi phẫu.

Kết luận: Vật đùi trước ngoài tự do là lựa chọn thích hợp cho việc che phủ khuyết tổ chức sau phẫu thuật ung thư da. Chất lượng vật đùi trước ngoài tại nơi tạo hình thỏa mãn về mặt chức năng và thẩm mỹ.

Từ khóa: Vật đùi trước ngoài, khuyết phần mềm, ung thư da.

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF APPLYING ANTERIOR OUTSIDE THIGH FLAPS IN ADDITION TO MICROSURGERY TO COVER SKIN LESIONS AFTER HEAD FACE AND NECK CANCER SURGERY

Introduction: The anterolateral thigh flap is a tissue flap supplied by perforating vessels from the descending branch of the lateral femoral circumflex artery. The application of the free anterolateral thigh flap in reconstructive surgery for covering soft tissue defects after skin cancer resection represents a significant advancement in the field of oncologic surgery. This study aims to initially evaluate the feasibility of using the free anterolateral thigh flap for reconstructing large soft tissue defects following skin cancer surgery in the head and neck region.

Patients and methods: 16 patients with head and neck soft tissue defects following skin cancer resection were treated with surgical coverage using free anterolateral thigh flaps.

Methods: A cross-sectional clinical descriptive study, non-controlled

Results: All grafts survived. The flap sizes ranged from $6.5 \times 12\text{ cm}$ to $12 \times 20\text{ cm}$. All flaps were fascio-cutaneous, and 16 were free microvascular flaps.

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp, Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Văn Quang

Email: bsquangbvvt@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Conclusion: The free anterolateral thigh flap is an appropriate option for covering soft tissue defects after skin cancer surgery. The quality of the anterolateral thigh flap in reconstruction meets both functional and aesthetic standards.

Keywords: Anterolateral thigh flap, soft tissue defect, skin cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Che phủ khuyết hổng lớn phần mềm vùng đầu mặt sau phẫu thuật ung thư da là một trong những khó khăn trong phẫu thuật tạo hình. Tổn thương phải được cắt rộng đúng mức và được tạo hình phục hồi thích hợp để đảm bảo về mặt chức năng và thẩm mỹ. Trong khi đó việc phục hồi hình thể và chức năng do tổn khuyết gây ra, trả lại cuộc sống bình thường cho bệnh nhân vẫn đang là thách thức lớn đối với các phẫu thuật viên. Khó khăn lớn nhất là việc tìm được nguồn chất liệu tạo hình hợp lý cho mỗi loại tổn thương. Với sự phát triển của kỹ thuật vi phẫu và các công trình nghiên cứu sâu về sự cấp máu cho da, việc tìm tòi những chất liệu phù hợp cho vùng đầu mặt với những yêu cầu khối lượng lớn, chất lượng tương thích với da vùng đầu mặt, ít để lại di chứng vùng lấy vạt đã cho ra đời hàng loạt các vạt da như vạt bả - cạnh bả, vạt cẳng tay quay, vạt thượng đòn... Chính vì vậy, lịch sử phát triển của chuyên ngành Phẫu thuật tạo hình luôn gắn liền với việc tìm ra các chất liệu tạo hình mới và phương pháp sử dụng những chất liệu ấy. Năm 1984, lần đầu tiên Song và cộng sự thông báo nghiên cứu về giải phẫu của vạt đùi trước ngoài (Antero lateral thigh Flap – ALT Flap) như là 1 vạt da cân có thể dùng với kỹ thuật vi phẫu^[1]. Năm 1988, vạt này được Xu^[2] áp dụng trên lâm sàng, và với những ưu điểm nổi bật của vạt này nên ALT đã trở thành 1 vạt da được sử dụng nhiều đến

mức nhiều phẫu thuật viên nổi tiếng trong lĩnh vực tạo hình như Fu Chan Wei, Jeng Feng Seng hầu như chỉ dùng duy nhất vạt này cho tất cả các tạo hình phần mềm^[3]. Ở trong nước, sau những trường hợp áp dụng vạt ĐTN của các chuyên gia Hoa Kỳ và cộng sự năm 2001, các phẫu thuật viên khoa PTTH - Hàm mặt Bệnh viện Quân Y 108 đã tự thực hiện ca phẫu thuật sử dụng vạt ĐTN đầu tiên năm 2005^{[4][5]}. Hiện nay, có nhiều cơ sở đã sử dụng vạt ĐTN trên lâm sàng như: Viện Chấn thương chỉnh hình Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, khoa PTTH Bệnh viện Việt Đức, khoa PTTH Bệnh viện Saint Paul... Tuy nhiên, trong chuyên ngành phẫu thuật ung thư chưa có nghiên cứu sâu về ứng dụng lâm sàng vạt ĐTN tạo hình khuyết vùng đầu mặt.

Trên cơ sở các nghiên cứu về giải phẫu của các nhánh xuống động mạch mũ đùi ngoài, chúng tôi đã bước đầu ứng dụng vạt ĐTN tự do che phủ khuyết tổ chức khuyết da đầu mặt cổ sau cắt ung thư da.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: ***Đánh giá khả năng ứng dụng vạt ĐTN trong tạo hình khuyết rộng phần mềm vùng đầu mặt cổ sau cắt ung thư da.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 6/2016 đến 6/2021 tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng chúng tôi đã tiến hành phẫu thuật cho 16 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư da vùng đầu mặt giai đoạn T1-T4, N0-N1, M0 theo Hiệp hội ung thư quốc tế (AJCC). Sau khi cắt rộng tổ chức ung thư chúng tôi sử dụng 16 vạt đùi trước ngoài vi phẫu tạo hình khuyết hổng tổ chức. Kích thước của các tổn khuyết phần mềm dao động từ 90cm² đến 200cm². Các vạt tổ chức

đều được sử dụng dưới dạng vật tự do nổi vi phẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả loạt ca bệnh.

- **Chuẩn bị bệnh nhân phẫu thuật:** Trước phẫu thuật, bệnh nhân được thăm dò mạch xuyên tại vùng đùi trước ngoài bằng siêu âm Doppler hoặc siêu âm màu nhằm xác định số lượng và vị trí của mạch xuyên ra da. Trên cơ sở định hướng đường đi và điểm ra da các mạch xuyên, thiết kế vật đùi trước ngoài phù hợp với mục đích tạo hình. Vật thường được thiết kế rộng hơn 20% so với tổn khuyết thật.

- **Phương pháp:** Chúng tôi chia làm 2 kíp phẫu thuật

Kíp 1: Cắt bỏ tổ chức ung thư, vét hạch chuẩn bị mạch nhận.

Kíp 2: Bóc vật.

- **Quy trình phẫu thuật:** Phẫu thuật được tiến hành dưới tê tùy sống hoặc mê nội khí quản. Thực hiện đường rạch da đến cân ở bờ trong của vật. Cắt đứt cân sâu và tìm vách gian cơ giữa cơ rộng ngoài và cơ thẳng đùi. Xác định nhánh xuống. Từ mặt dưới của cân sâu xác định điểm vào da của các nhánh xuyên. Chọn một nhánh xuyên to và thích hợp với vật da, phẫu tích ngược dòng đến tận nguyên ủy từ nhánh xuống. Nơi cho vật thường được đóng trực tiếp hoặc ghép da mỏng.

- **Đánh giá kết quả sau mổ:** Kết quả phẫu thuật được đánh giá tình trạng sống của vật và liền vết thương nơi nhận vật. Đánh giá tình trạng liền vết thương, biến chứng sau mổ và những ảnh hưởng chức năng nơi cho vật. Đánh giá kết quả chung có các mức độ: Tốt, khá, trung bình, kém.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng (n = 16)

Triệu chứng	Ngứa	Ngứa + Loét	Ngứa + Loét + Chảy máu
n	4	7	5
%	25%	43,75%	31,25%

Thời gian phát hiện bệnh từ 6 - 72 tháng, trung bình 24 tháng.

Bảng 2. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn (AJCC)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
0, I, II	0	0
III	10	62,5
IV	6	37,5
Tổng	16	100 %

Trong nhóm nghiên cứu bệnh nhân đều ở giai đoạn III, IV (AJCC).

Bảng 3. Vị trí, kích thước vật tạo hình

Vị trí \ Kích thước (cm)	Số lượng (n)	Lớn nhất Rộng/dài(cm)	Nhỏ nhất Rộng/dài(cm)
Đầu	8	12 x 20	6,6 x 12
Mặt cổ	8	10 x 20	6 x 10

Đa số vạt (41,67%) có kích thước lớn 8 x 15cm – 10 x 20cm. Vạt có kích thước nhỏ nhất là 6.5 x 12cm và lớn nhất là 12 x 20cm. Kích thước vạt trung bình là 9.6 x 17.6cm.

Có 8 bệnh nhân động mạch nhận là động mạch mặt, còn lại 8 trường hợp nối động mạch thái dương nông. Tất cả các trường hợp động mạch được nối tận tận vì động mạch nuôi vạt có kích thước tương đương.

Sau mổ 15 vạt sống toàn bộ, 1 vạt hoại tử do tắc tĩnh mạch.

Tại vị trí cho vạt: 15/16 vết thương liền

thì đầu. 1 trường hợp nhiễm trùng vết mổ phải xử lý mở rộng dẫn lưu.

Tất cả các bệnh nhân sau chuyển vạt đều được tư vấn điều trị hóa chất và tia xạ tại Trung tâm U Bướu Hải Phòng.

Kiểm tra sau mổ 6 tháng thấy tất cả các vạt sống tốt, kích thước, độ dày phù hợp nơi nhận. Nhược điểm không có tóc khi ghép vạt vùng da đầu mang tóc.

Vị trí lấy vạt liền đẹp ở 16 bệnh nhân, cảm giác và vận động chân lấy vạt hồi phục tốt.



Hình 1. Một số hình thái ung thư đầu

Ca lâm sàng: Bệnh nhân nam 62 tuổi, tiền sử có vết thương sọ não do hỏa khí cách đây 42 năm. Vào viện trong tình trạng da đầu vùng đỉnh loét lộ xương viêm rỉ dịch. Sinh thiết tại chỗ xét nghiệm tế bào: Ung thư TB đáy. Theo dõi điều trị và chăm sóc đến ngày thứ 7 mổ cắt lọc rộng vùng da loét, găm bỏ

xương viêm, kích thước 15 x 20cm. Khuyết hổng được che phủ bằng vạt ĐTN cuống vi phẫu. Sau mổ vạt hồng, hồi lưu mao mạch tốt. BN ra viện sau 14 ngày. Hiện tại là tháng thứ 24 sau phẫu thuật, vết thương liền. Vạt sống tốt, đủ khả năng che phủ tổ chức não phía dưới.



Hình 2. Vạt ĐTN che phủ khuyết da sau cắt rộng da đầu và lấy bỏ xương do ung thư da tế bào đáy

IV. BÀN LUẬN

Về nguyên nhân tổn thương trong nghiên cứu của chúng tôi toàn bộ là ung thư vùng da đầu mặt. Mức độ đa dạng: Ung thư da hoặc ung thư xâm nhiễm da và phần mềm, bệnh nhân hoại tử phần mềm do xạ trị ung thư. Những bệnh nhân này thường có tổn thương phức tạp, dễ tái phát hoặc kết quả điều trị không cao^[6]. Kích thước tổn thương lớn nhất chúng tôi tạo hình bằng vật ALT là trên 1 bệnh nhân ung thư tế bào vảy vùng da đầu mang tóc, vật được lấy gần như tối đa (12 x 20cm), kích thước vật nhỏ nhất là 6 x 10cm. Điều này cho thấy được tính linh hoạt của vật ALT, khác với một số dạng vật da tự do dạng trực mạch như vật bả, cạnh bả thì khó có thể lấy kích thước vật quá bé được, các tác giả như Koshima, Wei cũng có nhận xét tương tự. Fu Chen Wei sử dụng vật ALT kích thước nhỏ nhất là 3 x 3cm để tạo hình khuyết mu chân^[7]. Kích thước vật trung bình chúng tôi sử dụng là 9.6 x 17.6cm, kích thước này cũng tương đương với các tác giả nước ngoài. Kích thước vật được sử dụng chủ yếu phụ thuộc kích thước tổn thương, ngoài ra còn yếu tố khả năng đóng vết mổ trực tiếp nơi cho vật.

Qua 16 trường hợp lâm sàng, đánh giá đến thời điểm bệnh nhân ra viện, chúng tôi thấy tỉ lệ vật sống rất cao, 19/20 trường hợp. So với các tác giả như Hung Chi Chen (tỉ lệ thành công là 98%)^[3], chúng tôi cũng có tỉ lệ thành công cao mặc dù số bệnh nhân nghiên cứu còn khiêm tốn. Tuy nhiên tỷ lệ thành công cao thể hiện kỹ thuật sử dụng các vật tự do của các phẫu thuật viên tại cơ sở chúng tôi khá ổn định, kinh nghiệm tốt, một phần do vật ALT chỉ dùng cho mục đích tạo hình (che phủ hoặc độn) nên dễ thành công hơn các vật tự do dùng để phục hồi chức năng. Chúng tôi gặp 1 trường hợp thất bại, do sử

dụng cuống mạch vật quá dài lại ở vùng cổ di động nên bị gấp cuống sau mổ, sau mổ vật phù nề hoại tử do tắc tĩnh mạch. Vật phải tháo bỏ và chăm sóc lên tổ chức hạt sau đó ghép da mỏng. Kết quả sau mổ da ghép liền.

Sau 6 tháng, tỉ lệ tốt đạt 15/16 bệnh nhân. Chúng tôi nhận thấy rằng, sau phẫu thuật, vật ALT mỏng đi rất nhanh, đa phần da vật mềm mại, màu sắc cũng ít bị biến đổi, tuy nhiên để tạo hình những vùng da tinh tế như da mặt hoặc da cổ thì vẫn còn những yếu tố chưa hoàn toàn phù hợp như màu sắc, tình trạng lông của vật, hoặc khả năng biểu cảm do không có hệ thống cơ bám da bám vào da vật. Ghép vật vùng da đầu mang tóc thì kết quả thẩm mỹ không cao vì vật da không mọc tóc. Chúng tôi không gặp trường hợp nào có biến chứng tại nơi cho vật như thoát vị đùi hoặc giảm chức năng vận động các nhóm cơ trước đùi. Các bệnh nhân sau phẫu thuật đều phục hồi tốt khả năng lao động.

V. KẾT LUẬN

- Vật ALT có thể sử dụng rất linh hoạt thể hiện ở cách sử dụng, nơi sử dụng, sức sống tốt, kích thước dao động lớn, lên tới 12 x 20cm vẫn đảm bảo cấp máu tốt. Ngược lại, có thể lấy kích thước rất nhỏ mà vẫn chứa nhánh mạch xuyên nuôi da, nhiều mạch xuyên nên có thể chia nhiều vật chung cuống mạch.

- Phẫu thuật cắt bỏ tổ chức ung thư da sau đó tạo hình che phủ tổn khuyết rộng bằng các vật đùi trước ngoài tự do là một phẫu thuật mang lại kết quả rất khả quan trên bệnh nhân ung thư da đặc biệt là ung thư tế bào đáy.

- Kết quả xa sử dụng vật ALT cho tạo hình các tổn khuyết phần mềm vùng đầu mặt cổ đạt hiệu quả tốt về mặt che phủ. Không gặp những biến chứng lớn ở vùng cho vật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đoàn Hữu Nghị** (2001). Ung thư da. Bài giảng Ung thư học. Nhà xuất bản Y học, 223 - 229.
2. **Nguyễn Huy Phan** (1999), Kỹ thuật vi phẫu mạch máu- thần kinh, thực hiện và ứng dụng lâm sàng, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, Hà Nội, tr. 343-345.
3. **Chih-Yuan Chen, Ching-Hua Hsieh, Yur-Ren Kuo, Seng-Feng Jeng** (2007), “An Anterolateral Thigh Perforator Flap from the Ipsilateral Thigh for Soft Tissue Reconstruction around the Knee”, Plastic and Reconstructive Surgery, 120 (2), pp. 470-473.
4. **Kenichiro Kawai, Nobuaki Imanishi, Hideo Nakajima, Sadakazu Aiso, Masao Kakibuchi, and Ko Hosokawa** (2004), “Vascular Anatomy of the Anterolateral Thigh Flap”, Plastic and Reconstructive Surgery, 114 (5), pp. 1108 - 1117.
5. **Nguyễn Tài Sơn** (2005), “Vạt da cân đùi trước ngoài trong tạo hình hàm mặt”, Tạp chí Y học Việt Nam, 6, tr. 8-14.
6. **Phạm Cao Kiêm** (2006) Đánh giá các phương pháp tạo hình bằng tổ chức tại chỗ trong điều trị ung thư tế bào đáy ở đầu mặt cổ theo phẫu thuật Mohs. Luận văn thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội.
7. **Fu-Chan Wei, and Samir Mardini** (2004), “Free-Style Free Flaps”, Plast. Reconstr. Surg, 114, pp. 910-916.

ỨNG DỤNG VẬT ĐẢO MŨI MÁ CUỐNG TRÊN TÁI TẠO KHUYẾT HỒNG VÙNG MẶT

Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh¹, Nguyễn Xuân Trục¹,
Đặng Thanh Hào¹, Nguyễn Đăng Khoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của vật đảo mũi má cuống trên tái tạo khuyết hồng trong phẫu thuật ung thư da mặt.

Phương pháp: Mô tả loạt ca ung thư da mặt được điều trị bằng phẫu thuật tận gốc, tái tạo khuyết hồng bằng vật đảo mũi má cuống trên từ 01/2022 đến 8/2024 tại Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Trong thời gian từ tháng 01/2022 đến tháng 7/2024, chúng tôi đã thực hiện 31 ca phẫu thuật tái tạo vùng mặt sử dụng vật đảo mũi má cuống trên. Tỷ số nam/nữ là 10/21. Tuổi trung bình là $66 \pm 1,8$ (62 - 69 tuổi); Xếp giai đoạn T1 có 5 trường hợp, T2 có 20 trường hợp, T3 có 5 trường hợp, T4 có 1 trường hợp. Kết quả giải phẫu bệnh - mô học sau mổ với 90,3% carcinôm tế bào đáy và 9,7% carcinôm tế bào gai, 90,3% trường hợp có diện cắt âm tính. Thời gian theo dõi trung bình là 12 tháng và không có trường hợp nào tái phát. Diện tích khuyết hồng trung bình là $11 \pm 1,1\text{cm}^2$. Diện tích vật trung bình là $20,3 \pm 2\text{cm}^2$ với diện tích nhỏ nhất là $16,3\text{cm}^2$ và lớn nhất là $24,3\text{cm}^2$. Kết quả thẩm mỹ rất tốt đạt 45,2%, tốt đạt 35,5%, trung bình đạt 16,1% và xấu là 3,2%.

Kết luận: Phẫu thuật tạo hình khuyết hồng bằng vật đảo mũi má cuống trên sau phẫu thuật ung thư da vùng mặt là một trong những lựa chọn giúp tạo hình tốt khuyết hồng tại chỗ, đảm bảo thẩm mỹ, thời gian phục hồi nhanh, không cần phẫu thuật thì hai.

Từ khóa: Vật đảo mũi má cuống trên, ung thư da mặt, tái tạo khuyết hồng vùng mặt, carcinôm tế bào đáy, carcinôm tế bào gai.

SUMMARY

USING SUPERIOR PEDICLE NASOLABIAL ISLAND FLAP FOR DEFECT RECONSTRUCTION IN FACIAL SKIN CANCER SURGERY

Objective: Evaluation of the effectiveness of superior nasolabial flap for defect reconstruction in facial skin cancer surgery.

Material and method: This is a description of a case series of facial skin cancer treated with radical surgery and subsequent reconstruction of the defect using the superior nasolabial flap. The study was conducted from January 2022 to August 2024 at the Department of Head and Neck Surgery - ENT, Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Results: From January 2022 to July 2024, we performed 31 facial reconstruction surgeries utilizing the superior nasolabial flap. The male/female ratio was 10/21. The average age was 66 ± 1.8 (62 - 69 years old); 5 cases were classified as T1, 20 cases as T2, 5 cases as T3, and 1 case as T4. Postoperative pathology and histology results showed 90.3% basal cell

¹Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh
Email: dokhanh4490@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

carcinoma and 9.7% squamous cell carcinoma, 90.3% of cases had negative resection margins. The average follow-up period was 12 months and there were no recurrences. The average defect area was $11 \pm 1.1\text{cm}^2$. The average flap area was $20.3 \pm 2\text{cm}^2$ with the smallest area being 16.3cm^2 and the largest being 24.3cm^2 . The cosmetic results were excellent in 45.2%, good in 35.5%, fair in 16.1% and poor in 3.2%.

Conclusion: Surgery to reconstruct the defect using the superior nasolabial flap after facial skin cancer surgery is one of the options to help reconstruct the defect in situ, ensuring aesthetics, quick recovery time, and no need for a second surgery.

Keywords: Superior pedicle nasolabial island flap, facial skin cancer, defect reconstruction in facial skin Squamous cell carcinoma, Basal cell carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư da là u ác tính xuất phát từ da hoặc các thành phần phụ của da và là dạng ung thư hay gặp nhất vùng đầu và cổ chiếm đến 90%, vì đây là khu vực tiếp xúc thường xuyên với ánh nắng mặt trời và tia cực tím từ lâu đã được biết đến là yếu tố căn nguyên quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh của ung thư da không melanôm.

Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về phẫu thuật tạo hình điều trị ung thư da vùng đầu và cổ. Các nghiên cứu chủ yếu đánh giá vạt xoay, vạt chuyển với cuống da liền, việc sử dụng vạt đảo mũi má đã được nghiên cứu và có báo cáo trong điều trị ung thư hốc miệng, ung thư hốc mũi nhưng chưa có báo cáo đánh giá sử dụng vạt đảo mũi má có cuống trên trong điều trị ung thư da vùng mặt.

Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với mục đích trả lời câu hỏi nghiên cứu: “**Kết**

quả điều trị phẫu thuật tạo hình ung thư da mặt bằng vạt đảo mũi má cuống trên tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM) như thế nào?”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

31 bệnh nhân ung thư da vùng mặt, giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào đáy và carcinôm tế bào gai, được điều trị phẫu thuật tận gốc, tạo hình bằng vạt đảo mũi má cuống trên từ tháng 01/2022 đến 08/2024 tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu, mô tả loạt ca. Đánh giá mức độ thẩm mỹ sau phẫu thuật theo Driscoll.

2.3. Mục tiêu nghiên cứu

Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư da mũi.

Xác định kết quả phẫu thuật tạo hình mũi sử dụng vạt đảo mũi má cuống trên về mặt chức năng và thẩm mỹ.

2.4. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư da mặt.

Kết quả mô bệnh học là carcinôm tế bào đáy và carcinôm tế bào gai.

Xếp loại T1-T4a theo hệ thống phân loại TNM - 8th AJCC - 2017.

Không có chống chỉ định phẫu thuật.

Không có di căn xa.

Bệnh nhân đồng ý phẫu thuật.

Đánh giá bước đầu kết quả điều trị triệt căn, kết quả thẩm mỹ, biến chứng hoại tử vạt, điểm hài lòng của phẫu thuật viên và bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 01/2022 đến tháng 07/2024, chúng tôi đã thực hiện 31 ca

phẫu thuật tái tạo vùng mặt sử dụng vạt đảo mũi má cuống trên. Tỷ số nam/nữ là 10/21. Tuổi trung bình là $66 \pm 1,8$ (62 - 69 tuổi); Xếp giai đoạn T1 có 5 trường hợp, T2 có 20 trường hợp, T3 có 5 trường hợp, T4 có 1 trường hợp. Kết quả giải phẫu bệnh - mô học sau mổ với 90,3% carcinôm tế bào đáy và 9,7% carcinôm tế bào gai, 90,3% trường hợp

có diện cắt âm tính. Thời gian theo dõi trung bình là 12 tháng và không có trường hợp nào tái phát. Diện tích khuyết hồng trung bình là $11 \pm 1,1\text{cm}^2$. Diện tích vạt trung bình là $20,3 \pm 2\text{cm}^2$ với diện tích nhỏ nhất là $16,3\text{cm}^2$ và lớn nhất là $24,3\text{cm}^2$. Kết quả thẩm mỹ rất tốt đạt 45,2%, tốt đạt 35,5%, trung bình đạt 16,1% và xấu là 3,2%.



Hình 1. Vạt đảo mũi má sử dụng cuống động mạch môi trên sau phẫu tích cuống vạt



Hình 2. Vạt thu hoạch có diện tích lớn và khả năng di động cao, vươn tới tầng trên khuôn mặt. Hình ảnh bệnh nhân sau 1 tháng

Bảng 3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	Tỷ lệ
Giới tính	
Nam	10 (32,3%)
Nữ	21 (67,7%)
Tuổi	
Trung bình	$66 \pm 1,8$ tuổi

Vị trí sang thương da vùng mặt	
Khóe trong mắt	1 (3,2%)
Mi mắt dưới	1 (3,2%)
Má	5 (16,1%)
Môi trên	1 (3,2%)
Mũi	22 (71%)
Rãnh mũi má	1 (3,2%)
Đặc điểm bướu	
Carcinôm tế bào đáy	28 (90,3%)
Carcinôm tế bào gai	3 (9,7%)
Đặc điểm lâm sàng BCC	
Bề mặt	3/28 (10,7%)
Nốt	15/28 (53,6%)
Thâm nhiễm	4/28 (14,3%)
Tăng sắc tố	6/28 (21,4%)
Giai đoạn T	
1	5/31 (10,7%)
2	20/31 (53,6%)
3	5/31 (14,3%)
4	1/31 (21,4%)

Bảng 3.2. Một số đặc điểm về điều trị

Diện tích khuyết hồng	11 ± 1,1cm ²
Diện tích vật	20,3 ± 2cm ²
Tình trạng vết mổ	Tốt (100%)
Cấp máu nhánh xuyên vật đảo mũi má	
Góc	19 (61,3%)
Kết hợp	12 (38,7%)
Thời gian phẫu thuật	84,6 ± 6,7 phút

Bảng 3.3. Kết quả điều trị

Rìa diện cắt âm tính	28/31 (90,3%)
Kết quả thẩm mỹ	
Rất tốt	45,1%
Tốt	35,5%
Trung bình	16,1%
Xấu	3,2%
Trạng thái vật	
Tốt	25/31 (80,6%)
Sung huyết	2/31 (6,5%)
Hoại tử bề mặt	4/31 (12,9%)

Cân xứng	
Cân đối	28/31 (90,3%)
Ít cân đối	3/31 (9,7%)



Hình 3. Tái tạo bằng vật đảo mũi má cuống động mạch góc đạt kết quả rất tốt



Hình 4. Bệnh nhân ung thư da mũi tái phát được sử dụng vật đảo mũi má cuống trên đối bên tạo hình khuyết hồng. Sau mổ có sung huyết nhẹ nhưng tự phục hồi không cần can thiệp



Hình 5. Trường hợp ung thư da thành bên mũi đạt thẩm mỹ tốt



Hình 6. Trường hợp bệnh nhân bị hoại tử bề mặt da. Sau 3 tuần chăm sóc tại chỗ vùng da bị bong tróc bề mặt và lành tốt không cần can thiệp phẫu thuật

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM ghi nhận trên 31 bệnh nhân ung thư da mặt sau khi đã thỏa các tiêu chuẩn đề ra, chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của tất cả bệnh nhân là $66 \pm 1,8$ tuổi. Kết quả gần tương đồng với tác giả Trần Văn Thiệp với tuổi trung bình là 65,8 tuổi, kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hùng với tuổi trung bình là $66,4 \pm 12,7$ tuổi. Tương tự tác giả Bùi Xuân Trường và cộng sự nghiên cứu trên 289 trường hợp ung thư da mặt ghi nhận tuổi trung bình là 63 tuổi^[1-3].

Như ta đã biết tiếp xúc ánh nắng mặt trời là yếu tố nguy cơ chính gây bệnh ung thư da vùng đầu và cổ là vị trí thường xuyên tiếp xúc ánh sáng mặt trời nên tất yếu đây nơi thường gặp ung thư da nhất trên cơ thể, ước lượng khoảng 80 - 90% ung thư da dạng carcinôm tế bào gai và hầu hết dạng carcinôm tế bào đáy gặp ở vùng này. Ngoài ra, đối với ung thư da vùng đầu và cổ dạng

carcinôm tế bào đáy thường phân bố ở mi mắt, mũi và má, trong khi đó ung thư dạng carcinôm tế bào gai thường phân bố ở da vùng quanh tai, môi, mũi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sang thương vùng mũi chiếm tỷ lệ cao nhất với 71% (22/31 trường hợp), tiếp theo là vùng má với tỷ lệ là 16,1%, tổng cả phân vùng mũi - má chiếm tỷ lệ 87,1%. Đặc biệt trong 28 trường hợp ung thư da dạng carcinôm tế bào đáy trong nghiên cứu có 25 trường hợp u tại vị trí vùng mũi - má (chiếm 89,3%), tương tự carcinôm tế bào gai có 2/3 trường hợp ở vùng mũi - má (chiếm 66,7%). Tác giả Chow kết luận vùng mũi và má là vị trí hay gặp ung thư da dạng carcinôm tế bào đáy với tỷ lệ lần lượt 31,6% và 16,5%, tương tự với tác giả Janjua và tác giả Phạm Cao Kiêm đều đưa ra kết quả tỷ lệ ung thư da dạng carcinôm tế bào đáy cao nhất ở vùng mũi - má (58,4% và 72,1%)^[4-6]. Theo tác giả Nguyễn Văn Hùng, vị trí thường gặp trong ung thư da dạng carcinôm tế bào gai là vùng mũi chiếm 25%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa vị trí u của

carcinôm tế bào đáy và carcinôm tế bào gai ($p = 0,034$)^[3]. Theo chúng tôi, vùng mũi và má là những vùng da có bề mặt nhô cao nhất, lộ nhất của khuôn mặt, vì thế đây là nơi da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời sớm nhất và nhiều nhất nên đây có thể là nguyên nhân khiến cho vùng mũi - má trở thành vị trí nguy cơ phát triển ung thư da cao nhất. Việc xác định vị trí của tổn thương quan trọng trong việc quyết định điều trị, nghiên cứu cho thấy ung thư da tại “vùng chữ H” trên khuôn mặt có nguy cơ tái phát sau điều trị cao nhất.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận carcinôm tế bào đáy thể nốt chiếm đa số 53,6% (15/31 trường hợp), như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các giả trên. Tuy nhiên tỷ lệ dạng nốt có phần khác biệt ở các nước châu Á gần chúng ta như Trung Quốc (53,9%), Đài Loan (86,5%), Singapore (40%), Nhật Bản (54%) và Hàn Quốc (60,3%), tuy nhiên tỷ lệ này trong một nghiên cứu ở Úc là 48,1% và tại Anh là 78,7%^[7-12]. Sự khác biệt tỷ lệ này có lẽ do sự khác biệt về địa lý, màu da, văn hóa... hay sâu xa hơn là sự đánh giá chủ quan của người đánh giá.

Kích thước trung bình sang thương trong nghiên cứu chúng tôi khá lớn là $11 \pm 1,1\text{cm}^2$ với nhiều vị trí trên khuôn mặt. Tuy nhiên vạt đảo mũi má cuống trên trong nghiên cứu của chúng tôi cũng lấy được diện tích lớn $20,3 \pm 2\text{cm}^2$. Điều đó cho thấy rằng kích thước vạt đủ để che phủ các khuyết hồng đa dạng ở vùng mặt với kích thước lớn, góc xoay linh hoạt, độ vươn của vạt rất xa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được phân loại nguy cơ cao do ung thư da nằm ở vị trí da mặt theo NCCN, chúng tôi cắt rộng 5mm đối với bệnh nhân ung thư da mặt loại carcinôm tế bào đáy. Ngược lại đối

với ung thư da mặt loại carcinôm tế bào gai, do tất cả đều có kích thước lớn hơn hoặc bằng 2cm nên chúng tôi cắt rộng 9mm.

Phương pháp tạo hình được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là tái tạo khuyết hồng bằng vạt đảo mũi má cuống trên. Vạt mũi má có vị trí thuận lợi khi vạt nằm song song với đường căng da tự nhiên và đường rạch da cũng dọc theo đường ranh giới của các đơn vị giải phẫu nên sẹo sau đó sẽ trùng với các nếp tự nhiên nên khó phát hiện, và rãnh mũi má là một trong những đường ranh giới này vì thế đây là một ưu điểm về mặt thẩm mỹ của vạt mũi má. Về kỹ thuật lấy vạt chúng tôi phẫu tích thu hoạch diện tích vừa đủ để tạo hình khuyết hồng mà không quá làm di lệch vùng má môi của bệnh nhân. Bên cạnh đó, kỹ thuật phẫu tích tỉ mỉ khi lấy vạt giúp bảo tồn tốt các chức năng, không có trường hợp nào ghi nhận bị biến chứng liệt thần kinh VII hoặc dò nước bọt do tổn thương ống Stenon. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả rất tốt khi không có trường hợp bị chảy máu hoặc nhiễm trùng sau phẫu thuật. Thời gian phẫu thuật trung bình của chúng tôi là 84,6 phút, kết quả này có cao hơn một số nghiên cứu của tác giả Bilal 40 phút và tác giả El-Marakby là 35 phút. Điều này có thể giải thích là do trong nghiên cứu của các tác giả sử dụng vạt mũi má dạng bán đảo với cơ chế cấp máu vạt ngẫu nhiên, mức độ sử dụng vạt để che phủ khuyết hồng với góc xoay và độ vươn xa hạn chế. Trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi sử dụng nhánh xuyên từ động mạch cuống trên của động mạch mặt với cơ chế cấp máu ngược dòng, đòi hỏi sự tỉ mỉ chính xác cao hơn nên yêu cầu thời gian phẫu thuật lâu hơn. Tuy nhiên vạt đảo mũi má trong nghiên cứu của chúng tôi cho độ linh hoạt với góc xoay rất lớn (có thể đến

180 độ) và độ vươn xa rất cao, có diện tích vạt lớn đủ để che phủ tất cả khuyết hồng vùng mặt. Ngoài ra trong nghiên cứu này tất cả các trường hợp đều không có rối loạn cảm giác da, chức năng ngăn cách tốt giữa hốc mũi và môi trường được đảm bảo trong các trường hợp tạo hình vùng mũi.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp sung huyết vạt và 4 trường hợp hoại tử bề mặt, chiếm tỉ lệ 19,4%. So sánh với một số nghiên cứu cũng cho thấy sự tương đồng về biến chứng sung huyết tĩnh mạch hoặc hoại tử một phần. Các trường hợp vạt bị hoại tử bề mặt thì bệnh nhân tự phục hồi hoàn toàn sau 2 - 3 tuần chăm sóc theo dõi, điều đó cho thấy nền vạt vẫn được cấp máu nuôi rất tốt, bề mặt da bị hoại tử sau thời gian bong tróc có thể tự phục hồi lên mô hạt mà không cần can thiệp phẫu thuật. Ngoài ra, 2 trường hợp sung huyết tĩnh mạch tự giới hạn và phục hồi trong quá trình theo dõi và cũng không cần can thiệp phẫu thuật thì 2.

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phương pháp đánh giá thẩm mỹ theo tác giả Driscoll được thực hiện với sự đánh giá của 3 bác sĩ khác nhau và của bệnh nhân được ghi nhận theo 4 mức độ. Trong các mốc thời điểm theo dõi 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng chúng tôi thực hiện tiếp đánh giá này nhằm theo dõi sự cải thiện thẩm mỹ theo thời gian. Kết quả thẩm mỹ đạt rất tốt trong 14/31 trường hợp, chiếm tỉ lệ 45,2% thời điểm sau mổ và tốt chiếm 11/31 trường hợp chiếm 35,5%, tổng 2 nhóm này là 80,7%, kết quả trung bình và xấu chỉ chiếm 19,3%. Điều này cho thấy vạt đảo mũi má cuống trên đáp ứng tốt được yêu cầu phục hồi thẩm mỹ sau phẫu thuật cắt rộng ung thư da mũi với các khuyết hồng đa dạng và nhiều góc cạnh trong cấu trúc không gian ở mũi. Bên cạnh đó tất cả các trường hợp màu sắc vạt da tạo hình đều

không khác biệt so với da mũi ở các đơn vị lân cận. Qua đó cho thấy một ưu điểm của vạt mũi má có sự tương hợp rất tốt với màu sắc da mũi, góp phần nâng cao kết quả thẩm mỹ tạo hình. Một trong những yếu tố đánh giá kết quả thẩm mỹ của chúng tôi đó là sự cân xứng tại vị trí nếp mũi má nơi lấy vạt. Hiện tượng di lệch nhẹ vùng môi má sau khi lấy vạt không đáng kể dù kích thước vạt lớn nhất chúng tôi thu hoạch được là 53cm². Điều này được cải thiện dần theo thời gian vì da vùng mặt dễ co giãn và đa số bệnh nhân đều ở tuổi trung niên trở lên nên vùng da mặt có nhiều nếp nhăn tự nhiên. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy vị trí tạo hình khuyết hồng ở vùng mặt như má, khóe trong mắt, mi mắt dưới và rãnh mũi má có kết quả thẩm mỹ thuận lợi hơn vùng mũi thì yêu cầu tại những vị trí này là những mặt phẳng, trong khi đó mũi là cơ quan có cấu trúc 3 chiều phức tạp hơn, đòi hỏi thẩm mỹ cao hơn. Trong những trường hợp cụ thể chúng tôi sử dụng đường hầm da để đưa vạt đến vị trí khuyết hồng không có một yêu cầu kích thước nhất định. Các trường hợp thu hoạch vạt chúng tôi đều phẫu tích tới cuống mạch máu, thu gọn cuống mạch chỉ còn mạch máu nuôi vạt, chính vì thế kích thước đường hầm chỉ cần vừa đủ để đảo da có thể đưa đến vị trí khuyết hồng và không lo ngại trường hợp đường hầm nhỏ gây chèn ép cuống mạch máu. Ngoài ra tất cả các trường hợp vạt sung huyết hoặc hoại tử bề mặt đều tự phục hồi hoàn toàn từ 1 đến 4 tuần mà không cần can thiệp gì thêm.

V. KẾT LUẬN

Vạt đảo mũi má sử dụng cuống mạch trên là có ưu điểm dễ thu hoạch vạt vì nằm trên một trường mỡ nên tránh được nguy cơ gieo rắc ung thư và nhiễm khuẩn. Ngoài ra,

về màu sắc – cấu trúc mô tương đương với mô xung quanh khuyết hồng, sức sống tốt với hệ thống mạch máu nuôi dưỡng vật phong phú, độ linh hoạt của vật cải thiện đáng kể, dễ di chuyển đến vùng khuyết hồng, sọc nơi cho vật trùng với nếp rãnh mũi má trên mặt mang lại kết quả thẩm mỹ tốt. Phương pháp phẫu thuật 1 thì cho kết quả tốt, độ an toàn cao và chi phí thấp. Vì vậy, vật đảo mũi má nên được áp dụng cho trong điều trị ung thư da với các khuyết hồng lớn và các vị trí khác nhau ở vùng mặt tại các khoa phẫu thuật đầu và cổ của các trung tâm ung bướu lớn.

Có thể cân nhắc sử dụng vật đảo mũi má cho những trường hợp ung thư da mặt giai đoạn lan rộng tại chỗ và chưa di căn xa, khuyết hồng sau cắt rộng kích thước lớn và sâu do ung thư xâm lấn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **U. Leiter and C. Garbe**, “Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pp. 89–103, 2008.
2. **R. G. Lee and J. Z. Baskin**, “Improving outcomes of locoregional flaps: An emphasis on anatomy and basic science,” *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, vol. 14, no. 4, pp. 260–264, 2006.
3. **Zuker RM, Capek L, de Haas W**. The expanded forehead scalping flap: a new method of total nasal reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1996; 98: 155–9. doi: 10.1097/00006534-199607000-00026.
4. **A Ebrahimi et al.**, Subcutaneous Forehead Island Flap for Nasal Reconstruction, *Iran Red Crescent Med J*. 14(5): 271–275, 2012.
5. **Bruschi S, Marchesi SD, Boriani F, Kefalas N, Bocchiotti MA, Fraccalvieri M**. Galea-including forehead flap for lower one-third nasal reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2009; 63: 67–70. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181877b80.
6. **Carpue JC**. An account of two successful operations for restoring a lost nose. *Plast Reconstr Surg*. 1969; 44: 175–82.
7. **McDowell F**. The "B.L." bomb - shell (B. Lucas). *Plast Reconstr Surg*. 1969;44:67–73.
8. **Reece EM, Schaverien M, Rohrich RJ**. The paramedian forehead flap: a dynamic anatomical vascular study verifying safety and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121: 1956–63. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181707109.
9. **McGregor IA, Morgan G**. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg*. 1973; 26: 202–13. doi: 10.1016/0007-1226(73)90003-9.
10. **Okada E, Maruyama Y**. A simple method for forehead unit reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 106: 111–4. doi: 10.1097/00006534-200007000-00021.
11. **Kilinc H, Bilen BT**. Supraorbital artery island flap for periorbital defects. *J Craniofac Surg*. 2007; 18: 1114–9. doi: 10.1097/scs.0b013e31814b2b39.
12. **Cook JL**. Tunneled and transposed island flaps in facial reconstructive surgery. *Dermatol Surg*. 2014; 40: S16–S29.
13. **Mahlberg MJ**. Tunneled melolabial pedicle flap for small but deep lateral alar rim ficial. *Dermatol Surg*. 2013; 39: 1527–1529.
14. **Miguel Pinto de Gouveia et al.**, Tunneled island flaps in facial defects reconstruction, *An Bras Dermatol*, 92(5 Suppl 1): 151–153, 2017.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DI CĂN HẠCH CỔ ÂM THẦM TRONG UNG THƯ TUYẾN MANG TAI NGUY CƠ CAO

Nguyễn Việt Dũng¹, Nguyễn Xuân Trục¹, Phan Văn Mạnh²,
Lê Văn Cường¹, Trương Công Tuấn Anh¹, Trần Sơn Vũ¹,
Châu Đức Toàn^{1,2}, Nguyễn Đăng Khoa¹, Nguyễn Đức Hương¹,
Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh¹, Trần Thanh Tùng¹,
Nguyễn Hoàng Thiên Bảo¹, Hồ Thiên Tân¹,
Nguyễn Trần Minh Khánh¹, Lênh Thanh Phong², Võ Duy Phi Vũ¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay chưa có sự đồng thuận về chỉ định nạo hạch cổ dự phòng trên bệnh nhân ung thư tuyến mang tai nguy cơ cao. Nghiên cứu này nhằm khảo sát tỷ lệ di căn hạch cổ âm thầm và xác định một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ này trong các trường hợp ung thư tuyến mang tai thuộc nhóm nguy cơ cao.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca bệnh nhân ung thư tuyến mang tai tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM) từ 01/01/2022 đến 01/7/2024. Bệnh nhân ung thư tuyến mang tai nguy cơ cao có hạch cổ âm tính trên lâm sàng được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến mang tai kết hợp nạo hạch cổ dự phòng.

Kết quả: 26 trường hợp ung thư tuyến mang tai thuộc nhóm nguy cơ cao được phẫu thuật với tuổi trung bình là 52,4 tuổi (95% CI: 17 - 80 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1,36. Bướu ở giai đoạn

tiền triển (T3-T4) chiếm đa số (80,8%). Nhóm mô học nguy cơ cao chiếm 69,2%. Tỷ lệ di căn hạch xác định sau phẫu thuật là 46,2% (12/26 ca), di căn hạch cổ thuộc nhóm II, III, IV chiếm ưu thế với tỷ lệ lần lượt là 34,6%, 30,8%, 15,4%. Có mối liên quan giữa nhóm mô bệnh học và tỷ lệ di căn hạch cổ ($p = 0,017$).

Kết luận: Di căn hạch cổ trong ung thư tuyến nước bọt mang tai thuộc nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ cao. Cần cân nhắc nạo hạch cổ dự phòng đối với các trường hợp mô bệnh học nguy cơ cao.

Từ khóa: Ung thư tuyến mang tai nguy cơ cao, di căn hạch cổ âm thầm, mô bệnh học nguy cơ cao, Nạo hạch cổ dự phòng.

SUMMARY

PATTERNS OF OCCULT CERVICAL LYMPH NODE METASTASIS IN HIGH-RISK PAROTID CANCER

Background: The role of elective neck dissection (END) in high-risk parotid cancer patients remains controversial. This study was carried out to investigate the prevalence of occult cervical lymph node metastasis (OCNLM) and identify associated risk factors for OCNLM in high-risk parotid cancer.

Objects and methods: A retrospective descriptive study was carried out at the Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Ho Chi Minh City Oncology

¹Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Trục

Email: trucnguyen1836@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Hospital from January 1, 2022 to July 1, 2024. High-risk parotid cancer patients with clinically node-negative (cN0) underwent total parotidectomy combined with elective neck dissection.

Results: A total of 26 patients met the inclusion criteria. The mean age of the patients was 52.4 years (95% CI: 17 - 80 years). The male-to-female ratio was 1.36. The majority of tumors were in advanced stage (T3 - T4) with 80.8%. High-risk histologies were found in 69.2% of cases. OCNLM rate was 46.2% (12/26 cases), predominantly involving in levels II to IV, accounting for 34.6%, 30.8%, and 15.4% respectively. There was a significant association between histology and OCNLM ($p = 0.017$).

Conclusion: Our study revealed a high incidence of OCNLM in high-risk parotid cancer patients, which underscores potential benefits of END for high-risk histologies parotid cancer patients.

Keywords: High-risk parotid cancer patients, occult cervical lymph node metastasis, high-risk histologies, Elective neck dissection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến mang tai là u ác tính hiếm gặp, chiếm 6% tổng số ung thư vùng đầu và cổ, bao gồm khoảng 23 loại giải phẫu bệnh với các tiên lượng khác nhau. Điều trị tiêu chuẩn ung thư tuyến mang tai hiện nay là phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến mang tai có hoặc không nạo hạch cổ kết hợp xạ trị bổ túc trong trường hợp này nhằm mục đích giảm tỷ lệ tái phát.

Di căn hạch cổ được đồng thuận là yếu tố tiên lượng bệnh chính trong điều trị ung thư tuyến mang tai, vì vậy việc chẩn đoán hạch cổ trước phẫu thuật rất quan trọng bao gồm: Khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và tế bào - mô bệnh học. Tuy nhiên, tỷ lệ di căn

hạch cổ âm thầm được nhiều tác giả báo cáo khoảng 20 - 48% trong các trường hợp ung thư tuyến mang tai đã được chẩn đoán không có di căn hạch cổ trên lâm sàng (cN0), trong đó các khối bướu nguy cơ cao có tỷ lệ lên đến 45%^[1,3,5,7].

Chỉ định điều trị nạo hạch cổ dự phòng và mức độ nạo hạch cổ đối với các bệnh nhân ung thư tuyến mang tai cN0 vẫn còn bàn cãi do quan điểm điều trị còn chưa được thống nhất. Sự tiến bộ của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và áp dụng sinh thiết lõi kim giúp đánh giá, xác định nhóm bệnh ung thư tuyến mang tai có nguy cơ cao, từ đó cung cấp các bằng chứng cho các phẫu thuật viên giúp chỉ định nạo hạch cổ dự phòng và mức độ nạo hạch cổ chính xác.

Ung thư tuyến mang tai nguy cơ cao với những đặc điểm như giai đoạn bướu lan rộng tại chỗ, độ mô học (grad) cao hoặc thuộc loại mô bệnh học có tiên lượng xấu. Hiện nay các hiệp hội uy tín trên thế giới khuyến cáo chỉ định nạo hạch cổ dự phòng trong ung thư tuyến mang tai nguy cơ cao cN0^[8].

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá tỉ lệ di căn hạch âm thầm ở bệnh nhân ung thư tuyến mang tai nguy cơ cao và xác định các mối tương quan giữa các yếu tố nguy cơ về lâm sàng - mô bệnh học đối với tình trạng di căn hạch cổ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Dân số chọn mẫu là bệnh nhân ung thư tuyến mang tai được điều trị tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/01/2022 đến tháng 01/7/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Ung thư tuyến mang tai thuộc nhóm nguy cơ cao.

- Giai đoạn T3-T4 theo AJCC 8th.
- Thuộc nhóm mô học nguy cơ cao bất kể giai đoạn u trước phẫu thuật.
- Có hạch cổ âm tính trên lâm sàng.
- Được điều trị phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến mang tai kết hợp nạo hạch cổ dự phòng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư tuyến mang tai di căn hạch.
- Có di căn xa được chẩn đoán trước phẫu thuật.
- Bệnh nhân có kèm ung thư khác.

Bảng 1. Xếp loại nhóm mô học nguy cơ theo WHO^[6]

Nhóm mô học nguy cơ thấp	Nhóm mô học nguy cơ cao
Carcinôm túi tuyến	Carcinôm bọc dạng tuyến (phần đặc > 30%)
Carcinôm bài tiết	Carcinôm kém biệt hóa Carcinôm thần kinh nội tiết tế bào lớn hoặc nhỏ Carcinôm không biệt hóa
Carcinôm nhầy bì grad thấp và grad trung bình	Carcinôm nhầy bì, grad cao
Carcinôm tuyến đa hình grad thấp và grad trung bình	Carcinôm tuyến đa hình grad cao
Carcinôm biểu mô - cơ biểu mô	
Carcinôm tế bào sáng	
Carcinôm tế bào đáy	
Carcinôm tuyến bã	Carcinôm lymphôm biểu mô
Carcinôm nội ống	Carcinôm ống tuyến nước bọt
Carcinôm tuyến nước bọt không đặc hiệu, grad thấp	Carcinôm tuyến nước bọt không đặc hiệu, grad cao
Carcinôm cơ biểu mô	Sarcôm carcinôm
Carcinôm với thành phần tuyến đa hình xâm lấn tối thiểu với grad thấp	Carcinôm với thành phần u tuyến đa hình xâm lấn ngoài tuyến hoặc grad cao

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu, mô tả loạt ca.

Dữ liệu được ghi nhận thông qua bảng thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án và phần mềm eHospital tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0.

Phân tích mối tương quan giữa hạch di căn âm thầm và các biến số sử dụng test Chi

bình phương hoặc Fisher. Ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$ với độ tin cậy 95%.

2.4. Vấn đề y đức

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, ghi nhận thông tin từ hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán hay điều trị. Các dữ kiện chuyên môn về điều trị theo hướng dẫn điều trị của các hiệp hội có uy tín trên thế giới.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

26 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu với độ tuổi trung bình là 52,4 tuổi (95%, CI

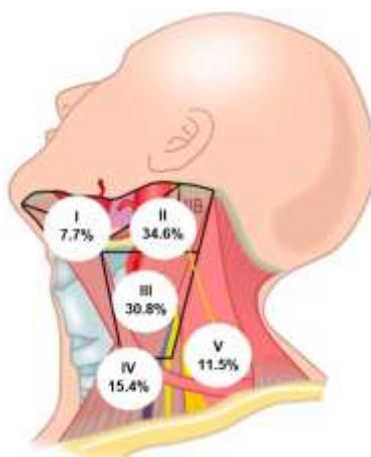
17 - 80 tuổi), tỷ lệ nữ/nam là 1,36. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Các đặc điểm về lâm sàng và mô bệnh học

Đặc điểm lâm sàng			Số ca (Tỷ lệ %)
Triệu chứng lâm sàng	Đau	Có	5 (19,2%)
		Không	21 (80,8%)
	Xâm nhiễm da	Có	9 (34,6%)
		Không	17 (65,4%)
	Liệt mặt	Có	4 (15,4%)
		Không	22 (84,6%)
Đặc điểm bướu	Vị trí	Thùy nông	22 (84,6%)
		Thùy sâu	4 (15,4%)
	Giai đoạn bướu	Sớm (T1 - T2)	9 (34,6%)
		Trễ (T3 - T4)	17 (65,4%)
	Nhóm mô học	Nguy cơ cao	18 (69,2%)
		Nguy cơ thấp	8 (30,8%)

Bảng 3. Phân bố hạch di căn theo nhóm

Nhóm hạch	12 ca	Tỷ lệ trên 12 ca	Tỷ lệ trên 26 ca
I	2	16,6%	7,7%
II	9	75%	34,6%
III	8	66,6%	30,8%
IV	4	33,3%	15,4%
V	3	25%	11,5%

**Hình 1. Tỷ lệ di căn hạch âm thầm theo từng nhóm hạch cổ**

Tỷ lệ di căn âm thầm là 46,2% (12 trường hợp) (bảng 3), các nhóm hạch có tỷ lệ xác định lần lượt tương ứng là 7,7%, 34,6%, 30,8%, 15,4%, 11,5% ở nhóm I, II, III, IV, V.

Bảng 4. Loại mô bệnh học trong nghiên cứu

Loại mô bệnh học	Hạch cổ âm tính	Hạch cổ dương tính	Tổng
Carcinôm tế bào gai	2	0	2 (7,7%)
Carcinôm nhầy bì, grad 3	2	5	7 (26,9%)
Carcinôm tuyến, NOS, grad 3	1	2	3 (11,5%)
Carcinôm nhầy bì, grad 2	2	0	2 (7,7%)
Carcinôm tế bào đáy	1	0	1 (3,8%)
Carcinôm Lymphô biểu mô	2	1	3 (11,5%)
Carcinôm tế bào thần kinh nội tiết	0	1	1 (3,8%)
Carcinôm bọc dạng tuyến	1	2	3 (11,5%)
Carcinôm không biệt hóa	1	0	1 (3,8%)
Carcinôm ống tuyến nước bọt	0	1	1 (3,8%)
Carcinôm tế bào túi tuyến	2	0	2 (7,7%)

Bảng 5. Mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch cổ âm thâm với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

Đặc điểm		Có hạch di căn	Không hạch di căn	p
Đặc điểm nhân khẩu học				
Nhóm tuổi	< 60 tuổi	6 (23,1%)	10 (38,4%)	> 0,05
	≥ 60 tuổi	6 (23,1%)	4 (15,4%)	
Giới tính	Nữ	4 (15,4%)	7 (26,9%)	> 0,05
	Nam	8 (30,8%)	7 (26,9%)	
Triệu chứng lâm sàng				
Đau	Có	3 (11,5%)	2 (7,7%)	> 0,05
	Không	9 (34,6%)	12 (46,2%)	
Xâm nhiễm da	Có	4 (15,4%)	5 (19,2%)	> 0,05
	Không	8 (30,8%)	9 (34,6%)	
Liệt mặt	Có	3 (11,5%)	1 (3,8%)	> 0,05
	Không	9 (24,6%)	13 (50%)	
Đặc điểm bướu				
Vị trí bướu	Thùy nông	10 (38,5%)	12 (46,2%)	> 0,05
	Thùy sâu	2 (7,7%)	2 (7,7%)	
Giai đoạn bướu trước phẫu thuật	Giai đoạn sớm (T1 - T2)	3 (11,5%)	6 (23,1%)	> 0,05
	Giai đoạn tiến triển (T3 - T4)	9 (24,6%)	8 (30,8%)	
Đánh giá bướu sau phẫu thuật				
Nhóm mô bệnh học	Mô học nguy cơ thấp	0 (0%)	6 (23,1%)	0,017
	Mô học nguy cơ cao	12 (46,2%)	8 (30,8%)	
Giai đoạn bướu sau phẫu thuật	Giai đoạn sớm (T1 - T2)	1 (3,8%)	4 (15,4%)	> 0,05
	Giai đoạn tiến triển (T3 - T4)	11 (42,3%)	10 (38,5%)	

IV. BÀN LUẬN

Ung thư tuyến mang tai là ung thư hiếm gặp với tỷ lệ 6% trong tất cả ung thư đầu và cổ, trong số đó tỷ lệ di căn hạch cổ âm thầm là đáng lo ngại với tỷ lệ khoảng 20 - 48%. Tác giả de Brito Santos và cộng sự, đã tiến hành một nghiên cứu trên 145 bệnh nhân ung thư tuyến mang tai không có hạch trên lâm sàng, đã ghi nhận tỷ lệ di căn hạch cổ âm thầm là 37% và có mối liên quan mạnh mẽ giữa giai đoạn bướu là T3, T4 và nhóm mô học nguy cơ cao đối với tình trạng di căn hạch cổ^[5]. Bên cạnh đó, tác giả Klusmann và cộng sự, báo cáo trên 90 bệnh nhân ung thư tuyến mang tai được nạo hạch cổ dự phòng, cho kết quả tỷ lệ di căn hạch cổ âm thầm là 49% đối với nhóm bệnh nhân có nhóm mô học nguy cơ cao^[4]. Những kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu chúng tôi với tỷ lệ di căn hạch cổ âm thầm là 46,2%. Trên cơ sở đó, có nhiều tác giả đã đề xuất nạo hạch cổ dự phòng cho các bệnh nhân ung thư tuyến mang tai thuộc nhóm nguy cơ cao mặc dù còn chưa có sự thống nhất giữa các hiệp hội trên thế giới.

Lựa chọn nạo hạch cổ dự phòng phụ thuộc vào nhiều yếu tố như giai đoạn bướu, nhóm mô bệnh học nguy cơ, các triệu chứng lâm sàng (đau, liệt mặt, xâm nhiễm da). Trong đó yếu tố nhóm mô bệnh học có nguy cơ liên quan chặt chẽ với tỷ lệ di căn hạch cổ; các nghiên cứu cho thấy một số loại mô học có tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn lớn hơn 50% như ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô ống tuyến nước bọt mang tai như ung thư biểu mô tuyến không đặc hiệu grad cao, ung thư biểu mô nhầy bì grad cao, mặt khác, nguy cơ ở nhóm như ung thư biểu mô tế bào túi tuyến, ung thư biểu mô bài tiết, ung thư biểu mô nang tuyến, ung thư biểu mô nhầy bì

grad thấp có nguy cơ khá thấp từ 2 - 4%^[2,3,7]. Sinh thiết lõi kim là một cải tiến kỹ thuật giúp cung cấp thêm thông tin về mô bệnh học trước phẫu thuật từ đó giúp bác sĩ lâm sàng phân tầng được nguy cơ di căn hạch cổ âm thầm để đưa ra kế hoạch điều trị phù hợp. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được thực hiện sinh thiết lõi kim trước phẫu thuật, và đã cho thấy sự tương hợp cao giữa giải phẫu bệnh trước và sau phẫu thuật, từ đó có thể xác định chỉ định nạo hạch cổ dự phòng là phù hợp cho nhóm bệnh nhân ung thư tuyến mang tai cN0 không chỉ giai đoạn T3 - T4 mà còn giai đoạn T1 - T2 có loại mô bệnh học nguy cơ cao.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về tình trạng di căn hạch cổ giữa nhóm mô học nguy cơ cao và mô học nguy cơ thấp ($p = 0,017$). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Klusmann và cộng sự; trong nghiên cứu của tác giả này, có 49% bệnh nhân thuộc nhóm mô học nguy cơ cao có di căn hạch cổ. Kết quả này cũng cố thêm cho quan điểm nạo hạch cổ dự phòng ở những bệnh nhân ung thư tuyến mang tai cN0 có mô bệnh học nguy cơ cao.

Đối với giai đoạn bướu, tác giả Kawata và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu trên 77 bệnh nhân ung thư tuyến mang tai được nạo hạch cổ dự phòng, đã cho thấy tỷ lệ di căn hạch cổ có liên quan mật thiết đến giai đoạn bướu trước phẫu thuật trong đó giai đoạn cT3 và cT4 có tỷ lệ di căn hạch lần lượt là 31% và 69%^[3]. Trong nghiên cứu của Stennert và cộng sự, thực hiện trên 160 bệnh nhân ung thư tuyến nước bọt chính, trong đó có 149 bệnh nhân là ung thư tuyến mang tai, với hạch âm tính trên lâm sàng, đã được nạo hạch cổ dự phòng, đã xác định tỷ lệ di căn hạch âm thầm là 54% đối với bướu ở giai

đoạn T3 (16/25) và 65% đối với bướu giai đoạn T4 (20/31)^[7]. Từ đó có thể thấy giai đoạn bướu có liên quan chặt chẽ với tình trạng di căn hạch cổ âm thầm. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân ung thư tuyến mang tai có di căn hạch cổ ở nhóm T3 - T4 cao hơn rõ rệt so với nhóm T1 - T2 (42,3% so với 3,8%). Tuy nhiên, phân tích cho thấy khác biệt này là chưa có ý nghĩa, điều này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn. Mặc dù vậy, chúng tôi vẫn ủng hộ quan điểm về mối liên quan giữa giai đoạn bướu và nguy cơ di căn hạch cổ âm thầm làm cơ sở cho phẫu thuật nạo hạch như trong hướng dẫn điều trị của NCCN hoặc của các hiệp hội ung thư như ASCO, ESMO. Bên cạnh đó, những yếu tố lâm sàng khác như đau, liệt mặt, xâm nhiễm da - là các triệu chứng phản ánh tình trạng xâm lấn của bướu, chưa cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa. Ngoài ra, các đặc điểm về vị trí bướu, nhóm tuổi trong phạm vi nghiên cứu này cũng chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa; theo các nghiên cứu, vị trí bướu thường gợi ý mức độ nạo hạch cổ mở rộng trong điều trị ung thư tuyến nước bọt mang tai; về điều này chúng tôi sẽ có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong thời gian sắp tới.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy ưu thế di căn hạch giữa các nhóm hạch cổ thông qua tỷ lệ xuất hiện hạch di căn cao nhất ở nhóm II, nhóm III và nhóm IV (34,6%, 30,8% và 15,4%). Nghiên cứu của tác giả Safina Ali và cộng sự đã thực hiện trên 263 bệnh nhân, cũng xác định tỷ lệ di căn hạch cổ âm thầm là 35% (26/74 bệnh nhân) với tỷ lệ dương tính ở nhóm I, II, III, IV, V lần lượt là 6,7; 28,3; 21,3; 10,8 và 6,7^[1]; kết quả này là tương tự so với nghiên cứu của chúng tôi. Chúng tôi đề xuất nạo hạch cổ dự phòng nhóm II, III, IV và cân nhắc nạo hạch cổ chọn lọc nhóm I và nhóm V tùy theo đánh giá lâm sàng trước và trong phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu xác định tỷ lệ di căn hạch cổ âm thầm trong ung thư tuyến nước bọt mang tai thuộc nhóm nguy cơ cao là tương đối cao, các nhóm hạch di căn chủ yếu là II, III, IV; nhóm mô bệnh học nguy cơ cao có liên quan đến tình trạng di căn hạch cổ âm thầm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **S. Ali, et al.**, Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland, *Ann Surg Oncol*, 2014, 3042-8.
2. **F. Bray, et al.**, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 2024, 229-263.
3. **R. Kawata, et al.**, Indication for elective neck dissection for N0 carcinoma of the parotid gland: a single institution's 20-year experience, *Acta Otolaryngol*, 2010, 286-92.
4. **J. P. Klussmann, et al.**, Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer, *Eur J Surg Oncol*, 2008, 932-937.
5. **I. Régis De Brito Santos, et al.**, Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 56-60.
6. **R. R. Seethala**, Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Preface, *Head Neck Pathol*, 2017, 1-2.
7. **E. Stennert, et al.**, High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 720-3.
8. **C. van Herpen, et al.**, Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *ESMO Open*, 2022, 100602.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ỚNG TAI NGOÀI TẠI BỆNH VIỆN TAI MŨI HỌNG

Dương Thanh Hồng¹, Nguyễn Quốc Huy²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị của các phương pháp chẩn đoán và điều trị ung thư ống tai ngoài tại Bệnh viện Tai Mũi Họng từ năm 2019 đến 2021.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 37 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư ống tai ngoài. Các bệnh nhân này được chẩn đoán dựa trên kết quả lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh. Các phương pháp điều trị bao gồm phẫu thuật và/ hoặc xạ trị.

Kết quả: Trong tổng số 37 bệnh nhân, tuổi trung bình là $55,1 \pm 12,97$ tuổi, với 59,5% là nam và 40,5% là nữ. Đặc điểm lâm sàng phổ biến bao gồm đau tai (80 - 85%), viêm tai giữa (40 - 75%), và mất thính lực (45 - 80%). Tỷ lệ sống sau 1 năm là 97,3% và sau 2 năm là 60%.

Kết luận: Điều trị ung thư ống tai ngoài hiệu quả đòi hỏi sự phối hợp đa mô thức giữa phẫu thuật và xạ trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống còn khả quan đối với các trường hợp được chẩn đoán và điều trị sớm.

Từ khóa: Ung thư ống tai ngoài, ung thư xương thái dương.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EXTERNAL EAR CANAL CANCER AT THE ENT HOSPITAL

Objective: This study aims to describe the clinical and paraclinical characteristics and evaluate the effectiveness of diagnostic and treatment methods for external ear canal cancer at the ENT Hospital from 2019 to 2021.

Subjects and methods: We conducted a retrospective and prospective study on 37 patients diagnosed with external ear canal cancer. These patients were diagnosed based on clinical imaging and histopathological results. Treatment methods included surgery and/or radiation therapy.

Results: Among 37 patients, the average age was $55,1 \pm 12,97$ years, with 59,5% being male and 40,5% female. Common clinical characteristics included ear pain (80 - 85%), otitis media (40 - 75%), and hearing loss (45 - 80%). The 1-year survival rate was 97,3%, and the 2-year survival rate was 60%.

Conclusion: Effective treatment of external ear canal cancer requires a multimodal approach, combining surgery and radiation therapy. The study results indicate a favorable survival rate for cases diagnosed and treated early.

Keywords: External ear canal cancer, temporal bone cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư ống tai ngoài là một loại ung thư hiếm gặp, chiếm dưới 2% các khối u ở vùng đầu cổ. Chẩn đoán và điều trị bệnh này đặc

¹Trưởng Khoa Tai – Tai thần kinh, Bệnh viện Tai Mũi Họng

²Bệnh viện Tai Mũi Họng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Huy

Email: drnghuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

biệt khó khăn do cấu trúc giải phẫu phức tạp và khả năng xâm lấn rộng của khối u vào các mô xung quanh. Tại Việt Nam, đặc biệt là ở Bệnh viện Tai Mũi Họng Thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM), việc nghiên cứu về ung thư ống tai ngoài còn hạn chế. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mô tả chi tiết đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị ung thư ống tai ngoài.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiền cứu, mô tả hàng loạt ca.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư ống tai ngoài tại Bệnh viện Tai Mũi Họng TP. HCM. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2021 có 37 bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh khẳng định ung thư ống tai ngoài, có chỉ định phẫu thuật, và có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật hoặc thiếu dữ liệu hồ sơ.

2.3. Phương pháp thu thập dữ liệu

Thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án bao gồm: Tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, kết quả chẩn đoán hình ảnh (CT, MRI), kết quả giải phẫu bệnh.

Phân loại giai đoạn bệnh theo hệ thống TNM của Đại học Pittsburgh.

2.4. Phương pháp điều trị

Phẫu thuật: Bao gồm cắt mặt ngoài xương thái dương, cắt bán phần hoặc toàn phần xương thái dương tùy thuộc vào giai đoạn bệnh.

Xạ trị: Áp dụng cho các trường hợp giai đoạn T3, T4 hoặc khi có chỉ định bổ sung sau phẫu thuật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

3.1.1. Tổng số bệnh nhân: Nghiên cứu bao gồm 37 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư ống tai ngoài tại Bệnh viện Tai Mũi Họng TP. HCM từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2021.

3.1.2. Độ tuổi: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $55,1 \pm 12,97$ tuổi, với khoảng tuổi từ 32 đến 86 tuổi. Nhóm tuổi 40 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất với 48,6%, tiếp theo là nhóm trên 60 tuổi chiếm 37,9%, và nhóm từ 20 - 40 tuổi chiếm 13,5%. Không có bệnh nhân nào dưới 20 tuổi.

3.1.3. Giới tính: Tỷ lệ giới tính là 22 nam (59,5%) và 15 nữ (40,5%), với tỷ lệ nam:nữ là 1,5:1, cho thấy tỷ lệ mắc ung thư ống tai ngoài ở nam cao hơn nữ.

3.1.4. Nơi cư trú: Bệnh nhân cư trú tại Thành phố Hồ Chí Minh chiếm 35,1%, trong khi 64,9% đến từ các tỉnh khác, phản ánh khả năng tiếp cận điều trị tại cơ sở chuyên khoa ở thành phố.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng:

Đau tai là triệu chứng phổ biến nhất, được ghi nhận ở 85% bệnh nhân. Viêm tai giữa được quan sát ở 73% bệnh nhân, mất thính lực ở 77%, chảy máu tai ở 22%, và liệt mặt ở 25%.

Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi được chẩn đoán là 4 tháng, với phạm vi từ 01 đến 12 tháng. Hầu hết bệnh nhân (81,1%) được chẩn đoán trong vòng 6 tháng từ khi xuất hiện triệu chứng, cho thấy khả năng tiếp cận điều trị nhanh chóng tại bệnh viện.

3.2.2. Phân độ TNM:

a. Phân độ TNM của khối u:

- Phân độ T:

Phân độ T	Tần số (n)	Tỉ lệ %	Tổng
T1	2	5.4%	18.9%
T2	5	13.5%	
T3	7	18.9%	81.1%
T4	23	62.2%	
Tổng cộng	37	100%	

Với 37 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu, phân độ T4 chiếm tỉ lớn nhất với 62.2%, nhiều hơn rất nhiều so 3 giai đoạn còn lại. Phân độ T3, T2, T1 lần lượt chiếm tỉ lệ 18.9%, 13.5%, 5.4%. Phân độ T1 chiếm tỉ lệ thấp nhất. Nếu tính gộp chung phân độ T3, T4 lại chiếm tỉ lệ đến 81.1%.

• Phân độ N:

Phân độ N	Tần số (n)	Tỉ lệ %
N0	31	83.8%
N1	6	16.2%
Tổng cộng	37	100%

Tỉ lệ hạch cổ trong ung thư ống tai ngoài ghi nhận được với N0 chiếm tỉ lệ 83.8%, ghi nhận có hạch N1 chiếm tỉ lệ 16.2%.

- Phân độ M: Chưa ghi nhận di căn xa, tất cả các trường hợp đều phân độ M0 (100%).

b. Phân độ giai đoạn bệnh ung thư ống tai ngoài:

Phân độ giai đoạn	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Giai đoạn 1	2	5.4%
Giai đoạn 2	5	13.5%
Giai đoạn 3	6	16.2
Giai đoạn 4	24	64.9%
Tổng cộng	37	100%

Kết quả nghiên cứu cho thấy giai đoạn bệnh ung thư ống tai ngoài có 24 bệnh nhân giai đoạn 4, chiếm tỉ lệ lớn nhất với 64.9%; tiếp theo giai đoạn 3 chiếm tỉ lệ 16.2%. Hai giai đoạn 2 và giai đoạn 1 của bệnh chiếm tỉ lệ ít nhất với 13.5% và 5.4%.

3.2.3. Cận lâm sàng

a. Chẩn đoán hình ảnh

- CT Scan: Được thực hiện trên tất cả 37 bệnh nhân để đánh giá mức độ xâm lấn khối

u. Kết quả cho thấy 45,9% bệnh nhân có khối u xâm lấn vào xương chũm, 54,1% có khối u lan vào tai giữa. 20% bệnh nhân có khối u xâm lấn đến màng não.

- Đặc điểm hình ảnh học CT- Scan của mẫu nghiên cứu:

Khảo sát biên u theo các thành của ống tai và các hướng xâm lấn trên CT- Scan.

- Giới hạn trước của khối u trên Ct-Scan:

Giới hạn trước của khối u	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Chưa hủy xương thành trước	13	35.1%
Hủy chưa hết	8	21.6%
Hủy hết bề dày thành trước	5	13.5%

Xâm lấn bao khớp	2	5.4%
Hủy lồi cầu xương hàm	3	8.1%
Xâm lấn tuyến mang tai	3	8.1%
Xâm lấn 2 vị trí trở lên: Khớp thái dương hàm - tuyến mang tai	3	8.1%
Tổng cộng	37	100%

Nhận xét: Trên Ctsan, khối u chưa hủy xương thành trước ống tai chiếm tỉ lệ lớn nhất 35.1%, kế đến là hủy một phần xương thành trước ống tai chiếm 21.6%. Khối u xâm lấn bao khớp chiếm 5.4%, hủy lồi cầu xương hàm dưới và xâm lấn tuyến mang tai chiếm 8.1%.

- Giới hạn dưới của khối u trên Ct-Scan:

Giới hạn dưới của khối u	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Chưa hủy xương thành dưới ống tai	24	64.9%
Hủy xương thành dưới ống tai	11	29.7%
Xâm lấn vùng vịnh cảnh	2	5.4%
Tổng cộng	37	100%

Nhận xét: Khối u chưa hủy xương thành dưới ống tai chiếm tỉ lệ cao nhất với 64.9%, hủy xương thành dưới ống tai chiếm 29.7%, xâm động tĩnh mạch ở vịnh cảnh chiếm 5.4%

- Giới hạn sau của khối u trên Ct-Scan:

Giới hạn sau của khối u	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Chưa hủy xương thành sau ống tai	14	62.2%
Hủy 1 phần thành sau ống tai	2	5.4%
Xâm nhập hố chũm	11	29.7%
Bộc lộ xoang tĩnh mạch sigma	1	2.7%
Tổng cộng	37	100%

Nhận xét: Khối u chưa hủy xương thành sau ống tai chiếm tỉ lệ cao nhất với 62.2%, thấp nhất là bộ lộ xoang sigma 2.7%. Khối u xâm nhập hố chũm chiếm tỉ lệ khá cao với tỉ lệ 29.7%, hủy 1 phần xương thành sau ống tai chiếm 5.4%.

- Giới hạn trên của khối u trên Ct-Scan:

Giới hạn trên của khối u	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Chưa xâm lấn màng não	14	94.6%
Xâm lấn màng não	2	5.4%
Tổng cộng	37	100%

Nhận xét: Tỉ lệ khối u xâm lấn màng não chiếm tỉ lệ cao nhất với 94.6%, chưa xâm lấn chiếm 5.4%.

- Giới hạn ngoài của khối u trên Ct-Scan:

Giới hạn ngoài của khối u	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Chưa đến cửa tai	19	51.4%
Ra đến cửa tai	18	48.6%
Tổng cộng	37	100%

Nhận xét: Khối u chưa lan ra đến cửa tai có tỉ lệ 51.4%, gần bằng với tỉ lệ giới hạn trong ống tai, chưa lan đến cửa tai.

- Giới hạn trong của khối u trên Ct-Scan:

Giới hạn trong của khối u	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Chưa vượt qua màng nhĩ	20	54.1%
Vào tai giữa chưa quá thành trong hòm nhĩ	16	43.2%
Xâm lấn thành trong hòm nhĩ	1	2.7%
Tổng cộng	37	100%

Nhận xét: Khối u giới hạn trong ống tai, chưa vượt quá màng nhĩ chiếm tỉ lệ cao nhất với 54.1%, xâm lấn vào tai giữa chiếm tỉ lệ 43.2%, hủy nhẹ xương thành trong tai giữa chiếm 2.7% (1 trường hợp).

• MRI: Được thực hiện trên 30% bệnh nhân để đánh giá chi tiết hơn về mức độ xâm lấn của khối u vào mô mềm và các cấu trúc thần kinh mạch máu. MRI cho thấy 10% bệnh nhân có dấu hiệu xâm lấn màng não, 15% có xâm lấn dây thần kinh mặt. Thực tế

cho thấy MRI có giá trị chẩn đoán tốt hơn khi đánh giá xâm lấn màng não.

• Giải phẫu bệnh: Ung thư biểu mô tế bào gai chiếm tỷ lệ cao nhất (80%), tiếp theo là ung thư biểu mô tế bào đáy (10%) và ung thư biểu mô tuyến bọ (10%). Các loại ung thư này đều có đặc điểm xâm lấn và di căn mạnh, đòi hỏi phương pháp điều trị tích cực.

b. Biên phẫu thuật

• Phân bố mẫu nghiên cứu theo số trường hợp có biên phẫu thuật dương tính:

Đặc điểm biên phẫu thuật	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Biên phẫu thuật âm tính	27	73%
Biên phẫu thuật dương tính	10	27%
Tổng cộng	37	100%

Trong 37 bệnh nhân, có 28 trường hợp có biên phẫu thuật âm tính chiếm tỉ lệ 75.7% và 9 trường hợp có biên phẫu thuật dương tính, chiếm tỉ lệ 24.3%.

• Phân bố mẫu nghiên cứu theo số lượng biên phẫu thuật dương tính:

Số biên dương tính	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Không có biên dương tính	28	75.7%
1 biên dương tính	4	10.8%
2 biên dương tính	4	10.8%
3 biên dương tính	1	2.7%
Tổng cộng	37	100%

Trong mẫu nghiên cứu, số trường hợp phẫu thuật có biên âm tính chiếm 75,7%. Số trường hợp có 1 biên dương tính và 2 biên dương tính đều chiếm 10.8%, riêng một trường hợp có 3 biên dương tính chiếm tỉ lệ 2.7%.

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Phẫu thuật:

Trong tổng số 37 bệnh nhân, 24 bệnh

nhân (64,9%) được phẫu thuật cắt bán phần xương thái dương và 13 bệnh nhân (35,1%) được phẫu thuật cắt toàn phần xương thái dương. Các ca phẫu thuật cắt bán phần chủ yếu ở giai đoạn T1 và T2, trong khi các ca cắt toàn phần chủ yếu ở giai đoạn T3 và T4.

3.3.2. Biến chứng sau phẫu thuật: Liệt mặt xảy ra ở 12% bệnh nhân (ở các bệnh nhân chưa ghi nhận liệt mặt trước khi phẫu

thuật), nhiễm trùng vết mổ ở 5%, và rò dịch não tủy ở 3%. Những biến chứng này chủ yếu xảy ra ở các bệnh nhân giai đoạn tiến triển (T3, T4) với mức độ xâm lấn cao.

3.3.3. Xạ trị bổ sung:

Xạ trị bổ sung được áp dụng cho 15 bệnh nhân (40.5%), chủ yếu ở các giai đoạn T3 và T4. Liều xạ trị trung bình là 50 - 60Gy, với thời gian điều trị từ 4 đến 6 tuần. Cần phối hợp kết quả nghiên cứu với Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong đánh giá hiệu quả xạ trị bổ sung sau phẫu thuật.

3.3.4. Tỷ lệ sống còn:

- Tỷ lệ sống còn sau 1 năm: 97,3% (36/37 bệnh nhân).
- Tỷ lệ sống còn sau 2 năm: 60% (22/37 bệnh nhân).
- Phân bố tỷ lệ sống còn theo giai đoạn:
 - + Giai đoạn T1: 90% sau 1 năm, 85% sau 2 năm.
 - + Giai đoạn T2: 80% sau 1 năm, 70% sau 2 năm.
 - + Giai đoạn T3: 50% sau 1 năm, 40% sau 2 năm.
 - + Giai đoạn T4: 30% sau 1 năm, 20% sau 2 năm.

IV. BÀN LUẬN

4.1. So sánh kết quả với các nghiên cứu trong nước và quốc tế

4.1.1. So sánh với nghiên cứu trong nước:

Nghiên cứu của Nguyễn Quảng Đại và Lý Xuân Quang (2012): Nghiên cứu này tiến hành trên 10 bệnh nhân bị ung thư tai và xương thái dương tại Việt Nam cho thấy tỷ lệ sống còn sau 1 năm là 70% và sau 2 năm là 60%, tương đồng với kết quả của chúng tôi. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật cắt bán phần xương thái dương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (64,9% so với

50%). Sự khác biệt này có thể do kỹ thuật phẫu thuật tiên tiến hơn hoặc sự lựa chọn điều trị phẫu thuật tại bệnh viện chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật thấp hơn (12% so với 20%), cho thấy hiệu quả của quy trình phẫu thuật và chăm sóc sau mổ tại bệnh viện.

4.1.2. So sánh với nghiên cứu quốc tế:

Nghiên cứu của K. Ouaz và A. Robier et al. (2013)^[5]: Nghiên cứu trên 10 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ sống sót 5 năm ở giai đoạn 1 là 100%, giai đoạn 3 là 50%, và giai đoạn 4 là 0%. Tỷ lệ sống còn ở giai đoạn T3 và T4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương (50% và 40%), nhưng tỷ lệ sống sót 5 năm cao hơn có thể do sự khác biệt về kỹ thuật điều trị và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ hơn tại các trung tâm quốc tế.

Nghiên cứu của Kevin J.K, Joshua D.S., et al. (2000 - 2016)^[6]: Nghiên cứu trên 112 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ sống sót 3 năm là 62%, thấp hơn so với tỷ lệ sống còn 2 năm của chúng tôi (60%). Sự khác biệt này có thể do dân số nghiên cứu khác nhau, kỹ thuật điều trị, hoặc đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân khác biệt giữa các trung tâm nghiên cứu.

Nghiên cứu của Grath F.E., Leon K., et al. (1995 - 2006)^[3]: Nghiên cứu về hiệu quả của phẫu thuật cắt mắt ngoài xương thái dương cho thấy tỷ lệ sống sót 2 năm và 5 năm lần lượt là 72% và 49%, cao hơn so với kết quả của chúng tôi (60% sau 2 năm). Sự khác biệt có thể do kỹ thuật phẫu thuật tiên tiến hơn và sự lựa chọn bệnh nhân kỹ càng hơn ở các trung tâm lớn với nhiều kinh nghiệm điều trị ung thư xương thái dương.

Nghiên cứu của Moffat DA, Wagstaff SA, et al. (2005)^[7]: Nghiên cứu này tập trung vào việc quản lý ung thư biểu mô tế bào gai của xương thái dương, với tỷ lệ sống còn 5

năm khoảng 50 - 60% cho các bệnh nhân ở giai đoạn T3 và T4, tương tự như kết quả của chúng tôi. Tuy nhiên, nghiên cứu của họ nhấn mạnh rằng tỷ lệ sống còn phụ thuộc rất nhiều vào việc xạ trị bổ sung sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi, xạ trị bổ sung cũng đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện tỷ lệ sống còn, đặc biệt là ở giai đoạn tiến triển (T3, T4). Điều này cho thấy sự nhất quán trong phương pháp điều trị đa mô thức (phẫu thuật kết hợp xạ trị) để quản lý ung thư tai ngoài ở giai đoạn tiến triển.

Nghiên cứu của Arriaga M, Curtin H, et al. (1990)^[1]: Đề xuất một hệ thống phân loại dựa trên mức độ xâm lấn của khối u vào xương thái dương và các cấu trúc lân cận, đã được áp dụng rộng rãi và cho thấy hiệu quả trong việc định hướng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cũng áp dụng hệ thống phân loại này và thấy rằng việc xác định chính xác giai đoạn bệnh rất quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và dự đoán tiên lượng. Tỷ lệ sống còn theo từng giai đoạn của chúng tôi phù hợp với các báo cáo trước đó, khẳng định giá trị của hệ thống phân loại này trong thực hành lâm sàng.

Nghiên cứu của Nakagawa và cộng sự (2001)^[10]: Nghiên cứu về việc sử dụng hóa trị trước phẫu thuật để giảm kích thước khối u trước khi can thiệp phẫu thuật, cho thấy một số lợi ích trong việc tăng khả năng phẫu thuật triệt để và giảm tỷ lệ di căn xa. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, hóa trị trước phẫu thuật không được áp dụng thường xuyên do các biến chứng tiềm tàng và tác dụng phụ, đặc biệt là ở những bệnh nhân có sức khỏe kém. Điều này cho thấy sự khác biệt trong chiến lược điều trị tùy thuộc vào đặc điểm bệnh nhân và cơ sở y tế.

4.2. Phân tích kết quả và ý nghĩa lâm sàng

4.2.1. Hiệu quả của phẫu thuật và xạ trị

bổ sung: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phẫu thuật là phương pháp điều trị chính cho ung thư ống tai ngoài, đặc biệt là ở giai đoạn sớm (T1, T2). Đối với các trường hợp giai đoạn tiến triển (T3, T4), xạ trị bổ sung đã chứng tỏ hiệu quả trong việc cải thiện tỷ lệ sống còn. Tỷ lệ sống còn sau 1 và 2 năm lần lượt là 70% và 60%, phù hợp với các nghiên cứu quốc tế. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của chiến lược điều trị đa mô thức trong quản lý ung thư tai ngoài, đặc biệt là ở các giai đoạn bệnh tiến triển.

4.2.2. Yếu tố tiên lượng xấu: Các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm xâm lấn vào màng não, di căn hạch, và khối u ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có khối u xâm lấn màng não hoặc dây thần kinh mặt có tiên lượng sống còn kém hơn. Tỷ lệ sống còn giảm rõ rệt ở các bệnh nhân giai đoạn T3 và T4 so với giai đoạn T1 và T2, cho thấy sự cần thiết của việc chẩn đoán sớm và điều trị tích cực ngay từ đầu. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Moody SA, Hirsch BE, et al. (2000)^[8] và Moffat DA, Wagstaff SA, et al. (2005)^[7], cho thấy tiên lượng kém khi ung thư xâm lấn vào các cấu trúc quan trọng hoặc khi bệnh ở giai đoạn tiến triển.

4.2.3. Biến chứng sau phẫu thuật và xạ trị: Biến chứng sau phẫu thuật như liệt mặt, nhiễm trùng vết mổ, và rò dịch não tủy là những vấn đề thường gặp, đặc biệt là ở các trường hợp giai đoạn tiến triển. Tỷ lệ liệt mặt (12%) và nhiễm trùng vết mổ (5%) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu khác như của Jin YT, Tsai ST, et al. (1997)^[4], nơi tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật cao hơn do kỹ thuật phẫu thuật phức tạp và sự cần thiết phải cắt bỏ nhiều cấu trúc liên quan. Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng

vẫn cho thấy cần có sự chuẩn bị kỹ lưỡng và theo dõi sau mổ để giảm thiểu các biến chứng và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

4.2.4. Chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp: Kết quả của chúng tôi nhấn mạnh tầm quan trọng của chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp trong việc cải thiện tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân ung thư ống tai ngoài. Các nghiên cứu như của Choi JY, Choi EC, et al. (2003)^[2] cho thấy rằng chẩn đoán sớm và can thiệp phẫu thuật kịp thời có thể cải thiện tiên lượng bệnh. Điều này cũng phù hợp với kết quả của chúng tôi, khi bệnh nhân ở giai đoạn T1 và T2 có tỷ lệ sống còn cao hơn đáng kể so với các bệnh nhân ở giai đoạn T3 và T4. Do đó, việc tăng cường nhận thức về triệu chứng bệnh, cải thiện phương pháp chẩn đoán và tiếp cận điều trị sớm là rất cần thiết.

4.3. Hạn chế của nghiên cứu

4.3.1. Cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn: Một trong những hạn chế chính của nghiên cứu là cỡ mẫu nhỏ (37 bệnh nhân) và thời gian theo dõi tương đối ngắn (2 năm). Cỡ mẫu nhỏ có thể làm giảm khả năng khái quát hóa kết quả cho dân số rộng hơn và có thể không phản ánh đầy đủ sự đa dạng của các loại ung thư ống tai ngoài. Thời gian theo dõi ngắn cũng có thể không đủ để đánh giá tỷ lệ sống còn dài hạn và nguy cơ tái phát. Các nghiên cứu trong tương lai cần tăng cỡ mẫu và kéo dài thời gian theo dõi để xác định rõ hơn các yếu tố tiên lượng và kết quả điều trị.

4.3.2. Thiếu nhóm so sánh: Nghiên cứu này thiếu nhóm đối chứng để so sánh hiệu quả của các phương pháp điều trị khác nhau. Các nghiên cứu tiếp theo nên xem xét việc so sánh giữa các nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần, xạ trị đơn thuần, hoặc kết hợp phẫu thuật và xạ trị để đánh giá

chính xác hơn hiệu quả của từng phương pháp điều trị.

4.4. Hướng đi trong tương lai và khuyến nghị

4.4.1. Nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn: Để cải thiện hiểu biết về ung thư ống tai ngoài và nâng cao hiệu quả điều trị, cần tiến hành các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn. Điều này sẽ giúp cung cấp dữ liệu đáng tin cậy hơn về các yếu tố tiên lượng, chiến lược điều trị hiệu quả, và tỷ lệ sống còn dài hạn.

4.4.2. Phát triển các phương pháp chẩn đoán sớm: Nâng cao khả năng chẩn đoán sớm bằng cách sử dụng các kỹ thuật hình ảnh tiên tiến, khám tầm soát sớm.

V. KẾT LUẬN

Điều trị ung thư ống tai ngoài đòi hỏi một chiến lược đa mô thức, bao gồm phẫu thuật và xạ trị bổ sung cho các trường hợp tiến triển. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng tỷ lệ sống còn sau điều trị có thể được cải thiện đáng kể thông qua các phương pháp điều trị kết hợp này. Tuy nhiên, vẫn cần có thêm các nghiên cứu với quy mô lớn hơn để đánh giá toàn diện hơn hiệu quả điều trị và cải thiện chiến lược điều trị trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arriaga M, et al.** (1990 Sep). "Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99(9): 8.
2. **Choi JY, et al.** (J Laryngol Otol. 2003 Dec). "Mode of parotid involvement in external auditory canal carcinoma." *J Laryngol Otol* 117(12): 4.

3. **Garth F. Essig, et al.** (2013). "Lateral Temporal Bone Resection in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Report of 35 Patients." *Journal of Neurological Surgery—Part B* 74: 6.
4. **Jin YT, et al.** (1997 Apr). "Prevalence of human papillomavirus in middle ear carcinoma associated with chronic otitis media." *Am J Pathol* 150(4): 7.
5. **K. Ouaz, et al.** (2013). "Cancer of the external auditory canal." *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* (130): 8.
6. **Kevin J. Kovatch, et al.** (2019 August). "Institutional Experience of Treatment and Outcomes for Cutaneous Periauricular Squamous Cell Carcinoma." *American Academy of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*: 7.
7. **Moffat DA, et al.** (2005 Feb). "The outcome of radical surgery and postoperative radiotherapy for squamous carcinoma of the temporal bone." *Laryngoscope* 115(2): 7.
8. **Moody SA, et al.** (2000 Jul). "Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system." *Am J Otol* 21(4): 7.
9. **Morris LG, et al.** (2011 Sep 23). "Predictors of survival and recurrence after temporal bone resection for cancer." *Head Neck*.
10. **Nakagawa T, et al.** (2006 Feb). "Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: an operation combined with preoperative chemoradiotherapy and a free surgical margin". *Otol Neurotol* 27(2): 7.
11. **Nguyễn Quảng Đại, et al.** (2013). "Những Giải Pháp Phòng Tránh Và Xử Lý Các Biến Chứng Của Phẫu Thuật Cắt Xương Thái Dương" *Y học Thành phố Hồ Chí Minh* 17(1): 6.
12. **Nguyễn Quảng Đại, et al.** (2013). "Phẫu Thuật cắt xương thái dương điều trị ung thư tai: 10 trường hợp" *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh* 17(1): 7.

GIÁ TRỊ CỦA SINH THIẾT LỖI KIM DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN BƯỚU TUYẾN NƯỚC BỌT

**Châu Đức Toàn¹, Võ Duy Phi Vũ¹, Nguyễn Việt Dũng¹,
Đặng Thanh Hà¹, Nguyễn Trương Đức Hoàng¹**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định độ an toàn và giá trị của sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca hồi cứu 102 bệnh nhân được chẩn đoán bướu tuyến nước bọt, có chỉ định sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm và được phẫu thuật tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 3/2023 đến tháng 3/2024.

Kết quả: Chúng tôi thu nhận được 102 bệnh nhân, tuổi trung bình là 53,5 (17 – 83 tuổi). Bướu tuyến mang tai chiếm đa số 90,2%; bướu tuyến dưới hàm chiếm 9,8%; không có trường hợp nào bướu tuyến dưới lưỡi. 100% trường hợp được thực hiện sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm trước mổ, tỉ lệ không đủ mô bệnh phẩm chiếm 2,9%. Kết quả mô bệnh học sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm: bướu hỗn hợp chiếm đa số 41,4%; bướu Warthin chiếm 31,4%; bướu ác tính 15,1% và bướu lành tính khác 12,1%. Sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm chẩn đoán bướu ác tính với độ nhạy 93,3%; độ đặc hiệu 98,8%; chẩn đoán chính xác loại mô học 85,7% và độ biệt hóa là 28,6%. Tỉ lệ phẫu

thuật là 100%. Không ghi nhận bất kỳ biến chứng cấp tính sau thủ thuật (tụ máu, biến chứng liệt thần kinh VII, biến chứng dò nước bọt).

Kết luận: Sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm là một phương pháp chẩn đoán có giá trị với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm rất cao, đồng thời là thủ thuật rất an toàn với tỉ lệ biến chứng cấp tính thấp trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt.

Từ khóa: Bướu tuyến nước bọt, sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm.

SUMMARY

THE VALUE OF ULTRASOUND- GUIDED CORE NEEDLE BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF SALIVARY GLAND TUMORS

Objective: This study aimed to determine the safety and value of ultrasound-guided core needle biopsy in diagnosing salivary gland tumors.

Subjects and methods: This is a retrospective case series of 102 patients diagnosed with salivary gland tumors who underwent ultrasound-guided core needle biopsy and subsequent surgery at the Department of Head and Neck Surgery, Otolaryngology, Ho Chi Minh City Oncology Hospital from March 2023 to March 2024.

Results: A total of 102 patients were enrolled, with a mean age of 53.5 years (ranging from 17 to 83 years). The majority of cases were parotid tumors, accounting for 90.2%; submandibular tumors represented 9.8%; and

¹Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Châu Đức Toàn

Email: drchauductoan@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

there were no cases of sublingual tumors. An ultrasound-guided core needle biopsy was performed in 100% of cases, with a rate of inadequate tissue samples at 2.9%. Histopathological results of the ultrasound-guided core needle biopsy showed that mixed tumors comprised the majority at 41.4%; warthin tumors accounted for 31.4%; malignant tumors constituted 15.1%; and other benign tumors represented 12.1%. The ultrasound - guided core needle biopsy diagnosed malignant tumors with a sensitivity of 93.3%, specificity of 98.8%, accurate histological classification of 85.7%, and differentiation rate of 28.6%. The surgical intervention rate was 100%. No acute complications were reported post-procedure (such as hematoma, facial nerve paralysis, or salivary fistula).

Conclusion: Ultrasound-guided core needle biopsy is a valuable diagnostic method with high sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. It is also a very safe procedure with a low rate of acute complications in the diagnosis of salivary gland tumors.

Keywords: Salivary gland tumors, ultrasound-guided core needle biopsy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu tuyến nước bọt là một bệnh lý thường gặp, phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật. Giải phẫu bệnh của bướu tuyến nước bọt vô cùng phức tạp, là một bước quan trọng trong quyết định điều trị đặc hiệu. Do đó, việc chẩn đoán giải phẫu bệnh bướu tuyến nước bọt đang là một thách thức trong thực hành lâm sàng. Các kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm chẩn đoán trước điều trị thường là: sinh thiết bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm (US-FNAB: fine needle aspiration biopsy), sinh thiết lõi kim dưới

hướng dẫn siêu âm (US-CNB: ultrasound-guided core needle biopsy) và sinh thiết mở bướu tuyến nước bọt.

US-FNAB là phương tiện chẩn đoán cổ điển, nhờ sự thuận tiện và chi phí thấp mà US-FNAB trở nên phổ biến trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, đối với các loại mô bệnh học hiếm gặp rất khó chẩn đoán như: Bướu Warthin, u tuyến đa hình và lymphôm, US-FNAB có thể cho kết quả nhầm lẫn do không phân tích được về mặt mô học. Lymphôm có thể nhầm thành mô viêm, carcinôm tế bào túi tuyến có thể nhầm thành bướu Warthin. Ngoài ra, kết quả tế bào học của US-FNAB còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sĩ thực hiện. Nhà giải phẫu bệnh sẽ dễ dàng chẩn đoán chính xác bản chất bướu, độ biệt hóa tế bào và nhuộm hóa mô miễn dịch để phân loại các nhóm bệnh lý nhờ vào việc thu thập đủ lượng bệnh phẩm. Việc chẩn đoán giải phẫu bệnh cụ thể và chính xác có ý nghĩa rất quan trọng cho quyết định phương thức điều trị cũng như độ rộng của phẫu thuật. Phương pháp sinh thiết mở đáp ứng đầy đủ tiêu chí chẩn đoán giải phẫu bệnh nhưng làm tăng tỉ lệ tái phát tại chỗ - di căn xa và giảm sống còn toàn bộ so với nhóm không sinh thiết mở.

Nhờ kết hợp ưu điểm của hai phương pháp US-FNAB và sinh thiết mở, US-CNB được ra đời nhằm đảm bảo lấy đủ mẫu bệnh phẩm, ít xâm lấn và gieo rắc tế bào. Ngoài ra, US-CNB tương đối an toàn hơn US-FNAB trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt. Theo phân tích của tác giả Kim và cộng sự năm 2017, US-CNB có độ nhạy (94%) và độ đặc hiệu (98%) cao hơn so với US-FNAB (80% và 97%), tỉ lệ không đủ bệnh phẩm của US-FNAB là 8%, US-CNB là 3,26%. Phương pháp US-CNB an toàn hơn US-FNAB, biến chứng thường gặp là tụ máu chiếm 0,5%, chỉ

có 1 trường hợp liệt mặt và không trường hợp nào có gieo rắc bướu^[4].

Trong thực hành tại Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi lựa chọn US-CNB trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt. Vậy US-CNB thật sự có giá trị và an toàn? Để trả lời cho câu hỏi này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu giá trị của sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm (độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm) và biến chứng cấp của thủ thuật (tụ máu, liệt mặt, dò nước bọt) trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca, lựa chọn bệnh nhân được chẩn đoán bướu tuyến bọt, có chỉ định sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm và được phẫu thuật tại Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện

Ung Bướu TP. HCM từ tháng 3/2023 đến tháng 3/2024. Những bệnh nhân đã phẫu thuật tuyến nước bọt, rối loạn đông máu (thời gian prothrombin < 70%, tiểu cầu < 100.000) hoặc ung thư tuyến nước bọt thứ phát không được đưa vào nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân được ghi nhận đặc điểm của khối bướu qua khám lâm sàng, siêu âm (số lượng bướu, vị trí thùy nông hay thùy sâu, tăng sinh mạch máu), kết quả tế bào học US-FNAB, kết quả mô bệnh học US-CNB trước mổ, tường trình phẫu thuật (kích thước bướu, vị trí bướu, đánh giá tụ máu và tổn thương dây thần kinh mặt ở vị trí sinh thiết lõi kim) và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

Về mặt kỹ thuật, phương tiện sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm bao gồm: Đầu dò siêu âm bước sóng ngắn loại 7,5MHz, kim sinh thiết tự động 14 - 18G, cố định bệnh phẩm bằng dung dịch formol 10%.



Hình 1. Đầu dò siêu âm và kim sinh thiết tự động

(Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM)

Các bước thực hiện sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm:

- Bước 1: Chuẩn bị BN: bệnh nhân được giải thích về mục đích thủ thuật, kiểm tra huyết áp, điện tim, làm xét nghiệm máu chảy - máu đông.

- Bước 2: Xác định vị trí sinh thiết.

Dùng siêu âm với đầu dò 7,5MHz khảo sát vùng tuyến nước bọt, đánh giá hình ảnh

học khối bướu, các tổn thương và xác định vị trí cần lấy bệnh phẩm.

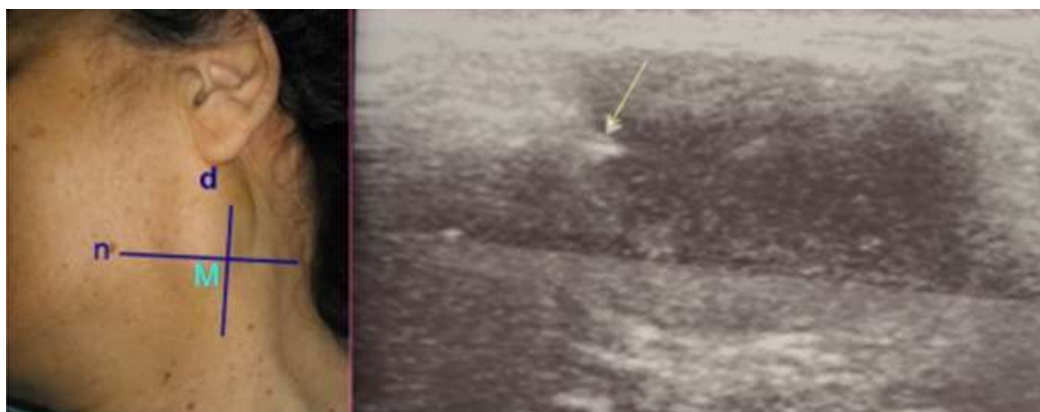
- Bước 3: Tiến hành sinh thiết.

Sát trùng rộng vùng định sinh thiết. Gây tê tại chỗ sinh thiết bằng Lidocain 2% 4ml. Dùng dao phẫu thuật tạo một lỗ nhỏ trên da.

Tiến hành đưa kim sinh thiết vào vị trí bướu dưới sự dẫn đường của siêu âm. Khi kim vào đến rìa bướu, bắt đầu tiến hành bấm

sinh thiết theo 3 vùng: Vùng rìa bướu, vùng ngoại vi, vùng trung tâm. Thông thường lấy 5 mảnh bệnh phẩm. Cho ngay bệnh phẩm

vào lọ Formol đã chuẩn bị sẵn. Bệnh phẩm được khoa Giải phẫu bệnh nhuộm và đọc kết quả.



Hình 2. Vị trí sinh thiết lõi kim

- Bước 4: Theo dõi sau thủ thuật.

Sau kết thúc thì sinh thiết, siêu âm kiểm tra lại trước khi rút kim.

Theo dõi sau sinh thiết: Băng ép nhẹ tổn thương chọc kim, bệnh nhân được nằm nghỉ và dùng kháng sinh uống theo đơn. Theo dõi trước mổ các biến chứng như đau, dò tuyến, tụ máu, liệt dây VII, nhiễm trùng.

Chúng tôi thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án. Các biến số cần thu thập liên quan đến đặc điểm bệnh nhân, vị trí bướu, độ chính xác, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm với khoảng tin cậy 95% và biến chứng cấp của phương pháp US-CNB. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các trị số đo lường được trình bày dưới dạng trung vị $\pm$ độ lệch chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu bệnh nhân nghiên cứu

Chúng tôi thu nhận được 102 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với độ tuổi trung bình là 53,5; nhỏ nhất là 17, lớn nhất là 83 tuổi. Bướu tuyến mang tai chiếm đa số 90,2%; bướu tuyến dưới hàm chiếm 9,8%;

không có trường hợp nào bướu tuyến dưới lưỡi. Có 79 trường hợp được thực hiện US-FNAB trước mổ chiếm tỉ lệ 77,5%. Trong số đó, có 6 trường hợp US-FNAB không đủ tế bào chiếm 5,9%. Trong 73 trường hợp mẫu US-FNAB đủ tế bào có: Bướu hỗn hợp chiếm đa số 46,6%; bướu Warthin 34,2%; bướu ác tính 9,6% và bướu lành tính khác 9,6%. Tất cả 102 trường hợp đều được thực hiện US-CNB, có 3 trường hợp không đủ mô bệnh phẩm chiếm 2,9%. Trong số 99 trường hợp đủ tiêu chuẩn, bướu hỗn hợp chiếm đa số 41,4%; bướu Warthin chiếm 31,4%; bướu ác tính 15,1% và bướu lành tính khác 12,1% (bướu tế bào đáy có 5 trường hợp chiếm đa số 41,7%).

Tỉ lệ phẫu thuật bướu tuyến nước bọt trong nghiên cứu là 100%. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ cho thấy bướu lành tính chiếm đa số 82,3%; bao gồm có bướu Warthin chiếm tỉ lệ 38,1%; bướu hỗn hợp 47,6%, bướu lành tính khác 14,3% (bướu tế bào đáy có 6 trường hợp chiếm đa số 50%). Bướu ác tính chiếm tỉ lệ 17,7%, trong đó carcinôm nhầy bì chiếm đa số 66,7%.

Bảng 1. Đặc điểm mẫu bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm			N (%)
Tuổi	Trung vị (lớn nhất - nhỏ nhất)		53,5 tuổi (17 – 83)
Giới tính	Nam		47 (46)
	Nữ		55 (54)
Vị trí bướu	Bướu tuyến mang tai		92 (90,2)
	Bướu tuyến dưới hàm		10 (9,8)
	Bướu tuyến dưới lưỡi		0
US-FNAB trước mổ	Có	Đủ mẫu	73 (92,4)
		Không đủ mẫu	6 (7,5)
	Không		23 (22,5)
Kết quả US-FNAB trước mổ	Bướu Warthin		25 (34,2)
	Bướu hỗn hợp		34 (46,6)
	Bướu lành tính khác		7 (9,6)
	Bướu ác tính		7 (9,6)
US-CNB trước mổ	Có	Đủ mẫu	99 (97,1)
		Không đủ mẫu	3 (2,9)
	Không		0
Kết quả US-CNB trước mổ	Bướu Warthin		31 (31,4)
	Bướu hỗn hợp		41 (41,4)
	Bướu lành tính khác		12 (12,1)
	Bướu ác tính		15 (15,1)
Phẫu thuật	Có		102 (100)
Kết quả GPB sau mổ	Bướu lành tính 84 (82,3)	Bướu Warthin	32 (38,1)
		Bướu hỗn hợp	40 (47,6)
	Bướu ác tính 18 (17,7%)	Bướu lành tính khác	12 (14,3)
		Carcinôm nhầy bì Bướu ác tính khác	

Biến chứng cấp tính sau US-CNB: Chúng tôi không ghi nhận bất kỳ trường hợp nào có biến chứng cấp tính sau thủ thuật (tụ máu, biến chứng liệt thần kinh VII, biến chứng dò nước bọt).

3.2. So sánh giá trị chẩn đoán của US-CNB và US-FNAB:

Độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của US-CNB cao hơn US-FNAB trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt (bảng 2).

Bảng 2. Giá trị chẩn đoán của US-CNB và US-FNAB

		Độ chính xác	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
Bướu ác tính tuyến nước bọt	US-FNAB	90%	50%	94,4%	42,9%	95,7%
	US-CNB	98%	93,3 %	98,8%	93,3%	98,8%

Bướu Warthin	US-FNAB	93,2%	88,5%	95,7%	92%	93,8
	US-CNB	99%	96,9 %	100%	100%	98,5
Bướu hỗn hợp	US-FNAB	91,7%	91,2%	92,3%	91,2%	92,3%
	US-CNB	99%	100%	98,3%	97,6%	100%

3.3. Sự tương hợp giữa US-CNB và giải phẫu bệnh sau mổ:

Chúng tôi ghi nhận có 18 trường hợp là bướu tuyến nước bọt ác tính sau mổ. Có 14 trường hợp (77,8%) US-CNB trước mổ chẩn đoán chính xác bướu ác tính; trong đó tỉ lệ phù hợp loại mô bệnh học giữa US-CNB và phẫu thuật có 12 trường hợp (85,7%). Trong 4 trường hợp còn lại, có 3 trường hợp không đủ mẫu bệnh phẩm để chẩn đoán và 1 trường hợp US-CNB chẩn đoán chưa chính xác (5,6%).

Việc xác định độ mô học có ý nghĩa quan trọng quyết định việc nạo hạch cổ dự phòng trong điều trị carcinôm nhầy bì. Chúng tôi ghi nhận có 7 trường hợp US-CNB chẩn đoán chính xác loại mô học (58,3%), 2 trường hợp chẩn đoán chính xác độ biệt hóa (28,6%). Đây là khó khăn chung của US-CNB trong chẩn đoán mật bệnh này.

IV. BÀN LUẬN

Năm 1999, tác giả Buckland bắt đầu thực hiện US-CNB 16 trường hợp thay cho US-FNAB trong chẩn đoán tổn thương tuyến nước bọt, kết quả thu được 9 trường hợp

chẩn đoán chính xác hơn, tránh được cuộc phẫu thuật không cần thiết. Từ đó nhiều tác giả khác từ nhiều quốc gia khác trên thế giới đã áp dụng kỹ thuật này vào chẩn đoán bướu tuyến nước bọt^{[1],[3],[5],[6],[9],[10]}.

Trong thực hành lâm sàng tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, một số trường hợp được làm US-FNAB chẩn đoán nhưng không đủ tế bào để xác định bản chất bướu trước phẫu thuật, gây khó khăn trong việc định hướng điều trị cho bệnh nhân. Từ đó, chúng tôi đã từng bước thực hiện US-CNB song song với US-FNAB để tăng khả năng chẩn đoán.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận US-CNB có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt, đặc biệt khả năng chẩn đoán chính xác bướu ác tính (93,3% và 98,8%). Kết quả này không khác biệt so với các tác giả như In Hye Song (2015)^[8] và Kim (2017)^[4]. Mặt khác, đối với bướu hỗn hợp và bướu Warthin, US-FNAB vẫn là phương tiện hàng đầu có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, có thể thực hiện ở những đơn vị không có US-CNB.

Bảng 3. Giá trị của sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm trong các nghiên cứu

Tác giả	Số lượng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
In Hye Song	228	88,2%	99,4%	97,8%	96,6%
Kim	1.315	94%	98%		
Chúng tôi	102	93,3%	98,8%	93,3%	98,8%

Mô bệnh phẩm thu được càng nhiều sẽ giúp nhà giải phẫu bệnh càng chẩn đoán dễ dàng bản chất lành tính hay ác tính, loại mô bệnh học, độ biệt hóa và có thể nhuộm hóa mô miễn dịch trong các tình huống khó. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện ít nhất 5 mẫu sinh thiết, tỉ lệ chẩn đoán chính xác loại mô bệnh học chiếm 85,7% và tỉ lệ không đủ mẫu chỉ có 2,9% thấp hơn so với US-FNAB (6,9%). Đây là thành quả đáng trân trọng của sự hợp tác giữa bác sĩ chẩn đoán hình ảnh và bác sĩ giải phẫu bệnh, giúp nhà lâm sàng có kế hoạch điều trị chính xác cho bệnh nhân. Mặt khác, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đánh giá chính xác độ biệt hóa của bướu tuyến nước bọt chỉ có 28,6%. Để xác định độ biệt hóa tế bào bướu cần rất nhiều mẫu bệnh phẩm và thường được đánh giá chính xác

trên bệnh phẩm phẫu thuật. Các bác sĩ giải phẫu bệnh đã rất cố gắng xác định độ biệt hóa, tuy nhiên các nhà lâm sàng cần kết hợp thêm nhiều yếu tố như diễn tiến, giai đoạn bệnh, hình ảnh học để lựa chọn phương thức điều trị phù hợp cho bệnh nhân.

Khi thực hiện thủ thuật US-CNB, các biến chứng cấp tính cần được quan tâm là tổn thương dây thần kinh mặt, tụ máu và dò nước bọt. Năm 2017, tác giả Kim thực hiện nghiên cứu trên 1315 trường hợp và ghi nhận biến chứng cấp sau US-CNB rất thấp, chỉ có 0,5% tụ máu và 0,076% tổn thương thần kinh VII^[4]. Kết quả này cũng gần tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi và cho thấy rằng đây là một thủ thuật rất an toàn trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt.

Bảng 4. Biến chứng cấp sau sinh thiết lõi kim

Tác giả	Số lượng	Tụ máu	Tổn thương thần kinh VII	Dò nước bọt
Kim (2017)	1315	7 (0,5%)	1 (0,076%)	0
Chúng tôi	102	0	0	0

Chúng tôi không ghi nhận bất kỳ biến chứng cấp nào sau US-CNB. Để đạt được độ an toàn như trên, người thực hiện phải có rất nhiều kinh nghiệm và sự tỉ mỉ, phải quan sát kỹ lưỡng mạch máu và ống tuyến nước bọt, xác định chính xác vị trí tiếp cận bướu, tránh tổn thương thần kinh mặt và mạch máu. Đồng thời trong lúc sinh thiết, người thực hiện chỉ sinh thiết trong vỏ bao bướu, tránh tổn thương cấu trúc xung quanh.

Biến chứng muộn của US-CNB là tái phát dọc theo vị trí sinh thiết. Tỉ lệ tái phát này tỉ lệ thuận với đường kính của kim sinh thiết^[4]. Nhiều tác giả ghi nhận tỉ lệ tái phát của US-CNB của tuyến nước bọt thấp hơn so

với sinh thiết ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư biểu mô tế bào gan^[4]. Theo báo cáo của tác giả Ringrose năm 2022, chỉ có 1 trường hợp tái phát tại vị trí sinh thiết^[7]. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tái phát ngay vị trí US-CNB, tuy nhiên thời gian theo dõi còn ngắn, cần có thời gian theo dõi lâu hơn.

V. KẾT LUẬN

Sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm là một thủ thuật an toàn với tỉ lệ biến chứng cấp tính rất thấp. Đây là xét nghiệm rất có giá trị với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cao

trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt. Từ đó giúp nhà lâm sàng có kế hoạch điều trị chính xác cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Buckland JR, Manjaly G, Violaris N, Howlett DC.** Ultrasound-guided cutting-needle biopsy of the parotid gland. *J Laryngol Otol.* 1999; 113: 988–92.
2. **Howlett DC, Menezes LJ, Lewis K, Moody AB, Violaris N, Williams MD.** Sonographically guided core biopsy of a parotid mass. *AJRAm J Roentgenol.* 2007; 188:223–7.
3. **Huang YT, Jung SM, Ko SF, et al.** Diagnostic efficacy of ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in evaluating salivary gland malignancy. *Chang Gung Med J.* 2012; 35:62–9.
4. **Kim, H. J., & Kim, J. S. (2018).** Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands: A meta-analysis. *The Laryngoscope*, 128(1), 118–125.
5. **Pfeiffer J, Ridder GJ.** Diagnostic value of ultrasound-guided core needle biopsy in patients with salivary gland masses. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41: 437–43.
6. **Pratap R, Qayyum A, Ahmed N, Jani P, Berman LH.** Ultrasound-guided core needle biopsy of parotid gland swellings. *J Laryngol Otol.* 2009; 123: 449–52.
7. **Ringrose T, Olley BM, Ozbek L.** Tumour Seeding Following Core Biopsy of a Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid: Radiological Evidence and a Surgical Approach to En-Bloc Dissection of the Mass and Tract, 2022 Jun; 14(6): e25715. Published online 2022 Jun 7.
8. **Song, I. H., Song, J. S., Sung, C. O., Roh, J. L., Choi, S. H., Nam, S. Y., Kim, S. Y., Lee, J. H., Baek, J. H., & Cho, K. J. (2015).** Accuracy of Core Needle Biopsy Versus Fine Needle Aspiration Cytology for Diagnosing Salivary Gland Tumors. *Journal of pathology and translational medicine*, 49(2), 136–143. <https://doi.org/10.4132/jptm.2015.01.03>.
9. **Taki S, Yamamoto T, Kawai A, Terahata S, Kinuya K, Tonami H.** Sonographically guided core biopsy of the salivary gland masses: safety and efficacy. *Clin Imaging.* 2005; 29: 189–94.
10. **Wan YL, Chan SC, Chen YL, et al.** Ultrasonography-guided core needle biopsy of parotid gland masses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 1608–12.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT UNG THƯ VÒM HẦU TIẾN TRIỂN HOẶC TÁI PHÁT TẠI HẠCH CỔ SAU HÓA – XẠ TRỊ

Lê Văn Cường¹, Trần Thanh Tùng¹,
Hồ Thiên Tân¹, Châu Đức Toàn¹, Võ Duy Phi Vũ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả phẫu thuật nạo hạch cổ trong ung thư vòm hầu tiến triển hoặc tái phát tại hạch cổ sau hóa – xạ trị, đánh giá tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu loạt ca 20 nhân được nạo hạch cổ trong ung thư vòm hầu tiến triển hoặc tái phát tại hạch cổ sau hóa – xạ trị từ tháng 3/2023 đến tháng 12/2024 tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả nghiên cứu: Bệnh nhân được phẫu thuật nạo hạch cổ chọn lọc nhóm II, III hoặc IV 1 bên hay 2 bên. Kết quả nghiên cứu với 100% lấy được tổ chức hạch di căn, không có biến chứng nặng sau mổ (chảy máu sau mổ, nhiễm trùng vùng mổ), phục hồi chức năng vùng cổ, vai tốt và chưa có tái phát sau phẫu thuật cho đến thời điểm hiện tại.

Kết luận: Phẫu thuật nạo hạch cổ chọn lọc trong ung thư vòm hầu tiến triển hoặc tái phát tại hạch cổ sau hóa – xạ trị là phương pháp được ưu tiên lựa chọn để lấy đi tổ chức hạch bị di căn với tỉ lệ lấy được hạch di căn cao, ít biến chứng nặng sau mổ.

Từ khóa: Nạo hạch cổ chọn lọc, ung thư vòm hầu, biến chứng sau nạo hạch cổ.

SUMMARY

OUTCOMES OF NECK LYMPH NODES ELECTIVE SURGERY FOLLOWING CHEMOTHERAPY AND RADIATION THERAPY FOR ADVANCED OR RECURRING NASOPHAGEAL CANCER

Aims: Evaluate the outcomes of neck lymph node dissection surgery in advanced or recurrent nasopharyngeal cancer in the cervical lymph nodes following chemotherapy and radiotherapy, as well as the rate of postoperative complications.

Patients and methods: An investigation was conducted from March 2023 to December 2024 at the department of head and neck surgery - ent, Ho Chi Minh City Oncology Hospital, on a group of twenty patients who underwent neck lymph node dissection for advanced or recurrent nasopharyngeal cancer in the cervical lymph nodes following chemotherapy and radiation therapy.

Results: Patients had groups II, III, and IV selective neck lymph node dissection surgery on one or both sides. The study found that 100% of metastatic lymph node tissue was removed, there were no major postoperative problems (post-operative hemorrhage, tissue infection), there was satisfactory functional recovery in the cervical and shoulder areas, and there has been no recurrence since surgery.

Conclusion: Selective neck lymphadenectomy in advanced or recurrent nasopharyngeal cancer in the neck lymph nodes

¹Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Cường

Email: cuonglevanbvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

following chemotherapy and radiotherapy is the ideal way to remove metastatic lymph nodes with a high incidence of metastatic lymph node removal and minimal significant postoperative complications.

Keywords: Selective neck lymphadenectomy, nasopharyngeal cancer, post-neck lymphadenectomy complications.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm hầu là một trong 10 loại ung thư thường gặp ở Việt Nam và là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng đầu cổ. Số liệu ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM năm 2015 cho thấy ung thư vòm hầu đứng hàng thứ 7 ở nam giới với xuất độ chuẩn theo tuổi là 4,5/100.000. Trung bình 1 năm tại Bệnh viện Ung Bướu có khoảng 400 trường hợp ung thư vòm hầu mới được chẩn đoán và điều trị. Số liệu ghi nhận ung thư quần thể tại Hà Nội cũng cho thấy ung thư vòm hầu đứng hàng thứ năm trong các loại ung thư ở nam giới với xuất độ chuẩn theo tuổi là 6,5/100.000.

Ung thư vòm hầu có nhiều đặc điểm khác biệt với các loại ung thư đầu cổ khác về dịch tể học, sinh bệnh học, giải phẫu bệnh học, kiểu cách lan tràn cũng như điều trị. Do vị trí giải phẫu học đặc biệt của vòm hầu, nằm sâu khó nhìn và sờ thấy, vì vậy đa số ung thư vòm hầu được chẩn đoán ở vào giai đoạn muộn, lan tràn tại chỗ tại vùng. Theo WHO, vào thời điểm chẩn đoán, khoảng 66% ung thư vòm hầu ở vào giai đoạn III - IV. Theo Phạm Chí Kiên, > 66% ung thư vòm hầu ở Việt Nam được chẩn đoán ở giai đoạn III - IV.

Tuy xạ trị vẫn là phương tiện chủ yếu điều trị ung thư vòm hầu, tuy nhiên thất bại sau điều trị bên cạnh tái phát tại chỗ tại vùng còn do tiềm năng di căn xa khá cao của ung

thư vòm hầu. Đánh giá chính xác hạch cổ tồn lưu hay tái phát sau hóa – xạ trị vẫn còn là thách thức trên lâm sàng.

Chúng tôi tiến hành phẫu thuật nạo hạch cổ chọn lọc 1 bên hay 2 bên đối với các bệnh nhân ung thư vòm hầu tiến triển hoặc tái phát tại hạch cổ sau hóa – xạ trị cho kết quả tốt về ung thư học, ít biến chứng nặng sau mổ.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả phẫu thuật nạo hạch cổ trong ung thư vòm hầu tiến triển hoặc tái phát tại hạch cổ sau hóa – xạ trị, đánh giá tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bao gồm 20 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm hầu tiến triển hoặc tái phát tại hạch cổ được điều trị từ tháng 01 năm 2023 cho đến hết tháng 12 năm 2024 tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu. Phương pháp nghiên cứu mô tả loạt ca.

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân có sang thương hạch cổ trong ung thư vòm hầu sau hóa – xạ trị được nhập lên khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng và được thăm khám – hỏi bệnh, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán giai đoạn bệnh. Khi có đầy đủ kết quả hình ảnh học và giải phẫu bệnh chẩn đoán xác định hạch cổ tồn lưu, tiến triển trong ung thư vòm hầu sau hóa – xạ trị, bệnh nhân được thông qua hội chẩn khoa và dự kiến phẫu thuật nạo hạch cổ chọn lọc nhóm II, III, IV 1 bên hoặc 2 bên.

- Tư vấn cho bệnh nhân về phương pháp điều trị phẫu thuật. Nếu bệnh nhân đồng ý điều trị phẫu thuật và đồng ý tham gia nghiên cứu, nghiên cứu viên tiến hành phỏng vấn bệnh nhân và thu thập thông tin theo tiêu chuẩn nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án mẫu.

- Kỹ thuật mổ: Bệnh nhân nằm ngửa, kê một gối dưới vai cho cổ ngửa, nghiêng bên đối diện bên có hạch cổ cần nạo. Bệnh nhân được cắt rộng nhóm hạch cổ di căn, 1 bên hay 2 bên, bảo tồn các cấu trúc chưa bị hạch xâm lấn. Cầm máu, may phục hồi cân cơ, da.

- Chăm sóc sau mổ:

+ Bệnh nhân được theo dõi hậu phẫu cho đến khi xuất viện.

+ Bác sĩ sử dụng thuốc kháng sinh phổ rộng, giảm đau, kháng viêm.

+ Đánh giá quá trình lành vết thương, quá trình phục hồi chức năng cơ quan.

+ Theo dõi màu sắc, lượng dịch dẫn lưu mỗi ngày, rút ống dẫn lưu khi lượng dịch < 20ml/24h và vàng trong.

+ Hẹn tái khám, theo dõi, đánh giá sau

điều trị 1 - 3 - 6 - 12 tháng và thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.2. Đánh giá về biến chứng

- Chảy máu sau mổ: Trong vòng 24 - 48 giờ sau phẫu thuật.

- Tụ dịch sau mổ: Trong vòng 48 giờ đến 2 tuần sau phẫu thuật.

- Nhiễm trùng vùng mổ.

- Hạn chế vận động vùng vai cùng bên phẫu thuật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi

- Tuổi trung bình 49,8.

- Tuổi thấp nhất 39, cao nhất 68 tuổi.

Nam/nữ: 2/3.

3.2. Các đặc điểm bệnh học và điều trị

Bảng 1. Đặc điểm bệnh học và phẫu thuật

Đặc điểm		Số BN (n = 20)
Hạch cổ nhóm	Nhóm II	14
	Nhóm III	6
	Nhóm IV	3
Giải phẫu bệnh	UTBM tế bào gai không sừng hóa	19
	UTBM tế bào gai không biệt hóa	1
1 bên hay 2 bên	1 bên	17
	2 bên	3

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân có hạch cổ 1 bên với hạch cổ nhóm II, giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tế bào gai không sừng hóa chiếm đa số.

3.3. Kết quả phẫu thuật

3.3.1. Các biến chứng phẫu thuật

Bảng 2. Các biến chứng sau phẫu thuật

Biến chứng	Số BN
Chảy máu vùng mổ	0/20
Tụ dịch tại vùng mổ	4/20
Nhiễm trùng vùng mổ	0/20
Hạn chế cử động vùng vai cùng bên	2/20

Nhận xét: 2 bệnh nhân có hạn chế cử động vùng vai cùng bên nạo hạch cổ trong 1 tuần, sau đó phục hồi hoàn toàn sau 4 tuần.

3.3.2. Thời gian nằm viện:

- Thời gian nằm viện trung bình 3 ngày.
- 1 BN nằm viện kéo dài 1 tuần do hạch di căn xâm lấn cơ ức đòn chũm, thần kinh xi, tĩnh mạch hầu trong.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về đánh giá đáp ứng sau hóa – xạ trị:

Vai trò của CT scan: Chụp CT scan sau 6 - 8 tuần có khoảng 70% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn không cần phẫu thuật. Tiêu chí đánh giá đáp ứng hoàn toàn trên CT scan: Đường kính hạch $\leq 10\text{mm}$, giảm $\geq 80\%$ kích thước bướu ban đầu. Hình ảnh CT scan và MRI được so sánh có giá trị tương đương nhau trong việc phát hiện những khối hạch di căn trước khi điều trị trong ung thư đầu cổ loại carcinoma tế bào gai.

Vai trò của FNA dưới hướng dẫn siêu âm: Là phương tiện cung cấp hình ảnh chính xác nhất để phát hiện ra những hạch di căn ở vùng cổ so với siêu âm đơn thuần hay CT scan và MRI với độ nhạy 83% đến 97%, độ đặc hiệu 91% đến 100%. Tuy nhiên FNA cũng có những hạn chế như hạch nằm sâu, khó tiếp cận, CT scan/ MRI/ PET-CT đánh giá hạch xâm lấn các cơ quan lân cận, cơ, xương, phụ thuộc vào tính chủ quan.

Vai trò của FDG-PET scan: 18FDG-PET scan có độ nhạy cao và chính xác trong việc đánh giá di căn xạ trước điều trị cứu hộ ở bệnh nhân nghi ngờ ung thư đầu cổ nói chung và ung thư vòm hầu nói riêng tái phát. 18FDG-PET scan dùng trong việc đánh giá đáp ứng và theo dõi sau điều trị trong ung thư đầu cổ loại carcinoma tế bào gai tốt, với tỉ lệ tiên đoán âm $> 95\%$ nhưng tỉ lệ tiên

đoán dương có phần không cao với $\leq 50\%$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với 20 bệnh nhân được làm FNA với kết quả 18/20 (90%) trường hợp là carcinoma tế bào gai di căn hạch, 2/20 (10%) trường hợp có kết quả là carcinoma di căn hạch. Có 10/20 (50%) số bệnh nhân được chụp PET scan ghi nhận 10/10 trường hợp tăng hoạt động chuyển hóa tại hạch cổ (SUL max từ 8,23 - 17,24).

4.2. Về lựa chọn phương pháp nạo hạch cổ:

Kế hoạch phẫu thuật nạo hạch cổ có thể không cần thiết đối với bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn ở vị bướu nguyên phát, không có bằng chứng tổn thương tồn lưu $> 1,5\text{cm}$, hoặc sau xạ trị 1 - 2 tháng được đánh giá không có hạch hoại tử.

Đối với tổn thương hạch tồn lưu, tái phát ở vùng cổ đã được xác định trên FNA hoặc PET scan thì nạo hạch cổ chọn lọc được chỉ định.

Phẫu thuật nạo hạch cổ được chia làm 4 nhóm: Nạo hạch cổ tận gốc, nạo hạch cổ tận gốc biến đổi, nạo hạch cổ chọn lọc và nạo hạch cổ mở rộng. Việc chọn lựa dựa trên loại bướu, vị trí hạch di căn, tính chất xâm lấn lan rộng của hạch đến các cơ quan xung quanh.

Hạch N2, N3 sau hóa xạ trị cần thiết để điều trị phẫu thuật nạo hạch cổ đối với sang thương hạch tồn lưu, tái phát. Nạo hạch cổ tồn lưu sớm sau xạ trị từ 4 - 12 tuần có lợi thế về kiểm soát bệnh tại vùng và sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh. Nạo hạch cổ chọn lọc hoặc nạo hạch cổ mở rộng là phương pháp phù hợp vì tỉ lệ tái phát hạch vùng cổ thấp, ít biến chứng nặng.

4.3. Kết quả điều trị

Tất cả các bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ đều ra hạch di căn với 19/20 (95%) trường hợp là carcinoma tế bào gai không sừng hóa di căn hạch và 1/20 (5%)

trường hợp là carcinoma tế bào gai không biệt hóa di căn hạch.

Tất cả các bệnh nhân đều phục hồi sớm sau phẫu thuật với thời gian nằm viện từ 4 đến 7 ngày.

Không có bệnh nhân nào có biến chứng chảy máu sau mổ và nhiễm trùng vết mổ.

Có 4/20 trường hợp tự dịch vết mổ do hạch dính kháng mô xung quanh, xơ chai sau xạ trị, trong quá trình phẫu thuật bóc tách rất khó khăn, làm tăng tiết dịch sau phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 20 bệnh nhân ung vòm hầu tái phát hoặc tồn lưu sau hóa – xạ trị, được phẫu thuật nạo hạch cổ chọn lọc tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi có kết luận sau đây:

- Phẫu thuật nạo hạch cổ chọn lọc là phẫu thuật ưu tiên lựa chọn đối với những bệnh nhân có hạch cổ tồn lưu, tái phát sau hóa – xạ trị trong ung thư vòm hầu.

- 100% lấy được hạch di căn, tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật thấp, thời gian nằm viện ngắn.

Nạo hạch cổ chọn lọc là phương pháp khả thi, kỹ thuật mổ an toàn và hiệu quả, là lựa chọn phù hợp cho các trường hợp ung thư vòm hầu tồn lưu hoặc tái phát sau hóa – xạ trị, đem lại kết quả kéo dài thời gian sống còn không bệnh, sống còn toàn bộ cho bệnh nhân, đồng thời ít biến chứng nặng sau mổ, thời gian phục hồi nhanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **UPTODATE. NCCN GUIDELINES VERSION 2.2014.**
2. **Đoàn Văn Lâm.** Bài báo cáo: Hạch cổ tồn lưu theo dõi và xử lý.
3. **Int j radiat oncol biol phys.** 2012 FEB the role of computed tomography in the management of the neck after chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer.
4. **Eur j radiol.** 2007 Nov.detection of lymph node metastases in head and neck cancer: A meta-analysis comparing US, USGFNAC, CT and MR imaging.
5. **Ultrasound-guided fine needle aspiration of major salivary gland masses and adjacent lymph nodes, jung, alexander s. MD.,** received for publication november 9, 2010; accepted january 15, 2011.
6. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.** 2011 Nov, diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in headand neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Gupta T1, Master Z, Kannan S.
7. **Pet monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. Head neck.** 2009, Mar, postradiotherapy neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma: pattern of pathologic residualcarcinoma and prognosis, Lango MN^[1].

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ PHỐI HỢP HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III, IVA - B KHÔNG PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU NGHỆ AN

Thái Đình Hiếu¹, Nguyễn Viết Bình¹, Hoàng Thị Diệp¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị tân bổ trợ kết hợp hóa xạ trị đồng thời trên người bệnh ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IVA – B không phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu có theo dõi dọc tiến hành trên 39 người bệnh UTHH - TQ giai đoạn III, IVA – B không phẫu thuật điều trị hóa chất tân bổ trợ phác đồ Docetaxel - Cisplatin - 5Flourouracil (TCF) sau đó hóa xạ trị đồng thời với Carboplatin AUC 1.5 tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ an từ tháng 01/2018 đến tháng 8/2023.

Kết quả: Tuổi mắc bệnh trung bình $56,1 \pm 5,71$; 100% nam giới; giai đoạn IV chiếm phần lớn (80,7 %); tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 76,9%; tỉ lệ kiểm soát bệnh 94,9%; trung vị thời gian PFS là $8,5 \pm 0,98$ tháng; trung vị thời gian sống còn toàn bộ là $18 \pm 3,4$ tháng. Độc tính: Độc tính thường gặp là hạ bạch cầu, trong đó hạ bạch cầu độ 3 chiếm 25,6% và hạ độ 4 chiếm 17,9%. Độc tính khác đều ở mức độ nhẹ và hồi phục khi ngừng điều trị.

Kết luận: Phác đồ hóa trị tân bổ trợ TCF kết hợp hóa xạ trị đồng thời trên người bệnh UTHH - TQ giai đoạn III, IVA - B không phẫu thuật có tỉ

lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ dài, độc tính phác đồ dung nạp tốt, do đó có thể lựa chọn điều trị bước 1 cho các trường hợp UTHH - TQ giai đoạn III, IVA - B không phẫu thuật cần bảo tồn thanh quản.

Từ khóa: Ung thư hạ họng - thanh quản; hóa trị tân bổ trợ; hóa xạ trị đồng thời.

SUMMARY

EVALUATING THE TREATMENT RESULTS OF INDUCTION CHEMOTHERAPY COMBINED WITH CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SURGICAL STAGE III, IVA - B LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CARCINOMA IN NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To review some clinical and paraclinical characteristics and evaluate the treatment results and some adverse effects of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with non-surgical stage III, IVA - B laryngeal and hypopharyngeal carcinoma.

Subjects and methods: Retrospective and prospective analysis of 39 patients diagnosed with non-surgical stage III, IVA - B laryngeal and hypopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy using the Docetaxel - Cisplatin - 5Flourouracil (TCF) regimen followed by concurrent chemoradiotherapy with Carboplatin AUC 1.5 in Nghe an Oncology Hospital from January 2018 to August 2023.

¹Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Thái Đình Hiếu

Email: thaihieutbmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Results: Median age was $56,1 \pm 5,71$; 100% male; stage IV accounted for the majority (80.7%); Overall response rate 76.9%; disease control rate 94.9%; median PFS time was 8.5 ± 0.98 months; median overall survival time was 18 ± 3.4 months. Toxicity: Common toxicity was leukopenia which grade 3 leukopenia accounted for 25.6% and grade 4 leukopenia accounted for 17.9%. Other toxicities were mild and recovered when treatment was stopped.

Conclusion: Induction chemotherapy regimen TCF followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with non-surgical stage III, IVA - B laryngeal and hypopharyngeal carcinoma had a high response rate, long progression-free survival and overall survival, and well-tolerated regimen toxicity and could be chosen as the first-line treatment for cases of non-surgical stage III, IVA - B laryngeal and hypopharyngeal carcinoma requiring larynx preservation.

Keywords: Laryngeal and hypopharyngeal carcinoma; induction chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTHH - TQ là bệnh ác tính có tổn thương xuất phát từ lớp biểu mô vảy của niêm mạc bao phủ hạ họng - thanh quản. Theo GLOBOCAN 2022, UTTQ đứng thứ 20, UTHH đứng thứ 25 và tại Việt Nam, UTTQ đứng thứ 16, UTHH đứng thứ 18 trong tổng số các loại ung thư^[1]. Hiện nay, mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán nhưng do các triệu chứng khởi đầu thường âm thầm, không rõ ràng, tổn thương nhỏ dễ bị bỏ sót nên phần lớn người bệnh nhập viện khi đã ở giai đoạn muộn. Giai đoạn còn phẫu thuật được, phương pháp cắt hạ họng thanh quản toàn phần hoặc một phần cho kết quả tương đối khả quan. Nhược điểm lớn của phương pháp cắt hạ họng thanh quản toàn phần là người bệnh mất thanh quản, phải

mang lỗ thở suốt đời, ảnh hưởng nặng nề đến chất lượng cuộc sống. Giai đoạn III, IV với người bệnh không phẫu thuật được, hóa chất tân bổ trợ và hóa xạ trị đồng thời được sử dụng là phương pháp điều trị cơ bản giúp bảo tồn cơ quan. Thử nghiệm mang tên GSTTC pha II, III trên những người bệnh ung thư vùng đầu cổ giai đoạn III, IV cho thấy hóa chất tân bổ trợ phối hợp hóa xạ trị đồng thời cải thiện hơn hẳn so với hóa xạ đồng thời về thời gian sống còn toàn bộ ($54,7$ tháng so với $31,7$ tháng; $p = 0,031$); thời gian sống thêm không bệnh ($30,5$ tháng so với $18,5$ tháng; $p = 0,013$) và tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ($42,5\%$ so với 28% ; $p = 0,0028$)^[3]. Nghiên cứu TAX 323 và TAX 324 chỉ ra rằng phác đồ có Taxane, Cisplatin và 5-Fluorouracil (TCF) không những cải thiện thời gian sống còn, tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng mà còn giảm tỉ lệ thất bại do tái phát và di căn xa so với phác đồ chỉ có Cisplatin và 5-Fluorouracil^{[8],[7]}. Hiện nay, theo mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN), TCF là phác đồ được lựa chọn đầu tay trong chỉ định điều trị tân bổ trợ cho người bệnh ung thư vùng đầu cổ. Trên thế giới và tại Việt Nam đã có những nghiên cứu về điều trị hóa chất tân bổ trợ phối hợp với hóa xạ trị trong điều trị UTHH - TQ giai đoạn III - IVB không phẫu thuật với kết quả khả quan. Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, cho đến nay chưa có đề tài nào đi sâu nghiên cứu lĩnh vực này. Để góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị UTHH - TQ, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng UTHH - TQ giai đoạn III, IVA - B không phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2018 đến tháng 8/2023.

2. Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị tân bổ trợ phác đồ TCF kết hợp hóa xạ trị đồng thời trên nhóm người bệnh nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

39 người bệnh chẩn đoán UTHH - TQ giai đoạn III, IVA – B không phẫu thuật lần đầu và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2018 đến tháng 8/2023.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Chẩn đoán UTHH - TQ lần đầu giai đoạn III, IVA - B không phẫu thuật theo phân loại của Ủy ban phòng chống ung thư Hoa Kỳ lần thứ 8 (AJCC) năm 2017; có mô bệnh học ung thư biểu mô tế bào vảy; tuổi từ 18 đến 70; chỉ số toàn trạng 0; 1; không mắc ung thư thứ hai; xét nghiệm chức năng gan, thận, tủy xương bình thường; người bệnh tuân thủ phác đồ điều trị; có đầy đủ hồ sơ lưu trữ.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Không đủ tiêu chuẩn lựa chọn; có chống chỉ định với điều trị hóa chất; mắc bệnh nội khoa nghiêm trọng; phụ nữ có thai và cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu có theo dõi dọc.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2019 đến 01/2024.

2.2.3. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu can thiệp được ước tính 1 tỉ lệ theo phần mềm tính cỡ mẫu của Tổ chức Y tế Thế giới (Simple Size) như sau:

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

Trong đó:

n: Là số người bệnh tối thiểu cần có.

Z $1-\alpha/2$ = 1,96 (ứng với độ tin cậy 95%).

d= 0,1 (sai số tối thiểu cho phép).

p = 0,884: Tỉ lệ đáp ứng với hóa trị trước, tham khảo nghiên cứu của Li ZD (2018)^[4] trên 52 người bệnh được điều trị hóa chất tân bổ trợ phác đồ TCF phối hợp hóa xạ trị như trong nghiên cứu này.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu:

- Hồi cứu các hồ sơ bệnh án.

- Khám và điều trị trực tiếp những người bệnh hiện còn điều trị tại viện.

2.2.5. Phác đồ nghiên cứu:

Phác đồ tân bổ trợ TCF: Docetaxel 75mg/m² da, truyền tĩnh mạch, ngày 1; Cisplatin 75mg/m² da, truyền tĩnh mạch, ngày 1; 5-Fu 750mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1 - 5. Chu kỳ 21 ngày x 3 đợt.

Hóa xạ trị đồng thời: Xạ trị 70Gy/35Frs + Carboplatin AUC 1.5 theo tuần. Người bệnh được xạ trị bằng máy gia tốc, kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT).

a. Quy trình truyền hóa chất hóa chất tân bổ trợ

- Bước 1: Truyền thuốc chống sốt: Famotidine 40mg, diphenhydramine 50mg, dexamethasone 20mg và Palonosetron 0,25mg trước truyền 30 phút.

- Bước 2: Docetaxel pha 250ml Natricloride 0,9% truyền tĩnh mạch 1 giờ.

- Bước 3: Manitol 20% 125ml truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa.

- Bước 4: Cisplatin pha 300ml Natricloride 0,9% truyền tĩnh mạch 1 giờ.

- Bước 5: Manitol 20% 125ml truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa.

- Bước 6: Ringerfundin 1000ml truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

- Bước 7: 5-FU pha Natriclorua 0,9% trong bom truyền tĩnh mạch liên tục 2ml/giờ trong 120 giờ. Dexamethasone 8mg tiêm tĩnh mạch sau truyền x 3 ngày. Kháng sinh đường

uống Ciprofloxacin 500mg/ngày từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 10 của mỗi chu kỳ.

- Bước 8: Pegfilgrastim 6mg tiêm dưới da liều duy nhất sau thời điểm kết thúc hóa trị 24 giờ để dự phòng hạ bạch cầu.

Nếu người bệnh có sốt hạ bạch cầu thì sử dụng kháng sinh nhóm Ciprofloxacin + Amoxicillin/ Clavulamic. Ngừng kháng sinh khi hết sốt và BCTT > 2G/l. Nếu sau 03 ngày không đáp ứng thì kết hợp thuốc kháng nấm.

b. Quy trình hóa xạ trị

- Liều lượng: Carboplatin, truyền tĩnh mạch ngày 1 hàng tuần.

Cách thức truyền:

+ Carboplatin pha trong natriclorua 0,9% hoặc dextrose 5% đến nồng độ 0,5mg/ml, truyền TM trong 15 phút.

- Truyền tĩnh mạch 1000ml dịch đẳng trương (natriclorua 0,9% hoặc hoặc ringer lactat) sau truyền carboplatin.

- Các thuốc phụ trợ: dexamethasone 8mg và granisetron 1mg tiêm tĩnh mạch trước và sau truyền.

- Trong ngày truyền carboplatin, xạ trị tiến hành sau khi truyền trong vòng 2 đến 6 giờ.

c. Các bước tiến hành lập kế hoạch xạ trị

- Xạ trị cho u và hạch nguyên phát bằng các trường chiếu bên cổ đối xứng, xạ dự phòng hệ hạch cổ thấp bằng trường chiếu

thẳng cổ thấp lấy độ sâu 3cm. Việc tính toán liều lượng xạ trị được tiến hành theo 3 đợt.

- Đợt I: Liều xạ là 40Gy, phân liều 2Gy/ngày, 5 buổi/tuần.

- Đợt II: Nâng liều photon 20Gy cho phần u nguyên phát và hạch ở phía trước; còn phần hạch trước cột sống ra phía sau (hạch cổ sau) được nâng liều bằng chùm Electron.

- Đợt III: Thu nhỏ trường chiếu tập trung vào u nguyên phát với các khoảng cách với rìa u ban đầu 1cm bằng chùm photon.

- Liều lượng xạ trị: 2Gy/lần xạ trị/vị trí cần chiếu xạ x 5 lần/tuần.

- Tổng liều đạt 70Gy vào u và hạch đã di căn. Dự phòng hạch toàn cổ đạt 50Gy.

2.2.6. Đánh giá đáp ứng điều trị: Sau 03 chu kỳ hóa chất tân bổ trợ và sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời theo RECIST 1.1 gồm: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển.

2.2.7. Đánh giá độc tính: Độc tính trên huyết học, độc tính ngoài huyết học (Theo NCI-CTCAE 5.0).

2.3. Xử lý số liệu: Các số liệu thu thập được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê Y học SPSS 20.0, Excel và Word.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích khác.

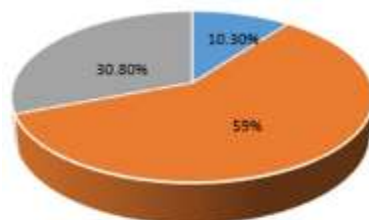
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới

Nhóm tuổi	n	%	Nam		Nữ	
			n	%	n	%
≤ 50	6	15,4	6	15,4	0	0
51- 60	24	61,5	24	61,5	0	0
> 60	9	23,1	9	23,1	0	0
Tổng	39	100	39	100	0	0
Tuổi trung bình	56,1 ± 5,71					

Nhận xét: Nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là nằm trong khoảng từ 50 - 60 tuổi chiếm 61,5%. Độ tuổi nhỏ nhất 43, độ tuổi cao nhất 69. Tuổi trung bình là $56,1 \pm 5,71$ tuổi. 100% người bệnh là nam giới.



■ III ■ IVA ■ IVB

Biểu đồ 1. Phân bố giai đoạn bệnh

Nhận xét: Giai đoạn IV chiếm phần lớn với tỉ lệ 89,8% (trong đó giai đoạn IVA là 59%, IVB là 30,8%), giai đoạn III chỉ chiếm 10,3%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn

Bảng 2. Đánh giá đáp ứng qua quá trình điều trị

Đáp ứng	Sau HCTBT		Sau HXTĐT	
	n	%	n	%
Hoàn toàn	6	15,4	9	23,1
Một phần	25	64,1	21	53,8
Không thay đổi	5	12,8	7	17,9
Tiến triển	3	7,7	2	5,1
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ	31	79,5	30	76,9
Tỉ lệ kiểm soát bệnh	36	92,3	37	94,9
Tổng	39	100	39	100

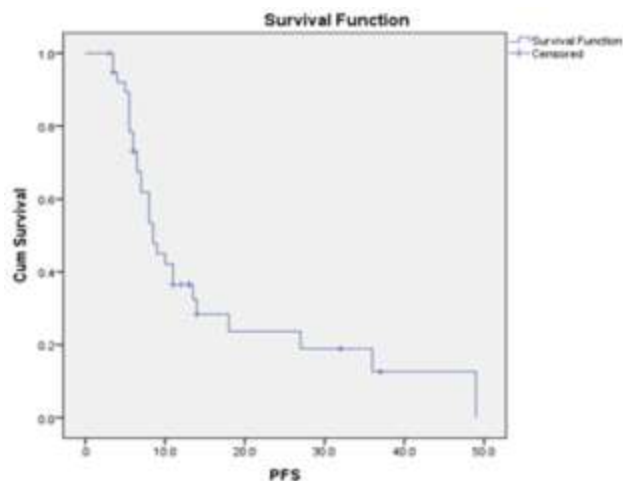
Nhận xét: Khi đánh giá đáp ứng sau HCTBT: Đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất với 64,1% trong khi đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 15,4%; tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,5%. Sau HXTĐT tức là khi kết thúc cả liệu trình điều trị: đáp ứng hoàn toàn tăng lên 23,1%; đáp ứng một phần giảm còn 53,8%; tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 76,9%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 94,9%.

Bảng 3. Liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng và một số yếu tố

Yếu tố		Sau HCTBT		p	Sau HXT		p
		Đáp ứng n (%)	Không đáp ứng n (%)		Đáp ứng n (%)	Không đáp ứng n (%)	
Giai đoạn N	N1-2	20 (74,1)	7 (25,9)	0,394	21 (77,8)	6 (22,2)	1
	N3	11 (91,7)	1 (8,3)		9 (75)	3 (25)	
Giai đoạn T	T1-3	15 (75)	5 (25)	0,695	17 (85)	3 (15)	0,273
	T4	16 (84,2)	3 (15,8)		13 (68,4)	6 (31,6)	
Giai đoạn bệnh	III	4 (100)	0 (0)	0,563	4 (100)	0 (0)	0,556
	IV	27 (77,1)	8 (22,9)		26 (74,3)	9 (25,7)	

Độ tuổi	>60	26 (86,7)	4 (13,3)	0,065	25 (83,3)	5 (16,7)	0,17
	< 60	5 (55,6)	4 (44,4)		5 (55,6)	4 (44,4)	
Tuân thủ Đtr	Kéo dài	7 (70)	3 (30)	0,399	9 (69,2)	4 (30,8)	0,447
	Đúng đợt	24 (82,8)	5 (17,2)		21 (80,8)	5 (19,2)	

Nhận xét: Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đáp ứng sau HCTBT và hóa xạ trị với các yếu tố: giai đoạn hạch, giai đoạn u, giai đoạn bệnh, tuổi, tuân thủ điều trị.

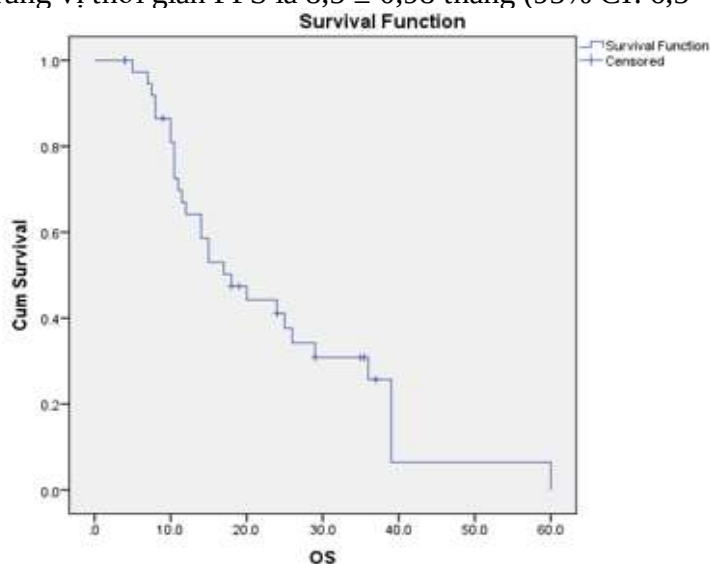


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Bảng 4. Bảng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị (tháng)	PFS 12 tháng	PFS 24 tháng
8,5 ± 0,98 (95% CI: 6,5 - 10,4)	30,8%	12,8%

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 16,1 ± 2,7 tháng (95% CI: 10,6 – 21,6), trung vị thời gian PFS là 8,5 ± 0,98 tháng (95% CI: 6,5 - 10,4).



Biểu đồ 3. Thời gian sống còn toàn bộ

Bảng 5. Sống thêm toàn bộ theo thời gian theo dõi

Thời gian sống	n	%
Sau 12 tháng	24	61,5
Sau 24 tháng	14	35,9
Sau 36 tháng	6	15,4

Nhận xét: Thời gian theo dõi trung bình là $19,6 \pm 12,8$ tháng, người bệnh theo dõi dài nhất là 60 tháng, ngắn nhất là 4 tháng. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình là $23,3 \pm 2,7$ tháng (95% CI: 17,9 – 28,6), trung vị thời gian sống thêm là $18 \pm 3,4$ tháng (95% CI: 11,1 – 24, tỉ lệ sống thêm sau 12 tháng theo dõi là 61,5%, sau 24 tháng là 35,9% và sau 36 tháng là 15,4%.

Bảng 6. Một số độc tính của phác đồ

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sau HCTBT										
Hạ bạch cầu	13	33,3	6	15,4	3	7,7	10	25,6	7	17,9
Thiếu máu	6	15,4	23	59	8	20,5	2	5,1	0	0
Hạ tiểu cầu	34	87,2	5	12,8	0	0	0	0	0	0
Tăng AST, ALT	38	97,4	1	2,6	0	0	0	0	0	0
Tăng Creatinin	32	82,1	6	15,4	1	2,6	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	9	23,1	29	74,1	1	2,6	0	0	0	0
Viêm niêm mạc	32	82,1	7	17,9	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	32	82,1	6	15,4	1	2,6	0	0	0	0
Sau HXT đồng thời										
Hạ bạch cầu	21	53,8	10	25,6	8	20,5	0	0	0	0
Thiếu máu	4	10,3	30	76,9	5	12,8	0	0	0	0
Hạ tiểu cầu	38	97,4	1	2,6	0	0	0	0	0	0
Tăng AST, ALT	37	94,9	2	5,1	0	0	0	0	0	0
Tăng Creatinin	35	89,7	4	10,3	0	0	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	16	41	22	56,4	1	2,6	0	0	0	0
Viêm niêm mạc	11	28,2	27	69,2	1	2,6	0	0	0	0
Tiêu chảy	34	87,4	5	12,8	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Sau HCTBT, độc tính thường gặp trên hệ tạo huyết là hạ bạch cầu, trong đó hạ bạch cầu độ 3 chiếm 25,6% và hạ độ 4 chiếm 17,9%. Độc tính thiếu máu và hạ tiểu cầu chủ yếu gặp ở mức độ 1. Sau HXT, các độc tính phần lớn chỉ độ 1, 2. Trong nghiên cứu không có người bệnh nào có suy gan, suy thận ở mức độ nặng phải ngừng điều trị.

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết đều ở mức độ nhẹ và hồi phục khi ngừng điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới: Trong nghiên cứu

này, tuổi mắc trung bình là $56,1 \pm 5,71$, nhóm tuổi từ 51 - 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (61,5% - bảng 1). Tỉ lệ này tương tự với nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng (2011) trên 60 người bệnh UTHH - TQ giai đoạn III, IVB cho kết quả tuổi mắc trung bình là 52,4 tuổi, trong đó nhóm tuổi 40 - 59 tuổi chiếm 76,7%^[5]; Phùng Thị Hòa (2020) cho thấy tuổi trung bình 52,3 tuổi và nhóm tuổi 51 - 60 chiếm 53,7%^[6]. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho độ tuổi trung bình tương tự như thử nghiệm TAX 323 là 53 tuổi^[8]; thử nghiệm TAX 324 là 55 tuổi^[7]. Trong nghiên cứu này, 100% là nam giới (bảng 1). Nghiên cứu Ngô Thanh Tùng (2011) tỉ lệ nam/nữ là 24/1^[5]. Tỉ lệ nam giới bị UTHH - TQ cao là do nam giới hút thuốc, uống rượu nhiều hơn so với nữ giới.

4.1.2. Giai đoạn bệnh: Trong nghiên cứu này, toàn bộ người bệnh đều ở giai đoạn III và IV, chủ yếu ở giai đoạn IV (89,8% - biểu đồ 1) trong đó IVA chiếm 59%. Trong nghiên cứu của Phùng Thị Hòa (2020), giai đoạn IV chiếm 58,5% trong đó giai đoạn IVA 56,1%, giai đoạn IVB 2,4%; giai đoạn III chiếm 41,5%^[6]. Do điều kiện kinh tế cũng như ý thức bảo vệ sức khỏe của người Việt Nam nói chung chưa cao nên khi phát hiện bệnh, đa số đều ở giai đoạn muộn. Điều này ảnh hưởng lớn đến kết quả cũng như việc lựa chọn phương pháp điều trị ở giai đoạn muộn gặp nhiều khó khăn. Vì vậy, bên cạnh việc công tác truyền thông nhằm nâng cao kiến thức về chuyên ngành ung bướu, cần tăng cường khám sàng lọc và tầm soát sức khỏe cho người dân, đặc biệt ở vùng sâu vùng xa

để kịp thời phát hiện bệnh khi còn ở giai đoạn sớm, mang lại hiệu quả tích cực trong điều trị bệnh.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị và một số độc tính

4.2.1. Đáp ứng khách quan: Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 23,1%, đáp ứng một phần 53,8%, bệnh ổn định 17,9%. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 76,9%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 94,9% (bảng 2). Có ba người bệnh sau điều trị hóa chất dẫn đầu đánh giá bệnh tiến triển đã được hội chẩn khoa ngoại để xét phẫu thuật cắt toàn bộ thanh quản, tuy nhiên người bệnh và gia đình đã từ chối phẫu thuật do đó chúng tôi quyết định tiếp tục hóa xạ trị cho các trường hợp này. Sau hóa xạ trị có 02 người bệnh đáp ứng một phần và 01 người bệnh còn lại không đáp ứng. Kết quả này tương đồng nghiên cứu GSTTC của Ý với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhánh điều trị HCTBT phác đồ TCF là 76%, trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 42,5% cao hơn nghiên cứu này; đáp ứng một phần 33,5%^[3]. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn là do thể trạng người bệnh trong nghiên cứu GSTTC tốt hơn nghiên cứu này, thể hiện rõ ở tỉ lệ người bệnh có PS = 0 trong nhánh điều trị hóa chất trước chiếm tới 78%, trong khi đó nghiên cứu này chỉ có 26,8%. Hơn nữa phác đồ TCF trong nghiên cứu GSTTC dùng liều cao hơn nghiên cứu này với liều dùng lần lượt là: Docetaxel 75mg/m² ngày 1, Cisplatin 80mg/m² ngày 1 và 5-Fluorouracil 800mg/m² ngày 1 - 4. Khi so sánh với các nghiên cứu trong nước, tỉ lệ đáp ứng của nghiên cứu này tương đương nghiên

cứu của Phùng Thị Hòa (2020) với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 73,2% (đáp ứng hoàn toàn 12,2% và đáp ứng một phần 61%), tỉ lệ kiểm soát bệnh là 92,7%^[6].

4.2.2. Liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng và một số yếu tố: Theo bảng 3 thì không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đáp ứng sau sau HCTBT và hóa xạ trị với các yếu tố: giai đoạn hạch, giai đoạn u, giai đoạn bệnh, tuổi, tuân thủ điều trị ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự với nhận xét của Phùng Thị Hòa không tìm thấy sự liên quan giữa các nhóm tuổi và giai đoạn hạch, u, giai đoạn bệnh với tình trạng đáp ứng của người bệnh với phác đồ TCF^[6].

4.2.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: Thử nghiệm TAX 324 cho thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm hóa chất phác đồ TCF và CF lần lượt là 36 tháng và 13 tháng; tỉ lệ người bệnh tại thời điểm PFS 24 tháng của nhánh điều trị dẫn đầu TCF là 53%^[7]. Trong nghiên cứu này, cho kết thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 16,1 tháng, trung vị thời gian PFS là $8,5 \pm 0,98$ tháng (biểu đồ 2), trong đó tỉ lệ người bệnh tại thời điểm PFS 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 30,8% và 12,8% (bảng 4).

4.2.4. Thời gian sống thêm toàn bộ: Thời gian sống còn toàn bộ trung bình trong nghiên cứu này là 23,3 tháng (95% CI: 17,9 – 28,6), trung vị thời gian sống thêm là $18 \pm 3,4$ tháng (95% CI: 11,1 – 24,8) (biểu đồ 3), trong đó thời gian sống thêm sau 12 tháng là 61,3%, sau 24 tháng là 35,9% và sau 36 tháng là 15,4% (bảng 5). Kết quả này tương

tự so với nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2016) với thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 13 tháng^[2]. Điều này được giải thích do các người bệnh trong nghiên cứu đều ở giai đoạn muộn, nguy cơ tử vong cao đặc biệt đối với những người bệnh có khối u lan rộng làm cho người bệnh không thể ăn uống được, cũng như cản trở việc hô hấp bình thường. Tuy nhiên, ở một số người bệnh đáp ứng tốt, khối tổn thương thu nhỏ lại, làm cho người bệnh ăn uống trở lại được, ít bị cản trở hô hấp hơn, do vậy tỷ lệ tử vong giảm đi.

4.2.5. Độc tính của phác đồ: Một trong những độc tính thường gặp khi sử dụng phác đồ hóa chất có chứa nhóm Taxane là độc tính lên hệ tạo huyết, trong đó biến chứng lo ngại nhất là hạ bạch cầu làm giảm sức đề kháng của cơ thể gây ra tình trạng nhiễm khuẩn. Phác đồ TCF là một trong những phác đồ được đánh giá có nguy cơ gây hạ bạch cầu cao ($>20\%$) vì thế được chỉ định sử dụng thuốc dự phòng hạ bạch cầu. Trong những năm qua Quỹ Bảo hiểm Y tế ở Nghệ An đã chi trả cho thuốc dự phòng hạ bạch cầu vì thế tất cả người bệnh trong nghiên cứu này đều được tiêm dưới da một liều duy nhất thuốc dự phòng hạ bạch cầu Pegfilgrastim sau khi kết thúc mỗi chu kỳ hóa trị 24 giờ. Tuy nhiên, tỉ lệ người bệnh hạ bạch cầu gặp vẫn phổ biến, trong đó chủ yếu hạ bạch cầu độ 3 và 4. Kết quả cho thấy, sau HCTBT, độc tính thường gặp trên hệ tạo huyết là hạ bạch cầu, trong đó hạ bạch cầu độ 3 chiếm 25,6% và hạ độ 4 chiếm 17,9%. Độc tính thiếu máu và hạ tiểu cầu chủ yếu gặp ở mức độ 1, không ảnh

hưởng nhiều đến quá trình điều trị (bảng 6). Đặc biệt, tất cả người bệnh phải kéo dài quá trình điều trị trong nghiên cứu này đều liên quan đến độc tính hạ bạch cầu, trong đó bốn trường hợp là sốt hạ bạch cầu, được điều trị bằng kháng sinh nhóm Ciprofloxacin và Amoxicillin/ Clavulamic kết hợp dinh dưỡng và giảm liều hóa chất ở chu kỳ điều trị tiếp theo, trong số đó có một người bệnh dùng kháng sinh không đỡ, buộc phải dùng thêm thuốc kháng nấm thì tình trạng được cải thiện. Tất cả 39 người bệnh trong nghiên cứu này, sau hóa chất dẫn đầu đều được nâng cao thể trạng, đánh giá toàn trạng ổn định mới được chỉ định điều trị hóa xạ trị tiếp sau đó. Trong thử nghiệm TAX 323 và TAX 324 cũng sử dụng phác đồ TCF thì cho thấy tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3 và 4 của hai thử nghiệm này còn cao hơn nghiên cứu này nhiều với tỉ lệ lần lượt là 76,9% và 83%^{[8],[7]}. Sự khác biệt này có thể do việc sử dụng thuốc dự phòng hạ bạch cầu đã giúp giảm tỉ lệ hạ bạch cầu nặng ở trong nghiên cứu này thấp hơn so với hai thử nghiệm trên. Như vậy, hóa chất ảnh hưởng lên cả ba dòng tế bào của hệ tạo huyết. Tuy nhiên, hạ bạch cầu là biến chứng nặng nề nhất ảnh hưởng trực tiếp đến sự tuân thủ và kết quả điều trị của người bệnh. Vì vậy, người thầy thuốc khi điều trị hóa chất, đặc biệt là những phác đồ có nguy cơ cao thì cần phải lưu tâm đến tác dụng phụ này để có biện pháp dự phòng sớm. Đối với độc tính trên gan, thận thì trong nghiên cứu này, tỉ lệ tăng men gan sau mỗi đợt hóa chất và sau HXTĐT đều ở mức độ nhẹ (độ 1) (bảng 4). Độc tính lên thận qua quá trình điều trị chỉ có

duy nhất 1 người bệnh có suy thận ở độ 2 và 6 trường hợp suy độ 1, còn lại đều trong giới hạn bình thường. Như vậy nhìn chung, độc tính lên gan, thận ít gặp và không có người bệnh nào có độc tính gây nguy hiểm đến tính mạng. Với độc tính ngoài hệ tạo huyết, nôn và buồn nôn vẫn là triệu chứng hay gặp; tỉ lệ nôn, buồn nôn là 74,1% độ 1 và 2,6% độ 2. Không có trường hợp nào nôn độ 3 trở lên. Tỉ lệ viêm niêm mạc miệng ở nghiên cứu này sau HCTBT gặp khoảng 17,9% ở mức độ 1, tuy nhiên sau HXTĐT biến chứng này tăng lên 69,2%. Điều này giải thích là do tác động của tia xạ nên ảnh hưởng nặng lên niêm mạc miệng. Tiêu chảy gặp khoảng 15,4% độ 1 và 2,6% độ 2 sau HCTBT và chỉ gặp 12,8% độ 1 sau HXTĐT (bảng 4). Tuy nhiên triệu chứng này không ảnh hưởng nhiều đến quá trình điều trị của người bệnh. Nghiên cứu TAX 323 (2007) cũng cho thấy, tỉ lệ nôn độ 3, 4 sau hóa chất phác đồ TCF là 0,6%; tỉ lệ viêm niêm mạc miệng độ 3 hoặc 4 là 4,6%; tiêu chảy độ 3 hoặc 4 là 2,9%^[8].

V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa trị tân bổ trợ TCF kết hợp hóa xạ trị đồng thời trên người bệnh UTHH - TQ giai đoạn III, IVA – B không phẫu thuật có tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ dài, độc tính phác đồ dung nạp tốt, do đó có thể lựa chọn điều trị bước 1 cho các trường hợp UTHH - TQ giai đoạn III, IVA – B không phẫu thuật cần bảo tồn thanh quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al.

- Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024; 74(3), 229–263.
2. **De Souza Viana L., de Aguiar Silva F.C., Andrade Dos Anjos Jacome A., et al.** Efficacy and safety of a cisplatin and paclitaxel induction regimen followed by chemoradiotherapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2016; 38 Suppl 1, E970-980.
 3. **Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D. và cộng sự.** Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial. *Annals of Oncology*, 2017; 28(9), 2206–2212.
 4. **Li Z.D. và Lu T.** Comparative analysis of clinical efficacies between induction chemotherapy and surgery combined with radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy in advanced hypopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2018; 53(12), 918–924.
 5. **Ngô Thanh Tùng.** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả hóa - xạ trị gia tốc đồng thời ung thư hạ họng - thanh quản giai đoạn III - IVB không mổ được tại Bệnh viện K 2011. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội, 2011.
 6. **Phùng Thị Hòa.** Đánh giá điều trị ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III, IV (M0) bằng Cisplatin - Taxane và 5 Fu trước phẫu thuật và/hoặc xạ trị 2020. Luận án tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội, 2020.
 7. **Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al.** Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007; 357(17):1705-1715.
 8. **Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. và cộng sự.** Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007; 357(17), 1695–1704.

VÚ

KẾT QUẢ SINH THIẾT HẠCH GÁC ĐÁNH DẤU BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM cN0 SAU ĐIỀU TRỊ TÂN BỔ TRỢ, TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯƠU TP. HCM

Phạm Huỳnh Anh Tuấn¹, Nguyễn Anh Luân¹,
Trần Việt Thế Phương¹, Hồ Hoài Nam¹, Bùi Quang Chính¹,
Phạm Lê Nam¹, Trần Nguyên Kha¹, Nguyễn Thành Huy¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Ung thư vú là loại ung thư (UT) đứng hàng đầu ở nữ giới (theo GLOBOCAN 2022). Sinh thiết hạch gác cửa (STHGC) ở nhóm BN cN0 sau điều trị tân hỗ trợ đã được nhiều nghiên cứu đề cập, so sánh với STHGC ngay từ đầu vì sự tương đồng về tỉ lệ nhận diện và tỉ lệ âm tính giả. Nhờ đó, phần lớn BN nhóm này tránh được phải nạo hạch nách sau điều trị tân bổ trợ. Chúng tôi tiến hành tổng kết kết quả STHGC bằng đồng vị phóng xạ trong điều trị UT vú giai đoạn sớm, cN0, sau điều trị tân bổ trợ, từ tháng 01/2023 đến 6/2024, tại BVUB TP. HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 91 bệnh nhân (BN) UT vú giai đoạn sớm giai đoạn I, II, cN0, sau điều trị tân bổ trợ được STHGC bằng đồng vị phóng xạ Tc-99M; thiết kế nghiên cứu hồi cứu mô tả.

Kết quả: Phần lớn hạch gác cửa được xác định ở nhóm IA, IB (80%) theo phân nhóm của Clough. Số hạch S (sentinel) trung bình lấy được

là 1,69 hạch. Có 02 trường hợp thất bại do không ghi nhận hạch sau xạ hình. Tỉ lệ nhận diện là 97,8%; tỉ lệ di căn hạch là 12,08% (trong đó 66,7% di căn hạch S, 22,2% di căn hạch nS (non - sentinel), 11,1% di căn cả hạch S + nS). Kích thước ổ di căn trung bình là 0,58mm (0,25 - 1,5mm). Tất cả trường hợp di căn hạch đều được nạo hạch nách, có 60% số ca không có thêm hạch di căn khác ngoài hạch gác.

Kết luận: STHGC bằng đồng vị phóng xạ là phương pháp an toàn, hiệu quả với các trường hợp UT vú giai đoạn sớm, cN0, sau điều trị tân bổ trợ. Cần đợi kết quả từ nghiên cứu A011202 để đánh giá có cần nạo hạch nách ở nhóm BN này khi có kết quả STHGC là di căn hạch.

Từ khóa: Sinh thiết hạch gác cửa, tỉ lệ nhận diện, tỉ lệ di căn hạch, GANEA-2, SENTINA.

SUMMARY

RESULTS OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY USING RADIOACTIVE ISOTOPES IN THE TREATMENT OF EARLY STAGE BREAST CANCER, cN0, AFTER NEO-ADJUVANT TREATMENT, AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: Breast cancer is the leading cancer in women (according to GLOBOCAN 2022). Sentinel lymph node biopsy (SLNB) for patients with cN0 disease after neoadjuvant

¹Khoa Ngoại tuyến vú – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Huỳnh Anh Tuấn
Email:

phamhuynhanhtuan22041984@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

therapy has been mentioned and compared with SLNB at upfront surgery in many studies, because of the similarity in identification rate (IR) and false-negative rate (FNR). Therefore, most patients in this group could avoid axillary lymph node dissection after neoadjuvant treatment. In this study, we would like to show the results of SLNB using radioisotope technetium-99M sulfur colloid after neoadjuvant therapy in initially cN0 early-stage breast cancer patients, from January 2023 to May 2024, at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Subjects and methods: In this retrospective study, 91 patients with early stage breast cancer stage I, II, cN0, after neoadjuvant treatment, were subjected to SLNB using Tc-99M radioisotope tracer.

Results: Most of the sentinel lymph nodes were identified in groups IA, IB locations (80%) according to Clough's classification. The average number of S nodes retrieved was 1.69 nodes. There were 2 cases of failure due to no lymph nodes recorded on scintigraphy. The identification rate was 97.8%; the rate of lymph node metastasis was 12.08% (including 66,7% S lymph node metastasis, 22% nS lymph node metastasis, 11,1% both S + nS lymph node metastasis). The average diameter of the metastasis was 0.58mm (0.25 - 1.5mm). All cases of lymph node metastasis underwent axillary lymph node dissection, 60% of cases had no additional lymph node metastasis apart from the sentinel ones.

Conclusion: SLNB with radioisotope tracer is a safe and effective method for cN0 early-stage breast cancer patients after neoadjuvant therapy. We need to wait for the results from the Alliance A011202 trial to determine the necessary of axillary dissection in patients with post - neoadjuvant positive sentinel lymph nodes.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy, identification rate, lymph node metastasis rate, GANEA-2, SENTINA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh lý ung thư phổ biến, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới. Theo GLOBOCAN 2022, xuất độ chuẩn tuổi của ung thư vú nữ giới tại Việt Nam là 46,8/100.000 và tử suất là 12,7/100.000. Điều trị kết hợp đa mô thức đem lại kết quả rất khả quan, đặc biệt là ung thư vú giai đoạn sớm I, II với tỉ lệ sống còn 5 năm trên 80%. Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư vú, phương pháp phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch nách tận gốc biến đổi được coi là phẫu thuật tiêu chuẩn, áp dụng cho các ung thư vú giai đoạn còn mổ được. Nghiên cứu tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM) trên 3195 ca ung thư vú cT1-2N0 chỉ có 23,7% có di căn hạch. Hiện nay, cùng với sự thay đổi quan điểm của điều trị tân bổ trợ (đặc biệt nhóm Her2 và nhóm tam âm), có nhiều trường hợp tuy giai đoạn sớm nhưng cũng có chỉ định hóa trị tân bổ trợ, mặc dù chưa di căn hạch nách (cN0). Theo y văn, sau khi điều trị tân bổ trợ, nếu đánh giá vẫn là cN0, thì nạo hạch nách ở nhóm bệnh nhân này là không cần thiết. Nạo hạch nách có nhiều biến chứng như phù tay, rối loạn cảm giác vùng nách và mặt trong cánh tay, giới hạn vận động khớp vai.

Trên cơ sở hạch gác cửa là hạch bạch huyết đầu tiên nhận dẫn lưu bạch huyết từ tuyến vú, khi hạch gác cửa chưa bị di căn, hiếm khi có di căn nhảy cóc vào các hạch sau nó. Từ những năm cuối thế kỷ 20, sinh thiết hạch gác cửa (STHGC) đã được thực hiện và các nghiên cứu sau đó đã chứng minh là có hiệu quả tương đương với nạo hạch nách trong việc đánh giá chính xác tình trạng hạch

nách. Các nghiên cứu lớn hiện tại (SENTINA, GANEA-2,...) cũng chấp nhận STHGC sau điều trị tân bổ trợ ở nhóm BN cN0 ngay từ đầu. Lợi ích STHLG mang lại là giảm biến chứng vùng nách, giảm tỷ lệ phù tay, tăng chất lượng sống,... nhưng không ảnh hưởng tái phát và sống còn. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã nghiên cứu giá trị của STHLG từ năm 2009. Kết quả báo cáo cho thấy tỷ lệ nhận diện thành công cao, âm tính giả trong giới hạn cho phép. Chúng tôi đã tiến hành các nghiên cứu STHGC bằng chất màu (xanh methylen, blue patent V) đến năm 2017 thì bị gián đoạn vì thiếu hụt nguồn cung. Đến năm 2022, khi có được được chất phóng xạ, chúng tôi triển khai lại kỹ thuật STHGC bằng đồng vị phóng xạ và đã có báo cáo vào cuối năm 2023. Chúng tôi cũng triển khai STHGC ở nhóm BN cN0, có điều trị tân bổ trợ từ đầu năm 2023. Nhằm đánh giá kết quả bước đầu của phương pháp này, chúng tôi tiến hành tổng kết kết quả STHGC bằng đồng vị phóng xạ trong điều trị UT vú giai đoạn sớm, cN0, sau điều trị tân bổ trợ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư vú, có giải phẫu bệnh là carcinôm giai đoạn sớm (I, II) cN0, sau điều trị tân bổ trợ, tại khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2024.

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

- Cỡ mẫu: Chúng tôi dùng phương pháp lấy mẫu thuận tiện (thu nhận tất cả trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian nghiên cứu).

- Tiêu chuẩn chọn vào:

+ BN ung thư vú giai đoạn sớm (I, II) chưa di căn hạch nách trên lâm sàng.

+ Có giải phẫu bệnh là carcinôm vú.

+ Sau điều trị tân bổ trợ, đánh giá là cN0.

- Tiêu chuẩn loại:

+ BN ung thư vú giai đoạn III trở đi.

- Tất cả bệnh nhân đều được tiêm được chất phóng xạ T99M có gắn sulfur colloid, liều là 1mCi quanh quầng vú bên bệnh, sau đó được chụp xạ hình bằng máy SPECT, ghi nhận số lượng hạch bắt phóng xạ sau tiêm ít nhất 60 phút. Đối với các trường hợp phẫu thuật từ thứ 3 đến thứ 7 trong tuần thì chúng tôi thực hiện quy trình 02 ngày (tiêm vào buổi chiều ngày trước phẫu thuật); và các trường hợp phẫu thuật vào thứ 2, chúng tôi thực hiện quy trình 01 ngày (tiêm vào buổi sáng ngày phẫu thuật).

- Tại phòng mổ, trước và trong lúc phẫu thuật, chúng tôi sử dụng máy dò tia gamma (gamma probe) Europrobe 3.2 module để phát hiện hạch lymphatic.

- Chúng tôi tiến hành khảo sát các đặc điểm kỹ thuật mổ, kết quả bước đầu của nghiên cứu như tỉ lệ nhận diện hạch lymphatic, tỉ lệ di căn hạch, tỉ lệ âm giả - dương giả của cắt lạnh, số hạch di căn thêm sau khi nạo hạch đối với trường hợp có di căn hạch lymphatic, kết quả hậu phẫu ban đầu, các biến chứng sớm, qua đó đánh giá khả năng thành công của phương pháp này.

- Phương pháp xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 25.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 91 trường hợp BN carcinôm vú giai đoạn sớm được STHLG bằng đồng vị phóng xạ Tc99m gắn sulfur colloid, trong thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2024, chúng tôi ghi nhận các kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong

nghiên cứu của chúng tôi là 45,7 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 23 tuổi và lớn tuổi nhất là 56 tuổi. Đa phần bệnh nhân tham gia nghiên cứu có BMI bình thường (< 23) chiếm tỉ lệ 52,7%, 47,3% bệnh nhân còn lại có BMI ≥ 23 . Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn của WHO - BMI dành cho người Châu Á.

3.2. Đặc điểm bệnh học

Kích thước bướu trung bình trước hóa trị trong nghiên cứu là 4,2cm, trong đó kích thước bướu nhỏ nhất là 1,5cm và lớn nhất là 10cm; sau hóa trị kích thước bướu trung bình là 1,8cm (0 - 8cm). Vị trí sang thương vú đa phần nằm ở $\frac{1}{4}$ trên ngoài với 54% trường hợp, sang thương vú ở vị trí trung tâm là ít nhất với 4,4% trường hợp. Tất cả các trường hợp đánh giá hạch nách trước điều trị đều là hạch viêm, có 45% trường hợp có hạch nách sờ thấy hoặc siêu âm khi nghi ngờ, đều có kết quả FNA hạch nách là hạch viêm. Sau

hóa trị tân bổ trợ, có 10% (9/91) có nghi ngờ hạch di căn, chúng tôi tiến hành FNA lại các trường hợp này đều cho kết quả là hạch viêm.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.3.1. Hình ảnh học:

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đa phần bệnh nhân không ghi nhận có hạch nách nghi ngờ trên lâm sàng và siêu âm, chiếm tỉ lệ 55%. Bệnh nhân có hạch nách được phát hiện khi khám lâm sàng hoặc siêu âm là 41 trường hợp, đều được FNA hạch nách vì có dấu hiệu nghi ngờ, và đều có kết quả là hạch viêm. Tất cả các trường hợp đều được chụp nhũ ảnh trước và sau điều trị tân bổ trợ, có 9% được chụp MRI vú trước điều trị tân bổ trợ (chủ yếu ở nhóm được phẫu thuật bảo tồn vú).

3.3.2. Mô bệnh học:

Bảng 1. Loại giải phẫu bệnh của bướu trước và sau hóa trị tân bổ trợ

Loại GPB	Trước hóa trị tân bổ trợ	Sau hóa trị tân bổ trợ
Dạng không đặc hiệu	96,7%	51,6%
Dạng tiểu thùy	1,1%	-
Dạng nhảy	2,2%	2,2%
Carcinôm ống tuyến vú tại chỗ (DCIS)	-	9,9%

Sau điều trị tân bổ trợ, có 45% BN được đánh giá là đáp ứng hoàn toàn trên bướu và hạch.

3.3.3. Giai đoạn bệnh:

Bảng 2. Giai đoạn bệnh trước và sau hóa trị tân bổ trợ

Giai đoạn bệnh	Trước hóa trị tân bổ trợ	Sau hóa trị tân bổ trợ
0	-	8,8%
I	2,2%	50,5%
IIA	72,5%	36,3%
IIB	25,3%	3,3%

Chúng tôi ghi nhận sau điều trị tân bổ trợ, có sự thay đổi giai đoạn bệnh, giai đoạn I tăng lên và giảm số lượng BN ở giai đoạn IIA và IIB.

3.3.4. Phân nhóm sinh học:**Bảng 3. Phân nhóm sinh học**

	Số TH	Tỉ lệ %
Luminal A	4	4,4%
Luminal B, HER2 (-)	15	16,5%
Luminal B, HER2 (+)	27	29,7%
Her2 (+)	21	23%
Tam âm	24	26,4%

3.4. Đặc điểm điều trị**3.4.1. Quy trình:**

Đa phần là quy trình 02 ngày, BN sẽ được tiêm phóng xạ vào chiều ngày hôm trước ngày phẫu thuật; trong đó có 7,7% là

quy trình 1 ngày, BN sẽ được tiêm phóng xạ vào buổi sáng và mổ vào trưa hoặc chiều cùng ngày (đây là các trường hợp được tiến hành vào ngày thứ 2 trong tuần).

3.4.2. Loại phẫu thuật của bệnh nhân:**Bảng 4. Loại phẫu thuật**

Loại phẫu thuật	Số TH	Tỉ lệ %
Đoạn nhũ	56	61,5%
Tái tạo vạt lưng rộng	23	25,3%
Tái tạo bằng túi độn	6	6,6%
Bảo tồn	6	6,6%

Đa số loại phẫu thuật trong nghiên cứu chúng tôi là đoạn nhũ (61,5%), có 38,5% BN lựa chọn giữ lại tuyến vú (bảo tồn, tái tạo).

3.4.3. Phác đồ hóa trị của bệnh nhân:**Bảng 5. Phác đồ hóa trị**

Phác đồ hóa trị	Số TH	Tỉ lệ %
AC - T	45	49,5%
TCH	34	37,4%
ET	7	7,7%
TC	3	3,3%
AC	2	2,2%

3.4.4. Số lượng hạch sau xạ hình:**Bảng 6. Số lượng hạch sau xạ hình**

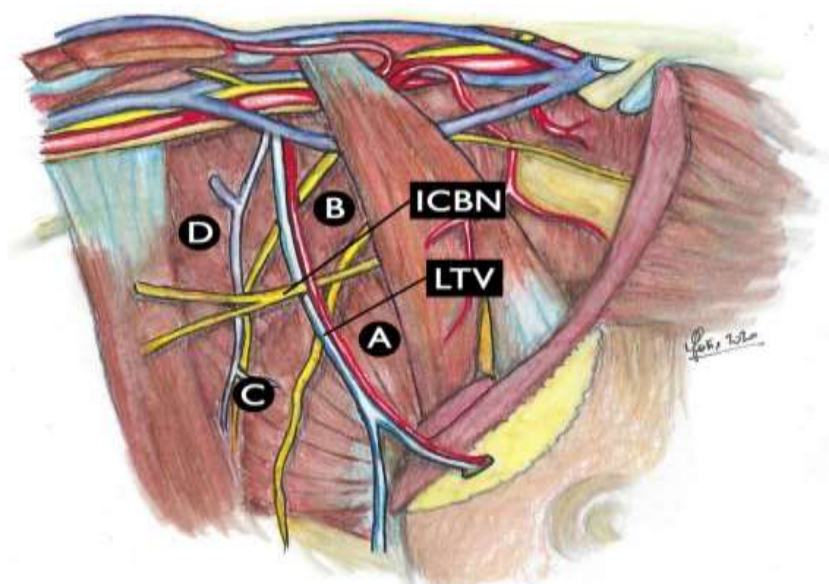
Số lượng hạch sau xạ hình	Số ca	Tỉ lệ %
01 hạch	65	71,4%
02 hạch	19	20,9%
03 hạch	4	4,4%
04 hạch	1	1,1%

71% là phát hiện 01 hạch nóng sau xạ hình, 20,9% ghi nhận có 2 hạch nóng và 4,4% ghi nhận có 03 hạch nóng sau xạ hình.

3.4.5. Phân nhóm vị trí hạch theo Clough:

Chúng tôi sử dụng phân nhóm vị trí hạch theo tác giả Clough nhằm thống nhất và thuận tiện trong ghi nhận cũng như đánh giá

kết quả nghiên cứu; qua đó hạch nhóm I được chia thành 04 nhóm A, B, C, D tùy theo vị trí hạch so với vị trí bất chéo của thần kinh gian sườn - cánh tay (ICBN) và tĩnh mạch ngực ngoài (LTV).



Hình 1. Phân nhóm vị trí hạch theo Clough

a. Hạch bắt phóng xạ:

Chúng tôi nhận thấy đa phần hạch nóng được ghi nhận ở nhóm IA, IB (30% và 50%); không có trường hợp ghi nhận hạch nóng là hạch nhóm II hay hạch vú trong.

b. Hạch không bắt phóng xạ:

Tương tự, hạch không bắt phóng xạ (nS) đa phần là nhóm IA, IB (20% và 29%).

3.4.6. Số hạch nóng (hạch S) lấy được:

Số hạch nóng (S) lấy được dao động từ 01 - 05 hạch, trung bình là 1,69 hạch.

3.4.7. Số hạch nguội (hạch nS) lấy được:

Số hạch nguội (nS) lấy được dao động từ 0 - 03 hạch, trung bình là 0,88 hạch.

3.4.8. Số trường hợp thất bại:

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận 02 trường hợp thất bại sinh thiết hạch gác cửa do không phát hiện hạch bắt phóng xạ

sau xạ hình, và ngày phẫu thuật cũng không ghi nhận hạch bắt phóng xạ khi dò tìm, chiếm tỉ lệ 2,1%.

3.4.9. Tình trạng di căn hạch:

a. Kết quả cắt lạnh

Trong 91 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận kết quả cắt lạnh là di căn hạch ở 09 trường hợp, chiếm tỉ lệ 9,89%, các trường hợp còn lại đều là hạch không di căn.

b. Số lượng hạch di căn

Chúng tôi ghi nhận đa phần các trường hợp sinh thiết hạch gác cửa dương tính có 1 hạch di căn khi cắt lạnh với 88,9%. Trường hợp có nhiều hạch di căn nhất là 2 hạch với 11,1%, phân tích cụ thể hơn cho thấy, có 66,7% các trường hợp này là chỉ có di căn hạch S, 22% là chỉ di căn hạch nS, và có 11% các trường hợp di căn cả hạch S và hạch nS.

Bảng 7. Tỷ lệ di căn hạch S và nS

Hạch di căn	Tần số (%)
S	6 (66,7)
nS	2 (22,2)
S + nS	1 (11,1)

c. Kích thước ổ di căn

Kích thước ổ di căn trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 0,58mm, trong đó ổ di căn nhỏ nhất ghi nhận được là 0,25mm và lớn nhất là 1,5mm.

3.5. Kết quả cắt thường

Chúng tôi ghi nhận có 2 trường hợp phát hiện thêm hạch di căn sau khi cắt thường. Chúng tôi cũng không ghi nhận có trường hợp nào có kết quả không thống nhất giữa cắt lạnh và cắt thường. Do vậy, tỉ lệ di căn hạch cuối cùng là 11/91 (12,08%).

3.6. Số lượng hạch di căn thêm khi nạo hạch nách

Đối với các trường hợp di căn đều phải nạo hạch nách theo các khuyến cáo và hướng dẫn hiện tại, sau khi có kết quả GPB chúng tôi ghi nhận, 60% là không có hạch di căn thêm, chỉ cần thêm 1 đến 2 hạch sau khi nạo hạch nách chiếm 20%. Số hạch di căn thêm trung bình là 1,3 hạch.

3.7. Đặc điểm phẫu thuật**3.7.1. Thời gian nằm viện:**

Trong loạt tổng kết này, chúng tôi ghi nhận BN có thời gian nằm viện ngắn hơn, trung bình là 2,5 ngày đối với phẫu thuật đoạn nhũ, bảo tồn; riêng với phẫu thuật tái tạo thì trung bình là 3,5 ngày.

3.7.2. Các biến chứng sớm:

Trong 91 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận không có trường hợp nào chảy máu sau mổ, không tụ dịch, chỉ có 01 trường hợp có hoại tử nông da quanh vú (1%).

IV. BÀN LUẬN**4.1. Tỷ lệ nhận diện hạch lymphatic**

Theo tác giả Kinoshita (2007) nghiên cứu trên 104 bệnh nhân STHGC sau hóa trị tân bổ trợ, tỉ lệ nhận diện đạt 93%^[5]. Tác giả Veronique Tan (Singapore) tổng hợp nhiều nghiên cứu cho thấy, nếu sử dụng chất màu đơn thuần, tỉ lệ nhận diện là 93% (03 nghiên cứu) so với đồng vị phóng xạ là 98% (01 nghiên cứu), và khi kết hợp cả 2 phương pháp thì tỉ lệ nhận diện có vẻ thấp hơn, đạt 90% (05 nghiên cứu). Tác giả Sanchez (2021, Italy) nghiên cứu trên 219 BN cN0 sau tân bổ trợ, cho thấy tỉ lệ nhận diện là 98,8%.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nhận diện hạch lymphatic của chúng tôi đạt 97,8%, thỏa tiêu chuẩn của Hội PTV tuyến vú Mỹ (> 95%), chúng tôi cũng sử dụng kỹ thuật tiêm nông quanh quầng vú, nhóm PTV của chúng tôi là những PTV có nhiều kinh nghiệm, đã trải qua giai đoạn training và ứng dụng của STHGC bằng phẩm màu (xanh methylen, blue patent V, đồng vị phóng xạ), và nhóm BN trong loạt nghiên cứu này đa số mức BMI là trung bình.

4.2. Số hạch lymphatic lấy được

Trong nghiên cứu này, số hạch lymphatic trung bình là 1,69 hạch. Nhiều tác giả nhận thấy âm tính giả giảm khi số hạch lymphatic tăng. Số hạch hạch cửa tối ưu vẫn còn tranh cãi. Theo nghiên cứu NSABP B32, khi sinh thiết 2 hạch có tỷ lệ âm giả giảm hơn một nửa so với chỉ sinh thiết 1 hạch. Khi sinh thiết 3 hạch, tỷ lệ âm tính giả còn 6,9%. Tỷ lệ âm tính giả giảm hẳn khi sinh thiết 3 hạch

gác cửa còn 3,85% và khi sinh thiết HGC từ 4 hạch trở lên, tỷ lệ âm tính giả chỉ còn 1,79%^[4]. Nghiên cứu của Oliver cũng cho thấy âm tính giả cải thiện theo số lượng hạch gác cửa. Một số tác giả khác lại cho rằng không nên sinh thiết quá 3 hạch vì hiếm khi chỉ di căn hạch thứ 4 trở đi do tỷ lệ hạch di căn nhảy cóc vào các hạch thứ 4 trở đi là rất hiếm (khoảng 2%). Theo đó 98% các trường hợp di căn hạch nách được phát hiện chính xác qua 3 hạch lymphatic gác đầu tiên. 100% các trường hợp đánh giá chính xác tình trạng hạch nách khi sinh thiết 4 hạch^{[2],[3],[5],[6]}. Một nghiên cứu tổng hợp của tác giả Kelly Hunt, trên 3000 bệnh nhân cT1-3cN0, có 1 phần điều trị tân bổ trợ, được chia làm 02 nhánh chính (là mổ sinh thiết HGC từ đầu và STHGC sau tân bổ trợ) từ 1994 đến 2007. Kết quả ghi nhận khi so sánh giữa 2 nhóm về tỉ lệ nhận diện cũng không thấy khác biệt giữa 02 nhóm (STHGC trước là 98,7% và STHGC sau tân bổ trợ là 97,4%), tỉ lệ âm tính giả cũng không khác biệt giữa 02 nhóm (4,1% và 5,9%); cũng không có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát, DFS và OS, cho dù là dùng màu đơn thuần hoặc đồng vị phóng xạ hoặc kết hợp cả 2 phương pháp. Một nghiên cứu khác tổng hợp gần 20 NC về STHGC sau tân bổ trợ (Chong Gang, China) cũng có kết quả tương tự, cho dù là dùng màu, đồng vị phóng xạ hay cả 2 thì tỉ lệ nhận diện vẫn cao > 96% và tỉ lệ âm tính giả thấp (5 - 6%), cũng như STHGC ngay từ đầu^{[8],[9]}.

4.3. Tỷ lệ di căn hạch

Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu này là 12,8%. Nghiên cứu của tác giả Sanchez cho thấy tỉ lệ di căn hạch là 32%. Tác giả Galimberti (2015, Italy) cũng báo cáo tỉ lệ di căn hạch là 36,9%. Tỷ lệ hạch lymphatic gác di căn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn do chúng tôi kết hợp thêm với siêu âm để nhận

diện các hạch nách nghi ngờ. Nếu hạch nách nghi ngờ trên siêu âm sẽ làm FNA hạch nách. Các trường hợp phát hiện hạch di căn sẽ được nạo hạch mà không STHGC. Và một phần vì đây là lần đầu tiên chúng tôi tiến hành STHGC trên BN cN0 sau tân bổ trợ, nên việc chọn mẫu cũng khắt khe và kỹ càng hơn, những trường hợp nghi ngờ di căn hạch đều được nghiên cứu kỹ và loại trừ. Vì vậy tỷ lệ di căn hạch lymphatic gác trong nghiên cứu này thấp hơn tỷ lệ di căn hạch của các tác giả khác.

4.4. Hạch lymphatic gác dương tính, có cần nạo hạch nách thường quy?

Các nghiên cứu mở rộng về STHGC ở nhóm cN0, sau tân bổ trợ cho thấy cho dù là di căn hạch vi thể hoặc tế bào rời, thì vẫn nạo hạch nách thường quy ở các BN này (ASCO 2021). Có các nghiên cứu nhỏ lẻ, đề nghị xạ trị vùng nách thay vì nạo hạch nách đối với các trường hợp di căn vi thể hoặc tế bào rời; tuy nhiên đây chưa phải guideline và độ mạnh chứng cứ chưa cao. Chúng ta cần đợi kết quả của nghiên cứu Alliance A011202 (dự kiến công bố vào 2025), để có thể có thêm nguồn tham khảo là có cần thiết nạo hạch nách ở nhóm STHGC có ypN(+) sau tân bổ trợ hay chỉ cần xạ trị là đủ^[10].

V. KẾT LUẬN

Sinh thiết hạch gác cửa bằng đồng vị phóng xạ ở các trường hợp ung thư vú cN0, sau hóa trị tân bổ trợ là phương pháp an toàn, ít biến chứng, với tỉ lệ di căn hạch là 12,8%, tỉ lệ nhận diện là 97,8%, thời gian nằm viện ngắn, kết quả cũng phù hợp với các y văn trên thế giới. Qua đó giúp cho bệnh nhân nhóm này hạn chế được nạo hạch nách và tránh các biến chứng của nạo hạch nách gây ra.

VI. KIẾN NGHỊ

Qua tổng kết nghiên cứu, chúng tôi đề nghị triển khai rộng rãi sinh thiết hạch gác cửa ở nhóm bệnh nhân ung thư vú cN0, sau hóa trị tân bổ trợ. Chúng tôi cũng tiến hành tổng kết trên cỡ mẫu lớn hơn, làm tiền đề cho các nghiên cứu sau này, có nên nạo hạch nách thường quy ở nhóm BN cN0, sau hóa trị tân bổ trợ và có kết quả STHGC là di căn 1 đến 2 hạch lymph gác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **The American Society of Breast Surgeon.** Performance and Practice Guidelines for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. 2014. Accessed October 25, 2022. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Performance-and-Practice-Guidelines-for-Sentinel-Lymph-Node-Biopsy-in-Breast-Cancer-Patients.pdf>
2. **Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M, et al.** Does a Positive Axillary Lymph Node Needle Biopsy Result Predict the Need for an Axillary Lymph Node Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients in the ACOSOG Z0011 Era? *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(4): 1123-8. doi:10.1245/s10434-015-4944-y
3. **Boughhey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al.** Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2015; 261:547.
4. **Krag DN, Anderson SJ, et al.** Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary -lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007; 8(10):881.
5. **Li J, Chen X, Qi M, Li Y.** Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204364.
6. **Yang S, Xiang HY, Xin L et al.** Retrospective analysis of sentinel lymph node biopsy using methylene blue dye for early breast cancer. *Chinese Medical Journal.* 2021;134(3): 318-325 doi: 10.1097/CM9.0000000000001359
7. **Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, et al.** Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. *Nucl Med Commun.* 2003;24(6):663–70
8. **Li H, Jun Z, Zhi-Cheng G, et al.** Factors that affect the false negative rate of sentinel lymph node mapping with methylene blue dye alone in breast cancer. *J Int Med Res.* 2019;47:4841-53
9. **Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, et al.** Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40: 1203–1208.
10. **Alliance for Clinical Trials in Oncology.** Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy (ALLIANCE A011202). *ClinicalTrials.gov*. Last accessed October 30th 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
11. **Veronica Tan, Brian K.P., Stephanie Fook - Chong, et al.** The Feasibility and Accuracy of SLNB in clinically node - negative patients after NACT for breast cancer; *Journal of Surg. Oncol.* 2011; 104: 97 – 103.
12. **Brackstone M., Fulvia. G, Francisco E., et al.** Management of the axilla in early - stage breast cancer: Ontario Health (Cancer care Ontario) and ASCO guideline; *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 3056 – 3082.

BÁO CÁO BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA TỈ LỆ THÂM NHẬP LYMPHÔ BÀO KHỐI U VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÚ XÂM NHIỄM GIAI ĐOẠN SỚM HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ

Phan Thị Hồng Đức¹, Nguyễn Như Thành¹, Thái Anh Tú²,
Nguyễn Hoàng Quý¹, Võ Ngọc Huân¹,
Phạm Minh Tâm², Vũ Huyền Trang²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự hiện diện của các tế bào lymphô thâm nhiễm khối u (TILs - tumor-infiltrating lymphocytes) được cho là có thể dự đoán đáp ứng với liệu pháp miễn dịch, hóa trị và các liệu pháp nhắm trúng đích khác trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm.

Mục tiêu: Khảo sát các đặc điểm bệnh nhân theo 2 nhóm dựa trên tỉ lệ TIL trước mổ thấp ($\leq 10\%$) và cao ($> 10\%$). Đánh giá mối liên quan giữa chỉ số TIL trước và sau mổ với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (pCR) sau hóa trị tân hỗ trợ, thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS)/ thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS).

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc trên 48 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được hóa trị tân hỗ trợ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Các trường hợp TIL trước mổ $\leq 10\%$ có tỉ lệ khối u grad 3 cao hơn nhóm TIL trước mổ $> 10\%$ ($p = 0,049$). Có 2 bệnh nhân

(4,2%) đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR), hai bệnh nhân này đều ở nhóm TIL trước mổ cao. Thời gian iDFS trung bình ở nhóm TIL trước mổ cao là 39,4 tháng, tăng 10,4 tháng so với nhóm TIL trước mổ $\leq 10\%$ với 29,0 tháng ($p = 0,041$). Thời gian dDFS trung bình ở nhóm TIL trước mổ $> 10\%$ là 41,8 tháng, tăng 11,3 tháng so với nhóm TIL trước mổ $\leq 10\%$ là 30,5 tháng ($p = 0,021$). Không có sự khác biệt về thời gian iDFS và dDFS giữa hai nhóm TIL sau mổ $\leq 10\%$ và $> 10\%$ hay giữa hai nhóm TIL sau mổ tăng và giảm so với trước mổ.

Kết luận: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan giữa tỉ lệ thâm nhập tế bào lymphô khối u trước mổ cao (TIL trước mổ $> 10\%$) và thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS), thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS). Tỉ lệ TILs có thể là một chỉ số giúp dự báo kết quả đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau phẫu thuật (pCR).

Từ khóa: Tỉ lệ thâm nhập lymphô bào khối u, ung thư vú giai đoạn sớm, TIL, pCR, DFS.

SUMMARY

INITIAL REPORT ON THE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES AND TREATMENT OUTCOMES IN EARLY-STAGE INVASIVE BREAST CARCINOMA PATIENTS RECEIVING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

¹Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Như Thành
Email: bsthanhbvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Background: The presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) has been proven to predict responses to immunotherapy, chemotherapy, and other targeted therapies in early-stage breast cancer patients.

Objectives: To investigate patient characteristics based on two groups according to low ($\leq 10\%$) and high ($> 10\%$) preoperative TIL level. To assess the relationship between TIL level before and after surgery with the rate of pathological complete response (pCR) following neoadjuvant chemotherapy, as well as invasive disease-free survival (iDFS) and distant disease-free survival (dDFS).

Materials and methods: A descriptive, cross-sectional, retrospective study with longitudinal follow-up was conducted on 48 early-stage breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Results: The median preoperative TIL level (biopsy) was 20%. Cases with preoperative TILs $\leq 10\%$ had a higher rate of grade 3 tumors compared to the group with TILs $> 10\%$ ($p = 0.049$). Two patients (high preoperative TIL group) achieved pCR (4.2%). The mean iDFS in the high preoperative TIL level group was 39.4 months, an increase of 10.4 months compared to the group with TIL level $\leq 10\%$ at 29.0 months ($p = 0.041$). The mean dDFS in the group with preoperative TIL level $> 10\%$ was 41.8 months, an increase of 11.3 months compared to the group with TIL level $\leq 10\%$ at 30.5 months ($p = 0.021$). There was no difference in iDFS and dDFS between the two postoperative TIL level groups ($\leq 10\%$ and $> 10\%$), nor between the two groups with increased and decreased TIL level compared to preoperative.

Conclusion: Our study shows a correlation between high preoperative tumor-infiltrating lymphocyte levels (preoperative TIL level $>$

10%) and both invasive disease-free survival (iDFS) and distant disease-free survival (dDFS). Beside, the preoperative TIL level can be use as a marker to predict the pathological complete response (pCR) before chemotherapy.

Keywords: Tumor-infiltrating lymphocytes level, early-stage breast cancer, TIL, pCR, DFS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây, vai trò của hệ thống miễn dịch giúp kiểm soát sự phát triển của khối u ngày càng được làm rõ qua các nghiên cứu. Trong đó, số lượng các tế bào miễn dịch xâm nhập vào vi môi trường khối u có mối tương quan đáng kể với khả năng sống còn trên bệnh nhân ung thư vú^[1]. Qua các nghiên cứu, sự tăng biểu hiện của tỉ lệ thâm nhập lymphô bào khối u (TIL) được cho là có thể tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị trên bệnh nhân ung thư vú^[2].

Hóa trị tân hỗ trợ (THT) ngày càng được sử dụng nhiều hơn ở bệnh nhân ung thư vú để giảm giai đoạn, tăng khả năng bảo tồn vú tốt hơn, giảm độ rộng phẫu thuật; đồng thời hóa trị THT cũng giúp đánh giá khả năng nhạy với hóa chất của tế bào ung thư. Bên cạnh đó, mức độ đáp ứng của khối u đối với hóa trị THT có liên quan đáng kể đến tiên lượng^[3].

Các phân tích tổng hợp đã cho thấy TILs tăng cao trước hóa trị tân hỗ trợ giúp dự đoán mức độ đáp ứng khối u với hóa trị THT ở tất cả các phân nhóm sinh học và có tương quan với thời gian sống còn trên bệnh nhân ung thư vú TNBC và HER2+ có hóa trị THT^[4,5]. Ngoài ra, tùy theo phân nhóm sinh học ung thư vú, mối liên quan của TILs với kết quả điều trị đã được chứng minh qua các nghiên cứu, trong đó khối u có chỉ số TILs cao $> 10\%$ cho thấy sự cải thiện tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR), thời gian sống

thêm không bệnh xâm lấn (iDFS)/ thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS) và/hoặc OS^[6]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy mối liên quan của sự thay đổi của TILs trước và sau hóa trị trên bệnh nhân ung thư vú với tỉ lệ pCR, DFS^[7].

Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu đánh giá vai trò của TILs trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm; tuy nhiên tại Việt Nam các dữ liệu còn hạn chế. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, việc đánh giá TILs đối với mẫu sinh thiết khối u trên bệnh nhân hóa trị THT chưa được thực hiện thường quy. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá bước đầu mối liên quan giữa tỉ lệ thâm nhập lymphô bào khối u (TILs) và kết quả điều trị trên bệnh nhân ung thư biểu mô vú xâm nhiễm giai đoạn sớm hóa trị tân hỗ trợ” tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM với các mục tiêu:

1. Khảo sát các đặc điểm bệnh nhân theo 2 nhóm dựa trên tỉ lệ TIL trước mổ thấp ($\leq 10\%$) và cao ($> 10\%$)
2. Đánh giá mối liên quan giữa chỉ số TIL trước và sau mổ với tỉ lệ đáp pCR sau hóa trị THT, thời gian iDFS, dDFS.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm tất cả bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được chỉ định hóa trị tân hỗ trợ và có đánh giá TILs trên mẫu bướu sinh thiết và mẫu bướu sau phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 – 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn lựa: được chẩn đoán xác định ung thư vú giai đoạn sớm (II - III) đã hoàn tất điều trị hóa trị tân hỗ trợ và phẫu thuật; đã có kết quả TIL trên mẫu bướu sinh thiết; đã có kết quả TIL bệnh phẩm bướu sau mổ trừ các trường hợp đạt pCR; tuổi > 18 ; có

các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CTscan, MRI; chức năng tủy xương, gan, thận, tim mạch trong giới hạn bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc bệnh ung thư thứ 2; mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng; bỏ điều trị hoặc không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

Các chỉ số nghiên cứu:

- Đặc điểm bệnh nhân theo 2 nhóm dựa trên tỉ lệ TIL trước mổ thấp ($\leq 10\%$) và cao ($> 10\%$): Tuổi; giai đoạn trước mổ, giai đoạn bướu trước mổ (cT), giai đoạn hạch trước mổ (cN); grad mô học, nhóm phân tử theo hóa mô miễn dịch; chỉ số Ki67.

- Đánh giá tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau phẫu thuật. Tỉ lệ TIL trên tiêu bản sinh thiết lõi kim (trước mổ) và bệnh phẩm mô tương ứng một cách độc lập theo hướng dẫn của WHO 2019 và nhóm nghiên cứu TILs quốc tế.

- Kết quả điều trị: Thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS), thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS).

2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin được thu thập qua hồ sơ bệnh án giấy và phần mềm eHospital. Các số liệu được mã hóa và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê. Kiểm định Mann–Whitney U được sử dụng để so sánh các biến liên tục. Kiểm định Chi bình phương Spearman hai phía được sử dụng để so sánh các biến phân loại. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

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

Chúng tôi thu nhận được 48 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn từ II - III phù hợp với nghiên cứu với các đặc điểm: Tuổi trung vị

là 47,5 tuổi (29 – 65 tuổi); số bệnh nhân ung thư vú theo nhóm phân tử là 23 bệnh nhân nhóm HR+ HER2- (47,9%), 18 bệnh nhân nhóm HER2+ (37,5%), 07 bệnh nhân nhóm tam âm (14,6%) (bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Số ca/Giá trị		TIL trước mổ		
Đặc điểm	Tổng	≤ 10%	10%	p
Tuổi				
≤ 47 tuổi	23	09	15	0,383
> 47 tuổi	25	12	12	
Giai đoạn bướu trước mổ (cT)				
1	01	00	01	0,190
2	12	03	09	
3	06	02	04	
4	29	16	13	
Giai đoạn hạch trước mổ (cN)				
0	05	03	02	0,55
1	15	08	07	
2	15	06	09	
3	13	04	09	
Giai đoạn trước mổ				
II	05	02	03	1,000
III	43	19	24	
Grad mô học				
1 - 2	29	13	16	0,049
3	19	14	05	
Nhóm phân tử theo hóa mô miễn dịch				
HR+HER2-	23	10	13	0,792
HER2+	18	07	11	
Tam âm	07	04	03	
Ki67				
Trung vị	48	20%	40%	0,169

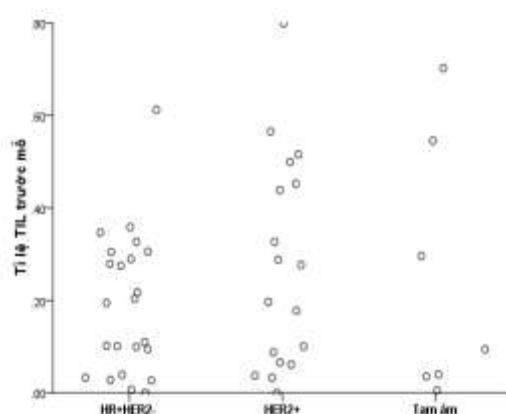
Bảng 2. Đặc điểm điều trị và đáp ứng

Số ca/Giá trị		TIL trước mổ		
Đặc điểm	Tổng	≤ 10%	10%	p
Phác đồ hóa trị tân hỗ trợ				
AC -> T	19	09	10	0,370
ET	21	09	12	

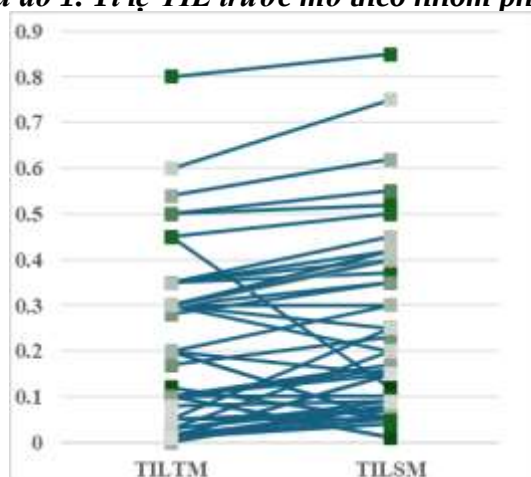
TAC	01	01	00	
TCH	06	01	05	
AC -> TH	01	01	00	
Đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ				
pCR	02	00	02	0,497
Không pCR (PR, SD)	46	21	25	

Ghi chú: AC -> T: Anthracyclin, cyclophosphamide, taxane; ET: Epirubicin, taxane; TAC: Taxane, anthracycline, cyclophosphamide, TCH: Taxane, carboplatin, trastuzumab, AC -> TH: Anthracyclin, cyclophosphamide, taxane, trastuzumab; pCR: Đáp ứng hoàn toàn, PR: Đáp ứng một phần, SD: Bệnh ổn định, PD: Bệnh tiến triển

Giá trị trung vị tỉ lệ TIL trước mổ (sinh thiết) là 20%. Trong đó, giá trị trung bình tỉ lệ TIL trước mổ ở nhóm HR+HER2- có giá trị là $18,97\% \pm 3,24\%$, ở nhóm HER2+ thấp hơn ở nhóm HER2+ và tam âm, lần lượt là $27,39\% \pm 5,37\%$ và $25,29\% \pm 10,95\%$ (biểu đồ 1). Giá trị trung vị tỉ lệ TIL trước mổ giữa các nhóm phân tử không có sự khác biệt.



Biểu đồ 1. Tỉ lệ TIL trước mổ theo nhóm phân tử



Biểu đồ 2. Tỉ lệ TIL trước và sau mổ

Ghi chú: TILTM: TIL trước mổ, TILSM: TIL sau mổ

Có 46/48 trường hợp (95,8%) không đạt pCR được đánh giá tỉ lệ TIL sau mổ. Nhìn chung, tỉ lệ TIL sau mổ tăng so với trước mổ (71,7%) (biểu đồ 2).

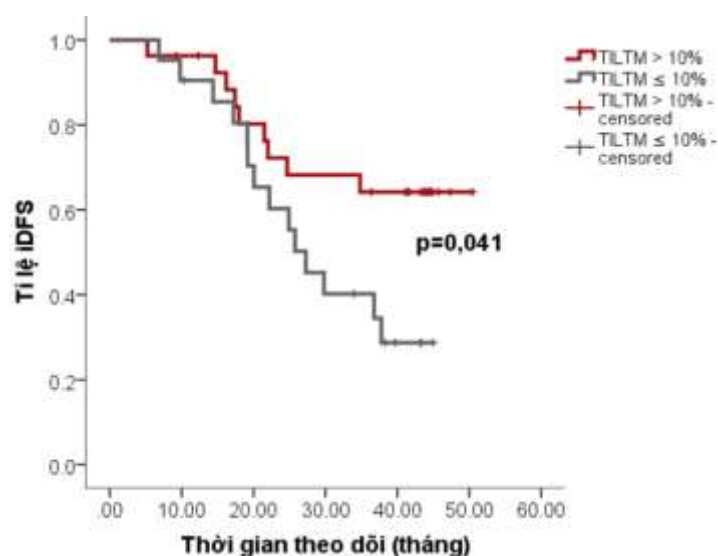
3.2. Đặc điểm điều trị

Phác đồ hóa trị tân hỗ trợ được chỉ định chủ yếu là phác đồ AC->T và ET, chiếm tỉ lệ

83,3%. Trong đó, có 7/18 (38,9%) trường hợp bệnh nhân nhóm HER2 được điều trị với phác đồ hóa trị tân hỗ trợ có trastuzumab.

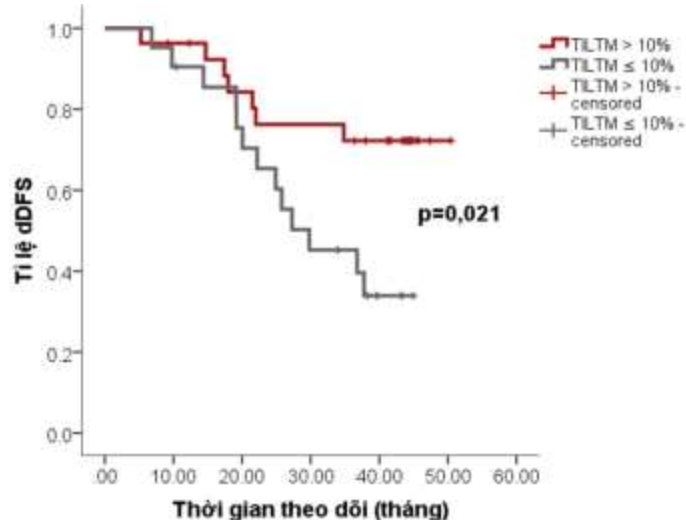
Sau phẫu thuật, có 2 trường hợp (4,2%) đạt đáp ứng hoàn toàn (pCR) (bảng 2). Cả 2 trường hợp này đều ở nhóm TIL trước mổ > 10% (7,4%) và có tỉ lệ TIL trước mổ > 60%.

3.3. Kết quả điều trị



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS) theo TIL trước mổ

Ghi chú: TILTM: TIL trước mổ

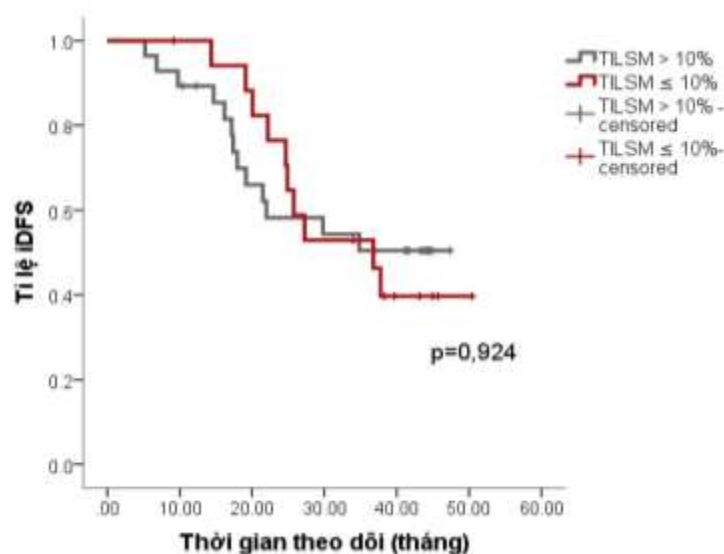


Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS) theo TIL trước mổ

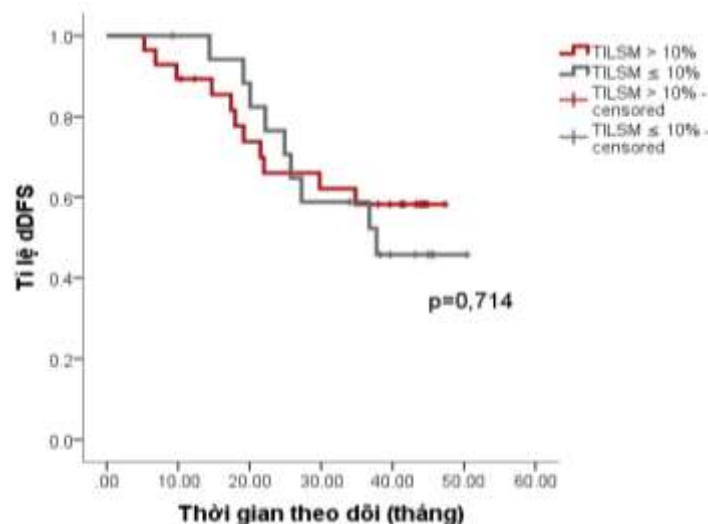
Ghi chú: TILTM: TIL trước mổ

Với trung vị thời gian theo dõi là 41,5 tháng trên 48 trường hợp, có 23 biến cố tái phát xâm lấn được ghi nhận – trung vị thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS) là 37,8 tháng, tỉ lệ sống thêm 3 năm không bệnh xâm lấn (iDFS) là 47,9%, tỉ lệ sống thêm 3 năm không bệnh tiến xa (dDFS) là 54,2%.

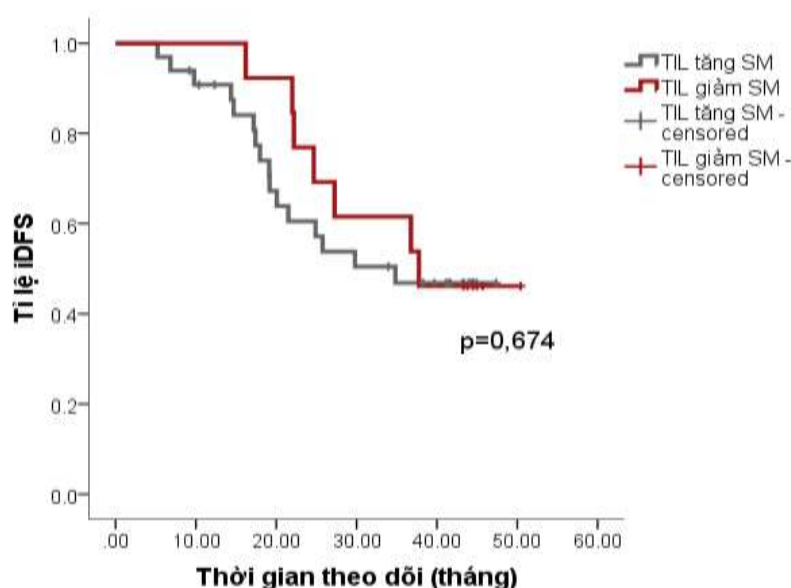
Thời gian iDFS trung bình ở nhóm TIL trước mổ $> 10\%$ là 39,4 tháng, tăng 10,4 tháng so với nhóm TIL trước mổ $\leq 10\%$ với 29,0 tháng ($p = 0,041$) (biểu đồ 3). Thời gian dDFS trung bình ở nhóm TIL trước mổ $> 10\%$ là 41,8 tháng, tăng 11,3 tháng so với nhóm TIL trước mổ $\leq 10\%$ là 30,5 tháng ($p = 0,021$) (biểu đồ 4).



Biểu đồ 5. Thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS) theo TIL sau mổ
Ghi chú: TILSM: TIL sau mổ

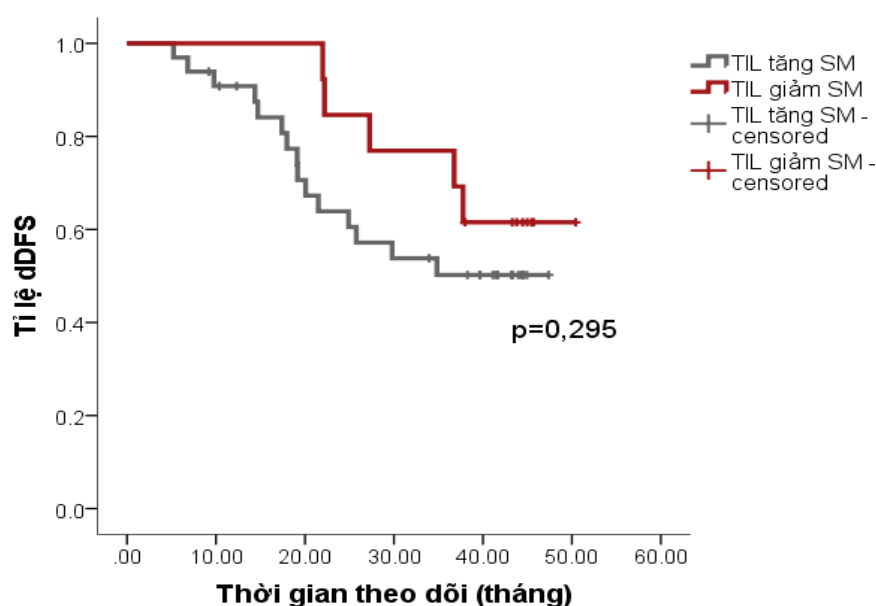


Biểu đồ 6. Thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS) theo TIL sau mổ
Ghi chú: TILSM: TIL sau mổ



Biểu đồ 7. Thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS) theo TIL trước và sau mổ

Ghi chú: SM: Sau mổ



Biểu đồ 8. Thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS) theo TIL trước và sau mổ

Ghi chú: SM: Sau mổ

Trên nhóm bệnh nhân không đạt pCR sau phẫu thuật, không có sự khác biệt về thời gian iDFS và dDFS giữa hai nhóm TIL sau mổ $\leq 10\%$ và $> 10\%$ (biểu đồ 5 và biểu đồ 6) hay giữa hai nhóm TIL sau mổ tăng và giảm

so với trước mổ. Trên nhóm bệnh nhân có TIL sau mổ giảm so với trước mổ thời gian sống thêm không bệnh có xu hướng tăng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa (biểu đồ 7 và biểu đồ 8).

IV. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau phẫu thuật (pCR) tăng nếu tỉ lệ TIL trước mổ (sinh thiết) $> 10\%$, đặc biệt trên bệnh nhân ung thư vú có nhóm phân tử HER2+ hoặc tam âm^[6]. Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy tỉ lệ bệnh nhân đạt pCR sau phẫu thuật có xu hướng tăng ở nhóm TIL trước mổ cao ($> 10\%$), tuy nhiên do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn ít và bệnh nhân chủ yếu ở nhóm phân tử HR+HER2- (47,9%) nên chưa cho thấy sự khác biệt so với nhóm TIL trước mổ thấp ($\leq 10\%$).

Các kết quả đánh giá ban đầu về mối liên quan giữa tỉ lệ TIL trước mổ và thời gian sống thêm không bệnh cũng cho thấy sự liên quan giữa tỉ lệ TIL trước mổ cao ($> 10\%$) và thời gian sống thêm không bệnh, cụ thể thời gian iDFS và dDFS trung bình đều tăng rõ rệt ở nhóm TIL trước mổ cao so với nhóm TIL trước mổ thấp ($\leq 10\%$) với giá trị tuyệt đối lần lượt là 10,4 tháng ($p = 0,041$) (biểu đồ 3) và 11,3 tháng ($p = 0,021$) (biểu đồ 4). Kết quả này cũng tương tự các báo cáo trước đó trong việc cho thấy mối liên quan giữa tỉ lệ TIL cao trước mổ và thời gian DFS. Trong nghiên cứu trên 461 bệnh nhân, Jin Hong và cộng sự đã đưa ra kết luận tỷ lệ DFS 5 năm là 85,5% và 69,5% đối với những bệnh nhân có mức TIL trước hóa trị tân hỗ trợ cao ($> 10\%$) và thấp ($\leq 10\%$) ($p < 0,001$)^[7]. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS) trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ đạt 37,8 tháng, tỉ lệ iDFS 3 năm chỉ đạt 47,9% do một số nguyên nhân khách quan như: số lượng bệnh nhân giai đoạn III chiếm

chủ yếu với tỉ lệ 89,6%, chỉ có 38,9% bệnh nhân thuộc nhóm HER2+ được chỉ định điều trị với thuốc kháng HER2 như trastuzumab.

Nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng pCR lẫn thời gian DFS với tỉ lệ TIL sau mổ cao cũng như mối liên quan đến tỉ lệ TIL tăng sau mổ so với trước mổ như một số báo cáo trước đó^[6,7]. Như đã trình bày trước đó, do việc thực hiện đánh giá tỉ lệ TIL trước mổ (sinh thiết) chưa được thực hiện thường quy tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM nên số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn ít. Bên cạnh đó, tỉ lệ TIL trên mẫu u sinh thiết cũng đã được chứng minh có liên quan với số lượng mẫu sinh thiết lõi kim, cụ thể theo tác giả Phạm Minh Tâm và cộng sự, việc sinh thiết đủ năm lõi kim khi thực hiện thủ thuật sẽ giúp ích rất nhiều trong việc đánh giá chính xác tỷ lệ TILs^[8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân được sinh thiết đủ năm lõi kim chỉ đạt 52,1%, do đó kết quả còn nhiều hạn chế.

V. KẾT LUẬN

Mặc dù có nhiều hạn chế do số lượng bệnh nhân còn ít, tuy nhiên các kết quả ban đầu trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan giữa tỉ lệ thâm nhập tế bào lymphô khối u trước mổ cao (TIL trước mổ $> 10\%$) và thời gian sống thêm không bệnh xâm lấn (iDFS), thời gian sống thêm không bệnh tiến xa (dDFS). Tỉ lệ TILs có thể là một chỉ số giúp dự báo kết quả đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau phẫu thuật (pCR). Việc đánh giá TIL trước mổ trên mẫu sinh thiết và lấy đủ năm lõi kim sinh thiết nên được thực hiện thường quy trong điều kiện cho phép trước khi điều trị bệnh nhân ung thư vú giai

đoạn sớm nhằm giúp tư vấn cho bệnh nhân lựa chọn chính xác và hưởng lợi nhiều nhất khi hóa trị tân hỗ trợ thay vì phẫu thuật trước. Chúng tôi sẽ tiếp tục mở rộng nghiên cứu đánh giá trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để đánh giá cụ thể hơn vai trò của TIL trong điều trị tân hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baxevanis, C.N., S.P. Fortis, and S.A. Perez,** The balance between breast cancer and the immune system: Challenges for prognosis and clinical benefit from immunotherapies. *Semin Cancer Biol*, 2021. 72: p. 76-89.
2. **Khoury, T., et al.,** Prognostic significance of stromal versus intratumoral infiltrating lymphocytes in different subtypes of breast cancer treated with cytotoxic neoadjuvant chemotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018. 26(8): p. 523-532.
3. **Vaidya, J.S., et al.,** Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Bmj*, 2018. 360: p. j5913.
4. **Denkert, C., et al.,** Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*, 2018. 19(1): p. 40-50.
5. **Solinas, C., et al.,** Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*, 2017. 57: p. 8-15.
6. **Ciarka, A., et al.,** Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Significance across Molecular Subtypes. *Biomedicines*, 2024. 12(4): p. 763.
7. **Hong, J., et al.,** Association of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant chemotherapy with pathological complete response and prognosis in patients with breast cancer. 2021. 10(22): p. 7921-7933.
8. **Phạm Minh Tâm, H.M.T., Thái Anh Tú, Đoàn Thị Phương Thảo,** khảo sát tương hợp tỷ lệ thâm nhập lymphô bào u trong ung thư biểu mô vú xâm nhiễm giữa mẫu sinh thiết lõi kim và mẫu bệnh phẩm mổ. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2022.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG SAU HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ BẰNG PHÁC ĐỒ DOCETAXEL, CARBOPLATIN VÀ TRASTUZUMAB Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ THỤ THỂ HER2 DƯƠNG TÍNH GIAI ĐOẠN II, III

Trần Thanh Vy¹, Phan Thị Hồng Đức^{1,2}, Nguyễn Hoàng Quý^{1,3}

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư vú là bệnh lý ác tính thường gặp nhất và gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ. Lợi ích của trastuzumab khi kết hợp vào hóa trị tân hỗ trợ trong bệnh ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca bệnh nhân ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ ngày 01/01/2019 đến ngày 30/6/2021. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú nguyên phát có giải phẫu bệnh là carcinôm xâm nhiễm, giai đoạn II, III theo AJCC 8th.

Kết quả: Từ ngày 01/01/2019 đến ngày 30/6/2021 chúng tôi thu nhận được 124 trường

hợp carcinôm vú có thụ thể HER2 dương tính giai đoạn II, III được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, trong đó có 121 trường hợp được phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ. Giai đoạn trước điều trị hơn 50% bệnh nhân ở giai đoạn cT4, 71,2% có di căn hạch trên lâm sàng và giai đoạn III chiếm 74,2%. Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được hóa trị tân hỗ trợ đủ 6 chu kỳ. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) là 82,3%, trong đó tỷ lệ đáp ứng lâm hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển lần lượt là 12,9%, 69,4%, 14,5% và 3,2%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại bướu là 62%, tại hạch là 72,7% và tại bướu và hạch (tpCR) là 52,9%. Độc tính hóa trị tân hỗ trợ: 5,6% giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3 – 4, 8,1% giảm hồng cầu độ 3 – 4, 2,4% giảm tiểu cầu độ 3, và không có trường hợp nào tăng nhịp tim và suy tim, chỉ có 3,2% trường hợp giảm LVEF $\geq 15\%$.

Kết luận: Nghiên cứu này cho thấy phác đồ hóa trị tân hỗ trợ docetaxel, carboplatin và trastuzumab có tỷ lệ đáp ứng lâm sàng toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học cao. Trong khi đó, độc tính hóa trị tân hỗ trợ thấp và có thể theo dõi, kiểm soát được.

Từ khóa: Carcinôm vú, trastuzumab, hóa tân hỗ trợ, dữ liệu đời thực.

SUMMARY

EVALUATION OF RESPONSE FOLLOWING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH

¹Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bộ môn Ung Bướu Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bộ môn Ung thư Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thanh Vy

Email: tranthanhvy95@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

DOCETAXEL, CARBOPLATIN AND TRASTUZUMAB IN WOMEN WITH LOCALLY ADVANCED, HER2-POSITIVE BREAST CANCER

Background: Breast cancer represents the most prevalent malignancy and the leading cause of mortality among women. The efficacy of trastuzumab in combination with neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer has been demonstrated through numerous studies. This study aims to evaluate the response to neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in stage II, III breast cancer patients at Ung Buou Hospital, Ho Chi Minh City.

Methods: This retrospective descriptive study included HER2-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy consisting of docetaxel, carboplatin, and trastuzumab at the Department of Breast – Gastrointestinal – Hepatic - Urology Oncology, Ung Buou Hospital, Ho Chi Minh City from January 1, 2019, to June 30, 2021. Patients were diagnosed with primary breast cancer confirmed as invasive carcinoma, stages II and III according to AJCC 8th edition.

Results: From January 1, 2019, to June 30, 2021, a total of 124 cases of HER2-positive stage II, III breast carcinoma were treated with neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab according to study criteria, of which 121 cases underwent surgery after neoadjuvant chemotherapy. Prior to treatment, over 50% of patients were in stage cT4, 71.2% had clinically positive lymph nodes, and 74.2% were stage III. All patients in the study group completed 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy. The overall response rate (ORR) was 82.3%, with rates for complete response, partial response, stable disease, and disease progression being 12.9%, 69.4%, 14.5%, and

3.2%, respectively. The complete pathological response rates at the primary tumor site, lymph nodes, and combined (tpCR) were 62%, 72.7%, and 52.9%, respectively. Neoadjuvant chemotherapy toxicity included 5.6% grade 3-4 neutropenia, 8.1% grade 3-4 anemia, 2.4% grade 3 thrombocytopenia, with no cases of increased heart rate or heart failure, and only 3.2% of cases experiencing a $\geq 15\%$ decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF).

Conclusions: This study demonstrates that neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab achieves high clinical and pathological response rates in HER2-positive breast cancer. Moreover, the toxicity profile associated with this regimen was manageable and surveillance feasible.

Keywords: Breast carcinoma, trastuzumab, neoadjuvant chemotherapy, real-world data.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu thống kê từ GLOBOCAN năm 2020, cho thấy ung thư vú là bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất 24,5% trong tổng số các loại ung thư ở phụ nữ với xuất độ chuẩn trên toàn thế giới là 47,8/100.000 và có tỷ lệ tử vong nhiều nhất chiếm 11,7% với tử suất là 11,2/100.000^[1]. Theo Vụ sức khỏe bà mẹ – trẻ em thuộc Bộ Y tế Việt Nam năm 2018, tỷ lệ mắc ung thư vú chuẩn hóa theo tuổi của phụ nữ ở miền Bắc và miền Nam tương ứng là 27,3/100.000 người và 17,1/100.000 người. Trung bình khoảng 15.000 ca mắc mới mỗi năm với tỷ lệ tử vong khoảng 35%, cao hơn các nước phát triển, bệnh có xu hướng trẻ hóa và tăng dần qua các năm.

Ngày nay, với nhiều hiểu biết sâu hơn về bản chất sinh học của bệnh ung thư vú cùng các kỹ thuật chẩn đoán tiên tiến, đã mang lại những lựa chọn điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân. Cụ thể, hiện tại việc điều trị bệnh

dựa trên các phân nhóm sinh học phân tử đã được áp dụng rộng rãi và trở thành một trong những nguyên tắc cơ bản điều trị bệnh ung thư vú. Khoảng 20% trường hợp ung thư vú có biểu hiện quá mức thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người 2 (HER2)^[2] và thường có liên quan đến tiên lượng xấu hơn^[3]. Trastuzumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp có nguồn gốc từ người gắn trực tiếp với vùng ngoại bào của protein HER2, tạo nên phức hợp kháng nguyên – kháng thể hoạt hóa quá trình gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể, từ đó tiêu diệt các tế bào ung thư^[4].

Lợi ích của trastuzumab khi kết hợp vào hóa trị tân hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính đã được chứng minh rõ ràng cải thiện về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (pCR), sống còn không biến cố (EFS) và sống còn toàn bộ (OS) qua rất nhiều nghiên cứu. Trong một phân tích tổng hợp năm 2012, có gần 2000 bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính điều trị kết hợp trastuzumab vào hóa trị tân hỗ trợ đã làm tăng tỷ lệ pCR từ 23% lên 40%^[5]. Tỷ lệ pCR có liên quan đến kết cục lâu dài ở những bệnh nhân có thụ thể HER2 dương tính, bất kể tình trạng thụ thể nội tiết (HR EFS = 0,39, KTC 95% = 0,31 – 0,50; HR OS = 0,34, KTC 95% = 0,24 – 0,47). Nghiên cứu NOAH giai đoạn II (n = 235), cho thấy việc kết hợp trastuzumab ba tuần một lần vào hóa trị tân hỗ trợ có chứa anthracycline và taxane cho tỷ lệ pCR là 38% so với 19% khi chỉ hóa trị đơn thuần; bệnh nhân được chỉ định tiếp tục điều trị trastuzumab sau khi phẫu thuật để hoàn thành đủ một năm điều trị^[6,7]. Theo dõi dài hạn (5,4 năm) cho thấy EFS được cải thiện khi kết hợp trastuzumab (43% so với

58%; HR = 0,64; KTC 95% = 0,544 – 0,930). Trong số những bệnh nhân đạt được pCR, những người được điều trị bằng trastuzumab có EFS tốt hơn đáng kể so với những người không điều trị (HR = 0,29; KTC 95% = 0,11 – 0,78), chứng tỏ tính vượt trội của sự kết hợp liệu pháp nhắm trúng đích HER2 trong việc loại bỏ bệnh di căn tiềm ẩn ngay cả ở những bệnh nhân đáp ứng tại chỗ tại vùng tốt^[8].

Trastuzumab có mặt tại Việt Nam từ năm 2006, nhưng do giá thành thuốc cao nên không có nhiều bệnh nhân được tiếp cận với thuốc trong thời điểm này. Tuy nhiên, đến năm 2011, bảo hiểm y tế đã đồng ý thanh toán 60% chi phí, từ đó số lượng bệnh nhân được sử dụng trastuzumab cũng tăng lên đáng kể. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, phác đồ hóa trị tân hỗ trợ kết hợp trastuzumab ở những bệnh nhân ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính đã được sử dụng trong một khoảng thời gian dài và bước đầu đạt được những kết quả nhất định trên lâm sàng. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá nhằm đánh giá đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính, giai đoạn II, III được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

từ ngày 01/01/2019 đến ngày 30/6/2021, thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Tất cả bệnh nhân ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính, giai đoạn II, III được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ ngày 01/01/2019 đến ngày 30/6/2021:

- Bệnh nhân nữ, tuổi ≥ 18 .
- Được chẩn đoán ung thư vú nguyên phát có giải phẫu bệnh là carcinôm xâm nhiễm.
- Có thụ thể HER2 dương tính: Mẫu mô bướu xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho kết quả HER2 (3+) hoặc xét nghiệm kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) HER2 (+).
- Giai đoạn II, III theo hệ thống phân loại giai đoạn của AJCC 8th.
- Chỉ số tổng trạng KPS ≥ 70 .
- Chức năng cơ quan đầy đủ:
 - + Bạch cầu hạt $> 1,5 \times 10^9/\text{lít}$.
 - + Tiểu cầu $> 100 \times 10^9/\text{lít}$.
 - + Hb $> 9\text{g/dL}$.
 - + AST hoặc ALT $< 2,5$ lần mức trên của giới hạn bình thường.
 - + Creatinin huyết thanh $< 1,5$ lần so với mức trên của giới hạn bình thường hoặc độ thanh thải creatinin $> 50\text{ml/phút}$ tính theo công thức Crockroft – Gault.
- Phân suất tổng máu thất trái trước điều trị (LVEF) $\geq 55\%$.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.
- Bệnh nhân ung thư vú 2 bên.
- Bệnh nhân có bệnh lý nội khoa kèm theo điều trị chưa ổn định: Tăng huyết áp

không kiểm soát được, cơn đau thắt ngực không ổn định, rối loạn nhịp tim cần sử dụng thuốc, đái tháo đường có đường huyết không kiểm soát được, tiền sử nhồi máu cơ tim suy tim sung huyết, bệnh cơ tim.

- Bệnh nhân ngừng điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

Dữ liệu được ghi nhận bằng bảng thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án và phần mềm eHospital.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử bằng phần mềm SPSS 20.

Các biến định lượng được thể hiện bằng độ trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn và giá trị thấp nhất và cao nhất (Min – Max) khi số liệu có phân phối chuẩn.

Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. Sau đó được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương hoặc phép kiểm chính xác Fisher.

2.4. Vấn đề y đức

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, ghi nhận thông tin từ hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán hay điều trị nên không vi phạm đạo đức nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/01/2019 đến 30/6/2021 chúng tôi khảo sát được 124 trường hợp carcinôm vú có thụ thể HER2 dương tính giai đoạn II, III được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

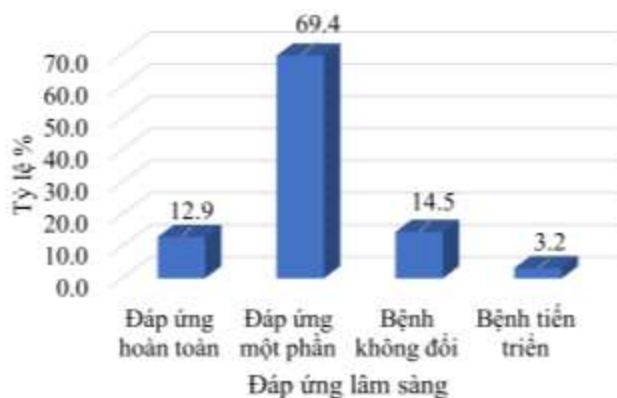
Yếu tố	Đặc điểm	n (N = 124)	Tỷ lệ (%)
Trung vị tuổi	Dân số chung	50,5 (25 – 69)	
KPS	70	0	0
	80	5	4,0
	90	115	92,7
	100	4 (3.2%)	3,2
Kinh nguyệt	Còn kinh	42	33,9
	Mãn kinh	82	66,1
Giai đoạn bướu (T) trước hóa trị	cT0	1	0,8
	cT1	3	2,4
	cT2	38	30,1
	cT3	17	13,7
	cT4	65	53,8
Giai đoạn hạch (N) trước hóa trị	N0	37	29,8
	N1	18	14,5
	N2a	18	14,5
	N2b	1	0,8
	N3a	21	16,9
	N3b	2	1,6
	N3c	27	21,8
Giai đoạn bệnh (TNM) trước hóa trị	IIA	16	12,9
	IIB	16	12,9
	IIIA	10	8,1
	IIIB	33	26,6
	IIIC	49	39,5
Loại mô học	Không đặc hiệu	120	96,8
	Dạng tủy	1	0,8
	Dạng nhầy	1	0,8
	Dạng chuyên sản	2	1,6
Độ mô học	1	5	4,0
	2	100	80,6
	3	19	15,3
Ki67	< 20%	28	22,6
	≥ 20%	96	77,4
Thụ thể nội tiết	Âm tính	61	49,2
	Dương tính	63	50,8
HER2	2+	10	8,1
	3+	114	91,9

Trong 124 trường hợp thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, có giai đoạn bướu cT4 trước điều trị chiếm hơn 50%, có di căn hạch trên lâm sàng 71,2% và bệnh giai đoạn III chiếm 74,2%.

Bảng 2. Đặc điểm điều trị

Yếu tố	Đặc điểm	n (N = 124)	Tỷ lệ (%)
Giảm liều điều trị hóa trị tân hỗ trợ	Không	119	96,0
	Có	5	4,0
Trì hoãn điều trị hóa trị tân hỗ trợ	Không	122	97,6
	Có	3	2,4
Ngưng điều trị hóa trị tân hỗ trợ	Không	124	100
	Có	0	0
Phẫu thuật	Có	121	97,6
	Không	3	2,4
Loại phẫu thuật	Phẫu thuật bảo tồn	0	0
	Đoạn nhũ nạo hạch nách	99	81,8
	Đoạn nhũ tiết kiệm da – Tái tạo vú tức thì	22	18,2

Nhóm nghiên cứu có 3/124 trường hợp không phẫu thuật (2,4%), trong đó 2 BN không đồng ý phẫu thuật và 1 BN được đánh giá là bệnh tiến triển di căn phổi sau 6 chu kỳ hóa trị tân hỗ trợ.

**Biểu đồ 1. Đánh giá đáp ứng lâm sàng**

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) là 82,3%, trong đó tỷ lệ đáp ứng lâm hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển lần lượt là 12,9%, 69,4%, 14,5% và 3,2%.

**Biểu đồ 2. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học**

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại bướu là 62%, tại hạch là 72,7% và tại bướu và hạch (tpCR) là 52,9%.

Bảng 3. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học theo một số đặc điểm bệnh lý và điều trị

Yếu tố		Đáp ứng mô bệnh học		P
	N (N = 121)	Đáp ứng một phần tpPR (n, %)	Đáp ứng hoàn toàn tpCR (n, %)	
Độ tuổi				
< 60 tuổi	106	51 (48,1)	55 (51,9)	0,556
≥ 60 tuổi	15	6 (40,0)	9 (60,0)	
Kinh nguyệt				
Còn kinh	80	39 (48,8%)	41 (51,2%)	0,613
Mãn kinh	41	18 (43,9%)	23 (56,1%)	
Giai đoạn bướu (T) trước hóa trị				
cT0 và cT1	4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0,045
cT2	37	12 (32,4%)	25 (67,6%)	
cT3	17	7 (41,2%)	10 (58,8%)	
cT4	63	37 (58,7%)	26 (41,3%)	
Giai đoạn hạch (N) trước hóa trị				
N0	36	9 (25,0%)	27 (75,0%)	0,008
N1	18	11 (61,1%)	7 (38,9%)	
N2a và N2b	19	8 (42,1%)	11 (57,9%)	
N3a và N3b	23	16 (69,6%)	7 (30,4%)	
N3c	25	13 (52,0%)	12 (48,0%)	
Giai đoạn bệnh (theo TNM)				
IIA	16	4 (25,0%)	12 (75,0%)	0,145
IIB	16	6 (37,5%)	10 (62,5%)	
IIIA	10	4 (40,0%)	6 (60,0%)	
IIIB	32	15 (46,9%)	17 (53,1%)	
IIIC	47	28 (59,6%)	19 (40,4%)	
Độ mô học				
1	5	1 (20%)	4 (80%)	0,376
2	97	45 (46,4%)	52 (53,6%)	
3	19	11 (57,9%)	8 (42,1)	
Thụ thể nội tiết				
Âm tính	60	28 (46,7)	32 (53,3)	0,923
Dương tính	61	29 (47,5)	32 (52,5)	
Ki67				
< 20	27	11 (40,7%)	16 (59,3%)	0,452
≥ 20	94	46 (48,9%)	48 (51,1%)	
HER2				
2+	9	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,868
3+	112	53 (47,3%)	59 (52,7%)	

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (tpCR) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giai đoạn bướu (T) trước điều trị ($p=0,045$) và giai đoạn hạch (N) trước điều trị ($p=0,008$).

Bảng 4. Độc tính phác đồ hóa trị tân hỗ trợ

Độc tính trên hệ tạo huyết	Tỷ lệ có độc tính (n, %)				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Giảm bạch cầu hạt	109 (87,9)	6 (4,8)	5 (4,0)	4 (3,2)	0 (0)
Giảm bạch cầu ĐNTT	96 (77,4)	17 (13,7)	4 (3,2)	2 (1,6)	5 (4,0)
Giảm hồng cầu	10 (8,1)	54 (43,5)	50 (40,3)	8 (6,5)	2 (1,6)
Giảm tiểu cầu	70 (56,5)	42 (33,9)	9 (7,3)	3 (2,4)	0 (0)
Độc tính ngoài hệ tạo huyết	Tỷ lệ có độc tính (n, %)				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn, buồn nôn	108 (87,1)	14 (11,3)	2 (1,6)	0	0
Viêm niêm mạc miệng	120 (96,8)	3 (2,4)	1 (0,8)	0	0
Tiêu chảy	98 (79,0)	22 (17,7)	4 (3,2)	0	0
Đau cơ, khớp	111 (89,5)	11 (8,9)	2 (1,6)	0	0
Phù ngoại vi	121 (97,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	0	0
RLTK ngoại vi	124 (100)	0 (0)	0 (0)	0	0
Tăng men gan	76 (61,3)	39 (31,5)	9 (7,3)	0	0
Độc tính thận	122 (98,4)	2 (1,6)	0 (0)	0	0

Có 4/124 trường hợp (3,2%) giảm bạch cầu hạt độ 3, 7 trường hợp (5,6%) giảm bạch cầu ĐNTT độ 3 – 4, 10 trường hợp (8,1%) giảm hồng cầu độ 3 – 4 và có 3 trường hợp (2,4%) giảm tiểu cầu độ 3. Không ghi nhận trường hợp nào gặp các độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3 – 4. Độc tính thường gặp nhất là tăng men gan.

Bảng 5. Độc phác đồ hóa trị tân hỗ trợ trên hệ tim mạch

Độc tính tim mạch	n (N = 124)	Tỷ lệ (%)
Không	122	98,4
Có	2	1,6
Thay đổi LVEF (%)	n (N = 124)	Tỷ lệ (%)
Không giảm	69	55,6
Giảm < 10%	48	38,7
Giảm 10 – 15%	3	2,4
Giảm $\geq$ 15%	4	3,2

Trong 124 trường hợp, có 1 BN bị tăng áp lực động mạch phổi mức độ trung bình, 1 BN bị giảm động mạch liên thất trước thất trái, không có trường hợp nào tăng nhịp tim và suy tim. Có 38,7% giảm LVEF < 10% và 3,2% giảm LVEF $\geq$ 15%.

IV. BÀN LUẬN

Qua khảo sát 124 trường hợp carcinôm vú có thụ thể HER2 dương tính giai đoạn II,

III được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi ghi nhận 100% bệnh nhân hoàn thành đủ 6 chu kỳ hóa trị và 121 trường hợp được phẫu thuật sau đó, có 81,8% bệnh nhân được đoạn nhũ nạo hạch nách, tỷ lệ phẫu thuật đoạn nhũ tiết kiệm da - tái tạo vú tức chiếm 18,2% trong đó có 21 trường hợp (17,4%) tạo hình bằng vật cơ lưng rộng, 1 trường hợp tạo hình

bằng túi ngực và không có trường hợp nào phẫu thuật bảo tồn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân thuộc giai đoạn III trước điều trị khá cao chiếm 74,2% vậy nên việc ưu tiên lựa chọn điều trị bảo tồn chưa được đặt ra, tuy nhiên có 22 bệnh nhân (18,2%) được phẫu thuật đoạn nhũ tiết kiệm đa - tái tạo vú tức là một tín hiệu khả quan. Vì vậy, đáp ứng bướu là một trong những yếu tố quan trọng cho việc lựa chọn phương pháp điều trị phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ. Trên cơ sở lý luận, hóa trị tân hỗ trợ giúp giảm kích thước bướu, tăng khả năng phẫu thuật bảo tồn, giảm tỷ lệ BN đoạn nhũ khi bướu nguyên phát mổ được nhưng kích thước lớn, góp phần nâng cao tính thẩm mỹ, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư vú, nhưng trên thực tế, lý luận này chưa hẳn đã phù hợp với thực tiễn. Phân tích cụ thể hơn, trong nghiên cứu NeoALTTO, tác giả cho thấy các yếu tố như kế hoạch phẫu thuật lúc chẩn đoán, tính chất bướu đa trung tâm, tình trạng thụ thể nội tiết, kích thước bướu ban đầu và sự hiện diện của bướu còn tồn lưu sau hóa trị có thể sẽ thấy được là những yếu tố quyết định đến việc lựa chọn kiểu phẫu thuật. Việc lựa chọn này không chỉ chịu ảnh hưởng bởi kích thước bướu mà còn phụ thuộc vào vùng địa lý. Phụ nữ ở những nước đang phát triển có xu hướng chọn đoạn nhũ vì thiếu thốn phương tiện xạ trị. Thêm nữa, thiếu sự trao đổi, bàn bạc giữa phẫu thuật viên và bác sĩ nội khoa cũng ảnh hưởng đáng kể đến quyết định lựa chọn phương pháp phẫu thuật. Điều này nhấn mạnh thái độ và tâm lý của bệnh nhân cũng là một yếu tố dẫn đến một tỷ lệ lớn phụ nữ bỏ qua cơ hội bảo tồn tuyến vú^[9].

Về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 82,3%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 12,9%. Tỷ lệ này thấp hơn

nhiều so với nghiên cứu của tác giả Lê Trần Thị Mỹ Hòa với kết quả lần lượt là 100% và 31,8%^[10] cũng như thấp hơn so với tác giả Đỗ Thị Thanh Mai và cộng sự với tỷ lệ ORR là 93,9% và CR là 27,3%. Điều này có thể lý giải do trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN được đánh giá đáp ứng lâm sàng thông qua thăm khám, đo kích thước bướu – hạch, phối hợp với siêu tuyến vú – nách – cổ và 91,9% được chụp nhũ ảnh đánh giá cho vú bên bệnh sau khi hoàn tất quá trình điều trị tân hỗ trợ, nhưng chỉ có 17 trường hợp (13,7%) được chụp CT-scan hoặc MRI cả 2 thời điểm trước và sau điều trị hóa trị tân hỗ trợ để đánh giá đáp ứng bướu theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Đó chính là hạn chế lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Một lý do khác khiến kết quả ORR của chúng tôi không tương đồng với tác giả Lê Trần Thị Mỹ Hòa là do nghiên cứu của tác giả sử dụng cả phác đồ có antracycline và không có antracycline phối hợp với trastuzumab để điều trị hóa trị tân hỗ trợ cho BN ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính.

Gần đây hơn có nghiên cứu NeoCarh là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, giai đoạn II so sánh hiệu quả và tính an toàn của phác đồ EC-TH và TCH trong hóa trị tân hỗ trợ ung thư vú ở BN HER2 dương tính. Trong nghiên cứu này có 140 BN ung thư vú giai đoạn II – III có HER2 dương tính, được phân ngẫu nhiên vào 2 nhánh sử dụng phác đồ EC-TH 8 chu kỳ hoặc TCH 6 chu kỳ trước phẫu thuật. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đạt được pCR của 2 nhánh khác biệt có ý nghĩa thống kê, với tỷ lệ pCR tương ứng là 37,3% và 55,9% với $p = 0.032$ ^[9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn ở mô vú là 62%, tỷ lệ đạt đáp ứng mô học hoàn toàn ở

mô hạch là 72,7% và tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn về mô học tại bước và hạch (tpCR) là 52,9% gần tương tự với nghiên cứu NeoCarh ở nhánh được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ TCH. Tỷ lệ này thấp hơn trong nghiên cứu TRYPHAENA và TRAIN2, có thể là do trong cả 2 nghiên cứu này, ở nhánh điều trị bằng hóa chất nền tảng không có anthracyclin, ngoài sử dụng trastuzumab, BN đều được phối hợp điều trị thêm pertuzumab, với tỷ lệ pCR tương ứng là 63,6% và 68%. So sánh với các nghiên cứu trong nước, tỷ lệ tpCR của chúng tôi cũng gần tương tự với kết quả của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai và cộng sự là 52,9% so với 57,6%, ngoài ra tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại vú và hạch lần lượt là 62% và 72,7% so với 66,7% và 60,6% của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai. Tỷ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn tại mô hạch của nghiên cứu chúng tôi cao hơn khả năng là do trước điều trị giai đoạn hạch N0 trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 29,8%, trong khi trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai chỉ có 3,0% giai đoạn hạch N0.

Đã có nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra yếu tố dự đoán tpCR trên đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu TECHNO cho thấy không có sự khác biệt tỷ lệ tpCR khi so sánh với các yếu tố tuổi, loại mô bệnh học, độ mô học, giai đoạn bướu, giai đoạn hạch và tình trạng thụ thể nội tiết. Ngược lại, nghiên cứu GeparQuattro cho thấy tỷ lệ pCR cao hơn ở nhóm thụ thể nội tiết âm tính 43,5%, trong khi ở nhóm thụ thể nội tiết dương tính chỉ đạt 23,4% với $p < 0,001$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy cỡ mẫu nhỏ nhưng đã ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ pCR với giai đoạn bướu (T) và giai đoạn

hạch (N) với $p < 0,05$.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận một số độc tính hóa trị tân hỗ trợ: 5,6% giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3 – 4, 8,1% giảm hồng cầu độ 3 – 4, 2,4% giảm tiểu cầu độ 3, và không có trường hợp nào tăng nhịp tim và suy tim, chỉ có 3,2% trường hợp giảm LVEF $\geq 15\%$. Độc tính tim là một tác dụng phụ quan trọng của trastuzumab và đã được ghi nhận khi dùng đơn thuần hoặc phối hợp với hóa trị. Những dữ liệu về độc tính tim khác nhau giữa các nghiên cứu. Kết quả này phụ thuộc vào phác đồ điều trị, tiêu chuẩn nhận bệnh và loại trừ, khoảng cách giữa phác đồ hóa trị có anthracycline và trastuzumab. Điều quan trọng là cần chú ý đến độc tính tim và hạn chế nó bằng cách theo dõi sát bệnh nhân. Tránh sử dụng trastuzumab nếu phân suất tổng máu dưới 50%. Phải cực kỳ chú ý nếu bệnh nhân trên 65 tuổi với phân suất tổng máu 50 – 55%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được một số kết quả cụ thể sau thời gian hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab ở bệnh nhân ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính giai đoạn II, III, từ đó cung cấp thêm những dữ liệu đời thực về hiệu quả cũng như tính an toàn của phác đồ trên, cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học cao, trong khi đó các độc tính hóa trị thấp và có thể theo dõi, kiểm soát được. Vậy nên, phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab vẫn là một trong những phác đồ hóa trị tân hỗ trợ đầu tay cho bệnh nhân ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính nếu không có các chống chỉ định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **New Global Cancer Data** [<https://www.uicc.org/news/globocan-2020-global-cancer-data>].
2. **Harbeck N, Gnant M**: Breast cancer. *Lancet* 2017, 389(10074):1134-1150.
3. **Comprehensive molecular portraits of human breast tumours**. *Nature* 2012, 490(7418):61-70.
4. **Hudis CA**: Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007, 357(1):39-51.
5. **Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P et al**: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014, 384(9938):164-172.
6. **Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA et al**: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012, 13(1):25-32.
7. **Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J et al**: Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013, 24(9):2278-2284.
8. **Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M et al**: Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014, 15(6):640-647.
9. **Gao HF, Wu Z, Lin Y, Song XY, Cao Y, Chen QJ, Zhang G, Fu P, Liu Z, Zhang LL et al**: Anthracycline-containing versus carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab for HER2-positive breast cancer: the neoCARH phase II randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol* 2021, 13:17588359211009003.
10. **Hòa LTTM**: Bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị tân hỗ trợ ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính. Đại học Y Dược TPHCM 2016.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ KẾT HỢP EPIRUBICIN VÀ NHÓM TAXANES TRONG ĐIỀU TRỊ HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN III CÓ THỤ THỂ HER2 DƯƠNG TÍNH

Nguyễn Đức Toàn¹, Võ Ngọc Huân¹, Hứa Hoàng Tiến Lộc¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư vú là một trong những loại ung thư phổ biến nhất tại Việt Nam và đang trở thành gánh nặng cho hệ thống y tế do số lượng bệnh nhân được chẩn đoán ngày càng gia tăng nhưng giai đoạn khi phát hiện thường đã tiến xa. Đối với giai đoạn này, điều trị hóa trị tân bổ trợ đối với giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng được đặt lên hàng đầu với mục tiêu giảm được giai đoạn bệnh, tạo điều kiện cho phẫu thuật triệt để và đồng thời hi vọng đạt được đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pCR) để tối ưu được lợi ích về mặt sống còn cho bệnh nhân. Đối với các bệnh nhân có biểu hiện HER2 dương tính, thuốc kháng HER2 đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho nhóm đối tượng này. Tuy nhiên, trên thực tế, việc tiếp cận nhóm thuốc sinh học này còn nhiều hạn chế đối với một bộ phận bệnh nhân. Trong trường hợp đó, hóa trị đơn thuần là phương án điều trị thay thế. Hóa trị với phác đồ Epirubicin và Taxanes (ET) đã được áp dụng từ lâu tại Bệnh viện Ung Bướu nhưng đến nay những nghiên cứu báo cáo hiệu quả điều trị còn hạn chế.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành hồi cứu 47 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú giai đoạn III có biểu hiện

HER2 dương tính và được điều trị tân bổ trợ với phác đồ ET, với mục tiêu ghi nhận tỷ lệ đáp ứng chung trên lâm sàng (ORR), tỷ lệ đạt được pCR sau hóa trị và những độc tính ghi nhận được trong quá trình điều trị với phác đồ này.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ ORR đạt 87.23% và tỷ lệ bệnh nhân đạt được pCR là 10.63%. Theo ghi nhận, phần lớn bệnh nhân (63.83%) được điều trị với Paclitaxel là thuốc được lựa chọn đối với nhóm Taxane. Đối với nhóm bệnh nhân sử dụng Docetaxel thì việc phối hợp thêm với G-CSF cao hơn đáng kể khi so với nhóm sử dụng Paclitaxel ($p = 0.004$), tuy nhiên độc tính độ 3 - 4 liên quan đến giảm bạch cầu thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi. Đối với độc tính hệ huyết học, các độc tính thương gặp nhất là giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt và sốt giảm bạch cầu, độc tính huyết học độ 3 - 4 chiếm 28.20% các độc tính ghi nhận được và không có ghi nhận tử vong trong quá trình điều trị. Đối với độc tính ngoài hệ huyết học, đại đa số các độc tính ghi nhận ở mức độ nhẹ (độ 1 - 2) với tăng men gan, nôn ói và rối loạn thần kinh ngoại vi là những tác dụng phụ thường gặp nhất.

Kết luận: Hóa trị tân bổ trợ với phác đồ ET đối với bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III có HER2 dương tính là một phương pháp thay thế có thể cân nhắc sử dụng bởi tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cao. Tuy nhiên khi so sánh với những thuốc thuộc nhóm kháng HER2 thì tỷ lệ đạt được pCR còn rất khiêm tốn. Việc lựa chọn điều trị bằng phác đồ ET trong trường hợp này cần được cân nhắc và bàn bạc kỹ lưỡng với bệnh nhân. Độc

¹Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Toàn

Email: dr.nguyentoan.bvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

tính nặng ghi nhận trong quá trình điều trị chủ yếu liên quan đến giảm bạch cầu, các biến chứng này có thể được dự phòng bằng G-CSF và cũng cần theo dõi sát trong quá trình điều trị.

SUMMARY

EFFICIENCY OF CHEMOTHERAPY REGIMEN COMBINATION OF EPIRUBICIN AND TAXANES ON HER2-POSITIVE STAGE III BREAST CANCER PATIENTS IN NEOADJUVANT SETTING

Introduction: Breast cancer is among the most encountered cancers in Viet Nam, this malignant disease has been a huge medical burden as more women has been diagnosed with this cancer. However, the majority was found in advanced stage. In such cases, particularly in stage II - III, neoadjuvant chemotherapy is the method of choice for treatment in the hope of down-staging and achieving pathology complete response (pCR) so that the patients can have the most benefits regarding survival outcomes. For patient whose HER2 expression is amplified, anti-HER2 drug has been playing a crucial role in treatment. But in reality, being able to have accessed to this group of medicine is problematic. In case the patients cannot imply any of this drug in their regimen, traditional chemotherapy is a reasonable alternative. Regimen that combine epirubicin and taxanes (ET) in neoadjuvant setting has been used at Oncology Hospital for years, but yet to be reported of its efficiency.

Methods: We retrospectively assessed 47 patient records who was HER2-positive stage III breast cancer who was intendedly treated with ET regimen in the neoadjuvant setting. This study aims to calculate the overall response rate (ORR) and the percent of patients who achieved

pCR via this regimen, as well as the adverse affects (AE) during treatment.

Results: We found out that the ORR is 87.23% among 47 patients, and 10.63% of them achieved pCR. The majority (63.83%) of our researched population was using Paclitaxel instead of Docetaxel. Among those who was treated with Docetaxel, many of them was supported with G-CSF, this percent is statistically higher than those who was in Paclitaxel group ($p = 0.004$). The most common grad 3 - 4 AE are neutropenia, febrile neutropenia, which accounted for 28.20% of hematologic AE. As for the non-hematologic AE, vomiting and peripheral neuropathic are the most common, which majority of this AE is grad 1 - 2.

Discussion: Chemotherapy regimen combination of epirubicin and taxanes on HER2-positive stage III breast cancer patients is a reasonable substitute to those regimen with anti-HER2 drug due to its high ORR. However, the rate of achieving pCR is dramatically lower. A thoroughly discussions with the patient should be obtained regarding the advantages and disadvantages of this regimen. The serious AE are mostly related to neutropenia, which can be monitored and prevented with G-CSF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, mỗi năm có gần 25.000 bệnh nhân mắc ung thư vú và có khoảng 10.000 trường hợp tử vong (theo GLOBOCAN 2022)^[1]. Ước tính trong thời gian tới, số bệnh nhân mắc ung thư vú tiếp tục có xu hướng gia tăng^[2]. Theo ghi nhận tại Thành phố Hồ Chí Minh, phần lớn bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, chỉ có một số lượng ít đến khám với giải đoán sớm^[3]. Từ đó có thể thấy bệnh lý

này hiện vẫn là một gánh nặng trong y tế và còn là thách thức trong điều trị hiện nay.

Nhờ vào các tiến bộ trong sinh học phân tử, hiện các biện pháp điều trị ung thư vú được cơ bản dựa trên giai đoạn bệnh và các biểu hiện các đặc điểm sinh học của khối bướu^[4]. Nhiều loại thuốc thế hệ mới được ra đời nhắm trực tiếp vào những nhóm thụ thể nhất định để đem lại hiệu quả điều lớn nhất cho bệnh nhân. Tuy vậy, cho đến nay, hóa trị truyền thống vẫn giữ vai trò quan trọng trong điều trị bệnh lý này. Trong đó nhóm Anthracyclin và nhóm Taxanes được xem là nền tảng trong hóa trị ung thư vú.

Những năm trở lại đây, khi ghi nhận những bệnh nhân có đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pCR) sau khi hóa trị tân bổ trợ được hưởng lợi ích lớn về mặt sống còn toàn bộ cũng như thời gian không bệnh^[5]. Riêng đối với nhóm bệnh nhân có biểu hiện quá mức HER-2, các thuốc kháng HER-2 đã cho thấy lợi ích vượt trội về mặt đáp ứng điều trị^[6], tuy nhiên không phải bệnh nhân nào cũng có thể tiếp cận với nhóm thuốc sinh học thế hệ mới này^[7]. Phác đồ phối hợp bộ đôi Anthracycline (cụ thể là Epirubicin) và Taxane (gọi tắt là phác đồ hóa trị ET) được sử dụng phổ biến trong bối cảnh hóa trị tân bổ trợ không kết hợp với thuốc kháng HER-2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị tân bổ trợ với phác đồ ET trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III có HER2 dương tính.

2. Xác định tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pCR) sau hóa trị tân bổ trợ với phác đồ ET trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III có HER2 dương tính.

3. Đánh giá độc tính, tỷ lệ giảm liều khi hóa trị với phác đồ ET.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

47 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III có HER2 dương tính được điều trị với phác đồ ET trong vai trò hóa trị tân bổ trợ trong khoảng thời gian từ 01/2023 đến 12/2023.

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân nữ, từ 18 tuổi trở lên.
- Được chẩn đoán ung thư vú nguyên phát với giải phẫu bệnh là carcinom vú xâm nhiễm và thể sinh học có biểu hiện quá mức HER2 (HER2 dương tính).
- Được điều trị bước đầu tiên bằng phương án hóa trị tân bổ trợ với phác đồ ET, sau đó được tiến hành phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.
- Các tổn thương đo được trên hình ảnh học và có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (phụ lục 1).
- Không có bệnh lý đi kèm nặng như: Cao huyết áp không kiểm soát được, cơn đau thắt ngực không ổn định, rối loạn nhịp tim cần sử dụng thuốc, đái tháo đường có đường huyết không kiểm soát được, tiền sử nhồi máu cơ tim suy tim sung huyết, bệnh cơ tim.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân nam.
- Bệnh nhân đồng mắc ung thư thứ hai.
- Bệnh nhân từ chối điều trị.
- Bệnh nhân được điều trị với các thuốc kháng HER2.

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

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Tiến hành ghi nhận từ hồ sơ bệnh án các thông tin lâm sàng liên quan đến đặc

điểm tình trạng bệnh nhân, giai đoạn bệnh lý, loại hóa chất được sử dụng và liều dùng.

- Ghi nhận đánh giá lâm sàng sau khi hóa trị tân hỗ trợ.

- Ghi nhận đánh giá mô bệnh học khi bệnh nhân được phẫu thuật sau hóa trị tân bổ trợ.

- Ghi nhận các độc tính từ hồ sơ bệnh án.

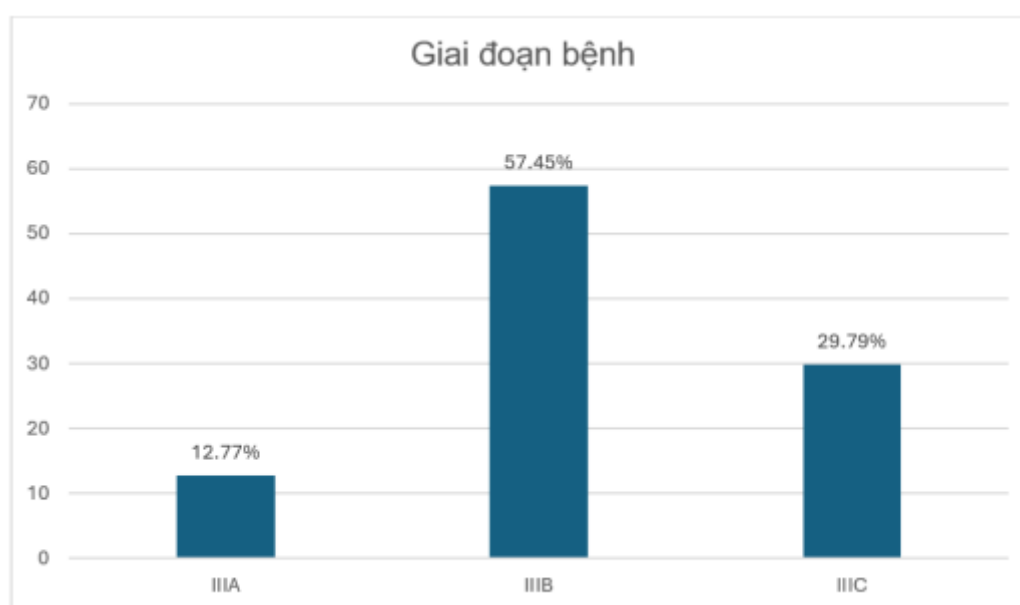
2.5. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm STATA 17.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 47 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn vào nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được:

- Độ tuổi trung bình là 51.46 ± 7.21 .

- Tỷ lệ mắc ung thư vú trái là 55.32%, không có trường hợp nào trong nghiên cứu mắc đồng thời ung thư ở 2 vú. Có 78.72% trường hợp có đa khối tổn thương trên cùng 1 bên vú. Đa số (97.87%) số bệnh nhân có chỉ số hoạt động KPS từ 80% trở lên.



Hình 1. Phân bố giai đoạn bệnh

Bảng 1. Một số đặc điểm về dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Số ca (tỷ lệ)
Giải phẫu bệnh	
Carcinôm tiểu thùy	1 (2.13)
Không đặc hiệu	46 (97.87)
Grad mô học	
2	57 (78.72)
3	10 (21.28)
Mức độ biểu hiện ER	
Âm tính	21 (44.68)
1+	5 (10.64)
2+	4 (8.51)
3+	17 (36.17)

Mức độ biểu hiện PR	
Âm tính	21 (61.70)
1+	1 (2.13)
2+	10 (21.28)
3+	7 (14.89)
Mức độ biểu hiện HER-2	
2+ kèm FISH (+)	5 (10.64)
3+	42 (89.36)
Ki67	
< 20%	2 (4.26)
≥ 20%	45 (95.74)

- Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 63.83% (30/47) số bệnh nhân được lựa chọn điều trị với Paclitaxel. Ghi nhận được chỉ có 12.76% (6 trường hợp) có ghi nhận giảm liều thuốc hóa trị ngay trong chu kỳ đầu tiên.

- Chúng tôi ghi nhận được rằng tỷ lệ đáp ứng lâm sàng (ORR) đạt 87.23%, trong đó tỷ lệ đạt được pCR là 10.63%.

IV. ĐỘC TÍNH

Bảng 2. Độc tính hệ huyết học được ghi nhận

Loại độc tính	Số trường hợp có độc tính được ghi nhận (%)				Tổng
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Giảm bạch cầu	26 (60.47)	7 (16.28)	8 (18.60)	2 (4.65)	43
Giảm bạch cầu hạt	7 (38.89)	3 (16.67)	2 (11.11)	6 (33.33)	18
Giảm huyết sắc tố	31 (79.49)	7 (17.95)	1 (2.56)	0	39
Giảm tiểu cầu	3 (100)	0	0	0	3
Sốt giảm bạch cầu hạt			14 (100)	0	15

Bảng 3. Độc tính ngoài hệ huyết học được ghi nhận

Loại độc tính	Số trường hợp có độc tính được ghi nhận (%)				Tổng
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Tăng men gan	31 (86.11)	4 (11.11)	0	1 (2.78)	36
Giảm chức năng thận	2 (100)	0	0	0	3
Nôn ói	17 (41.46)	24 (58.54)	0	0	41
Tiêu chảy	6 (85.71)	1 (14.29)	0	0	7
Viêm niêm mạc miệng	31 (83.78)	6 (16.22)	0	0	37
Mệt mỏi	12 (63.16)	7 (36.84)	0	0	19
Viêm da	9 (75.00)	3 (25.00)	0	0	12
Rối loạn thần kinh ngoại vi	16 (57.14)	11 (39.29)	1 (3.57)	0	28

V. BÀN LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi là 87.23%. Trong đó phần lớn là đáp ứng một phần, tỷ lệ đáp ứng toàn phần khá khiêm tốn, và tỷ lệ đạt được đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn (pCR) chỉ 10.63%.

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và đạt được pCR ở một số nghiên cứu tương tự

Nghiên cứu	ORR	Tỷ lệ đạt pCR
Tác giả AKIRA HIRANO	90.5%	9.5%
Tác giả Hye Sung Won	62.5%	5.0%
Nghiên cứu của chúng tôi	87.23%	10.63%

Khi so sánh với các nghiên cứu cùng sử dụng phác đồ ET, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với của tác giả Hirano, trong nghiên cứu đó, tác giả chủ yếu quan sát trên nhóm bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II - III và khoảng 1/3 số bệnh nhân có biểu hiện HER2 dương tính^[8]. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Won thì thấp hơn, dù thiết kế nghiên cứu tương tự như tác giả Hirano^[9]. Với tỷ lệ đáp ứng cao lên đến

khoảng 90%, phác đồ hóa trị này có thể là phương án đáng cân nhắc đối với những bệnh nhân giai đoạn tiền xa tại vùng (bảng 4).

Nếu so sánh với các nghiên cứu sử dụng hóa trị tân bổ trợ có kèm theo thuốc kháng HER2, chúng ta có thể thấy nghiên cứu của chúng tôi tuy có ORR cao nhưng lại số trường hợp đạt được pCR lại rất khiêm tốn khi điều trị với các thuốc kháng HER2 (bảng 5).

Bảng 5. Kết quả một số nghiên cứu về hóa trị tân bổ trợ có kết hợp thuốc kháng HER2

Nghiên cứu	Thiết kế	Tỷ lệ đạt pCR	ORR
NOAH	Hóa trị + Tras vs. Hóa trị	38% vs 19%	87% vs 74%
NeoSphere	T-Tras	29%	
	T-Tras-Pert	45.8%	
	Tras-Pert	24%	
	T-Pert	16.8%	
NSABP B-41	AC → Pac-Tras	52.5%	
	AC → Lapa-Pac	53.2%	
	AC → Tras – Lapa – Pac	62%	
Trần Thanh Vy	TC – Tras	52.9%	82.3%
Nghiên cứu này	ET	10.63%	87.23%

Ghi chú: T: Taxanes; Tras: Trastuzumab; Pert: Pertuzumab; Lapa: Lapatinib; Pac: Paclitaxel; AC: Anthracyclin + Cyclophosphamide; →: tiếp theo bởi

Trong khi các quốc gia ở châu Âu và Mỹ khuyến cáo nhiều hơn đối với điều trị tuần tự, việc phối hợp cùng lúc giữa 2 nhóm thuốc này nhìn chung phổ biến hơn ở các nước

Châu Á (Nhật, Hàn), có thể do lợi ích từ việc đáp ứng lâm sàng nhanh đối với nhóm bệnh nhân ung thư vú nói chung, nhưng những lợi ích về lâu dài thì còn cần nghiên cứu thêm. Tác giả Won đã cho thấy sau khi điều trị tân bổ trợ cho các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II - III thì những điều yếu ảnh hưởng đến tái phát bao gồm giai đoạn bệnh ban đầu, tình trạng di căn hạch, độ mô học, tình trạng xâm lấn lympho mạch máu, yếu tố xâm lấn đa của bướu ban đầu, khả năng giảm giai đoạn bệnh sau hóa trị và sự thay đổi của chỉ số Ki67 trước và sau khi hóa trị^[9].

Các độc tính nặng (độ 3 - 4) chiếm 28.20% tổng số tác dụng phụ về huyết học được ghi nhận, trong đó chiếm nhiều nhất là các độc tính về giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt và sốt giảm bạch cầu. Về độc tính độ 3 thì thường thấy các độc tính về giảm bạch cầu tổng và sốt giảm bạch cầu, độc tính độ 4 ghi nhận nhiều nhất là độc tính giảm bạch cầu hạt. Độc tính ngoài hệ huyết học chủ yếu thuộc độ 1 - 2 với tăng men gan, nôn ói, viêm niêm mạc miệng và rối loạn thần kinh ngoại vi là những tác dụng phụ thường gặp nhất.

VI. KẾT LUẬN

Hóa trị tân bổ trợ với phác đồ ET đối với bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III có HER2 dương tính là một phương pháp thay thế có thể cân nhắc sử dụng bởi tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cao. Tuy nhiên khi so sánh với những thuốc thuộc nhóm kháng HER2 thì tỷ lệ đạt được pCR còn rất khiêm tốn. Việc lựa chọn điều trị bằng phác đồ ET trong trường hợp

này cần được cân nhắc và bàn bạc kỹ lưỡng với bệnh nhân. Độc tính nặng ghi nhận trong quá trình điều trị chủ yếu liên quan đến giảm bạch cầu, các biến chứng này có thể được dự phòng bằng G-CSF và cũng cần theo dõi sát trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Agency for Research on Cancer.** GLOBOCAN 2022: Observation in Vietnam. World Health Organization Accessed May 22, 2024. <https://gco.iarc.who.int/today/>.
2. **Nguyễn Minh Sang, Stephen Deppen, Nguyễn Hương Giang, Phạm Xuân Dũng, Bùi Đức Tùng, Trần Văn Thuận.** Projecting Cancer Incidence for 2025 in the 2 Largest Populated Cities in Vietnam. *Cancer Control*. 2019; 26 (1): 107327481986527. doi:10.1177/1073274819865274.
3. **Pham DX, Ho TQH, Bui TD, Ho-Pham LT, Nguyen TV.** Trends in breast cancer incidence in Ho Chi Minh City 1996-2015: A registry-based study. *PloS One*. 2021;16(2): e0246800. doi:10.1371/ journal.pone.0246800.
4. **Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M.** Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin*. 2018;13(3): 339-354. doi:10.1016/j.cpet.2018.02.006.
5. **Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al.** Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595

6. **Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al.** Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676-3685. doi: 10.1200/JCO.2005.07.032.
7. **Li J, Wang S, Wang Y, et al.** Disparities of Trastuzumab Use in Resource-Limited or Resource-Abundant Regions and Its Survival Benefit on HER2 Positive Breast Cancer: A Real-World Study from China. *The Oncologist.* 2017;22(11): 1333-1338. doi:10.1634/theoncologist.2017-0088.
8. **Hirano A, Shimizu T, Imamura H, et al.** The Combination of Epirubicin plus Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Locally - advanced Breast Cancer. *ANTICANCER Res.* Published online 2006.
9. **Won HS, Kim YS, Kim JS, et al.** Clinical outcome and predictive factors for docetaxel and epirubicin neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1489-1496. doi:10.3904/kjim.2019.031.
10. **Trần Thanh Vy.** Đánh giá đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ docetaxel, carboplatin và trastuzumab ở bệnh nhân ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính giai đoạn II, III. Luận văn tốt nghiệp. Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch; 2023.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT KẾT HỢP THUỐC ỨC CHẾ CDK4/6 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DE NOVO THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Lan¹, Lê Thanh Đức¹, Lê Thị Yến¹

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 de novo (ung thư vú giai đoạn IV) 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 48 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến vú de novo thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 tới tháng 02/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình ở thời điểm chẩn đoán là 56,0 tuổi. Các vị trí di căn thường gặp trong nghiên cứu lần lượt là xương, hạch, phổi và gan chiếm tỷ suất 70,8%, 41,7%, 35,4% và 25%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 77,1%. Trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2,1%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 75% và 10,4% bệnh nhân đạt bệnh giữ nguyên, như vậy lợi ích lâm sàng đạt được là 87,5%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 26 tháng.

Kết luận: Điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên nhóm bệnh nhân ung thư vú de novo thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính cho tỷ lệ kiểm soát bệnh, 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 de novo, Ung thư vú tái phát di căn, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, CDK4/6.

SUMMARY

INITIAL RESULTS OF ENDOCRINE THERAPY COMBINED WITH CDK4/6 INHIBITORS ON METASTASIS DE NOVO HORMONE RECEPTOR POSITIVE, HER2-NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL

Objectives: To evaluate the effectiveness of endocrine combined with CDK4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative de novo breast cancer (stage IV).

Patients and methods: A retrospective and prospective descriptive study on 48 patients diagnosed with hormone receptor-positive, HER2-negative de novo breast cancer at K Hospital from January 2020 to February 2024.

Result: The mean age was 56,0 years. The most common metastatic sites were bone, lympho node, lung and liver, respectively, accounting for 70,8%, 41,7%, 35,4% and 25%. The overall response rate of the regimen was 77,1%. The complete response rate was 2,1%, the partial response rate was 75% and 10,4% of the patients were stable. The clinical benefit rate was 87,5%. The median progression-free survival was 26 months.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Lan

Email: drlanbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Conclusion: Endocrine combined with CDK4/6 inhibitors is effective in achieving high response rates and progression-free survival for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative de novo breast cancer. This regimens should be more widely used in clinical practice.

Keywords: De novo - metastatic breast cancer, hormone receptor-positive, HER2-negative, CDK4/6.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, 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, ung thư vú mới chẩn đoán có khoảng 5% ung thư vú de novo (UTV giai đoạn IV), thời gian sống trung bình từ 18 đến 36 tháng tùy phân nhóm sinh học phân tử, phương pháp điều trị ung thư vú de novo và ung thư vú tái phát di căn là giống nhau, kết quả điều trị và tiên lượng giữa hai nhóm này còn chưa rõ ràng. Tiên lượng ung thư vú de novo ngày càng được cải thiện với các lựa chọn điều trị toàn thân có kết hợp thuốc nhắm đích. Đối với một số nhóm sinh học phân tử như phân nhóm thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, mô hình điều trị bệnh ung thư vú de novo đã thay đổi và có thể coi là phương pháp điều trị duy trì để ung thư vú de novo trở thành một bệnh mạn tính. Điều trị ung thư vú di căn lựa chọn phương pháp điều trị toàn thân là hóa trị hay nội tiết phụ thuộc vào tình trạng di căn tạng, triệu chứng lâm sàng cần kiểm soát, khoảng thời gian không bệnh. Nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, phương pháp lựa chọn ưu tiên là điều trị nội tiết, nếu triệu chứng lâm sàng rầm rộ cần kiểm soát triệu chứng hoặc có khủng hoảng tạng thì

điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 hoặc hóa trị được ưu tiên. Khi sử dụng phương pháp điều trị nội tiết, bổ sung thêm thuốc nhắm đích như đích CDK, mTOR, PIK3CA cũng được chứng minh làm tăng hiệu quả điều trị. Nhóm bệnh nhân có HER2 dương tính phương pháp lựa chọn theo hướng kháng HER2. Nhóm bệnh nhân bộ ba âm tính điều trị PD-1 thêm vào cùng hóa trị taxan. Ức chế PARP được lựa chọn cho nhóm bệnh nhân có đột biến BRCA1/2 tiến triển khi hóa trị. Con đường CDK đã được phát hiện hoạt động quá mức trong một số bệnh ung thư trong đó có ung thư vú. Sự ức chế CDK dẫn đến kích hoạt chất ức chế khối u Rb, gây ngừng chu kỳ tế bào, Các thuốc ức chế CDK 4/6 hiện được FDA chấp thuận trong điều trị UTV di căn là palbociclib, ribociclib, abemaciclib. Hiện tại Việt Nam có hai thuốc là palbociclib và ribociclib. Bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính điều trị nội tiết có hoặc không kết hợp với ức chế CDK4/6 rất có lợi cho nhóm bệnh nhân này, ít tác dụng không mong muốn hơn so với hóa trị. Vì vậy điều trị nội tiết là lựa chọn ban đầu cho hầu hết bệnh nhân nhóm này trừ khi bệnh tiến triển nhanh, triệu chứng rầm rộ, có rối loạn chức năng tạng do di căn. Điều trị tại chỗ bằng phẫu thuật hoặc xạ trị đối với ung thư vú de novo được chỉ định cho điều trị giảm nhẹ triệu chứng.

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. 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 đặc biệt nhóm ung thư vú de novo. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả của điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên nhóm bệnh nhân ung thư vú de novo tại Bệnh viện K với hai mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư vú de novo 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

48 bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến vú thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính giai đoạn IV (Ung thư vú de novo), được điều trị bằng phác đồ nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 đến tháng 02/2024.

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 giai đoạn IV bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc tế bào học hoặc mô bệnh học theo phân loại giai đoạn của AJCC UICC phiên bản 8.

- 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 hóa trị, 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:

- Ung thư nguyên phát tại cơ quan khác.
- BN điều trị với ribociclib có khoảng QT > 450msec.

- 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 02/2024.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu:

- Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị: 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 nonsteroid: Letrozole 2,5mg/ngày, uống hàng ngày hoặc Anastrozole 1mg/ngày, uống hàng ngày.
 - + AI steroid: Exemestan 25mg/ngày, uống hàng ngày.
 - + Fulvestrant 500mg 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: Ribociclib 600mg/ngày, hoặc Palbociclib 125mg/ngày, uống hàng ngày trong 3 tuần và nghỉ 1 tuần, chu kỳ 28 ngày.
 - Kết quả điều trị:
 - Sau mỗi 3 chu kỳ điều trị hoặc lâm sàng có chỉ định (nghỉ 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.

2.2.4. Xử lý số liệu:

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 27.0.

- 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.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu:

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

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

Bảng 1. Một số đặc điểm của đợt nhập viện của

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
< 41	6	12,5
41 - 50	12	25,0
51 - 60	17	35,4
61 - 70	11	22,9
>70	2	4,2
Trung bình (tuổi)	56,0	
ECOG	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
0 - 1	43	89,6
2	5	10,4
Mô bệnh học		
UTBM xâm nhập, tít không đặc biệt (NST)	39	81,3
UTBM tiểu thùy xâm nhập	4	8,3
UTBM thể nhầy	4	8,3
UTBM vi nhú	1	2,1

Độ mô học		
Độ 1	4	8,3
Độ 2	33	68,8
Độ 3	11	22,9
Tình trạng Ki-67		
Ki-67 < 20%	12	25
Ki-67 ≥ 20%	36	75
Vị trí di căn		
Phổi	17	35,4
Gan	12	25
Não	1	2,1
Xương	34	70,8
Hạch	20	41,7
Di căn tạng		
Không di căn tạng	30	62,5
Có di căn tạng	18	37,5
Thuốc ức chế CDK4/6		
Ribociclib	34	70,8
Palbociclib	14	29,2
Thuốc ức chế nội tiết		
AI	46	95,8
Fulvestrant	2	4,2

48 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 56,0 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 31 tuổi, cao nhất là 78 tuổi. Nhóm tuổi từ 51 - 60 tuổi có tỷ lệ cao nhất chiếm 35,4%. Phần lớn các bệnh nhân thuộc thể ung thư biểu mô xâm nhập tấp không đặc biệt (NST), chiếm 81,3%. Các vị trí di căn thường gặp trong nghiên cứu lần lượt là xương, hạch, phổi và gan chiếm tỷ suất 70,8%, 41,7%, 35,4% và 25%. Tỷ lệ

bệnh nhân sử dụng thuốc ribociclib và palbociclib lần lượt là 70,8% và 29,2%. Trong đó 48 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp với thuốc AI chiếm 95,8%. 2 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp với thuốc fulvestrant chiếm 4,2% (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

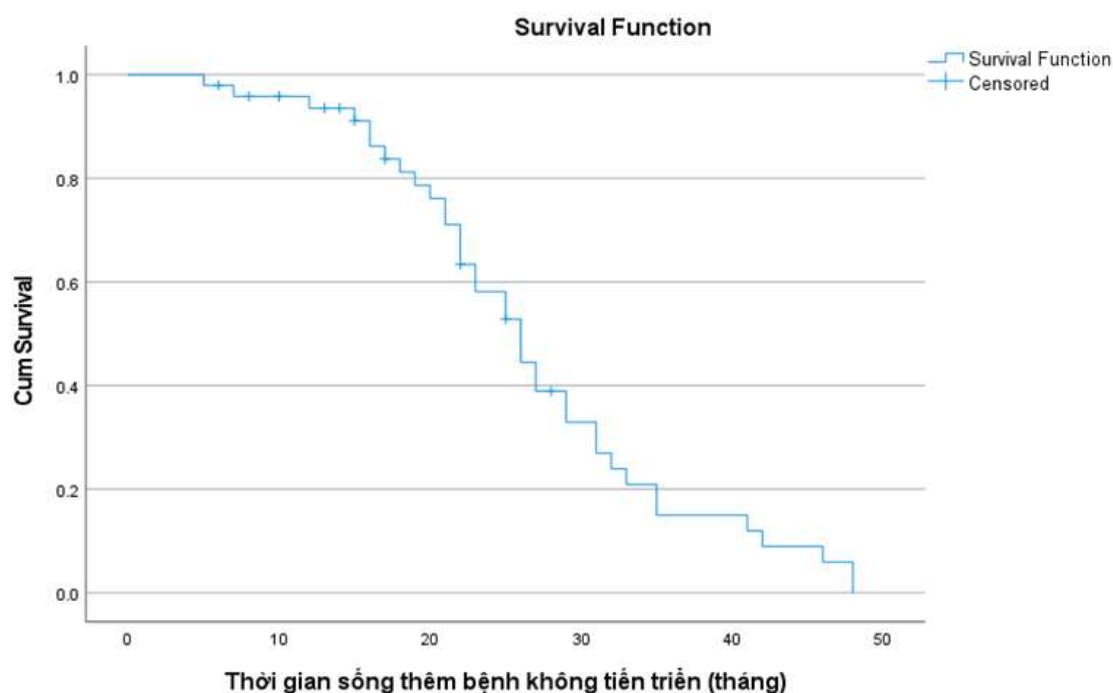
Bảng 2: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng với các yếu tố liên quan					
	Bệnh đáp ứng		Bệnh không đáp ứng		p
	n1	%	n2	%	
Độ mô học					
Độ 1	3	75	1	25	0,423
Độ 2	29	87,9	4	12,1	
Độ 3	5	45,5	6	54,5	

Mô bệnh học					
UTBM xâm nhập NST	31	79,5	8	20,5	0,354
Loại khác	6	66,7	3	33,3	
Thuốc ức chế CDK4/6					
Ribociclib	29	85,3	5	14,7	0,680
Palbociclib	8	57,1	6	42,9	
Thuốc ức chế nội tiết					
AI	36	78,3	10	21,7	0,105
Fulvestrant	1	50	1	50	
Di căn tạng					
Có di căn tạng	15	83,3	3	16,7	0,318
Không di căn tạng	22	73,3	8	26,7	

Trong số 48 bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 77,1%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2,1%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 75% và có 10,4% bệnh nhân đạt bệnh giữ nguyên, như vậy lợi ích lâm sàng đạt được là 87,5%. 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 bệnh học, thể mô bệnh học, 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 tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 26 tháng. Tại thời điểm 12 tháng 87,5% chưa có bệnh tiến triển, tại thời điểm 24 tháng 54,1% chưa có bệnh tiến triển.

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 70,8%, 35,4% và 25%. 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, trong khi nhóm thụ thể nội tiết âm tính, HER2 dương tính có tỷ lệ di căn phổi, gan, não cao hơn. Năm 2010, Konecny 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%), tuy nhiên lại là vị trí di căn ít phổ biến hơn trong phân nhóm bộ ba âm tính (39%)^[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 77,1%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2,1%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 75% và có 10,4% bệnh nhân đạt bệnh giữ nguyên, như vậy lợi ích lâm sàng đạt được là 87,5%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 26 tháng. Ung thư vú di căn là không thể chữa khỏi. Mục tiêu điều trị là cải thiện thời gian sống thêm với các phương pháp điều trị toàn thân hiệu quả hơn. Điều trị ung thư vú di căn với các cách tiếp cận là khác nhau giữa các nhóm

sinh học phân tử. Nhóm thụ thể nội tiết dương tính thì điều trị nội tiết kết hợp với thuốc nhắm đích là ưu tiên lựa chọn, nhóm có khuếch đại gen HER2 thì hóa trị kết hợp với các thuốc kháng HER được lựa chọn. Nhóm bộ ba âm tính lựa chọn hóa trị, hoặc thuốc ức chế PARP nếu có đột biến BRCA1/2 hoặc điều trị miễn dịch nếu PD-L1 dương tính. Các thử nghiệm lâm sàng là chứng cứ lâm sàng về hiệu quả của phương pháp điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6. 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^[3]. 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 26,4 tháng và 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]. Đặc biệt ung thư vú de novo phân nhóm thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính là nhóm bệnh nhân nhạy nội tiết được chứng minh hiệu quả qua thử nghiệm lâm sàng pha II RIGHTCHOICE trên 222 bệnh nhân với đặc điểm một nửa số bệnh nhân có khủng hoảng tạng, và phần lớn bệnh nhân là ung thư vú de novo được điều trị nội tiết kết hợp ribociclib cải thiện sống thêm không tiến triển so với hóa trị phối hợp (24,0 so với 12,3 tháng) với tỷ lệ đáp ứng tương tự (65% so với 60%), thời gian đáp ứng khối u (4,9 tháng so với 3,2 tháng)^[12]. Trong lịch sử điều trị ung thư vú, lựa chọn điều trị ung thư vú de novo là hóa trị nhưng từ năm 2015 với sự chấp thuận cho phương pháp điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 cho phân nhóm ung thư vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính có thêm diện mạo mới với lợi thế cộng gộp ưu điểm của hóa trị và ưu điểm của điều trị nội tiết. Ưu điểm của điều trị nội tiết là ít tác dụng không mong muốn với thời gian kiểm soát bệnh dài và ưu điểm của hóa trị là kiểm soát bệnh nhanh, thời gian đến khi

đáp ứng khối u ngắn. Tiên lượng sống thêm toàn bộ của nhóm ung thư vú de novo khoảng 40 tháng, Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt đến 26 tháng. Điều đó có thể thấy hiệu quả của điều trị kết hợp nội tiết với thuốc ức chế CDK4/6 nhóm bệnh nhân ung thư vú de novo đã được cải thiện đáng kể.

Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 77,1%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2,1%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 75% và có 10,4% bệnh nhân đạt bệnh giữ nguyên, như vậy lợi ích lâm sàng đạt được là 87,5%. 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 bệnh học, 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 83,3% và 73,3% khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong một tổng quan hệ thống thực hiện trên 16 thử nghiệm (trong đó có các thử nghiệm pha III) với hơn 13.000 bệnh nhân ung thư vú di căn cho kết quả, không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị với hóa 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, nhưng với các bằng chứng hiện tại, có thể thấy với phương pháp điều trị nhóm bệnh nhân có di căn tạng có tiên lượng khả quan hơn và 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. Hướng dẫn điều trị hiện nay điều trị bước 1 ung thư vú di căn, thuốc nội tiết được phối hợp là AI, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân nhận được

fulvestrant ngay từ đầu vì nguyện vọng của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên nhóm bệnh nhân ung thư vú de novo 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 ở bước 1 rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A.** (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
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. **Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al.** Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor- positive, HER2- negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:425.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **Begum N, Mehmood T.** Literature review of visceral and non-visceral metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28:x32.
12. **Lu, Yen-Shen et al.** “Final results of RIGHT choice: Ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor - positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer”. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2400144. 21 May. 2024, doi:10.1200/JCO.24.00144.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ VÚ TIẾN XA/ DI CĂN THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH VỚI LIỆU PHÁP NỘI TIẾT KẾT HỢP ỨC CHẾ CDK4/6 TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Nguyễn Thanh Ngọc¹, Nguyễn Việt Long¹,
Nguyễn Thị Phương Thảo¹, Trương Hữu Hoàng²,
Phạm Đình Phúc³, Nguyễn Thị Hà⁴,
Lê Xuân Hà⁵, Bùi Quang Lộc⁶

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư vú tiến xa/di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính với liệu pháp nội tiết kết hợp ức chế CDK4/6 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu gồm 31 bệnh nhân ung thư vú tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính được điều trị với liệu pháp nội tiết (AI hoặc Fulvestrant) kết hợp ức chế CDK4/6 (Ribociclib hoặc Palbociclib) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2022 đến tháng 6/2024.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là $55,61 \pm 13,20$ (30 - 78 tuổi). Có 32,3% bệnh nhân di căn tại thời điểm chẩn đoán ban đầu (denovo), 67,7% bệnh nhân tái phát di căn, phần lớn tái phát di căn sau 2 năm điều trị triệt căn. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển lần lượt là 3,2%; 41,9%; 48,4% và 6,5%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 20,1 tháng.

Kết luận: Liệu pháp nội tiết kết hợp ức chế CDK4/6 là phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng cao, giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và là một lựa chọn hiệu quả trong điều trị bước 1 ung thư vú tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính.

Từ khóa: Ung thư vú, di căn, liệu pháp nội tiết, ức chế CDK4/6.

SUMMARY

RESULTS OF FIRST-LINE TREATMENT OF HORMONE RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE ADVANCED/METASTATIC BREAST CANCER BY ENDOCRINE THERAPY COMBINED WITH CDK4/6 INHIBITION AT MILITARY CENTRAL HOSPITAL 108

Background/Objectives: Initial evaluation of treatment results for hormone receptor positive, Her2 negative advanced/metastatic

¹Khoa Hóa trị – Viện Ung thư – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Khoa Chống đau và chăm sóc giảm nhẹ – Viện Ung thư – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

³Khoa Ung thư tổng hợp – Viện Ung thư – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁴Khoa Xạ trị – Xạ phẫu – Viện Ung thư – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁵Khoa Nội A – Bệnh viện Hữu Nghị Hà Nội

⁶Đơn nguyên Ung Bướu – Khoa Nội tổng hợp – Bệnh viện Việt Pháp Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Ngọc
Email: ngocnguyen151086@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

breast cancer by endocrine therapy combined with CDK4/6 inhibition at Military Central Hospital 108.

Methods: The study included 31 patients with hormone receptor-positive, Her2-negative advanced/metastatic breast cancer treated with endocrine therapy (AI or Fulvestrant) combined with CDK4/6 inhibitors (Ribociclib or Palbociclib) at Military Central Hospital 108 from January 2022 to June 2024.

Results: The average age was 55.61 ± 13.20 (30 – 78 years old). 32.3% of patients had metastases at the time of initial diagnosis (denovo), 67.7% of patients had recurrence metastatic diseases, most of which recurred within 2 years. The rates of complete response, partial response, stable disease and disease progression were 3.2%; 41.9%; 48.4% and 6.5%, respectively. The median progression-free survival (PFS) was 20.1 months.

Conclusion: Combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors is a regimen with high response rates, improves progression-free survival, and is an effective option in the first-line treatment of hormone receptor-positive, Her2-negative advanced/metastatic breast cancer.

Keywords: Breast cancer, metastasis, endocrine therapy, CDK4/6 inhibitors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ghi nhận của Tổ chức Y tế Thế giới, ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nữ giới^[1]. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong sàng lọc chẩn đoán và điều trị, ước tính vẫn có khoảng 6 - 10% các trường hợp UTV đã di căn ngay từ thời điểm chẩn đoán ban đầu 20 - 30% bệnh nhân UTV giai đoạn tại chỗ, tại vùng sẽ tái phát di căn trong vòng 5 năm^[2]. Khoảng 70% các trường hợp UTV thuộc phân nhóm thụ thể nội tiết

dương tính, Her2 âm tính và đây cũng là phân nhóm có tiên lượng tốt hơn, với tỷ lệ sống sót cao hơn ngay cả trong bối cảnh tái phát di căn^[3]. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh lợi ích đáng kể của liệu pháp nội tiết kết hợp ức chế CDK4/6 so với nội tiết đơn trị trong điều trị bước 1 UTV tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính, giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống thêm cho các bệnh nhân^[4].

Trong thực hành lâm sàng, hiệu quả của điều trị điều trị UTV tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính với liệu pháp nội tiết kết hợp ức chế CDK4/6 đã được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu quốc tế, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về vấn đề này. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân UTV tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính tại Bệnh viện Trung ương Quân đội (TWQĐ 108) với liệu pháp nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTV tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính được điều trị với liệu pháp nội tiết (AI hoặc Fulvestrant) kết hợp ức chế CDK4/6 (Ribociclib hoặc Palbociclib) tại Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 01/2022 đến tháng 6/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nữ > 18 tuổi đã được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập bằng xét nghiệm mô bệnh học, có thụ thể nội tiết ER và/ hoặc PR dương tính, Her2 âm tính được xác định bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

- Chẩn đoán di căn ngay từ đầu (giai đoạn IV) hoặc tái phát di căn bằng chẩn đoán hình ảnh và/hoặc tế bào học hoặc mô bệnh học và không có chỉ định can thiệp tại chỗ tại vùng cho tổn thương tái phát di căn.

- Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 .

- Chức năng tim, phổi, gan, thận, huyết học trước điều trị trong giới hạn bình thường.

- Không mắc các bệnh có nguy cơ tử vong gần và các bệnh mạn tính nghiêm trọng khác.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có bệnh ung thư khác kèm theo.

- Bệnh tiến triển nhanh, di căn tạng ồ ạt, đe dọa tính mạng.

- Bệnh nhân đã điều trị bước 1 cho giai đoạn tiến xa/ di căn.

- Bệnh nhân đang mang thai/ cho con bú.

- Mất thông tin theo dõi sau điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu: Thuận tiện.

2.3. Các bước tiến hành

- Thu thập thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Ghi nhận đặc điểm bệnh nhân trước điều trị.

- Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được điều trị ribociclib 600mg/ngày hoặc palbociclip 125mg/ngày, uống trong 3 tuần liên tục, nghỉ 1 tuần kết hợp thuốc nội tiết kháng men aromatase (anastrozole 1mg, hoặc letrozole 2,5mg hoặc exemestane 25mg) uống hàng ngày hoặc Fusvestran 500mg tiêm bắp vào ngày 1 và 15 của chu kỳ 1; sau đó vào ngày 1 của chu kỳ 28 ngày tiếp theo; bệnh nhân chưa mãn kinh được điều trị kết hợp goserelin 3,6mg mỗi 28 ngày.

- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và trong quá trình điều trị.

- Đánh giá kết quả điều trị.

- Xử lý số liệu.

2.4. Vấn đề y đức

Việc tiến hành nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh nhân và sự phê duyệt của lãnh đạo Bệnh viện TWQĐ 108. Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật cho bệnh nhân và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu không làm thay đổi những giá trị về mặt điều trị theo hướng xấu đi đối với bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm chung

	Số BN (n=31)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình	55,61 $\pm$ 13,20	
< 40 tuổi	5	16,1
40 - 60 tuổi	13	41,9
> 60 tuổi	13	41,9
Tình trạng kinh nguyệt		
Mãn kinh	16	51,6
Chưa mãn kinh	15	48,4
Mô bệnh học		
UTBM ống tuyến vú xâm nhập	22	71,0
UTBM thể tiểu thùy	6	19,4
UTBM tuyến nhầy	3	9,7

Độ mô học		
2	20	64,5
3	11	35,5
Giai đoạn bệnh		
Denovo	10	32,3
Tái phát di căn	21	67,7
Khoảng thời gian tái phát di căn		
≤ 24 tháng	6	28,6
> 24 tháng	15	71,4
Ki-67		
< 20%	8	25,8
≥ 20%	22	74,2
Di căn tạng		
Không di căn tạng	9	29,0
Có di căn tạng	21	71,0
Vị trí tái phát di căn		
Xương	20	64,5
Phổi	17	54,8
Gan	12	38,7
Não	4	12,9
Hạch	9	29,0
Khác	1	3,2
Thuốc ức chế CDK4/6		
Ribociclib	21	67,7
Palbociclib	10	32,3
Thuốc nội tiết		
AI	20	64,5
Fulvestrant	11	35,5

Các đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 1. Độ tuổi trung bình là $55,61 \pm 13,20$ trong đó nhỏ nhất là 30, lớn nhất là 78. Tỷ lệ di căn tại thời điểm chẩn đoán ban đầu (denovo) là 32,3%, phần lớn tái phát di căn sau 2 năm điều trị triệt căn. Thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô ống tuyến vú xâm nhập. Vị trí di căn

thường gặp nhất là xương (64,5%). Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc ribociclib và palbociclib lần lượt là 67,7% và 32,3%. Trong đó 20 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp với thuốc nội tiết AI chiếm 64,5% và 11 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp fulvestran chiếm 35,5%.

Bảng 2. Đáp ứng trên lâm sàng theo RECIST

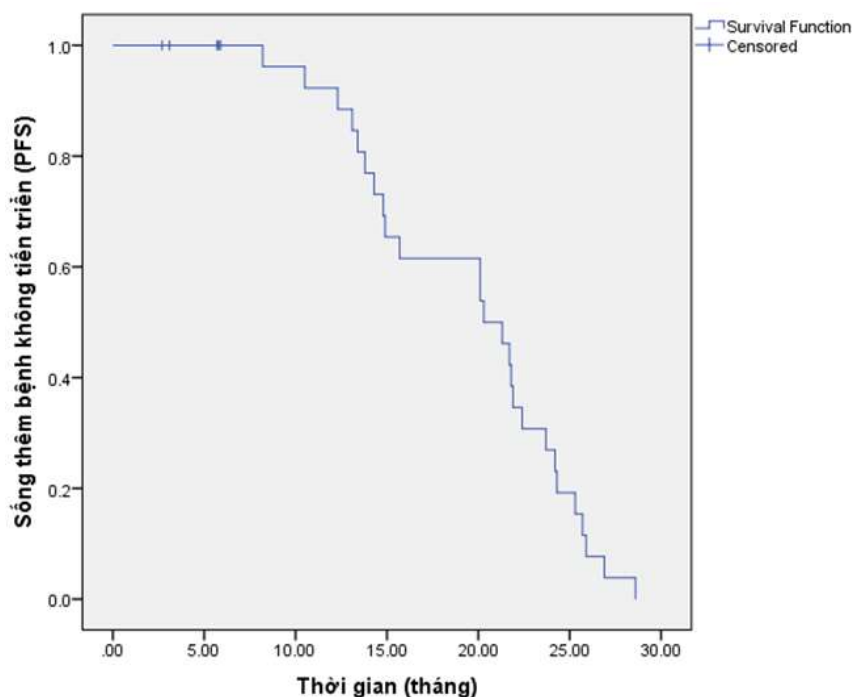
Đáp ứng	Sau 3 chu kỳ n (%)	Sau 6 chu kỳ n (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1 (3,2)	2 (6,9)
Đáp ứng một phần	13 (41,9)	11 (37,9)
Bệnh ổn định	15 (48,4)	13 (44,8)
Bệnh tiến triển	2 (6,5)	3 (10,3)
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ	14 (45,1)	13 (44,8)
Tổng	31	29

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng (ORR) sau 3 chu kỳ (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần) đạt 45,1%, và tỷ lệ này sau 6 chu kỳ là 44,8%. Sau 6 chu kỳ có 5 bệnh nhân bệnh tiến triển. (bảng 2).

Bảng 3. Liên quan giữa đáp ứng với một số yếu tố

	ORR sau 3 ck n	p	ORR sau 6ck n	p
Mô bệnh học				
UTBM ống tuyến vú xâm nhập	10	0,638	9	0,893
UTBM thể tiểu thùy	2		3	
UTBM tuyến nhầy	2		1	
Độ mô học				
2	11	0,138	10	0,244
3	3		3	
Khoảng thời gian tái phát di căn				
≤ 24 tháng	3	0,890	1	0,095
> 24 tháng	7		8	
Ki-67				
< 20%	4	0,750	4	0,730
≥ 20%	10		9	
Di căn tạng				
Không di căn tạng	4	0,636	2	0,057
Có di căn tạng	10		11	
Thuốc ức chế CDK4/6				
Ribociclib	12	0,052	10	0,404
Palbociclib	2		3	
Thuốc nội tiết				
AI	8	0,436	10	0,244
Fulvestrant	6		3	

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, độ mô học, tình trạng Ki-67, khoảng thời gian tái phát di căn, tình trạng di căn tạng, thuốc ức chế CDK4/6 hay thuốc nội tiết được sử dụng (bảng 3).



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Trung vị PFS là 20,1 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 12 tháng là 77,4% và tại thời điểm 24 tháng là 22,6%.

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, liệu pháp nội tiết kết hợp ức chế CDK4/6 đã chứng minh được hiệu quả qua nhiều thử nghiệm lâm sàng và được xem là điều trị chuẩn bước 1 cho nhóm bệnh nhân UTV tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính^[4]. Tuy nhiên thực tế tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân được tiếp cận liệu pháp điều trị trên còn hạn chế do liên quan đến chi phí điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả ghi nhận tại thời điểm 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn là 3,2%, đáp ứng một phần là 41,9%, ORR là 45,1% và lợi ích lâm sàng (CBR) đạt được ở 93,5% bệnh nhân. Tại thời điểm đánh giá đáp ứng sau 6 tháng, tỷ lệ

bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần lần lượt là 6,9% và 37,9%, ORR đạt 44,8% và CBR đạt được trên 89,7% bệnh nhân. Kết quả về tỷ lệ đáp ứng này tương đồng với kết quả thử nghiệm lâm sàng pha III của tác giả Hortobagyi GN (MONALEESA-2) đánh giá hiệu quả điều trị bước một ribociclib kết hợp letrozole so với letrozole đơn trị trên các bệnh nhân UTV hậu mãn kinh giai đoạn tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính^[5]. Trong thử nghiệm MONALEESA-2 (2018), ORR lần lượt là 42,5% so với 28,7% ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng ribociclib kết hợp letrozole so với giả được kết hợp letrozole trên toàn bộ dân số chung của nghiên cứu^[5]. Tại phân tích tạm thời ban đầu (2016), MONALEESA-2 ghi nhận lợi ích lâm sàng là 79,6% trong nhóm ribociclib và 72,8% trong nhóm giả được trong quần thể có ý định điều trị và lần lượt là 80,1% và 71,8% ở những bệnh nhân có bệnh có thể đo lường

được ($p = 0,02$ cho cả hai quần thể)^[5]. Tương tự, trong nghiên cứu CompLEEmment-1 (2021), là một nghiên cứu pha III, đa trung tâm với hơn 3000 bệnh nhân UTV tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính được điều trị với phác đồ ribociclip kết hợp letrozole, ORR và CBR ghi nhận trên dân số chung của nghiên cứu lần lượt là 43,6% và 69,1%^[6].

Khi phân tích một số nghiên cứu trong nước, tác giả Lê Thanh Đức và cộng sự khi nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp thuốc nội tiết trên bệnh nhân UTV tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính đã cho thấy 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, lợi ích lâm sàng đạt 77,0%^[7]. Có thể thấy, mặc dù tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên, tuy nhiên lợi ích lâm sàng có xu hướng cao hơn. Lý giải sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu, đặc điểm bệnh nhân ban đầu cũng như sự khác biệt về thiết kế nghiên cứu của các thử nghiệm.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị với một số yếu tố liên quan như thể mô bệnh học, độ mô học, khoảng thời gian tái phát di căn, tình trạng Ki-67, tình trạng di căn tạng, thuốc ức chế CDK4/6 hay thuốc nội tiết được sử dụng mặc dù tỷ lệ đáp ứng có xu hướng cao hơn trong phân nhóm có di căn tạng ($p = 0,057$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức (2023) trong đánh giá hiệu quả của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp thuốc nội tiết trên bệnh nhân UTV tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính,

Her2 âm tính^[7]. Điều này cho thấy chúng tôi cần có những nghiên cứu với số lượng cỡ mẫu lớn hơn để có thể đánh giá chính xác hơn mối tương quan giữa đáp ứng điều trị và một số yếu tố dự đoán.

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong nghiên cứu của chúng tôi là 20,1 tháng, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 77,4% và 22,6%. Kết quả này thấp hơn của nghiên cứu MONALESSA-2 với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 25,3 tháng^[5]. Tương tự, trong nghiên cứu PALOMA-2, kết quả cho thấy palbociclib kết hợp letrozole giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với trung vị PFS đạt 27,6 tháng^[8]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 17 tháng^[7]. Sự khác biệt này có thể giải thích bởi nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và cộng sự đánh giá hiệu quả của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp thuốc nội tiết trong điều trị bước một hoặc bước sau trên bệnh nhân UTV tái phát di căn trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ áp dụng phác đồ trên trong điều trị bước một nhóm bệnh nhân UTV tiến xa/ di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt lớn nào so với các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mặc dù số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn hạn chế. Để có được những kết quả có ý nghĩa hơn trong việc đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị cũng như tìm ra mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng, chúng tôi cho rằng cần có những nghiên cứu đa trung tâm trên các nhóm bệnh nhân lớn hơn để đánh giá chính xác hơn.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp nội tiết kết hợp ức chế CDK4/6 là phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng cao, giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và là một lựa chọn hiệu quả trong điều trị bước một UTV tiến xa/di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L.** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249.
2. **Howlader NNA, Krapcho M.** SEER Fast Stats, 1975-2014. Stage Distrib. 2018:2005–14.
3. **ESMO ESMO Clinical Practice Guidelines.** [(accessed on 9 February 2023)]. Available online: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/early-breast-cancer>.
4. **Gabe S. Sonke, Annemiek Van Ommen - Nijhof, Noor Wortelboer, et al.** Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 17; abstr LBA1000).
5. **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 receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1541-1547.
6. **De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al.** Full population results from the core phase of CompLEEmment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Oct; 189 (3):689-699.
7. **Lê Thanh Đức, Nguyễn Thị Lan.** 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. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế Số 88/2023*. 5-11.
8. **Richard S. Finn et al.,** Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *JCO* 40, LBA1003-LBA1003 (2022).

PHỔI - LỒNG NGỰC

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT NỘI SOI PHẾ QUẢN SIÊU ÂM – SINH THIẾT PHỔI XUYÊN PHẾ QUẢN TRONG CHẨN ĐOÁN U PHỔI NGOẠI VI

Nguyễn Minh Thế¹, Nguyễn Hải Công¹,
Hoàng Thanh Toàn¹, Trịnh Đức Lợi¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chẩn đoán u phổi có thể dựa vào các chẩn đoán hình ảnh (X-quang, CLVT lồng ngực...) không khó, nhưng chẩn đoán bản chất của u phổi còn gặp nhiều khó khăn và thách thức, đặc biệt đối với u phổi ngoại vi. Kỹ thuật nội soi phế quản siêu âm - sinh thiết phổi xuyên phế quản (EBUS - TBLB) đã được tiến hành và áp dụng rộng rãi trên thế giới, được đưa và các khuyến cáo của hầu hết các hiệp hội về ung thư, tuy nhiên chưa được phổ biến tại Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, nhằm đánh giá hiệu quả, tính an toàn của kỹ thuật EBUS - TBLB trong chẩn đoán u phổi ngoại vi trên 40 bệnh nhân điều trị tại khoa Lao và Bệnh phổi - Bệnh viện Quân Y 175 từ 02/2024 - 7/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình là $60,2 \pm 9,5$ tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Khả năng phát hiện tổn thương của EBUS là 100% với khả năng sinh thiết lấy bệnh phẩm cao, trong đó số lượng mẫu sinh thiết ≥ 3 mẫu chiếm 90%. Hiệu quả chẩn đoán xác định chung của EBUS - TBLB là 75%. Trong đó, có 83,3% bệnh nhân được chẩn đoán ung thư, 16,7% BN được chẩn đoán là lao. Tỷ lệ

tai biến, biến chứng thấp, chỉ gặp biến chứng chảy máu tại chỗ, trong đó mức độ 0 chiếm 25%, mức độ 1 chiếm 5%. Không gặp các biến chứng khác như chảy máu nặng, suy hô hấp, tràn khí màng phổi, hay nhiễm khuẩn.

Kết luận: Nghiên cứu này cho thấy hiệu quả và tính an toàn của kỹ thuật EBUS - TBLB trong chẩn đoán bản chất u phổi ngoại vi.

Từ khóa: Ung thư phổi, u phổi, nội soi phế quản siêu âm, nội soi phế quản siêu âm - sinh thiết phổi xuyên phế quản, EBUS - TBLB.

SUMMARY

APPLICATION OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND - TRANSBRONCHIAL LUNG BIOPSY FOR THE DIAGNOSIS OF PERIPHERAL LUNG TUMOR

Objective: Diagnosis of lung tumors can be based on imaging diagnostics (X-ray, chest CT scan, etc.) without difficulty, but the definitive diagnosis of lung tumors still faces many difficulties and challenges, especially for peripheral lung tumors. EBUS - TBLB has been widely performed and applied in the world, and it has been included in the recommendations of most cancer associations, but it has not been popular in Viet Nam.

Materials and methods: Prospective, descriptive study to evaluate the effectiveness and safety of EBUS - TBLB for the diagnosis of peripheral lung tumors. 40 patients were treated at the Department of Tuberculosis and Lung

¹Bệnh viện Quân Y 175

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Thế

Email: bsnt15the@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Diseases of Military Hospital 175, from 02/2024 - 7/2024.

Results: The average age of the study group was 60.2 ± 9.5 years old, male/female patient ratio was 2/1. The ability to detect lesions by UBUS was 100% with a high ability to take biopsies, in which the number of biopsy samples ≥ 3 accounted for 90%. The overall diagnostic efficiency of the EBUS - TBLB was 75%. 83.3% patients were diagnosed with cancer, 16.7% were tuberculosis. The complications was low, with only local bleeding complications occurring, of which level 0 accounted for 25%, level 1 accounted for 5%. There were no other complications such as severe bleeding, respiratory failure, pneumothorax or infection.

Conclusion: This study initially shows the effectiveness and safety of EBUS - TBLB for the diagnosis of peripheral lung tumors.

Keywords: Lung cancer, lung tumor, endobronchial ultrasound, endobronchial ultrasound - transbronchial lung biopsy, EBUS - TBLB.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Ung thư phổi là một bệnh lý ác tính cao, tiến triển nhanh và di căn sớm. Mặc dù có sự tiến bộ về khoa học kỹ thuật nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị nhưng cho đến hiện nay khả năng chẩn đoán, điều trị bệnh còn nhiều hạn chế. Đặc biệt là chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn sớm còn gặp nhiều khó khăn vì vậy mà bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn^[10].

Có nhiều phương pháp để chẩn đoán u phổi như các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, chụp PET/CT... và các kỹ thuật xâm nhập

chẩn đoán như nội soi phế quản (NSPQ), sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN) dưới hướng dẫn siêu âm, CLVT, nội soi lồng ngực... Trong đó, chỉ các kỹ thuật xâm nhập mới có thể lấy được bệnh phẩm để cung cấp tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán bản chất của khối u. Để chẩn đoán u phổi, NSPQ và STXTN được sử dụng nhiều nhất. Do hạn chế của NSPQ là chỉ quan sát và sinh thiết được những tổn thương quan sát được trong lòng phế quản, nên nội soi phế quản thông thường được áp dụng cho những khối u trung tâm, STXTN giúp tiếp cận những khối u ngoại vi mà nội soi phế quản thông thường không tiếp cận được.

Nội soi phế quản siêu âm (Endobronchial Ultrasound - EBUS) là kỹ thuật nội soi phế quản được kết hợp thêm siêu âm để quan sát, đánh giá các tổn thương cạnh phế quản như khối u cạnh khí quản, hạch rốn phổi, hạch trung thất hoặc các tổn thương phổi ngoại vi - nơi mà nội soi thông thường khó có thể tiếp cận được. Nội soi phế quản siêu âm - sinh thiết phổi xuyên phế quản (EBUS - TBLB), ứng dụng của kỹ thuật này là sinh thiết lấy mẫu bệnh phẩm từ các nốt nhỏ hoặc khối u ngoại vi của phổi dưới hướng dẫn của siêu âm^[5]. Trước đây, đối với những tổn thương ngoại vi, phương pháp sinh thiết tổn thương xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính phù hợp và hiệu quả hơn. Tuy nhiên, phương pháp này cũng có những hạn chế đó là khó tiếp cận được các tổn thương nhỏ, cách xa lồng ngực, lân cận với những cấu trúc nguy hiểm và nguy cơ xảy ra tai biến cao, có nguy cơ di căn thành ngực do kim sinh thiết^[8]. Do đó, kỹ thuật EBUS - TBLB đã được tiến hành và áp dụng rộng rãi trên thế giới, được đưa vào các khuyến cáo của hầu hết các hiệp hội về ung thư, tuy nhiên, chưa được phổ biến tại Việt Nam. Vì

vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của kỹ thuật EBUS - TBLB trong chẩn đoán bản chất của u phổi ngoại vi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 40 bệnh nhân u phổi ngoại vi, khám và điều trị tại khoa Lao và Bệnh phổi - Bệnh viện Quân Y 175 từ 02/2024 - 7/2024, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Chẩn đoán bệnh nhân u phổi:
- + Có hoặc không có triệu chứng lâm sàng.
- + Trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực: Có khối mờ ngoại vi có đường kính $\geq 10\text{mm}$.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có chống chỉ định với nội soi phế quản và hoặc sinh thiết xuyên thành phế quản: Rối loạn huyết động, rối loạn đông máu, suy hô hấp, suy tim nặng, cơn đau thắt ngực gần đây, hoặc cơn đau thắt ngực không ổn định.

- Bệnh nhân có hình ảnh tổn thương trên nội soi phế quản thông thường.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Đây là nghiên cứu tiến cứu, mô tả hàng loạt trường hợp.

2.2.2. Xử lý thống kê

Số liệu được ghi nhận bằng phiếu theo dõi, lưu giữ và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

2.3. Kỹ thuật nội soi phế quản siêu âm

- sinh thiết phổi xuyên phế quản (EBUS - TBLB):

Tất cả bệnh nhân được tiến hành thực hiện nội soi phế quản siêu âm bằng hệ thống máy nội soi Olympus BT 40 gồm 4 bộ phận: Tay cầm, ống soi, bộ phận quang học và đầu dò siêu âm tỏa tia (Radial probe EBUS), tần số 20 MHz, bán kính xuyên sâu 4cm. Thủ thuật được làm tại phòng thủ thuật được khử khuẩn hàng ngày.

Chuẩn bị bệnh nhân: Giải thích thủ thuật, ký cam kết thủ thuật. Đo sinh hiệu: Mạch, huyết áp, nhịp thở và SpO₂. Lập đường truyền tĩnh mạch.

Tiền mê và mê tĩnh mạch nông bằng Midazolam liều khởi đầu 0,04 - 0,06mg/kg:

- Người bệnh được gây tê mũi, họng với lidocain 2%.

- Đưa người bệnh lên bàn soi phế quản.

- Tư thế người bệnh khi nội soi phế quản.

- Dựa vào phim chụp cắt lớp vi tính xác định vị trí tổn thương và vẽ giản đồ phế quản.

- Tiến hành đưa ống soi qua mũi hoặc miệng vào khí quản, gây tê bổ sung trong quá trình đưa ống soi xuống khí quản.

- Xác định vị trí tổn thương dựa vào hình ảnh siêu âm bằng đầu dò xuyên tâm.

- Cố định vị trí của đầu ống nội soi phế quản.

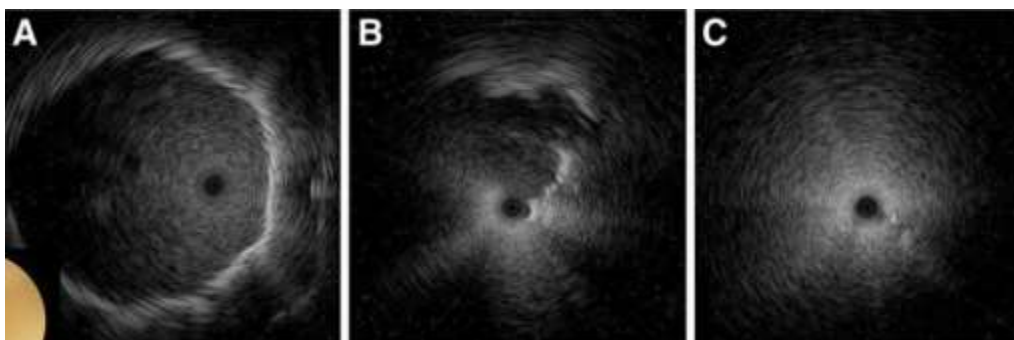
- Đo chiều dài của đầu dò siêu âm bằng với chiều dài của kiểm sinh thiết và được đánh dấu bằng nút cố định (Stuffer).

- Tiến hành sinh thiết lấy bệnh phẩm, xen kẽ với kiểm tra vị trí tổn thương bằng đầu dò siêu âm.

- Xử trí tai biến và biến chứng nếu có.

2.3.1. Đặc điểm hình ảnh nội soi phế quản siêu âm:

Hình dạng: Dạng “trung tâm” khi đầu dò xuyên tâm xuất hiện bên trong và được bao quanh hoàn toàn bởi tổn thương và “cạnh bên” khi đầu dò phần lớn thiên về một phía của tổn thương.



Hình 1. Dạng tổn thương trên EBUS

A: tổn thương dạng trung tâm, B: Tổn thương cạnh bên, C: Không có tổn thương^[9].

- Kích thước: Được đo từ trung tâm (đầu dò siêu âm) tới ranh giới của tổn thương.

- Tăng âm: Mô tả cấu trúc có mức độ hồi âm gia tăng so với độ hồi âm của cấu trúc nền xung quanh.

- Giảm âm: Mô tả cấu trúc có mức độ hồi âm giảm so với độ hồi âm của cấu trúc nền xung quanh.

- Đồng nhất: Mô tả sự đồng đều về mặt hồi âm trên toàn cấu trúc.

- Không đồng nhất: Mô tả cấu trúc có nhiều mức độ hồi âm khác nhau.

2.3.2. Hiệu quả chẩn đoán của kỹ thuật EBUS – TBLB:

- Chẩn đoán xác định: Dựa vào tế bào học và hoặc mô bệnh học.

- Chưa xác định được nguyên nhân.

- Tỷ lệ tai biến và biến chứng.

2.3.3. Mức độ biến chứng chảy máu: Chia làm 4 mức độ từ 0 – 3^[4].

- Mức độ 0: Không có hoặc rất ít chảy máu sau sinh thiết, không cần can thiệp gì khác.

- Mức độ 1: Có chảy máu ít, cần phải thực hiện động tác hút do máu chảy, tuy nhiên các thủ thuật khác không cần thiết, thủ thuật vẫn được tiếp tục.

- Mức độ 2: Có chảy máu cần thực hiện các biện pháp cầm máu tại chỗ như bơm Adrenalin, nước muối lạnh, phải ngưng thủ thuật.

- Mức độ 3: Chảy máu nghiêm trọng cần can thiệp tắc mạch hoặc phẫu thuật, không can thiệp được qua nội soi.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân được nội soi phế quản siêu âm - Sinh thiết phổi xuyên phế quản

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là $60,2 \pm 9,5$ tuổi. Cao nhất: 80 tuổi; thấp nhất: 33 tuổi.

- Tỷ lệ nam/nữ: 27/13.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Số lượng (n)	Phần trăm (%)
Tiền căn	Hút thuốc lá	21	52,5
	Bệnh đồng mắc	27	67,5
Triệu chứng cơ năng	Sốt	8	20
	Khó thở	18	45,0
	Ho và/hoặc khạc đờm	30	75

	Ho máu	10	25
	Đau ngực	9	22,5
	Gầy sút cân	8	20
	Không triệu chứng	5	12,5
Triệu chứng thực thể	Ran rít khu trú	8	20
	Ran nổ	6	15
	Phù áo khoác	1	2,5
	Hạch ngoại vi	3	7,5
	Ngón dài trắng	2	5
	Không triệu chứng	20	50

Nhận xét: Có 52,5% bệnh nhân có phổi nhiễm với thuốc lá. Các triệu chứng cơ năng và thực thể ở bệnh nhân nghiên cứu đa dạng và không đặc hiệu. Trong đó, có tới 12,5% bệnh nhân không có triệu chứng cơ năng, và tới 50% số bệnh nhân không có triệu chứng thực thể nào.

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương qua nội soi phế quản siêu âm

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Hình dạng chung	Trung tâm	33	82,5
	Cạnh bên	7	17,5
Kích thước	$d \geq 1\text{cm}$	35	87,5
	$d < 1\text{cm}$	5	12,5
Tính chất	Tăng âm	23	57,5
	Giảm âm	17	42,5
Mật độ	Đồng nhất	28	70
	Hỗn hợp	12	30
Tổng		40	100

Nhận xét: 100% bệnh nhân có tổn thương được phát hiện trên EBUS, trong đó hay gặp hơn tổn thương dạng trung tâm chiếm 82,5%, tổn thương cạnh bên chiếm 17,5%. Kích thước ước tính của tổn thương $d \geq 1\text{cm}$ chiếm 87,5%, $d < 1\text{cm}$ chiếm 12,5%. Mật độ tổn thương trên hình ảnh siêu âm đồng nhất chiếm 70%, mật độ hỗn hợp chiếm 30%.

Bảng 3. Khả năng phát hiện tổn thương và sinh thiết phổi qua EBUS - TBLB

Hiệu quả		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phát hiện qua NSPQ thông thường		0	0
Phát hiện qua EBUS		40	100
Số lượng mẫu sinh thiết	<3 mẫu	4	10
	≥ 3 mẫu	36	90

Nhận xét: Khả năng phát hiện tổn thương của siêu âm qua nội soi phế quản 100%, trong khi nội soi phế quản thông thường không phát hiện được tổn thương. 90% bệnh nhân được sinh thiết ít nhất từ 3 mẫu bệnh phẩm trở lên.

Bảng 4. Hiệu quả chẩn đoán của kỹ thuật EBUS - TBLB

Kết quả		Số lượng (n)	Phần trăm (%)
Chẩn đoán xác định	Ung thư	25	75,0
	Lao	5	
	Tổng	30	
Chưa có chẩn đoán xác định		10	25,0

Nhận xét: Trong số 40 bệnh nhân được nội soi phế quản siêu âm sinh thiết, có 30 bệnh nhân chiếm 75,0% được chẩn đoán xác định dựa vào kết quả tế bào hoặc mô bệnh học, có 10 bệnh nhân chiếm 25% chưa được chẩn đoán xác định. Trong nhóm bệnh nhân được chẩn đoán xác định có 25 bệnh nhân chiếm 83,3% được chẩn đoán ung thư, còn lại 16,7% là lao.

Bảng 5. Tai biến và biến chứng

Tai biến và biến chứng		Số lượng (n)	Phần trăm (%)
Chảy máu	Mức độ 0	10	25
	Mức độ 1	2	5
	Mức độ 2 và 3	0	0
Tràn khí		0	0
Nhiễm khuẩn, áp xe		0	0
Suy hô hấp		0	0

Nhận xét: Trong 40 bệnh nhân được sinh thiết dưới nội soi phế quản siêu âm, chỉ gặp biến chứng chảy máu tại chỗ, trong đó mức độ 0 chiếm 25%, mức độ 1 chiếm 5%. Không gặp các biến chứng khác như chảy máu nặng, suy hô hấp, tràn khí màng phổi, hay nhiễm khuẩn.

IV. BÀN LUẬN

Các tổn thương dạng u ở phổi luôn được các nhà lâm sàng quan tâm. Mặc dù việc chẩn đoán xác định đòi hỏi phải có kết quả giải phẫu bệnh, nhưng tiền sử bệnh cũng rất hữu ích giúp cho nhà lâm sàng định hướng khả năng ung thư. Trong số rất nhiều các yếu tố nguy cơ thì các yếu tố về tuổi, tiền sử hút thuốc, ho máu, kích thích và tính chất bờ tổn thương trên phim chụp CLVT và tiền sử mắc các bệnh ác tính là những yếu tố rất quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi

trung bình của bệnh nhân là $60,2 \pm 9,5$ tuổi, tuổi cao nhất là 80 tuổi, thấp nhất là 34 tuổi. U phổi gặp nhiều hơn ở nam giới, tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Hơn 50% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá. Như chúng ta đã biết, hút thuốc lá được coi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong bệnh sinh của ung thư phổi, điều này đã được nhiều công trình nghiên cứu từ những năm 50 khẳng định. Nghiện thuốc lá càng nặng, thời gian hút thuốc càng kéo dài thì khả năng bị ung thư phổi càng cao. Khói thuốc lá chứa hơn 4000 thành phần hóa học khác nhau, trong đó ít nhất 40 chất đã biết rõ là nguyên nhân gây ung thư cho người.

Các triệu chứng cơ năng, thực thể của bệnh nhân u phổi thường mờ nhạt và không đặc hiệu. Triệu chứng có thể giống với các bệnh lý hô hấp khác, do đó không có triệu chứng nào đặc trưng của ung thư phế quản.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là ho và khạc đờm (75%), khó thở (45%), ho máu (25%). Trong nghiên cứu của tác giả Đoàn Thị Phương Lan (2015)^[1] các triệu chứng hay gặp nhất là đau ngực, ho và ho máu. Trong đó đau ngực chiếm tỉ lệ cao nhất gặp ở 47,1% các trường hợp, ho là 39,4% và ho máu gặp ở 24%. Các triệu chứng toàn thân hay gặp trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là gầy sút cân 18/104 (17,3%), sốt 13/104 (12,5%), mệt (6,7%) đau khớp 4/104 (3,8%), 4 bệnh nhân đau khớp đều có chẩn đoán là ung thư nhưng khám lâm sàng không rõ hội chứng Pierre Marie. Đặc biệt có 14 bệnh nhân (13,5%) phát hiện tình cờ khi đi khám sức khỏe. Qua đó cho thấy người dân đã có ý thức đi khám sức khỏe không chờ khi có biểu hiện triệu chứng mới đi khám bệnh. Điều này rất quan trọng trong phát hiện và điều trị sớm ung thư phổi. Một căn bệnh phát triển âm thầm, nhưng tiến triển nhanh, khi có triệu chứng đã ở giai đoạn muộn.

Có nhiều tổn thương được phát hiện trên X-quang ngực chuẩn hoặc cắt lớp vi tính lồng ngực, nhưng soi phế quản không phát hiện tổn thương trong lòng phế quản. Siêu âm qua nội soi phế quản với tần số 20MHz, khả năng xuyên sâu với bán kính 4cm thể hiện ưu thế vượt trội trong việc đánh giá cấu trúc thành phế quản cũng như những tổ chức, hạch lympho quanh phế quản, đặc biệt những tổn thương nằm ở ngoại vi mà nội soi phế quản ống mềm thông thường không phát hiện được. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khả năng phát hiện tổn thương của siêu âm qua nội soi phế quản 100%, trong đó có 82,5% tổn thương trung tâm và 17,5% tổn

thương cạnh bên. Trong khi nội soi phế quản thông thường không phát hiện được tổn thương. Nghiên cứu của tác giả Hayama Manabu và cs (2016)^[7], nghiên cứu trên 50 bệnh nhân được thực hiện sinh thiết phổi xuyên dưới hướng dẫn của nội soi phế quản siêu âm, trong nhóm nghiên cứu có 82% tổn thương có dấu bronchus sign dương tính, tỉ lệ phát hiện tổn thương trên EBUS là 88%, trong đó có 52% tổn thương trung tâm, và 36% tổn thương cạnh bên.

Theo quy trình kỹ thuật, sau khi phát hiện tổn thương trên EBUS, chúng tôi tiến hành sinh thiết tổn thương bằng kim sinh thiết, số mẫu bệnh phẩm thu được tùy theo từng trường hợp cụ thể, số mẫu thu được nhiều hơn ở những bệnh nhân vị trí thuận lợi, bệnh nhân nằm yên, không kích thích, và không có biến chứng gì xảy ra. Số mẫu sinh thiết ít hơn nếu bệnh nhân kích thích nhiều, hay có biến chứng xảy ra trong quá trình thực hiện can thiệp buộc phải ngừng. Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, số lượng mẫu sinh thiết trung bình là $3,75 \pm 1,1$, thấp nhất là 2 mẫu, nhiều nhất là 6 mẫu. Trong đó, số lượng mẫu sinh thiết thu được ≥ 3 mẫu chiếm 90%. Các nghiên cứu trước đây trên thế giới đã tìm ra mối liên quan giữa số mẫu sinh thiết với hiệu quả chẩn đoán cũng như tỷ lệ tai biến, biến chứng có thể xảy ra trong quá trình thực hiện kỹ thuật. Đồng thời, nghiên cứu cũng khẳng định sinh thiết các tổn thương dạng trung tâm có tỷ lệ chẩn đoán cao hơn so với các tổn thương dạng cạnh bên. Và số lượng mẫu sinh thiết tối ưu là 5 mẫu. Ngoài sinh thiết ra, các kỹ thuật như rửa phế quản, chải rửa, chọc hút tế bào đều có thể thực hiện nhằm tăng hiệu quả chẩn

đoán và phù hợp với từng trường hợp cụ thể.

Hiệu quả chẩn đoán chung của EBUS - TBLB trong chẩn đoán u phổi ngoại vi trong nghiên cứu là 75%. Kết quả này cũng tương đồng với các kết quả nghiên cứu được công bố trên thế giới. Tác giả Alexander Chen và cs (2014)^[3] thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả chẩn đoán của nội soi phế quản ngoại vi bằng cách sử dụng đầu dò xuyên tâm cho các tổn thương phổi ngoại vi, cũng như các yếu tố có thể ảnh hưởng đến hiệu quả chẩn đoán, chẳng hạn như hình ảnh tổn thương qua siêu âm, kích thước tổn thương, mật độ tổn thương. Tác giả đã nghiên cứu trên 496 bệnh nhân được nội soi phế quản siêu âm từ tháng 1 năm 2008 đến tháng 12 năm 2012 để chẩn đoán tổn thương phổi ngoại biên. Đầu dò EBUS xuyên tâm được sử dụng riêng cho mục đích chẩn đoán ở 467 bệnh nhân này. Hiệu quả chẩn đoán chung 69% (321/467 bệnh nhân). Trong đó, hiệu quả chẩn đoán của kỹ thuật chỉ đạt được 58% đối với các u phổi kích thước 1 - 2cm, 72% đối với các u phổi kích thước 2,1 - 3cm, 77% đối với các u phổi kích thước 3,1 - 4cm, 87% đối với kích thước 4,1 - 5cm và 88% đối với u phổi kích thước lớn hơn 5,1cm.

EBUS - TBLB là một kỹ thuật an toàn và hầu như không có các biến chứng nặng xảy ra. Các biến chứng có thể xảy ra như chảy máu tại chỗ mức độ 0 (25%) đến mức độ 1 (5%). Không gặp các biến chứng khác như chảy máu nặng, suy hô hấp, tràn khí màng phổi, hay nhiễm khuẩn. Kết quả của nghiên cứu của Hayama Manabu và cs (2015)^[6] cho thấy EBUS - TBLB là một quy trình kỹ thuật an toàn. Tỷ lệ biến chứng chung là 1,3%, trong đó có hai biến chứng hay gặp nhất là

tràn khí màng phổi và nhiễm trùng phổi. Tỷ lệ gãy đầu dò siêu âm hay đứt đường dẫn rất hiếm gặp chỉ 0,4%. Tràn khí màng phổi là một trong những biến chứng hay gặp sau sinh thiết xuyên thành phế quản, chiếm khoảng 0,8%. Một khảo sát tại Nhật Bản cho thấy tỷ lệ tràn khí màng phổi sau sinh thiết đối với u phổi ngoại vi là 0,63%^[2]. Tương tự, chảy máu là một biến chứng hay gặp khác khi thực hiện kỹ thuật EBUS - TBLB. Mặc dù phần lớn các trường hợp chảy máu đều nhẹ tự cầm hoặc điều trị bằng các thuốc cầm máu tại chỗ. Kết quả nghiên cứu của tác giả cho thấy không có trường hợp nào chảy máu nặng xảy ra phải dừng thủ thuật sớm.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này bước đầu cho thấy, nội soi phế quản siêu âm - sinh thiết phổi xuyên phế quản là một kỹ thuật chẩn đoán có hiệu quả cao và an toàn cho bệnh nhân có u phổi ngoại vi. Kỹ thuật này có thể thực hiện rộng rãi ở các bệnh viện được trang bị đầy đủ về trang thiết bị và nhân lực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đoàn Thị Phương Lan** (2015), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi", Luận án tiến sĩ, Đại học y Hà Nội.
2. **Asano Fumihito, et al.** (2012), "Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010", *Respirology*, 17(3), 478-485.
3. **Chen Alexander, et al.** (2014), "Radial probe endobronchial ultrasound for

- peripheral pulmonary lesions. A 5-year institutional experience", *Annals of the American Thoracic Society*, 11(4), 578-582.
4. **Ernst Armin, et al.** (2006), "Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans", *Chest*, 129(3), 734-737.
 5. **Gompelmann D, Herth FJF** (2014), "Role of endobronchial and endoscopic ultrasound in pulmonary medicine", *Respiration*, 87(1), 3-8.
 6. **Hayama Manabu, et al.** (2015), "Complications with endobronchial ultrasound with a guide sheath for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions", *Respiration*, 90(2), 129-135.
 7. **Hayama Manabu, et al.** (2016), "Radial endobronchial ultrasound with a guide sheath for diagnosis of peripheral cavitory lung lesions: a retrospective study", *BMC Pulmonary Medicine*, 16, 1-9.
 8. **Heerink Wouter J, et al.** (2017), "Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis", *European radiology*, 27, 138-148.
 9. **Lee Kyu Min, et al.** (2019), "Clinical outcomes of radial probe endobronchial ultrasound using a guide sheath for diagnosis of peripheral lung lesions in patients with pulmonary emphysema", *Respiratory research*, 20, 1-9.
 10. **Nooreldeen Reem, Bach Horacio** (2021), "Current and future development in lung cancer diagnosis", *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8661.
 11. **Thandra Krishna Chaitanya, et al.** (2021), "Epidemiology of lung cancer", *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*, 25(1), 45-52.
 12. **Yamada Noriyuki, et al.** (2007), "Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions", *Chest*, 132(2), 603-608.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN KHU TRÚ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚI NGHỆ AN

Nguyễn Khánh Toàn¹, Ngô Văn Lâm¹,
Nguyễn Văn Nhật¹, Võ Thị Hồng Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 47 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị HXTĐT phác đồ Etoposide kết hợp Platinum tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình của nghiên cứu là $60,9 \pm 6,9$, nam giới chiếm 100%. Thường gặp nhất là giai đoạn IIIC 40,4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 89,4%, trong đó tỷ lệ đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao 55,3%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 13,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng lần lượt là 89,2% và 76,2%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 23,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 80,1%, 56,6% và 34,1%. Ghi nhận 25,5% bệnh nhân viêm phổi, 25,4% bệnh nhân viêm thực quản. 37,3% bệnh nhân viêm da tất cả đều độ I độ II.

Tác dụng phụ thường gặp nhất trên hệ tạo máu là hạ bạch cầu (76,6%), hạ bạch cầu trung tính (78,7%) và hạ huyết sắc tố (72,3%). Các tác dụng không mong muốn hầu hết ở mức độ nhẹ và có thể kiểm soát được.

Kết luận: Phác đồ không những cho kết quả khả quan về đáp ứng và thời gian sống thêm mà các vấn đề liên quan đến độc tính có thể kiểm soát được.

Từ khóa: EP, hóa xạ trị đồng thời, ung thư phổi tế bào nhỏ, giai đoạn khu trú.

SUMMARY

EVALUATION OF CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY OUTCOMES FOR LIMITED-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Aims: To evaluate the response, survival time, and some adverse effects of concurrent chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer at Nghe An Oncology Hospital.

Patients and method of study: Retrospective and prospective study on 47 limited-stage small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy using Etoposide combined with Carboplatin or Cisplatin at Nghe An Oncology Hospital from June 2019 to June 2024.

Results: The average age of the study population was 60.9 ± 6.9 years, all male. The most common stage was IIIC, accounting for

¹Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khánh Toàn

Email: dr.khanhtoan15.10@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

40.4%. The disease control rate was 89.4%, with a high partial response rate of 55.3%. The median progression-free survival (PFS) was 13.0 months. The progression-free survival rates at 6 and 12 months were 89.2% and 76.2%, respectively. The median overall survival (OS) was 23.2 months. The overall survival rates at 12 months, 24 months, and 36 months were 80.1%, 56.6%, and 34.1%, respectively. Pneumonia was observed in 25.5% of patients, and esophagitis in 25.4%. Dermatitis was observed in 37.3% of patients, all grade I or II. The most common hematological toxicities were leukopenia (76.6%), neutropenia (78.7%), and anemia (72.3%). Liver and kidney toxicities were rare, all of which were grade I or II, with incidences of 17% and 6.4%, respectively. Most adverse effects were mild and manageable.

Conclusion: The regimen not only yielded favorable results in terms of response and survival time but also demonstrated manageable toxicity levels.

Keywords: EP, concurrent chemoradiotherapy, small cell lung cancer, limited stage.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15 - 20% trong tất cả các loại ung thư phổi và bệnh nhân ở giai đoạn khu trú chiếm 30% trong tất cả các trường hợp UTPTBN^[1,2]. UTPTBN có đặc điểm tiến triển nhanh và di căn xa sớm, chính vì thế việc chẩn đoán và điều trị kịp thời là hết sức quan trọng.

Hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) là phương pháp điều trị triệt căn đã chứng minh được hiệu quả cao trong việc tăng tỷ lệ đáp ứng lên tới 96%, hạn chế tái phát sớm và kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ cho bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú lên tới 27,2

tháng^[3]. Việc phối hợp hóa trị và xạ trị đem lại tác dụng tăng cường hiệu quả của cả hai đồng thời hóa trị có tác dụng tiêu diệt các ổ vi di căn mà các phương tiện chẩn đoán chưa phát hiện được.

Trên thế giới, phương pháp HXTĐT đã được áp dụng rộng rãi và chứng minh hiệu quả ở nhiều quốc gia trên thế giới. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu tại Mỹ trên 565 bệnh nhân cho thấy rằng trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 13,8 tháng với phác đồ Etoposide Cisplatin và 13,7 tháng với phác đồ Etoposide Carboplatin^[4]. Tại Việt Nam hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposid-Platinum trong điều trị UTPTBN giai đoạn khu trú đã được áp dụng tại nhiều cơ sở khám chữa bệnh, bước đầu đem lại nhiều hiệu quả và ít độc tính. Một nghiên cứu tại Bệnh viện K về HXTĐT trên BN UTPTBN giai đoạn khu trú ghi nhận rằng tác dụng không mong muốn của phương pháp HXTĐT có thể kiểm soát được^[2].

Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, T3/2019 máy xạ trị được đưa vào hoạt động và hóa xạ trị đồng thời cũng chính thức được ứng dụng điều trị cho bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đánh giá kết quả điều trị HXTĐT UTPTBN giai đoạn khu trú tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An” với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả của điều trị HXTĐT trên bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú.
2. Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 47 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị HXTĐT phác đồ Etoposide kết hợp Platinum (Cisplatin hoặc Carboplatin) tại Bệnh viện

Ung Bướu Nghệ An từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2024.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán là UTPTBN giai đoạn khu trú (Giai đoạn I - III, theo phân loại của AJCC 8th năm 2017).

- Điều trị phác đồ Etoposide – Platinum (Cisplatin hoặc Carboplatin) kết hợp với xạ trị lồng ngực.

- Chỉ số toàn trạng PS 0-1.

- Có các tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

• Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân mắc đồng thời ung thư khác.

- Hồ sơ lưu trữ không đầy đủ.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

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

2.3.3. Các bước tiến hành:

- Lựa chọn những bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú được điều trị HXTĐT đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

- Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, dựa trên các thông tin hồi cứu từ hồ sơ bệnh án được lưu trữ. Gọi điện hẹn khám lại hoặc phỏng vấn qua điện thoại bệnh nhân đã điều trị.

- Ghi nhận một số đặc điểm: Tuổi, giới, chỉ số hoạt động theo thang điểm PS ECOG, kích thước u, kích thước hạch, giai đoạn, liều xạ, phác đồ hóa chất, xạ trị não dự phòng.

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 sau khi kết thúc HXTĐT 1 tháng.

- Đánh giá hiệu quả điều trị: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), thời gian sống còn toàn bộ (OS).

- Ghi nhận tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

2.3.4. Phương pháp xử trí phân tích số liệu: Tính tần suất, tỷ lệ với biến định tính; giá trị trung bình ((+/-) độ lệch chuẩn) hoặc trung vị ((+/-) tứ phân vị) với biến định lượng tùy thuộc vào tình trạng phân phối của biến. Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ bằng phương pháp Kaplan –Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (N=47)	Tỷ lệ
Tuổi trung bình		60,9 ± 6,9	
Giới	Nam	47	100
	Nữ	0	0,0
PS	0	22	46,8
	1	25	53,2
Kích thước u	≤ 3cm	6	12,8
	3cm – 5cm	15	31,9
	> 5cm	26	55,3

Kích thước hạch	$\leq 1,5\text{cm}$	13	27,7
	$> 1,5\text{cm}$	34	72,3
Giai đoạn	IA	1	2,1
	IIB	5	10,6
	IIIA	5	10,6
	IIIB	17	36,2
	IIIC	19	40,4

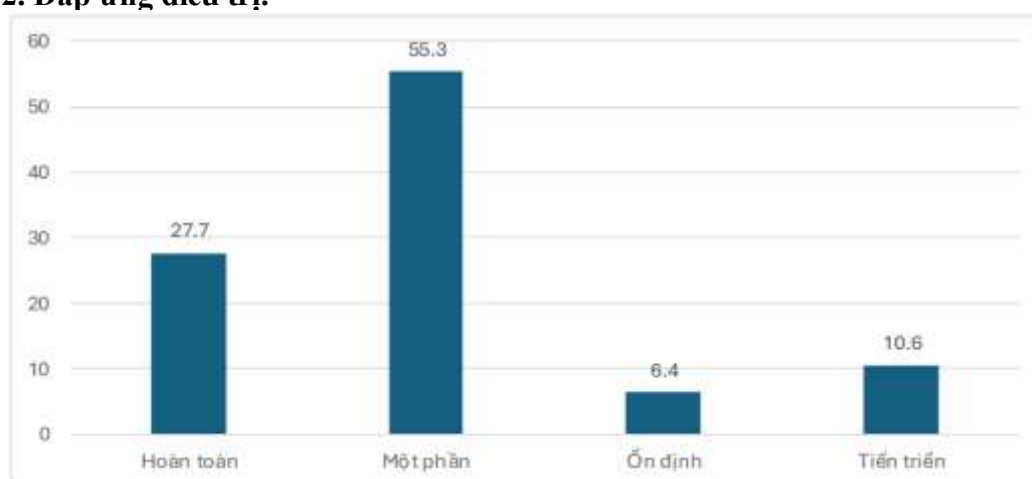
Nhận xét: Tuổi trung bình của nghiên cứu là $60,9 \pm 6,9$, trong đó toàn bộ là nam giới. Số bệnh nhân có khối u $> 3\text{cm}$ chiếm tỷ lệ 87,2%, hạch $> 1,5\text{cm}$ chiếm 72,3%. Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn IIIC là nhiều nhất 40,4%.

Bảng 2. Đặc điểm quá trình điều trị của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (N=47)	Tỷ lệ
Trung vị thời gian theo dõi	16,4 tháng		
Liều xạ (phân liều 2Gy)	$< 60\text{Gy}$	7	14,9
	60Gy - 66Gy	40	85,1
Kỹ thuật xạ	3D	34	72,3
	IMRT	13	27,7
Số chu kỳ hóa chất	< 4 chu kỳ	7	14,9
	Đủ 4 chu kỳ	40	85,1
Phác đồ hóa chất	Etoposide + Carboplatin	33	70,2
	Etoposide + Cisplatin	14	29,8
Xạ trị não dự phòng (25Gy)	Có	16	34
	Không	31	66

Nhận xét: Đa số nhận đủ liều xạ $\geq 60\text{Gy}$ (85,1%), 3D là kỹ thuật xạ trị thường dùng (72,3%) và phác đồ thường sử dụng là Etoposide Carboplatin (70,2%). 16 BN (34%) được xạ trị não dự phòng sau khi hoàn thành phác đồ HXTĐT. Tổng số chu kỳ hóa chất 174 chu kỳ.

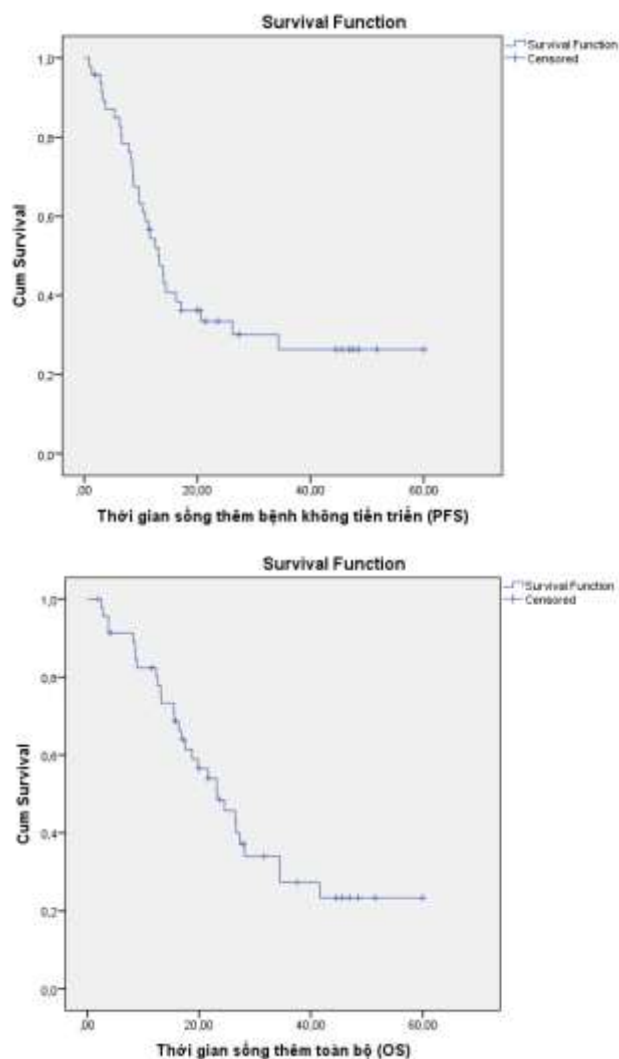
3.2. Đáp ứng điều trị:



Hình 1. Tình trạng đáp ứng điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 89,4%, trong đó tỷ lệ đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao 55,3%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 27,7%. Có 5/47 (10,6%) bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị.

3.3. Thời gian sống thêm



Hình 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ
Bảng 3. Kết quả sống thêm

	Trung vị (tháng)	Tỷ lệ sống thêm 6 tháng (%)	Tỷ lệ sống thêm 12 tháng (%)	Tỷ lệ sống thêm 24 tháng (%)	Tỷ lệ sống thêm 36 tháng (%)
Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)	13,0 tháng	89,2%	76,2%	52,1%	33,4%
Sống thêm toàn bộ (OS)	23,2 tháng	89,1%	80,1%	56,6%	34,1%

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 13,0 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 23,2 tháng.

3.4. Tác dụng không mong muốn:**Bảng 4. Tác dụng không mong muốn**

Tác dụng không mong muốn	Độ									
	Mọi độ		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Giảm bạch cầu	36	76,6	3	6,4	9	19,1	19	40,4	5	10,6
Giảm bạch cầu hạt	37	78,7	2	4,3	5	10,6	12	25,5	18	38,3
Giảm huyết sắc tố	34	72,3	22	46,8	12	25,5	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	19	40,4	10	21,3	3	6,4	4	8,5	2	4,3
Tăng Creatinin	3	6,4	3	6,4	0	0	0	0	0	0
Tăng Men gan	8	17	6	12,8	1	2,1	1	2,1	0	0
Viêm phổi do xạ	12	25,5	3	6,4	4	8,5	5	10,6	0	0
Viêm thực quản do xạ	12	25,5	7	14,9	5	10,6	0	0	0	0
Viêm da do xạ	18	38,3	15	31,9	3	6,4	0	0	0	0

Nhận xét:

- Về độc tính liên quan đến xạ trị, viêm da gặp ở 38,3% các trường hợp, hầu hết là độ I. Tỷ lệ viêm thực quản do xạ chiếm 25,5% trong đó toàn bộ là độ I, độ II. Tỷ lệ viêm phổi do xạ là 25,5% trong đó độc tính độ I - II chiếm 14,9%, không có bệnh nhân nào độ IV.

- Về độc tính liên quan đến huyết học, hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính và hạ huyết sắc tố là thường gặp nhất. Hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ III IV xảy ra rất phổ biến với tỷ lệ cao. Giảm tiểu cầu ít gặp hơn so với các độc tính trên huyết học khác. Độc tính lên gan, thận ít gặp, chủ yếu độ I độ II.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được điều trị với độ tuổi trung bình là $60,9 \pm 6,9$ tuổi và tất cả bệnh nhân đều là nam giới (100%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Phạm Văn Thắng và CS (2023) với tuổi trung bình là $61,3 \pm 6,4$ tuổi, tỷ lệ nam giới chiếm 95,6%^[1]. Kết nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ nữ giới mắc

UTPTBN rất thấp, qua đó chúng tôi thấy bệnh nhân nam lớn tuổi thường mắc bệnh ung thư phổi hơn.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân được phát hiện phần lớn ở giai đoạn III (87,3%) tương tự với nghiên cứu của Ellen Kim và CS năm 2016 (85%)^[4], trong đó giai đoạn IIIC chiếm tỷ lệ cao nhất (40,4%), chứng tỏ rằng UTPTBN là bệnh lý có độ ác tính cao, tiến triển nhanh và thường gặp ở giai đoạn muộn.

4.2. Về kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 85,1% bệnh nhân nhận đủ liều xạ $\geq 60\text{Gy}$, phần lớn sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D (72,3%). Có 7/47 bệnh nhân không nhận đủ liều xạ, trong đó 5 BN bị tiến triển bệnh trong quá trình xạ trị và 2 BN phải ngừng điều trị do viêm phổi nặng. Những bệnh nhân này cũng không hoàn thành đủ số chu kỳ hóa trị. Phác đồ hóa trị Etoposide - Carboplatin được áp dụng nhiều nhất, chiếm 70,2%. Trong số các BN tham gia nghiên cứu, 34% (16/47 BN) đã được xạ trị dự phòng não. 7/47 bệnh nhân không hoàn thành phác đồ hóa xạ trị đồng thời (14,9%) nên không có chỉ định xạ trị dự phòng, và 23 bệnh nhân còn lại dù có chỉ định nhưng

không thực hiện do bệnh nhân và gia đình từ chối.

Nghiên cứu được khảo sát 47 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú hóa xạ trị đồng thời cho thấy rằng: tỷ lệ đáp ứng chung là 83% trong đó tỷ lệ đáp ứng một phần là 55,3%. Ngược lại, nghiên cứu của Takada và CS 2002 cho thấy rằng tỷ lệ đáp ứng chung lên đến 96% và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 40% cao hơn đáng kể so với chúng tôi^[3]. Sự khác biệt này có thể lý giải do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn, dẫn đến kết quả không đồng nhất.

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của chúng tôi ghi nhận được là 13,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là 89,2%, tại 12 tháng là 76,2%. Tương tự với nghiên cứu Faivre-Finn thì trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm được xạ trị liều 2Gy/ngày là 14,4 tháng^[5]. Trong nghiên cứu của Kosei Doshita và CS (2022) cũng ghi nhận kết quả tương đương với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 12,5 tháng^[6]. Tại Việt Nam, một nghiên cứu tại Bệnh viện K của Phạm Văn Thắng và CS (2023) cho thấy tỷ lệ thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là: 88,9%, tại 12 tháng là 61,1% tương tự với chúng tôi^[1].

Chúng tôi ghi nhận kết quả trung vị sống thêm toàn bộ (OS) là 23,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 80,1%, 56,6% và 34,1%. So sánh với nghiên cứu của Qing Wu và CS (2023) với trung vị OS là 18,4 tháng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi tuy nhiên tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 12 tháng (87,5%) và 36 tháng (42,3%) lại xấp xỉ gần bằng nhau^[7]. Trung vị sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng

(2022) là 23,2 tháng bằng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi^[2].

4.3. Về tác dụng phụ

Các tác dụng liên quan đến tia xạ bao gồm viêm phổi với tỷ lệ 25,5%, trong đó tỷ lệ viêm phổi độ III - IV chiếm 10,6%. Tỷ lệ viêm phổi này gần tương đương với nghiên cứu của David A. Palma năm 2013, trong đó tỷ lệ viêm phổi sau xạ là 29,8%^[8]. Trong khi đó, tỷ lệ viêm thực quản ở chúng tôi là 25,5%, thấp hơn so với nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng năm 2022, ghi nhận tỷ lệ viêm thực quản là 59,4%^[2].

Về độc tính liên quan đến huyết học, hạ bạch cầu, đặc biệt là hạ bạch cầu trung tính, là vấn đề thường gặp nhất, với tỷ lệ lần lượt là 76,6% và 78,7%. Trong đó, tỷ lệ hạ bạch cầu độ III - IV đạt 40,4% và 10,6%, cao hơn so với nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng, trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu độ III - IV lần lượt là 18,6% và 12,5%^[2]. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi phác đồ hóa chất được áp dụng trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng là Etoposide - Cisplatin, ít tác động lên hệ tạo huyết hơn so với phác đồ Etoposide - Carboplatin, vốn chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, hạ tiểu cầu cũng là tác dụng phụ thường gặp, chiếm tỷ lệ 40,4%, tương tự như tỷ lệ 37% được báo cáo trong nghiên cứu của Takada^[3].

Về độc tính liên quan đến gan và thận, phác đồ này cho thấy tác động ít nghiêm trọng lên hai cơ quan này, với tỷ lệ tăng men gan là 17% và tăng creatinin là 6,4%. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước, cho thấy phác đồ điều trị này có ảnh hưởng hạn chế đối với chức năng gan và thận.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 47 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời cho thấy một số kết luận chính như sau:

- Phác đồ này đạt hiệu quả tích cực, không chỉ với tỷ lệ kiểm soát bệnh lên đến 89,4%, mà còn kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân trung bình là 23,2 tháng.

- Các tác dụng không mong muốn của phác đồ có thể được kiểm soát hiệu quả, không gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thắng, P.V. and N.C. Hoàng**, Kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam, 2023. 530 (1B).
2. **TÙNG, H.T.**, Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú phác đồ Cisplatin Etoposide tại bệnh viện K. Luận án tiến sĩ, 2022.
3. **Takada, M., et al.**, Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol, 2002. 20 (14): p. 3054-60.
4. **Kim, E., et al.**, Comparison of cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide concurrent chemoradiation therapy for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) in the elderly population (age >65 years) using national SEER-Medicare data. Pract Radiat Oncol, 2016. 6(5): p. e163-e169.
5. **Faivre-Finn, C., et al.**, Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. The Lancet Oncology, 2017. 18(8): p. 1116-1125.
6. **Doshita, K. and H. Kenmotsu**, Long-term survival data of patients with limited disease small cell lung cancer: a retrospective analysis. 2022. 40(2): p. 411-419.
7. **Wu, Q., et al.**, A study of the prognosis of patients with limited-stage small cell lung cancer who did or did not receive prophylactic cranial irradiation after effective chemoradiotherapy. Front Oncol, 2023. 13: p. 1118371.
8. **Palma, D.A., et al.**, Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 85(2): p. 444-50.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT PHÁC ĐỒ ETOPOSIDE + CARBOPALTIN + ATEZOLIZUMAB TRONG UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Võ Thị Huyền Trang¹, Mai Trọng Khoa^{1,2}, Phạm Cẩm Phương^{1,2},
Phạm Văn Thái¹, Nguyễn Thị Thúy Hằng², Nguyễn Xuân Đại³,
Nguyễn Thị Thu Hằng³, Nguyễn Văn Đạt³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả kết quả điều trị bước một bằng phác đồ Etoposide + Carboplatin + Atezolizumab trong ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc trên 19 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) giai đoạn lan tràn được điều trị bước một bằng phác đồ Etoposide + Carboplatin + Atezolizumab tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2022 đến tháng 12/2023. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng điều trị chủ quan và khách quan cũng như các tác dụng không mong muốn của phác đồ.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng chủ quan: 58,9% giảm/ mất triệu chứng; 31,6% triệu chứng ổn định; 10,5% không cải thiện. Tỷ lệ đáp ứng khách quan: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển lần lượt là 5,3%, 42,1%, 31,6% và 21,1%. Độc tính

chủ yếu trên hệ huyết học: 63,2% độ 1, 2; độc tính độ 3, 4 bao gồm hạ huyết sắc tố (5,3%) và tiểu cầu (5,3%). Tác dụng phụ khác chủ yếu là buồn nôn, nôn (31,6%) và tiêu chảy (5,3%). Không ghi nhận độc tính gan thận độ 3, 4.

Kết luận: Kết quả điều trị bước một phác đồ Etoposide + Carboplatin + Atezolizumab trong ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn đem lại kết quả khả quan với độc tính chấp nhận được, tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới.

Từ khóa: Phác đồ EP-Atezolizumab, ung thư phổi tế bào nhỏ, UTPTBN, giai đoạn lan tràn.

SUMMARY

RESULTS OF FIRST-LINE TREATMENT WITH ETOPOSIDE + CARBOPALTIN + ATEZOLIZUMAB REGIMEN IN EXTENSIVE - STAGE SMALL CELL LUNG CANCER AT BACH MAI HOSPITAL

Objective: To describe the results of first-line treatment with the Etoposide + Carboplatin + Atezolizumab regimen in extensive-stage small cell lung cancer (SCLC) at Bach Mai Hospital.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study followed 19 patients with extensive-stage SCLC who received first-line treatment with the Etoposide + Carboplatin + Atezolizumab regimen at the Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital, from August 2022 to December 2023. The study

¹Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu – Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Dược – Đại học Quốc gia Hà Nội

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Huyền Trang
Email: bsubvohuyentrang@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

evaluated subjective and objective treatment responses and adverse effects of the regimen.

Results: Subjective response rate: 58.9% symptom reduction/loss; 31.6% symptom stabilization; 10.5% no improvement. Objective response rate: complete response, partial response, stable disease, and progressive disease rates were 5.3%, 42.1%, 31.6%, and 21.1%, respectively. The main toxicity observed was hematological: 63.2% grade 1 - 2; grade 3 - 4 toxicities included hypohemoglobin (5.3%) and thrombocytopenia (5.3%). Other main side effects were nausea and vomiting (31.6%) and diarrhea (5.3%). No grade 3 - 4 liver or kidney toxicity was recorded.

Conclusion: The first-line EP-Atezolizumab regimen for extensive-stage small cell lung cancer yielded promising results with acceptable toxicity. These findings are consistent with global research.

Keywords: EP-Atezolizumab regimen, small cell lung cancer, SCLC, extensive-stage.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) là một trong những loại ung thư có tiên lượng xấu do tính chất ác tính, khả năng tiến triển nhanh, thường được chẩn đoán ở giai đoạn lan tràn, dẫn đến khả năng sống sót thấp. Atezolizumab là kháng thể đơn dòng IgG1 kappa kháng chọn lọc PD-L1. Sự biểu hiện quá mức của PD-L1 trên bề mặt tế bào khối u dẫn đến kích hoạt PD-1 và B7.1, từ đó ức chế hoạt động, tăng sinh và bài tiết cytokin của tế bào lympho T gây độc tế bào. Việc ngăn chặn sự tương tác giữa PD-L1 và các thụ thể PD-1 và B7.1 dẫn đến phục hồi khả năng miễn dịch tế bào T đặc hiệu khối u. Phác đồ điều trị kết hợp EP (carboplatin hoặc cisplatin với etoposide) và Atezolizumab đã được chứng minh giúp kéo dài thời gian sống

sót tổng thể và thời gian sống không tiến triển đáng kể so với chỉ hóa trị đơn thuần¹. Nghiên cứu này nhằm mô tả kết quả điều trị bước một bằng phác đồ EP-Atezolizumab trong ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 19 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) giai đoạn lan tràn điều trị bước đầu bằng phác đồ EP-Atezolizumab tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2022 đến tháng 12/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTPTBN dựa trên kết quả mô bệnh học và/hoặc hóa mô miễn dịch.
- Giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán theo AJCC 2017 chưa điều trị trước đó.
- Tuổi từ 18 tuổi trở lên.
- Có tổn thương mục tiêu thỏa mãn đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.
- Điểm toàn trạng (PS) 0 - 2 theo thang điểm ECOG.
- Được điều trị bước đầu bằng phác đồ EP-Atezolizumab đơn trị ít nhất 3 chu kỳ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Chức năng gan, thận, huyết học trước điều trị phác đồ EP-Atezolizumab trong giới hạn bình thường.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không thỏa mãn một trong các tiêu chuẩn lựa chọn.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh ung thư thứ 2 kèm theo trước và trong quá trình điều trị phác đồ EP-Atezolizumab.
- Bệnh nhân được chẩn đoán mắc hoặc nghi ngờ mắc các bệnh lý kèm theo và/hoặc sử dụng thuốc được chứng minh ảnh hưởng đến quá trình theo dõi tại thời điểm trước,

trong quá trình điều trị phác đồ EP-Atezolizumab.

- Bệnh nhân mất thông tin hoặc dừng điều trị trong quá trình theo dõi bao gồm cả tử vong do các nguyên nhân khác không phải do bệnh ung thư hoặc rút khỏi nghiên cứu không do tiến triển bệnh trước thời điểm đánh giá đáp ứng.

- Bệnh nhân đang mang thai hoặc đang cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Quy trình thực hiện: Tất cả bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ được tham gia vào nghiên cứu, thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất bao gồm: Thông tin chung, thông tin về tiền sử, bệnh sử, kết quả cận lâm sàng chẩn đoán, đánh giá và theo dõi trong quá trình điều trị. Tất cả bệnh nhân được đánh giá:

- Đánh giá đáp ứng bệnh chủ quan: Đánh

giá chất lượng cuộc sống của đối tượng nghiên cứu bằng 2 bộ câu hỏi tự điền EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-LC13.

- Đánh giá đáp ứng bệnh khách quan: Đo lường phản ứng của khối u với điều trị bằng tiêu chuẩn RECIST 1.1 phân thành 4 mức: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển.

- Đánh giá mức độ tác dụng không mong muốn: Đánh giá theo tiêu chí của CTCAE 4.0.

2.2.4. Xử lý số liệu: Tất cả số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành với sự đồng ý của Ban Lãnh đạo Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu và phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu chỉ mô tả kết quả điều trị, không can thiệp và không ảnh hưởng tới quyết định điều trị của bác sĩ và quyền lợi, sức khỏe của người bệnh. Các thông tin của các đối tượng tham gia nghiên cứu được bảo mật tuyệt đối. Thông tin thu thập chỉ được phục vụ cho mục đích của nghiên cứu mà không nhằm mục đích gì khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

		Số lượng	Tỉ lệ (%)
Tuổi	< 65 tuổi	6	31,6
	≥ 65 tuổi	13	68,4
	M ± SD	65,58 ± 6,483	
Giới tính	Nam	18	94,7
	Nữ	1	5,3
Tiền sử hút thuốc	Có	15	78,9
	Không	4	21,1
Bệnh lý phối hợp	Có	3	15,8
	Không	16	84,2

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có độ tuổi từ 65 tuổi trở lên, tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 65,58 ± 6,483. Hầu hết bệnh nhân là nam (chiếm 947%) và có tiền sử hút

thuốc (78,9%). Có 3/19 bệnh nhân (chiếm 15,8%) có ít nhất 1 bệnh lý phổi hợp (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, lao phổi, tiểu đường, tim mạch...).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng thời điểm chẩn đoán trước điều trị phác đồ EP-Atezolizumab

Đặc điểm người bệnh tại thời điểm chẩn đoán		Số lượng	Tỉ lệ (%)	
Chi số toàn trạng PS		PS 0	12	63,2
		PS 1	5	26,3
		PS 2	2	10,5
Triệu chứng lâm sàng	Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi	11	57,9
		Sụt cân	10	52,6
	Triệu chứng cơ quan hô hấp	Đau ngực	5	26,3
		Ho khan	2	10,5
		Ho đờm	6	31,6
		Ho máu	3	15,8
		Khó thở	8	42,1
	Triệu chứng xâm lấn, di căn	Thay đổi giọng nói	1	5,3
		Hạch to	7	36,8
		Đau đầu	1	5,3
		Đau hạ sườn phải	2	10,5
		Đau xương	1	5,3

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0 và PS 1 (chiếm 89,5%), có 2 bệnh nhân PS 2 (chiếm 10,5%). Tất cả bệnh nhân đều có triệu chứng tại thời điểm chẩn đoán, triệu chứng hô hấp phổ biến nhất là khó thở (42,1%). Các biểu hiện lan tràn ngoài cơ quan hô hấp gồm: Hạch to (36,8%), đau hạ sườn phải (10,5%), đau đầu (5,3%), đau xương (5,3%), thay đổi giọng nói (5,3%).

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng thời điểm chẩn đoán trước điều trị phác đồ EP-Atezolizumab

Rezonans

		Số lượng	Tỉ lệ (%)	
Khối u nguyên phát	T1	1	5,3	
	T2	5	26,3	
	T3	10	52,6	
	T4	3	15,8	
Hạch lympho	N1	2	10,5	
	N2	12	63,2	
	N3	5	26,3	
Di căn	Số lượng cơ quan di căn	0	5	26,3
		1	8	42,1
		2	2	10,5
		> 3	4	21,1

	Cơ quan di căn	Phổi đối bên	8	42,1
		Màng phổi	7	36,8
		Gan	3	15,8
		Não	2	10,5
		Thượng thận	2	10,5
		Xương	1	5,3
		Không di căn xa	5	26,3

Nhận xét: Đa số u xếp loại T2, T3 cụ thể số bệnh nhân có T3 là 10 người chiếm tỷ lệ cao nhất với 52,6%; T2 là 5 chiếm 26,3%; T4 là 3 bệnh nhân chiếm 15,8%; T1 là 1 bệnh nhân chiếm tỷ lệ nhỏ nhất với 5,3%. Có 14/19 bệnh nhân đã có di căn, hơn một nửa bệnh nhân trong số đó có di căn từ 2 cơ quan trở lên: 2 bệnh nhân có di căn 2 cơ quan và 4 bệnh nhân di căn từ 3 cơ quan trở lên. Tỷ lệ

di căn phổi đối bên và màng phổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,1%, tiếp đến là di căn màng phổi chiếm 36,8%, di căn gan chiếm 15,8%, di căn tuyến thượng thận và di căn não chiếm 10,5%, tỷ lệ di căn xương là thấp nhất chiếm 5,3%.

3.2. Đáp ứng điều trị với phác đồ EP-Atezolizumab trong ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn

Bảng 4. Đáp ứng chủ quan và khách quan

		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng chủ quan	Mất hoàn toàn triệu chứng	4	21,1
	Giảm một phần triệu chứng	7	36,8
	Triệu chứng không thay đổi	6	31,6
	Triệu chứng nặng hơn	2	10,5
Đáp ứng khách quan	Đáp ứng hoàn toàn	1	5,3
	Đáp ứng một phần	8	42,1
	Bệnh ổn định	6	31,6
	Bệnh tiến triển	4	21,1

Nhận xét: Đối với đáp ứng chủ quan, đa số bệnh nhân có đáp ứng với liệu pháp điều trị với 21,1% bệnh nhân mất hoàn toàn triệu chứng, 36,8% triệu chứng giảm một phần. Với đáp ứng khách quan, gần một nửa số bệnh nhân (47,3%) đáp ứng với điều trị, 31,6% đạt trạng thái bệnh ổn định và chỉ 4 bệnh nhân chiếm 21,1% bệnh tiến triển không đáp ứng với điều trị.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình điều trị

Tác dụng không mong muốn		Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Huyết học	Giảm Hemoglobin	6	31,6	11	57,9	1	5,3	1	5,3	0	0
	Giảm tiểu cầu	16	84,2	2	10,5	1	5,3	1	5,3	0	0
	Giảm bạch cầu	18	94,7	1	5,3	0	0	0	0	0	0

Rối loạn điện giải	Hạ Natri máu	18	94,7	1	5,3	0	0	0	0	0	0
Độc tính trên gan		17	89,5	2	10,5	0	0	0	0	0	0
Độc tính trên thận		16	84,2	3	15,8	0	0	0	0	0	0
Tiêu hóa	Tiêu chảy	17	89,5	2	5,3	0	0	0	0	0	0
	Táo bón	18	94,7	2	10,5	0	0	0	0	0	0
	Buồn nôn, nôn	13	68,4	6	31,6	0	0	0	0	0	0
Da	Ban da	18	94,7	1	5,3	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính phổ biến nhất được ghi nhận là tác dụng phụ lên hệ huyết học với 63,2% trường hợp ghi nhận thiếu máu độ 1 và 2; 1 trường hợp ghi nhận thiếu máu độ 3 (5,3%). 5,3% trường hợp ghi nhận hạ bạch cầu độ 1; 15,8% trường hợp ghi nhận giảm tiểu cầu độ 1 và 2; 1 trường hợp có giảm tiểu cầu độ 3 (5,3%). Các tác dụng phụ khác hay gặp bao gồm: Nôn, buồn (6 bệnh nhân; 31,6%), táo bón (2 bệnh nhân; 10,5%) và tiêu chảy (2 bệnh nhân; 10,5%), ban da (1 bệnh nhân; 5,3%).

IV. BÀN LUẬN

19 bệnh nhân đã được tiến hành phân tích các đặc điểm bao gồm: tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc lá, vị trí di căn, và các đặc điểm khác. Kết quả cho thấy đa số bệnh nhân nằm trong nhóm tuổi từ 50 đến 70, với tuổi trung bình là $60,5 \pm 8,3$ năm. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, cho thấy ung thư phổi tế bào nhỏ thường gặp ở người lớn tuổi, đặc biệt là nhóm trên 60 tuổi^[2]. Tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu chiếm ưu thế với 73,7%, cao hơn nhiều so với nữ giới (26,3%). Tình trạng hút thuốc lá với 89,5% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc, trong đó 68,4% là người hút thuốc hiện tại và 21,1% là người đã từng hút thuốc. Chỉ có 10,5% bệnh nhân chưa từng hút thuốc. Kết quả này

khẳng định thêm mối liên hệ giữa hút thuốc lá ở nam giới và nguy cơ mắc ung thư phổi tế bào nhỏ, phù hợp với các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng hút thuốc là nguyên nhân chính của bệnh^[2-4].

Về vị trí di căn, hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu có di căn tại phổi đối bên (42,1%) và di căn hạch trung thất (36,8%). Một số ít bệnh nhân có di căn tại gan (10,5%) và xương (10,5%). Các đặc điểm di căn này cho thấy sự phù hợp với đặc điểm bệnh sinh lan tràn của bệnh thường tập trung ở các cơ quan liên quan đến hệ hô hấp và tuần hoàn^[5,6].

Các đặc điểm khác của đối tượng liên quan đến kết quả và quá trình điều trị như chỉ số toàn trạng và các bệnh lý kèm theo. 63,2% bệnh nhân có toàn trạng tốt (ECOG 0 - 1), trong khi 36,8% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng kém hơn (ECOG 2 - 3). Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu vẫn có khả năng dung nạp tốt với hóa chất. Tuy nhiên, một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân có tình trạng sức khỏe yếu hơn, cần được quản lý và theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị, đặc biệt các bệnh nhân có bệnh kèm theo, phổ biến nhất là tăng huyết áp (26,3%) và tiểu đường (15,8%).

Nghiên cứu của chúng tôi đã đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ EP-Atezolizumab trong điều trị bước một ung

thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả cho thấy phác đồ này mang lại tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) cao với tỷ lệ đáp ứng chủ quan là 58,9% và tỷ lệ đáp ứng khách quan là 47,4%, trong đó có 5,3% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 42,1% bệnh nhân đáp ứng một phần. Kết quả này có vẻ thấp hơn so với nghiên cứu đánh giá hiệu quả phác đồ Etoposide - Carboplatin kết hợp với Atezolizumab của nhóm tác giả Ayako Shiono (2022) trên 65 bệnh nhân cho kết quả đáp ứng như sau: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 73,8% với 7,7% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; tỷ lệ bệnh tiến triển ở mức 19,5%⁴. So sánh với thử nghiệm lâm sàng pha III IMpower133 năm 2018, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tương tự (ORR là 58,9% so với 60,2%)¹. Kết quả này có thể là do số lượng mẫu nghiên cứu nhỏ và sự khác biệt trong phương pháp tuyển chọn bệnh nhân.

Tác dụng không mong muốn của phác đồ chủ yếu được ghi nhận là độc tính trên hệ huyết học, với 63,2% bệnh nhân gặp độc tính độ 1, 2 và một số ít gặp độc tính độ 3, 4. Điều này phù hợp với các báo cáo trước đó về phác đồ EP-Atezolizumab. Các tác dụng phụ khác như buồn nôn, nôn và tiêu chảy có tỷ lệ thấp và không có trường hợp nào ghi nhận độc tính gan thận độ 3, 4, cho thấy phác đồ này có mức độ an toàn cao. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy độc tính chủ yếu xuất hiện ở mức độ nhẹ đến trung bình và có thể quản lý được. So sánh với các báo cáo về độc tính của phác đồ, tác giả Jeong Uk Lim cùng cộng sự (2022) và Ayako Shiono cùng cộng sự (2023), đều cho kết quả tương tự; cụ thể tác dụng phụ phổ biến nhất cũng được

ghi nhận ở hệ thống huyết học, tổn thương gan thận chủ yếu ở độ 1 - 2 không phải là nguyên nhân khiến bệnh nhân không dung nạp điều trị^[3,4].

Hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu nhỏ có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả và tính khái quát của nghiên cứu. Do đó, cần tiếp tục mở rộng quan sát để thu thập thêm dữ liệu từ một số lượng lớn hơn các bệnh nhân thoả mãn điều kiện. Bên cạnh đó, cần thực hiện các nghiên cứu theo dõi dài hạn để đánh giá hiệu quả lâu dài đến kết cục của người bệnh như thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

V. KẾT LUẬN

Kết quả điều trị bước một bằng phác đồ EP-Atezolizumab trong ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện Bạch Mai đã cho thấy hiệu quả tích cực. Tỷ lệ đáp ứng chủ quan và khách quan đều cao, với đa số bệnh nhân giảm hoặc mất triệu chứng và một phần đạt đáp ứng hoàn toàn. Độc tính của phác đồ chủ yếu ở mức độ nhẹ và không có tác dụng phụ nghiêm trọng. Kết quả này mở ra hy vọng mới trong việc cải thiện đáp ứng điều trị góp phần kéo dài thời gian sống sót cho bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung Bướu, phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi hoàn thành bài báo cáo này. Chúng tôi xin cam đoan nghiên cứu này không trùng lặp

bất kì nghiên cứu nào khác. Các số liệu và thông tin nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al.** First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* Dec 6 2018; 379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064.
2. **Kiên ĐH, Gia NH.** 20. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sống thêm điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen ALK bằng ceritinib. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 01/10 2023; 160 (12V1):145-155. doi:10.52852/tcncyh.v160i12V1.1186.
3. **Lim JU, Kang HS, Shin AY, et al.** Investigation of poor predictive factors in extensive stage small cell lung cancer under etoposide-platinum-atezolizumab treatment. *Thorac Cancer.* Dec 2022; 13(23):3384-3392. doi:10.1111/1759-7714.14697.
4. **Shiono A, Imai H, Wasamoto S, et al.** Real-world data of atezolizumab plus carboplatin and etoposide in elderly patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *Cancer Med.* Jan 2023; 12 (1):73-83. doi:10.1002/cam4.4938.
5. **Ko J, Winslow MM, Sage J.** Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. *EMBO Mol Med.* Jan 11 2021; 13 (1):e13122. doi:10.15252/emmm.202013122.
6. **Đỗ HK, Nguyễn V T.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn bằng phác đồ Irinotecan đơn trị bước hai. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 04/27 2023; 525 (2)doi:10.51298/vmj.v525i2.5150.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN HẠCH SAU PHẪU THUẬT CẮT THÙY PHỔI, VẾT HẠCH

Đỗ Mạnh Hùng¹, Vũ Minh Tuấn¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch sau phẫu thuật cắt thùy phổi, vết hạch tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả trên 40 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch sau phẫu thuật cắt thùy phổi vết hạch.

Kết quả nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện trên 40 bệnh nhân. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $55,4 \pm 8,2$. Tỷ lệ nam/nữ là 2,6/1. U phổi phải (52,5%) gặp nhiều hơn so với phổi trái (47,5%). Tỷ lệ di căn hạch N2 là 55% với 22,5% bệnh nhân di căn hạch N2 nhảy cóc. Thở mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến (90%). Với thời gian theo dõi trung bình 49,4 tháng; tỷ lệ tái phát và di căn xa là 62,5%. Phổi đối bên, xương, não là những vị trí di căn thường gặp. Thời gian sống thêm không bệnh trung vị là $28,9 \pm 3,3$ tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là $44,6 \pm 6,3$ tháng. Với bệnh nhân di căn hạch N1, thời gian sống thêm không bệnh là $30,4 \pm 8,7$ tháng; cao hơn bệnh nhân di căn hạch N2 ($23,1 \pm 6,2$ tháng).

Kết luận: Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn

sớm, cải thiện thời gian sống thêm ở những bệnh nhân di căn hạch N1 và N2 sau phẫu thuật.

Từ khóa: Ung thư phổi, phẫu thuật cắt thùy phổi.

SUMMARY

SURVIVAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH NON SMALL CELL LUNG CANCER FOUND TO HAVE PATHOLOGIC LYMPHO NODE INVOLVEMENT AFTER LOBECTOMY

Objective: Evaluate survival outcomes in patients with non-small cell lung cancer found to have pathologic lympho node involvement after lobectomy at Vietnam National Cancer Hospital.

Patients and methods: A descriptive study on 40 patients with non-small cell lung cancer found to have pathologic lymph node involvement after lobectomy.

Results: The study was carried out on 40 patients. Median age at diagnosis was $55,4 \pm 8,2$. Male/ female ratio: 2,6/1. Right lung tumors (52,5%) were common than left lung tumors (47,5%). The rate of N2 lymph node metastasis was 55% with 22,5% of patients had skip N2 lymph node metastasis. The major histological type was adenocarcinoma (90%). With a median follow-up of 49,4 months, the recurrence and distant metastasis rate was 62,5%. The most common sites of distant metastases were the contralateral lung, bone and brain. The median disease-free survival was $28,9 \pm 3,3$ months, and the median overall survival was $44,6 \pm 6,3$ months. In patients with N1 lymph node

¹Khoa Ngoại Quán Sứ 2 – Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Minh Tuấn

Email: brightdoctorfu@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

metastasis, the disease-free survival time was 30.4 ± 8.7 months, higher than in patients with N2 lymph node metastasis (23.1 ± 6.2 months).

Conclusion: Surgery is the primary treatment for early-stage non-small cell lung cancer, improving survival outcome in patients with N1 and N2 lymph node involvement after lobectomy.

Keywords: Non-small cell lung cancer, lobectomy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong ba ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2022, ung thư phổi đứng thứ nhất về tỉ lệ mới mắc và tỉ lệ tử vong trên toàn cầu^[1]. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2, chiếm 17,8% tổng số ca ung thư mới mắc^[1]. Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới chia ung thư phổi thành hai nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm khoảng 80 - 85%^[2,3]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ có tiên lượng xấu bởi tiến triển nhanh, di căn sớm, phát hiện bệnh thường ở giai đoạn muộn; tỉ lệ sống thêm 5 năm còn thấp dưới 20%^[2-4]. Trong những năm gần đây, với sự phát triển mạnh mẽ của y học đã giúp phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm, điều này có ý nghĩa trong điều trị và tiên lượng bệnh.

Phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn đầu tiên và cơ bản, đóng vai trò then chốt trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm (giai đoạn I - IIIA). Phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ đến nay đã phát triển mạnh mẽ với nhiều cách tiếp cận: Cắt thùy hoặc phân thùy phổi, phẫu thuật mổ mở thông thường, phẫu thuật nội soi lồng ngực dưới sự trợ giúp của video,

phẫu thuật nội soi robot,... mang lại kết quả đáng khích lệ. Phẫu thuật ung thư phổi không tế bào nhỏ 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 công trình nghiên cứu về ung thư phổi không tế bào nhỏ đã được thực hiện khá nhiều, tuy nhiên nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch sau phẫu thuật còn ít. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch sau phẫu thuật cắt thùy phổi, vét hạch tại Bệnh viện K.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 40 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch sau phẫu thuật cắt thùy phổi, vét hạch tại khoa Ngoại Lồng ngực Bệnh viện K từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch pN1-pN2 theo phân loại của UICC và AJCC phiên bản 8 (theo kết quả giải phẫu bệnh sau mổ).

- Được phẫu thuật cắt thùy phổi và vét hạch.

- Bệnh nhân tuân thủ tái khám và theo dõi định kỳ sau khi kết thúc điều trị.

- Có hồ sơ theo dõi đầy đủ và có thông tin sau điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không đủ các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện, nghiên cứu trên 40 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch sau phẫu thuật cắt thùy phổi, vét hạch tại khoa Ngoại lồng ngực Bệnh viện K.

2.4. Các bước tiến hành:

- Lập danh sách bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch sau phẫu thuật cắt thùy phổi, vét hạch từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020.

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Thu thập các biến số nghiên cứu, bao gồm:

+ Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới.

+ Đặc điểm cận lâm sàng.

+ Giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học.

+ Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.

+ Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (progression free survival-PFS), thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival-OS).

2.5. Xử lý số liệu: Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 26. Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

2.6. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, không có tính chất can thiệp, nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị bệnh. Số liệu trung thực khách quan.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		n	Tỉ lệ (%)
Giới	Nam	29	72,5
	Nữ	11	27,5
Tuổi (năm)	55,4 ± 8,2 (31 - 68)		
Vị trí u	Thùy trên phải	12	30
	Thùy giữa phải	1	2,5
	Thùy dưới phải	8	20
	Thùy trên trái	12	30
	Thùy dưới trái	7	17,5
Kích thước u	≤ 1cm	0	0
	>1 - 2cm	2	5
	>2 - 3cm	14	35
	>3 - 5cm	19	47,5
	>5cm	5	12,5
Di căn hạch	N1	18	45
	N2	22	55
	N2 nhảy cóc	9	22,5
Mô bệnh học	Carcinoma tuyến	36	90
	Carcinoma vảy	2	5
	Carcinoma tuyến vảy	2	5

Nhận xét: 40 bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần là nam giới (chiếm 72,5%). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $55,4 \pm 8,2$. Vị trí u thường ở thùy trên 2 phổi (30% ở thùy trên phổi trái và 30% ở thùy trên phổi phải). Khối u chủ yếu có kích thước $>3 - 5\text{cm}$ (T2). Tỷ lệ di căn hạch N2 là 55% với

22,5% bệnh nhân di căn hạch N2 nhảy cóc. Thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến (chiếm 90%), 2 bệnh nhân thể ung thư biểu mô vảy và 2 bệnh nhân thể mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến vảy.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2. Phẫu thuật và điều trị bổ trợ sau phẫu thuật

	Điều trị	Số BN	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật	Phẫu thuật mổ mở	24	60
	Phẫu thuật nội soi	16	40
Hóa chất	Phác đồ Pemetrexed - Cisplatin	14	35
	Phác đồ Paclitaxel - Carboplatin	15	37,5
	Phác đồ Vinorelbine - Cisplatin	11	27,5
Xạ trị bổ trợ	Có	22	55
	Không	18	45

Nhận xét: 16 bệnh nhân được phẫu thuật nội soi, chiếm tỷ lệ 40%, cho thấy phẫu thuật nội soi lồng ngực ngày càng được ứng dụng rộng rãi với nhiều ưu điểm so với phẫu thuật mở ngực truyền thống. Tất cả bệnh nhân

được điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật với phác đồ nền tảng platinum: Pemetrexed - Cisplatin (35%), Paclitaxel - Carboplatin (37,5%), Vinorelbine - Cisplatin (27,5%). 22 bệnh nhân (55%) xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật.

Bảng 3. Tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa

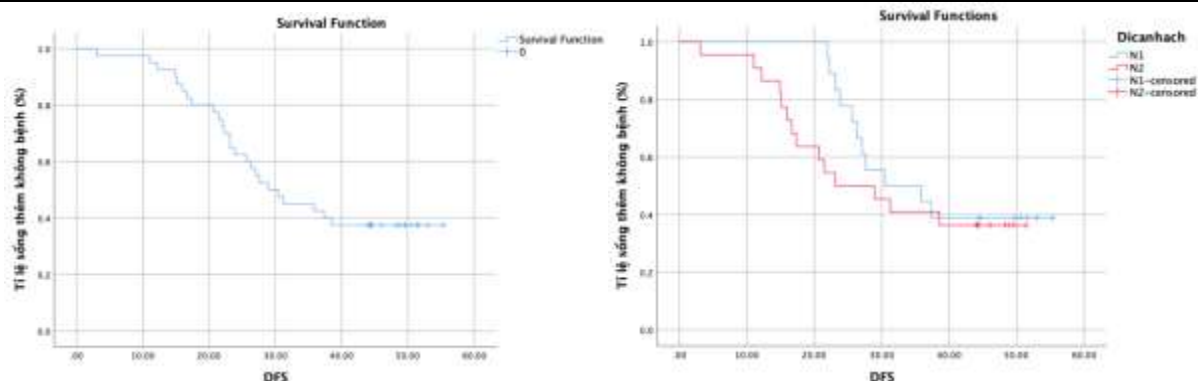
	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tái phát tại chỗ	2	5
Di căn xa	23	57,5
Não	7	17,5
Xương	10	25
Phổi đối bên	11	27,5
Gan	8	20
Khác	2	5

Nhận xét: Với thời gian theo dõi trung bình 49,4 tháng; 2/40 (5%) bệnh nhân có tái phát tại chỗ và 23/40 (57,5%) bệnh nhân di căn xa. Phổi đối bên là cơ quan di căn xa thường gặp nhất (11 bệnh nhân), tiếp đến là xương và gan, não. Có 2 bệnh nhân di căn tuyến thượng thận.

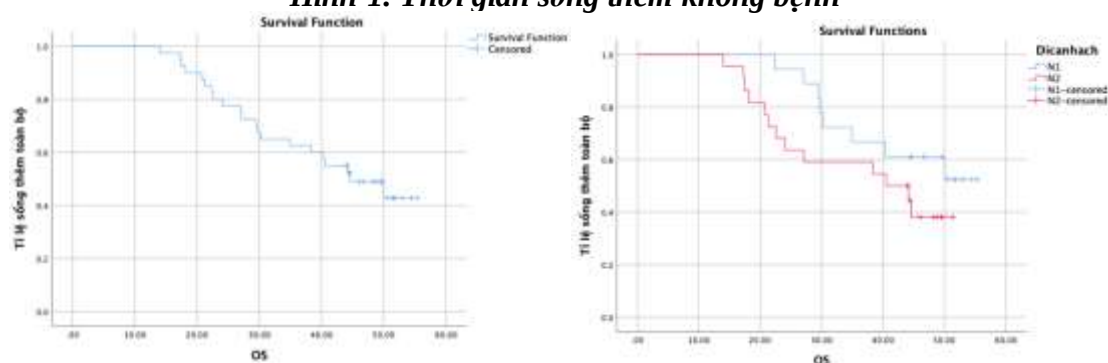
Bảng 4. Tỷ lệ sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ

		12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	>48 tháng
Tiến triển (n)	pN1	0	4	6	3	5
	pN2	2	9	2	5	4
	Tổng	2	13	8	8	9

Tử vong (n)	pN1	0	1	5	4	8
	pN2	0	7	2	8	5
	Tổng	0	8	7	12	13



Hình 1. Thời gian sống thêm không bệnh



Hình 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 25 bệnh nhân tiến triển và 21 bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm không bệnh trung vị là $28,9 \pm 3,3$ tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là $44,6 \pm 6,3$ tháng. Với nhóm pN1, thời gian sống thêm không bệnh là $30,4 \pm 8,7$ tháng; cao hơn nhóm pN2 ($23,1 \pm 6,2$ tháng). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,42$. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm pN1, pN2 lần lượt là 45,3 tháng; 36,7 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,17$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong 40 bệnh nhân nghiên cứu, độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là $55,4 \pm 8,2$. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trong nước như nghiên cứu Nguyễn Khắc Kiểm (2016) trên 282 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I - IIIA thấy tuổi trung bình là $56,2 \pm 8,59$; nghiên cứu của Vũ Anh Hải (2021) trên 80 bệnh nhân cho tuổi trung bình là $55,9 \pm 8,9$; nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Hằng (2022) trên 60 bệnh nhân với tuổi trung bình là $58,5^{[5-7]}$. Bệnh nhân nam chiếm đa số với tỉ lệ nam/nữ là 2,6/1; tương tự với các tác giả Nguyễn Thị Thúy Hằng (2,7/1); Ngô Quang Định (2,8/1)^[7,8]. Vị trí u gặp ở thùy trên (60%) nhiều hơn thùy dưới, bên phải (52,5%) nhiều hơn bên trái. Kết quả này

tương tự với nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Lan với vị trí u thường gặp nhất là thùy trên phổi phải (33,7%) rồi đến u thùy trên phổi trái (26,9%)^[9]. Điều này có thể do phổi phải chiếm thể tích nhiều hơn phổi trái (55 - 65% thể tích nhu mô phổi) và do cấu trúc góc chia nói cựa khí quản và phế quản góc làm cho chất sinh ung thư đi vào phổi phải dễ dàng hơn. Khối u có kích thước trung bình là 4 ± 2 cm với thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến (90%). Vị trí u di căn hạch N2 thường gặp nhất là thùy trên 2 bên (8 bệnh nhân u thùy trên phổi phải và 8 bệnh nhân u thùy trên phổi trái). Vị trí hạch N2 di căn thường gặp nhất là hạch nhóm 4 (10 bệnh nhân), sau đó là hạch nhóm 5 (8 bệnh nhân) và hạch nhóm 7 (7 bệnh nhân). Hạch nhóm 3 và hạch nhóm 10 chỉ gặp ở 1 bệnh nhân. Vị trí u thường di căn hạch nhóm 4 là thùy trên phổi phải (7/10 bệnh nhân). Di căn hạch nhóm 5 thường gặp u vị trí thùy trên phổi trái (7/8 bệnh nhân). Điều này tương tự với một số nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của tác giả Harvey I. Pass (2010) phân tích 390 bệnh nhân ung thư phổi cho thấy khối u thùy trên phổi phải di căn hạch nhóm 3, 4 rất cao 64%; u thùy trên phổi trái di căn hạch nhóm 5 - 6 rất cao 90%^[10].

4.2. Kết quả điều trị

Với thời gian theo dõi trung bình 49,4 tháng; chúng tôi ghi nhận 25 bệnh nhân chiếm 62,5% tái phát và di căn xa sau điều trị (gan, xương, phổi, não); trong đó 11/18 bệnh nhân pN1 và 14/22 bệnh nhân pN2. Đặc điểm di căn này tương đồng với nghiên cứu của Phan Lê Thắng trên 81 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II, IIIA cho thấy tỉ lệ tái phát và di căn xa là 67,9% với thời gian tái phát trung bình là $27,9 \pm 14,2$ tháng. Những bệnh nhân tái phát và di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi có thể

giải phẫu bệnh thường gặp là ung thư biểu mô tuyến (24/25 bệnh nhân). Vị trí di căn thường gặp nhất là phổi đối bên, xương và não; điều này tương tự với kết quả nghiên cứu của Hung J.J trên 179 bệnh nhân ung thư phổi tái phát sau phẫu thuật (2004 - 2010) thấy di căn phổ biến nhất là phổi đối diện (39,1%), tiếp theo là não (33,5%) và xương (33,3%).

Qua thu thập thông tin cho thấy thời gian sống thêm không bệnh trung vị là $28,9 \pm 3,3$ tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là $44,6 \pm 6,3$ tháng. Sau phẫu thuật, đa số các bệnh nhân ổn định trong 2 năm đầu, sang năm thứ 3 bắt đầu có dấu hiệu tiến triển trở lại xuất hiện tái phát và di căn. Thời gian sống thêm không bệnh của nghiên cứu chúng tôi tương tự với nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiểm ($26,1 \pm 9,6$ tháng), Nguyễn Thị Thúy Hằng ($30,5 \pm 1,67$ tháng), Phan Lê Thắng ($27,1 \pm 3,9$ tháng)^[5,7].

Thời gian sống thêm không bệnh trung vị của các bệnh nhân di căn hạch N1 là $30,4 \pm 8,7$ tháng, cao hơn bệnh nhân di căn hạch N2 ($23,1 \pm 6,2$ tháng). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,42$. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị của bệnh nhân di căn hạch N1 chưa ước tính được, của bệnh nhân di căn hạch N2 là $40,5 \pm 12,4$ tháng. Thời gian sống thêm ở bệnh nhân di căn hạch N2 trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Christin Müller trên 118 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn hạch N2 sau phẫu thuật cho thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 38,3 tháng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 29,7 tháng.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt thùy phổi, vét hạch điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ cải thiện sống thêm ở những bệnh nhân di căn hạch N1, N2 với thời gian sống thêm không bệnh trung vị là $28,9 \pm 3,3$ tháng và thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là $44,6 \pm 6,3$ tháng. Thời gian sống thêm ở bệnh nhân di căn hạch N1 cao hơn bệnh nhân di căn hạch N2, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm ở những bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024; 74 (3):229-263.
2. **Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG.** Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 10 (9):1240-1242.
3. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** *Cancer statistics*, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68 (1):7-30.
4. **Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al.** The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*. 2015; 10 (9):1243-1260.
5. **Kiểm NK.** Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I, II, IIIA. 2016.
6. **Vũ AH, Lê VA, Nguyễn VN.** Đánh giá kết quả chẩn đoán di căn hạch ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được phẫu thuật nội soi điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 500 (1).
7. **Nguyễn TTH, Nguyễn TTH, Trần ĐA, Đào TTN.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA bằng phẫu thuật và bổ trợ phác đồ bộ đôi platinum. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 520 (1B).
8. **Định NQ, Lê Lâm N, Lưu VB, Giao ĐN, Thông PM.** Bước đầu nghiên cứu giá trị của chụp cộng hưởng từ toàn thân trong đánh giá giai đoạn của ung thư phổi. *Tạp chí Điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam*. 2012; (5): 4-14.
9. **Đoàn Thị Phương L.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi. 2021.
10. **Harvey I. Pass DPC, David H.J, John D.M.** *Lung Cancer principles and practice*, 4th edition, Lippincott William and Wilkins a Wolters Kluwer Company. 2010.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM DI CĂN HẠCH TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ ĐƯỢC PHẪU THUẬT NỘI SOI KIỂU MỘT CÔNG BIẾN ĐỔI CẮT THÙY PHỔI KÈM NẠO VẾT HẠCH

Hoàng Thành Trung¹, Nguyễn Lê Đăng Khoa¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm di căn hạch trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) được phẫu thuật nội soi kiểu một công biến đổi (i – VATS) cắt thùy phổi kèm nạo vết hạch.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca bệnh. Hồi cứu và mô tả đặc điểm di căn hạch ở 36 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I – IIIB được phẫu thuật nội soi kiểu một công biến đổi cắt thùy phổi kèm nạo vết hạch tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 10/2019 – 07/2024.

Kết quả: Phẫu thuật nội soi kiểu một công biến đổi được phẫu thuật trên hầu hết bệnh nhân chiếm tỉ lệ 83,3%; có 6 trường hợp phải chuyển mổ hở chiếm tỉ lệ 16,7%. Số nhóm hạch nạo vét được trung bình là 4,3 nhóm/ bệnh nhân và tổng số hạch nạo vét được trung bình là 8,4 hạch/ bệnh nhân. Tỉ lệ di căn hạch chiếm 38,9%, chằng N1 và N2 có tỷ lệ lần lượt là 36,1% và 22,2% trong đó N2 nhảy cóc là 5,6% và N2 tuần tự là 19,4%. Hầu hết các hạch cuống phổi (97,2%) và hạch trung thất (91,6%) khi nạo vét được ghi nhận kích thước < 1,5cm. Tỉ lệ di căn hạch ở thùy trên phổi trái chiếm tỉ lệ cao nhất là 54,6%.

Tỉ lệ di căn hạch cao nhất ở phân nhóm $u \leq 3\text{cm}$. Tỉ lệ di căn hạch trung thất trên là 42,9%; tỉ lệ di căn hạch trung thất dưới là 28,6%; và tỉ lệ di căn hạch đồng thời cả 2 trung thất trên – dưới là 7,14%. Kích thước u trung bình đo được sau mổ là 3,4cm, thường thấy kích thước $u \leq 3\text{cm}$ chiếm 61,1% và $u > 3\text{cm}$ chiếm 38,9%. Sự xâm lấn của khối u sau mổ chiếm tỉ lệ cao 72,2%.

Kết luận: Đặc điểm di căn hạch chưa thấy có tương quan tuyến tính giữa kích thước u và tỷ lệ di căn hạch. Tuy nhiên, vì mẫu ghi nhận được rất nhỏ chưa đủ dữ kiện để kết luận có ý nghĩa thống kê. Tiếp tục khẳng định kết quả của các nghiên cứu trước đây, cho thấy phẫu thuật nội soi kiểu một công biến đổi cắt thùy phổi nạo vết hạch có tính hiệu quả, khả thi và an toàn với lượng máu mất thấp và tỷ lệ biến chứng thấp. Việc phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi kèm nạo vết hạch trung thất N2 ở bệnh nhân giai đoạn T1N0M0 là cần thiết để tránh bỏ sót hạch di căn tuy nhiên vẫn chưa đủ cỡ mẫu để kết luận tương quan giữa kích thước khối u và việc nạo hạch trung thất N2 đem lại lợi ích có ý nghĩa. Cuối cùng việc sử dụng CTScan ngực có cản quang để đánh giá di căn hạch trước mổ là không đủ, có thể bỏ sót hạch, cần phối hợp thêm các xét nghiệm cận lâm sàng khác như tumor marker (Cyfra21-1, NSE, SCC) và PET-CT để phát hiện sớm các hạch di căn cũng như lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp dẫn đến giảm tái phát tại chỗ và di căn xa.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi kiểu một công biến đổi, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

¹Khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lê Đăng Khoa
Email: khoa17193@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

SUMMARY

**SURVEY OF LYMPH NODE
METASTASIS CHARACTERISTICS IN
NON SMALL CELL LUNG CANCER
PATIENTS UNDER GOING MODIFIED
UNIORTAL VIDEO – ASSISTED
THORACIC SURGERY WITH
LOBECTOMY AND LYMPH NODE
DISSECTION**

Objective: To investigate the characteristics of lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing modified uniportal video-assisted thoracic surgery (i-VATS) with lobectomy and lymph node dissection.

Subjects and methods: Case series. A retrospective study describing the lymph node metastasis characteristics in 36 patients with stage I–IIIB NSCLC who underwent modified uniportal VATS lobectomy with lymph node dissection at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital from October 2019 to July 2024.

Results: Modified uniportal VATS was performed on 83.3% of patients, while 6 cases (16.7%) required conversion to open surgery. The average number of lymph node groups dissected was 4.3 per patient, and the average number of lymph nodes dissected was 8.4 per patient. The lymph node metastasis rate was 38.9%, with N1 and N2 rates being 36.1% and 22.2%, respectively. Among N2 cases, skip metastasis was 5.6% and sequential N2 metastasis was 19.4%. Most pulmonary hilar (97.2%) and mediastinal lymph nodes (91.6%) dissected were < 1.5cm in size. The highest rate of lymph node metastasis was found in the left upper lobe at 54.6%. The highest rate of lymph node metastasis was observed in tumors ≤ 3cm. The rate of mediastinal lymph node metastasis was 42.9% for the upper mediastinum, 28.6% for the lower mediastinum, and 7.14% for both

upper and lower mediastinum simultaneously. The average tumor size measured postoperatively was 3.4cm, with tumors ≤ 3cm accounting for 61.1% and tumors > 3cm accounting for 38.9%. Tumor invasion after surgery was high at 72.2%.

Conclusion: Lymph node metastasis characteristics are related to tumor size, but there is no linear correlation between tumor size and lymph node metastasis rate. However, due to the small sample size, there is insufficient data to make statistically significant conclusions. The results confirm previous studies showing that modified uniportal VATS lobectomy with lymph node dissection is effective, feasible, and safe with low complication rates, minimal blood loss, and no postoperative mortality. Uniportal VATS lobectomy with mediastinal N2 lymph node dissection in stage T1N0M0 patients is necessary to avoid missing metastatic nodes; however, the sample size is still insufficient to conclude the significance of the correlation between tumor size and the benefit of N2 lymph node dissection. Finally, the use of contrast-enhanced chest CT for preoperative evaluation of lymph node metastasis is insufficient and may miss some lymph nodes. It is necessary to combine this with additional paraclinical tests such as tumor markers (Cyfra21-1, NSE, SCC) and PET-CT to detect metastatic lymph nodes early and to choose an appropriate treatment strategy, which can lead to reduced local recurrence and distant metastasis.

Keywords: Uniportal video-assisted thoracic surgery (i-VATS), non-small cell lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi có tỷ lệ mắc mới và tử vong cao tại Việt Nam, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) là loại ung thư phổi phổ biến nhất^[1]. Trên thế giới, điều trị ung thư phổi bằng phẫu thuật nội soi (PTNS)

đã dần thay thế mổ mở^[2]. Tại Việt Nam, PTNS được áp dụng thường quy và bước đầu mang lại kết quả tốt cho người bệnh. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM phẫu thuật nội soi lồng ngực kiểu một cổng biến đổi (i-VATS) được triển khai từ tháng 12 năm 2016 cũng cho thấy tính khả thi, hiệu quả và an toàn cho người bệnh. Sự xâm lấn của khối u và của hạch sau mổ là cần thiết, ảnh hưởng cuộc mổ và ý nghĩa tiên lượng sống còn trong điều trị UTPKTBN^[3]. Bên cạnh đó, việc phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi và nạo vét hạch trung thất thường quy cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn sớm T1N0M0 vẫn còn tranh cãi^[3]. Tại Việt Nam, tuy đã có nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiểm (2016)^[4], Trần Minh Bảo Luân (2018)^[5] và Trần Trọng Kiểm (2023)^[6] nhưng đánh giá về tình trạng di căn hạch rốn phổi và hạch trung thất, cũng như mối liên quan với đặc điểm khối u ở bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng i-VATS còn chưa nhiều và chưa hệ thống. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục đích: Khảo sát đặc điểm di căn hạch và tìm hiểu mối tương quan giữa di căn hạch và các yếu tố nguy cơ liên quan ở bệnh nhân UTPKTBN đã được PTNS (i-VATS) cắt thùy phổi kèm nạo vét hạch.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca bệnh.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: 36 bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng phẫu thuật nội soi kiểu một cổng biến đổi cắt thùy phổi kèm nạo vét hạch.

2.3. Địa điểm nghiên cứu: Khoa Điều trị tổng hợp Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Thời gian nghiên cứu: 6/2019 – 7/2024

Tiêu chuẩn chọn vào: Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật theo hướng dẫn của Bộ Y

tế, và cập nhật 2022 về hướng dẫn điều trị ung thư phổi của Hiệp hội phẫu thuật lồng ngực Châu Âu (ESTS) năm 2009. Bệnh nhân có hồ sơ bệnh án đầy đủ, rõ ràng.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân được phẫu thuật cắt thùy phổi không do bệnh lý ung thư. Phân tích số liệu: Nhập số liệu bằng phần mềm excel và phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê Stata.

2.5. Tiến trình lấy mẫu: Số liệu được thu thập và tổng hợp trước, trong và sau mổ kết quả theo dõi, phiếu thu thập mẫu được thiết kế sẵn.

2.6. Phương pháp phẫu thuật:

Gây mê nội khí quản, bệnh nhân nằm nghiêng 90 độ, đôn gối dưới nách. Bệnh nhân được thông khí 1 phổi đối diện để làm xẹp phổi bên phẫu thuật.

Vị trí phẫu thuật viên: Đứng phía trước bệnh nhân.

Vị trí đường rạch: Khoảng liên sườn 4 với cắt thùy trên giữa, khoảng liên sườn 5 - 6 với cắt thùy dưới.

Thứ tự: Cắt động mạch, tĩnh mạch, phế quản, cắt nhu mô sau cùng, tuy nhiên tiến trình này có thể thay đổi tùy theo vị trí thùy phổi được cắt cũng như độ xâm lấn của khối u.

Nạo vét hạch: Chúng tôi thực hiện nạo vét hạch hệ thống.

Rửa sạch khoang màng phổi, kiểm tra tình trạng dò khí miệng cắt phế quản, diện cắt nhu mô.

Đặt dẫn lưu qua vết mổ.

Các bệnh phẩm được đem gửi giải phẫu bệnh: Khối u, các nhóm hạch.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi nghiên cứu 36 bệnh nhân UTPKTBN được phẫu thuật nội soi kiểu một cổng biến đổi cắt thùy phổi kèm nạo vét hạch

tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 6/2019 – 7/2024. Trong đó, tỉ lệ mắc bệnh nam (47,2%) và nữ (52,8%) gần tương đương nhau. Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 61,3 tuổi, nhỏ nhất là 22 tuổi và lớn nhất là 82 tuổi. Nhóm 50 – 70 tuổi ưu thế (61,1%).

Bảng 1. Một số đặc điểm điểm chung nhóm nghiên cứu (N = 36)

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu (n = 36)		
Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Kỹ thuật mổ		
Nội soi	30	83,3
Nội soi chuyển hở	6	16.7
Thời gian mổ (phút)	TB ± ĐLC (GTNN; GTLN) 211,8 ± 46,8 (130; 320)	
Lượng máu mất (ml)	Trung vị (Khoảng tứ phân vị) 100 (30 – 600)	
Chẩn đoán giai đoạn sau mổ		
IA	2	5,6
IB	11	30,6
IIA	3	8,3
IIB	9	25,0
IIIA	9	25,0
IIIB	1	2,8
IV	1	2,8
Biến chứng	3	8,3

TB: Trung bình, ĐLC: Độ lệch chuẩn,

GTNN: Giá trị nhỏ nhất, GTLN: Giá trị lớn nhất

Phẫu thuật nội soi được thực hiện trên hầu hết các bệnh nhân (83,3%), có 6 trường hợp phải chuyển sang mổ hở do 4 trường hợp chảy máu khó cầm, 1 trường hợp thiếu dụng cụ hoặc 1 trường hợp tiên lượng có thể phải cắt phổi. Thời gian phẫu thuật trung bình là

211,8 phút, và lượng máu mất có trung vị là 100ml. Giai đoạn sau mổ có tỉ lệ cao nhất là IB (30,6%), thấp nhất là IV (2,8%) Ghi nhận có 8,3% bệnh nhân có biến chứng chảy máu, xì khí, hay xẹp phổi – suy hô hấp sau mổ.

Bảng 2. Đặc điểm u trên CT scan

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Vị trí tổn thương		
Thùy trên phổi trái	11	30,6
Thùy dưới phổi trái	5	13,9
Thùy trên phổi phải	11	30,6
Thùy giữa phổi phải	2	5,5
Thùy dưới phổi phải	7	19,4

U xâm lấn	19	52,8
Hạch trung thất	14	38,9
Kích thước hạch trung thất (n = 14)		
< 1cm	8	57,1
≥ 1cm	6	42,9
Chẩn đoán giai đoạn UTP/CTScan		
IA	4	11,1
IIA	15	41,7
IIB	9	25
IIIA	7	19,4
IIIB	1	2,8

Trên CT-Scan, ghi nhận u hiện diện đầy đủ các thùy phổi, trong đó thùy trên chiếm tỉ lệ cao nhất và đồng đều ở 2 bên là 30,6%. Có 52,8% trường hợp u xâm lấn màng phổi tạng, rãnh liên thùy, màng phổi thành hay thành ngực,... Có 38,9% bệnh nhân có ghi nhận node trung thất trên CT-scan và 57,1% bệnh nhân có kích thước hạch trung thất < 1cm.

Bảng 3. Mối tương quan giữa sự xâm lấn của khối u trên CT scan và sau mổ

Sự xâm lấn của khối u trên CT scan	Sự xâm lấn của khối u sau mổ		Độ chính xác của CT scan (%)
	Không	Có	
Không	6	11	58,3%
Có	4	15	
Tổng số (36)	10	26	

Độ chính xác của CT scan trong chẩn đoán sự xâm lấn của khối u trong nghiên cứu ghi nhận tương đối thấp là 58,3%.

Bảng 4. Mối tương quan giữa giai đoạn ung thư phổi trên CT scan và sau mổ

Giai đoạn trên CT scan	Giai đoạn sau mổ							Độ chính xác của CT scan (%)
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
IA	2	0	0	1	1	0	0	38,9%
IIA	0	10	1	2	2	0	0	
IIB	0	1	1	6	0	0	1	
IIIA	0	0	1	0	5	1	0	
IIIB	0	0	0	0	1	0	0	
Tổng số (36)	2	11	3	9	9	1	1	

Độ chính xác của CT scan trong chẩn đoán giai đoạn trong nghiên cứu ghi nhận được là 38,9%.

Bảng 5. Tính chất của u sau mổ (n = 36)

Đặc điểm	TB ± ĐLC	GTNN – GTLN
Kích thước u (cm)	3,4 ± 1,4	1 – 7
Nhóm kích thước	Tần số	Tỉ lệ (%)
≤ 3cm	22	61,1
3 < u ≤ 5cm	10	27,8
5 < u ≤ 7cm	4	11,1

Sự xâm lấn sau mổ	26	72,2
≤ 3cm	16	44,4
3 < u ≤ 5cm	8	22,2
5 < u ≤ 7cm	2	5,6
Không xâm lấn sau mổ	10	27,8

Kích thước u trung bình đo được sau mổ là 3,4cm, thường thấy kích thước $u \leq 3\text{cm}$ chiếm 61,1% và $3 < u \leq 7\text{cm}$ chiếm 38,9%. Số trường hợp u có xâm lấn sau mổ chiếm tỉ lệ cao 72,2%. Tỉ lệ khối u có xâm lấn sau mổ ở phân nhóm $u \leq 3\text{cm}$, $3 < u \leq 5\text{cm}$, $5 < u \leq 7\text{cm}$ là 44,4%; 22,2% và 5,6%.

Bảng 6. Đặc điểm hạch nạo vét được (N = 36)

Đặc điểm	TB ± DLC	GTNN - GTLN
Số nhóm hạch nạo vét được/ bệnh nhân	4,3 ± 1,5	1 - 6
Tổng số hạch nạo vét được/ bệnh nhân	8,4 ± 3	3 - 15
Số hạch	Tần số	Tỷ lệ (%)
< 10 hạch	21	58,3
≥ 10 hạch	15	41,7
Số nhóm		
≤ 4 nhóm	18	50
> 4 nhóm	18	50
Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)
Kích thước hạch cuống phổi		
< 1,5cm	35	35/36 (97,2)
≥ 1,5cm	1	1/36 (2,8)
Kích thước hạch trung thất		
Không có hạch	1	2,8
< 1,5cm	33	91,6
≥ 1,5cm	2	5,6
Không di căn hạch	22	61,1
Di căn hạch	14	38,9
Di căn chặng N1	13	36,1
Di căn chặng N2	9	25,0
N2 nhảy cóc	2	14,3 (2/14)
N2 tuần tự	7	50,0 (7/14)
Di căn chặng N1 + N2	6	16,7
Di căn hạch trung thất trên	6	42,9 (6/14)
Di căn hạch trung thất dưới	4	28,6 (4/14)
Di căn hạch trung thất trên + dưới	1	7,14 (1/14)

Số nhóm hạch nạo vét được trung bình là 4,3 nhóm/ bệnh nhân, nhiều nhất là 6 nhóm/ bệnh nhân và tổng số hạch nạo vét được trung bình là 8,4 hạch/ bệnh nhân. Hầu hết

(97,2%) các hạch cuống phổi và hạch trung thất (91,6%) ghi nhận được < 1,5cm. Tỷ lệ di căn hạch là 38,9%, chằng N1, N2 và N1 + N2 có tỷ lệ lần lượt là 36,1%; 25% và 16,7%. Trong đó, số hạch di căn N2 tuần tự và N2 nhảy cóc so với số hạch bị di căn chiếm lần lượt là 14,3% và 50%. Trong số trường hợp

di căn hạch thì 6/14 trường hợp di căn hạch trung thất trên, 4/14 trường hợp di căn hạch trung thất dưới và 1/14 trường hợp di căn cả trung thất trên và trung thất dưới. Chằng N2 nhảy cóc được định nghĩa khi (N1 âm tính - N2 dương tính), chằng N2 tuần tự (N1 và N2 dương tính).

Bảng 7. Mối tương quan của di căn hạch so với nhóm tuổi, giới tính, vị trí tổn thương, xâm lấn của u sau mổ và kích thước u

Đặc điểm	Di căn hạch		p	PR (KTC 95%)
	Có N = 14 (%)	Không N = 22 (%)		
Nhóm tuổi				
≤ 50 tuổi	3 (50,0)	3 (50,0)		1
50 – 70 tuổi	10 (45,4)	12 (54,6)	0,842	0,91 (0,36 – 2,32)
> 70 tuổi	1 (12,5)	7 (87,5)	0,180	0,25 (0,22 – 1,13)
Giới tính				
Nam	7 (38,9)	22 (61,1)	0,071	0,89 (0,39 – 2,03)
Nữ	7 (41,2)	10 (58,8)		1
Vị trí tổn thương				
Thùy trên phổi trái	6 (54,6)	5 (45,4)		1
Thùy dưới phổi trái	0 (0,0)	5 (100,0)	< 0,001	< 0,000001
Thùy trên phổi phải	5 (45,4)	6 (54,6)	0,676	0,83 (0,35 – 1,95)
Thùy giữa phổi phải	1 (50,0)	1 (50,0)	0,910	0,92 (0,20 – 4,14)
Thùy dưới phổi phải	2 (28,6)	5 (81,4)	0,333	0,52 (0,14 – 1,94)
Xâm lấn của u sau mổ				
Có	11 (42,3)	15 (57,7)	0,497	1,41 (0,49 – 4,02)
Không	3 (30,0)	7 (70,0)		1
Phân nhóm kích thước u				
≤ 3cm	10 (45,4)	12 (54,6)		1
3 – 5cm	4 (40,0)	6 (60,0)	0,780	0,88 (0,36 – 2,16)
5 – 7cm	0 (0,0)	4 (100,0)	< 0,001	< 0,000001

Không tìm thấy có mối tương quan của sự di căn hạch với các yếu tố nhóm tuổi, giới, vị trí tổn thương và sự xâm lấn của u sau mổ, với $p > 0,01$, KTC 95%.

Bảng 8. Mối tương quan giữa kích thước khối u sau mổ với di căn hạch, di căn hạch chặng N1 và di căn hạch chặng N2

Đặc điểm	Tần số	Kích thước khối u sau mổ (cm) (Trung bình ± DLC)	p
Di căn hạch			
Có	14	0,29 ± 0,13	0,144
Không	22	0,64 ± 0,16	
Hạch chặng N1 (+)			
Có	13	0,31 ± 0,13	0,218
Không	23	0,61 ± 0,16	
Hạch chặng N2 (+)			
Có	9	0,38 ± 0,18	0,573
Không	28	0,54 ± 0,14	
Hạch chặng N2 (+) và U ≤ 3cm	6		
Hạch chặng N2 (+) và U 3 – 5cm	3		

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kích thước khối u sau mổ với sự di căn hạch, di căn hạch chặng N1 và di căn hạch chặng N2 $p > 0,01$.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi là 61,3 tuổi, trẻ nhất 22 tuổi, lớn nhất 82 tuổi, nhóm 50 – 70 tuổi chiếm ưu thế. Độ tuổi này cũng tương đồng với nghiên cứu của Trần Minh Bảo Luân (2018) là 59,18 tuổi^[7], Nguyễn Sĩ Khánh (2024) là 59,9 tuổi^[8], Allakhverdiev A(2018) là 65,3 tuổi^[9], Wang W (2021)^[10], là 54 tuổi và Yu Rong (2023) là 60,26 tuổi.

Thời gian mổ trung bình của chúng tôi là 211,8 phút, lâu hơn so các tác giả Trần Minh Bảo Luân (105 phút)^[7], Nguyễn Sĩ Khánh (138 phút)^[8], Wang W (102 phút)^[10]. Chúng tôi thực hiện tất cả các thì phẫu tích, cắt phổi và vét hạch đều thao tác toàn bộ qua 1 lỗ nội soi, bên cạnh đó số lượng các trường hợp có u xâm lấn chiếm đến 72,2% phải gỡ dính, việc triển khai nạo hạch trung thất qua mổ nội soi tại BV Ung Bướu TP. HCM còn mới, ban đầu độ thành thục của phẫu thuật viên

với phương pháp này lúc đầu chưa cao, nên thời gian phẫu thuật kéo dài hơn, về sau đã có cải thiện. Biến chứng sau mổ chỉ ghi nhận 8,3% có 1 trường hợp chảy máu, 1 trường hợp xì khí, 1 trường hợp xẹp phổi – suy hô hấp, tỉ lệ này tương đồng với các tác giả trên và kết quả này cho thấy được lợi điểm của phẫu thuật nội soi một cổng. Nghiên cứu của tác giả TianLi và cộng sự (2021) cho thấy phẫu thuật nội soi kiểu một cổng là một phương pháp an toàn hiệu quả và có lợi cho quá trình phục hồi sau phẫu thuật và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mắc UTPKTBN. Quy trình phẫu thuật của chúng tôi được lên kế hoạch trước, bóc dính cẩn thận, nạo vét hạch chặng N1, chặng N2 thường quy và có hệ thống. Trong mổ nếu đánh giá thấy nguy cơ phải cắt phổi, cầm máu khó, gỡ dính không được sẽ chủ động chuyển mổ hở, để giảm tỉ lệ các biến chứng.

Chúng tôi đánh giá mối tương quan của kết quả trên CT scan trước mổ với sự xâm lấn của khối u (bảng 3) và chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi sau mổ (bảng 4). Độ chính xác của CT scan trong chẩn đoán sự xâm lấn của khối u chỉ 58,3% và chẩn đoán giai đoạn

là 38,9%. Một số trường hợp chẩn đoán giai đoạn sau mổ tăng bậc hay giảm bậc so với chẩn đoán trên CT scan tương đồng với tác giả Nguyễn Sĩ Khánh^[8]. Độ chính xác này tập trung chủ yếu vào độ IIB và IIIA, tương đồng so với tác giả Trần Minh Bảo Luân^[7]. Điều này cho thấy rằng việc đánh giá tính chất di căn của khối u, tính chất di căn hạch hay giai đoạn UTPKTBN không nên dùng đơn độc CT-Scan ngực có cản quang mà cần phối hợp với các công cụ hình ảnh học tiên tiến hơn như PET-CT đã được tác giả Manfredini B(2023) và Yu Rong(2023) khuyến cáo^[3,11]. Ngoài ra, sinh thiết qua nội soi một công cũng là một sự lựa chọn hiệu quả và an toàn^[2,13].

Số nhóm hạch nạo vét được trung bình là 4,3 nhóm/ bệnh nhân, nhiều nhất là 6 nhóm/ bệnh nhân và tổng số hạch nạo vét được trung là 8,4 hạch/ bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân có số nhóm hạch được nạo vét ở phân nhóm ≤ 4 nhóm và > 4 nhóm hạch là bằng nhau. Trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân có tổng số hạch nạo < 10 hạch và ≥ 10 hạch lần lượt là 58,3% và 41,7%. Tương đồng với nghiên cứu của Trần Trọng Kiểm số nhóm hạch nạo được $3,8 \pm 0,6$ nhóm/ bệnh nhân và số hạch nạo được $11,4 \pm 5,2$ hạch/ bệnh nhân. Tantranworasin và cộng sự (2017) hồi cứu 240 bệnh nhân UTP được phẫu thuật, tác giả nhận xét số hạch và số nhóm hạch vét được không phải là yếu tố tiên lượng độc lập với tỷ lệ tử vong toàn bộ.

Kết quả ở bảng 6 cho thấy tỷ lệ di căn hạch N2 nhảy cóc và N2 tuần tự so với tổng số hạch nạo vét được bị di căn lần lượt là 14,3% và 50%. Di căn nhảy cóc chẳng N2 được giải thích dựa vào sự dẫn lưu bạch huyết của phổi. Ở phổi, bạch huyết được dẫn lưu theo hai đường:

- Thứ nhất, bạch huyết từ các túi và ống tẹn được dẫn lưu hướng tâm về rốn phổi theo hệ thống phế quản và mạch máu phổi. Dòng bạch huyết được chảy theo chiều hướng tâm nhờ có các “bơm tự động” và không chảy theo chiều ngược lại do có các “van một chiều” trong hệ thống bạch huyết.

+ Phổi phải: Các hạch trong thùy dẫn lưu tới hạch thùy phổi - rốn phổi - cạnh phế quản cùng bên, dưới carina - hạch cơ bậc thang, hạch thượng đòn cùng bên rồi đổ vào hệ tĩnh mạch cánh tay đầu.

+ Phổi trái: Thùy trên dẫn lưu tới hạch rốn phổi, hạch dưới carina, hạch cạnh khí quản cùng bên hoặc hạch cửa sổ chủ phế rồi tới tĩnh mạch cánh tay đầu thông qua thân phế quản trung thất trái và ống ngực. Thùy dưới trái dẫn lưu tới hạch rốn phổi, hạch dưới carina nhưng sau đó phần lớn đi theo hệ hạch cạnh phế quản phải rồi đổ vào tĩnh mạch thân cánh tay đầu phải.

- Thứ hai, hệ thống bạch huyết ngoại vi các thùy còn được dẫn lưu vào các vách dọc theo tĩnh mạch phổi (dẫn lưu theo màng phổi). Giữa hệ thống dẫn lưu khoảng kẽ này và hệ thống dẫn lưu theo mạch máu - phế quản có sự kết nối với nhau. Các kênh kết nối nằm giữa rốn và ngoại vi phổi. Như vậy, di căn nhảy cóc là kết quả của sự dẫn lưu bạch huyết qua đường màng phổi; theo đường này bạch huyết sẽ dẫn lưu theo hướng ngoại vi bỏ qua các chặng hạch N1. Nghiên cứu của chúng tôi và Trần Minh Bảo Luân có kết quả tương đồng và theo chúng tôi việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu khác nhau dẫn tới sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch.

Nghiên cứu này ghi nhận được kích thước hạch $< 1,5\text{cm}$ chiếm hầu hết (97,2%) các hạch cuống phổi và hạch trung thất (91,6%), tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu không nhiều (38,9%) và chủ yếu là di căn

hạch N1 (36,1%), tuy nhiên tỉ lệ di căn chằng N2 vẫn khá cao là 25% (bảng 6). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam (kích thước của các hạch tỷ lệ thuận với khả năng di căn). Tác giả Agzarian J và cộng sự cho rằng trên bệnh nhân có kích thước hạch >10mm có nhiều khả năng là hạch di căn, hạch từ 10 - 15mm có xác suất 50% di căn và hạch trên 15mm có xác suất di căn hơn 67%. Ở tác giả Nguyễn Khắc Kiểm cho thấy nhóm hạch > 10 - 15mm tỷ lệ di căn là 41,4%, nhóm 15 - 20mm là 72,4%; nhóm hạch > 20mm tỷ lệ di căn cao 100%^[4], ở tác giả Nguyễn Sĩ Khánh tỷ lệ hạch nhóm N1 dương tính nhiều hơn hạch nhóm N2^[8]. Giống tác giả Trần Minh Bảo Luân, chúng tôi không tìm thấy có mối tương quan của sự di căn hạch với các yếu tố nhóm tuổi, giới, vị trí tổn thương và sự xâm lấn của u sau mổ, với $p > 0,01$ (bảng 7). Chúng tôi thấy rằng có mối tương quan giữa sự di căn hạch với vị trí thùy dưới phổi trái ($p < 0,001$) và sự di căn hạch với kích thước của u > 5cm nhưng mẫu ghi nhận được rất nhỏ vì thế vẫn chưa đủ dữ kiện để kết luận có ý nghĩa thống kê hay không. Tác giả Trần Trọng Kiểm cho rằng sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch ở nhóm u có xâm lấn so với nhóm u không xâm lấn không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,47$)^[6]. Sự khác biệt này có thể được giải thích bằng cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi và Trần Trọng Kiểm chưa đủ lớn để khái quát cho dân số chung.

Chúng tôi không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kích thước khối u sau mổ với sự di căn hạch, di căn hạch chằng N1 và di căn hạch chằng N2, $p > 0,01$ (bảng 8), có khác biệt so với tác giả Nguyễn Khắc Kiểm ($n = 282$)^[4], tác giả Trần Minh Bảo Luân ($n = 109$)^[7] và tác giả Trần Trọng Kiểm ($n = 98$) tỷ lệ di căn hạch chằng N1 là 6,4%,

di căn hạch chằng N2 là 19,0% ở nhóm $u \leq 3$ cm; tỷ lệ di căn hạch chằng N1 là 14,8%, di căn hạch chằng N2 là 29,6% ở nhóm $u > 3 - 5$ cm; tỷ lệ di căn hạch chằng N1 là 25,0%, không có di căn chằng N2 ở nhóm $u > 5 - 7$ cm^[6].

Dựa vào ba đặc điểm sau, chúng tôi chứng minh rằng việc nạo hạch trung thất ở bệnh nhân giai đoạn T1N0M0 là cần thiết để tránh bỏ hạch di căn. Thứ nhất, tỉ lệ khối u có xâm lấn sau mổ ở phân nhóm $u \leq 3$ cm là 44,4%, khá cao so với các phân nhóm u ở kích thước khác. Thứ hai, trong 9 trường hợp di căn hạch N2 có 6 trường hợp di căn hạch N2 ở phân nhóm u có kích thước $u \leq 3$ cm và 3 trường hợp di căn hạch N2 ở nhóm có kích thước $3 < u \leq 5$ cm, không có di căn hạch N2 ở nhóm u có kích thước > 5cm, do chưa đủ cỡ mẫu để khẳng định có mối liên quan giữa kích thước khối u với sự di căn hạch trung thất trong UTPKTBN như các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Tác giả Nguyễn Khắc Kiểm cũng cho rằng kích thước khối u chưa đủ giá trị cao để tiên lượng mức độ di căn hạch ở các chằng hạch^[4]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Trần Trọng Kiểm $u \leq 3$ cm có tỷ lệ di căn hạch N2 (19,0%) cao hơn N1 (6,4%). Thứ ba, trong tổng số trường hợp di căn hạch (14 trường hợp) thì 6/14 trường hợp di căn hạch trung thất trên, 4/14 trường hợp di căn hạch trung thất dưới và 1/14 trường hợp di căn cả trung thất trên và trung thất dưới.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Phẫu thuật nội soi lồng ngực kiểu một cổng biến đổi (i-VATS) nạo vét hạch có tính hiệu quả, khả thi và an toàn với tỷ lệ biến chứng thấp. Việc sử dụng CTS-can ngực có cản quang để đánh giá di căn hạch trước mổ là không đủ, có thể bỏ sót hạch, cần phối hợp

thêm các xét nghiệm cận lâm sàng khác như tumor marker (Cyfra21-1, NSE, SCC) và PET-CT để phát hiện sớm các hạch di căn cũng như lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp dẫn đến giảm tái phát tại chỗ và di căn xa.

Chúng tôi vẫn chưa đủ cỡ mẫu để kết luận tương quan giữa kích thước khối u, tính xâm lấn và việc nạo hạch trung thất N2 đem lại lợi ích có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, việc nạo vét hạch trung thất N2 ở bệnh nhân giai đoạn T1N0M0 là cần thiết để tránh bỏ sót hạch di căn. Kiến nghị, cần thực hiện một nghiên cứu có số lượng mẫu lớn hơn và thiết kế nghiên cứu cao cấp hơn để đánh giá chính xác mối tương quan giữa kích thước khối u với sự di căn hạch trung thất.

Nên tiến hành đánh giá nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn về đặc điểm nội tại của khối u và cơ chế phát tán của khối u, tìm hiểu các yếu tố nguy cơ liên quan đến việc di căn hạch bạch huyết cũng như việc nạo hạch trung thất không hoàn, dẫn đến các khuyến nghị về đánh giá hạch bạch huyết ở những bệnh nhân mắc UTPKTBN giai đoạn đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP.** Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health.* 2019; 85 (1).
2. **Del Campo JM, Maroto S, Sebastian L, et al.** Uniportal VATS for Diagnosis and Staging in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Diagnostics (Basel).* Feb 21 2023; 13 (5) doi:10.3390/diagnostics13050826.
3. **Manfredini B, Zirafa CC, Filosso PL, Stefani A, Romano G, Davini F, Melfi F.** The Role of Lymphadenectomy in Early-Stage NSCLC. *Cancers (Basel).* Jul 23 2023; 15 (14) doi:10.3390/cancers15143735.
4. **Kiểm NK.** Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều ung thư phổi không tế bào nhỏ I-II-III A. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội 2016.
5. **Luân TMB, Thanh VT.** Xác định các yếu tố liên quan khả năng di căn hạch và kết quả vét hạch qua nội soi lồng ngực trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Journal of 108-Clinical Medicine and Pharmacy.* 2018.
6. **Kiểm TT, Viện MV.** Mối liên quan giữa di căn hạch và đặc điểm khối u ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch. *Tạp chí Y Dược học Quân sự.* 2023; 48(2):50-58.
7. **Bảo LTM, Hoài NN.** Cắt thùy phổi và nạo hạch qua nội soi lồng ngực trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ: an toàn và khả thi? *Tạp chí Phẫu thuật Tim mạch và Lồng ngực Việt Nam.* 2018; 23: 86-96.
8. **Khánh NS, Bình NH, Đức DD, Tuyển ND, Dương VQ, Lượng ĐV.** Kết quả điều trị phẫu thuật nội soi 1 lỗ điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm tại Bệnh viện Phổi Trung ương Năm 2022. *Tạp chí Y học Cộng đồng.* 2024;65(CD3-Bệnh viện Phổi Trung ương).
9. **Allakhverdiev A, Davydov M, Akhmedov P.** Thoracoscopic lobectomy with mediastinal lymph node dissection as a standard surgery for T1-2N0M0 non-small cell lung cancer (>300 surgeries experience). *Ann Med Surg (Lond).* Nov 2018; 35: 169-172. doi:10.1016/j.amsu.2018.09.022.
10. **Wang W, Rao S, Ma M, et al.** The concept of broad exposure facilitates uniportal video-assisted thoracoscopic mediastinal lymph nodes dissection. *J Cardiothorac Surg.* May 21 2021; 16 (1):138. doi:10.1186/s13019-021-01519-6.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ PEMETREXED – CARBOPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ KHÔNG VÂY GIAI ĐOẠN IB – IIIA

Đào Minh Thế¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thị Bích Phượng¹,
Nguyễn Thị Như Hoa¹, Trần Thị Hậu¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa chất bổ trợ pemetrexed - carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không vảy giai đoạn IB - IIIA.

Đối tượng - phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, bao gồm 96 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không vảy giai đoạn IB - IIIA được điều trị bổ trợ bằng phác đồ pemetrexed - carboplatin sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2023.

Kết quả: Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 30,8 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 89,6%, 76% và 69,6%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 44,6 tháng. Tỷ lệ hoàn thành điều trị là 97,9%. Độc tính huyết học hay gặp nhất là hạ bạch cầu trung tính (65,7%) và hạ tiểu cầu (51,1%); độc tính ngoài huyết học hay gặp nhất là mệt mỏi (50%) và nôn, buồn nôn (46,9%), chủ yếu là độ 1, 2. Ít ghi nhận độc tính độ cao.

Kết luận: Điều trị bổ trợ pemetrexed - carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ

có hiệu quả về thời gian sống thêm. Phác đồ có độc tính thấp, dễ dung nạp và tuân thủ điều trị.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, pemetrexed - carboplatin, hóa chất bổ trợ.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH PEMETREXED PLUS CARBOPLATIN IN PATIENTS WITH STAGE IB - IIIA NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objectives: To evaluate the survival and some adverse effects of the adjuvant chemotherapy regimen pemetrexed - carboplatin in patients with stage IB - IIIA non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).

Patients and method: A retrospective and prospective descriptive study was conducted on 96 patients with stage IB - IIIA non-squamous NSCLC who received adjuvant treatment with the pemetrexed-carboplatin regimen after radical surgery at K Hospital from January 2020 to December 2023.

Results: The mean disease-free survival (DFS) was 30.8 months. The 1-year, 2-year, and 3-year DFS rates were 89.6%, 76%, and 69.6%, respectively. The mean overall survival (OS) was 44.6 months. The treatment completion rate was 97.9%. The most common hematologic toxicities were neutropenia (65.7%) and thrombocytopenia (51.1%); the most common non-hematologic toxicities were fatigue (50%) and

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đào Minh Thế

Email: daominhthe94@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

nausea/vomiting (46.9%), mainly grade 1-2. High-grade toxicities were rarely observed. Conclusion: Adjuvant treatment with pemetrexed - carboplatin in non-small cell lung cancer is effective in improving survival time. The regimen is well-tolerated with low toxicity and good treatment compliance.

Keywords: Non-small cell lung cancer, pemetrexed - carboplatin, adjuvant chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới. Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tại chỗ, tại vùng. Tuy nhiên có đến 30 - 60% bệnh nhân tái phát trong vòng 5 năm sau phẫu thuật^[1]. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm của ung thư phổi sau phẫu thuật thay đổi từ 76,6% ở giai đoạn IA đến 22,9% ở giai đoạn IIIA^[2]. Do đó, điều trị bổ trợ sau phẫu thuật là cần thiết để đạt được tỷ lệ sống thêm cao hơn. Hiện tại, các phương pháp điều trị đích và điều trị miễn dịch đã được áp dụng rộng rãi trong ung thư phổi giai đoạn muộn, và đã bước đầu được ứng dụng trong điều trị bổ trợ bệnh nhân sau phẫu thuật. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân đều có thể tiếp cận với các phương pháp này, phụ thuộc vào tình trạng đột biến gen, tỷ lệ bộc lộ PD-L1... hoặc một phần liên quan đến chi phí điều trị. Chính vì vậy, hóa chất vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị bổ trợ bệnh nhân UTPKTBN sau phẫu thuật.

Phân tích tổng hợp LACE công bố dựa trên dữ liệu của 5 thử nghiệm ALPI, IALT, JBR10, ANITA và BLT, đánh giá vai trò của cisplatin trong điều trị bổ trợ UTPKTBN giai đoạn IB nguy cơ cao đến IIIA, đã cho thấy

một lợi thế đáng kể về thời gian sống thêm toàn bộ (HR = 0,89; 95% CI: 0,82 - 0,96; p = 0,005) trong 5 năm với lợi ích tuyệt đối là 5,4% từ hóa trị^[3]. Từ đó, hóa chất bổ trợ chứa cisplatin đã trở thành tiêu chuẩn trong điều trị bổ trợ UTPKTBN. Với nhóm mô bệnh học không vảy, pemetrexed thường được sử dụng để kết hợp với cisplatin.

Tuy nhiên, ngoài cân nhắc lợi ích liên quan đến sống thêm, có những yếu tố quan trọng khác quyết định việc lựa chọn phác đồ hóa chất cho bệnh nhân, bao gồm sự tuân thủ điều trị và độc tính. Theo phân tích LACE, ít nhất 33% bệnh nhân trong nhóm hóa trị có cisplatin không hoàn thành 4 chu kỳ điều trị theo kế hoạch; tỷ lệ xuất hiện độc tính độ 3, 4 là 66% ở bốn trong năm thử nghiệm được phân tích^[3]. Với giai đoạn tiến xa, di căn, nhiều bằng chứng đã cho thấy: không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị hoặc lợi ích sống thêm giữa hai phác đồ chứa cisplatin hay carboplatin, mặc dù cisplatin có tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn. Tuy nhiên phác đồ chứa cisplatin thường có khả năng dung nạp kém hơn, tỷ lệ buồn nôn và nôn độ 3 trở lên cao hơn^[4]. Từ đó đã có nhiều giả thuyết cho rằng kết hợp pemetrexed với carboplatin trong điều trị bổ trợ có thể làm tăng khả năng dung nạp, giảm độc tính so với sử dụng cisplatin mà thời gian sống thêm không khác biệt. Trên thế giới đã có những công bố như của tác giả Zhang (2014) trên 82 bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn II - IIIA được điều trị hóa chất bổ trợ pemetrexed - carboplatin sau phẫu thuật triệt căn, cho thời gian sống thêm không bệnh với giai đoạn II và IIIA lần lượt là 38 tháng và 21 tháng^[5]. Tuy nhiên, những dữ liệu như vậy vẫn còn hạn chế, và hiện tại không có nhiều nghiên cứu được công bố tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài

này nhằm đánh giá thời gian sống thêm và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa chất hỗ trợ pemetrexed - carboplatin trên bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn IB - IIIA.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 96 bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn IB - IIIA được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ pemetrexed - carboplatin sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2023, và được theo dõi đến tháng 08/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN, mô bệnh học không phải tế bào vảy theo phân loại của WHO năm 2015.
- Giai đoạn IB - IIIA theo phân loại AJCC phiên bản 8 năm 2017.
- Tuổi > 18.
- Chỉ số toàn trạng (PS): ECOG 0 - 1.
- Đã được phẫu thuật triệt căn.
- Điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ pemetrexed – carboplatin.
- Các chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn cho phép.
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ thông tin điều trị và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân được phối hợp các phương pháp điều trị hỗ trợ khác bao gồm: xạ trị hỗ trợ, hỗ trợ osimertinib, miễn dịch atezolizumab,...
- Dị ứng với các thành phần của thuốc trong nghiên cứu.
- Mắc ung thư thứ hai.
- Mắc các bệnh lý mãn tính hoặc cấp tính trầm trọng khác ảnh hưởng đến điều trị.

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Bỏ điều trị vì lý do chủ quan của bệnh nhân hoặc từ chối hợp tác, không theo dõi được.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.2.2. Các bước tiến hành:

- Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu.
- Bước 2: Điều trị hóa chất toàn thân. Phác đồ điều trị trong nghiên cứu:
 - + Pemetrexed 500mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Chu kỳ 21 ngày, tối đa 04 chu kỳ.
 - + Bổ sung acid folic 350 - 1000mcg/ngày đường uống, ít nhất 5 ngày trước chu kỳ đầu tiên và ít nhất 3 tuần sau chu kỳ cuối cùng. Vitamin B12 1g, tiêm bắp trước chu kỳ đầu tiên một tuần và vào chu kỳ cuối cùng.
- Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị:
 - + Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh (DFS), sống thêm toàn bộ (OS).
 - + Đánh giá các độc tính của phác đồ theo CTCAE 5.0.

2.3. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan Meier. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Phác đồ đã được chứng minh hiệu quả qua các nghiên cứu trên thế giới và được Bộ Y tế phê duyệt trong hướng dẫn chẩn đoán, điều trị. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Các thông tin của người bệnh được bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 50	6	6,3
	50 – 60	27	28,1
	61 – 70	51	53,1
	> 70	12	12,5
Tuổi trung bình: 62,4 ± 7,6 (Min: 31 – Max: 77)			
Giới	Nam	58	60,4
	Nữ	38	39,6
Tình trạng hút thuốc	Có	50	52,1
	Không	46	47,9
Chỉ số toàn trạng	PS 0	40	41,7
	PS 1	56	58,3
Bệnh phổi hợp	Có	45	46,9
	Không	51	53,1
Mô bệnh học	UTBM tuyến	93	96,9
	UTBMKTBN, NOS	3	3,1
Giai đoạn bệnh	IB	37	38,5
	II	46	47,9
	IIIA	13	13,6
Tình trạng hạch	N0	72	75
	N1	21	21,9
	N2	3	3,1
Phương pháp phẫu thuật	Cắt thùy phổi + vét hạch	96	100
	Cắt hình chêm	0	0
Thời gian bắt đầu điều trị sau phẫu thuật	< 4 tuần	1	1
	4 - 6 tuần	90	93,8
	> 6 tuần	5	5,2

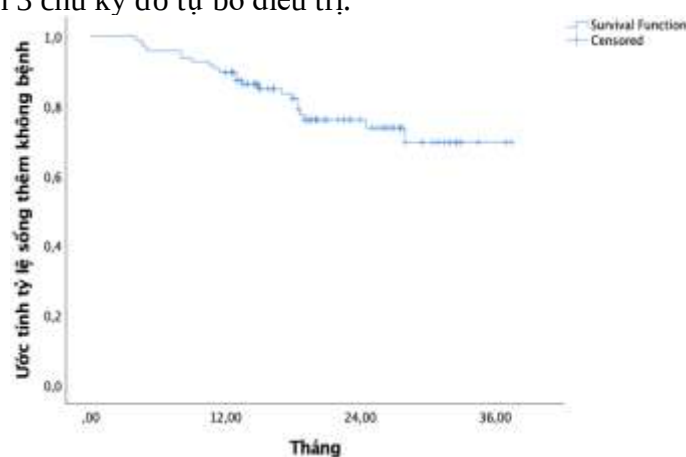
Nhận xét: 96 bệnh nhân điều trị từ thời điểm tháng 01/2020 đến tháng 12/2023 đã được nghiên cứu. Phần lớn là nam giới (60,4%), ở độ tuổi 61 - 70 tuổi (53,1%), tuổi trung bình là 62,4. Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh phổi hợp cao (46,9%). Loại mô bệnh học chiếm ưu thế là UTBM tuyến (96,9%), ghi nhận 3 trường hợp UTBMKTBN, típ NOS. Bệnh nhân giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất (47,9%), tiếp đến là giai đoạn IB (38,5%),

còn lại giai đoạn IIIA chiếm tỷ lệ nhỏ. Tất cả các bệnh nhân được phẫu thuật cắt thùy phổi và vét hạch, đa phần không có di căn hạch (75%). Thời gian các bệnh nhân được điều trị hóa chất chủ yếu trong vòng 4 - 6 tuần sau phẫu thuật (93,8%). Có 5 bệnh nhân được điều trị sau 06 tuần, chủ yếu do viêm phổi sau phẫu thuật, dẫn đến kéo dài thời gian bắt đầu được hóa trị.

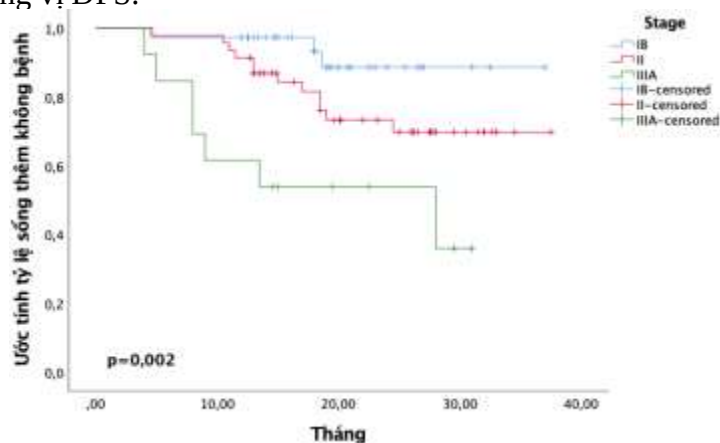
Bảng 2. Tuân thủ điều trị

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Hoàn thành 4 chu kỳ	94	97,9
Không hoàn thành 4 chu kỳ	2	2,1
3 chu kỳ	2	2,1
2 chu kỳ	0	0
1 chu kỳ	0	0
Lý do không hoàn thành điều trị		
Bệnh nhân tự bỏ điều trị	2	2,1
Độc tính	0	0

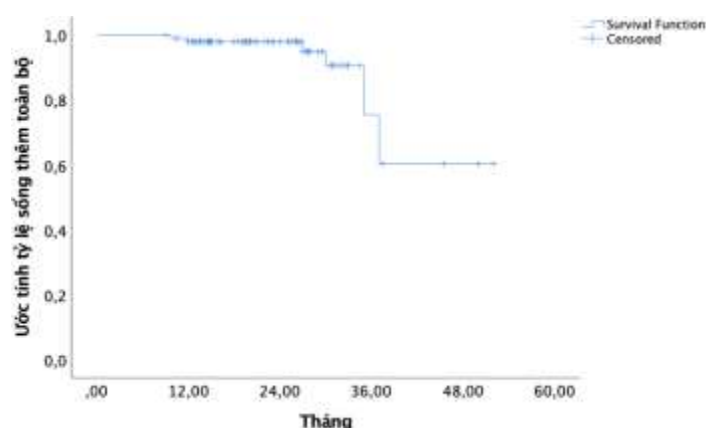
Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân hoàn thành đủ 4 chu kỳ hóa chất theo phác đồ. Có 02 bệnh nhân chỉ hoàn thành 3 chu kỳ do tự bỏ điều trị.

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh**

Nhận xét: Có 22/96 bệnh nhân trong nghiên cứu đã tái phát. DFS trung bình là $30,8 \pm 1,2$ tháng. Tỷ lệ DFS tại thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là: 89,6%, 76% và 69,6%. Chưa đạt được trung vị DFS.

**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh**

Nhận xét: DFS giảm dần theo giai đoạn bệnh. Trung vị DFS ở giai đoạn IIIA là 28 tháng (KTC 95%: 2,9 – 53,1); chưa đạt được trung vị ở giai đoạn IB và II. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Có 06/96 bệnh nhân đã tử vong. Chưa đạt được trung vị OS. Thời gian OS trung bình ước tính là $44,6 \pm 2,9$ tháng.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	N (%)				
Huyết học					
Thiếu máu	60 (62,5)	28 (29,2)	8 (8,3)	0	0
Hạ bạch cầu TT	33 (34,3)	30 (31,3)	27 (28,1)	6 (6,3)	0
Hạ bạch cầu	11 (11,5)	47 (48,9)	26 (27,1)	12 (12,5)	0
Hạ tiểu cầu	47 (48,9)	27 (28,1)	18 (18,8)	4 (4,2)	0
Ngoài huyết học					
Mệt mỏi	48 (50)	35 (36,4)	13 (13,6)	0	0
Nôn, buồn nôn	51 (53,1)	30 (31,3)	15 (15,6)	0	0
Tiêu chảy	90 (93,8)	5 (5,2)	1 (1)	0	0
Tăng men gan	80 (83,3)	11 (11,5)	5 (5,2)	0	0
Tăng creatinin	92 (95,8)	4 (4,2)	0	0	0

Nhận xét: Độc tính huyết học hay gặp nhất là hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính và hạ tiểu cầu, chủ yếu là độ 1, 2. Thiếu máu ít gặp hơn. Độc tính ngoài huyết học hay gặp bao gồm mệt mỏi và nôn, buồn nôn, đều là độ 1, 2. Không ghi nhận độc tính độ 4 trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, ghi nhận đa số các bệnh nhân tuổi cao, trung bình là 62,4 tuổi, nhóm gặp nhiều nhất là 61 - 70 tuổi (53,1%); tỷ lệ lớn bệnh nhân có

bệnh phối hợp (46,9%), trong đó chủ yếu là bệnh lý tim mạch, tăng huyết áp, đái tháo đường - đây là nhóm bệnh nhân thường được cân nhắc để lựa chọn phác đồ hóa trị ít độc tính, có khả năng dung nạp cao hơn.

Hóa trị hỗ trợ UTPKTBN dựa trên cisplatin đã được ghi nhận hiệu quả về OS và DFS qua phân tích LACE, nhưng tỷ lệ hoàn thành điều trị trong các thử nghiệm của phân tích này dao động từ 45 - 74%, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3, 4 xuất hiện ở 18 - 85%, đặc biệt với nhóm bệnh nhân cao tuổi hoặc có bệnh phối hợp^[3]. Tuy nhiên, tỷ lệ tuân thủ điều trị cao

được thấy trong nghiên cứu của chúng tôi với phác đồ chứa carboplatin, thuận lợi hơn so với hóa trị dựa trên cisplatin. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn thành 4 chu kỳ điều trị (chiếm 97,9%). Kết quả này cũng cao hơn tỷ lệ 85,4% trong nghiên cứu của Zhang trên 82 bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn II – IIIA được điều trị hóa chất hỗ trợ pemetrexed - carboplatin sau phẫu thuật triệt căn, công bố năm 2014^[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 bệnh nhân chỉ hoàn thành 3 chu kỳ, do tự ý bỏ điều trị, không ghi nhận bệnh nhân dừng điều trị do độc tính hay lý do chuyên môn khác.

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thiếu máu, hạ bạch cầu trung tính, hạ tiểu cầu lần lượt là 37,5%, 65,7% và 51,1%, đa số là độ 1, 2. Kết quả này tương đương với kết quả của Zhang, với tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính và hạ tiểu cầu lần lượt là 63,4% và 49,2%^[5]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ độc tính độ 3 trở lên thấp, với hạ bạch cầu trung tính độ 3 là 6,3%; hạ tiểu cầu độ 3 là 4,2%; không có sốt hạ bạch cầu và không có thiếu máu độ 3, 4. Với phác đồ pemetrexed - cisplatin, tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3 trong thử nghiệm TREAT là 9%, trong nghiên cứu của Đào Thị Thanh Nhân (2020) là 10%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi^[6,7]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận các độc tính độ 3, 4 ngoài huyết học hay bệnh nhân tử vong vì độc tính. Độc tính ngoài huyết học chủ yếu là mệt mỏi (50%), nôn và buồn nôn (46,9%). Các độc tính tiêu chảy, tăng men gan, tăng creatinin ít gặp hơn, thường là độ 1. Kết quả này là tương tự với các nghiên cứu của Zhang hay các nghiên cứu về điều trị pemetrexed - carboplatin trong giai đoạn muộn. Từ đó có thể thấy phác đồ pemetrexed - carboplatin là một phác đồ an toàn, dễ dung

nạp, ít độc tính, xảy ra độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ.

Về hiệu quả sống thêm, trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đạt được trung vị thời gian DFS, tuy nhiên tỷ lệ DFS tại thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là: 89,6%, 76% và 69,6%; ước tính giá trị trung bình là 30,8 tháng. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu sử dụng phác đồ chứa cisplatin như tác giả Trần Đình Anh (2019) điều trị vinorelbin - cisplatin báo cáo thời gian DFS là 29,1 tháng^[8]; Đào Thị Thanh Nhân (2020) điều trị pemetrexed - cisplatin cho tỷ lệ DFS 2 năm là 65,6%^[7]; thử nghiệm TREAT của Kreuter sử dụng pemetrexed - cisplatin cho tỷ lệ DFS 2 năm là 60%^[6]. Phân tích theo từng giai đoạn bệnh, chúng tôi ghi nhận trung vị DFS của các bệnh nhân giai đoạn IIIA là 28 tháng, chưa đạt được trung vị ở bệnh nhân giai đoạn IB và II. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$. Trong nghiên cứu của Zhang cho trung vị DFS ở giai đoạn IIIA là 21 tháng, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, và ở giai đoạn II là 38 tháng^[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, OS trung bình ước tính là 44,6 tháng, có 06/96 bệnh nhân đã tử vong, chưa đạt được trung vị OS.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế như cỡ mẫu nhỏ và là nghiên cứu hồi cứu chứ không phải can thiệp ngẫu nhiên. Chúng tôi cũng cần một thời gian theo dõi lâu hơn để ghi nhận hiệu quả lâu dài về mặt sống thêm của các bệnh nhân được điều trị.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị hỗ trợ UTPKTBN không vảy giai đoạn IB - IIIA với phác đồ pemetrexed - carboplatin cho hiệu quả về sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ. Phác đồ có tỷ lệ hoàn thành điều trị cao, chủ yếu là độc tính độ thấp, dễ quản lý và dung nạp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Winton T, Livingston R, Johnson D, et al.** Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2589–2597
2. **Ravdin PM, Davis G.** Prognosis of patients with resected non-small cell lung cancer: impact of clinical and pathologic variables. *Lung Cancer.* 2006; 52: 207–212
3. **Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.** Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3552–3559.
4. **Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al.** Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3852–3859.
5. **Zhang L, Ou W, Liu Q, et al.** Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2014; 5: 50-56.
6. **Kreuter M., Vansteenkiste J., Fischer J.R., et al.** Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2016; 11(1), 85–93.
7. **Đào Thị Thanh Nhân, Nguyễn Tiến Quang, Nguyễn Thị Hương Giang.** Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ phúc đồ Pemetrexed - Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB-IIIa. *Tạp chí y học Việt Nam.* 2020; 494: 187-190.
8. **Trần Đình Anh, Trần Văn Thuấn, Đỗ Hùng Kiên.** Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phúc đồ Vinorelbine - Cisplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB-IIIa. *Tạp chí y học Việt Nam.* 2019; 481: 115-119.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG NỘI SỌ TRONG ĐIỀU TRỊ OSIMERTINIB BƯỚC 1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ EGFR DƯƠNG TÍNH: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Nguyễn Trương Trung Tín¹, Nguyễn Tuấn Khôi¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Di căn hệ thần kinh trung ương (TKTW) là một trong những vị trí di căn xa thường gặp và ảnh hưởng xấu đến tiên lượng cũng như kết cục điều trị của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV. Các kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng FLAURA đã cho thấy hiệu quả vượt trội của Osimertinib, một thuốc ức chế Tyrosine Kinase thế hệ thứ 3, trong việc kiểm soát bệnh ở hệ TKTW cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV chưa từng được điều trị trước đó. Từ năm 2019 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã bắt đầu điều trị bước 1 với Osimertinib. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị thực tế của thuốc này trên hệ TKTW vẫn chưa được đánh giá đầy đủ trong thực tế lâm sàng.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca, những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV di căn hệ TKTW có EGFR dương tính tại Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 đến 30/11/2023.

Kết quả: Nghiên cứu ghi nhận được 37 bệnh nhân (46,8%) di căn hệ TKTW tại thời điểm chẩn đoán. Trung vị thời gian điều trị Osimertinib bước 1 đến khi bệnh tiến triển trên

hệ TKTW là 16,0 tháng (KTC 95% = 11,9 – 20,1 tháng). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 72% và 88%. Trung vị tỷ lệ thay đổi kích thước bướu tối đa so với tổn thương ban đầu là -44% (tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa là -100% và tỷ lệ tăng kích thước bướu tối thiểu trong trường hợp bướu không giảm là +58%).

Bước đầu nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả thực tế của Osimertinib trong điều trị bước 1 ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có di căn hệ TKTW tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Mặc dù nghiên cứu cho thấy một số kết quả khả quan, tuy nhiên cần mở rộng nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá toàn diện và đầy đủ hiệu quả của thuốc.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn IV, di căn hệ thần kinh trung ương, Osimertinib, đột biến EGFR, TKI thế hệ 3, dữ liệu đời thực.

SUMMARY

EVALUATION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM RESPONSE TO FIRST-LINE OSIMERTINIB TREATMENT IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH POSITIVE EGFR MUTATION: REAL-WORLD DATA FROM HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Metastatic disease in the CNS (Central Nervous System) is one of the common sites of distant metastasis and has a negative

¹Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trương Trung Tín
Email: trungtin1807@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

impact on prognosis and treatment outcomes in patients with stage IV non-small cell lung cancer. The results of the FLAURA clinical trial have demonstrated the superior efficacy of Osimertinib, a third-generation tyrosine kinase inhibitor, in controlling disease in the CNS for previously untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. Since 2019, Osimertinib has been used for first-line treatment at the Oncology Hospital in Ho Chi Minh City. However, the real-world therapeutic efficacy of this drug on the central nervous system has not yet been fully evaluated in clinical practice.

Method: Retrospective, descriptive case series of stage IV non-small cell lung cancer patients with CNS metastases and positive EGFR mutation who were treated at the Thoracic and Gynecologic Medical Oncology Department of Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 1, 2019, to November 30, 2023.

Results: The study included 37 patients (46.8%) with CNS metastases at the time of diagnosis. Median CNS Time to Treatment Failure (m CNS TTF) was 16.0 months (95% CI, 11.9 – 20.1 months). The overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 72% and 88%, respectively. The median percentage change in maximum tumor size compared to the initial lesion (depth of response) was -44%, with a maximum tumor size reduction of -100% and a minimum tumor size increase of 58% in cases where the tumor did not decrease in size.

Conclusions:

Preliminary results demonstrate the real-world efficacy of Osimertinib as a first-line therapy for stage IV NSCLC patients with CNS metastases. Despite the promising results of the study, a more comprehensive evaluation of the drug's efficacy necessitates a larger patient cohort and a longer follow-up duration.

Keywords: Non-small cell lung cancer, stage IV, metastatic disease in the CNS, Osimertinib, EGFR mutation, third-generation tyrosine kinase inhibitor drug, real-world data.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp với tỷ lệ tử vong đứng hàng đầu. Tại Việt Nam đây là bệnh có tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong cao thứ 2 ở cả hai giới, chỉ đứng sau ung thư gan. Nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85%, đây là nhóm bệnh lý khó chẩn đoán sớm vì triệu chứng ban đầu không đặc hiệu và phần lớn bệnh nhân khi phát hiện bệnh đã ở giai đoạn tiến xa, di căn. Trong đó, di căn não là một trong những vị trí di căn xa thường gặp và ảnh hưởng xấu đến tiên lượng cũng như kết cục điều trị của bệnh nhân. Chính vì vậy, việc điều trị cũng như cải thiện sống còn cho nhóm bệnh lý này là một thách thức lớn khi các phương pháp điều trị truyền thống ít mang lại hiệu quả cũng như làm giảm chất lượng cuộc sống.

Từ năm 2009, việc sử dụng các thuốc ức chế Tyrosine Kinase của EGFR (EGFR-TKIs) thế hệ thứ nhất hoặc thứ hai cho những bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến EGFR cho thấy có thể làm giảm nguy cơ tiến triển trên hệ thần kinh trung ương (TKTW) so với hóa trị. Mặc dù các thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 và 2 đã mang lại những tiến bộ đáng kể trong điều trị cho những bệnh nhân UTPKTBN, khả năng tác động lên các tế bào ung thư tại hệ TKTW của các thuốc này vẫn chưa được tối ưu. Các dữ liệu tiền lâm sàng và các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng các EGFR-TKI thế hệ 1 và 2 bị hạn chế khi vượt qua hàng rào máu não^[1], từ đó tạo điều kiện cho tế bào ung thư di căn và phát triển tại đây, dẫn đến tình

trạng kháng thuốc và bệnh tiến triển^[2]. Đặc biệt hệ TKTW thường là vị trí tiến triển sau khi bệnh nhân được điều trị bằng thuốc EGFR-TKI thế hệ thứ nhất hoặc thứ hai^[3,4]. Điều đáng chú ý là khoảng 40% bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR sẽ tiến triển di căn não trong suốt quá trình bệnh, mặc dù đã được điều trị bằng các loại thuốc EGFR-TKI này^[5]. Chính vì vậy, việc kiểm soát tình trạng di căn và tiến triển trên hệ TKTW là một ưu tiên quan trọng trên lâm sàng.

Chính những hạn chế trên, Osimertinib là một TKI thế hệ thứ 3 ban đầu được phát triển để điều trị cho những bệnh nhân UTPKTBN tiến triển sau khi thất bại với các thuốc TKI thế hệ trước có đột biến thứ phát T790M^[6]. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho thấy Osimertinib có khả năng xâm nhập nhiều hơn trong não của các động vật linh trưởng không phải người với mức độ tiếp xúc cao hơn Gefitinib hoặc Erlotinib^[7]. Bên cạnh đó, các dữ liệu lâm sàng đã chứng minh hiệu quả của Osimertinib trong việc kiểm soát bệnh trên hệ TKTW ở những bệnh nhân UTPKTBN tiến triển có EGFR T790M dương tính sau khi điều trị thất bại với EGFR-TKI thế hệ 1 hoặc 2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan trên hệ TKTW (ORR-CNS) là 54% trong một phân tích tổng hợp của hai nghiên cứu pha II và lên đến 70% trong nghiên cứu pha III (AURA3)^[8,9].

Dựa trên thành công của các thử nghiệm lâm sàng AURA, các nhà khoa học đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng pha III có tên là FLAURA, so sánh hiệu quả của Osimertinib với thuốc thế hệ 1 trong điều trị bước 1^[10]. Kết quả ban đầu của nghiên cứu FLAURA vào năm 2018 đã chứng minh sử dụng Osimertinib có hiệu quả tốt hơn so với EGFR-TKI thế hệ 1 trong việc kiểm soát bệnh ở hệ TKTW cho những bệnh nhân

UTPKTBN giai đoạn IV chưa từng được điều trị trước đó. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trên hệ TKTW (CNS PFS) ở nhóm Osimertinib tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng lần lượt là 87%, 77%, 58% so với 71%, 56%, 40% ở nhóm sử dụng EGFR-TKI thế hệ 1. Tỷ lệ đáp ứng khách quan trên hệ TKTW ở những bệnh nhân có ít nhất 1 tổn thương não đo được là 91% và 68% ở những bệnh nhân có tổn thương não đo được hoặc không đo được.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã bắt đầu sử dụng Osimertinib trong điều trị bước 1 cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn mới được chẩn đoán từ năm 2019. Và tại khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM chúng tôi đã tiến hành một nghiên cứu đánh giá hiệu quả thực tế trong điều trị Osimertinib bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, IV có EGFR dương tính với một số kết quả khả quan ban đầu như trung vị thời gian đến khi thất bại điều trị là 19,0 tháng, tỷ lệ đáp ứng khách quan chung là 74,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh lên đến 93,6%. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của Osimertinib trên hệ TKTW ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV vẫn chưa được đánh giá đầy đủ trong thực tế lâm sàng tại Việt Nam. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá đáp ứng nội sọ trong điều trị Osimertinib bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có EGFR dương tính tại Khoa Nội phụ khoa, phổi, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

79 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IV điều trị tại Khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 đến 30/11/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Giai đoạn IV có di căn hệ TKTW tại thời điểm chẩn đoán.
- Có đột biến EGFR (+).
- Tuổi từ 18 trở lên.
- Chỉ số hoạt động cơ thể PS 0 - 2.
- Bệnh nhân di căn hệ TKTW không có triệu chứng hoặc tình trạng bệnh ổn định.
- Bệnh nhân di căn hệ TKTW có triệu chứng và được kiểm soát ổn định bằng Corticosteroids.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đã sử dụng EGFR-TKIs thế hệ 1 hoặc 2 hoặc hóa trị trước đó.
- Không tuân thủ điều trị.
- Có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.
- Không thu thập được đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca.

2.3. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS 27.0.

Tính trung vị thời gian điều trị bằng phương pháp Kaplan – Meier.

2.4. Các tiêu chuẩn trong nghiên cứu

Các tiêu chí đánh giá:

- Thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển trên hệ TKTW (CNS Time to Treatment Failure - CNS TTF) được định nghĩa là khoảng thời gian từ ngày đầu tiên dùng thuốc đến ngày BN tiến triển trên hệ TKTW hoặc ngày BN tử vong hoặc ngày cuối cùng trước khi mất liên lạc với BN hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu này.

- Đánh giá đáp ứng khách quan:

+ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (Overall Response Rate – ORR): Tổng tỷ lệ đáp ứng toàn phần (Complete response – CR) và đáp ứng một phần (Partial Response – PR).

+ Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate – DCR): Là tổng tỷ lệ đáp ứng toàn phần, đáp ứng một phần và bệnh ổn định (Stable Disease – SD).

+ Đánh giá đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng bướu đặc phiên bản 1.1 (RECIST 1.1).

- Độ sâu đáp ứng (Depth of Response - DpR): Là đáp ứng tối đa đo được trên CLVT hoặc CHT sọ não, được thể hiện qua biểu đồ waterfall plot.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, ghi nhận thông tin từ hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán hay điều trị, thông tin bệnh nhân được bảo mật và chỉ phục vụ công tác nghiên cứu nên không vi phạm đạo đức nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong số tổng cộng 79 trường hợp BN UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị bước 1 với TKI thế hệ 3 là Osimertinib tại Khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong khoảng thời gian từ 01/01/2019 đến 31/10/2023 có 60 bệnh nhân (75,9%) được chụp CT/MRI não kiểm tra trước điều trị với 37 bệnh nhân (46,8%) di căn hệ TKTW tại thời điểm chẩn đoán.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm BN

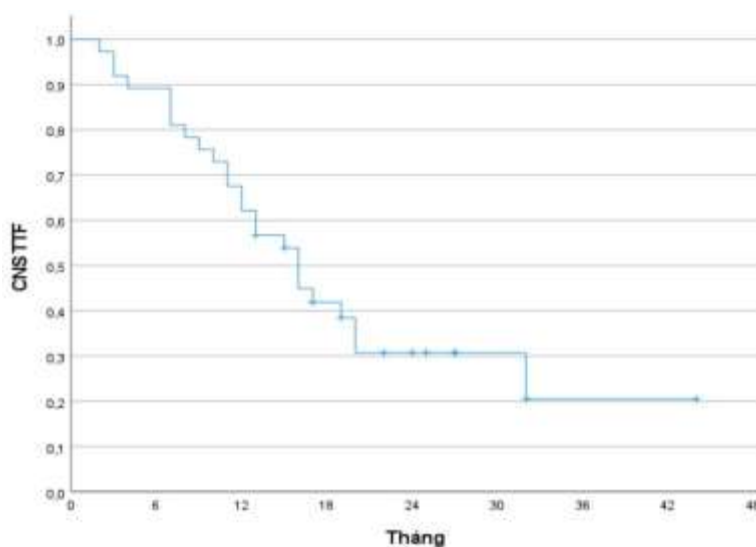
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng BN n = 37 (100%)
Tuổi	
Tuổi trung vị:	57
Khoảng tuổi: 33 – 79	
Giới	
Nam/ Nữ	17/20 (45,9%/54,1%)
Giải phẫu bệnh	
Carcinôm tuyến	32 (86,5%)
Không có giải phẫu bệnh, chỉ có tế bào học	5 (13,5%)
Đột biến EGFR	
Mất đoạn Exon 19	18 (48,6%)
Exon 21 L858R	14 (37,8%)
Exon 21 L858R, Exon 20 T790M	1 (2,7%)
Mất đoạn Exon 19, chèn đoạn Exon 20	2 (5,5%)
Exon 21 L858R, chèn đoạn Exon 20	1 (2,7%)
Mất đoạn Exon 19 và M1043V (PIK3CA)	1 (2,7%)
Giai đoạn	
IVB	37 (100%)

3.2. Thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển trên hệ TKTW

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu này, trong số 37 bệnh nhân di căn hệ TKTW tại thời điểm chẩn đoán có 24 bệnh nhân

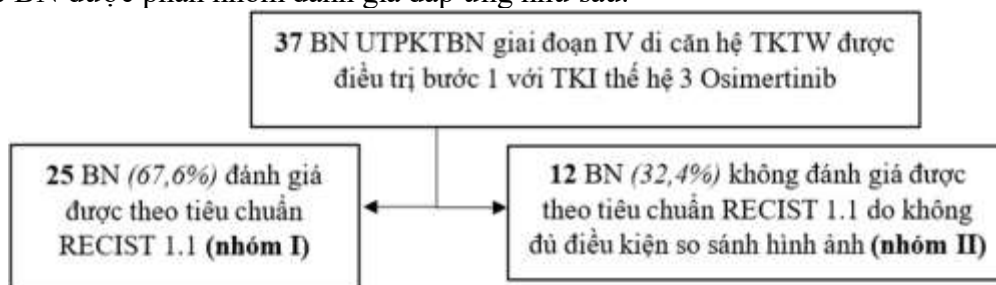
(56,7%) đã tử vong, chỉ có 1 bệnh nhân (2,7%) bệnh tiến triển trên hệ TKTW còn sống và được đổi phác đồ, 12 bệnh nhân (32,4%) vẫn còn tiếp tục điều trị Osimertinib và chưa tiến triển trên hệ TKTW.



Trung vị thời gian điều trị Osimertinib bước 1 đến khi bệnh tiến triển trên hệ TKTW là 16,0 tháng (KTC 95% = 11,9 – 20,1 tháng).

3.3. Đánh giá đáp ứng khách quan

Các BN được phân nhóm đánh giá đáp ứng như sau:



Trong số 37 BN UTPKTBN giai đoạn IV di căn hệ TKTW được điều trị bước 1 với TKI thế hệ 3 Osimertinib có 25 BN (nhóm I) được tiến hành đánh giá đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. 12 BN (nhóm II) không đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 do không đủ điều kiện so sánh hình ảnh (nhóm II).

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan tính chung và theo tình trạng đột biến EGFR

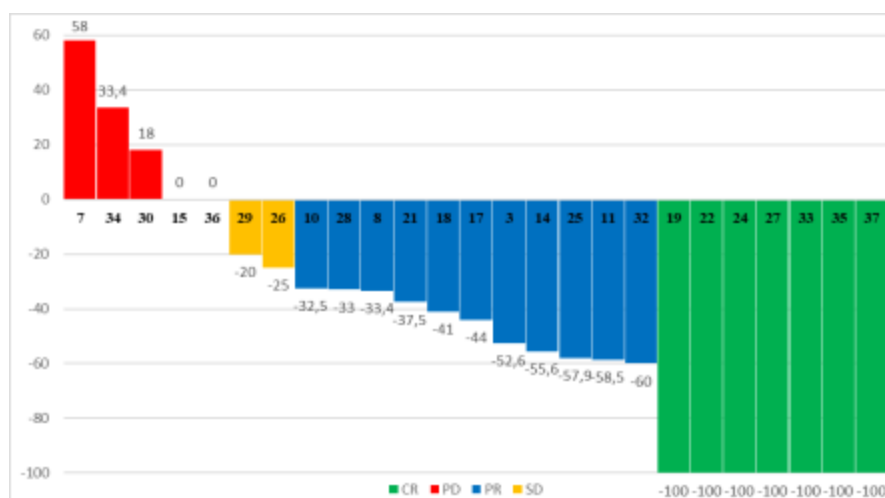
Đáp ứng	Đáp ứng toàn phần	Đáp ứng một phần	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển	N
Số lượng BN (%)	7 (28%)	11 (44%)	4 (16%)	3 (12%)	25
Mất đoạn Exon 19	1	5	2	3	11
Exon 21 L858R	5	3	2	0	10
Mất đoạn Exon 19, Chèn đoạn Exon 20	0	2	0	0	2
Exon 21 L858R, Chèn đoạn Exon 20	0	1	0	0	1
Mất đoạn Exon 19 và M1043V (PIK3CA)	1	0	0	0	1

Trong các BN nghiên cứu có thể đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 có 07 BN đáp ứng hoàn toàn, 11 BN đáp ứng một phần, 04 BN bệnh ổn định, và 03 trường hợp bệnh tiến triển.

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ = CR + PR = 18/25 (72%).

Tỷ lệ kiểm soát bệnh = CR + PR + SD = 22/25 (88%).

3.4. Độ sâu đáp ứng



Trong số 25 BN đánh giá đáp ứng khách quan, trung vị tỷ lệ thay đổi kích thước bướu đa so với tổn thương ban đầu là -44%, với tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa là -100% và tỷ lệ tăng kích thước bướu tối thiểu trong trường hợp bướu không giảm là 58%.

Tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa	Phần trăm
Trung vị	-44%
Tối đa	-100%
Tăng tối thiểu	+58%

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thời gian điều trị

Kết quả trung vị thời gian điều trị Osimertinib bước 1 đến khi bệnh tiến triển trên hệ TKTW này cũng nhất quán và phù hợp với phân tích ban đầu của chúng tôi về thời gian điều trị đến khi thất bại tính chung cho tất cả những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn được điều trị bước 1 với Osimertinib. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu FLAURA được công bố vào năm 2018 cho

thấy kết quả trung vị thời gian bệnh không tiến triển trên hệ TKTW chưa đạt được với KTC 95% = 16,5 tháng – chưa thể tính toán được. Một trong những lý do có thể giải thích cho sự khác biệt so với nghiên cứu FLAURA là do số lượng bệnh nhân di căn hệ TKTW trong nghiên cứu này còn hạn chế và thời gian theo dõi chưa đủ dài.

4.2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan, đáp ứng toàn bộ, kiểm soát bệnh

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng khách quan ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	CR	PR	SD	PD	N
FLAURA ^[10]	25 (45,4%)	15 (27,3%)	15 (27,3%)	0	55
Nghiên cứu này	7 (28%)	11 (44%)	4 (16%)	3 (12%)	25

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát bệnh ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	ORR	DCR
FLAURA ^[10]	72,7%	90%
Nghiên cứu này	72%	88%

Tỷ lệ đáp ứng khách quan, đáp ứng toàn bộ và kiểm soát bệnh trong nghiên cứu này gần tương đồng với nghiên cứu FLAURA, tuy nhiên vẫn có sự khác biệt là do trong

nghiên cứu này số lượng bệnh nhân di căn hệ TKTW có thể đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 còn ít.

4.3. Độ sâu đáp ứng

Bảng 5. Tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	Trung vị	Tối đa	Tối thiểu
FLAURA ^[10]	- 64%	-100%	+20%
Nghiên cứu này	-44%	-100%	+58%

Tuy có sự khác biệt về trung vị tỷ lệ phần trăm giảm kích thước so với kết quả trong các nghiên cứu FLAURA do số lượng bệnh nhân thực tế để đánh giá còn hạn chế, nhưng nghiên cứu này cũng tương đồng với nghiên cứu FLAURA là đã ghi nhận các trường hợp giảm kích thước bướu đa -100%.

V. KẾT LUẬN

Qua hồi cứu 79 trường hợp UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị Osimertinib bước 1 tại Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 đến 31/10/2023 có 60 bệnh nhân (75,9%) được chụp CT/MRI não kiểm tra trước điều trị với 37 bệnh nhân (46,8%) di căn hệ TKTW tại thời điểm chẩn đoán, chúng tôi ghi nhận được một số kết quả như sau:

- Trung vị thời gian điều trị Osimertinib bước 1 đến khi bệnh tiến triển trên hệ TKTW là 16,0 tháng (KTC 95% = 11,9 – 20,1 tháng).

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) lần lượt là 72% và 88%.

- Trung vị tỷ lệ thay đổi kích thước bướu tối đa so với tổn thương ban đầu là -44%, với tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa là -100% và tỷ lệ tăng kích thước bướu tối thiểu trong trường hợp bướu không giảm là 58%.

Bước đầu nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả thực tế của Osimertinib trong điều trị bước 1 ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có di căn hệ TKTW tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Mặc dù nghiên cứu cho thấy một số kết quả khả quan, tuy nhiên cần mở rộng nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá toàn diện và đầy đủ hiệu quả của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family

blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol*. Jan 2015; 10 (1):156-63. doi:10.1097/jto.0000000000000380.

2. Baik CS, Chamberlain MC, Chow LQ. Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. Sep 2015; 10 (9):1268-1278. doi:10.1097/jto.0000000000000615.
3. Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer*. Sep 2012; 77 (3):556-60. doi:10.1016/j.lungcan.2012.05.092.
4. Lee YJ, Choi HJ, Kim SK, et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with nonsmall-cell lung cancer. *Cancer*. Mar 1 2010; 116 (5):1336-43. doi:10.1002/cncr.24877.
5. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. Apr 2015; 88 (1):108-11. doi:10.1016/j.lungcan.2015.01.020.
6. Cross DA, Ashton SE, Giorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer*

- Discov. Sep 2014; 4 (9):1046-61. doi:10.1158/2159-8290.Cd-14-0337.
7. **Colclough N, Chen K, Johnström P, et al.** Preclinical Comparison of the Blood-brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. Clin Cancer Res. Jan 1 2021; 27(1):189-201. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-19-1871.
 8. **Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al.** CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. Ann Oncol. Mar 1 2018; 29 (3):687-693. doi:10.1093/annonc/mdx820.
 9. **Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al.** CNS Efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: Data from a randomized phase III trial (AURA3). J Clin Oncol. Sep 10 2018; 36(26): 2702-2709. doi:10.1200/jco.2018.77.9363.
 10. **Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.** Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Jan 11 2018; 378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ AFATINIB BƯỚC MỘT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III - IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR DƯƠNG TÍNH TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Lương Thị Mỹ Trang¹, Nguyễn Kim Thông¹, Hồ Việt Dũng¹

TÓM TẮT.

Afatinib là một thuốc TKI thế hệ 2, qua các nghiên cứu LUX-Lung 3 và 6 đã cho thấy afatinib điều trị bước 1 hiệu quả hơn hóa trị với trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) 11,0 - 13,6 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) 23,2 - 28,2 tháng^{[8],[9]}. Các nghiên cứu đời thực ở Châu Á cũng như ở nước ta cho thấy afatinib mang lại hiệu quả tốt trên bệnh nhân có đột biến EGFR thường gặp và các đột biến hiếm gặp, PFS lên tới 19,1 tháng^[6]. Tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng afatinib bắt đầu điều trị bước 1 từ đầu năm 2021, cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị thực tế tại bệnh viện.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị afatinib bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III - IV có đột biến EGFR dương tính tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng và ghi nhận các tác dụng không mong muốn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu loạt ca, những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III-IV có đột biến EGFR dương tính, điều trị bằng afatinib bước 1 tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2021 đến hết tháng 7/2024.

Kết quả: Nghiên cứu ghi nhận được 48 trường hợp, với trung vị thời gian theo dõi 19,0 tháng (khoảng thời gian từ 4,4 - 39,0 tháng). Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) của afatinib trong điều trị bước 1 là 75,0%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 91,7%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 12,7 tháng, thời gian sống còn toàn bộ (OS) là 20,3 tháng. Không có sự khác biệt PFS, OS giữa các đột biến gen, liều sử dụng. PFS, OS ở bệnh nhân không có di căn não (13,2 tháng - 23,2 tháng) dài hơn nhóm bệnh nhân có di căn não (11,9 tháng - 17,0 tháng) với $p < 0,05$. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi điều trị bằng afatinib là ban da (79,2%), tiêu chảy (77,1%), viêm niêm mạc miệng (64,6%), viêm quanh móng (47,9%), thiếu máu (16,7%), giảm tiểu cầu (2,1%) và viêm gan (12,5%). Phần lớn các tác dụng không mong muốn này ở mức độ nhẹ độ 1, 2 kiểm soát được. Tuy nhiên có 2 bệnh nhân tiêu chảy độ 3 kéo dài, gián đoạn điều trị sau đó ổn định, có 4 bệnh nhân viêm miệng độ 3, trong đó 2 bệnh chuyển đổi thuốc TKI thế hệ 1.

Kết luận: Afatinib có hiệu quả cao trong điều trị bước 1 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III - IV có đột biến EGFR dương tính, thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn ở những bệnh nhân không có di căn não so với bệnh nhân có di căn não, các tác dụng phụ ghi nhận chủ yếu độ 1, 2, chú ý tác dụng phụ tiêu chảy và viêm niêm mạc miệng.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, afatinib.

¹Khoa Nội 2 – Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Mỹ Trang

Email: trangluong287@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

SUMMARY**EVALUATING THE EFFICACY OF FIRST-LINE AFATINIB TREATMENT IN STAGE III - IV NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH POSITIVE EGFR MUTATION AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL**

Background: Afatinib is a second-generation TKI, and through the LUX-Lung 3 and 6 studies, it has been shown that first-line treatment with afatinib is more effective than chemotherapy, with a median progression-free survival (PFS) was 11,0 - 13,6 months and a median overall survival (OS) was 23,2 - 28,2 months^{[8],[9]}. Real-world studies in Asia as well as in our country have also shown that afatinib is effective in patients with common EGFR mutations and rare mutations, with PFS reaching up to 19,1 months^[6]. At Da Nang Oncology Hospital, afatinib began to be used for treatment first-line at the beginning of 2021. However, to date, no studies have been conducted to evaluate the real-world effectiveness of this treatment at our hospital.

Objective: To evaluate the results of first-line afatinib treatment in stage III - IV non-small cell lung cancer patients who have positive EGFR mutation at Da Nang Oncology Hospital and documentation of adverse events.

Subjects and methods: A retrospective descriptive case series study of patients with stage III - IV non-small cell lung cancer (NSCLC) with positive EGFR mutations, treated with first-line afatinib at Da Nang Oncology Hospital from January 2021 to the end of July 2024.

Results: The study recorded 48 cases, with a median follow-up time of 19,0 months (ranging from 4,4 to 39,0 months). The objective response rate (ORR) of afatinib in first-line treatment was 75,0%, and the disease control rate (DCR) was

91,7%. The median progression-free survival (PFS) was 12,7 months and the overall survival (OS) was 20,3 months. There was no difference in PFS or OS between different gene mutations and dosage. PFS and OS in patients without brain metastases (13,2 months - 23,2 months) were longer than in those with brain metastases (11,9 months - 17,0 months) with $p < 0.05$. The most common adverse events during afatinib treatment were rash (79,2%), diarrhea (77,1%), oral mucositis (64,6%), paronychia (47,9%), anemia (16,7%), thrombocytopenia (2,1%) and hepatitis (12,5%). Most of these adverse events were mild. However, there was two case of prolonged grade 3 diarrhea, which led to a temporary treatment interruption and subsequent stabilization. There are 4 patients with grade 3 oral mucositis, of which two patients switched to first-generation drugs.

Conclusion: Afatinib is highly effective as a first-line treatment for stage III - IV non-small cell lung cancer (NSCLC) with positive EGFR mutations. Overall survival is longer in patients without brain metastases compared to those with brain metastases. The recorded side effects were primarily grade 1 and 2, with particular attention to diarrhea and oral mucositis.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, afatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên phạm vi toàn cầu. Theo Globocan 2022, ước tính mỗi năm trên thế giới gần 2,5 triệu ca mới mắc và hơn 1,8 triệu ca tử vong. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ ba sau ung thư vú, ung thư gan với tỷ lệ mắc mới chiếm 13,5% tổng số ung thư, là nguyên nhân tử vong hàng thứ 2 ở cả 2 giới chỉ sau ung thư gan^[4].

Trong những năm gần đây, cùng với tiến bộ về sinh học phân tử trên bệnh ung thư phổi, liệu pháp nhắm trúng đích ngày càng đóng vai trò quan trọng trong điều trị toàn thân. Các thuốc EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors thế hệ 1, 2, 3 (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) đã chứng minh hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) so với hóa trị, trở thành điều trị tiêu chuẩn cho các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR tại exon 19 (Del19) và exon 21 (L858R). Qua nghiên cứu FLAURA thì osimertinib tỏ ra hiệu quả hơn các TKIs thế hệ 1, 2 về PFS, OS. Tuy nhiên vẫn còn một số hạn chế, trên nhóm dân số bệnh nhân Châu Á, bệnh nhân có đột biến L858R thì osimertinib chưa chứng minh được lợi ích về OS^[7], hơn nữa chi phí điều trị cũng là một cân nhắc lựa chọn đối với bệnh nhân. Nên tại Việt Nam các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR dương tính các TKIs thế hệ 1, 2 vẫn là điều trị chủ yếu.

Afatinib là TKIs thế hệ 2, qua các nghiên cứu LUX-Lung 3, 6 đã cho thấy afatinib điều trị bước 1 hiệu quả hơn hóa trị với trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển 11,0 – 13,6 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ 23,2 - 28,2 tháng^{[8],[9]}. Các nghiên cứu đời thực ở Châu Á cũng như ở nước ta cho thấy afatinib mang lại hiệu quả tốt trên bệnh nhân có đột biến EGFR thường gặp và các đột biến hiếm gặp, PFS lên tới 19,1 tháng^[6]. Tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng afatinib bắt đầu điều trị bước 1 từ đầu năm 2021, cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị thực tế tại bệnh viện, do đó chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị afatinib bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III -

IV có đột biến EGFR dương tính tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng và ghi nhận các tác dụng không mong muốn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 48 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III - IV có đột biến EGFR dương tính được điều trị bước 1 bằng afatinib tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 01/2021 đến hết tháng 07/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán xác định ung thư phổi tít mô bệnh học không tế bào nhỏ.
- Giai đoạn III không thể phẫu thuật, hóa xạ trị đồng thời, giai đoạn IV tái phát, di căn (theo phân loại lần thứ 8 của AJCC năm 2017).

- Có đột biến EGFR dương tính.

- Được điều trị ít nhất 2 chu kỳ (2 tháng).

- Có thông tin đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

- Bệnh nhân có các bệnh nội khoa nặng (suy tim độ IV, suy gan, suy thận không hồi phục).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu loạt ca.

2.2.2. Chỉ số, biến số nghiên cứu:

- Tuổi, mô bệnh học của UTPKTBN, loại đột biến EGFR.

- Di căn não.

- Liều afatinib sử dụng.

- Đánh giá đáp ứng:

- + Mức độ đáp ứng khách quan (theo RECIST 1.1).

- + Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: Tính từ ngày bắt đầu điều trị đến khi có bằng chứng bệnh tiến triển.

+ Thời gian sống còn toàn bộ: Là khoảng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị ở thời điểm nghiên cứu đến lúc bệnh nhân tử vong hoặc tới khi có thông tin cuối cùng kết thúc theo dõi.

- Tác dụng không mong muốn phân độ theo CTCAE v5.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Tuổi	Trung bình $\pm$ SD	59,9 $\pm$ 9,6	
	Tuổi thấp nhất - tuổi cao nhất	36 - 78	
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	47	97,9
	Tế bào vảy	1	2,1
Di căn não	Có di căn não	9	18,8
	Không di căn não	39	81,2
Đột biến	Del 19	20	41,6
	L858R	21	43,8
	Hiếm và kép	7	14,6
Liều afatinib	30mg	25	52,1
	40mg	23	47,9

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59,9 tuổi nhỏ nhất là 36, lớn nhất là 78. Có đến 97,9% bệnh nhân được chẩn đoán UTP biểu mô tuyến, chỉ có 1 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai (2,1%). Có 9/48 bệnh nhân chiếm 18,8% được chẩn đoán có di căn não, đa số bệnh nhân có đột biến Del 19 và L858R chiếm 85,4%. Bệnh nhân dùng liều 30mg chiếm 52,1% và có 47,9% bệnh nhân dùng liều 40mg.

3.2. Kết quả điều trị

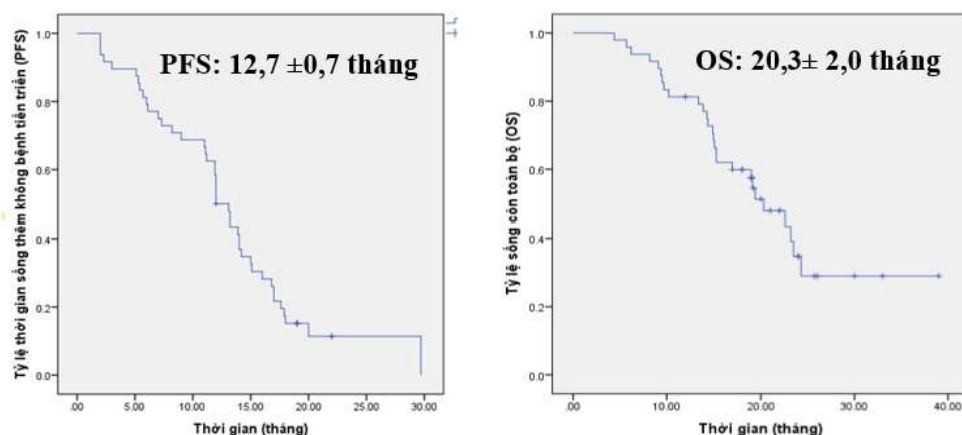
3.2.1. Đáp ứng điều trị:

Bảng 2. Đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Mức độ đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0,0
Đáp ứng một phần	36	75,0
Bệnh ổn định	8	16,7
Bệnh tiến triển	4	8,3
Tổng	48	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân có tỷ lệ đáp ứng cao với 75,0% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, 16,7% bệnh nhân ổn định, 4/48 bệnh nhân bệnh tiến triển chiếm 8,3%.

3.2.2. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ:



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ theo Kaplan-Meier

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ và tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian. Theo đó trung vị PFS là 12,7 tháng, trung vị OS là 20,3 tháng.

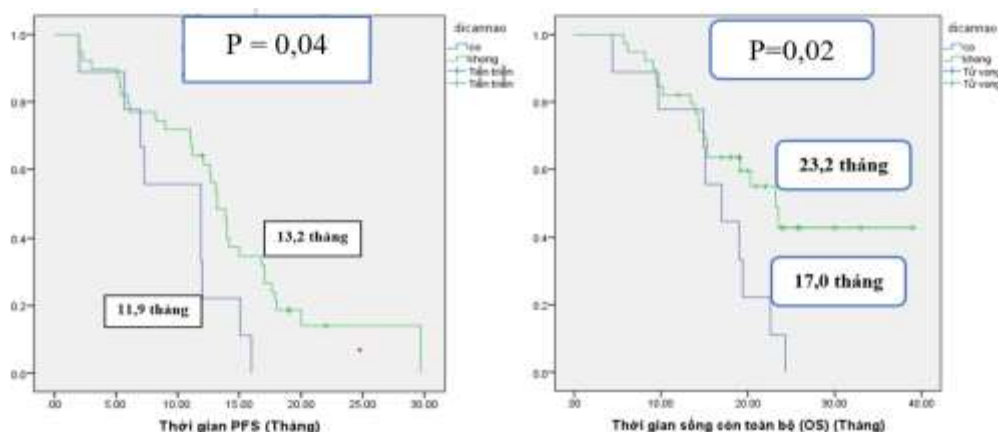
3.2.3. PFS, OS và một số yếu tố liên quan:

Bảng 3. Mối liên quan giữa PFS, OS với tình trạng đột biến, liều sử dụng

	Đột biến gen			P	Liều sử dụng		P
	Del19	L858R	Khác		30mg	40mg	
PFS (tháng)	13,2	11,9	17,9	> 0,05	12,7	13,2	> 0,05
OS (tháng)	23,2	17,0	23,5	> 0,05	19,1	20,3	> 0,05

Nhận xét: Những bệnh nhân có đột biến Del 19, đột biến hiếm, kép có PFS, OS dài hơn bệnh nhân có đột biến L858R. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bệnh nhân sử dụng liều afatinib 40mg có PFS, OS dài hơn bệnh nhân sử dụng

liều afatinib 30mg. Tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Khi so sánh giữa 2 nhóm đột biến Del 19 và L858R thì nhóm đột biến Del 19 có OS dài hơn có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ so với nhóm L858R.



Biểu đồ 2. Mối liên quan giữa PFS, OS với tình trạng di căn não

Nhận xét: Bệnh nhân không có di căn não có trung vị PFS, OS (13,2 tháng - 23,2 tháng) kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có di căn não (11,9 tháng – 17,0 tháng) với $p < 0,05$.

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn của afatinib theo phân độ CTCAE

Tác dụng không mong muốn	Mức độ			
	Tất cả các mức độ		≥ Độ 3	
	n	%	n	%
Ban da	38	79,2	2	4,2
Tiêu chảy	37	77,1	2	4,2
Viêm niêm mạc miệng	31	64,6	4	8,3
Viêm quanh móng	25	47,9	2	4,2
Thiếu máu	15	16,9	1	2,1
Giảm tiểu cầu	1	2,1	0	0
Tăng men gan	6	12,5	0	0

Nhận xét: Hầu hết các độc tính gặp ở mức độ nhẹ (độ 1, 2), các độc tính hay gặp khi điều trị bằng afatinib là ban da 79,2%, tiêu chảy 77,1%, viêm niêm mạc miệng 64,6%, viêm quanh móng 47,9%. Viêm niêm mạc miệng có tỷ lệ bệnh nhân độ ≥ 3 nhiều nhất 8,3%, tiêu chảy, viêm quanh móng, ban da mỗi loại chỉ chiếm 4,2%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng có 48 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí chọn bệnh được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 59,9 tuổi, cho thấy bệnh nhân ung thư phổi (UTP) chủ yếu gặp ở người lớn tuổi, các nghiên cứu cũng ghi nhận tuổi trung bình từ 58 đến 62,3 tuổi^{[2],[3],[8]}. Mô bệnh học chủ yếu ung thư biểu mô tuyến chiếm 97,9%, chỉ có 1 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy chiếm 2,1%, kết quả này cũng tương đồng trong nghiên cứu đời thực của tác giả Ho và cộng sự (cs) (2019) tại Malaysia ghi nhận ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số với 96,5% và tế bào vảy chỉ chiếm 3,5%^[5]. Trong nghiên cứu

của chúng tôi có 9 ca ghi nhận có di căn não tại thời điểm chẩn đoán chiếm 18,8%, kết quả này có thấp hơn so với tác giả Vũ Hà Thanh và cs (2021) ghi nhận 21% bệnh nhân có di căn não^[2], tác giả Ho và cs (2019) ghi nhận có đến 29,4% bệnh nhân có di căn não^[5]. Cho thấy bệnh nhân có đột biến EGFR có tỷ lệ di căn não cao. Các đột biến EGFR chủ yếu gặp đột biến gen Del 19, L858R chiếm tỷ lệ lần lượt là: 41,6%, 43,8%, các nghiên cứu cũng ghi nhận chủ yếu đột biến Del 19 và L858R, như tác giả Nguyễn Minh Hải và cs (2022) đột biến Del 19 là 53,7%, L858R là 29,3%^[1], Trong nghiên cứu LUX-Lung 3 lần lượt là 49,1%, 39,6%^[8], còn trong nghiên cứu của Kim và cs (2019) có đến 69,1% bệnh nhân đột biến Del 19, còn L858R là 22,4%^[6].

4.2. Kết quả điều trị

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá đáp ứng dựa vào tiêu chuẩn đánh giá khách quan cho khối u đặc theo RECIST 1.1 năm 2009. Kết quả tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 75,0% và 13,6% bệnh nhân tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 91,7%. Kết quả này khá tương đồng với

kết quả của nhóm afatinib trong nghiên cứu LUX-Lung 6 về tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ kiểm soát bệnh, lần lượt là 66,8% và 92,2%, tỷ lệ bệnh tiến triển 3,7%^[9]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Vũ Hà Thanh và cs (2021) trên 44 bệnh nhân điều trị afatinib ở bước 1 cũng cho tỷ lệ đáp ứng khách quan khá cao, đạt 75,0%, tỷ lệ kiểm soát bệnh lên đến 98,0%^[2]. Các nghiên cứu trên đều có bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn với tỷ lệ từ 1 - 3%^{[1],[2],[9]}, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn có thể do cỡ mẫu còn nhỏ.

UTP là bệnh lý ác tính có tiên lượng xấu, nghiên cứu LUX-Lung 3, 6 đã cho thấy afatinib điều trị bước 1 ghi nhận trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển 11,0 - 13,6 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ 23,2 - 28,2 tháng^{[8],[9]}, kết quả PFS trong nghiên cứu chúng tôi là $12,7 \pm 0,7$ tháng, cao hơn nghiên cứu LUX-Lung 6 với PFS là 11,0 tháng^[9], tương đồng với các tác giả trong nước như nghiên cứu của Vũ Hà Thanh và cs (2021) cũng ghi nhận thời gian đến khi điều trị thất bại là 12,3 tháng^[2]. Nhưng lại thấp hơn so với các tác giả Nguyễn Minh Hải và cs (2022) PFS: $14 \pm 0,62$ tháng^[1], tác giả Kim và cs tại Hàn Quốc ghi nhận PFS lên đến 19,1 tháng, do trong nghiên cứu của tác giả tỷ lệ đột biến Del 19 khá cao 69,1%^[6] nên có thể PFS cao hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả trung vị thời gian sống thêm toàn bộ $20,3 \pm 2,0$ tháng. OS trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Minh Hải và cs (2022) OS là $20 \pm 1,8$ tháng^[1], nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu LUX-Lung 3, 6^{[8],[9]}, do cỡ mẫu của chúng tôi còn ít, tâm lý điều trị sau khi tiến triển, bệnh nhân ngại đổi sang hóa trị, hoặc không có điều kiện chuyển qua điều trị osimertinib bước 2. Khi so sánh PFS, OS giữa các nhóm đột biến gen, liều sử dụng

những bệnh nhân có đột biến Del 19, đột biến hiếm, kép có PFS, OS dài hơn bệnh nhân có đột biến L858R, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bệnh nhân sử dụng liều afatinib 40mg có PFS, OS dài hơn bệnh nhân sử dụng liều afatinib 30mg và sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của tác giả Vũ Hà Thanh và cs (2021)^[2]. Tuy nhiên trong nghiên cứu LUX-Lung 3^[8], hay tác giả Ho và cs tại Malaysia (2019)^[5] ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các đột biến gen $p < 0,05$. Do cỡ mẫu nghiên cứu còn ít, không đồng nhất trong cách lấy mẫu, nên chưa có sự khác biệt và khi loại bỏ nhóm đột biến hiếm và kép thì chúng tôi cũng ghi nhận bệnh nhân có đột biến Del19 có OS dài hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với bệnh nhân có đột biến L858R. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân không có di căn não có trung vị PFS, OS (13,2 tháng - 23,2 tháng) kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có di căn não (11,9 tháng - 17,0 tháng) với $p < 0,05$. Bệnh nhân có di căn não tiên lượng xấu hơn, cần cân nhắc điều trị TKIs thế hệ 1, 2 bước 1 khi bệnh nhân có di căn não^[7].

4.3. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn hay gặp khi điều trị thuốc EGFR-TKIs là các tổn thương da, mô dưới da và niêm mạc (tiêu hóa, hô hấp,...). Bởi vì EGFR hiện diện chủ yếu trên các tế bào có nguồn gốc biểu mô. Tùy các thế hệ TKIs khác nhau mà tỷ lệ tác dụng không mong muốn khác nhau. Trong nghiên cứu LUX-Lung 3 cho thấy tiêu chảy, nổi ban sẩn, viêm niêm mạc miệng, viêm quanh móng là các tác dụng không mong muốn hay gặp nhất khi điều trị bằng afatinib với tỷ lệ lần lượt là 95,2% và 89,1%, 72,1%, 56,8% cho mọi mức độ, 14,4%, 16,2%, 8,7% và 11,4% cho mức độ 3 trở lên^[8]. Đó cũng là tác dụng không mong muốn thường gặp

trong nghiên cứu của chúng tôi khi điều trị bằng afatinib chủ yếu là ban da 79,2%, tiêu chảy 77,1%, viêm niêm mạc miệng 64,6%, viêm quanh móng 47,9%, trong các nghiên cứu LUX-Lung 6^[9], hay các nghiên cứu đời thực cũng ghi nhận các tác dụng ban da, tiêu chảy, viêm niêm mạc miệng, viêm quanh móng với tỷ lệ cao^{[5],[6]}. Các tác dụng không mong muốn khác trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng men gan, mỗi độc tính chỉ xuất hiện tỷ lệ thấp và ở mức độ nhẹ. Trong các nghiên cứu đời thực tác dụng không mong muốn chủ yếu độ 1, 2, mức độ ≥ 3 ít hơn so với các nghiên cứu LUX-Lung 3 và 6^{[8],[9]}, có lẽ do bác sĩ biết trước được các tác dụng không mong muốn nên đã dự phòng và quản lý tốt hơn và trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 52,1% bệnh nhân dùng liều 30mg. Tuy nhiên chúng tôi cũng ghi nhận 2 bệnh nhân tiêu chảy kéo dài, gián đoạn điều trị và bệnh nhân bị viêm niêm mạc miệng xin chuyển đổi thuốc TKIs thế hệ 1.

V. KẾT LUẬN

Afatinib có hiệu quả cao trong điều trị bước 1 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III - IV có đột biến EGFR dương tính, thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn ở những bệnh nhân không có di căn não so với bệnh nhân có di căn não, các tác dụng phụ ghi nhận chủ yếu độ 1, 2, chú ý tác dụng phụ tiêu chảy và viêm niêm mạc miệng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Hải, Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến (2022), “Kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR bằng afatinib”, Journal of 108-clinical medicin and pharmacy, pp.168-176.
2. Vũ Hà Thanh, Nguyễn Thị Thái Hòa, Đào Khánh Linh và các cộng sự (2021), “Effectiveness and tolerability of first-line afatinib for advanced EGFR- mutation Non-small Lung cancer in Vietnam”, Asian Pac J Cancer Prev, 22(5), pp. 1581-1590.
3. Hoàng Thu và cộng sự (2022), “Đánh giá kết quả afatinib điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV có đột biến EGFR tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM”, ESMO Asian abstract 3381P.
4. F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, et al (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA Cancer J Clin. 74(3), pp. 229-263.
5. G. F. Ho, C. S. Chai, A. Alip, et al (2019), "Real-world experience of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC: A multicenter observational study", BMC Cancer. 19(1), pp. 896.
6. Y. Kim, S. H. Lee, J. S. Ahn, et al (2019), "Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non - small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib", Cancer Res Treat. 51(2), pp. 502-509.
7. S. S. Ramalingam, J. Vansteenkiste, D. Planchard, et al (2020), “Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC”, New England Journal of Medicine, 382(1), pp. 41-50.
8. L. V. Sequist, J. C. H. Yang, N.Y. K. O’Byrne, et al (2013), "Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations", J Clin Oncol. 31(27), pp. 3327-34.
9. Y. L. Wu, C. Zhou, C. P. Hu, 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", Lancet Oncol. 15(2), pp. 213-22.

ĐÁNH GIÁ THỜI GIAN SỐNG THÊM TOÀN BỘ CỦA ERLOTINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Đỗ Mai Linh¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Hoàng Bảo Ngọc¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ và một số yếu tố liên quan của erlotinib trong điều trị bước 1 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn có đột biến EGFR.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến hành trên 302 BN UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR, được điều trị bước 1 bằng erlotinib tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023. Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ và một số yếu tố liên quan.

Kết quả: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 35 tháng. Sống thêm toàn bộ 1 năm đạt 93,6%; 2 năm đạt 67,3% và 3 năm đạt 46,3%. Sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN có chỉ số PS từ 0 đến 1, mang đột biến mất đoạn exon 19 và được điều trị bước 2 bằng osimertinib.

Kết luận: Điều trị erlotinib bước 1 cho BN UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR đem lại kết quả khả quan.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, erlotinib.

SUMMARY

EVALUATING THE OVERALL SURVIVAL OF THE FIRST-LINE ERLOTINIB TREATMENT IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING EGFR MUTATION

Objectives: Evaluate the overall survival (OS) and related factors of erlotinib as the first-line treatment for advanced non-small lung cancer (NSCLC) patients harboring EGFR mutation.

Methods: Descriptive research, 302 NSCLC patients at the last stage harboring EGFR mutation treated with erlotinib from March 2018 to March 2023 in Vietnam National Cancer Hospital.

Results: Median OS was 35 months. OS at 1-year was 93.6%; OS at 2-year was 67.3% and OS at 3-year was 46.3%. OS was statistically significantly longer in patients with ECOG PS from 0 to 1, carrying Del19 and receiving osimertinib as the second-line treatment.

Conclusions: The first-line erlotinib treatment for advanced NSCLC patients with EGFR mutations is highly effective.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, erlotinib.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Mai Linh

Email: dr.linhdo@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính có tỷ lệ mắc và tử vong cao trong số các loại ung thư thường gặp. Tại Việt Nam, tính chung cho cả hai giới, UTP đứng thứ 2 chỉ

sau ung thư gan hơn 26 nghìn trường hợp mắc chiếm tỷ lệ 14,4% tổng số ca ung thư. Điều trị loại bệnh này dựa vào thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, kết quả xét nghiệm sinh học phân tử, thể trạng và điều kiện kinh tế từng BN. Chiếm phần lớn các trường hợp UTP là nhóm UTPKTBN (tỷ lệ từ 85 - 90%)^[1-3].

Đối với loại mô bệnh học này, khi đã ở giai đoạn di căn xa, các liệu pháp toàn thân là lựa chọn đầu tay trong điều trị. Cùng sự phát triển và tiến bộ không ngừng của y học, nhiều đột biến dẫn đường đã được xác định có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của UTPKTBN, trong đó hay gặp nhất phải kể đến các đột biến EGFR với tần suất cao trên chủng tộc châu Á. Điều trị bước 1 bằng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) như erlotinib đã được chứng minh mang lại hiệu quả khả quan cho BN UTPKTBN có đột biến EGFR giai đoạn tiến xa với nhiều lợi ích vượt trội so với hóa trị truyền thống^[4].

Tại Việt Nam từ nhiều năm trở lại đây, ngày càng nhiều người bệnh chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR được tiếp cận với các thuốc nhắm trúng đích ngay từ những bước đầu điều trị. Kết quả đem lại rất khả quan và đáng khích lệ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: ***“Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ của erlotinib trong điều trị bước 1 UTPKTBN có đột biến EGFR”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 302 BN chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR, được điều trị bước 1 bằng erlotinib liều 150mg/ngày.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi từ 18 trở lên; chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng kết quả mô bệnh học, chẩn đoán giai đoạn IV

theo AJCC; có đột biến EGFR exon 19 hoặc exon 21 làm trên mẫu máu hoặc mẫu mô, xác định bằng xét nghiệm giải trình tự gen NGS; có chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG PS) từ 0 đến 3; chức năng gan, thận và các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn cho phép; được điều trị erlotinib lần đầu và ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp không đáp ứng được ít nhất một trong các tiêu chuẩn lựa chọn trên; những BN ngưng dùng thuốc khi bệnh chưa có dấu hiệu tiến triển vì lý do chủ quan của người bệnh và người nhà; BN không theo dõi được; mắc từ 2 ung thư trở lên; được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023.

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

2.2.4. Cỡ mẫu: Chọn cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.5. Các bước tiến hành:

- BN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được đánh giá và ghi nhận các thông tin theo bệnh án nghiên cứu.

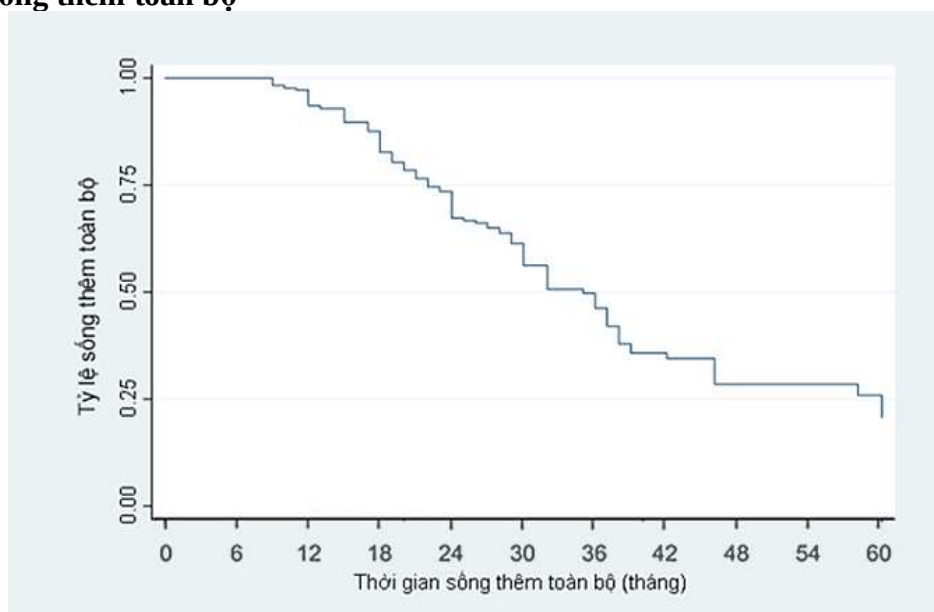
- Xử lý và phân tích số liệu: Các số liệu thu thập được mã hóa trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện vì mục đích khoa học. Thông tin các bệnh nhân được bảo mật. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội thông qua nhằm đảm bảo tính đạo đức, khoa học và khả thi của đề tài theo số NCS30/ĐHYHN-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sống thêm toàn bộ



Hình 1. Thời gian sống thêm toàn bộ

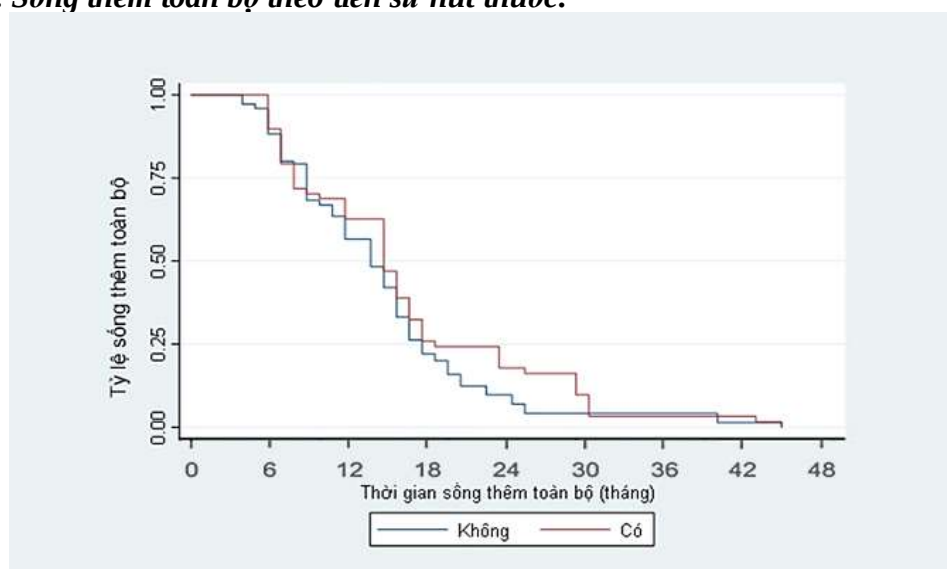
Bảng 1. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)
35	9	60	93,6	67,3	46,3

Nhận xét: Trung vị sống thêm toàn bộ đạt 35 tháng, ngắn nhất 9 tháng, dài nhất 60 tháng. Tỷ lệ BN còn sống tại thời điểm 1 năm đạt 93,6%; 2 năm đạt 67,3% và 3 năm đạt 46,3%.

3.2. Liên quan giữa sống thêm toàn bộ và một số yếu tố

3.2.1. Sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc:



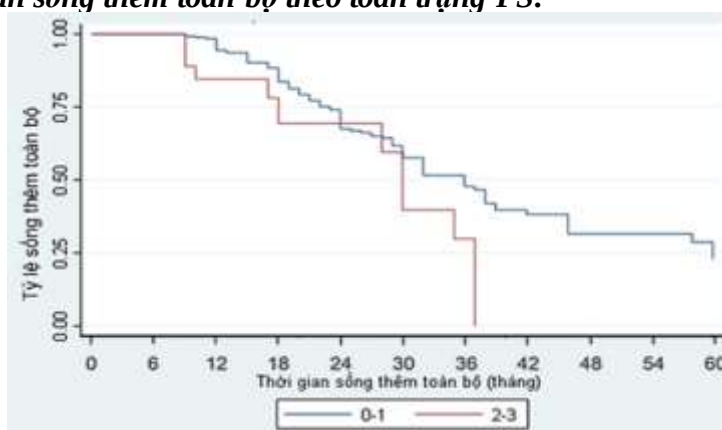
Hình 2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc

Bảng 2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc

Hút thuốc	Thời gian sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	
Không (n = 204)	32,0	8,0	60,0	94,6	65,3	46,8	0,13
Có (n = 98)	36,0	9,0	60,0	91,6	71,9	46,6	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không hút thuốc so với nhóm hút thuốc không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

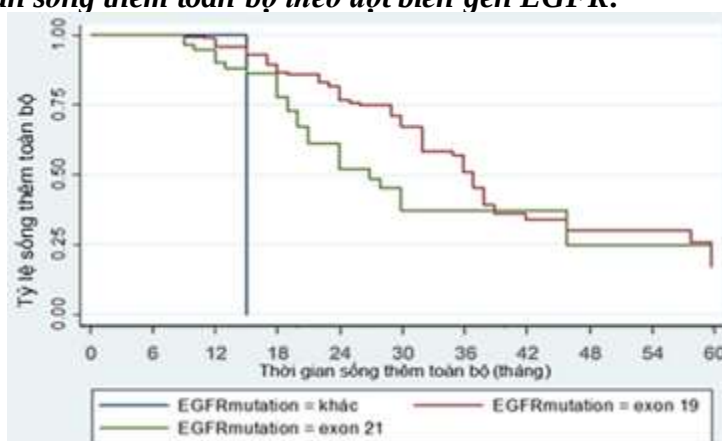
3.2.2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo toàn trạng PS:

**Hình 3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo toàn trạng PS****Bảng 3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo toàn trạng PS**

PS	Thời gian sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	
0 - 1 (n = 271)	36	8	60	94,5	67,4	47,8	< 0,01
≥ 2 (n = 31)	30	8	37	84,7	59,5	29,8	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm BN có PS từ 0 - 1 là 36 tháng, cao hơn so với nhóm PS ≥ 2 là 30 tháng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến gen EGFR:

**Hình 4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến gen EGFR**

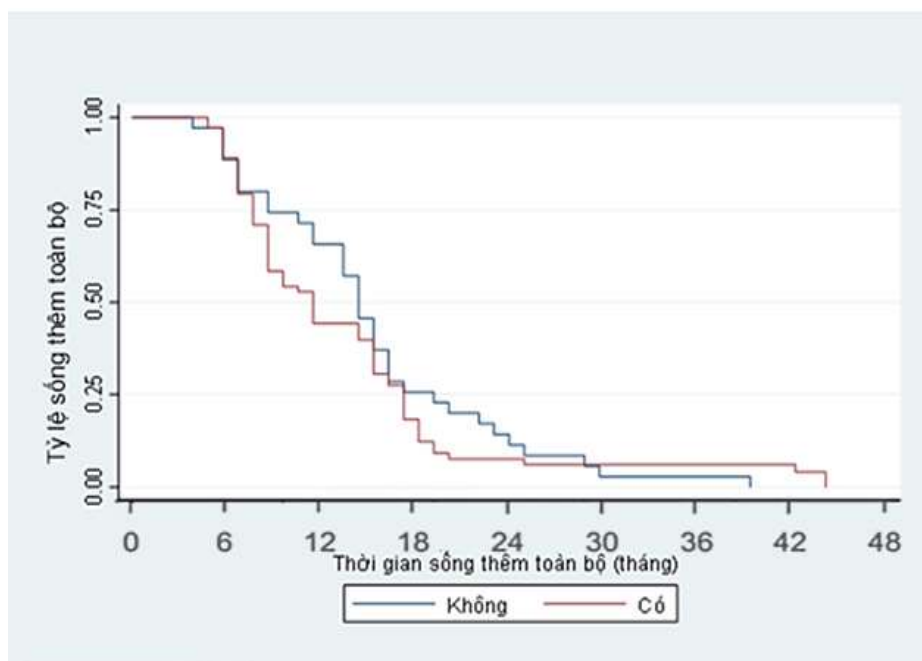
Bảng 4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến gen EGFR

Loại đột biến	Thời gian sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	
Exon 19 (n = 179)	37	9	60,0	95,8	76,7	51,2	< 0,01
Exon 21 (n = 121)	24	8	60,0	90,1	52,0	37,4	
Đột biến kép trên cùng exon 21 (n=2)	15	15	15	-	-	-	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm mang đột biến exon 19 cao hơn so với nhóm đột biến exon 21 (37 tháng so với 24 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm mang đột biến

kép trên cùng exon 21 có trung vị sống thêm toàn bộ ngắn hơn các nhóm còn lại (15 tháng).

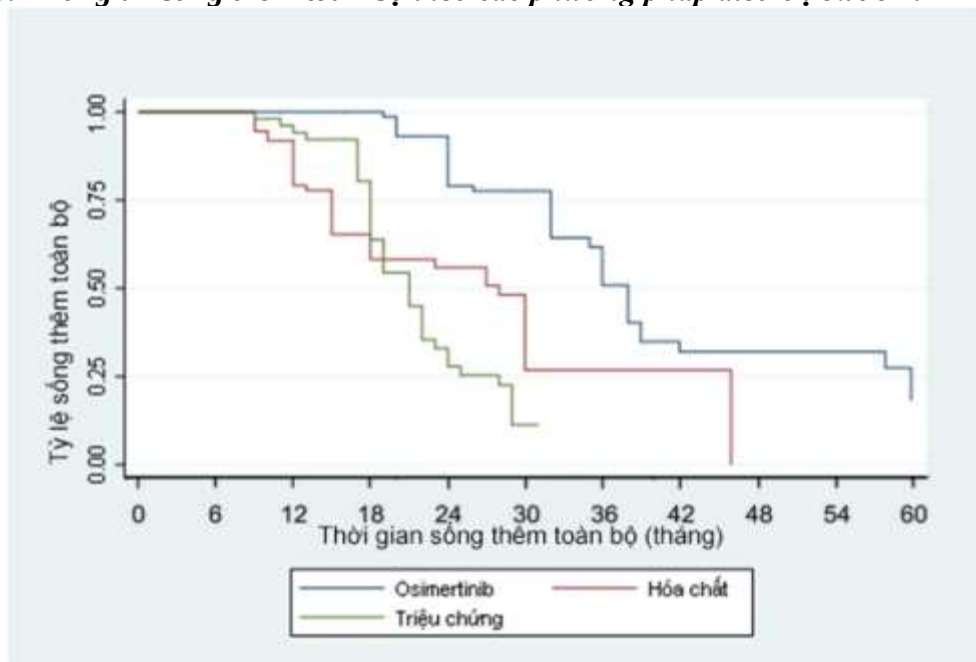
3.2.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn não:

**Hình 5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn não****Bảng 5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn não**

Di căn não	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	
Không (n = 210)	36	8	60	94,0	67,6	46,9	0,31
Có (n = 92)	28	8	60	92,7	66,7	44,4	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có di căn não là 28 tháng, thấp hơn nhóm không di căn não là 36 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các phương pháp điều trị bước 2:



Hình 6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các phương pháp điều trị bước 2

Bảng 6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các phương pháp điều trị bước 2

Điều trị	Thời gian sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	
Osimertinib (n = 77)	38	11	60	100	79,0	50,9	< 0,01
Hóa chất (n = 75)	28	8	46	79,2	55,8	26,8	
Triệu chứng (n = 53)	21	8	31	94,2	27,9	-	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm BN điều trị bước 2 bằng osimertinib đạt 38 tháng, cao hơn các nhóm còn lại với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi thường được phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, tiến triển nhanh và thời gian sống thêm ngắn. Mục tiêu điều trị cho giai đoạn này nhằm cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống, kéo dài

thời gian sống thêm không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ cho BN.

Theo các nghiên cứu, trung vị sống thêm toàn bộ của các thuốc TKIs dao động từ 22 đến 36 tháng qua các thử nghiệm lâm sàng và cao hơn trong các nghiên cứu đời thực^[5-7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị sống thêm toàn bộ là 35 tháng, thấp nhất 9 tháng, dài nhất là 60 tháng. Sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm đạt tỷ lệ lần lượt là 93,6%, 67,3% và 46,3%. Về mối tương quan với một số yếu tố, chúng tôi nhận thấy sống

thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở các nhóm BN chỉ số toàn trạng PS từ 0 - 1, mang đột biến exon 19 và được điều trị bước 2 với osimertinib sau khi bệnh tiến triển ($p < 0,05$).

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu này cao hơn các thử nghiệm lâm sàng EURTAC, OPTIMAL, ENSURE với giá trị trung vị tương ứng là 22,9 tháng, 22,8 tháng và 26,3 tháng; tương tự với nghiên cứu WJTOG 3405, nghiên cứu ARCHER 1050 với trung vị sống thêm toàn bộ lần lượt là 36 tháng và 34,1 tháng. So sánh với thử nghiệm FLAURA, trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm BN dùng osimertinib là 38,6 tháng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, nhưng không quá chênh lệch với phân nhóm BN châu Á (trung vị sống thêm toàn bộ của osimertinib đạt 37,1 tháng)^[5-7]. Giải thích kết quả nghiên cứu chúng tôi cao có thể do một số nguyên nhân dưới đây.

Về loại đột biến trước điều trị, số BN mang đột biến nhạy thuốc thường gặp gồm mất đoạn exon 19 và L858R exon 21 của chúng tôi chiếm chủ yếu (99,4%), trong đó đột biến exon 19 là loại đột biến có tiên lượng tốt hơn có tỷ lệ cao (59,3%); số lượng BN mang đột biến kép, đột biến hiếm rất ít (chỉ 0,6%); không BN nào có đột biến kháng thuốc nguyên phát, đột biến trên các exon 18 hay exon 20, từ đó giúp tối đa hóa hiệu quả điều trị.

Trong các trường hợp tiến triển, số BN phát hiện đột biến T790M cao. Đây là cơ hội giúp người bệnh tiếp cận osimertinib trong

bước 2, là trình tự điều trị được nhiều báo cáo chứng minh kéo dài thời gian sống^[8].

Với nhóm người bệnh có di căn não, phần lớn các trường hợp này có ổ tổn thương não đơn độc hoặc dưới 3 ổ, thể tích nhỏ, không kèm triệu chứng thần kinh nên được chỉ định xạ phẫu phối hợp hoặc theo dõi sát trong quá trình uống thuốc. Tiên lượng đáp ứng điều trị của phân nhóm BN này khá tốt. Đây cũng là nguyên nhân khiến kết quả về thời gian sống thêm trong nghiên cứu này của chúng tôi dài hơn so với các tác giả khác.

Bên cạnh đó, một số lý do khác làm tăng thời gian sống thêm phải kể đến như đa phần các BN có thể trạng chung tốt (PS từ 0 đến 1 chiếm 89,8%), các bệnh lý nội khoa đi kèm được kiểm soát theo bác sĩ chuyên khoa; tác dụng không mong muốn mức độ nặng hiếm gặp (chỉ 6,3%), không bệnh nhân nào phải tạm ngưng dùng thuốc, từ đó góp phần tăng hiệu quả điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 302 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng erlotinib, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 35 tháng. Sống thêm toàn bộ 1 năm đạt 93,6%; 2 năm đạt 67,3% và 3 năm đạt 46,3%.

- Sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN có chỉ số toàn trạng PS từ 0 đến 1, mang đột biến mất đoạn exon 19 và được điều trị bước 2 bằng osimertinib.

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. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70 (1):7-30.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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 (9):1243-1260.
4. **Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al.** Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017; 389 (10066):299-311.
5. **Kuan F, Kuo L, Chen M. et al.** Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015; 113, 1519–1528.
6. **Chan SK, Choi HC, Lee VH.** Overall Survival Benefits of First-Line Treatments for Asian patients with advanced epidermal growth factor receptor-mutated NSCLC Harboring Exon 19 Deletion: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers.* 2022; 14(14):3362.
7. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.** Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015; 26(9):1877-1883.
8. **Matsumoto Y, Kawaguchi T, Watanabe M, et al.** Prognostic impact of pretreatment T790M mutation on outcomes for patients with resected, EGFR-mutated, non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2022; 22, 775.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH CỦA CÁC THUỐC EGFR TKI THẾ HỆ 1 VÀ 2 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TIẾN XA HOẶC DI CĂN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Nguyễn Tuấn Khôi¹, Võ Thị Ngọc Trâm^{1,2}, Phan Đỗ Phương Thảo^{1,3}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và độc tính của các thuốc EGFR TKI thế hệ 1 và 2 trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu những bệnh nhân (BN) UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR được điều trị bước một với EGFR TKI thế hệ 1 hoặc 2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong thời gian từ 01/01/2019 đến 31/12/2023. Kết quả bao gồm tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), thời gian thất bại điều trị (TTF), tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) và tỷ lệ độc tính làm giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Kết quả: Tổng cộng có 282 BN, trong đó 95 BN dùng Erlotinib, 106 BN dùng Gefitinib và 81 BN dùng Afatinib. Tỷ lệ đáp ứng khách quan của nhóm Erlotinib, Gefitinib và Afatinib lần lượt là 69,5%; 73,6% và 60,5%. Trung vị thời gian thất bại điều trị của nhóm Erlotinib là 16,2 tháng; của nhóm Gefitinib là 14,2 tháng và của nhóm Afatinib là 18,9 tháng. Trung vị thời gian sống

còn toàn bộ của nhóm Erlotinib là 24,4 tháng; nhóm Gefitinib là 23,5 tháng và nhóm Afatinib là 28,9 tháng. Tỷ lệ giảm liều của 3 nhóm là 14,7% ở nhóm Erlotinib; 6,6% ở nhóm Gefitinib và 39,5% ở nhóm Afatinib. Tỷ lệ ngừng điều trị do độc tính nặng là 0,94% ở nhóm Gefitinib; 2,5% ở nhóm Afatinib và không có trường hợp nào phải ngừng thuốc vĩnh viễn ở nhóm Erlotinib.

Kết luận: Điều trị bước 1 bằng các EGFR TKI thế hệ 1 và 2 trên các BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR cho thấy có hiệu quả tốt với tỷ lệ đáp ứng, thời gian thất bại điều trị cũng như thời gian sống còn toàn bộ, bên cạnh đó các tác dụng phụ không mong muốn có thể kiểm soát được.

Từ khóa: UTPKTBN tiến xa hoặc di căn, đột biến EGFR, dữ liệu đời thực, kết quả sống còn.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF FIRST OR SECOND GENERATION EGFR TKI FOR TREATMENT ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR MUTATIONS

Objectives: Evaluating the efficacy and safety of first or second generation EGFR TKI for treatment advanced or metastatic stage non small cell lung cancer with EGFR mutations at Ho Chi Minh city Oncology Hospital.

Patients and methods: Descriptive study of patients NSCLC with EGFR mutations who were treated with first or second generation EGFR TKI as first-line therapy between January 2019

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bộ môn Ung Bướu – Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Trâm

Email: drngoctramvo@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

and December 2023 at Ho Chi Minh city Oncology Hospital. Outcomes included overall response rate (ORR), time to treatment failure (TTF), overall survival (OS), toxicities required a dose reduction or discontinuation.

Results: A total of 282 patients, including 95 receiving Erlotinib, 106 receiving Gefitinib, and 81 receiving Afatinib. The overall response rate for Erlotinib, Gefitinib and Afatinib was 69,5%; 73,6% and 60,5%. Time to treatment failure for Erlotinib, Gefitinib and Afatinib was 16,2 months; 14,2 months and 18,9 months. Overall survival of the Erlotinib group was 24,4 months; the Gefitinib group was 23,5 months and the Afatinib group was 28,9 months. The toxicities required a dose reduction of Erlotinib, Gefitinib and Afatinib was 14,7%; 6,6% and 39,5% respectively. The treatment discontinuation rate due to toxicity of Erlotinib, Gefitinib and Afatinib was 0%; 0,94%; and 2,5%.

Conclusion: First line treatment with first or second generation EGFR TKI for advanced or metastatic stage non small cell lung cancer with EGFR mutation has shown good efficacy with response rates, time to treatment failure and overall survival, in addition side effects can be managed.

Keywords: Advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC), EGFR mutation, real world data, survival outcome.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi nguyên phát (UTPNP) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do bệnh lý ác tính trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, UTPNP có xuất độ cao ở cả hai giới, mỗi năm có hơn 20.000 trường hợp mới xuất hiện^[1]. Hiệu quả của hóa trị liệu trong UTP giai đoạn tiến xa hoặc di căn còn rất hạn chế với tiên lượng sống còn thấp.

Do đó đây thật sự là gánh nặng cho ngành y tế và cho toàn xã hội.

Sự ra đời của các thuốc ức chế tyrosine kinase trên thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR TKI) đã chứng minh hiệu quả vượt trội so với hóa trị. Từ năm 2009, nhiều nghiên cứu đã chứng minh các thuốc EGFR TKI thế hệ thứ 1 như Gefitinib, Erlotinib và thuốc thế hệ thứ 2 như Afatinib có hiệu quả điều trị hơn hẳn hóa trị ở những BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR. Nghiên cứu FLAURA năm 2018 đã chứng minh sử dụng thuốc EGFR TKI thế hệ thứ 3 Osimertinib giúp kéo dài thời gian sống còn không bệnh tiến triển và kéo dài thời gian sống còn toàn bộ hơn so với nhóm TKI thế hệ thứ 1. Kết quả là các thuốc EGFR TKI đã trở thành điều trị chuẩn cho UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR từ những năm 2015 cho đến nay^[2].

Hiện tại trong thực hành lâm sàng, chưa có hướng dẫn điều trị cũng như khuyến cáo về việc lựa chọn thuốc EGFR TKI nào đối với từng BN cụ thể. Ngoài các yếu tố cần cân nhắc như hiệu quả, tính an toàn, chất lượng các bằng chứng và mức độ thống nhất giữa các bằng chứng thì vấn đề khả năng chi trả cũng không kém phần quan trọng và phụ thuộc rất nhiều vào tình trạng kinh tế của mỗi BN. Tại Việt Nam, Osimertinib với giá thành cao, số BN có thể tiếp cận còn rất hạn chế. Do đó các thuốc EGFR TKI thế hệ 1 và 2 vẫn là lựa chọn phổ biến trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn với hiệu quả cao, độc tính chấp nhận được và chi phí khả thi.

Tại bệnh viện của chúng tôi, cả 3 thuốc EGFR TKI thế hệ 1 và 2 đều đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế lâm sàng nhiều năm nay. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài

nguyên cứu “**Đánh giá hiệu quả và độc tính của các thuốc EGFR TKI thế hệ 1 và 2 trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR**” với mục đích đánh giá hiệu quả điều trị cũng như độc tính trong đời thực nhằm đưa ra cái nhìn tổng quát hơn trong thực hành lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

BN UTPKTCN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR nhạy thuốc được điều trị bước một với EGFR TKI thế hệ 1 hoặc 2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 đến 31/12/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân trên 18 tuổi.
- Ung thư phổi không tế bào nhỏ có bằng chứng mô bệnh học hoặc tế bào học và có đột biến EGFR nhạy thuốc (Del 19, L585R, hoặc đột biến hiếm nhạy thuốc như G719X/L861Q/S768I).

- Sang thương bướu nguyên phát và hạch vùng có thể đo và đánh giá được trên hình ảnh CT scan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Giai đoạn IIIB, IIIC hoặc IV theo bảng phân loại giai đoạn phiên bản 8 của UICC.

- Chỉ số toàn trạng theo ECOG từ 0 đến 2.

2.1.2. Tiêu chí loại trừ:

- Bệnh nhân có ung thư khác kèm theo.

- Không rõ tình trạng đột biến EGFR.

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

2.3. Đánh giá quả điều trị và độc tính

Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), thời gian thất bại điều trị (TTF), sống còn toàn bộ (OS). Các độc tính làm ngừng hoặc giảm liều điều trị.

2.4. Xử lý số liệu:

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS 27.0.

2.5. Vấn đề Y đức:

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, ghi nhận thông tin từ hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán hay điều trị, thông tin bệnh nhân được bảo mật và chỉ phục vụ công tác nghiên cứu nên không vi phạm đạo đức nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập 282 trường hợp UTPKTCN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR được điều trị bước một với EGFR TKI thế hệ 1 hoặc 2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong thời gian từ 01/01/2019 đến 31/12/2023 thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh. Trong đó có 95 BN dùng Erlotinib; 106 BN dùng Gefitinib và 81 BN dùng Afatinib.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib
	n = 95 (100%)	n = 106 (100%)	n = 81 (100%)
Tuổi			
Tuổi trung bình	60,7	60,5	58
Tuổi < 65	33 (34,7)	44 (41,5)	60 (74,1)
Tuổi ≥ 65	62 (65,3)	62 (58,5)	21 (25,9)

Giới			
Nam	35 (36,8)	35 (33)	42 (51,9)
Nữ	60 (63,2)	71 (67)	39 (48,1)
Hút thuốc lá			
Có	30 (31,6)	24 (22,6)	34 (42)
Không	65 (68,4)	82 (77,4)	47 (58)
ECOG			
0 - 1	67 (70,5)	76 (71,7)	71 (88)
2	28 (29,5)	30 (28,3)	10 (12)
Giai đoạn			
Tái phát	7 (7,4)	7 (6,6)	9 (11,1)
IIIC	8 (8,4)	9 (8,5)	2 (2,5)
IV	80 (84,2)	90 (84,9)	70 (86,4)
Di căn não			
Có	19 (20)	33 (31,1)	25 (30,9)
Không	76 (80)	73 (68,9)	56 (69,1)
Giải phẫu bệnh			
Carcinôm tuyến	83 (93,2)	78 (90,7)	66 (94,3)
Carcinôm TB vảy	2 (2,3)	3 (3,5)	3 (4,3)
Carcinôm kém biệt hóa	4 (4,5)	5 (5,8)	1 (1,4)
Đột biến EGFR			
Mất đoạn Exon 19	60 (63,1)	70 (66,1)	40 (49,4)
Exon 21 L858R	34 (35,8)	35 (33)	17 (21)
ĐB hiếm	1 (1,1)	1 (0,9)	24 (29,6)

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số các BN đều ở giai đoạn IV, một số ít BN ở giai đoạn IIIC và các BN tái phát sau điều trị triệt để ban đầu chủ yếu đều có di căn xa. Tại thời điểm chẩn đoán, 20% BN nhóm Erlotinib; 31,1% BN nhóm Gefitinib và 30,9% BN nhóm Afatinib có di căn não. Mô bệnh học chủ yếu ở nhóm nghiên cứu là loại carcinôm tuyến, ngoài ra có một vài trường hợp là

carcinôm tế bào vảy hoặc carcinôm kém biệt hóa. Đột biến thường gặp ở cả 3 nhóm là mất đoạn ở exon 19 và đột biến điểm L858R ở exon 21.

Đột biến hiếm đều gặp ở 3 nhóm tuy nhiên đa số BN được điều trị với Afatinib (29,6%).

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng điều trị:

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib
	n (%)	n (%)	n (%)
Tổng	95 (100)	106 (100)	81 (100)
CR	11 (11,6)	11 (10,4)	8 (9,9)
PR	55 (57,9)	67 (63,2)	41 (50,6)

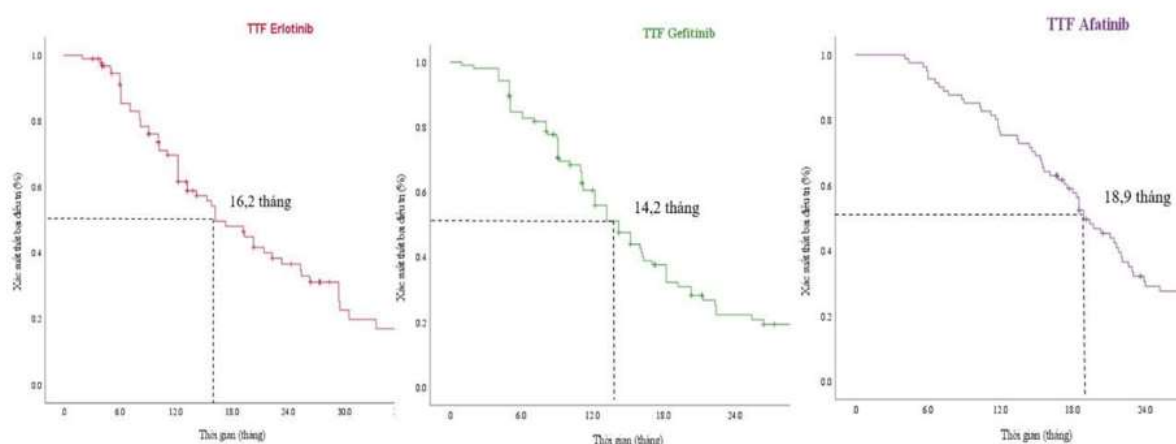
SD	18 (18,9)	15 (14,2)	27 (33,3)
PD	11 (11,6)	13 (12,2)	5 (6,2)
ORR	66 (69,5)	78 (73,6)	49 (60,5)
DCR	84 (88,4)	93 (87,8)	76 (93,8)

Tỷ lệ đáp ứng khách quan của nhóm Erlotinib, Gefitinib và Afatinib lần lượt là 69,5%; 73,6% và 60,5%.

3.2.2. Thời gian điều trị:

a. Thời gian thất bại điều trị

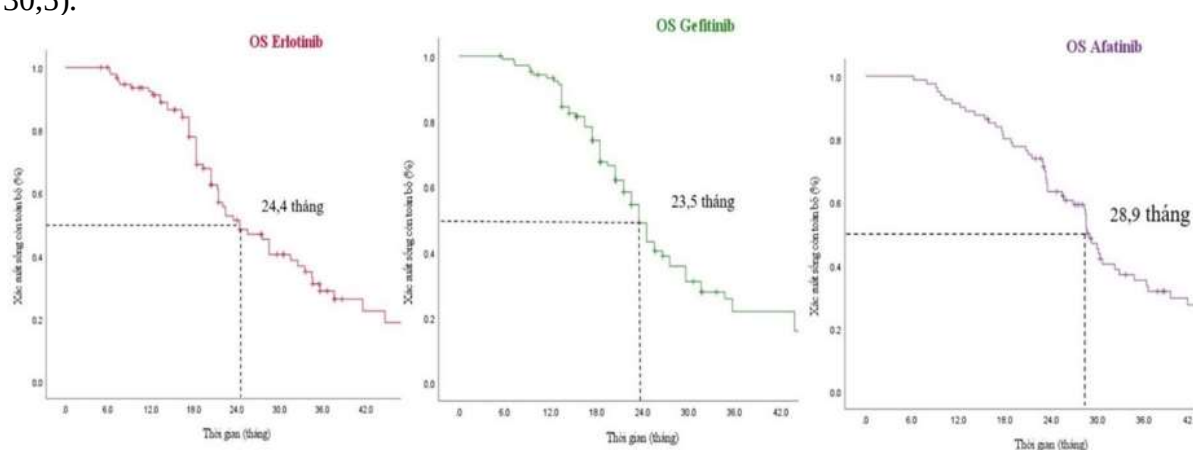
Trung vị thời gian thất bại điều trị ở nhóm Erlotinib là 16,2 tháng (95%; 12,03 - 20,4); nhóm Gefitinib là 14,2 tháng (95%; 11,6 - 16,7); nhóm Afatinib là 18,9 tháng (95%; 16,4 - 21,3).



Biểu đồ 1. Thời gian thất bại điều trị của các thuốc EGFR TKI thế hệ 1 và 2

b. Thời gian sống còn toàn bộ

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ ở nhóm Erlotinib là 24,4 tháng (95%; 19,6 - 29,2); nhóm Gefitinib là 23,5 tháng (95%; 21,4 - 25,6); nhóm Afatinib là 28,9 tháng (95%; 27,3 - 30,5).



Biểu đồ 2. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ của các thuốc EGFR TKI thế hệ 1 và 2

3.2.3. Tác dụng ngoại ý cần giảm liều hoặc ngừng điều trị:**Bảng 3. Tần suất các tác dụng ngoại ý cần giảm liều**

Độc tính	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib
	n (%)	n (%)	n (%)
Phát ban da	8 (8,4)	3 (2,8)	5 (6,2)
Viêm quanh móng	4 (4,2)	0	10 (12,3)
Viêm da	0	1 (0,94)	1 (1,2)
Viêm kết mạc	0	0	1 (1,2)
Tiêu chảy	0	0	8 (9,9)
Viêm miệng	2 (2,1)	0	7 (8,6)
Tăng men gan	0	2 (1,9)	0 (0)
Tổng	95 (100)	106 (100)	81 (100)

Nhóm Erlotinib có độc tính cần phải giảm liều bao gồm phát ban da và viêm quanh móng chiếm ưu thế với tỷ lệ 8,4% và 4,2%. Trong khi đó nhóm Gefitinib độc tính bao gồm phát ban da, viêm da và tăng men gan với tỷ lệ lần lượt là 2,8%; 0,94% và

1,9%. Và nhóm Afatinib có độc tính cần phải giảm liều nhiều nhất với viêm quanh móng là 12,3%; tiêu chảy chiếm 9,9%; viêm miệng là 8,6%; phát ban da là 6,2%; viêm da 1,2% và 1 trường hợp viêm kết mạc chiếm 1,2%.

Bảng 4. Tỷ lệ tác dụng ngoại ý cần giảm liều hoặc ngừng điều trị theo thuốc

Độc tính	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib
	n (%)	n (%)	n (%)
	95 (100)	106 (100)	81 (100)
Giảm liều			
Có	14 (14,7)	7 (6,6)	32 (39,5)
Không	81 (85,3)	99 (93,4)	49 (60,5)
Tạm ngừng thuốc	5 (5,3)	2 (1,9)	7 (8,6)
Ngừng điều trị	0	1 (0,94)	2 (2,5)

Có 14,7% trong nhóm Erlotinib cần giảm liều từ 150mg/ngày còn 100mg/ngày do độc tính chủ yếu là phát ban da và viêm quanh móng. Không có BN nào phải ngừng điều trị do độc tính nặng. Nhóm Gefitinib có 6,6% BN cần giảm liều cách ngày do phát ban da, viêm da và tăng men gan và 0,94% phải ngừng thuốc vĩnh viễn. Trong nhóm Afatinib có 39,5% cần giảm liều từ 40mg xuống còn 30mg đến 20mg do viêm quanh móng, tiêu chảy, viêm da và 2,5% phải ngừng thuốc vĩnh viễn.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN được chẩn đoán UTPKTBN có mô bệnh học là chủ yếu là carcinôm tuyến, có đột biến EGFR nhạy thuốc cả đột biến thường gặp và không thường gặp, trên 80% BN ở giai đoạn IV và độ tuổi trung bình là 60 tuổi. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các thử nghiệm lâm sàng CTONG 09013, WJOG 0851L4 hay LUX Lung 7 hoặc những nghiên cứu dữ liệu đời thực của các tác giả, Krawczyk Pawel (2017)^[6], Yao Yu Hsieh (2020)^[7] và Chih

Yen Tu (2018)^[8].

Bảng 5. Đáp ứng khách quan ở các nghiên cứu

NC	EGFR	CR	PR	SD	PD	ORR	Số ca
	TKI	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
WJOG	Erlotinib	3 (1,3)	97 (42,7)	71 (31,3)	56 (24,7)	100 (44)	227 (100)
5108L ^[4]	Gefitinib	1 (0,4)	111 (49,6)	56 (25)	56 (25)	112 (50)	224 (100)
LUX	Gefitinib	1 (0,6)	88 (55,3)	50 (31,4)	17 (10,7)	51 (55,9)	156 (100)
LUNG7 ^[5]	Afatinib	1 (0,6)	120 (75)	30 (18,8)	9 (5,6)	121 (75,6)	160 (100)
Krawczyk	Erlotinib	58 (59,2)		26 (26,5)	14 (14,3)	58 (59,2)	98 (100)
Pawel ^[6]	Gefitinib	37 (56,1)		20 (30,3)	9 (13,6)	37 (56,1)	66 (100)
	Afatinib	10 (62,5)		3 (18,75)	3 (18,75)	10 (62,5)	16 (100)
Sojung	Erlotinib	1 (0,7)	100 (71,9)	29 (20,9)	9 (6,5)	101 (72,6)	139 (100)
Park ^[9]	Gefitinib	0	91 (74,6)	22 (18)	9 (7,4)	91 (74,6)	122 (100)
	Afatinib	0	74 (72,5)	21 (20,6)	7 (6,9)	74 (72,5)	102 (100)
	Erlotinib	11 (11,6)	55 (57,9)	18 (18,9)	11 (11,6)	66 (69,5)	95 (100)
NC này	Gefitinib	11 (10,4)	67 (63,2)	15 (14,2)	13 (12,2)	78 (73,6)	106 (100)
	Afatinib	8 (9,9)	41 (50,6)	27 (33,3)	5 (6,2)	49 (60,5)	81 (100)

Tất cả các BN trong nghiên cứu đều được đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Nhìn chung, trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) 69,5% ở nhóm Erlotinib; 73,6% ở

nhóm Gefitinib; 60,5% ở nhóm Afatinib cao hơn so với các nghiên cứu LUX LUNG 7, WJOG 5108L, Krawczyk Pawel và tương đồng với nghiên cứu đời thực của tác giả Sojung Park (2021)^[4,5,6,9].

Bảng 6. Trung vị thời gian thất bại điều trị trong các nghiên cứu

mTTF (tháng)	LUX LUNG 7 ^[5]	Krawczyk Pawel ^[6]	YaoYu Hsieh ^[7]	Chih Yen Tu ^[8]	Youjin Kim ^[10]	NC này
Erlotinib	—	10	12,7	11,4	14	16,2
Gefitinib	11,5	9	11,9	9,8	13,7	14,2
Afatinib	13,7	15	15,8	12,2	19,1	18,1

Trung vị thời gian thất bại điều trị (TTF) ở nhóm Erlotinib, Gefitinib và Afatinib lần lượt là 16,2 tháng; 14,2 tháng và 18,1 tháng. Kết quả của chúng tôi có trung vị TTF tốt hơn nghiên cứu LUXLUNG 7^[5], và so sánh với các nghiên cứu đời thực của các tác giả quốc tế khác như Krawczyk Pawel (2017)^[6], Yao Yu Hsieh (2020)^[7] và Chih Yen Tu (2018)^[8] đều cho thấy kết quả thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do nghiên cứu của Yao

Yu Hsieh và Chih Yen Tu có đối tượng nghiên cứu bao gồm những BN mắc các bệnh lý nội khoa kèm theo như đái tháo đường, bệnh tự miễn, suy thận, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ gan. Và nghiên cứu của Krawczyk Pawel có trung vị PFS thấp hơn là do số BN có đột biến hiếm nhiều hơn các nghiên cứu khác. Trong khi đó kết quả của tác giả Youjin Kim (2019) tương tự như nghiên cứu của chúng tôi^[10].

Bảng 7. Trung vị SCTB trong các nghiên cứu

mOS (tháng)	LUX LUNG 7 ^[5]	Krawczyk Pawel ^[6]	YaoYu Hsieh ^[7]	Youjin Kim ^[10]	NC này
Erlotinib	—	26	22,8	17,5	24,4
Gefitinib	24,5	26	23,9	26,5	23,5
Afatinib	27,9	NR	NR	31,4	28,9

Kết quả trung vị thời gian sống còn toàn bộ (SCTB) trong nghiên cứu của chúng tôi là 24,4 tháng ở nhóm Erlotinib; 23,5 tháng ở nhóm Gefitinib và 28,9 tháng ở nhóm Afatinib. Như vậy trung vị thời gian SCTB trong nghiên cứu của chúng tôi gần như tương đồng với nghiên cứu LUX LUNG 7, Yao Yu Hsieh và thấp hơn của các tác giả Krawczyk Pawel^[6] hay Youjin Kim^[10]. Tuy nhiên ở nhóm dùng Afatinib thì kết quả của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu đời thực nêu trên. Nguyên nhân là do nghiên cứu của

chúng tôi sau khi thất bại điều trị với EGFR TKI thế hệ 1 và 2 chỉ có chưa đến một nửa số BN (lần lượt 44,2%; 36,6% và 44%) được điều trị tiếp bước hai, phần còn lại BN được chăm sóc giảm nhẹ và một số bỏ điều trị. Trong số BN điều trị bước hai chỉ có 65,2% ở nhóm Erlotinib; 66,6% nhóm Gefitinib và chỉ có 54,2% nhóm Afatinib điều trị tiếp với Osimertinib, còn lại BN được hóa trị triệu chứng. Từ đó dẫn đến kết quả sống còn thấp sau khi thất bại với điều trị bước 1.

Bảng 8. Tỷ lệ độc tính nặng trong các nghiên cứu

Độc tính	Cần giảm liều			Ngừng điều trị		
	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
LUX LUNG 7 ^[5]	—	3,1	9,4	-	6,3	6,3
WJOG5108L ^[4]	18,1	2,2	-	-	-	-
Youjin Kim ^[10]	5,5	2,2	67,9	0	0,43	6,1
NC này	14,7	6,6	39,5	0	0,94	2,5

Về độc tính không mong muốn, khi so sánh với các nghiên cứu khác thì nghiên cứu của chúng tôi có vẻ an toàn và ít độc tính. Đặc biệt là tỷ lệ phải ngừng thuốc của nhóm Afatinib cũng thấp hơn. Nguyên nhân có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi số BN nhận được liều khởi đầu là 30mg chiếm ưu thế hơn (65,4% liều 30mg so với 34,6% ở liều 40mg).

V. KẾT LUẬN

Điều trị bước 1 bằng các thuốc EGFR TKI thế hệ 1 và 2 trên các BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến EGFR cho tỷ lệ đáp ứng nhóm Erlotinib 69,5%, Gefitinib 73,6% và Afatinib 60,5%; trung vị thời gian thất bại điều trị nhóm Erlotinib 16,2 tháng; nhóm Gefitinib 14,2 tháng và nhóm Afatinib 18,9 tháng; trung vị

thời gian sống còn toàn bộ nhóm Erlotinib 24,4 tháng; nhóm Gefitinib 23,5 tháng và nhóm Afatinib 28,9 tháng. Với tỷ lệ giảm liều là 14,7% nhóm Erlotinib; 6,6% nhóm Gefitinib và 39,5% nhóm Afatinib. Tỷ lệ ngừng điều trị do độc tính nặng là 0% nhóm Erlotinib; 0,94% nhóm Gefitinib và 2,5% nhóm Afatinib. Như vậy bên cạnh hiệu quả điều trị tốt thì các tác dụng phụ không mong muốn cũng có thể được quản lý tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. **Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL.** Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 May;20(5): 497-530. doi: 10.6004/jncn.2022.0025.
3. **Yang J. J., Zhou Q., Yan H. H, et al.** A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116 (5):568-574.
4. **Urata Y, Katakami N, Morita S, et al.** Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20;34(27):3248-57. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4154.
5. **Paz-Ares L., Tan E. H., O'Byrne K. et al.** 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. *Ann Oncol.* 2017;28 (2):270-277.
6. **Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, et al.** Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations. *Oncol Lett.* 2017 Jun;13(6):4433-4444. doi: 10.3892/ol.2017.5980.
7. **Hsieh YY, Fang WT, Lo YW, et al.** Comparing the effectiveness of different EGFR-TKIs in patients with EGFR mutant non-small-cell lung cancer: A retrospective cohort study in Taiwan. *Int J Cancer.* 2020 Aug 15;147(4):1107-1116. doi: 10.1002/ijc.32841.
8. **Tu CY, Chen CM, Liao WC, et al.** Comparison of the effects of the three major tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy for non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Oncotarget.* 2018 Feb 4;9(36):24237-24247.
9. **Park S, Lee SY, Kim D et al.** Comparison of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for patients with lung adenocarcinoma harboring different epidermal growth factor receptor mutation types. *BMC Cancer.* 2021 Jan 11;21(1):52. doi: 10.1186/s12885-020-07765-6.
10. **Youjin Kim, Se-Hoon Lee, Jin Seok Ahn et al.** "Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib". *Cancer Res Treat.* 2019 Apr; 51(2):502–509.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CERITINIB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO CÓ ALK DƯƠNG TÍNH

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài¹, Nguyễn Đình Đạt^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ceritinib trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) ALK dương tính có di căn não và mô tả một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 32 bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen ALK, được điều trị bằng thuốc kháng tyrosine kinase – ceritinib từ tháng 01/2018 đến tháng 7/2024 tại Bệnh viện K, bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ và độc tính.

Kết quả: Tuổi trung bình $53,7 \pm 9,6$; hay gặp ở nữ giới 56,3%. Có 56,3% bệnh nhân được điều trị ceritinib bước một. Chỉ số toàn trạng PS 0 chiếm 59,4%. Di căn 2 cơ quan chiếm tỷ lệ cao 40,6%. Mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu chiếm 93,8%. Về điều trị tại não, đa phần có kết hợp xạ phẫu (46,9%). Đáp ứng điều trị: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khi đánh giá toàn thân là 78,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 87,6%. Đáp ứng tồn thương di căn hệ thần kinh trung ương đạt hiệu quả cao 71,9%. Sống thêm không tiến triển trung vị là 11 tháng. Sống thêm toàn bộ trung vị

là 19 tháng. Ceritinib có dung nạp tương đối tốt, thường gặp độ 1 - 2 các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa như đau bụng, nôn-buồn nôn, tiêu chảy.

Kết luận: Điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ 2 ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN ALK dương tính di căn não có tỉ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm cải thiện.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, ALK dương tính, ceritinib.

SUMMARY

EFFICACY OF CERITINIB IN BRAIN METASTATIC PATIENTS WITH ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objectives: The aims of our study were to evaluate the treatment outcome of ceritinib treatment in brain metastatic patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) and to describe safety profile of ceritinib in studied patients.

Patients and methods: Retrospective study from January 2018 to July 2024 at K Hospital, we enrolled 32 patients who have ALK mutated NSCLC with brain metastasis and were treated with ceritinib. Tumor response rate according to RECIST v1.1, progression-free survival, overall survival and toxicities were determined.

Results: Mean age 53.7 ± 9.6 ; female 56.3%. There was 56.3% was untreated patient. Performance status 0 was 59.4%. Organ metastases of 2 sites accounts for a high rate of 40.6%. Adenocarcinoma was found in 93.8%. For brain metastasis treatment, ceritinib

¹Khoa Nội 1 – Bệnh viện K

²Trường Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Tài

Email: nguyentai10241@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

combined with gamaknife accounted for 46.9%. Regarding the whole-body response rate, overall response rate was 78.2%, disease control rate was 87.6%. Central nervous system response rate was very impressive 71.9%. Median progression-free survival was 11 months. Median overall survival was 19 months. Ceritinib has good tolerance, the common adverse events were grades 1-2 of stomatitis, nausea-vomiting, and diarrhea.

Conclusion: Using ceritinib for the treatment in brain metastatic patients with ALK-positive non-small cell lung cancer has high response rate, improved survival outcomes.

Keywords: Non-small cell lung cancer, ALK mutation, ceritinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh ung thư có tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong cao trên thế giới, trong đó khoảng 85% trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn chủ yếu là điều trị toàn thân, trong đó những bệnh nhân có đột biến gen có nhạy cảm với các thuốc trọng lượng phân tử nhỏ mang lại lợi ích sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống. Sự tái sắp xếp ALK (anaplastic lympho kinase) là một loại đột biến gen ít gặp trong UTPKTBN, chiếm khoảng 5% các trường hợp, chủ yếu gặp ung thư biểu mô tuyến. Các nghiên cứu cho thấy UTPKTBN ALK dương tính có tỷ lệ di căn não cao và có ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và sống thêm của bệnh nhân^[1]. Khoảng 24 - 30% các bệnh nhân UTPKTBN đánh giá có di căn não tại thời điểm ban đầu chẩn đoán và khoảng 50% các bệnh nhân tiến triển di căn não trong quá trình điều trị^[2-4].

Ceritinib là thuốc kháng ALK thế hệ 2, được chấp thuận trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn có ALK dương tính, chứng minh hiệu quả trên cả nhóm di căn não qua nghiên cứu ASCEND-4 và ASCEND-5^[5,6]. Phân tích tổng hợp từ 7 nghiên cứu sử dụng ALK cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tại não là 56,6% trên nhóm bệnh nhân chưa điều trị và 41,5% trên nhóm đã điều trị crizotinib trước đó^[7].

Nghiên cứu ASCEND-7 được thiết kế điều trị ceritinib trên bệnh nhân ALK dương tính UTPKTBN có di căn não và/ hoặc màng não cho thấy lợi ích của ceritinib trên cả đáp ứng tại não và ngoài não^[8]. Nghiên cứu đời thực của Z Qiu và cộng sự trên bệnh nhân UTPKTBN di căn não có ALK dương tính tại Trung Quốc cũng khẳng định hiệu quả của ceritinib trên dân số Châu Á^[9].

Tại Việt Nam, mặc dù ceritinib đã được áp dụng trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, chưa có nhiều báo cáo trên nhóm di căn não. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu: ***Đánh giá kết quả điều trị ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN ALK dương tính có di căn não và mô tả một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân chẩn đoán UTPKTBN có ALK dương tính, di căn não, được điều trị ceritinib tại Bệnh viện K từ tháng 01/2018 đến tháng 7/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTPKTBN.

- Xác định ALK dương tính bằng hóa mô miễn dịch Ventana, hoặc FISH (fluorescence in-situ hybridization), hoặc NGS (next-generation sequencing).

- Chẩn đoán giai đoạn tái phát, di căn xa theo AJCC 2017, có di căn não được chẩn đoán dựa trên chẩn đoán hình ảnh (MRI, CT có tiêm thuốc) và/ hoặc bằng mô bệnh học di căn não nguồn gốc từ phổi.

- Được điều trị ceritinib tại thời điểm đánh giá có di căn não.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mặc ung thư thứ 2.

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

- Chức năng gan, thận và tủy xương không đảm bảo điều trị.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được thực hiện tại Bệnh viện K, từ tháng 1/2018 đến tháng 07/2024.

2.3. Phương pháp nghiên cứu và cỡ mẫu

- Nghiên cứu hồi cứu.

- Cỡ mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.4. Biến số, chỉ số nghiên cứu

- Tuổi, giới, tiền sử, tình trạng hút thuốc.

- Bệnh sử về ung thư phổi: chẩn đoán từ bao giờ, giai đoạn ban đầu, điều trị trước đó (phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị đích,...).

- Thể trạng ECOG 0, 1, 2, 3.

- Triệu chứng lâm sàng: Ho, ho máu, đau ngực, khó thở, hạch cổ, triệu chứng thần kinh,...

- Đặc điểm tổn thương u, hạch và di căn trên chẩn đoán hình ảnh.

- Đặc điểm tổn thương di căn não: Số lượng, thể tích, vị trí,...

- Đặc điểm mô bệnh học: Carcinoma tuyến, NOS, ...

- Điều trị di căn não: Phẫu thuật, xạ phẫu, xạ toàn não, theo dõi đơn thuần.

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), sống thêm toàn bộ (OS).

- Đánh giá đáp ứng toàn thân và tại não theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Độc tính của phác đồ trên hệ tiêu hóa, gan, thận, hệ tạo huyết theo CTCAE 5.0.

2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Thu thập bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu về lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị của bệnh nhân theo hồ sơ bệnh án.

Bước 2: Bệnh nhân được điều trị ceritinib liều 450mg/ngày, uống 1 lần sau ăn no.

Bước 3: Đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm PFS và OS, độc tính.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được bảo mật thông tin. Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN di căn não, nhằm nâng cao chất lượng điều trị. Phác đồ đã được chấp thuận của Bộ Y tế, hướng dẫn điều trị NCCN, ESMO với kết quả chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 32 bệnh nhân chẩn đoán UTPKTBN có ALK dương tính, di căn não, được điều trị ceritinib tại Bệnh viện K từ tháng 01/2018 đến tháng 7/2024 có một số kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ %
Giới tính		
Nam	14	43,8
Nữ	18	56,3
Nhóm tuổi		
< 60	22	68,8
≥ 60	10	31,3
Tuổi trung bình, (min - max)	53,7 ± 9,6 (32 - 76)	
Tiền sử hút thuốc		
Không hút thuốc	19	59,4
Có hút thuốc	13	40,6
ECOG		
0	19	59,4
1	8	25,0
2 - 3	5	15,6
Mô bệnh học		
Carcinoma tuyến	30	93,8
Carcinoma tuyến vảy	2	6,3
Đặc điểm điều trị trước đó		
Chưa điều trị trước đó	18	56,3
Thất bại 1 phác đồ hóa chất	8	25,0
Thất bại >1 phác đồ hóa chất	6	18,8
Số lượng cơ quan di căn		
1 (di căn não đơn thuần)	3	9,4
2	13	40,6
3	16	50,0
Vị trí di căn khác ngoài não		
Phổi đối bên	17	53,1
Xương	14	43,8
Gan	12	37,5
Thượng thận	2	6,3
Màng phổi, màng tim	10	31,3
Phương pháp điều trị		
Ceritinib đơn thuần, theo dõi não	10	31,3
Ceritinib + xạ phẫu não	15	46,9
Ceritinib + xạ toàn não	7	21,9

Nhận xét: Nữ giới chiếm 56,3%, nhóm tuổi < 60 tuổi chiếm đa số (68,8%). Thể trạng ECOG 0 chiếm 59,4%; Thể mô bệnh học đa phần ung thư biểu mô tuyến (chiếm 93,8%). Về điều trị trước đó, đa phần chưa điều trị gì (chiếm 56,3%). Số lượng cơ quan

di căn 2 vị trí chiếm 40,6%, chỉ có 9,4% di căn não đơn thuần. Đối với cơ quan di căn xa ngoài não, hay gặp di căn phổi đối bên (53,1%), xương (43,8%). Về điều trị tại não, đa phần có kết hợp xạ phẫu (46,9%).

3.2. Kết quả điều trị

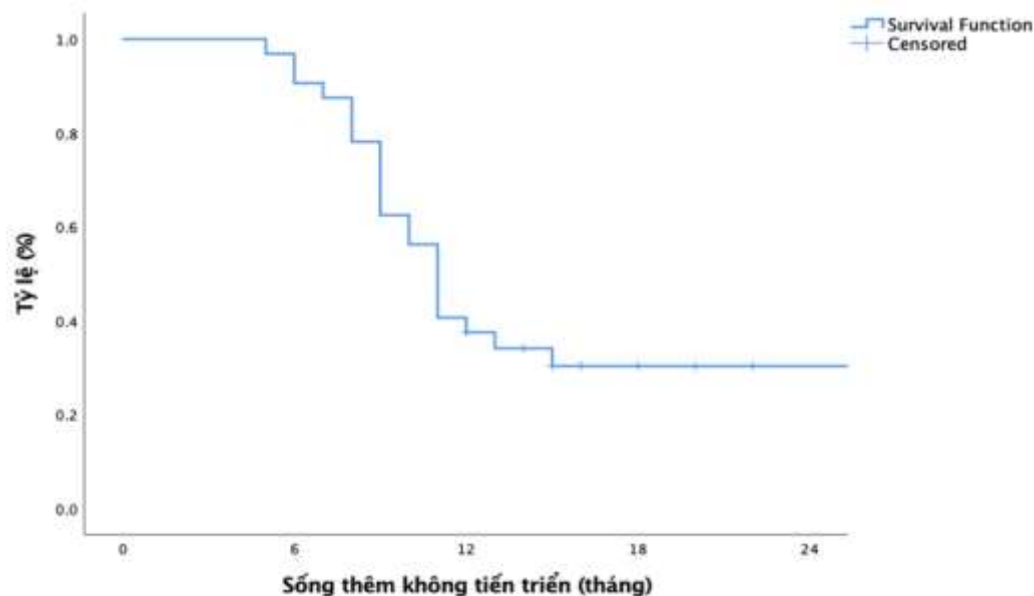
3.2.1. Đáp ứng điều trị:

Bảng 2. Đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng toàn thân		
Đáp ứng hoàn toàn	2	6,3
Đáp ứng một phần	23	71,9
Bệnh giữ nguyên	3	9,4
Bệnh tiến triển	4	12,5
Đáp ứng tại não		
Đáp ứng hoàn toàn	2	6,3
Đáp ứng một phần	21	65,6
Bệnh giữ nguyên	4	12,5
Bệnh tiến triển	5	15,6

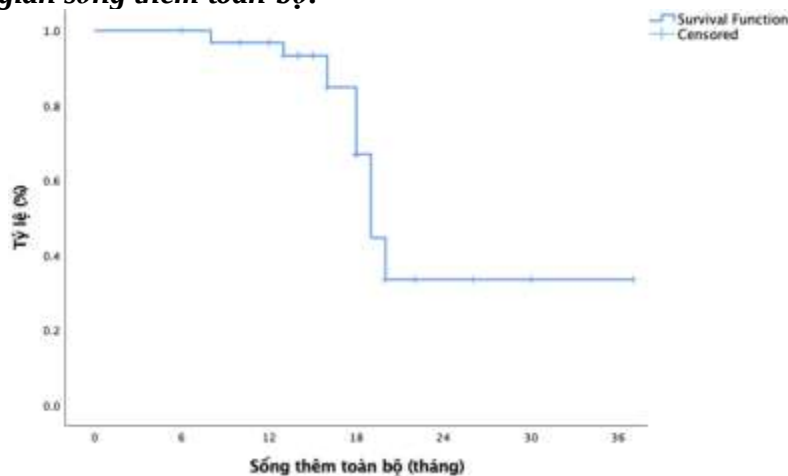
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khi đánh giá toàn thân là 78,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 87,6%. Khi đánh giá đáp ứng tại não, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 71,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não là 84,4%, có 5 BN tiến triển tại não được kiểm soát bằng xạ phẫu hoặc xạ toàn não.

3.2.2. Thời gian sống thêm không tiến triển:



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Nhận xét: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 22 bệnh nhân tiến triển sau điều trị ceritinib, còn 10 bệnh nhân đang điều trị chưa tiến triển. Sống thêm không tiến triển trung vị là 11 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại thời điểm 12 tháng là 37,9%.

3.2.3. Thời gian sống thêm toàn bộ:**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân là $24,9 \pm 2,1$ tháng, trung vị là 19 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 18 tháng và 24 tháng lần lượt là 67,0% và 33,5%.

3.2.4. Độc tính của ceritinib trên bệnh nhân nghiên cứu:**Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của ceritinib**

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	4	12,5	2	6,3	0	0	0	0
Tiêu chảy	12	37,5	3	9,4	0	0	0	0
Buồn nôn, nôn	10	31,3	6	18,8	0	0	0	0
Đau bụng	7	21,9	0	0,0	0	0	0	0
Tăng AST/ALT	6	18,8	3	9,4	1	3,1	0	0
Tăng creatinine	7	21,9	1	3,1	0	0	0	0
Hạ bạch cầu	2	6,3	0	0,0	0	0	0	0
Hạ hemoglobin	5	15,6	1	3,1	0	0	0	0
Hạ tiểu cầu	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn thường gặp độ 1 - 2, hay gặp nhất là tiêu chảy, nôn - buồn nôn. Chỉ gặp 1 bệnh nhân độc tính độ 3 tăng men gan. Độc tính hệ tạo huyết ít gặp, chủ yếu là độ 1 - 2.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên bệnh nhân UTPKTBN ALK dương tính có di căn não, nữ giới chiếm đa số (56,3%), nhóm tuổi < 60 tuổi chiếm đa số (68,8%). Thở

trạng ECOG 0 chiếm 59,4%; thể mô bệnh học đa phần ung thư biểu mô tuyến (chiếm 93,8%). Về điều trị trước đó, đa phần chưa điều trị gì (chiếm 56,3%). Số lượng cơ quan di căn 2 vị trí chiếm 40,6%, chỉ có 9,4% di căn não đơn thuần. Đối với cơ quan di căn xa ngoài não, hay gặp di căn phổi đối bên (53,1%), xương (43,8%). Về điều trị tại não, đa phần có kết hợp xạ phẫu (46,9%). Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân phù hợp với các nghiên cứu đã công bố.

Nghiên cứu của chúng tôi điều trị ceritinib kết hợp với phương pháp điều trị não hoặc theo dõi tại não cho kết quả cao về tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát tại não cũng như toàn thân. Kết quả phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới và trong nước. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Gia, tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn thân là 76,8%, tỷ lệ đáp ứng trên nhóm di căn não là 72%, kiểm soát bệnh 84%^[10]. Nghiên cứu của ASCEND-4 cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tại não là 72,7% trên nhóm chưa điều trị trước đó^[6]. Nghiên cứu đời thực của Z Qiu và cộng sự trên bệnh nhân UTPKTBN di căn não có ALK dương tính tại Trung Quốc, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tại não và tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não lần lượt là 73,7% và 93%^[9].

Sống thêm không tiến triển trung vị là 11 tháng. Tỷ lệ tại thời điểm 12 tháng là 37,9%. Nghiên cứu của Z Qiu cho thấy thời gian sống thêm trung vị không tiến triển tại não là 8,75 tháng. Nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Gia, nhóm bệnh nhân di căn não có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình $9,2 \pm 1,7$ tháng, trung vị 6 tháng. Sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là 48,9%; tại thời điểm 12 tháng là 38%^[10]. Trong nghiên cứu ASCEND-7, thời gian sống thêm không tiến triển tại não là 7,9 tháng^[8].

Sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân là $24,9 \pm 2,1$ tháng, trung vị là 19 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 18 tháng và 24 tháng lần lượt là 67,0% và 33,5%. Các nghiên cứu điều trị ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN có ALK dương tính, giai đoạn muộn không kể di căn não hay không cho thời gian sống thêm toàn bộ trung vị khoảng 23 tháng. Trong nghiên cứu có di căn não, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị của nhóm chưa xạ não, chưa điều trị TKI trước đó là 24 tháng^[8].

Về độc tính, nhìn chung ceritinib với liều 450mg/ngày có dung nạp tương đối, thường gặp các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa như đau bụng, nôn - buồn nôn, tiêu chảy. Tuy nhiên, thường gặp độ 1 - 2 trong những tháng đầu tiên điều trị, và kiểm soát bằng các thuốc hỗ trợ. Kết quả tương tự với các báo cáo của các tác giả trong nước và trên thế giới^[6,10].

V. KẾT LUẬN

UTPKTBN di căn não có đột biến ALK thường gặp ở lứa tuổi trẻ hơn, nữ giới, đa phần không hút thuốc. Bệnh nhân thường di căn nhiều cơ quan và hầu hết có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase - ceritinib cho thấy hiệu quả tốt, giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schoenmaekers JJA, Paats MS, Dingemans AMC, Hendriks LEL. Central nervous system metastases and oligoprogression during treatment with tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small cell lung cancer: How to treat and when? *Translational Lung Cancer Research*. 2020;9(6):2599.
2. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(2):123.
3. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung cancer*. 2015;88(1):108-111.

4. **Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al.** Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(12):1807-1814.
5. **Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al.** Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-886.
6. **Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al.** First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2017;389(10072):917-929.
7. **Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, et al.** Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: a systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201425.
8. **Chow LQM, Barlesi F, Bertino EM, et al.** ASCEND-7: Efficacy and Safety of Ceritinib Treatment in Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain and/or Leptomeninges. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(12):2506-2516.
9. **Qiu Z, Xian X, Liu C, et al.** Clinical data from the real world: Efficacy analysis of ceritinib (450mg) in ALK-rearrangement non-small-cell lung cancer patients with brain metastases in China. *J Cancer Res Ther*. 2022;18(2):516-524.
10. **Nguyễn Hoàng Gia.** Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến ALK bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase - Ceritinib. Luận văn bác sỹ CKII. Trường Đại Học Y Hà Nội; 2022.

TIÊU HÓA

TỔN THƯƠNG ỐNG NGỰC MỘT BIẾN CHỨNG NGUY HIỂM
SAU CẮT THỰC QUẢNLê Quang Nghĩa¹, Hoàng Vĩnh Chúc¹, Lê Quang Nhân²

TÓM TẮT.

Nhân một trường hợp tổn thương ống ngực sau cắt thực quản.

Mở đầu: Ung thư thực quản đứng hàng thứ bảy. Cắt thực quản có nhiều biến chứng hậu phẫu nặng. Tràn dịch đường trấp trong xoang màng phổi (chylothorax) có tần suất 0,4 đến 2,7% với tỷ lệ biến chứng và tử vong cao. Chylothorax xảy ra sớm cần điều trị kịp thời để tránh bệnh nhân suy sụp. Chọn lựa điều trị thay đổi từ bảo tồn đến X quang can thiệp (nút tắc) và phẫu thuật.

Bệnh án: Bệnh nhân Ngô văn H, 50 tuổi bị chylothorax sau cắt thực quản qua nội soi lồng ngực vì ung thư. Điều trị nội khoa thất bại nên chúng tôi dẫn lưu màng phổi 6 lần sau đó mở ngực và khâu surjet (mass ligation) khoảng giữa động mạch chủ ngực và tĩnh mạch đơn theo ý kiến của nhiều chuyên gia trên thế giới. Kết quả tốt bất ngờ. Lượng đường trấp giảm dần và bệnh nhân được cho xuất viện sau 66 ngày nằm viện.

Kết luận: Chylothorax là biến chứng nặng và khó điều trị. Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp điều trị thành công bằng cách khâu surjet (mass ligation) khoảng giữa động mạch chủ và tĩnh mạch đơn ngay phía trên cơ hoành.

Từ khóa: Chyle leak, Chylothorax, Thoracic duct injuries, Esophageal cancer.

SUMMARY

THORACIC DUCT INJURY AFTER
THORACOSCOPIC
ESOPHAGECTOMY. REPORT OF A
CASE

Background: Esophageal cancer is the seventh most common neoplasia. Esophagectomy is carrying a high risk of postoperative complications. Chylothorax has a reported incidence of 0,4 - 2,7% and it has been associated with a higher rate of postsurgical morbidity and mortality. Chylothorax usually occurs early in the postoperative period and treatment should be timely and effective to prevent patient deterioration. Treatment options range from fully conservative approaches to interventional radiology and surgical ones.

Case presentation: The patient was a 50-year-old man with chylothorax after a thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. With conventional therapy a decrease in amount of chyle was not achieved. Therefore, we performed thoracotomy and made a surjet (mass ligation) suture the space between aorta and azygos vein. The result was spectacular. The leak of chyle was diminished and the patient was discharged 66 days after admission.

Conclusion: Chylothorax remains a difficult complication. We reported a case with good

¹Bệnh viện Bình Dân²Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quang Nghĩa

Email: prof.lequangnghia@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

result by simple surjet suture (mass ligation) the space between aorta and azygos.

Keywords: Chyle leak, Chylothorax, Thoracic duct injuries, Esophageal cancer.

I. MỞ ĐẦU

Phẫu thuật cắt thực quản là cuộc mổ khó và có nhiều biến chứng hậu phẫu nặng. Tổn thương ống ngực là biến chứng hiếm gặp nhưng rất nặng và điều trị rất khó. Bệnh nhân thường tử vong vì suy dinh dưỡng và nhiễm trùng.

II. BỆNH ÁN

Bệnh nhân Ngô Văn H, 50 tuổi bị chylothorax sau cắt thực quản qua nội soi lồng ngực vì ung thư. Điều trị nội khoa thất bại và sau 6 lần dẫn lưu xoang màng phổi, chúng tôi mở ngực phải liên sườn 6^[6]. Mô viêm dày không tìm thấy ống ngực, chúng tôi khâu surjet (mass ligation) khoảng giữa động mạch chủ ngực và tĩnh mạch đơn theo ý kiến của các chuyên gia nước ngoài. Kết quả tốt bất ngờ. Lượng dưỡng trấp giảm dần và bệnh nhân được xuất viện sau 66 ngày nằm viện.

2.1. Phôi thai học

Trong bào thai mạch tân dịch (mạch bạch huyết) hình thành vào tuần lễ thứ 6 khi phôi thai được 10mm^{[1][2][3]}. Lúc này các mạch bạch huyết chỉ là các chồi kín nằm gần tĩnh mạch cảnh trong ở cổ. Có 6 túi nguyên thủy: 2 ở tĩnh mạch cổ, 2 ở tĩnh mạch chậu, 1 túi ở sau phúc mạc và 1 ở bể Pecquet (cysterna chili)^{[4][5]}.

Các mạch bạch huyết phát triển giống như các mạch máu và nối các túi lại với nhau. Thông nối giữa hệ thống ở tĩnh mạch cửa và bể Pecquet ở bụng tạo ra 2 thân được

nối với nhau bởi nhiều mạch nối. Từ các cấu trúc đó phần dưới bên phải và phần trên bên trái hợp nhau ở khoảng đốt sống T4-T6 tạo ra ống ngực (thoracic duct)^{[6][7]}. Các phần khác thoái hóa theo thời gian. Ngoại trừ phần trên của bể Pecquet, các mạch bạch huyết thành các hạch bạch huyết trong giai đoạn sớm của bào thai. Hạch trên cao nhất được gọi là hạch Virchow (hạch Troisier) nằm gần hợp lưu giữa tĩnh mạch cổ và tĩnh mạch dưới đòn (confluence de Pyrogoff).

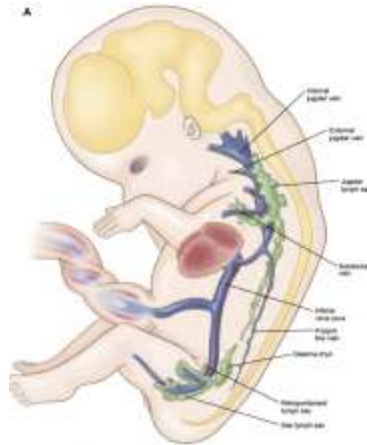
2.2. Giải phẫu học

Bình thường dưỡng trấp đi từ các mạch nhỏ ở hồng tràng, hồi tràng rồi vào các mạch lớn hơn thành bể Pecquet (cisterna chili) và thành ống ngực (thoracic duct) rồi đổ vào nơi hợp lưu giữa tĩnh mạch dưới đòn (subclavian vein) và tĩnh mạch cổ trái (jugular vein) gọi là confluence de Pirogoff.

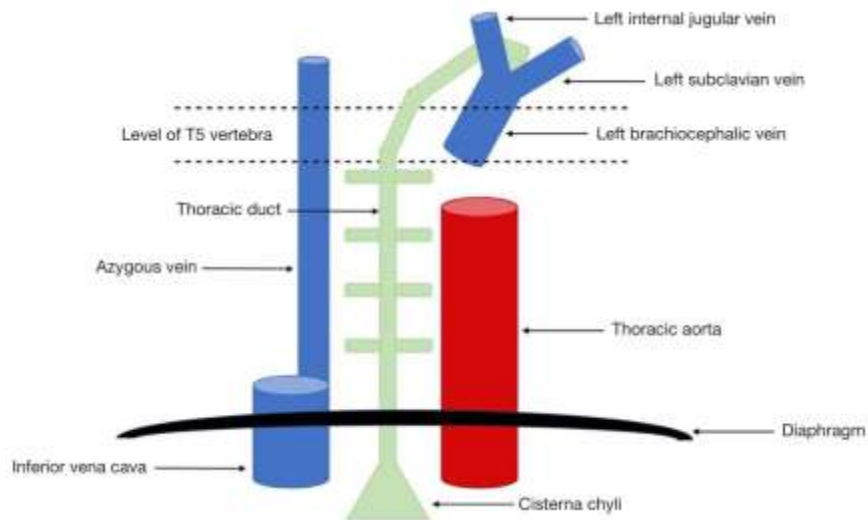
Ống ngực là một phần của hệ thống nhận của mạch bạch huyết. Hệ thống này chuyên chở 2 đến 4 lít dịch mỗi ngày. Ống ngực được tạo bởi 2 thân chính ở vùng hông (lumbar trunks) và thân thuộc hệ tiêu hóa ở mức thân sống L1-L2. Khi tụ hợp như trên thì tạo ra bể Pecquet (cisterna chili). Bạch huyết trộn với dưỡng trấp từ đó không còn màu trắng như sữa mà có màu sậm.

Ống ngực đi lên nằm trong trung thất sau và ở đoạn cổ tận cùng ở thành sau của tĩnh mạch cổ (jugular vein), đổ thẳng hay qua trung gian 1 hạch. Ống ngực dài 35 - 45cm, đường kính thay đổi từ 2 đến 4mm ở người lớn.

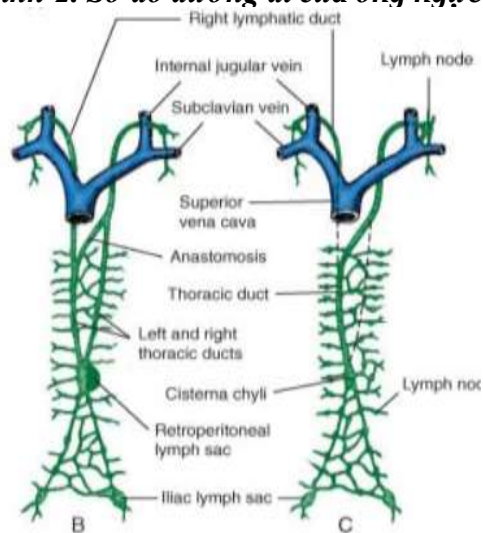
Trong bào thai thì ống ngực có nhiều thay đổi về mặt giải phẫu.



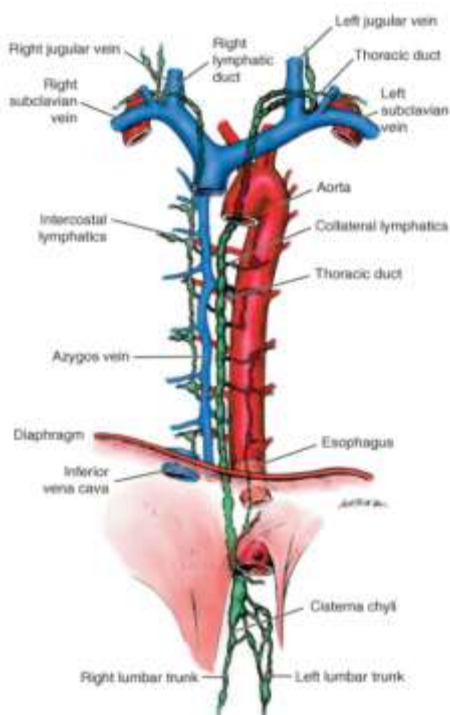
Hình 1. Hình thành mạch bạch huyết trong bào thai



Hình 2. Sơ đồ đường đi của ống ngực



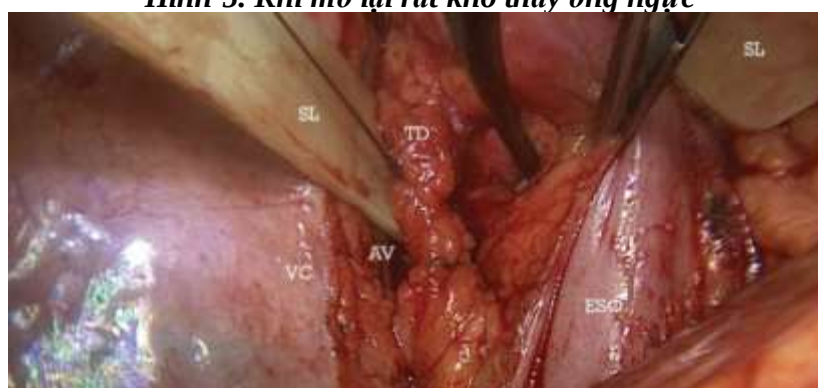
Hình 3. Thay đổi vị trí của ống ngực



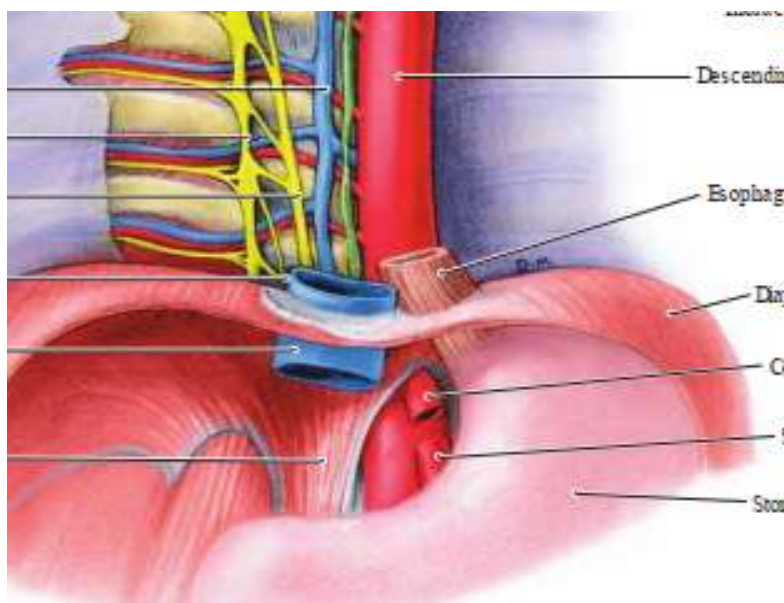
Hình 4. Giải phẫu học của ống ngực



Hình 5. Khi mổ lại rất khó thấy ống ngực



Hình 6. Chủ động cột ống ngực khi cắt thực quản



Hình 7. Vị trí của ống ngực khi vào lồng ngực



Hình 8. Bệnh nhân sau mổ lần cuối

2.3. Sinh lý học

Nhiệm vụ chính của ống ngực là chuyên chở mỡ trong hệ tiêu hóa về hệ tĩnh mạch. Các acid béo nhỏ hơn 10 nguyên tử carbon được hấp thu thẳng vào tĩnh mạch cửa trong khi mỡ có kích thước lớn thì được hấp thu dưới dạng micelles. Thời gian hấp thu từ miệng đến tĩnh mạch chưa tới 1 giờ sau khi ăn với đỉnh tối đa là 6 giờ.

Thể tích dưỡng trấp là 1,38mL/kg/giờ. Trong 24 giờ lên đến 2.500mL. Lượng dưỡng trấp ở ống ngực thay đổi từ 0,38mL/phút lúc nghỉ đến 3,9mL/phút sau một bữa ăn. 95% lượng dịch này đến từ gan và ruột, lượng từ tứ chi không đáng kể.

Biên độ về áp lực âm ở ngực và áp lực dương ở bụng giúp đẩy dưỡng trấp từ dưới lên trên để vào hệ tĩnh mạch trung tâm. Co

thất các cơ trong ống ngực là yếu tố quan trọng nhất. Các co thất xảy ra mỗi 10 - 15 giây và độc lập với hiện tượng hô hấp. Áp lực trong ống ngực thay đổi từ 10 đến 25cm H₂O và có thể lên đến 50cm H₂O nếu có tắc nghẽn. Các van trong ống ngực giúp dưỡng trấp đi lên một chiều không có trào ngược. Acetylcholine làm co thất ống ngực trong khi Epinephrine làm giãn ra.

2.4. Thành phần của dưỡng trấp

Dưỡng trấp ở ống ngực là hỗn hợp dịch bạch huyết khởi từ phổi, ruột, gan, thành bụng và tứ chi. Dưỡng trấp xuất phát chính là từ ruột. trong điều kiện bình thường lượng ở tứ chi không đáng kể. Dưỡng trấp có màu trắng như sữa, không mùi và pH kiềm. Ống ngực xẹp lúc đói và đầy sau bữa ăn có mỡ.

Thành phần của dưỡng trấp rất phong phú gồm:

Bảng 1. Đặc điểm của dưỡng trấp

Có dạng như sữa	Nồng độ trong dưỡng trấp	Nồng độ trong huyết tương
pH = 7,4 - 7,8 (kiềm)		
Không mùi		
Tỷ trọng = 1,012 - 1,025		
Có tính kháng khuẩn		
Có hạt mỡ		
Tế bào lymphô	400 - 6800 x 10 ⁶ /L	1500 - 4000 10 ⁶ /L
Hồng cầu	0,050 - 0,6 x 10 ⁹ /L	4500 - 6000 x 10 ⁹ /L

Bảng 2. Thành phần của dưỡng trấp

	Nồng độ trong dưỡng trấp	Nồng độ trong huyết tương
Protein	21 - 59g/L	65 - 80g/L
Albumin	12 - 41,6g/L	40 - 50g/L
Globulin	11 - 30,8g/L	25 - 35g/L
Mỡ	14 - 210μmol/L	
Triglycerides	Cao hơn trong huyết tương	0,84 - 2,0μmol/L
Cholesterol	Bằng hoặc thấp hơn trong huyết tương	4,4 - 6,5μmol/L
Đường	2,7 - 11,1μmol/L	2,5 - 4,2μmol/L
Urê	1,4 - 3,0μmol/L	3,0 - 7,0μmol/L
Chất điện giải	Như trong huyết tương	
Lipoprotein	Chylomicron	
Tỷ lệ Cholesterol/ Triglyceride	< 1	

2.5. Sinh lý bệnh

Chylothorax là do rách hoặc tổn thương ống ngực. Biến chứng này có thể gây rối loạn tim - mạch - hô hấp, rối loạn biến dưỡng và thay đổi về miễn dịch.

Dưỡng trấp tích tụ ở trung thất sau và gây rách màng phổi, thường là ở bên phải, ở đáy của dây chằng phổi. Tụ dưỡng trấp trong ngực làm xẹp phổi gây khó thở và suy hô hấp nếu lượng dưỡng trấp nhiều.

Hiếm khi có tràn mủ màng phổi (empyema) vì lecithine và acid béo có tác dụng kháng khuẩn (bacteriostatic). Mất protein và vitamins gây rối loạn biến dưỡng và suy dinh dưỡng nặng.

III. BÀN LUẬN

Tràn dịch dưỡng trấp (chylothorax) có tần suất là 0,4 đến 2,7%. Tuy nhiên biến chứng này khó dung nạp vì ở bệnh nhân bị ung thư thực quản đã bị suy dinh dưỡng nặng nên tỷ lệ tử vong được báo cáo lên đến 50%.

Triệu chứng mở đầu là ống dẫn lưu ngực ra dịch nhiều nhất là sau khi ăn lại bằng miệng. Khi qua khẩu phần có nhiều mỡ thì dịch ra trắng đục như sữa.

Định bệnh chính xác là đo thấy nồng độ triglyceride tăng cao, Tuy nhiên xét nghiệm này thường không cần thiết. Thông thường nếu lượng triglyceride trong dịch màng phổi lớn hơn 110mg/dL thì 99% là có tràn dịch dưỡng trấp còn nếu dưới 50mg/dL thì chỉ có 55% là có tràn dịch dưỡng trấp.

Phòng ngừa thì cần bóc tách rõ đường đi của ống ngực trong khi cắt thực quản. Ống ngực bắt đầu từ hợp lưu của bể Pecquet rồi vào lồng ngực trong khe giữa động mạch chủ ngực và tĩnh mạch đơn (azygos vein) trên cơ hoành (ở khoảng đốt sống T4 - T5).

Ở khoảng T10 - L2 thì ống ngực chạy qua ngực trái và đi sau động mạch chủ ngực và rời lên cổ. Ở cổ ống ngực đi sau bao động mạch cổ (carotide artery) và đổ vào hợp lưu giữa tĩnh mạch dưới đòn và tĩnh mạch cổ trái (confluence de Pirogoff).

Nếu phát hiện có tổn thương ống ngực trong khi mổ thì khâu surjet (mass ligation) khoảng giữa động mạch chủ ngực và tĩnh mạch đơn. Trước khi đóng ngực cần chú ý quan sát xem có tràn dưỡng trấp không.

Việc điều trị tràn dịch dưỡng trấp (chylothorax) còn nhiều bàn cãi giữa điều trị bảo tồn và can thiệp phẫu thuật ngay. Điều trị bảo tồn bao gồm nuôi ăn ngả tĩnh mạch, có thể kèm với medium-chain triglyceride hoặc nút tắc ống ngực^[8].

Điều trị phẫu thuật thì vào ngả ngực phải và cột ống ngực lúc vào ngực trên cơ hoành. Phẫu thuật sớm cột ống ngực thì kiểm soát hiệu quả ngay nhưng phải vén mảnh ghép dạ dày hay đại tràng ra phía trước. Cần cẩn thận không làm tổn thương các mạch nuôi của mảnh ghép.

Điều trị bảo tồn thì 80% chỗ rò lành sau 14 đến 35 ngày tuy nhiên bệnh nhân có nguy cơ bị nhiễm trùng và suy dinh dưỡng.

Dugue và cộng sự^[9] nghiên cứu hồi cứu 2 bệnh nhân thì thấy nếu lượng dưỡng trấp ít hơn 5ml/kg vào ngày hậu phẫu 5 thì có thể điều trị bảo tồn còn lớn hơn 10ml/kg thì phải mổ lại. Có thể bơm chất béo hoặc methylen blue vào chỗ mở hồng tràng ra da nuôi ăn 4 giờ trước khi mổ lại để dễ nhận dạng ống ngực. Dù có nhận dạng được hay không cũng nên khâu surjet (mass ligation) khoảng giữa động mạch chủ và tĩnh mạch đơn nằm trên cơ hoành bằng chỉ không tan.

Ý kiến này được nhiều tác giả như Theodore PR, Jablons D^[10], Brownlee AR, Patterson GA^[11], Malthaner R.A-McKneally^[12], Schlottmann F, Molena D và Patti GM^[13] đồng thuận. Chúng tôi áp dụng kỹ thuật này thì thấy kết quả rất ngoạn mục sau 6 lần dẫn lưu màng phổi cho bệnh nhân. Lượng dưỡng trấp ít dần và bệnh nhân được cho xuất viện sau 66 ngày nằm điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Tổn thương ống ngực là tai biến rất hiếm gặp trong cắt thực quản nhưng là tai biến rất

nghiêm trọng đưa đến tỷ lệ tử vong cao nếu không điều trị kịp thời.

Có nhiều biện pháp không mổ được đề ra như bơm keo, X quang can thiệp và phẫu thuật. Bệnh án chúng tôi nêu ra cho thấy trong điều kiện thiếu phương tiện chúng tôi đã xử lý phẫu thuật một cách rất đơn giản là khâu surjet (mass ligation) bằng chỉ không tan khoảng giữa đại động mạch chủ ngực và tĩnh mạch đơn ngay trên cơ hoành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Amore M et al**: Anatomical variations of the thoracic duct: A preliminary report in adult and fetal specimens. *Lymphology* 49: 205. 2016.
2. **Bhatnagar M et al**. Chylothorax: pathophysiology, diagnosis, and management-a comprehensive review. *J Thorac Dis*. 16: 1645. 2024.
3. **Lukanich J.M et al**. Chest wall and Pleura in Townsend M and I (eds): *Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Saunders An Imprint of Elsevier. 17th edition. pp.1726 – 1727. 2004.
4. **Kumar S et al**. Thoracoscopic management of thoracic duct injury: Is there a place for conservatism? *J Postgrad Med* 50: 57-59. 2004.
5. **Nason S et al**. Chest wall, Lung, Mediastinum and Pleura in Brunnicardi F Ch et al: *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw Hill Medical. 9th edition. pp. 580. 2010.
6. **Hematti H et al**. Anatomy of the Thoracic Duct. *Thorac Surg Clin* 21: 229. 2011.
7. **Jun Yi**. Complications of Thoracoscopic-Laparoscopic Esophagectomy and the Treatment in Zhang Yi- Pan T- Wei X (eds): *Atlas of Thoracoscopic-laparoscopic Esophagectomy*. Springer pp.166. 2018.
8. **Nguyễn Ngọc Cương-Phạm Hồng Cảnh- Nguyễn Trần Khánh Chi-Triệu Quốc Tính-Lưu Tiến Đoàn-Lê Tuấn Linh**. Đánh giá nút tắc ống ngực điều trị biến chứng rò đường trấp sau mổ ung thư tuyến giáp. *Tạp chí điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam* 45: 4. 2021.
9. **Nafteux P et al**. Transthoracic Resection of the Esophagus in Locifero J et al (eds): *Shields' General Thoracic Surgery*. Wolter Kluwer, 8th edition. pp. 3301. 2019.
10. **Theodore PR-Jablons D**. Thoracic wall, Pleura, Mediastinum, & Lung in Doherty G.M – Way L.W (eds): *Current Surgical Diagnosis & Treatment*. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 13th edition. pp. 323. 2010.
11. **Battanarano RJ-Patterson GA**. Complications of Esophageal Resection in Patterson GA et al (eds): *Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery*. Churchill-Levingstone Elsevier. 3th edition. pp. 2377. 2008.
12. **Fortin D-Inculet RI-Malthaner RA**. The Thoracic Duct and Chylothorax in Patterson GA et al (eds): *Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery*. Churchill- Levingstone Elsevier. 3th edition. pp. 1125. 2008.
13. **Brownlee AR-Ferguson MK**. Perioperative Care and Management of Post-Operative Complications in Schlottmann F-Molena D-Patti MG (eds): *Esophageal Cancer. Diagnosis and Treatment*. Springer. pp. 154. 2018.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG DI CĂN HẠCH TRONG UNG THƯ DẠ DÀY SAU PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯƠU TP. HCM

Nguyễn Văn Vện¹, Phạm Hùng Cường², Nguyễn Tuấn Hưng³

TÓM TẮT.

Mục đích: Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư dạ dày. Nghiên cứu nhằm hai mục tiêu: Một là đánh giá mối liên quan giữa tình trạng di căn hạch với một số yếu tố giải phẫu bệnh, hai là khảo sát sự phân bố hạch di căn ở các nhóm hạch trong ung thư dạ dày.

Phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả 94 trường hợp ung thư dạ dày loại carcinôm tuyến điều trị phẫu thuật cắt dạ dày - nạo hạch tại Khoa Ngoại ngực, bụng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong thời gian 10/2023 - 6/2024.

Kết quả: Có 57/94 (60,6%) trường hợp có di căn hạch sau mổ. Kích thước u, dạng đại thể Borrmann, độ sâu xâm lấn khối u, xâm nhập mạch bạch huyết và xâm nhập thần kinh là các yếu tố liên quan đến khả năng di căn hạch khi phân tích đơn biến. Độ sâu xâm lấn và xâm nhập mạch bạch huyết là hai yếu tố tiên đoán độc lập. Tỷ lệ di căn hạch ở nhóm hạch số 1 - 6 (56,4%) cao hơn đáng kể ở nhóm hạch số 7 - 12 (38,3%); tỷ lệ di căn hạch nhảy cóc là 4,3%. Với ung thư dạ dày phần ba trên, các hạch di căn phân bố nhiều tại nhóm 1, 3, 2 (chặng 1) và nhóm 7, 8 (chặng 2). Ung thư phần ba giữa, hạch di căn phân bố

nhiều tại nhóm 3, 1, 4d (chặng 1) và nhóm 7, 8, 9 (chặng 2). Còn ung thư phần ba dưới, di căn tập trung tại nhóm 6, 4d, 3 (chặng 1) và nhóm 7, 8, 11p (chặng 2).

Kết luận: Độ sâu xâm lấn khối u và xâm nhập mạch bạch huyết là hai yếu tố tiên đoán độc lập đối với tình trạng di căn hạch trong ung thư dạ dày. Sự phân bố hạch vùng di căn trong ung thư dạ dày phụ thuộc vào vị trí tổn thương; ở chặng 1, di căn hạch có xu hướng đến các nhóm hạch quanh tổn thương; còn ở chặng 2, hạch di căn tập trung chủ yếu ở các hạch quanh mạch máu lớn như nhóm số 7, 8 và nhóm 9.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, di căn hạch, vị trí u.

SUMMARY

SURVEY OF LYMPH NODE METASTASIS IN GASTRIC CANCER POST-SURGERY AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: Lymph node (LN) metastasis is an important prognostic factor in gastric cancer (GC). This study has two aims: First, to evaluate the relation between the status of lymph node metastasis and pathological factors; second, to investigate the distribution of metastatic lymph node stations in gastric cancer.

Methods: A prospective descriptive study of 94 cases of gastric adenocarcinoma, treated by gastrectomy with lymphadenectomy at Thoraco, Abdominal Surgery Department, HCMC Oncology Hospital, from October 2023 to June 2024.

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ

²Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TP. HCM

³Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Vện

Email: nguyenvanven.ctump@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Results: Lymph node metastasis was observed in 57 out of 94 cases (60.6%) post-surgery. In univariate analysis: tumor size, Borrmann type, depth of tumor invasion, lymphovascular invasion, and perineural invasion showed significant relation to the likelihood of LN metastasis. Depth of invasion and lymphovascular invasion were two independent predictive factors. The rate of LN metastasis in stations 1 - 6 (56.4%) was significantly higher than in stations 7 - 12 (38.3%); the rate of skipped LN metastasis was 4.3%. For upper-third GC, metastatic LNs were predominantly distributed at stations 1, 3, 2 (in perigastric nodes) and 7, 8 (in second-tier nodes). For middle-third GC, metastatic LNs were predominantly distributed at stations 3, 1, 4d (perigastric nodes) and 7, 8, 9 (second-tier nodes). For lower-third GC, metastatic LNs were common at stations 6, 4d, 3 (perigastric nodes) and 7, 8, 11p (second-tier nodes).

Conclusion: Depth of tumor invasion and lymphovascular invasion are two independent predictive factors regarding lymph node metastasis in gastric cancer. The distribution of metastatic lymph nodes depends on the location of the primary gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer, lymph node metastasis, tumor location.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2022, ung thư dạ dày (UTDD) đứng hàng thứ năm trong các bệnh ung thư phổ biến và cũng là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ năm. Tại Việt Nam, có thêm 16.277 ca mắc mới và 13.264 người tử vong vì căn bệnh này^[3].

Ung thư dạ dày có tần suất di căn hạch rất cao dù bệnh còn ở giai đoạn sớm. Tình trạng di căn hạch trong UTDD liên quan chặt chẽ đến độ sâu xâm lấn khối u, kích thước u,

dạng đại thể, độ biệt hóa, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết và xâm nhập thần kinh^[6].

Phẫu thuật cắt dạ dày kèm nạo vét hạch hệ thống được xem là phẫu thuật tiêu chuẩn để điều trị UTDD. Hội UTDD Nhật Bản đã đưa ra phác đồ nhằm hướng dẫn cho bác sĩ phẫu thuật những nhóm hạch nào cần phải nạo vét khi phẫu thuật cắt dạ dày^[5].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu UTDD chủ yếu xác định số xác định tỉ lệ di căn hạch và số lượng hạch di căn, chưa đánh giá nhiều về sự liên quan giữa tình trạng di căn hạch và các yếu tố giải phẫu bệnh^[1,2]. Hơn thế nữa, việc phẫu tích hạch dạ dày sau mổ theo từng nhóm hạch riêng lẻ rất hiếm khi được thực hiện. Vì thế, chúng tôi tiến hành công trình này với mục tiêu xác định các yếu tố liên quan đến di căn hạch và khảo sát sự phân bố hạch di căn ở từng nhóm hạch trong UTDD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày, điều trị phẫu thuật cắt dạ dày - nạo hạch tại Khoa Ngoại ngực, bụng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong thời gian 10/2023 – 6/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu: Kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết qua nội soi dạ dày là dạng ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Hình ảnh học trước mổ không ghi nhận di căn xa. Bệnh phẩm sau mổ được phẫu tích và phân loại theo từng nhóm hạch.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư dạ dày lan thực quản. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ không phải dạng ung thư biểu mô tuyến.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiến cứu. Cỡ mẫu: 94.

2.2.2. Các chỉ số nghiên cứu:

Yếu tố đại thể: Vị trí u (phần ba trên, phần ba giữa, phần ba dưới theo phân loại của Hội UTDD Nhật Bản)^[5], kích thước u, dạng đại thể theo Borrmann (4 típ).

Yếu tố vi thể: Độ sâu xâm lấn khối u, loại mô học, grad mô học, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết và xâm nhập thần kinh.

Tình trạng di căn hạch: Tỷ lệ di căn hạch, số lượng hạch nạo vét, số hạch di căn, giai đoạn di căn hạch (N0, N1, N2, N3).

Phân bố di căn hạch: Tình trạng di căn

hạch từng nhóm 1, 2, 3, 4sa, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11p, 11d, 12.

2.2.3. Xử lý số liệu: Nhập liệu và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Mỗi tương quan giữa hai biến số định lượng được kiểm định bằng phép kiểm t. Mỗi tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2), phân tích tương quan bằng hồi quy logistic. Giá trị $p < 0,05$ được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình trạng di căn hạch trong ung thư dạ dày

Bảng 1. Tình trạng di căn hạch trong ung thư dạ dày

Tình trạng di căn hạch	Kết quả
Hạch bạch huyết	
Số hạch nạo vét	22,5 ± 6,4 (8 - 41)
Số hạch di căn	4,96 ± 4,3 (1 - 25)
Giai đoạn N	
N0	37 (39,4%)
N1	20 (21,3%)
N2	19 (20,2%)
N3	18 (19,1%)

Tỷ lệ di căn hạch sau phẫu thuật chung cho các giai đoạn là 60,6%.

3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố giải phẫu bệnh và di căn hạch

Bảng 2. Phân tích đơn biến sự liên quan giữa đại thể u và di căn hạch

Yếu tố đại thể khối u (N=95)		Tình trạng hạch n(%)		p
		N (+)	N0	
Vị trí u	1/3 trên	5 (55,6)	4 (44,4)	p = 0,288
	1/3 giữa	21 (52,5)	19 (47,5)	
	1/3 dưới	31 (68,9)	14 (31,1)	
Kích thước u	≤ 3cm	13 (34,2)	25 (65,8)	p < 0,001
	> 3cm	44 (78,6)	12 (21,4)	
Dạng đại thể	Borrmann I, II	8 (28,6)	20 (71,4)	p < 0,001
	Borrmann III, IV	49 (74,2)	17 (25,8)	

Kích thước u > 3cm có tỷ lệ di căn hạch cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Dạng đại thể Borrmann III, IV có tỷ lệ di căn hạch cao hơn dạng Borrmann I, II khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trong khi vị trí u không liên quan đến tình trạng di căn hạch.

Bảng 3. Phân tích đơn biến sự liên quan giữa vi thể u và di căn hạch

Yếu tố vi thể		Tình trạng hạch n(%)		P
		N (+)	N0	
Độ sâu xâm lấn	T1 (n = 12)	1 (8,3)	11 (91,7)	p < 0,001
	T2 (n = 21)	9 (42,9)	12 (57,1)	
	T3 (n = 10)	8 (80,0)	2 (20,0)	
	T4 (n = 51)	39 (76,5)	12 (23,5)	
Loại mô học	Tế bào nhân/kém kết dính/tiết nhầy	21 (67,7)	10 (32,3)	p = 0,323
	Carcinôm tuyến dạng còn lại	36 (57,1)	27 (42,9)	
Grad mô học	Grad 1, 2	23 (54,8)	19 (45,2)	p = 0,295
	Grad 3	34 (65,4)	18 (34,6)	
Xâm nhập mạch/thần kinh	LVI (+)	28 (84,8)	5 (15,2)	p < 0,001
	PNI (+)	26 (81,2)	6 (18,8)	p = 0,003

Độ sâu xâm lấn u, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh là những yếu tố liên quan đến khả năng di căn hạch trong UTDD khi phân tích đơn biến.

Bảng 4. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan di căn hạch

Yếu tố	Giá trị p	OR	Khoảng tin cậy 95% C.I
pT3 - T4	0,001	5,55	2,05 - 15,02
LVI (+)	0,021	3,86	1,23 - 12,18

Sau khi phân tích đơn biến, có 05 yếu tố liên quan đến di căn hạch được đưa vào mô hình phân tích đa biến. Chỉ có 02 yếu tố: Độ sâu xâm lấn và xâm nhập mạch là có liên quan độc lập với khả năng di căn hạch trong UTDD.

3.3. Phân bố hạch vùng di căn trong ung thư dạ dày

Bảng 5. Phân bố hạch di căn theo chặng hạch

		Nhóm 7 - 12 (Chặng 2)		Tổng	P
		N0	N (+)		
Nhóm 1 - 6 (Chặng 1)	N0	37 (39,4%)	4 (4,3%)	41 (43,6%)	p < 0,001
	N (+)	21 (22,3%)	32 (34,4%)	53 (56,4%)	
	Tổng	58 (61,7%)	36 (38,3%)	94 (100%)	

Tỉ lệ di căn hạch ở chặng 1 (nhóm 1 - 6) là 56,4%. Tỉ lệ di căn hạch ở chặng 2 (nhóm 7 - 12) là 38,3%. Có 4/94 trường hợp (4,3%) xuất hiện hạch di căn nhảy cóc.

Bảng 6. Phân bố hạch di căn theo vị trí ung thư

Nhóm hạch	Số ca di căn/ số ca khảo sát (%)		
	UT 1/3 trên (n = 9)	UT 1/3 giữa (n = 40)	UT 1/3 dưới (n = 45)
Nhóm 1	4/9 (44,4)	7/40 (17,5)	7/45 (15,6)
Nhóm 2	2/9 (22,2)	1/5 (20,0)	0/2 (0)
Nhóm 3	4/9 (44,4)	14/40 (35,0)	9/45 (20,0)
Nhóm 4sa	1/9 (11,1)	0/5 (0)	0/2 (0)
Nhóm 4sb	0/9 (0)	3/40 (7,5)	1/45 (2,2)
Nhóm 4d	1/7 (14,3)	7/40 (17,5)	14/45 (31,1)

Nhóm 5	1/7 (14,3)	4/40 (10,0)	8/45 (17,8)
Nhóm 6	1/7 (14,3)	5/40 (12,5)	24/45 (53,3)
Nhóm 7	4/9 (44,4)	12/40 (30,0)	13/44 (29,5)
Nhóm 8	1/9 (11,1)	8/40 (20,0)	11/45 (24,4)
Nhóm 9	1/9 (11,1)	3/34 (8,8)	4/39 (10,3)
Nhóm 10	1/1 (100)	1/1 (100)	0/0 (0)
Nhóm 11p	1/1 (11,1)	3/40 (7,5)	7/45 (15,6)
Nhóm 11d	1/7 (14,3)	0 (0)	0/2 (0)
Nhóm 12	1/7 (14,3)	2/29 (6,9)	4/36 (11,1)

Đối với UTDD phần ba trên, hạch di căn thường xảy ra ở nhóm 1, 3, 2 (ở chặng 1) và nhóm 7, 8 (chặng 2). UTDD phần ba giữa, hạch di căn xảy ra chủ yếu ở nhóm 3, 1, 4d (chặng 1) và nhóm 7, 8, 9 (chặng 2). Còn UTDD phần ba dưới, hạch di căn xảy ra nhiều ở nhóm 6, 4d, 3 (chặng 1) và nhóm 7, 8, 11p (chặng 2).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng di căn hạch

Vào những năm 2000, tác giả Trịnh Hồng Sơn^[1], báo cáo hơn 80% bệnh nhân UTDD có di căn hạch sau phẫu thuật cắt dạ dày kèm nạo vét hạch. Gần đây, nhờ những tiến bộ trong chẩn đoán và phát hiện bệnh, tỉ lệ này đã giảm nhiều. Tác giả Nguyễn Tài Tiến^[2], báo tỉ lệ di căn hạch sau mổ là 62,16%. Nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ di căn hạch sau mổ là 60,6%, tương đồng nghiên cứu trên.

4.2. Môi liên quan giữa tình trạng di căn hạch và các yếu tố giải phẫu bệnh

Khi phân tích đơn biến, chúng tôi ghi nhận tình trạng di căn hạch trong ung thư dạ dày liên quan có ý nghĩa thống kê với 05 yếu tố: Kích thước u (> 3cm), dạng đại thể Borrmann, độ sâu xâm lấn u, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Tuy nhiên các yếu tố này lại có liên quan lẫn nhau, ví dụ như kích thước u càng lớn thì càng có khả năng xâm lấn sâu vào thành dạ dày và tăng khả năng

xâm nhập mạch và thần kinh. Vì vậy, cần có phân tích đa biến để xem xét trong các yếu tố trên, yếu tố nào có liên quan độc lập đến khả năng di căn hạch.

Khi phân tích đa biến, chúng tôi thấy rằng chỉ có 02 yếu tố: Độ sâu xâm lấn và xâm nhập mạch là có ý nghĩa tiên đoán độc lập đối với khả năng di căn hạch trong ung thư dạ dày. Theo đó, các bệnh nhân độ sâu xâm lấn pT3 - 4 có khả năng di căn hạch cao hơn gấp 5,5 lần các bệnh nhân có độ sâu xâm lấn pT1-2 ($p = 0,001$ và 95%.C.I: 2,05 - 15,05). Theo tác giả Liu^[6], việc khối u càng xâm lấn sâu xuống các lớp từ dưới niêm mạc đến thanh mạc dạ dày, nơi có nhiều mạch máu nuôi dưỡng, mạch bạch huyết nhiều hơn, đây có thể là lý do làm khả năng di căn hạch tăng dần. Bên cạnh đó, các bệnh nhân có xâm nhập mạch có khả năng di căn hạch cao hơn gần 4 lần các bệnh nhân không có xâm nhập mạch ($p = 0,021$ và 95%.C.I: 1,23 - 12,18). Tác giả Li^[7], nghiên cứu trên 1148 trường hợp UTDD, cũng cho kết quả tương tự, xâm nhập mạch là yếu tố tiên đoán độc lập đối với khả năng di căn hạch.

4.3. Phân bố hạch vùng di căn trong ung thư dạ dày

Kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ di căn các hạch trong chặng 1 cao hơn đáng kể so với tỉ lệ di căn hạch trong chặng 2 (56,4% so với 38,3%, $p < 0,001$). Đặc biệt, chúng tôi ghi nhận có hơn 60% các bệnh nhân di căn

hạch chặng 1 sẽ kèm di căn đồng thời các hạch chặng 2 (chủ yếu ở nhóm số 7 và 8) và tỉ lệ hạch di căn nhảy cóc là 4,3%. Tác giả Maruyama^[8] (Nhật Bản), tỉ lệ di căn hạch chặng 1 khoảng 9 - 53% cao hơn đáng kể tỉ lệ di căn hạch chặng 2 là 6 - 19%. Vì vậy, nếu việc nạo vét hạch chỉ dừng lại ở mức D1 (nạo các hạch chặng 1 + hạch nhóm 7) rõ ràng là chưa đủ để đảm bảo tính triệt để trong phẫu thuật.

Sự phân bố hạch vùng di căn trong ung thư dạ dày phụ thuộc vào vị trí tổn thương. Ở chặng 1, hạch di căn có xu hướng đến các nhóm hạch quanh tổn thương; còn chặng 2, các hạch di căn phân bố chủ yếu ở nhóm 7, 8 và nhóm 9. Cụ thể, đối với UTDD phần ba trên, hạch di căn thường xảy ra ở nhóm 1, 3, 2 (ở chặng 1) và nhóm 7, 8 (ở chặng 2); UTDD phần ba giữa, hạch di căn xảy ra chủ yếu ở nhóm 3, 1, 4d (chặng 1) và nhóm 7, 8, 9 (chặng 2); còn UTDD phần ba dưới, hạch di căn xảy ra nhiều ở nhóm 6, 4d, 3 (chặng 1) và nhóm 7, 8, 11p (chặng 2). Kết quả này tương tự với tác giả Maruyama^[8] (Nhật Bản) và Han^[4] (Hàn Quốc).

Tóm lại, rút ra từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng cắt dạ dày kèm nạo vét hạch D2 theo hướng dẫn của Hội UTDD Nhật Bản vẫn là lựa chọn tối ưu nhất trong phẫu thuật điều trị UTDD.

V. KẾT LUẬN

Độ sâu xâm lấn khối u và xâm nhập mạch bạch huyết là hai yếu tố tiên đoán độc lập đối với tình trạng di căn hạch trong ung thư dạ dày. Sự phân bố hạch vùng di căn trong ung thư dạ dày phụ thuộc vào vị trí tổn thương; ở chặng 1, di căn hạch có xu hướng đến các nhóm hạch quanh tổn thương; còn ở chặng 2, hạch di căn tập trung chủ yếu ở các hạch quanh mạch máu lớn như nhóm số 7, 8 và nhóm 9.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trịnh Hồng Sơn.** Nghiên cứu nạo vét hạch trong điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày. Luận văn Tiến sĩ Y học. Đại học Y Hà Nội; 2001.
2. **Nguyễn Tài Tiến, Lê Trung Thọ.** Tình trạng di căn hạch và mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạ dày. Tạp Chí Y học Việt Nam.2023; 522(1): 109-112. doi:10.51298/vmj. v522i1. 4238.
3. **Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. May-Jun 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
4. **Han KB, Jang YJ, Kim JH, et al.** Clinical significance of the pattern of lymph node metastasis depending on the location of gastric cancer. J Gastric Cancer. Jun 2011;11(2): 86-93. doi:10.5230/jgc.2011. 11.2.86.
5. **Japanese Gastric Cancer Association.** Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). Gastric Cancer. 2023;26(1):1-25. doi:10.1007/s10120-022-01331-8.
6. **Liu S, Li X, Yan J, et al.** The Characteristics, Prognosis, and Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. Gastroenterol Res Pract. 2018; 2018: 6945743. doi:10.1155/2018/6945743.
7. **Li P, He HQ, Zhu CM, et al.** The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. BMC Cancer. May 7 2015; 15: 370. doi:10.1186/s12885-015-1370-2.
8. **Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T.** Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. Ann Surg. Nov 1989;210(5): 596-602. doi:10.1097/00000658-198911000- 00005.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN II - IVA BẰNG HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚI NGHỆ AN

Nguyễn Thế Trọng¹, Nguyễn Viết Bình¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị và một số tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin phối hợp đồng thời xạ trị bệnh ung thư thực quản giai đoạn II - IVA.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên 28 người bệnh chẩn đoán ung thư thực quản giai đoạn II - IVA tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 4/2019 đến tháng 9/2023.

Kết quả: Tuổi mắc bệnh trung bình $68,2 \pm 6,1$; nam giới chiếm 92,9%; lý do vào viện chủ yếu nuốt nghẹn (96,4%); thời gian đến khám từ khi có triệu chứng đầu tiên chủ yếu dưới 3 tháng (chiếm 78,6%); vị trí tổn thương thực quản chiếm tỷ lệ cao nhất 1/3 giữa (64,3%); di căn hạch chiếm 85,7%; thể mô bệnh học ung thư biểu mô vảy chủ yếu (85,7%); 100% xạ trị IMRT đủ liều 50,4Gy; hóa trị đủ 5 tuần đạt 66,7%. Về đánh giá đáp ứng điều trị theo triệu chứng lâm sàng, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 60,7%, trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 32,1%, một phần 28,6%. Các độc tính trên huyết học như giảm huyết sắc tố cao nhất chỉ độ 2 (28,6%); các độc tính ngoài huyết học như rụng tóc chỉ độ 1 (78,6%); viêm miệng chỉ độ 1 (57,6%); tiêu chảy độ 1 (14,3%);

các biến chứng nặng nhất do tia xạ như viêm thực quản (64,3%).

Kết luận: Hóa xạ trị kết hợp phác đồ Paclitaxel - Carboplatin đồng thời với xạ trị đối với ung thư thực quản giai đoạn II - IVA đem lại kết quả điều trị cao; các độc tính trong và sau điều trị nằm trong giới hạn kiểm soát được do đó có thể lựa chọn để điều trị triệt căn cho người bệnh ung thư thực quản.

Từ khóa: Ung thư thực quản giai đoạn II - IVA; hóa xạ trị đồng thời phác đồ Paclitaxel - Carboplatin.

SUMMARY

EVALUATING THE TREATMENT RESULTS OF STAGE II - IVA ESOPHAGEAL CANCER USING CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY WITH PACLITAXEL-CARBOPLATIN IN NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To evaluate the clinical and paraclinical characteristics, treatment outcomes, and some undesirable side effects of the Paclitaxel - Carboplatin concurrent chemoradiotherapy regimen for stage II - IVA esophageal cancer.

Subjects and methods: A retrospective cross-sectional descriptive study combined with prospective elements, conducted on 28 patients diagnosed with stage II - IVA esophageal cancer at Nghe An Cancer Hospital from April 2019 to September 2023.

¹Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thế Trọng

Email: nguyentrongbvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Results: Median age was $68,2 \pm 6,1$; 92,9% were male. The main reasons for hospitalization were dysphagia (96,4%); the time from the first symptom to examination was mainly under 3 months (78,6%); the most common location of esophageal lesions was the middle third (64,3%); lymph node metastasis was observed in 85,7%; squamous cell carcinoma was the predominant histological type (85,7%); 100% of patients received IMRT with a total dose of 50,4Gy; chemotherapy was administered for a full 5 weeks in 66,7% of cases. Regarding assessment of treatment response according to clinical symptoms, the overall response rate was 60,7%, with a complete response rate of 32,1% and a partial response rate of 28,6%. Hematologic toxicities were primarily grade 2 for anemia (28,6%); non-hematologic toxicities included grade 1 alopecia (78,6%), grade 1 mucositis (57,6%), grade 1 diarrhea (14,3%); the most severe radiation-induced complications were esophagitis (64,3%).

Conclusion: Concurrent chemoradiotherapy with the Paclitaxel - Carboplatin regimen for stage II - IVA esophageal cancer yields high treatment efficacy. The toxicities during and after treatment are within manageable limits, making this regimen a viable option for curative treatment of esophageal cancer patients.

Keywords: Stage II - IVA esophageal cancer; Concurrent chemoradiotherapy; Paclitaxel-Carboplatin regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là một trong số các bệnh ung thư phổ biến ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2020, UTTQ đứng thứ 7 trong các bệnh ác tính phổ biến nhất trên thế giới và đứng thứ 3 trong các ung thư đường tiêu hóa sau ung thư đại trực tràng và dạ dày.

Bệnh thường phát hiện ở giai đoạn muộn nên việc điều trị ung thư thực quản rất khó khăn. Theo báo cáo của Neuner G và cộng sự, tỉ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần là 9,33%, tỉ lệ sống 3 năm sau điều trị phối hợp hóa xạ đồng thời cho người bệnh ở giai đoạn III là 32%. Như vậy có hiệu quả cao trong điều trị UTTQ bằng phối hợp hóa trị đồng thời với xạ trị. Nguyễn Đức Lợi (2015) đã đánh giá hiệu quả điều trị hóa trị đồng thời với xạ trị mang lại tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 31,1%; đáp ứng một phần 53,8%; không đáp ứng 12,9%; tiến triển 2,2%^[3]. Hiện nay trên thế giới cũng như trong nước, phác đồ Paclitaxel - Carbopatin đồng thời với xạ trị đã được áp dụng để điều trị cho người bệnh, vì đây là phác đồ rẻ tiền, phổ biến, thực hiện đơn giản, ít tác dụng phụ và đem lại hiệu quả sau điều trị. Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của điều trị hóa chất Paclitaxel - Carboplatin tuần đồng thời với xạ trị, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh ung thư thực quản giai đoạn II - IVA.

2. Đánh giá kết quả và một số tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin phối hợp đồng thời xạ trị trong điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 4/2019 – tháng 9/2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 4/2019 đến tháng 9/2023.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

28 người bệnh lần đầu được chẩn đoán là UTTQ giai đoạn II - IVA theo phân loại AJCC 8th, điều trị hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin kết hợp đồng thời với xạ trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 4/2019 đến tháng 9/2023.

2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả người bệnh mới UTTQ giai đoạn II - IVA, theo phân loại của Ủy ban phòng chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) lần thứ 8 năm 2017; giải phẫu bệnh ung thư biểu mô vảy hoặc tuyến; tuổi > 18 tuổi; chỉ số toàn trạng từ 0 - 2 theo thang điểm ECOG; chức năng tủy xương, gan, thận: Đủ điều kiện điều trị hóa chất; người bệnh tự nguyện chấp nhận phác đồ điều trị; có đầy đủ hồ sơ lưu trữ.

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh không hợp tác, bỏ điều trị; mắc bệnh nội

khoa như: Rối loạn tâm thần kinh, bệnh lý giảm khả năng tiếp xúc (Câm điếc, rối loạn ngôn ngữ, không biết nói); phụ nữ có thai và cho con bú; mắc bệnh ung thư đồng thời thứ 2.

2.4. Cỡ mẫu

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

Trong đó:

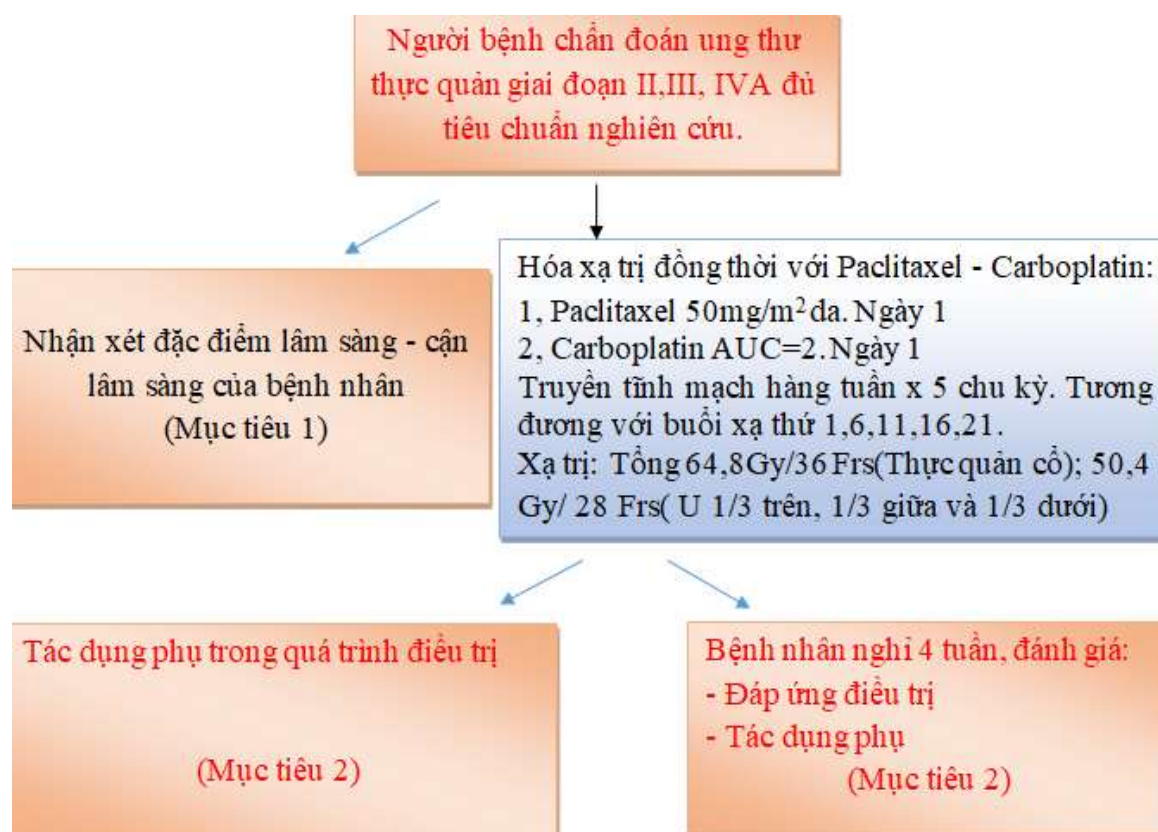
n: Cỡ mẫu; α : Mức ý nghĩa thống kê = 0,05 (ứng với độ tin cậy 95%).

Z: Giá trị thu được từ bảng Z tương ứng với giá trị $\alpha = 0,05$ là: 1,96.

p: Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị, theo y văn: p = 0,70; ε : Độ chính xác tương đối = 0,15.

Áp dụng công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu 28 người bệnh.

2.4.1. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ nghiên cứu

2.4.2. Phương pháp đánh giá đáp ứng và tác dụng phụ: Tiêu chuẩn RECIST 2.0 (2009) và phân độ độc tính thuốc chống ung thư của viện ung thư quốc gia Mỹ và Tổ chức Y tế thế giới.

2.5. Sai số và cách khắc phục

- Sai số do:
 - + Sai số thông tin, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ hoặc thất lạc.
 - + Sai số phỏng vấn người bệnh.
- Cách khắc phục:
 - + Tất cả người bệnh nghiên cứu được lưu trữ đầy đủ bằng bệnh án nghiên cứu và máy tính.
 - + Cán bộ y tế được tập huấn và sử dụng bệnh án nghiên cứu để phỏng vấn.

2.6. Phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị không vì mục đích khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Kết quả cho thấy tuổi trung bình là 68,2 ± 6,1, nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là ≥ 70 tuổi (46,4%). Tỷ lệ nam/nữ là: 13/1, nam giới chiếm 92,9%.

Bảng 1. Một số triệu chứng lâm sàng

Đặc điểm	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng cơ năng		
Nuốt nghẹn	27	96,4
Đau cổ, ngực, thượng vị	21	75
Hạch cổ	20	71,4
Khàn tiếng	01	3,6
Thời gian đến khám		
< 3 tháng	22	78,6
3 - 6 tháng	5	17,9
> 6 tháng	1	3,5
Mức độ nuốt nghẹn		
Độ 0	1	3,6
Độ 1	9	32,1
Độ 2	16	57,1
Độ 3	2	7,2
Độ 4	0	0

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, 100% vào viện vì gầy sút cân; nuốt nghẹn 96,4%. Thời gian đến khám từ khi có triệu chứng đầu tiên đa số ở nhóm dưới 3 tháng (78,6%).

Bảng 2. Triệu chứng cận lâm sàng

Đặc điểm	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u		
Thực quản 1/3 trên	4	14,3
Thực quản 1/3 giữa	18	64,3
Thực quản 1/3 dưới	6	21,4

Týp UT biểu mô		
Vảy	24	85,7
Tuyến	4	14,3
Di căn hạch		
Có di căn hạch	24	85,7
Không di căn	4	14,3

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, vị trí u thực quản chiếm tỷ lệ cao nhất 1/3 giữa (64,3%); thể giải phẫu bệnh ung thư biểu mô vảy chiếm đa số (85,7%); người bệnh đến hầu hết có di căn hạch (85,7%).

Bảng 3. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
II	7	25
III	7	25
IVA	14	50

Nhận xét: Người bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất giai đoạn IVA(50%), số còn lại giai đoạn II, III đều 25%.

Bảng 4. Phương pháp điều trị

Phương pháp		Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
Xạ trị IMRT		28	100
Liều xạ 50,4Gy		28	100
Hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin	4 tuần	4	14,3
	5 tuần	24	85,7

Nhận xét: 100% người bệnh được xạ trị IMRT và đủ liều 50,4Gy; 21 (66,7%) người bệnh hóa chất đủ 5 tuần; 4 (33,3%) người bệnh hóa chất chỉ đạt được 4 tuần.

3.2. Kết quả đánh giá đáp ứng điều trị:

Bảng 5. Đánh giá đáp ứng sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời

Đáp ứng	Theo triệu chứng lâm sàng (nuốt nghẹn)		Theo hình ảnh CT		Theo giai đoạn					
					Gđ II		Gđ III		Gđ IVA	
	Số NB	%	Số NB	%	Số NB	%	Số NB	%	Số NB	%
Hoàn toàn	9	32,1	2	7,1	1	14,3	0	0	1	7,1
Một phần	8	28,6	21	75	5	71,4	6	85,7	10	71,5
Không ĐƯ	11	39,3	2	7,1	0	0	0	0	2	14,3
Tiến triển	0	0	3	10,8	1	14,3	1	14,3	1	7,1

Nhận xét: Sau điều trị, đánh giá theo triệu chứng lâm sàng nuốt nghẹn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 60,7%; đánh giá đáp ứng điều trị theo hình ảnh CT với tỷ lệ cao 82,1%, trong đó đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất 75%; sau điều trị, tỷ lệ đáp ứng theo

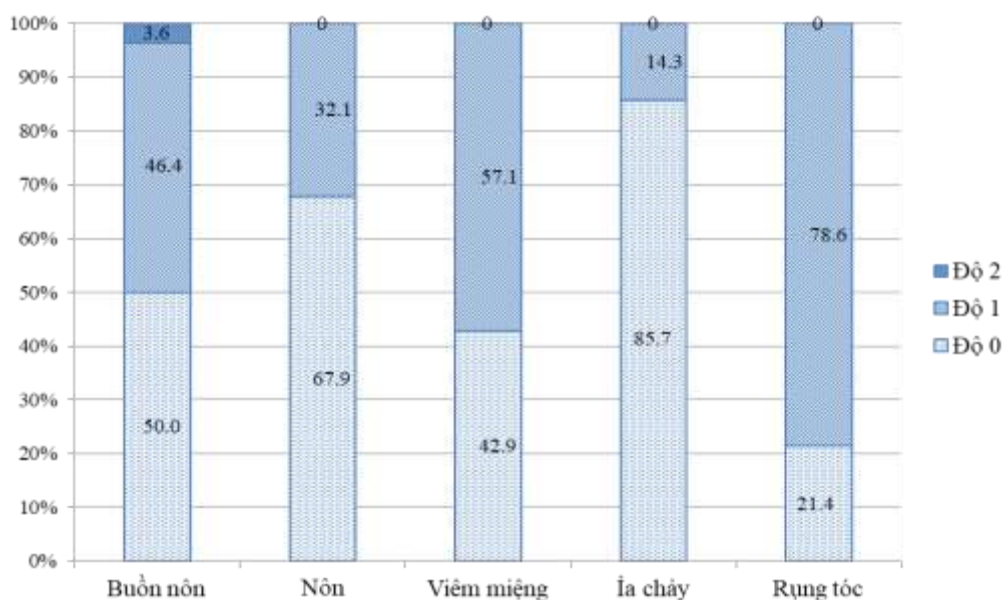
từng giai đoạn II, III, IVA lần lượt là 85,7%, 85,7% và 78,6%. Có 23/28 (82,1%) NB có đáp ứng với điều trị cho tất cả giai đoạn.

3.3. Kết quả đánh giá độc tính sau điều trị:

3.3.1. Độc tính do hóa chất:

- Độc tính trên huyết học: Hạ huyết sắc tố tối đa chỉ độ 2 (85,7%); hạ bạch cầu gồm độ 1,2 (10,7%), nặng nhất là độ 3 chỉ 1 người bệnh (3,6%).

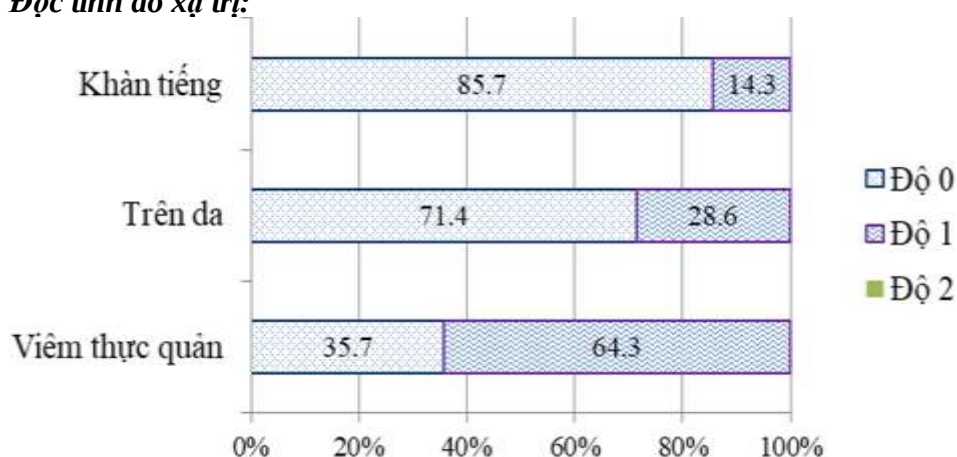
- Độc tính ngoài huyết học và độc tính do xạ trị.



Biểu đồ 1. Biểu chứng do hóa chất

Nhận xét: Các tác dụng phụ ngoài huyết học hay gặp nhất là rụng tóc chỉ độ 1 (78,6%), buồn nôn chiếm 50% cho cả độ 1 và 2; trong khi viêm miệng và tiêu chảy chỉ độ I chiếm tỷ lệ lần lượt là 57,6% và 14,3%.

3.3.2. Độc tính do xạ trị:



Biểu đồ 2. Biểu chứng sớm do tia xạ

Nhận xét: Độc tính hay gặp nhất do xạ trị gây ra sau điều trị là viêm thực quản chỉ độ I (64,3%). Các biểu chứng khàn tiếng độ I (14,3%), viêm da độ I (28,6%), đều nằm trong giới hạn kiểm soát được.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Tuổi, giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình là $68,2 \pm 6,1$, nhóm tuổi hay gặp nhất là ≥ 70 tuổi, chiếm tỷ lệ 46,4%. Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả của nước ngoài. Theo Lordick và cộng sự (2016) tuổi mắc bệnh cao nhất ở người bệnh UTTQ ở châu Âu là nhóm 70 - 80 tuổi^[4]. Độ tuổi 50 - 60 tuổi mắc bệnh ung thư thực quản theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi chiếm 50,8%^[3], Hàn Thanh Bình là 60,5%^[1], Phạm Đức Huân là 69%^[2]. Về giới, trong nghiên cứu này, bệnh gặp chủ yếu ở nam giới, chiếm tỷ lệ 92,9%, tỷ lệ nam/ nữ là 13/1. Theo Phạm Đức Huân, tỷ lệ nam là 96,7%, nam/nữ là 15,8/1. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, tỷ lệ nam mắc bệnh là 98,5%^[3]. Ở các nước phương Tây, tỷ lệ nam mắc bệnh thấp hơn khá nhiều. Trong nghiên cứu của Brown và cộng sự (2008), tỷ lệ nam giới là 72,4%, tỷ lệ nam/nữ là 2,6/1^[6]. Điều này có thể được giải thích là do phụ nữ Việt Nam nói riêng cũng như phụ nữ các nước Châu Á nói chung không có thói quen uống rượu và hút thuốc lá như phụ nữ các nước phương Tây, và phụ nữ Việt Nam cũng có thói quen ăn nhiều rau xanh, hoa quả do đó tỷ lệ phụ nữ Việt Nam mắc ung thư thực quản ít hơn nhiều so với nam giới.

4.1.2. Lý do vào viện: Trong nghiên cứu, 100% gây sút cân khiến người bệnh vào viện. Nguyên nhân do khối u làm người bệnh ăn uống nghẹn, đau dẫn đến người bệnh ngại ăn, ăn uống kém, khẩu phần ăn giảm sút do đó dẫn đến người bệnh bị thiếu dinh dưỡng. Tỷ lệ này khá khác biệt ở các tác giả như

Hàn Thanh Bình là 57,9%^[1], Nguyễn Đức Lợi là 35,6%^[3]. Nguyên nhân chủ yếu do ý thức dinh dưỡng người bệnh kém, can thiệp mở thông dạ dày hỗ trợ dinh dưỡng muộn. Lý do thứ 2 khiến người bệnh vào viện là nuốt nghẹn, chiếm 96,4%. Kết quả này cũng gần tương tự như nghiên cứu của một số các tác giả khác như: Nguyễn Đức Lợi là 87,9%^[3], Hàn Thanh Bình là 99,2%^[1].

4.1.3. Thời gian đến khám: Người bệnh chủ yếu đến viện trong vòng 3 tháng đầu tiên từ khi có triệu chứng, chiếm 78,6%, chủ yếu trong tháng thứ 2; sớm nhất là 1 tháng, muộn nhất là sau 8 tháng. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, thời gian đến viện trong 3 tháng đầu là 78%, người bệnh đến sớm nhất là 1 tháng và muộn nhất là 12 tháng^[1]. Như vậy cần tuyên truyền cho người bệnh khám bệnh ngay khi có triệu chứng bất thường.

4.1.4. Mức độ nuốt nghẹn: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh có triệu chứng nuốt nghẹn là 96,4%; kết quả này cũng gần tương tự như nghiên cứu của một số các tác giả khác như Hàn Thanh Bình là 99,2%^[1], Nguyễn Đức Lợi là 87,9%^[3], Phạm Đức Huân là 100%^[2].

4.1.5. Triệu chứng cận lâm sàng:

- Vị trí: Vị trí u hay gặp nhất được xác định qua nội soi là đoạn 1/3 giữa với tỷ lệ là 64,3%. Kết quả này cũng khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, u ở đoạn 1/3 giữa cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 58,3%^[3].

- Thể mô bệnh học: 85,7% người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là ung thư biểu mô tế bào vảy. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình, ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm 90% trường

hợp^[1]. Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ giữa ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến của thực quản thay đổi tùy thuộc vào từng vùng cũng như đoạn thực quản có u. Ung thư biểu mô tuyến hay gặp ở đoạn 1/3 dưới của thực quản. Theo nghiên cứu của Van Hagen và cộng sự trên 366 người bệnh UTTQ ở Hà Lan tỷ lệ AC là 75%, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ 14,3%. Điều này phù hợp với số lượng thực quản 1/3 dưới của chúng tôi ít, chỉ 6 (21,4%) người bệnh.

- Di căn hạch: Ung thư thực quản thường có di căn hạch sớm và đa dạng, phát hiện hạch di căn gặp nhiều khó khăn do dấu hiệu không đặc hiệu, đôi khi hạch di căn rất xa tổn thương. Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi là 85,7%. Kết quả này gần giống với nghiên cứu của Bùi Văn Lệnh có 61,6% UTTQ có di căn hạch và cao hơn so với trong nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, tỷ lệ di căn hạch chỉ là 13,6%^[3].

4.2. Đánh giá đáp ứng điều trị: Sau khi kết thúc hóa xạ trị đủ liều, người bệnh được nghỉ 4 tuần giúp người bệnh hồi phục thể trạng, chúng tôi đánh giá lại tình trạng người bệnh qua khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa, nội soi thực quản dạ dày, siêu âm ổ bụng và hạch cổ, chụp cắt lớp vi tính 64 dãy toàn thân với mục đích kiểm soát, đánh giá các tác dụng phụ và đáp ứng sau hóa xạ trị triệt căn dựa theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của RECIST 2.0, cho thấy về mặt triệu chứng lâm sàng nuốt nghẹn có 60,7% người bệnh có đáp ứng, trong đó 32,1% đáp ứng hoàn toàn, người bệnh hết nuốt nghẹn. Trong khi trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính, có tới 82,1% đáp ứng, trong đó đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất

(75%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, tỷ lệ người bệnh có đáp ứng là 84,9%, trong đó có 29,5% người bệnh đáp ứng hoàn toàn trên cắt lớp vi tính^[3]. Như vậy đánh giá đáp ứng xét về mặt lâm sàng có khác biệt so với chụp cắt lớp vi tính, nguyên nhân này được giải thích do tác dụng phụ một phần do xạ trị gây phù viêm niêm mạc bề mặt thực quản sau xạ.

Về đánh giá đáp ứng điều trị theo giai đoạn, có 23 NB có đáp ứng với điều trị cho tất cả giai đoạn, chiếm tỷ lệ 82,1%. Giai đoạn II, III đáp ứng điều trị đạt 85,7%, giai đoạn IVA tỷ lệ thấp hơn với 78,6%. Như vậy, sau điều trị chúng tôi thu được một số lượng khá lớn người bệnh có đáp ứng với điều trị, chiếm 82,1%, trong khi nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình sau tia xạ đơn thuần, có 63,6% đáp ứng với điều trị. Kết quả này được giải thích do tác dụng của Paclitaxel và Carboplatin truyền trước tia xạ đã làm tăng nhạy cảm của khối u với tia xạ. Paclitaxel là một chất ức chế phân bào ngăn chặn các tế bào trong pha G2M của chu kỳ tế bào, pha nhạy cảm nhất của tế bào với tác động của tia xạ, với tỷ lệ tăng cường nhạy cảm là 1,48. Kết hợp với Carboplatin, một hóa chất tương tự Cisplatin, hoạt động bằng cách hình thành bên trong và liên sợi cấu trúc DNA, dẫn đến ức chế tổng hợp DNA, đã làm tăng cường sự nhạy cảm của xạ trị trong điều trị. Chính vì vậy đã nâng cao hiệu quả điều trị của phác đồ hóa xạ trị đồng thời so với tia xạ đơn thuần.

4.3. Đánh giá độc tính sau điều trị: Trong và sau quá trình điều trị chúng tôi đánh giá các tác dụng phụ do hóa chất, xạ trị theo phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn

phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ và Tổ chức Y tế thế giới (WHO), kết quả như sau:

4.3.1. Độc tính sau điều trị do hóa chất:

- Trên hệ huyết học: Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu hay gặp là hạ huyết sắc tố độ 1 (67,1%), tối đa chỉ độ 2 (85,7%); hạ bạch cầu gồm độ 1,2 (10,7%), nặng nhất là độ 3 chỉ 1 người bệnh (3,6%). Theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi trên 132 người bệnh điều trị dCRT với phác đồ CF, các tác dụng phụ gặp chủ yếu trên huyết học là hạ bạch cầu (16,7%) và thiếu máu (18,2%), nhưng không có trường hợp nào bị độc tính $\geq$ độ 3^[3]. Kết quả tác dụng phụ trên huyết học của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi có thể do một phần số lượng người bệnh của chúng tôi còn ít, phần khác nữa là do đa phần người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi không đồng ý mở thông dạ dày nên vấn đề dinh dưỡng không đảm bảo, và cuối cùng phác đồ của chúng tôi sử dụng Carboplatin là một hóa chất được đánh giá ảnh hưởng lên tủy xương cao hơn so với Cisplatin.

- Ngoài hệ tạo huyết, tác dụng phụ thường gặp là rụng tóc, buồn nôn, tiêu chảy lần lượt 78,6%, 50% và 14,3%. Tuy vậy, tất cả các triệu chứng trên chủ yếu ở độ 1, duy nhất 1 người bệnh gặp buồn nôn độ 2 và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi cho thấy biến chứng ngoài hệ huyết học hay gặp khi sử dụng phác đồ CF là buồn nôn độ 1 (40,9%) và nôn độ 1 (6,1%). Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả ít khác biệt về triệu chứng buồn nôn, nôn. Theo nghiên cứu của Munch và cộng sự (2017), so

sánh nCRT trên người bệnh UTTQ typ SCC giữa 2 nhóm dùng CF (31 người bệnh) và dùng PC hàng tuần (20 người bệnh) cho thấy nhóm người bệnh dùng CF có tỷ lệ độc tính trên huyết học từ độ 3 trở lên cao hơn đáng kể so với nhóm dùng PC (58% so với 20%, $p = 0,001$). Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 ở nhóm dùng PC lần lượt là 17%, 56%, 17%, 0% so với nhóm dùng CF là 15%, 19%, 50% và 8%, sự khác biệt là có ý nghĩa với $p = 0,048$ ^[8]. Nghiên cứu của Blom và cộng sự (2014) trên 165 người bệnh UTTQ được điều trị nCRT trong đó một nhóm được điều trị với CF, nhóm còn lại được điều trị PC hàng tuần, kết quả cho thấy nhóm điều trị CF có tỷ lệ xuất hiện độc tính $\geq$ độ 3 cao hơn đáng kể so với nhóm PC (41% so với 25%, $p = 0,025$)^[7]. Honing J và cộng sự (2014) nghiên cứu so sánh dCRT trên 102 người bệnh UTTQ tại 5 trung tâm ở phía Bắc Hà Lan, một nhóm người bệnh dùng phác đồ CF (47 người bệnh) và một nhóm dùng phác đồ PC hàng tuần (55 người bệnh), độc tính trên huyết học và ngoài huyết học nặng ($\geq$ độ 3) ở nhóm dùng PC là 4% và 18%, thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng CF là 19% và 38%, sự khác biệt này có ý nghĩa với $p = 0,001$ ^[5].

4.3.2. Độc tính sau điều trị do xạ trị:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ người bệnh bị viêm thực quản trong quá trình điều trị chỉ độ 1 (64,3%). Biểu hiện của người bệnh là cảm giác hơi khó nuốt đồ ăn cứng, đau nhẹ khi nuốt, được điều trị hỗ trợ bằng kháng sinh, giảm viêm, giảm đau, tư vấn người bệnh ăn đồ ăn mềm, không ăn đồ chua, cay và với các người bệnh không mở thông dạ dày thì có thể phải tạm nuôi dưỡng

đường tĩnh mạch. Kết quả này cao hơn với nghiên cứu của Hàn Thanh Bình, tỷ lệ viêm thực quản là 37,2%, trong đó độ 1 là 19,8%, độ 2 là 9,9%^[1]; kết quả này cũng cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi, tỷ lệ viêm thực quản là 43,9%, độ 1 là 35,6% và độ 2 là 8,3%^[3]. Như vậy số lượng viêm thực quản của chúng tôi cao hơn 2 nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi và Hàn Thanh Bình, nguyên nhân này được giải thích một phần do người bệnh của chúng tôi tuổi trung bình $68,2 \pm 6,1$ cao hơn so với nghiên cứu Nguyễn Đức Lợi^[3] và Hàn Thanh Bình^[1].

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị kết hợp phác đồ Paclitaxel - Carboplatin đồng thời với xạ trị đối với ung thư thực quản giai đoạn II - IVA đem lại kết quả điều trị cao; các độc tính trong và sau điều trị nằm trong giới hạn kiểm soát được do đó có thể lựa chọn để điều trị triệt căn cho người bệnh ung thư thực quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bình Hàn Thanh**, Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư biểu mô thực quản tại Bệnh viện K giai đoạn 1998-2004, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, Đại học Y Hà Nội. 2004; 148.
2. **Huân Phạm Đức**, Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư thực quản ngực, Luận án tiến

sỹ y học, Đại học Y Hà Nội. 2003; 209.

3. **Lợi Nguyễn Đức**, Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III-IV tại Bệnh viện K, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội. 2015; 161.
4. **Lordick, F., et al.** "Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Ann Oncol. 27 (suppl 5). 2016; 50-57.
5. **Honing, J., et al.** "A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5 fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients", Ann Oncol. 25 (3). 2014; 638-643.
6. **Brown, L. M., Devesa, S. S., and Chow, W. H.** "Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age", J Natl Cancer Inst. 100 (16). 2008; 1184-1187.
7. **Blom, R. L., et al.** "Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma", Dis Esophagus. 27 (4). 2014; 380-387.
8. **Munch, S., et al.** "Comparison of neoadjuvant chemoradiation with carboplatin/ paclitaxel or cisplatin/ 5-fluorouracil in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", Radiat Oncol. 12 (1). 2017; 182.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA KỸ THUẬT BƠM NƯỚC VÀO KHOANG MÀNG BỤNG TRONG KẾT HỢP ĐỐT U GAN BẰNG VI SÓNG CÁC VỊ TRÍ NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU

Nguyễn Vĩnh Thịnh¹, Huỳnh Thị Đỗ Quyên¹,
Huỳnh Khánh Phú¹, Phạm Thế Hùng¹

TÓM TẮT.

Mục đích: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của kỹ thuật bơm nước vào khoang mang bụng trong kết hợp đốt u gan bằng vi sóng các vị trí nguy cơ cao.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca với 39 u ác tính ở vị trí nguy cơ cao ở 32 bệnh nhân có chỉ định thực hiện đốt vi sóng từ 31/01/2024 đến 19/6/2024 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tuổi, kích thước khối u, lượng dịch bơm vào khoang màng bụng, hiệu quả bơm dịch, thời gian đốt, ghi nhận biến chứng, kết quả theo dõi sau can thiệp được ghi nhận.

Kết quả: Tỷ lệ bơm nước vào khoang màng bụng thành công là 26/32 trường hợp (81,25%), kích thước u trung bình 25,89mm (10 - 50mm), lượng dịch bơm trung bình 548,44ml (200 - 1000ml), thời gian đốt trung bình 10,62 phút (5 - 20 phút), hiệu quả thực hiện kỹ thuật đốt u bằng vi sóng là 32/39 u (82,05%), thời gian theo dõi sau 03 tháng các ca đã thực hiện thành công chưa ghi nhận tái phát hay tiến triển, không ghi nhận có biến chứng nặng.

Kết luận: Đốt u gan bằng vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm có kết hợp bơm nước vào

khoang màng bụng là phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị các khối u gan nguyên phát và di căn nằm ở vị trí nguy cơ cao và có thể đạt được sự kiểm soát tốt tại chỗ các khối u này.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE TECHNIQUE OF INJECTING WATER INTO THE ABDOMINAL CAVITY IN COMBINATION WITH MICROWAVE LIVER TUMORS ABLATION IN HIGH RISK LOCATIONS AT ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: Evaluate the effectiveness and safety of the technique of injecting water into the abdominal cavity in combination with microwave liver tumor ablation in high-risk locations.

Subjects and methods: Descriptive study of a series of cases with 39 malignant tumors in high-risk locations in 32 patients with indications for microwave ablation from January 31, 2024 to June 19, 2024 at the Hospital Oncology Hospital Ho Chi Minh City. Age, tumor size, amount of fluid injected into the abdominal cavity, effectiveness of fluid injection, burn time, complications recorded, and post-intervention follow-up results were recorded.

Results: The successful rate of water injection into the abdominal cavity was 26/32 cases (81.25%), the average tumor size was

¹Đơn vị Siêu âm can thiệp – Khoa Nội soi siêu âm, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vĩnh Thịnh

Email: drnguyenthinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

25.89mm (10 - 50mm), the average amount of fluid pumped was 548.44ml (200ml - 1000ml), average burning time is 10.62 minutes (5 - 20 minutes), effectiveness of microwave tumor burning technique is 32/39 tumors (82.05%), follow-up time after 03 months Successfully performed cases have not recorded recurrence or progression, and no serious complications have been recorded.

Conclusion: Microwave liver tumor ablation under ultrasound guidance combined with water injection into the abdominal cavity is a safe and effective method in the treatment of primary and metastatic liver tumors located in high-risk locations. and good local control of these tumors can be achieved.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đốt nhiệt các khối u gan bằng vi sóng (MWA) hay đốt sóng cao tần (RFA) đã được thực hiện thành công để điều trị các khối u gan nguyên phát và di căn mà phương pháp điều trị bằng phẫu thuật khi đó không thể thực hiện được, nhờ vào kỹ thuật xâm lấn tối thiểu, khả năng lặp lại dễ dàng và đã được chứng minh rõ ràng^[1,7,8]. Hơn nữa đốt nhiệt tại chỗ qua da đang nhanh chóng trở thành liệu pháp đầu tay cho ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn đầu; Đốt nhiệt tại chỗ cũng là phương pháp có giá trị để điều trị di căn gan^[1,3]. Tuy nhiên khi khối u ở các vị trí nguy cơ cao: Sát cơ hoành, sát ống tiêu hóa, sát bao gan thì đốt nhiệt có thể làm tổn thương các cơ quan này, gây ra biến chứng

nghiêm trọng; Do đó việc sử dụng phương pháp đốt nhiệt tại chỗ qua da để điều trị đảm bảo an toàn và hiệu quả khi các khối u ở các vị trí nguy cơ cao là một thách thức. Giải pháp cho các trường hợp này là sử dụng kỹ thuật bơm nước vào khoang màng bụng.

Hiệu quả và an toàn của việc đốt vi sóng trong điều trị khối u gan đã được xác nhận bởi các nghiên cứu đa trung tâm^[9,10]. Tuy nhiên, nhiệt độ cao hơn và nhiệt độ tăng nhanh hơn trong quá trình đốt vi sóng có thể dẫn đến nguy cơ tổn thương nhiệt cao hơn cho các cơ quan lân cận^[5]. Theo hiểu biết của chúng tôi, một số báo cáo lâm sàng liên quan đến việc đốt vi sóng có kết hợp bơm dịch ổ bụng nhân tạo để điều trị các khối u gan gần đường tiêu hóa đã được báo cáo. Nghiên cứu này được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phương pháp cắt đốt khối u gan qua da bằng vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm được hỗ trợ kỹ thuật bơm nước vào khoang màng bụng để can thiệp các khối u ở vị trí nguy cơ cao.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Từ 31/01/2024 đến 19/6/2024 32 bệnh nhân HCC hoặc ung thư di căn với 39 khối u đã được điều trị bằng phương pháp đốt vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tiêu chí lựa chọn bệnh nhân như sau: Tổn thương sát ống tiêu hóa, sát vòm hoành, sát bao gan.

Bảng 1. Tổng quát thông tin bệnh nhân

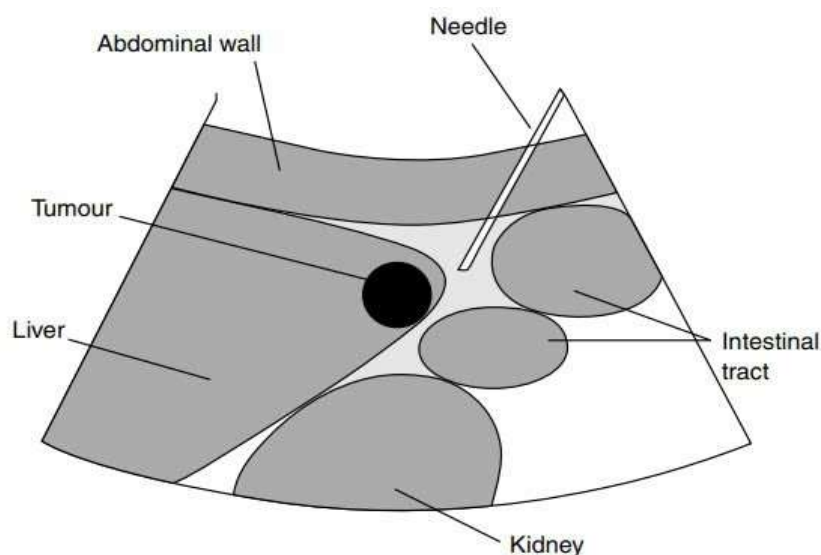
Đặc điểm bệnh nhân			
Tuổi trung bình	63,25	(47 – 80)	
Tỉ lệ giới tính	(M:F)	10:22	
Kích thước u (cm)	Trung bình (39 u)	25,89 (10 – 50mm)	
	≤ 2.0	14/39	
	2.1 – 3.0	16/39	
	m>3	9/39	

Vị trí khối u	HPT I	0	
	HPT II-III	3/39	7,7%
	HPT IV	9/39	23,1%
	HPT V - VIII	11/39	28,2%
	HPT VI - VII	16/39	41%
Vị trí nguy cơ	Sát ống tiêu hóa	7	21,8%
	Sát vòm hoành	9	28,2%
	Sát bao gan	16	50%
Tỉ lệ bệnh nguyên	HCC	19	59,4%
	Di căn gan	13	40,6%
Tiền căn phẫu thuật ổ bụng		6/32	18,75%

III. GIỚI THIỆU VỀ KỸ THUẬT BƠM NƯỚC VÀO KHOANG MÀNG BỤNG

Trước tiên khảo sát chọn vị trí thuận lợi cho việc đưa kim vào khoang màng bụng, thường là rãnh gan thận, bờ dưới gan. Thực hiện gây tê tại chỗ bằng Lidocain 1% vào da, thành bụng tới phúc mạc thành vị trí lựa chọn đưa kim vào. Dùng kim 18G có kết nối với glucose 5% qua hệ thống dây truyền dịch. dưới hướng dẫn của siêu âm sẽ từ từ đưa kim vào xoang phúc mạc. Sau khi chắc chắn kim đã trong xoang phúc mạc tiến hành

cho dịch chảy tự do với tốc độ trung bình 50ml/phút. Quan sát cho đến khi dịch tạo được biên an toàn tối thiểu 5mm thì có thể tiến hành đốt vi sóng tổn thương dưới hướng dẫn siêu âm, vẫn truyền nhỏ giọt dịch truyền trong suốt thời gian thực hiện thủ thuật với mục đích ngăn ngừa tổn thương do nhiệt bằng hiệu ứng làm mát. Thủ thuật được đánh giá là không đạt yêu cầu nếu không tách được vị trí cần thiết sau khi đã truyền 1000ml glucose 5%.



Hình 1. Khái niệm về dịch ổ bụng nhân tạo

Mục đích việc tạo dịch ổ bụng nhân tạo là để tách khối u khỏi các cơ quan lân cận bằng cách truyền dung dịch glucose 5% vào khoang màng bụng, từ đó ngăn ngừa tổn thương nhiệt của các cơ quan trong quá trình điều trị bằng phương pháp đốt vi sóng

IV. ĐỐT VI SÓNG TỔN THƯƠNG GAN

Đốt vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng kim đốt 15G có hệ thống làm mát thân kim, với vùng đốt thay đổi tùy theo công suất lựa chọn phù hợp của hệ thống máy... Dưới hướng dẫn của siêu âm đưa đầu đốt vào vùng chỉ định trong khối u. Thời gian mỗi lần đốt là 5 phút, lần lượt đốt hết tổn thương. Sau đó thực hiện đốt đường ra giúp ngăn ngừa xuất huyết.



Hình 2. Ekip thực hiện đốt vi sóng khối u gan tại Đơn vị can thiệp, Khoa Nội soi siêu âm

Sau khi thực hiện đốt u gan, sẽ đánh giá lại tổn thương sau 1 tháng bằng CT/MRI + Siêu âm. Đáp ứng hoàn toàn là vùng đốt hoàn toàn không bắt cản quang hay chất tương phản từ. Nếu còn vùng chưa đáp ứng hoàn toàn sẽ đánh giá khả năng thực hiện

tiếp lần 2, nếu thuận lợi sẽ thực hiện tiếp đốt vi sóng, nếu không thuận lợi đốt vi sóng sẽ chọn phương pháp khác phù hợp hơn.

Các tổn thương đáp ứng hoàn toàn sẽ theo dõi định kỳ 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng tiếp theo.

V. KẾT QUẢ

Bảng 2. Kết quả bơm dịch và đốt vi sóng

Thể tích glucose đã bơm (ml)	Trung bình	548,44ml (200 – 1000ml)
	< 500	21/32
	501 - 1000	11/32
	> 1000	0
Tách đạt yêu cầu	26/32	81,25%
Tỉ lệ đốt thành công	32/39	82,05%

Trong 7/39 khối u đốt không thành công trên 32 bệnh nhân thì 4 trường hợp là trong nhóm bơm dịch không thành công do đó chúng tôi phải thận trọng rìa đốt nhằm tránh nguy cơ tổn thương cơ quan xung quanh, 3 khối u còn lại do u nằm ở vị trí khó, có nhiều mạch máu cạnh u, ảnh hưởng đến thao tác kỹ thuật thực hiện.

Các tổn thương sau đốt vi sóng kiểm tra lại chưa hủy u hoàn toàn sẽ xem xét khả năng thực hiện tiếp lần 2. Vì các tổn thương gan vốn dĩ đã nằm ở các vị trí nguy cơ cao nên các tổn thương vùng rìa thường khó kiểm soát hơn, do đó sẽ được đánh giá thật kỹ, nếu không thuận lợi can thiệp lần 2 thì sẽ chọn phương pháp khác phù hợp hơn.

VI. BIẾN CHỨNG

Sau theo dõi 1 tháng, tất cả các trường hợp can thiệp đều không xảy ra biến chứng nặng như thủng ống tiêu hóa, tổn thương cơ

hoành, xuất huyết ổ bụng. Triệu chứng thường gặp trong vài ngày đầu sau can thiệp là cảm giác nặng bụng dưới, đau âm ỉ vùng bụng. Kiểm tra siêu âm sau 1 tháng hoàn toàn không còn thấy dịch ổ bụng.

VII. BÀN LUẬN

Đốt vi sóng qua da với dịch ổ bụng nhân tạo là một phương pháp mới để điều trị các khối u gan ở các vị trí nguy cơ cao (gần đường tiêu hóa, sát bao gan, sát vòm hoành). Nghiên cứu hiện tại đã chỉ ra rằng dịch ổ bụng nhân tạo có thể được thực hiện dễ dàng và an toàn với ít biến chứng nhất. Khi dịch ổ bụng nhân tạo làm tách khối u khỏi các cơ quan lân cận, nguy cơ tổn thương nhiệt có thể giảm đáng kể. Tác dụng làm mát của dịch ổ bụng nhân tạo không làm ảnh hưởng hiệu quả của đốt vi sóng. Ngoài ra, dịch ổ bụng nhân tạo giúp cải thiện khả năng hiển thị của khối u trên siêu âm.



Hình 3. Minh họa tổn thương gan HPT V trước đốt, trong đốt và kiểm tra sau đốt, luôn hiện diện khoang dịch nhân tạo đã bơm vào

Dịch truyền vào ổ bụng biến mất tự nhiên sau kiểm tra 1 tháng trong mọi trường hợp. Không cần điều trị đặc hiệu ngay cả ở bệnh nhân xơ gan. Tuy nhiên, Nishimura và cộng sự báo cáo rằng, thuốc lợi tiểu sau thủ thuật được sử dụng trong một số trường hợp (7,5%) với thể tích lớn (4100ml) dịch ổ bụng nhân tạo. Không có biến chứng tim phổi do quá tải thể tích và không có bệnh nhân nào truyền máu do xuất huyết ổ bụng.

Sự bám dính của các cơ quan nội tạng sau phẫu thuật có thể vẫn là vấn đề lớn ở những bệnh nhân trải qua thực hiện đốt vi sóng. Livraghi và cộng sự lưu ý rằng sáu trong số bảy lỗ thủng đã xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử cắt bỏ đại tràng, và sự kết dính xơ hóa giữa gan và đường tiêu hóa^[8]. Hầu như tất cả các bệnh nhân trải qua phẫu thuật bụng đều có sự dính sau phẫu thuật giữa các cơ quan trong ổ bụng, chủ yếu là

ruột, có thể ngăn cản sự tách rời các cơ quan của dịch ổ bụng nhân tạo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 6 trường hợp tách không thành công thì có 4 trường hợp có tiền căn phẫu thuật ổ bụng, 2 trường hợp còn lại là tổn thương nằm ở gan trái, sát dạ dày và tụy, thường cần bơm lượng dịch lớn mới có thể đạt mục tiêu, tuy nhiên trong nhóm nghiên cứu thì bệnh có biểu hiện mệt và chướng bụng nhiều nên ekip ngưng không bơm dịch tiếp.

Theo kinh nghiệm của chúng tôi, việc thực hiện đốt đường kim trong quá trình rút kim đốt vi sóng có thể ngăn ngừa tình trạng xuất huyết và gieo rắc tế bào u^[6].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có phần hạn chế do mới thực hiện trong thời gian ngắn, số bệnh nhân còn ít, chưa hoàn thiện kỹ thuật tối ưu do là kỹ thuật mới, chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi và sẽ báo cáo kết quả cụ thể hơn ở các nghiên cứu sau.

VIII. KẾT LUẬN

Như vậy, phương pháp đốt u gan bằng vi sóng qua da dưới hướng dẫn siêu âm có hỗ trợ kỹ thuật bơm nước vào khoang màng bụng là một phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị các khối u nguyên phát và di căn nằm ở các vị trí nguy cơ cao. Kỹ thuật này nếu thực hiện tốt sẽ giúp kiểm soát tốt các khối u tại chỗ mà không gây ra các biến chứng nghiêm trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–2.
2. **Buscarini E, Savoia A, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Strobel D, et al.** Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Eur Radiol* 2005; 15:884–94.
3. **Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW.** Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: A markov model analysis. *Hepatology* 2010;51: 1284–90.
4. **Douglas Kitchin, Meghan Lubner, Tim Ziemlewicz, J. Louis Hinshaw,** Microwave ablation of malignant hepatic tumours: Intraperitoneal fluid instillation prevents collateral damage and allows more aggressive case selection, Department of Radiology, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA, 2014; 30(5): 299–305.
5. **George A. Carberry, MD, Amanda R. Smolock, MD, PhD, Mircea Cristescu,** Safety and Efficacy of Percutaneous Microwave Hepatic Ablation Near the Heart, *J Vasc Interv Radiol* 2017; XX.
6. **Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B.** Malignant liver tumors: Treatment with percutaneous microwave ablation – Complications among a cohort of 1136 patients. *Radiology* 2009; 251: 933–40.
7. **Lencioni R, Crocetti L.** Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012; 262: 43–58.
8. **Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN.** Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441–451.
9. **Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G.** Complications of microwave ablation for liver tumors: Results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 868–74.
10. **Liang P, Yu J, Yu XL, Wang XH, Wei Q, Yu SY, et al.** Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: A multicentre analysis of 1363 treatment-naïve lesions in 1007 patients in China. *Gut* 2012; 61: 1100–1.

XẠ TRỊ ĐỊNH VỊ THÂN (SBRT) TRONG UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT: TỔNG QUAN VỀ VAI TRÒ VÀ KHẢ NĂNG ÁP DỤNG TẠI VIỆT NAM

Quan Anh Tiến^{1,2}, Cung Thị Tuyết Anh^{1,2}

TÓM TẮT.

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là loại ung thư phổ biến với không quá 30% bệnh nhân phẫu thuật được. SBRT là phương tiện xạ trị ngoài tập trung liều cao vào bướu với số phân liều ít, giúp kiểm soát HCC tại chỗ hơn 90% và cải thiện sống còn. SBRT ưu thế hơn RFA và TACE khi bướu lớn, bướu nằm sát vòm hoành, ở rốn gan hoặc xâm nhập tĩnh mạch cửa. SBRT còn là phương tiện hiệu quả làm cầu nối cho đến khi ghép gan. Bài báo nhằm tổng quan vai trò và khả năng triển khai SBRT gan tại Việt Nam.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, xạ trị định vị thân, bướu thuyên tắc tĩnh mạch cửa.

SUMMARY

STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA: AN OVERVIEW OF ITS ROLE AND APPLICABILITY IN VIET NAM

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common cancer, with less than 30% of patients being eligible for surgical intervention. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is an advanced external radiation technique that

delivers high doses with a small number of fractions directly to the tumor while sparing surrounding tissues. SBRT achieves local control rates of over 90% in HCC and has been shown to improve survival outcomes. It is particularly advantageous over radiofrequency ablation (RFA) and transarterial chemoembolization (TACE) for treating large tumors, subphrenic location, tumors at the liver hilum, or involving the portal vein. Additionally, SBRT acts as a bridging therapy to liver transplantation. This article aims to review the role and potential of SBRT in the management of HCC in Viet Nam.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), Stereotactic body radiation therapy (SBRT), Portal vein tumour thrombosis (PVTT).

I. MỞ ĐẦU

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là bệnh ung thư dẫn đầu về xuất độ và tử suất tại Việt Nam, với yếu tố nguy cơ chính là nhiễm virus viêm gan B, C. Mặc dù phẫu thuật là phương pháp có khả năng trị khỏi cao, nhưng không quá 30% bệnh nhân đủ điều kiện thực hiện.

Nhiều hướng dẫn điều trị HCC đã được xây dựng. Gần đây, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC - Nhóm ung thư gan lâm sàng Barcelona) cập nhật tài liệu, khuyến nghị đốt nhiệt, phẫu thuật cắt gan và ghép gan cho bệnh giai đoạn sớm, rất sớm; và ghép gan, nút mạch hóa chất (TACE – Transarterial chemoembolization), điều trị toàn thân cho bệnh giai đoạn trung bình. Xạ trị nổi lên như là một mô thức thay thế đầy hứa hẹn cho

¹Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

²Khoa Xạ trị tổng quát – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Cung Thị Tuyết Anh

Email: tuyetanh.cung@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

bệnh nhân không phẫu thuật được hoặc ghép gan. Hiệp hội Xạ trị ung thư Hoa Kỳ (ASTRO – American Society for Radiation Oncology) gần đây đã biên soạn hướng dẫn về xạ trị ngoài cho các bệnh ung thư gan nguyên phát^[2].

Xạ trị định vị thân (SBRT – Stereotactic body radiotherapy) là một hình thức xạ trị ngoài, sử dụng liều xạ rất cao với số phân liều ít hơn xạ trị truyền thống, có thể kiểm soát tại chỗ các tổn thương HCC lên tới 90%. Các nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu đã cho thấy hiệu quả về kiểm soát bướu và sống còn của SBRT khi so sánh với các phương pháp điều trị tại chỗ như TACE và đốt bằng sóng cao tần (RFA – Radio-frequency ablation) [8],[9],[10].

Trong bài tổng quan này, chúng tôi khái quát vai trò của SBRT trong các tình huống điều trị HCC, đồng thời xem xét các tiền đề về tính khả thi khi áp dụng kỹ thuật này tại nước ta.

II. CƠ SỞ LÝ LUẬN CỦA XẠ TRỊ GAN

Trước đây vai trò của xạ trị đối với ung thư tế bào gan ít được đặt ra vì mô gan dung nạp kém với xạ trị, dẫn đến tình trạng viêm gan bán cấp do xạ (RILD – Radio-induced liver disease). RILD xảy ra khi liều trung bình toàn bộ gan $\geq 30\text{Gy}$ và đặc biệt nguy hiểm nếu có bệnh gan nền (nhiễm siêu vi viêm gan, xơ gan, rối loạn chức năng gan) hoặc điều trị phối hợp hóa - xạ. RILD có thể xảy ra khi xạ trị những bệnh lý khác mà phần lớn gan nằm trong trường chiếu xạ (Ví dụ: Xạ trị toàn thân trước khi ghép tủy)^[1].

SBRT là phương pháp xạ trị yêu cầu độ chính xác cao cho bướu trong 1 - 5 phân liều. Lợi thế của phương pháp này là liều xạ tập trung rất cao vào bướu, hạn chế liều tối đa ở mô gan lành và các cơ quan xung quanh.

Phân liều xạ cao gây tổn thương nội mạc mạch máu, dẫn đến chết tế bào theo chương trình. Ngoài ra, tia xạ cũng làm tổn thương tế bào gốc kháng xạ quanh mạch máu. Hơn nữa, xạ trị làm giải phóng các kháng nguyên liên quan đến bướu, kích hoạt các tế bào tua, và quay lại hoạt hóa tế bào lymphô T CD8, kích thích phản ứng miễn dịch chống bướu. Đây cũng là tiền đề cho các nghiên cứu phối hợp SBRT và liệu pháp miễn dịch^[1].

Cuối thập niên 90, SBRT được thử nghiệm điều trị cho ung thư gan nguyên phát và di căn. Nghiên cứu pha I - II của tác giả Harfath từ tháng 4/1997 đến 9/1999 cho thấy SBRT có thể là một phương pháp không xâm lấn dùng để điều trị các ổ ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát^[15]. Tuy nhiên tại thời điểm đó máy xạ trị chưa có được những tiến bộ kỹ thuật vượt trội như hiện nay.

III. CHỈ ĐỊNH SBRT CHO UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

SBRT thường được khuyến cáo thay thế cho phẫu thuật hoặc RFA trong nhiều hướng dẫn (guidelines). Hầu hết các nghiên cứu xác định các tiêu chí chỉ định SBRT cho HCC như sau: (1) HCC được chẩn đoán bằng sinh thiết hoặc bằng AFP kết hợp động học của chẩn đoán hình ảnh; (2) Không phù hợp cho phẫu thuật và/hoặc đốt nhiệt (thông qua hội chẩn liên chuyên khoa) hoặc bệnh nhân từ chối các phương pháp trên; (3) Bướu đơn ổ hoặc đa ổ, bao gồm cả thuyên tắc bướu trong tĩnh mạch cửa mà trường chiếu xạ có thể bao phủ đến; (4) Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 0 - 2; (5) Thể tích mô gan lành còn lại $\geq 700\text{ml}$; (6) Chức năng cơ quan phù hợp, như số lượng bạch cầu $\geq 3.000/\text{mm}^3$, số lượng tiểu cầu $\geq 3 \times 10^4/\text{mm}^3$, hemoglobin $\geq 8,0\text{g/dL}$, bilirubin toàn phần $\leq 2,0\text{mg/dL}$, v.v.; (7) Không có tiền sử xạ trị vùng bụng có thể ảnh hưởng đến việc xạ trị tiếp^[3].

IV. KIỂM SOÁT NHỊP THỞ TRONG XẠ TRỊ

Một vấn đề quan trọng trong xạ trị HCC là quản lý chuyển động bướu vì gan có biên độ di động đáng kể theo nhịp thở. Một số phương pháp phổ biến được sử dụng bao gồm: Chụp CT mô phỏng 4D, hít sâu nín thở (breath hold), ép bụng (abdominal compression), xạ trị theo pha (gating), ép thở nông (forced shallow breathing) và xạ trị bướu theo thời gian thực (tracking). Đối với SBRT, việc kiểm soát chuyển động do hô hấp yêu cầu nghiêm ngặt hơn so với xạ trị thông thường. Khi thực hiện SBRT, nhiều cơ sở không chỉ sử dụng hình ảnh 4DCT mà còn áp dụng các phương pháp kiểm soát nhịp thở khác. Cụ thể, theo dõi bướu theo thời gian thực bằng cách sử dụng phương tiện tham chiếu trên bề mặt cơ thể hoặc bằng hạt kim loại (fiducial) để gia tăng độ chính xác khi xạ trị. Marker tham chiếu trong khối bướu có thể là lipiodol cản quang còn lại sau thực hiện TACE hoặc cấy hạt fiducial vào bướu dưới hướng dẫn của siêu âm^[4].

V. LIỀU XẠ TRỊ

Không có đồng thuận cụ thể về liều xạ, khoảng liều xạ dao động từ 25 - 50Gy từ 3 - 10 phân liều phụ thuộc vào vị trí, kích thước bướu, thể tích mô gan lành còn lại, xơ gan và chức năng gan. Nhiều nghiên cứu cho thấy phác đồ có BED > 100Gy đạt tỉ lệ kiểm soát tại chỗ và sống còn cao hơn. Đối với bệnh nhân có Child Pugh B hoặc gần các cơ quan lành, xạ trị giảm phân liều (30 - 50Gy trong 7 - 10 phân liều) có khả năng hạn chế độc tính^[5].

Theo Hiệp hội Xạ trị ung thư Hoa Kỳ (ASTRO), bệnh nhân HCC có Child-Pugh A có thể chỉ định 40 - 50Gy/ 3 - 5 phân liều, Child - Pugh B7 chọn 30 - 40Gy/5 phân liều. Về mặt tổng quát, có thể chọn 40 - 54Gy/6 phân liều hoặc 50 - 66Gy/10 phân liều^[2].

VI. HIỆU QUẢ CỦA SBRT TRONG XẠ TRỊ HCC

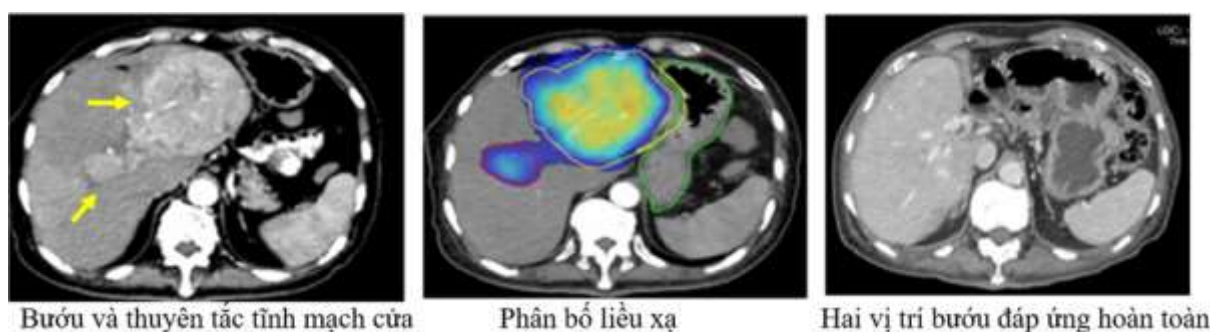
Hầu hết các nghiên cứu báo cáo kiểm soát tại chỗ trong khoảng 85 - 95% các trường hợp. Tỷ lệ sống còn thay đổi giữa các nghiên cứu, và dường như phụ thuộc vào giai đoạn BCLC hoặc chức năng gan ban đầu.

Bảng 1. Hiệu quả của điều trị ung thư gan nguyên phát^[5]

Tác giả	Số NC	Số BN	Kiểm soát tại chỗ	Sống còn toàn bộ	Yếu tố tiên lượng
Shanker (2021)	49	2846	1 năm: 91,1% 2 năm: 86,7% 3 năm: 84,2%	1 năm: 78,4% 2 năm: 61,3% 3 năm: 48,3%	EQD2 40 – 83.3Gy (5 phân liều): Tốt hơn về kiểm soát bệnh và sống còn, tăng nhẹ độc tính grad 3
Long (2021)	14	1238	1 năm: 96% 3 năm: 91%	1 năm: 93% 3 năm: 72%	CP-A: Tiên lượng tốt về sống còn 1 và 3 năm. Số lượng bướu: Sống còn 1 năm
Rim (2019)	32	1950	1 năm: 85,7% 2 năm: 83,6% 3 năm: 83,9%	1 năm: 72,6% 2 năm: 57,8% 3 năm: 48,3%	Kích thước bướu

Ba tổng quan hệ thống gần đây đánh giá về mức độ kiểm soát tại chỗ, sống còn và độc tính của SBRT trong HCC (bảng 1). Mới nhất, Shanker và cộng sự đã tổng hợp 49 nghiên cứu từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2019 với 2846 bệnh nhân, có 3088 tổn thương được xạ phẫu. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 3 năm là 84,2% (KTC 95%, 77,9 - 88,9) và sống còn toàn bộ 3 năm là 48,3% (KTC 95%,

39,0 - 57,0). Tỷ lệ độc tính grad 3 là 6,5%. Kiểm soát tại chỗ tăng lên 0,24% và 0,36% mỗi Gy tại thời điểm 1 và 3 năm. Sống còn toàn bộ tăng 0,07% và 0,39% tương ứng trong khoảng liều EQD2 = 40 - 83,3Gy, tương đương với 30 - 50Gy/5 phân liều. Tỷ lệ độc tính grad 3 cũng tăng lên 0,03% cho mỗi Gy^[6].



Hình 1. Ca HCC được thực hiện SBRT có bướu ở phân thùy II, III, IV và thuyên tắc bướu ở tĩnh mạch cửa^[5]

Đối với HCC có xâm lấn mạch máu lớn, đặc biệt là tĩnh mạch cửa, sống còn toàn bộ chỉ 2 - 4 tháng nếu không điều trị. Trong tình huống này TACE không được chỉ định do nguy cơ thiếu máu cục bộ. Theo nhiều nghiên cứu, SBRT có thể đạt tỷ lệ đáp ứng 70 - 80%, cải thiện kiểm soát tại chỗ và sống còn toàn bộ^[5].

Hầu hết các nghiên cứu đều thực hiện trên bệnh nhân có bướu $\leq 5\text{cm}$, từ 1 - 3 ổ, Child Pugh A. Nguyên tắc chính là thể tích gan lành còn lại, tối thiểu phải $> 700\text{cc}$. Các guidelines hiện tại khuyến cáo vẫn SBRT cho những bệnh nhân có chức năng gan hạn chế (cho đến Child Pugh B8). Trong bối cảnh bệnh nhân có chức năng gan mất bù, SBRT đóng vai trò cầu nối đến ghép gan có thể là một lựa chọn hợp lý^[3].

Không có tiêu chuẩn rõ ràng cho kích thước bướu lớn nhất có thể thực hiện SBRT. Có 5 nghiên cứu tiền cứu, trong đó 4 nghiên

cứ ở châu Âu, thực hiện khi bướu $> 5\text{cm}$ cho thấy kiểm soát bướu tại chỗ 1 năm dao động từ 56 - 92% và sống còn toàn bộ 1 năm 32 - 62%^[3]. Tác giả Que khảo sát 22 bệnh nhân bướu $\geq 10\text{cm}$ cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và sống còn toàn bộ 1 năm lần lượt là 56% và 50%, tỉ lệ độc tính 5%^[7].

VII. SBRT LÀM CẦU NỐI QUA GHÉP GAN

Ghép gan là phương pháp điều trị triệt để duy nhất cho những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn Milan nhưng không thể phẫu thuật được do suy chức năng gan. Không may là, bệnh nhân phải chờ một khoảng thời gian dài đến khi có người hiến gan thích hợp, trong số đó 20 - 30% bướu sẽ tiến triển trong thời gian chờ đợi.

SBRT đã được sử dụng như một phương pháp cầu nối đến ghép gan nếu bệnh nhân không đủ điều kiện để thực hiện TACE hoặc RFA do vấn đề về giải phẫu, kích thước

bướu, hoặc chức năng gan bị suy giảm. Nghiên cứu của Garg khảo sát 27 bệnh nhân xạ trị 50Gy/ 5 phân liều; trong đó, 20 bệnh nhân đã tiến hành ghép gan. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (pCR) là 64%^[12]. Tỷ lệ này trong các nghiên cứu khác dao động từ 14% đến 46%, có lẽ do sự thay đổi về liều lượng xạ trị, kích thước khối u và số lượng ca bệnh nhỏ. Sapisochin và cộng sự đã so sánh SBRT, TACE và RFA với vai trò cầu nối đến ghép gan cho thấy tỷ lệ sống 1 năm, 3 năm và 5 năm từ thời điểm ghép gan lần lượt là 83%, 75% và 75% trong nhóm SBRT so với 96%, 75% và 69% trong nhóm TACE, và 95%, 81% và 73% trong nhóm RFA ($p = 0,7$)^[13].

SBRT là phương pháp hữu hiệu giúp kiểm soát tại chỗ và giảm nguy cơ rút khỏi danh sách chờ ghép. Mặc dù các hướng dẫn hiện tại đều khuyến cáo SBRT như là một cầu nối chờ ghép gan, tuy nhiên vẫn chưa có một thử nghiệm lâm sàng nào, đặc biệt ở người châu Á, so sánh SBRT với các phương tiện điều trị tại chỗ khác.

VIII. ĐỘC TÍNH CỦA SBRT

Độc tính phổ biến nhất là suy giảm chức năng gan, tiếp theo là trên đường tiêu hóa. Tỷ lệ các độc tính nghiêm trọng dao động từ 3% đến 30%^[8]. Sự khác biệt này là do chức năng gan ban đầu, kích thước bướu và định nghĩa về độc tính liên quan đến điều trị.

Định nghĩa về độc tính gan đã thay đổi từ viêm gan do xạ "cổ điển" sang "không cổ điển". Loại cổ điển đề cập đến các triệu chứng như gan to không vàng da, cổ trướng và men gan tăng cao, thường do xạ trị toàn bộ gan, vốn hiếm gặp trong thời đại xạ phẫu. Loại không cổ điển đặc trưng bởi sự tăng cao đáng kể của transaminase huyết thanh và vàng da. Tiêu chuẩn phổ biến nhất là tăng tối

thiểu hai điểm Child-Pugh. Chức năng gan ban đầu là một trong những yếu tố quan trọng nhất dự đoán độc tính gan sau xạ, nguy cơ cao nếu Child-Pugh từ B8. Yếu tố khác là liều xạ lên mô gan lành. ASTRO đề xuất các ngưỡng liều khác nhau cho gan không xơ, gan Child-Pugh A và B7 lần lượt là 15 - 18Gy, 13 - 15Gy và 8 - 10Gy. Đây là ngưỡng liều cho toàn bộ gan khi xạ trị 5 phân liều. Liều lên mô gan lành với tiêu chuẩn sau D700cc < 21Gy đối với gan không xơ, D700cc < 15Gy đối với Child-Pugh A và D500cc < 10Gy đối với Child-Pugh B7^[2].

Độc tính trên đường tiêu hóa có thể biểu hiện dưới dạng loét, rò hoặc chảy máu. Tỷ lệ độc tính tiêu hóa grad 3 từ 5 - 10% sau SBRT. Cần cân trọng với các bướu gần ống tiêu hóa khi lập kế hoạch xạ trị. Một số ngưỡng liều được đề xuất để giảm độc tính nghiêm trọng. Ví dụ, liều thể tích 0,03cc nóng nhất của dạ dày và tá tràng nên ít hơn 32Gy theo hướng dẫn của ASTRO^[2].

IX. SO SÁNH SBRT VỚI PHẪU THUẬT CẮT GAN

Phẫu thuật cắt gan là điều trị đầu tay đối với HCC giai đoạn sớm, điều này được sự đồng thuận ở tất cả các hướng dẫn. Tuy nhiên $\leq 10\%$ bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn để phẫu thuật. Có 4 nghiên cứu hồi cứu, so sánh 347 trường hợp SBRT và 664 trường hợp phẫu thuật cắt gan. 3 nghiên cứu trong số đó cho thấy sống còn toàn bộ 5 năm dao động khoảng 63 - 75% ở nhóm phẫu thuật và 48 - 74% ở nhóm SBRT, không có sự khác biệt có ý nghĩa^[3]. Hiện tại, không có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hai mô thức điều trị này ở bệnh nhân giai đoạn sớm. Theo các hướng dẫn, phẫu thuật vẫn là hòn đá tảng, SBRT chỉ là lựa chọn thay thế nếu

bệnh nhân không đủ điều kiện sức khỏe trải qua cuộc mổ.

X. SO SÁNH SBRT VỚI RFA

Phương pháp đốt nhiệt (ablation), bao gồm cả đốt bằng sóng cao tần (RFA), được chỉ định cho bướu HCC nhỏ (dưới 2cm) theo hướng dẫn BCLC. Tuy nhiên, RFA bị chống chỉ định khi bướu nằm gần các mạch máu lớn hoặc rốn gan và gặp khó khăn nếu bướu nằm cạnh dưới vòm hoành. Khi đó, SBRT là một lựa chọn thay thế tốt cho RFA. Cho đến nay, chưa có thử nghiệm ngẫu nhiên nào trực tiếp so sánh SBRT với RFA. Ba phân tích tổng hợp gần đây so sánh SBRT với RFA cho thấy kiểm soát tại chỗ của SBRT là tương đương hoặc vượt trội hơn RFA. Tuy nhiên, tỷ lệ sống sót sau SBRT lại thấp hơn so với RFA trong hai nghiên cứu, có thể do sự khác biệt về kích thước bướu hoặc chức năng gan ban đầu^[8]. Tương tự, nghiên cứu của Kim tại 7 trung tâm xạ trị của châu Á, so sánh SBRT (505 bệnh nhân) và RFA (1559 bệnh nhân) đều thấy SBRT kiểm soát bướu tại chỗ tốt hơn RFA. Độc tính và sống còn tương đương nhau. SBRT ưu thế hơn RFA khi bướu > 3cm hoặc dưới vòm hoành^[9].

XI. SO SÁNH SBRT VỚI NÚT MẠCH HÓA CHẤT (TACE)

Hiện tại, TACE được coi là liệu pháp hàng đầu cho các trường hợp HCC không thể phẫu thuật, bướu lớn hoặc đa ổ, không có xâm lấn mạch máu hoặc di căn ngoài gan. Sapir và cộng sự đã đánh giá 209 bệnh nhân có 1 - 2 bướu được điều trị bằng TACE hoặc SBRT, sử dụng phương pháp ghép cặp dựa trên điểm xu hướng (propensity matching score) để hạn chế thiên lệch giữa hai nhóm. SBRT giúp kiểm soát tại chỗ tốt hơn (91% so với 23% sau 2 năm). Sự khác biệt về sống

còn giữa SBRT và TACE không đáng kể. SBRT có thể là một phương pháp điều trị thay thế cho một số bệnh nhân có chỉ định TACE^[10].

SBRT còn có thể kết hợp với TACE trong vai trò điều trị củng cố các sang thương còn lại sau nút mạch. Hồi cứu 14 bài báo với 856 bệnh nhân, khi kết hợp 2 phương pháp trên đạt được tỷ lệ kiểm soát tại chỗ khoảng 80% và tỷ lệ sống sót 2 năm từ 23% - 69%. Kết hợp TACE với SBRT giúp cải thiện tỷ lệ sống còn toàn bộ, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và thời gian sống bệnh không tiến triển so với chỉ sử dụng TACE. Hiệu quả kết hợp cũng khả quan hơn khi so với SBRT đơn thuần trong các trường hợp HCC $\geq 5\text{cm}$ ^[3].

XII. KẾT HỢP SBRT VỚI ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN

Điều trị toàn thân được chỉ định cho những trường hợp bệnh tiến triển với các phác đồ như sorafenib, atezolizumab phối hợp bevacizumab. Thử nghiệm lâm sàng pha 3 NRG/RTOG 1112 so sánh SBRT sau đó điều trị sorafenib với điều trị sorafenib đơn thuần ở HCC tiến triển. Kết hợp với SBRT đã cải thiện sống còn bệnh không tiến triển, sống còn toàn bộ mà không làm tăng đáng kể các tác dụng phụ^[11]. Hiện nay, vai trò phối hợp SBRT với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch cũng đang được nghiên cứu, bước đầu với các thuốc nivolumab và ipilimumab.

XIII. SỰ KHÁC BIỆT TRONG CÁC HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH

Sự khác biệt giữa các hướng dẫn lâm sàng (guidelines) về áp dụng xạ trị trong điều trị HCC bắt nguồn từ nhiều yếu tố, bao gồm tỉ lệ mắc bệnh, nguyên nhân gây bệnh, kinh

nghiệm lâm sàng địa phương, và khả năng kinh tế của từng khu vực.

Ở Đông Á, nơi HCC phổ biến hơn và chủ yếu do viêm gan B mãn tính, các hướng dẫn thường khuyến nghị mạnh mẽ xạ trị, đặc biệt là trong các trường hợp bệnh tiến triển nặng. Trái lại, ở phương Tây, viêm gan C và xơ gan do rượu là nguyên nhân chính, nên các phương pháp như phẫu thuật và RFA thường được ưu tiên^[14].

Kinh nghiệm lâm sàng và nghiên cứu địa phương cũng định hình các hướng dẫn. Các nước Đông Á như Hàn Quốc và Trung Quốc có số lượng lớn bệnh nhân HCC, tạo điều kiện cho các nghiên cứu phát triển và áp dụng xạ trị. Các hướng dẫn từ Hàn Quốc và Trung Quốc thường mô tả chi tiết về chỉ định và kỹ thuật xạ trị. Trong khi đó, các hướng dẫn từ châu Âu và Bắc Mỹ, như của Hiệp hội Nghiên cứu gan Châu Âu (EASL) hay Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN), lại tập trung nhiều hơn vào các phương pháp điều trị có bằng chứng mạnh từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, do đó đôi khi tỏ ra thận trọng hơn trong việc kiến nghị xạ trị^[14].

XIV. KHẢ NĂNG TRIỂN KHAI TẠI VIỆT NAM

Tại Việt Nam, ung thư tế bào gan là loại ung thư phổ biến hàng đầu tại Việt Nam, với số lượng bệnh nhân không thể phẫu được chiếm tỉ lệ lớn. Ngoài ra, số lượng di căn gan cũng không ít. Do đó, việc triển khai SBRT gan là vấn đề hết sức cần thiết. Trong vòng một thập kỷ qua, các trung tâm xạ trị tại nước ta từng bước được đầu tư trang thiết bị hiện đại, có thể thực hiện được các kỹ thuật xạ trị phức tạp. Xạ phẫu sang thương di căn não, nốt phổi ác tính, di căn xương cũng đã bắt đầu được thực hiện tại các đơn vị xạ trị lớn. Các phương tiện CT mô phỏng 4D, CT

mô phỏng có tiêm thuốc cản quang, xạ trị có quản lý nhịp thở được đưa vào áp dụng. Đây là nền tảng cơ sở vật chất cơ bản để tiến tới triển khai SBRT gan.

Việc triển khai yêu cầu đội ngũ chuyên môn bao gồm bác sĩ xạ trị, kỹ sư y vật lý, kỹ thuật viên xạ trị được đào tạo chuyên sâu. Để giải quyết vấn đề này, các cơ sở y tế cần hợp tác với các trung tâm xạ trị trên thế giới trong đào tạo nhân lực, đặc biệt là các quốc gia châu Á có nhiều kinh nghiệm thực hiện kỹ thuật này như Hàn Quốc, Nhật Bản, Trung Quốc.

Ở nước ta, các phương tiện điều trị tại chỗ gồm phẫu thuật, TACE, RFA đã được thực hiện phổ biến. Ghép gan nói chung đã được triển khai từ năm 2004, đến nay thực hiện được ở 9 bệnh viện. Tuy nhiên, hiếm có bệnh viện nào quy tụ đầy đủ tất cả các mô thức điều trị. Việc liên kết điều trị, hội chẩn liên chuyên khoa, liên viện cũng là vấn đề quan trọng để bệnh nhân ung thư gan hưởng được lợi ích cao nhất từ điều trị đa mô thức.

XV. KẾT LUẬN

Xạ trị định vị thân (SBRT) là một chọn lựa điều trị không xâm lấn, hiệu quả trên HCC, với tỷ lệ kiểm soát tại chỗ xấp xỉ 90%. Những tiến bộ trong kỹ thuật xạ trị ngoài đã cho phép đổ vào thể tích đích liều xạ rất cao một cách chính xác, đồng thời tránh độc tính trên mô gan lành. SBRT ưu thế hơn RFA và TACE khi bướu lớn, bướu nằm sát vòm hoành, ở rốn gan hoặc xâm nhập tĩnh mạch cửa. SBRT có vai trò làm cầu nối trong lúc BN chờ được ghép gan. Ngoài ra SBRT còn có vai trò mới là kích thích hệ miễn dịch nếu được phối hợp với các thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch đang có hiện nay. Triển khai kỹ thuật này hết sức cần thiết ở Việt Nam dựa trên cơ sở vật chất đã được trang bị đầy đủ và kinh nghiệm bước đầu thực hiện xạ phẫu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lewis S, Dawson L, Barry A, et al.** Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: From infancy to ongoing maturity. *JHEP Rep.* 2022, 4, 100498.
2. **Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al.** External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO clinical practice guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 2022, 12, 28–51.
3. **Hu Y, Zhao C, Ji R, et al.** The role of stereotactic body radiotherapy in hepatocellular carcinoma: guidelines and evidences. *J Natl Cancer Cent.* 2022 Jun 12;2(3):171-182.
4. **Choi SH, Seong J.** Stereotactic Body Radiotherapy: Does It Have a Role in Management of Hepatocellular Carcinoma? *Yonsei Med J.* 2018 Oct;59(8):912-922.
5. **Deepti Sharma, Divya Khosla, Babu L. Meena, et al.** Exploring the Evolving Landscape of Stereotactic Body Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2024,15(1): online access.
6. **Shanker MD, Moodaley P, Soon W, et al.** Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of local control, survival and toxicity outcomes. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2021, 65, 956–968.
7. **Que JY, Lin LC, Lin KL, et al.** The efficacy of stereotactic body radiation therapy on huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other local modalities. *Radiat Oncol.* 2014;9:120.
8. **Matsuo Y.** Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: A Brief Overview. *Curr Oncol.* 2023 Feb 18;30(2): 2493-2500. doi: 10.3390/curronco130020190
9. **Kim N, Cheng J, Jung I, et al.** Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):121-129.
10. **Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, et al.** Stereotactic body radiation therapy as an alternative to transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018, 100, 122–130.
11. **Dawson LA, Winter K, Knox J, et al.** NRG/RTOG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC) (NCT01730937). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2022, 114, 1057.
12. **Garg R, Foley K, Movahedi B, et al.** Outcomes after stereotactic body radiation therapy as a bridging modality to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2021; 6: 100559.
13. **Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al, et al.** Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017;67(1):92–9.
14. **Park S, Yoon WS, Rim CH.** Indications of external radiotherapy for hepatocellular carcinoma from updated clinical guidelines: Diverse global viewpoints. *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 28;26(4):393-403.
15. **Herfarth K,** Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001 Jan 1;19(1):164-70.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TRỰC TRÀNG THẤP NỔI ĐẠI TRÀNG - HẬU MÔN: 22 TRƯỜNG HỢP ĐẦU TIÊN

Hoàng Thành Trung¹, Diệp Bảo Tuấn², Phạm Lê Xuân Huy¹,
Nguyễn Lê Đăng Khoa¹, Phan Đức Vĩnh Khánh¹

TÓM TẮT.

Cơ sở: Phẫu thuật nội soi cắt trực tràng thấp nổi đại tràng - hậu môn rất hữu ích trong xử trí bệnh nhân ung thư trực tràng thấp. Với các tiến bộ về kỹ thuật, nhu cầu thực hiện cắt bỏ trực tràng - hậu môn qua ngã bụng và tăng sinh môn cho các bệnh nhân ung thư trực tràng cực thấp ngày càng giảm. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá tính khả thi, kết quả phẫu thuật và kết quả mô bệnh học của phẫu thuật nội soi cắt trực tràng cực thấp qua ngã bụng và tăng sinh môn đối với ung thư biểu mô trực tràng thấp tại khoa của chúng tôi.

Phương pháp: Hồi cứu dữ liệu của 22 bệnh nhân được mổ nội soi cắt trực tràng thấp và nổi đại tràng - hậu môn cho ung thư trực tràng thấp từ 02/2019 - 8/2024. Các dữ liệu dân số học, kết quả phẫu thuật, kết quả mô bệnh học được thu thập.

Kết quả: Khoảng cách trung bình của bướu tới rìa hậu môn là $4,86 \pm 1,2$ cm (3 - 7 cm). Thời gian phẫu thuật trung bình là $282,5 \pm 64,6$ (195 - 480) phút. Diện cắt xa trung bình là $1,05 \pm 0,2$ (1 - 2) cm. Biến chứng ghi nhận ở 6 trường hợp,

bao gồm xì miệng nối ở 1 bệnh nhân. Đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học ở 7 bệnh nhân (31,8%).

Kết luận: Phẫu thuật nội soi cắt trực tràng thấp nổi đại tràng - hậu môn có thể được khuyến cáo là khả thi về kỹ thuật, ít xâm lấn, giúp bảo tồn cơ thắt với các kết quả chu phẫu có thể chấp nhận được áp dụng cho các bệnh nhân ung thư trực tràng thấp.

SUMMARY

LAPAROSCOPIC PROCTECTOMY WITH COLO-ANAL ANASTOMOSIS FOR LOW RECTAL CANCER: 22 FIRST CASES

Background: Laparoscopic proctectomy with colo-anal anastomosis is helpful in the management of patients with low rectal cancer. With the advent of this technique, the need for performance of abdominoperineal resection seems to have decreased in patients with very low rectal tumors. The aim of the present study was to evaluate the feasibility, surgical and pathologic outcome of this operation for low adenocarcinoma at our department.

Methods: We retrospectively reviewed the data of 22 consecutive patients who underwent laparoscopic proctectomy with colo-anal anastomosis for low rectal adenocarcinoma between February 2019 and August 2024. Demographic status, surgical outcome and pathologic outcome data were collected.

Results: The mean distance of the tumor from the anal verge was $4,86 \pm 1,2$ (3 - 7) cm. The mean operative time was $282,5 \pm 64,6$ (195 - 480) minute. The mean distal resection margin was $1,05 \pm 0,2$ (1 - 2) cm. Morbidity occurred in

¹Khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Phó Giám đốc Điều hành – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thành Trung
Email: trung.hoangthanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

6 patients (27,2%), including anastomotic leakage in 1 patients (4,5%). Seven (35%) of the 20 patients who received neoadjuvant therapy showed a complete pathological response (pathologic CR).

Conclusions: Laparoscopic proctectomy with colo-anal anastomosis can be recommended as a technically feasible, minimally invasive, and a sphincter-saving procedure with acceptable perioperative outcomes in patients with very low rectal cancer.

I. MỞ ĐẦU

Khuynh hướng bảo tồn cơ thắt trong phẫu thuật ung thư trực tràng ngày càng tăng do những hiểu biết sâu hơn về giải phẫu vùng chậu và sự tiến bộ trong các kỹ thuật phẫu thuật, nhưng việc điều trị ung thư trực tràng rất thấp vẫn là một thách thức đáng kể đối với các phẫu thuật viên đại trực tràng. Phần lớn bệnh nhân ung thư trực tràng luôn mong muốn bảo tồn cơ thắt để tránh phẫu thuật Miles với hậu môn nhân tạo vĩnh viễn.

Phẫu thuật cắt bỏ trực tràng nối đại tràng - ống hậu môn có thể kèm cắt liên cơ thắt để điều trị các khối u trực tràng rất thấp là một thủ thuật phẫu thuật mở rộng cắt bỏ trực tràng có thể đi vào khoảng liên cơ thắt. Phẫu thuật này được thực hiện bằng phương pháp tiếp cận đồng thời qua ngã bụng - tầng sinh môn với cắt bỏ trực tràng và có thể kèm cắt bỏ toàn bộ hoặc một phần cơ thắt trong hậu môn^[9].

Chính liệu pháp hóa xạ trị tiền phẫu đã làm tăng khả năng bảo tồn cơ thắt ở các bệnh nhân, mà trước đây khi chưa có liệu pháp này, phải mang hậu môn nhân tạo vĩnh viễn^[5]. Sự kết hợp giữa phẫu thuật cắt trực tràng thấp có thể đi kèm cắt liên cơ thắt (ISR) cùng với liệu pháp hóa xạ trị tân bổ trợ đã cho phép bảo tồn cơ thắt cho những bệnh nhân bị ung thư trực tràng rất thấp^{[7],[8]}.

Với những tiến bộ về mặt kỹ thuật, phẫu thuật nội soi đã cho thấy có những ưu điểm trong điều trị ung thư trực tràng^[2]. Với sự ra đời của kỹ thuật tiếp cận từ cả hai ngã, nhu cầu thực hiện cắt bỏ trực tràng qua ngã bụng-tầng sinh môn dường như đã giảm ở những bệnh nhân có khối u trực tràng rất thấp^{[6],[13]}.

Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá tính khả thi, kết quả phẫu thuật và kết quả mô bệnh học của phẫu thuật nội soi cắt trực tràng cực thấp qua ngã bụng và tầng sinh môn đối với ung thư biểu mô trực tràng thấp tại khoa Điều trị tổng hợp Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phân tích hồi cứu 22 bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật nội soi cắt trực tràng thấp (có hoặc không kèm cắt liên cơ thắt), nối đại tràng - ống hậu môn tại khoa Điều trị tổng hợp Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 2019 tới 2024.

Khoảng cách từ cực dưới bướu đến rìa hậu môn được đánh giá bằng thăm trực tràng và nội soi. Tiêu chuẩn chọn lựa là các trường hợp bướu trực tràng giữa hoặc thấp đánh giá không thể thực hiện được phẫu thuật cắt nối trực tràng theo kiểu cắt trước thấp theo ngã bụng. Các bệnh nhân có bướu xâm nhập cơ thắt ngoài, chức năng cơ thắt kém, có di căn xa sẽ bị loại.

Tất cả các bệnh nhân được đánh giá tình trạng xoang bụng trước điều trị bằng CT hoặc siêu âm. MRI vùng chậu được thực hiện ở tất cả các trường hợp để đánh giá tình trạng tại chỗ. Chức năng cơ vòng được đánh giá bằng hỏi bệnh sử và khám lâm sàng.

Đa số bệnh nhân được điều trị trước mổ bằng xạ trị kèm uống capecitabine tăng nhạy xạ hoặc điều trị hóa xạ trị toàn phần (TNT). Liều xạ 50Gy chia làm 25 phân liều, phác đồ

hóa trị sử dụng là Cape-Ox. Phẫu thuật được thực hiện 6 - 8 tuần sau xạ trị hoặc 4 - 6 tuần sau điều trị TNT.

Các biến số dân số học và phẫu thuật được đánh giá bao gồm thời gian mổ, lượng máu mất, tỷ lệ chuyển mổ mở, tai biến và biến chứng phẫu thuật, tình trạng diện cắt đầu xa, thời gian nằm viện. Tất cả các bệnh nhân đều được mở hồi tràng bảo vệ và được đóng 3 - 6 tuần sau lần mổ đầu tiên.

Kỹ thuật mổ:

Vào bụng bằng 4 hoặc 5 port gồm port 11mm được đặt đầu tiên ngay trên rốn cho kính soi. Một port 12mm được đặt ở ¼ dưới phải. Một port 5mm được đặt cách port 12mm khoảng 10cm về phía đầu bệnh nhân. Một port 5mm được đặt ở ¼ dưới trái cho người phụ. Trong các trường hợp khó thì một port 5mm sẽ được đặt tại đường giữa trên xương mu để hỗ trợ. Áp lực CO₂ được duy trì ở mức 12mmHg. Sau khi quan sát gan và xoang bụng. Việc nạo hạch quanh gốc động mạch mạc treo tràng dưới (IMA) được thực hiện và động mạch này sẽ được cắt thấp bên dưới chỗ chia của nhánh động mạch đại tràng trái (LCA). Tĩnh mạch mạc treo tràng dưới được cắt ngang mức cắt động mạch. Phẫu tích xuống vùng tiểu khung theo nguyên tắc cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) cho đến khi phẫu tích xuống tới hoành chậu. Thì tầng sinh môn sau đó được thực hiện, hậu môn được banh rộng, thành trực tràng được rạch vòng tròn hết chu vi, cách cực dưới

bướu khoảng 1 - 2cm. Nếu chỗ cắt thành ruột đã nằm trong ống hậu môn thì kỹ thuật cắt liên cơ thắt được thực hiện. Sau khi đoạn trực tràng được giải phóng hoàn toàn và lôi ra ngoài qua ngã hậu môn, đoạn trực tràng được cắt ngang bằng 1 dụng cụ khâu cắt ruột thẳng hoặc bằng dao. Đầu trên của ruột được nối với phần còn lại của ống hậu môn theo kiểu bên - tận bằng chỉ tan chậm 4.0 hoặc theo kiểu tận - tận bằng 1 dụng cụ khâu cắt ruột vòng. Đoạn cuối hồi tràng được kéo ra ngoài qua lỗ port 12mm đã mở rộng để mở hồi tràng bảo vệ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 02/2019 tới tháng 8/2024, 22 bệnh nhân ung thư trực tràng giữa và dưới (tuổi trung bình 53, dao động từ 29 - 73) đã được phẫu thuật nội soi cắt trực tràng thấp nối đại tràng - ống hậu môn. Trong đánh giá trước mổ, 13 bệnh nhân được chụp CT bụng chậu có cản quang, 17 bệnh nhân được siêu âm bụng, 4 bệnh nhân được siêu âm qua hậu môn, tất cả các bệnh nhân được chụp MRI có cản từ.

Khoảng cách trung bình từ rìa hậu môn đến cực dưới bướu là $4,86 \pm 1,2\text{cm}$ (3 - 7cm). 7/20 bệnh nhân có đám ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau mổ (pCR). Về mô học có 2 trường hợp thuộc loại bướu tiết nhầy. Đặc điểm lâm sàng bệnh học được liệt kê trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng bệnh học của 22 bệnh nhân

Các biến số lâm sàng bệnh học	
Tuổi, năm	$53 \pm 10,98$ (29 - 73)
Giới, nam/nữ	14/8
BMI, kg/m ²	$24 \pm 3,16$ (18,93 - 29,69)
Tăng huyết áp/ tiểu đường	4/2
Vị trí bướu: Trực tràng giữa/ dưới	6/16

Khoảng cách bướu – rìa hậu môn (cm)	4,86 ± 1,2 (3 - 7)
GPB trước mổ: Biểu mô tuyến/ nhầy	21/1
cT2/cT3/cT4a	2/12/6
cN0/cN1/cN2	11/7/2
Điều trị trước mổ: Không/ xạ/ HMNT + xạ/ TNT	2/15/1/4
GPB sau mổ: Biểu mô tuyến/ nhầy/ không còn bướu	13/2/7
pT2/pT3/pT4a/pT4b/ không xác định	1/8/4/3/6
pN0/pN1	13/9
Kích thước bướu (cm)	2,5 ± 0,93 (1 - 4)
Đáp ứng: Không (kém)/ một phần/ hoàn toàn	2/10/7

Tất cả các trường hợp đều được phẫu thuật nội soi thành công, có 1 trường hợp diện cắt dưới dương tính. Số lượng hạch thu được trung bình là 9 hạch (3 - 24). Diện cắt xung quanh chỉ khảo sát được 6 bệnh nhân và tất cả đều đạt âm tính. Các dữ liệu phẫu thuật được nêu trong bảng 2.

Bảng 2. Các dữ liệu phẫu thuật của 22 bệnh nhân

Dữ liệu phẫu thuật	
Mổ nội soi	22
Thời gian mổ (phút)	282,5 ± 64,6 (195 - 480)
Máu mất (ml)	154,5 ± 80 (100 - 300)
Số lượng hạch thu được	9 ± 4,7 (3 - 24)
Diện cắt dưới (cm)	1,05 ± 0,2 (1 - 2)
Thời gian có trung tiện (ngày)	3 ± 0,76 (2 - 5)
Thời gian hậu phẫu (ngày)	8,8 ± 5,4 (6 - 32)

Không có tử vong chu phẫu. Biến chứng ghi nhận ở 6 trường hợp (27,3%), được trình bày trong bảng 3. Xì miệng nối ghi nhận ở 1 bệnh nhân, bệnh nhân này được mổ lại nhiều lần nhưng không thành công, cuối cùng phải mở hậu môn nhân tạo đại tràng ngang vĩnh

viễn. 1 trường hợp tắc ruột phải mổ lại, hai trường hợp hẹp lỗ mở hồi tràng cũng phải mổ lại. Một trường hợp hẹp lỗ mở hồi tràng nhẹ được điều trị bảo tồn bằng đặt thông qua chỗ hẹp và sau đó đóng lỗ mở hồi tràng sớm.

Bảng 3. Biến chứng sau mổ

Biến chứng	
Chảy máu miệng nối	1
Xì miệng nối	1
Biến chứng của mở hồi tràng	3
Tắc ruột sau mổ	1
Biến chứng cần mổ lại	4
Biến chứng điều trị bảo tồn	3

Về mặt chức năng, chúng tôi chưa khảo sát được một cách tỉ mỉ và có hệ thống nhưng ngoại trừ một trường hợp bị biến

chứng phải mang hậu môn nhân tạo vĩnh viễn, tất cả các trường hợp còn lại bệnh nhân đều dung nạp được miệng nối thấp.

IV. BÀN LUẬN

Trong những năm gần đây, kết quả ung thư học trong điều trị ung thư trực tràng đã có sự cải thiện đáng kể sau khi tuân thủ các nguyên tắc phẫu thuật TME và hóa xạ trị tân hỗ trợ^{[1],[3],[10]}. Phẫu thuật nội soi cắt trực tràng và nối qua ngã hậu môn là phương pháp khó và mất nhiều thời gian cần một đường cong huấn luyện, điều này đặc biệt rõ trong các trường hợp khung chậu hẹp, khối u lớn hoặc bệnh nhân nam, béo phì, nhưng kết quả của phẫu thuật này bao gồm kết quả chức năng và ung thư đã được báo cáo là chấp nhận được. Do đó phẫu thuật này đã được khuyến cáo như một biện pháp an toàn và có thể thực hiện được^{[13],[11]}. Nhờ nội soi, các cấu trúc vùng chậu có thể được phóng đại và quan sát rõ hơn giúp phẫu thuật thuận lợi hơn.

Về mặt chỉ định, trên nguyên tắc khi khối bướu trực tràng chưa xâm lấn vào cơ thắt ngoài thì có thể bảo tồn hậu môn. Trong báo cáo này, khoảng cách trung bình của bướu tới rìa hậu môn là 4,8cm. Kỹ thuật cắt nối qua ngã hậu môn có một lợi điểm rất rõ là giúp phẫu thuật viên quan sát được rõ ràng cực dưới bướu và chủ động chọn được diện cắt dưới an toàn mà không sợ dính bướu. Làm sao để biết có cần cắt liên cơ thắt hay chỉ cắt trực tràng bên trên ống hậu môn? Trong thực hành lâm sàng thì việc thăm trực tràng trước mổ cực kỳ quan trọng vì sẽ giúp phẫu thuật viên đánh giá khoảng cách từ cực dưới bướu đến vòng hậu môn – trực tràng (tương ứng với bờ trên cơ thắt). Khoảng cách này đóng vai trò quan trọng vì nó sẽ quyết định việc có cần cắt liên cơ thắt hay không. Ngoài ra, qua thăm khám với sự hợp tác của bệnh nhân, phẫu thuật viên cũng đánh giá được phần nào chức năng cơ thắt. Trong mẫu của chúng tôi có ghi nhận 2 bệnh nhân có

bướu cách bờ hậu môn 7cm, đây là 2 bệnh nhân được dự kiến làm phẫu thuật cắt trước thấp nhưng không thành công khi cắt nối bằng ngã bụng nên đã được chuyển sang thì tầng sinh môn để cắt nối đại tràng - ống hậu môn. Như vậy khi bướu nằm thấp, việc cắt nối bằng dụng cụ theo ngã bụng không chắc chắn an toàn do cơ địa bệnh nhân, do không chắc chắn diện cắt dưới có sạch hay không thì việc chuyển sang cắt nối qua ngã hậu môn là một giải pháp.

Một khía cạnh kỹ thuật cần nhắc tới trong báo cáo này là trong tất cả các trường hợp, động mạch mạc treo tràng dưới được cắt thấp (bên dưới chỗ chia của động mạch đại tràng trái) và không có trường hợp nào cần phải hạ góc lách nhưng miệng nối vẫn thực hiện được và không căng. Đây là một điểm có khác biệt với các báo cáo khác^{[4],[13]}. Theo quan điểm của chúng tôi thì việc bảo tồn LCA sẽ phần nào làm giảm thiếu máu đầu đoạn đại tràng đưa xuống nối tránh biến chứng xì trong giai đoạn hậu phẫu hoặc hẹp miệng nối về sau.

Trong báo cáo này, ghi nhận có 7 bệnh nhân (35%) đạt đáp ứng hoàn toàn (pCR) sau điều trị tân hỗ trợ. Kết quả này có cao hơn một số báo cáo khác^{[4],[12]}. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân này, một vấn đề đặt ra là có cách nào để tiên đoán bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn hay không và đối với các bệnh nhân này liệu việc phẫu thuật cắt trực tràng có thực sự thỏa đáng hay không? Liệu chúng ta có thể có một chỉ định điều trị nhẹ tay hơn như cắt rộng bướu tại chỗ hoặc thực hiện “watch and wait” hay không?

Trong báo cáo này, các dữ liệu phẫu thuật bao gồm tỷ lệ chuyển mổ mở, thời gian mổ, lượng máu mất là chấp nhận được nếu xem xét trong mẫu có 14 bệnh nhân nam, 20 trường hợp bệnh tiến triển cần điều trị tân hỗ

trợ. Kinh nghiệm của chúng tôi là cần cố gắng thực hiện thì bụng thật tốt, khi thì bụng đã giải phóng được trực tràng tốt thì khi thực hiện thì dưới sẽ thuận lợi và dễ dàng.

V. KẾT LUẬN

Với các phẫu thuật viên đại trực tràng có kinh nghiệm, nếu các bệnh nhân được lựa chọn kỹ càng, phẫu thuật nội soi cắt trực tràng thấp và nối đại tràng – hậu môn là một phẫu thuật khả thi về mặt kỹ thuật, ít xâm lấn và bảo tồn được cơ thắt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, al et** (1998), "Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997". *Arch Surg* 133, pp. 894–899.
2. **Kang SB, Park JW, Jeong SY, al et** (2010), "Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial". *Lancet Oncol*, 11, pp. 637–645.
3. **Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, al et** (2001), "Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer". *N Engl J Med*, 345, pp. 638–646.
4. **Lim SW, Huh JW, Kim YJ, Kim HR** (2011), "Laparoscopic Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer". *World J Surg* 35, pp. 2811–2817.
5. **Moore HG, Riedel E, Minsky BD, al et** (2003), "Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy". *Ann Surg Oncol*, 10, pp. 80–85.
6. **Orsenigo E, Di Palo S, Vignali A, al et** (2007), "Laparoscopic intersphincteric resection for low rectal cancer". *Surg Oncol*, 16, pp. S117–S120.
7. **Rullier E, Zerbib F, Laurent C, al et** (1999), "Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer". *Dis Colon Rectum*, 42, pp. 1168–1175.
8. **Saito N, Ono M, Sugito M, al et** (2004), "Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer: an active approach to avoid a permanent colostomy". *Dis Colon Rectum*, 47, pp. 459–466.
9. **Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, al et** (1994), "Intersphincteric resection for low rectal tumours". *Br J Surg*, 81, pp. 1376–1378.
10. **Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, al et** (2009), "Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCICCTG C016): a multicentre, randomised trial". *Lancet*, 373 (9666), pp. 811–820.
11. **Watanabe M, Teramoto T, Hasegawa H, al et** (2000), "Laparoscopic ultralow anterior resection combined with per anum intersphinctericrectal dissection for lower rectal cancer". *Dis Colon Rectum*, 43, pp. S94–S97.
12. **Zwart Wouter H., Sofieke J.D. Temmink, Geke A.P. Hospers, al et** (2024), "Oncological outcomes after a pathological complete response following total neoadjuvant therapy or chemoradiotherapy for high-risk locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial". *European Journal of Cancer* 204 (114044).
13. **Rullier E, Sa Cunha A, Couderc P, al et** (2003), "Laparoscopic intersphincteric resection with colooplasty and coloanal anastomosis for mid and low rectal cancer". *Br J Surg*, 90, pp. 445–451.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG PHẢI TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Đào Quang Minh¹, Nguyễn Văn Phước¹, Phạm Văn Biên¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải điều trị ung thư biểu mô tuyến tại Bệnh viện Thanh Nhàn giai đoạn 2021 - 2024.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu 41 bệnh nhân ung thư biểu mô đại tràng được phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 01/2021 đến tháng 3/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $51,7 \pm 8,3$ (28 - 87 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1. Thời gian khởi phát bệnh đến khi vào viện dưới 6 tháng 52,1%, Đau bụng chiếm tỷ lệ cao nhất 97,6%. Kết quả nội soi đại trực tràng ống mềm cho thấy khối u ở đại tràng lên và manh tràng chiếm tỷ lệ 51,2%. Khối u ở đại tràng góc gan chiếm tỷ lệ 41,5%. Tất cả các trường hợp đều được cắt sát gốc bộ mạch hồi đại tràng, 17,1% trường hợp được cắt nhánh phải của động mạch đại tràng giữa. Vết hạch D2 chiếm tỷ lệ cao 87,8%. Số hạch thu được trung bình là $18,1 \pm 5,0$ hạch. Thời gian mổ trung bình $142,1 \pm 23,8$ phút (thấp nhất 87 phút, cao nhất 186 phút). Cắt nửa đại tràng phải mở rộng chiếm tỷ lệ 12,2%, đau sau mổ trung bình $3,1 \pm 1,2$ ngày. Thời gian có lại trung tiện trung bình $3,1 \pm 1,9$ ngày. Nhiễm trùng vết mổ chiếm tỷ lệ 9,8%. Bục xì miệng nối

gây viêm phúc mạc chiếm tỷ lệ 2,4%. Chảy máu miệng nối 2,4%. Thời gian nằm viện trung bình $8,5 \pm 2,5$ ngày. Kết quả xa sau mổ có 92,7% bệnh nhân còn thông tin liên lạc và theo dõi đánh giá được tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 8,1% trường hợp tử vong, 13,5% tái phát di căn nhưng không có tái phát tại chỗ. Thời gian sống thêm sau mổ của nhóm nghiên cứu trung bình là $33,15 \pm 1,25$ tháng. Tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 96,5%, sau 3 năm là 78,6%.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải điều trị ung thư biểu mô tại Bệnh viện Thanh Nhàn cho kết quả tốt, tỷ lệ tai biến, biến chứng thấp, đảm bảo về mặt ung thư học... góp phần nâng cao chất lượng điều trị bệnh nhân ung thư tại Hà Nội.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải.

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF ENDOSCOPIC SURGERY FOR TREATMENT OF RIGHT COLON CANCER AT THANH NHAN HOSPITAL

Problem statement: The study aims to evaluate the results of laparoscopic right colectomy for adenocarcinoma at Thanh Nhan Hospital in the period of 2021 - 2024.

Subjects and methods: Retrospective study of 41 patients with colon carcinoma who underwent laparoscopic right colectomy at Thanh Nhan Hospital from January 2021 to March 2024.

¹Khoa Ngoại Tổng Hợp, Bệnh viện Thanh Nhàn
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Biên
Email: phamvanbien1913@gmail.com
Ngày nhận bài: 05/9/2024
Ngày phản biện: 11/9/2024
Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Results: The average age in the study was 51.7 ± 8.3 (28 - 87 years old). The male/ female ratio was 1.3/1. The time from disease onset to hospital admission was less than 6 months 52.1%, Abdominal pain accounted for the highest rate 97.6%. The results of flexible colonoscopy showed that tumors in the ascending colon and cecum accounted for 51.2%. Tumors in the hepatic flexure colon accounted for 41.5%. All cases were resected close to the origin of the ileocolic artery, 17.1% of cases had the right branch of the middle colic artery resected. D2 lymphadenectomy accounted for a high rate of 87.8%. The average number of lymph nodes retrieved was 18.1 ± 5.0 . The average surgical time was 142.1 ± 23.8 minutes (lowest 87 minutes, highest 186 minutes). Extended right hemicolectomy accounted for 12.2%, postoperative pain averaged 3.1 ± 1.2 days. The average time to regain flatus was 3.1 ± 1.9 days. Surgical site infection accounted for 9.8%. Anastomotic rupture causing peritonitis accounted for 2.4%. Anastomotic bleeding 2.4%. The average hospital stay was 8.5 ± 2.5 days. The long-term results after surgery showed that 92.7% of patients had contact information and could be followed up at the end of the study. At the end of the study, 8.1% of cases died, 13.5% had metastatic recurrence but no local recurrence. The average survival time after surgery of the study group was 33.15 ± 1.25 months. The survival rate after 1 year was 96.5%, after 3 years was 78.6%.

Conclusion: Laparoscopic right colon resection surgery to treat carcinoma at Thanh Nhan Hospital gives good results, low rate of complications, oncological assurance... contributing to improving the quality of cancer patient treatment in Hanoi.

Keywords: Colorectal cancer, laparoscopic right colectomy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là bệnh lý ác tính thường gặp. Theo Globocan 2020 tại Việt Nam hàng năm có 16.835 ca mắc mới và 8.454 ca tử vong do ung thư đại trực tràng, chiếm 7,0% tất cả nguyên nhân chết do ung thư. Trong ung thư đại tràng thì ung thư đại tràng phải chiếm khoảng 25%^[1]. Điều trị ung thư đại tràng phải là điều trị đa mô thức, trong đó phương pháp điều trị chủ yếu vẫn là phẫu thuật. Trong suốt thời gian dài mở mổ vẫn là phương pháp kinh điển trong điều trị ung thư đại tràng phải. Năm 1991, Jacobs thực hiện phẫu thuật nội soi thành công đầu tiên cho một bệnh nhân ung thư manh tràng, từ đó phẫu thuật nội soi ngày càng được ứng dụng rộng rãi trong điều trị ung thư đại tràng^[2,3].

Ngày nay với sự phát triển của phẫu thuật nội soi cùng với trình độ chuyên môn và với sự hiểu biết của phẫu thuật viên về bệnh lý ung thư đại tràng phải bên cạnh đó có sự phát triển của các trang thiết bị dụng cụ như: dao siêu âm, Ligasure, máy cắt nối nội soi... đã làm cho sự phát triển của phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng phải ngày càng đạt được những kết quả tốt và đã chứng minh được nhiều ưu điểm hơn so với phẫu thuật mở mổ kinh điển như: Ít gây thương tổn thành bụng, ít đau sau mổ, giảm tỷ lệ nhiễm trùng, giảm thoát vị thành bụng, rút ngắn thời gian nằm viện, phục hồi sức khỏe nhanh hơn, và có tính thẩm mỹ cao.

Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng đã được áp dụng tại nhiều trung tâm phẫu thuật lớn từ những năm 2002 - 2003 và đã thu được nhiều kết quả. Bệnh viện Thanh Nhàn là bệnh viện đa khoa hạng I của Thành phố Hà Nội. Bệnh viện đã triển khai kỹ thuật này từ năm 2010, đến nay kỹ thuật này đã được thực hiện thường quy

nhưng chưa có nghiên cứu tổng kết nào. Nhằm nâng cao hiệu quả của điều trị ung thư đại tràng phải, nâng cao chất lượng chuyên môn của bệnh viện và để rút ra kinh nghiệm trong quá trình điều trị. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Gồm tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô đại tràng phải được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải, nạo vét hạch tại Bệnh viện Thanh Nhân.

- Có đầy đủ kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

- Hồ sơ nghiên cứu có đầy đủ thông tin phục vụ cho nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ung thư không phải biểu mô.
- Ung thư di căn từ nơi khác đến.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu: Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong khoảng thời gian nghiên cứu.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm bệnh nhân trước phẫu thuật: Tuổi, giới, BMI, lý do vào viện và các triệu chứng lâm sàng (đau bụng, rối loạn tiêu hóa, phân máu, sụt cân, khối u ổ bụng...). Các chỉ số cận lâm sàng: Xét nghiệm máu, kết quả nội soi đại trực tràng bằng ống mềm, kết quả chụp CT Scanner...

- Kết quả điều trị: Thời gian phẫu thuật, lượng máu mất trong mổ, số hạch nạo vét được, tai biến trong mổ, biến chứng sớm sau mổ, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ, thời gian nằm viện sau mổ...

2.3. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01/2021 đến tháng 4/2024 chúng tôi thực hiện phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải điều trị ung thư biểu mô đại tràng phải cho 41 bệnh nhân và thu được các kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $51,7 \pm 8,3$ (28 - 87 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1; BMI trung bình 21,6 (15,4 - 27); ASA: 85,36% ở mức I và II, chỉ 4,80% ở mức III.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Thời gian khởi phát bệnh đến khi vào viện dưới 6 tháng 52,1%, Đau bụng chiếm tỷ lệ cao nhất 97,6%. Bán tắc ruột chiếm tỷ lệ 36,6%. Nồng độ CEA tăng trước mổ chiếm tỷ lệ 41,5%, Nồng độ CA19-9 tăng trước mổ chiếm tỷ lệ 17,1%. Kết quả nội soi đại trực tràng ống mềm cho thấy khối u ở đại tràng lên và manh tràng chiếm tỷ lệ 51,2%. Khối u ở đại tràng góc gan chiếm tỷ lệ 41,5%. Khối u đại tràng ngang bên phải chiếm tỷ lệ thấp nhất 7,3%.

3.3. Kết quả trong mổ

Tất cả các trường hợp đều được cắt sát gốc bó mạch hồi đại tràng, 17,1% trường hợp được cắt nhánh phải của động mạch đại tràng giữa. Tất cả các bệnh nhân đều được thực hiện miệng nối ngoài cơ thể với đường mở trắng giữa trên rốn dài 4 - 6cm. 100% miệng nối hồi đại tràng ngang được thực hiện bằng kiểu khâu nối bên - bên. 73,2% khâu nối bằng tay, 26,8% nối bằng máy khâu cắt thẳng. Vết hạch D2 chiếm tỷ lệ cao 87,8%. Số hạch thu được trung bình là $18,1 \pm 5,0$ hạch. Thời gian mổ trung bình $142,1 \pm 23,8$ phút (thấp nhất 87 phút, cao nhất 186 phút). Kích thước u trung bình là $5,7 (\pm 1,6)$ cm

nhỏ nhất là 1cm và lớn nhất là 12cm. Cắt nửa đại tràng phải mở rộng chiếm tỷ lệ 12,2%.

3.4. Kết quả sau mổ

Đau sau mổ trung bình $3,1 \pm 1,2$ ngày. Thời gian có lại trung tiện trung bình $3,1 \pm 1,9$ ngày. Nhiễm trùng vết mổ chiếm tỷ lệ 9,8%. Bục xì miệng nối gây viêm phúc mạc chiếm tỷ lệ 2,4%. Chảy máu miệng nối 2,4%. Thời gian nằm viện trung bình $8,5 \pm 2,5$ ngày.

3.5. Kết quả theo dõi xa

Kết quả xa sau mổ có 92,7% bệnh nhân còn thông tin liên lạc và theo dõi đánh giá được tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 8,1% trường hợp tử vong, 13,5% tái phát di căn nhưng không có tái phát tại chỗ. Thời gian sống thêm sau mổ của nhóm nghiên cứu trung bình là $33,15 \pm 1,25$ tháng. Tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 96,5%, sau 3 năm là 78,6%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là $51,7 \pm 8,3$, lớn nhất là 87 tuổi. Kết quả này cũng tương tự với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, cho thấy khoảng 90% ung thư đại tràng xảy ra ở người trên 50 tuổi^[4]. Về giới, nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả như Hồ Long Hiền là 1,32^[2], Phạm Trung Vỹ là 1,5/1^[1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 52,1% bệnh nhân đến khám trong vòng 6 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên. Đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất chiếm 97,6%. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước^[5]. Theo y văn, đối với ung thư đại tràng phải giai đoạn sớm, triệu chứng thường không điển hình gồm đau

bụng mơ hồ, thiếu máu, sụt cân, mệt mỏi, khối ổ bụng. Hầu hết các triệu chứng của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức độ nhẹ, ít triệu chứng là do bệnh nhân ở giai đoạn sớm còn có thể phẫu thuật nội soi được. Đối với bệnh nhân ung thư đại tràng, nội soi đại tràng ống mềm là phương tiện chẩn đoán đầu tay giúp quan sát tổn thương u xác định vị trí, hình thái, kích thước, đồng thời giúp sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học^[4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% các trường hợp đều được phát hiện qua nội soi đại tràng, với 51,2% u ở manh tràng và đại tràng lên.

Chúng tôi đánh giá kích thước u trong mổ theo đường kính lớn nhất, trong NC này, kích thước u trung bình là $5,7 (\pm 1,6)$ cm, nhỏ nhất là 1cm và lớn nhất là 12cm. Nghiên cứu của Huỳnh Quyết Thắng và cộng sự^[2] chọn $u \leq 8$ cm trong tiêu chuẩn PTNS UTĐT phải. Conor P. Delaney và cộng sự^[5] cho rằng kích thước u lớn chỉ là chống chỉ định tương đối do phải mở rộng đường rạch để lấy bệnh phẩm ra ngoài, điều này sẽ làm giảm ưu thế của PTNS.

Khâu nối bằng máy giúp cho thời gian mổ ngắn lại, dễ thao tác trong hơn khi thực hiện PTNS nhưng làm tăng chi phí cuộc mổ. Tuy nhiên, dụng cụ nối máy chỉ là phương tiện để phẫu thuật viên thực hiện phẫu thuật dễ dàng hơn và nhanh hơn, chứ không đóng vai trò quyết định sự thành công của phẫu thuật và không thể làm thay đổi toàn bộ quan điểm về phẫu thuật ung thư^[5]. Việc nối máy thường áp dụng kỹ thuật nối bên – bên và trong NC của chúng tôi, kỹ thuật nối bên – bên được thực hiện ở tất cả các trường hợp. Ưu điểm là không sợ hẹp miệng nối, đảm bảo tốt lưu thông ruột.

Thời gian phẫu thuật được tính từ lúc đặt troca rốn đến lúc khâu đóng xong vết mổ thành bụng. Trong NC của chúng tôi ghi

nhận thời gian phẫu thuật trung bình là $142,1 \pm 23,8$ phút (thấp nhất 87 phút, cao nhất 186 phút). Kết quả này phù hợp với NC của Phạm Như Hiệp và cs là 165,4 phút (145 - 290 phút), NC của Huscher C.G và cs^[6] là 147 ± 61 phút.

Trong NC của chúng tôi, nhiễm trùng vết mổ chiếm tỷ lệ 9,8%, bục xì miệng nối phải mổ lại 2,4% và 2,4% chảy máu miệng nối, không gặp tử vong liên quan đến phẫu thuật. Với các trường hợp nhiễm trùng vết mổ, BN được cắt chỉ sớm, thay băng và rửa vết thương tại chỗ bằng dung dịch Betadin 5%, kết hợp sử dụng kháng sinh theo kháng sinh đồ, tất cả BN đều ổn định ra viện. Kết quả NC của chúng tôi thấp hơn NC của Chen W.T.L và cs, tỷ lệ biến chứng 16,0% (3/18 BN), trong đó 1 BN tắc ruột sau mổ, 1 BN biến chứng tim mạch và 1 BN nhiễm trùng vết mổ. NC của chúng tôi gặp 2,4% bục xì miệng nối ngày thứ 7 gây viêm phúc mạc, BN được mổ lại khâu chỗ bục, làm sạch ổ phúc mạc, dẫn lưu và mở thông hồi tràng. NC của Nguyễn Hữu Thịnh^[3] tỷ lệ xì miệng nối của PTNS một vết mổ cắt ĐT phải là 2,1%. 2,4% xuất hiện chảy máu miệng nối với biểu hiện đại tiện phân đỏ thẫm chúng tôi quyết định nội soi tiêu hóa đánh giá tổn thương và kẹp clip cầm máu điểm chảy, sau can thiệp bệnh nhân đều diễn biến ổn định và xuất viện.

Thời gian nằm viện có liên quan tình trạng phục hồi sau mổ cũng như có kèm hay không các tai biến trong mổ và biến chứng sau mổ, thời gian nằm viện được tính từ ngày phẫu thuật đến ngày ra viện. Trong NC của chúng tôi thời gian nằm viện trung bình $8,5 \pm 2,5$ ngày. Thời gian nằm viện của chúng tôi cao hơn NC của một số tác giả như Hữu Hoài Anh và Nguyễn Cường Thịnh^[7] trung bình 7 ngày (5 - 14 ngày). Sự khác biệt về thời gian nằm viện trung bình có thể liên quan đến khả năng hồi phục, biến chứng sau mổ và theo các tác giả thời gian hậu phẫu sau

mổ cắt ĐT nội soi trung bình 8 ngày, nếu tiến triển thuận lợi BN có thể xuất viện sớm sau 6 ngày, nếu có biến chứng thì thời gian hậu phẫu sẽ kéo dài hơn.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải điều trị ung thư biểu mô tại Bệnh viện Thanh Nhàn cho kết quả tốt, tỷ lệ tai biến, biến chứng thấp, đảm bảo về mặt ung thư học... góp phần nâng cao chất lượng điều trị bệnh nhân ung thư tại Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vỹ, P.T.**, Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi một đường mổ điều trị ung thư đại tràng phải, in Luận án tiến sĩ Y học. 2020, trường Đại học Y Dược Huế.
2. **Huỳnh Quyết Thắng, H.L.H.**, Nạo vét hạch của phẫu thuật nội soi điều trị ung thư biểu mô tuyến đại tràng phải. Y học TP. Hồ Chí Minh, 2017. 21 (2).
3. **Thịnh, N.H.**, Hiệu quả của phẫu thuật nội soi một vết mổ cắt đại tràng do ung thư, in, Luận án tiến sĩ y học. 2015, ĐHYD TP. Hồ Chí Minh.
4. **Kang, K., H. Huang, and Z. Chen**, Identification and validation of the prognostic signature of a novel demethylation-related gene associated with the clinical features of colon cancer. Int Immunopharmacol, 2024. 139: p. 112798.
5. **Adamina, M., et al.**, Laparoscopic complete mesocolic excision for right colon cancer. Surg Endosc, 2012. 26(10): p. 2976-80.
6. **Montorsi, M., et al.**, Early parietal recurrence of adenocarcinoma of the colon after laparoscopic colectomy. Br J Surg, 1995. 82(8): p. 1036-7.
7. **Hữu Hoài Anh, T.H.S., Nguyễn Cường Thịnh, Hoàng Công and Đắc**, Bước đầu đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi ung thư đại tràng tại Bệnh viện E. Y học thực hành, 2009. (4).

DI CĂN XA SAU MÔ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG PHẢI

Vũ Hoàng Hà¹, Phạm Hùng Cường²

TÓM TẮT

Mục đích: Khảo sát tình trạng di căn xa sau mô ung thư (UT) đại tràng phải tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Bệnh nhân và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca 60 bệnh nhân UT đại tràng phải được phẫu thuật nội soi cắt đại tràng phải tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2016 đến 12/2021.

Kết quả:

- Tỷ lệ di căn xa là 15% (KTC 95%: 6 - 24%). Trong số các trường hợp di căn xa; di căn gan, phổi và phúc mạc chiếm đa số (91%).
- Các bệnh nhân di căn xa có tiên lượng sống toàn bộ kém hơn các bệnh nhân không di căn.
- U T4a là yếu tố tiên lượng xấu độc lập đến khả năng di căn xa sau mổ.
- Điều trị di căn xa nhằm điều trị tận gốc có giá trị tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến. Các bệnh nhân điều trị đa mô thức có nguy cơ tử vong thấp hơn các bệnh nhân chỉ điều trị toàn thân 0,3 lần.

Kết luận: Di căn xa sau mô UT đại tràng phải chiếm tỷ lệ 15%; với đa số là di căn gan, phổi và phúc mạc. Các bệnh nhân di căn xa có tiên lượng kém hơn các bệnh nhân không di căn. Điều trị di căn nhằm tận gốc là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống còn toàn bộ.

Từ khóa: Ung thư đại tràng phải, phẫu thuật nội soi, cắt đại tràng phải, sống còn toàn bộ, tái phát, di căn xa sớm.

SUMMARY

DISTANT METASTASIS AFTER LAPAROSCOPIC SURGERY FOR RIGHT COLON CANCER

Purpose: To evaluate the distant metastasis after using laparoscopic right colectomy to treat patients with right colon cancer at HCMC Oncology Hospital.

Patients and methods: Records of 60 patients with right colon cancer received treatment with laparoscopic right colectomy from 01/2016 through 12/2021 at HCMC Oncology Hospital were studied and presented in case series.

Results:

- The distant recurrence rate was 15% (95% CI: 6 - 24%). Among cases of metastasis; liver, lung and peritoneal metastases accounted for the vast majority (91%).
- Patients with metastases had poorer overall survival than non-metastatic patients.
- T4a tumor significantly affected the likelihood of distant recurrence after surgery.
- Curative-intent local treatment of metastases together with systemic treatment had independent prognostic value in multivariate analysis. Right colon cancer patients receiving multimodal treatment had a 0.3 times lower risk of death than patients receiving only systemic treatment.

Conclusion: Distant metastasis after laparoscopic surgery for right colon cancer accounts for 15%; with the vast majority being

¹Bệnh viện Quận Gò Vấp, TP. HCM

²Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hùng Cường

Email: phcuongvn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

liver, lung and peritoneal metastases. Patients with metastases have a significant worse prognosis than non-metastatic patients. Together with systemic treatment, local treatment of metastases with curative intent is an independent prognostic factor for overall survival.

Keywords: Right colon cancer, laparoscopic surgery, right colectomy, overall survival, recurrence, early distant metastasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) đại - trực tràng là một trong năm loại ung thư thường gặp nhất tại Việt Nam và cả tại TP. HCM. Ung thư đại tràng thường gặp hơn UT trực tràng, chiếm tỉ lệ khoảng 70 - 80%^[1]. UT đại - trực tràng cần điều trị đa mô thức, trong đó phẫu thuật là chủ yếu, giúp điều trị khỏi các bệnh nhân giai đoạn sớm (giai đoạn I - III). Phẫu thuật nội soi (PTNS) điều trị UT đại tràng đã được công nhận an toàn và hiệu quả tương tự mổ mở, với ưu điểm hơn hẳn về thẩm mỹ và hồi phục nhanh sau mổ.

Các bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn sớm (giai đoạn I - III) có khoảng 20 - 50% xuất hiện di căn xa sau mổ. Các bệnh nhân này thường tử vong sớm. Các vị trí di căn xa thường gặp là gan, phổi, phúc mạc^[1,2].

Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về mổ mở hoặc mổ nội soi điều trị UT đại tràng. Tuy nhiên có ít nghiên cứu trong nước khảo sát riêng về tình trạng di căn xa sau mổ UT đại tràng.

Chúng tôi thực hiện khảo sát này nhằm mục tiêu: **Khảo sát tình trạng di căn xa sau mổ ung thư đại tràng phải tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân UT đại tràng phải được mổ nội soi cắt

đại tràng phải tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2016 đến 12/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca.

2.3. Các biến số chính

- Di căn xa được ghi nhận khi có tổn thương u xuất hiện trong hoặc ngoài ổ bụng bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như: siêu âm, phim chụp CT scan hoặc MRI, PET-CT hoặc xạ hình xương. Các tổn thương này được xác định bằng tế bào học hoặc giải phẫu bệnh nếu kỹ thuật có thể thực hiện được. Thời gian sống không di căn được tính từ ngày mổ đến ngày có thông tin về tình trạng di căn xa.

- Di căn sớm khi thời gian từ ngày mổ đến ngày có thông tin về tình trạng di căn xa ≤ 12 tháng.

2.4. Xử lý số liệu

- Số liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu.

- Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0 for Windows.

+ Các biến số định tính được đếm tần xuất hiện diện có hoặc không.

+ Các biến số thay đổi theo thời gian (di căn xa, sống còn) được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier.

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

- Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

- Phép kiểm Log-rank được dùng để so sánh các kiểu phân bố thời gian sống theo các biến số. Các biến số có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox để tìm ra các biến số có giá trị tiên lượng độc lập.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát**

Nhóm khảo sát có 60 bệnh nhân.

- Tuổi trung bình 54,3.

- Nữ giới chiếm đa số (72%).

- Kích thước u trung bình >5cm.

- Phẫu thuật chủ yếu là PTNS cắt đại tràng phải (88%).

- Carcinôm tuyến grad 2 chiếm đa số

(63%).

- Giai đoạn bệnh phần lớn là giai đoạn III

(45%).

- Có 46 ca (76,7%) có chỉ định hóa trị hỗ trợ sau mổ, nhưng chỉ có 35 ca (76%) hóa trị đủ chu kỳ (bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

		Số bệnh nhân
Tuổi	54,3 ± 12,5 tuổi (29 - 81 tuổi)	
Giới tính	Nam	17
	Nữ	43 (72%)
Vị trí u	Manh tràng	10
	Đại tràng lên	26
	Đại tràng góc gan	20
	Đại tràng ngang	4
Kích thước u	5,3cm (1 - 10cm)	
Phẫu thuật	PTNS cắt đại tràng phải	53 (88%)
	PTNS cắt đại tràng phải mở rộng	7
Giải phẫu bệnh	Carcinôm tuyến	52 (87%)
	Carcinôm tuyến dạng nhày	7
	Carcinôm tuyến tế bào nhẵn	1
Grad mô học	Grad 1	6
	Grad 2	45 (72%)
	Grad 3	9
Giai đoạn sau mổ (pTNM)	I	12
	II	21
	III	27 (45%)

3.2. Di căn xa sau mổ

- Trong thời gian theo dõi trung vị 37 tháng (10 - 84 tháng), chúng tôi ghi nhận có 9 trường hợp di căn xa, chiếm tỉ lệ 15% (KTC 95%: 6 - 24%). Trong số các trường hợp di căn xa; di căn gan, phổi và phúc mạc chiếm đa số (91%) (bảng 2).

Bảng 2. Vị trí di căn xa sau mổ

Vị trí di căn xa	Số bệnh nhân
Gan	4 (36,4%)
Phổi	3 (27,3%)
Phúc mạc	3 (27,3%)
Khác	1
Tổng cộng	11

(Có 2 bệnh nhân di căn xa nhiều hơn 1 vị trí)

- Thời gian di căn xa trung bình đến khi kết thúc nghiên cứu là 72,7 (65,9 - 79,5) tháng.

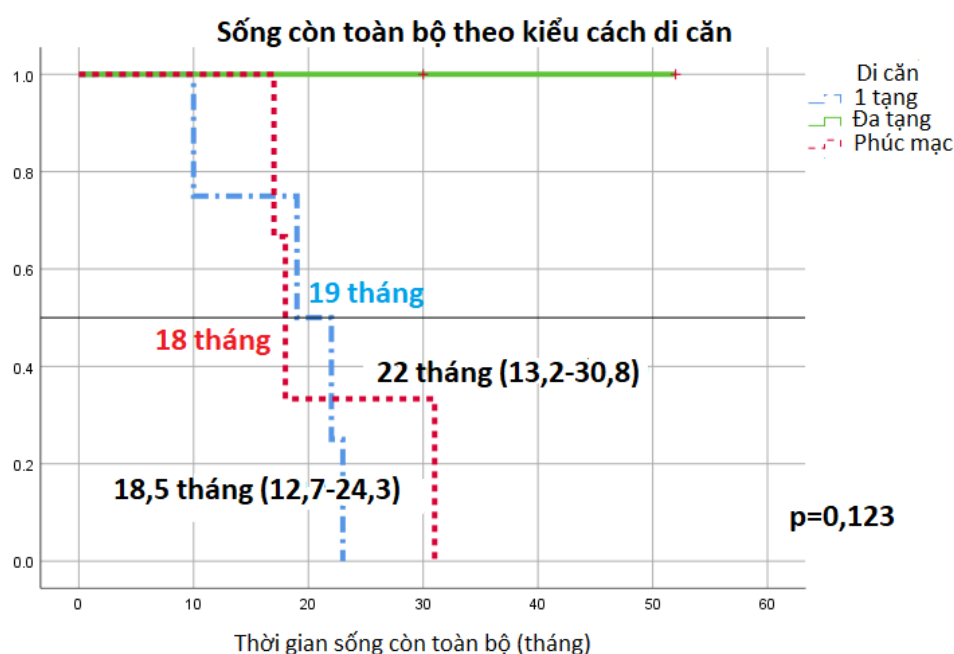
- Tỷ lệ di căn xa sau 1, 3 và 5 năm lần lượt là 90%; 86,5% và 84,4%.

3.2.1. Di căn một tạng và di căn nhiều tạng:

Trong 9 bệnh nhân di căn xa có 4 trường hợp di căn một tạng chiếm tỷ lệ 45%, 2 trường hợp di căn nhiều tạng (22%) và 3 trường hợp di căn phúc mạc (33%). Số

trường hợp tử vong của các bệnh nhân di căn một tạng, nhiều tạng và di căn phúc mạc lần lượt là 4, 0 và 3, chiếm tỷ lệ lần lượt là 100%, 0% và 100%.

Các bệnh nhân di căn phúc mạc có trung vị thời gian sống còn là 18 tháng, thấp hơn so với các bệnh nhân di căn một tạng (19 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,123$) (biểu đồ 1). Bệnh nhân di căn phúc mạc có nguy cơ tử vong cao hơn các bệnh nhân di căn tạng khác 1,8 lần.

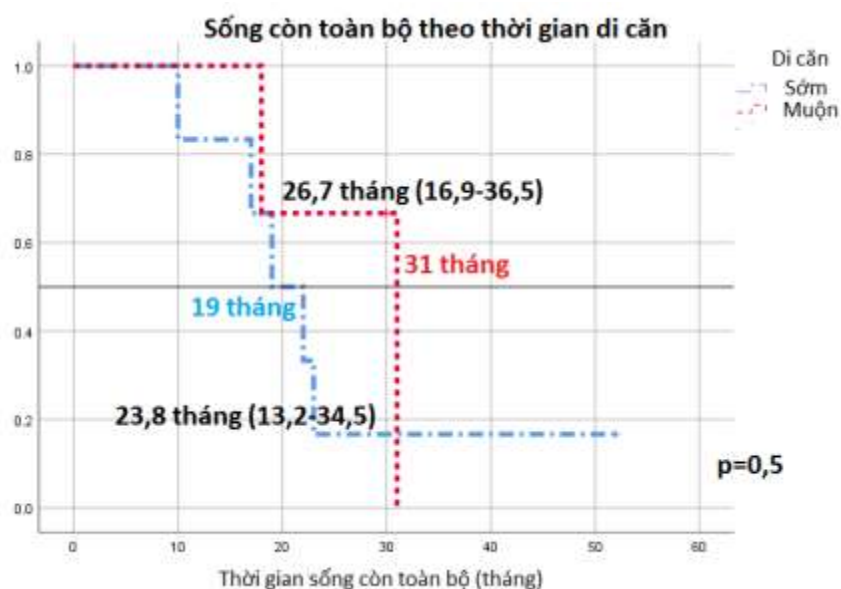


Biểu đồ 1. Thời gian sống còn toàn bộ của các bệnh nhân theo kiểu cách di căn (một hay nhiều tạng)

3.2.2. Di căn sớm và di căn muộn:

Trong 9 bệnh nhân di căn xa có 6 trường hợp di căn sớm (≤ 12 tháng) (67%) và 3 trường hợp di căn muộn. Số trường hợp tử vong của các bệnh nhân di căn sớm và di căn muộn lần lượt là 5 và 2, chiếm tỷ lệ lần lượt là 83% và 67%.

Các bệnh nhân di căn sớm có trung vị thời gian sống còn là 19 tháng, thấp hơn nhiều so với các bệnh nhân di căn muộn (31 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,5$) (biểu đồ 2). Bệnh nhân di căn sớm có nguy cơ tử vong cao hơn các bệnh nhân di căn muộn 1,8 lần.



Biểu đồ 2. Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo thời gian di căn (sớm hay muộn)

3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến di căn xa:

Các yếu tố ảnh hưởng đến di căn xa được trình bày trong bảng 3.

Khi phân tích đơn biến, chỉ có yếu tố: u xếp hạng T4a là yếu tố tiên lượng xấu khả năng di căn xa. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ di căn tích lũy 5 năm theo tình trạng di căn hạch, grad mô học, lượng CEA huyết thanh trước mổ, hóa

trị hỗ trợ cũng như vị trí bướu và số hạch thu thập được.

Các biến số u xếp hạng T4a, tình trạng di căn hạch, grad mô học, lượng CEA huyết thanh trước mổ được đưa vào tính toán hồi quy Cox. Kết quả phân tích đa biến từng bước theo phương pháp Cox cho thấy chỉ có biến số u xếp hạng T4a là yếu tố tiên lượng xấu độc lập nguy cơ di căn xa.

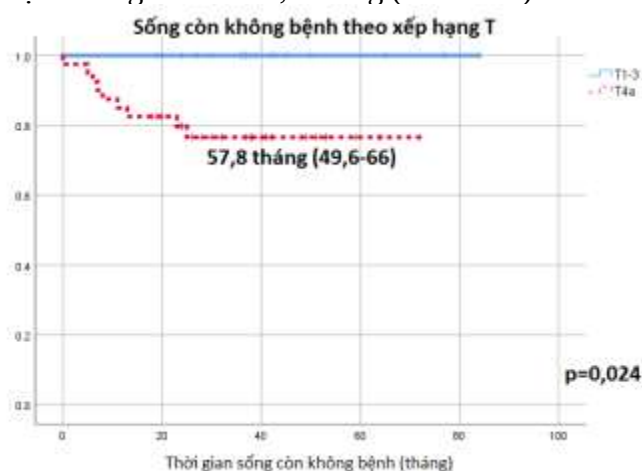
Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng di căn xa

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Nguy cơ di căn xa tích lũy 5 năm (%)	p
Xếp hạng T			
T1-3	20	0%	0,024
T4a	40	23,4%	
Di căn hạch			
N0	33	9,8%	0,141
N1-2	27	22,6%	
Grad mô học			
Grad 1	6	0%	0,565
Grad 2	49	16,6%	
Grad 3	5	25% (53 tháng)	

Lượng CEA trước mổ			
≤ 5ng/mL	39	11,4%	0,127
> 5ng/mL	20	25%	
Hóa trị hỗ trợ (*)			
Không	11	18,2% (50 tháng)	0,875
Đủ liều	35	17,1%	

(*): Chỉ ghi nhận các bệnh nhân có chỉ định hóa trị hỗ trợ.

Tất cả các bệnh nhân có u chưa xâm lấn hết lớp cơ thành đại tràng (T1-3) đều không xuất hiện di căn xa trong thời gian theo dõi. Nhưng trong 40 bệnh nhân có u xâm lấn hết lớp cơ thành đại tràng (T4a) đã có 9 bệnh nhân có di căn xa sau mổ, chiếm tỉ lệ 23% ($p = 0,024$), với thời gian sống không bệnh trung bình là 57,8 tháng (biểu đồ 3).



Biểu đồ 3. Thời gian sống không bệnh theo xếp hạng T

3.2.4. Điều trị di căn xa:

Điều trị di căn xa sau mổ chủ yếu là điều trị toàn thân (hóa trị, thuốc nhắm đích). Các bệnh nhân di căn đơn độc có thể điều trị thêm phẫu thuật cắt hoặc đốt khối di căn (bảng 4).

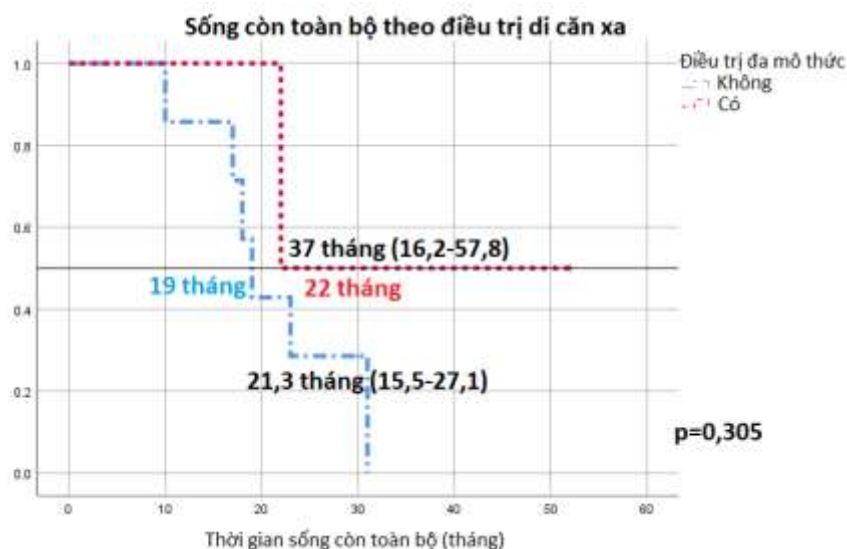
Bảng 4. Các phương pháp điều trị di căn xa sau mổ

Phương pháp điều trị	Số bệnh nhân
Điều trị toàn thân	9
Điều trị tại chỗ khối di căn	2
Tổng cộng	9

(Có 2 bệnh nhân dùng 2 phương pháp điều trị)

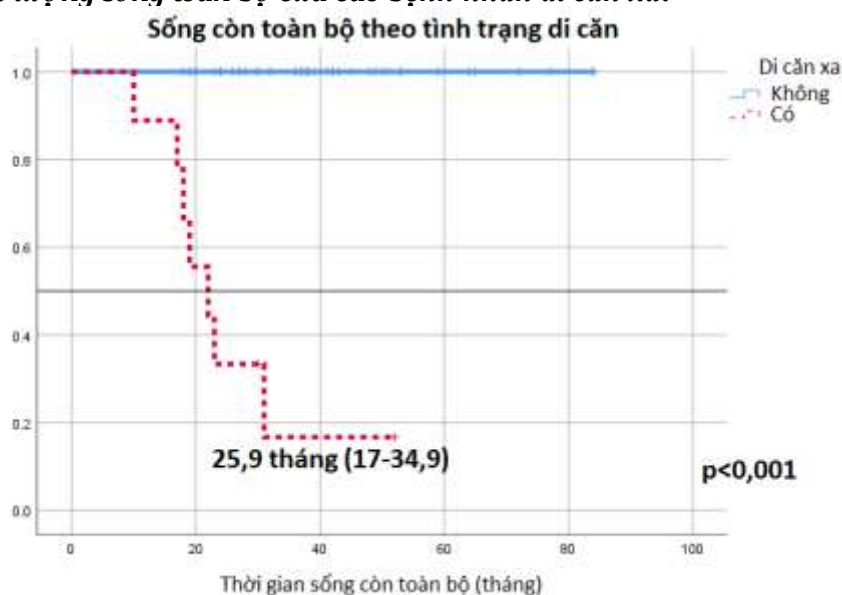
Trong 9 bệnh nhân di căn xa có 2 trường hợp (22%) có dùng thêm các biện pháp điều trị nhằm điều trị tận gốc khối di căn. Số trường hợp tử vong của các bệnh nhân có dùng thêm các biện pháp điều trị nhằm điều trị tận gốc khối di căn và chỉ điều trị toàn thân lần lượt là 1 và 6, chiếm tỉ lệ lần lượt là 50% và 86%.

Các bệnh nhân có dùng các biện pháp điều trị nhằm điều trị tận gốc khối di căn có trung vị thời gian sống còn là 22 tháng, cao hơn so với các bệnh nhân chỉ điều trị toàn thân (19 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,305$) (biểu đồ 4).



Biểu đồ 4. Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo điều trị di căn (nhằm điều trị tận gốc hay không)

3.2.5. Tiên lượng sống toàn bộ của các bệnh nhân di căn xa:



Biểu đồ 5. Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo tình trạng di căn sau mổ

Tất cả các bệnh nhân không xuất hiện di căn xa trong thời gian theo dõi đều chưa tử vong. Nhưng trong 9 bệnh nhân di căn xa sau mổ đã có 7 bệnh nhân tử vong, chiếm tỉ lệ 78%.

Các bệnh nhân di căn xa có thời gian sống còn trung bình là 25,9 tháng, thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân không bị di căn (84 tháng) ($p < 0,001$) (biểu đồ 5).

Đưa các yếu tố kiểu cách di căn (di căn một tạng hay nhiều tạng), thời gian di căn (sớm hay muộn) và điều trị di căn (nhằm điều trị tận gốc hay không) vào phân tích đa biến từng bước theo phương pháp Cox thì chỉ có yếu tố điều trị di căn nhằm điều trị tận gốc là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập (bảng 5).

Bảng 5. Các yếu tố giúp tiên lượng sống còn độc lập qua phân tích đa biến

Yếu tố	B	p	Tỉ số odds (OR)
Điều trị di căn nhằm điều trị tận gốc	-1,115	0,24	0,328

Các bệnh nhân có dùng thêm các biện pháp nhằm điều trị tận gốc khối di căn (cùng với điều trị toàn thân) có nguy cơ tử vong thấp hơn 0,3 lần so với chỉ điều trị toàn thân.

IV. BÀN LUẬN

Di căn xa có thể gặp ở các bệnh nhân UT đại tràng ngay khi chẩn đoán hoặc sau khi đã điều trị. Sau mổ UT đại tràng có thể ghi nhận các tái phát: Tái phát tại chỗ - tại vùng hoặc tái phát xa. Tái phát xa là khái niệm để chỉ các di căn xa xảy ra sau khi đã điều trị.

Theo Ryu, khảo sát 1591 ca UT đại tràng giai đoạn I - III tại Hàn Quốc thời gian 2008 - 2018, ghi nhận tỉ lệ di căn xa sau mổ là 8,5%.

Balboa - Barreiro^[3], khảo sát 682 ca UT đại tràng tại Tây Ban Nha thời gian 2006 - 2013, ghi nhận tỉ lệ di căn xa sau mổ là 8,2%.

Theo Boute^[1], khảo sát 2667 bệnh nhân UT đại tràng giai đoạn II - III tại Hà Lan trong năm 2015, ghi nhận tỉ lệ di căn xa sau mổ là 19,2%.

Nors, khảo sát dữ liệu UT toàn quốc tại Đan Mạch, tỉ lệ tái phát sau mổ 5 năm các UT đại tràng đã giảm còn 14,6% trong giai đoạn 2014 - 2019 so với 25,5% của giai đoạn 2004 - 2008.

Các bệnh nhân xuất hiện di căn xa sau mổ UT đại tràng có thời gian sống còn kém hơn các bệnh nhân không bị di căn^[1,3].

Theo dữ liệu của nhóm ACCENT^[4], các bệnh nhân UT đại tràng phải có nguy cơ tái phát sau mổ cao hơn các bệnh nhân UT đại tràng trái 1,083 lần ($p = 0,0178$).

Trong khảo sát này, tỉ lệ di căn xa sau mổ PTNS cắt đại tràng phải là 15%, không khác

với y văn ($p > 0,05$). Các bệnh nhân di căn xa có thời gian sống còn trung bình là 25,9 tháng, thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân không bị di căn (84 tháng) ($p < 0,001$).

4.1. Kiểu cách di căn xa

Tạng bị di căn xa có ảnh hưởng đến sống còn của người bệnh UT đại - trực tràng^[9]. Theo AJCC phiên bản 8, di căn xa đến một tạng (không phải là di căn phúc mạc) cùng thời điểm chẩn đoán bướu nguyên phát ở đại - trực tràng được xếp hạng là M1a và xếp vào giai đoạn IVA. Di căn đến nhiều tạng được xếp hạng là M1b và xếp vào giai đoạn IVB. Di căn phúc mạc được xếp hạng là M1c và xếp vào giai đoạn IVC. Di căn phúc mạc có tiên lượng xấu hơn di căn các vị trí khác.

Các tạng bị di căn xa thường gặp nhất theo thứ tự là gan, phổi và phúc mạc. Các tạng khác ít bị di căn hơn là: buồng trứng, xương, não^[5].

Trong khảo sát này; gan, phổi và phúc mạc cũng là các vị trí di căn thường gặp nhất (91%) tương tự với y văn. Các bệnh nhân di căn phúc mạc có nguy cơ tử vong cao hơn các bệnh nhân di căn tạng khác 1,8 lần.

4.2. Thời gian di căn xa

Theo Hernandez Dominguez^[5], các bệnh nhân xuất hiện di căn sau mổ UT đại - trực tràng có tiên lượng tốt hơn các bệnh nhân có di căn xa ngay khi chẩn đoán bệnh. Các bệnh nhân di căn gan sau mổ có tỉ lệ sống toàn bộ 1 năm và 5 năm lần lượt là 49,9% và 13,2% (so với 41,8% và 6,2% nếu di căn gan ngay khi chẩn đoán bệnh).

Thời gian xuất hiện di căn ngắn phản ánh bản chất sinh học hung hãn của bướu. Theo Adam^[6], khảo sát 16.219 bệnh nhân UT đại - trực tràng có di căn gan và được mổ cắt gan,

các bệnh nhân di căn muộn (>12 tháng) có thời gian sống toàn bộ cao hơn các bệnh nhân di căn sớm (≤ 12 tháng) (tỉ lệ sống 5 năm, 48% so với 41 - 44%, $p < 0,0001$).

Trong khảo sát này, các bệnh nhân di căn sớm (≤ 12 tháng) có nguy cơ tử vong cao hơn các bệnh nhân di căn muộn 1,8 lần.

4.3. Điều trị di căn xa

Điều trị UT đại - trực tràng di căn trong quá khứ chủ yếu là hóa trị, phối hợp các hóa chất như oxaliplatin hoặc irinotecan với 5-FU+leucovorin hoặc capecitabine (các phác đồ FOLFOX, FOLFIRI hoặc CAPEOX,...) đã giúp nâng thời gian sống còn trung bình lên 18 tháng. Trong vài thập niên gần đây, các thuốc nhắm trúng đích, như bevacizumab hoặc cetuximab, kết hợp với hóa trị dùng điều trị các bệnh nhân UT đại - trực tràng di căn ngay từ bước một đã giúp cải thiện khả năng sống còn rõ rệt, với thời gian sống còn trung bình lên đến 30 tháng.

Điều trị UT đại - trực tràng di căn hiện nay không chỉ là điều trị toàn thân mà là điều trị phối hợp đa mô thức. Các bệnh nhân UT đại - trực tràng di căn gan chỉ điều trị toàn thân có thời gian sống còn 5 năm là 9%, nhưng nếu được cắt di căn gan lại có tỉ lệ sống còn 5 năm và 10 năm lần lượt là 42% và 25%.

Nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật có khả năng điều trị triệt để đối với không ít bệnh nhân UT đại - trực tràng có di căn gan, với sống còn không bệnh 5 năm gần 20% và thời gian sống còn toàn bộ khoảng 38%. Hơn nữa, đối với những bệnh nhân di căn gan đơn ổ, tỉ lệ sống còn toàn bộ có thể đạt tới 71% sau cắt gan. Chính vì vậy việc xem xét chỉ định phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân UT đại tràng di căn gan là vô cùng cần thiết.

UT đại - trực tràng đôi khi cũng di căn phổi, và phần lớn khuyến cáo điều trị trong

trường hợp di căn phổi cũng tương tự như trong trường hợp di căn gan. Một ghi nhận trong 378 bệnh nhân được cắt khối di căn phổi, tỉ lệ không tái phát trong 3 năm đạt 28%, sống còn toàn bộ 3 năm đạt 78%.

Ngoài phẫu thuật, các điều trị tại chỗ khác cũng đã được dùng điều trị các tổn thương di căn như: hủy u tại chỗ (ablation), nút hóa chất động mạch (TACE), xạ trị,...

Trong khảo sát này, có 9 bệnh nhân di căn xa sau mổ cắt đại tràng, trong đó 2 bệnh nhân đủ điều kiện điều trị đa mô thức gồm điều trị toàn thân và 1 đốt khối di căn gan bằng vi sóng, 1 cắt khối di căn phổi. Các bệnh nhân điều trị đa mô thức có nguy cơ tử vong thấp hơn các bệnh nhân chỉ điều trị toàn thân 0,3 lần. Yếu tố điều trị di căn nhằm điều trị tận gốc là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập.

4.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến di căn xa

Theo Hội UT đại - trực tràng Nhật Bản^[7], hơn 85% bệnh nhân UT đại - trực tràng tái phát trong vòng sau mổ 3 năm và >95% tái phát trong vòng 5 năm; di căn phúc mạc thường xảy ra ở UT đại tràng hơn UT trực tràng.

Theo Sanoff, trong UpToDate 2024, các yếu tố tiên lượng di căn xa sau mổ chính trong UT đại tràng là: di căn hạch, u T4, xâm lấn khoang lymphô mạch máu và lượng CEA huyết thanh trước mổ cao^[8]. Các yếu tố khác cũng có thể ảnh hưởng đến khả năng di căn xa sau mổ là: U gây thủng hoặc tắc ruột, u biệt hóa kém.

Trong khảo sát này, chúng tôi chỉ ghi nhận u T4a là yếu tố tiên lượng xấu độc lập khả năng sống còn không bệnh (không ghi nhận u T4b trong nghiên cứu).

Kết quả này phù hợp với y văn, vì theo phân tích của ASCO trên 7.711 bệnh nhân

UT đại tràng giai đoạn II (T4), nếu không hóa trị hỗ trợ nguy cơ di căn xa sẽ tăng gấp 1,4 lần^[8].

Nghiên cứu này có hạn chế là cỡ mẫu nhỏ, nên các kết quả thu nhận được không đủ ý nghĩa thống kê khi phân tích.

V. KẾT LUẬN

Di căn xa sau mô UT đại tràng phải chiếm tỉ lệ 15%; với đại đa số là di căn gan, phổi và phúc mạc. Các bệnh nhân di căn xa có tiên lượng kém hơn các bệnh nhân không di căn. Điều trị di căn nhằm tận gốc là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống còn toàn bộ. Các bệnh nhân điều trị đa mô thức có nguy cơ tử vong thấp hơn các bệnh nhân chỉ điều trị toàn thân 0,3 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Boute TC, Swartjes H, Greuter MJE, Elferink MAG et al.** Cumulative Incidence, Risk Factors, and Overall Survival of Disease Recurrence after Curative Resection of Stage II-III Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Cancer Res Commun.* 2024 Feb 29;4(2):607-616.
2. **Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D et al.** Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):10-32.
3. **Balboa-Barreiro V, Pérttega-Díaz S, García-Rodríguez T, González-Martín C et al.** Colorectal cancer recurrence and its impact on survival after curative surgery: An analysis based on multistate models. *Dig Liver Dis.* 2023 Dec 11: S1590-8658(23)01074-5.
4. **Renfro LA, Grothey A, Xue Y, Saltz LB et al.** ACCENT-based web calculators to predict recurrence and overall survival in stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Oct 29;106(12): dju333.
5. **Hernandez Dominguez O, Yilmaz S, Steele SR.** Stage IV Colorectal Cancer Management and Treatment. *J Clin Med.* 2023 Mar 6;12(5):2072.
6. **Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N et al.** Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):729-41.
7. **Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y et al.** Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020 Jan;25(1):1-42.
8. **Sanoff HK.** Adjuvant therapy for resected stage II colon cancer. *UpToDate.* 2024 (<https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-resected-stage-ii-colon-cancer>).

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH CỦA XẠ TRỊ NGẮN NGÀY TIỀN PHẪU UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN II – III ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN ≥ 70 TUỔI HOẶC CHỐNG CHỈ ĐỊNH HÓA TRỊ

Nguyễn Đình Thanh Thanh¹, Trần Thị Thu Hà¹, Hồ Văn Trung¹,
Nguyễn Quốc Bảo¹, Quan Anh Tiến¹, Châu Đức Toàn¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát độc tính cấp của điều trị, tỷ lệ đáp ứng sau xạ, sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ của bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II – III ≥ 70 tuổi hoặc chống chỉ định hóa trị, được xạ trị tiền phẫu bằng phác đồ ngắn ngày và phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca hồi cứu 11 bệnh nhân được xạ trị vùng chậu tiền phẫu phác đồ 5Gy x 5 tại Khoa Xạ trị tổng quát, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 6/2021 đến tháng 5/2024.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là 78,8 tuổi (68 - 89). Cả 100% đều bị tăng huyết áp, kèm theo các suy tim (2 bệnh nhân), đái tháo đường (3 bệnh nhân), suy thận mạn độ 2 (4 bệnh nhân). Có 5 bệnh nhân (45,4%) bướu ở trực tràng thấp. Về xếp giai đoạn, chiếm ưu thế với 10 bệnh nhân bướu cT3 (90,9%) và hạch cN1 (54,5%). Trung vị thời gian từ lúc xạ trị xong đến phẫu thuật là 5,0 tuần. Có 3 bệnh nhân (27,3%) phẫu thuật Miles và 1 bệnh nhân (9,1%) phẫu thuật Hartmann, số còn lại được cắt trước thấp. Chỉ có 2 bệnh nhân (18,2%) hóa trị sau mổ. Tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn sau mổ (pCR) là 9,1% (1

trường hợp). Có 2 bệnh nhân (18,2%) bị độc tính tiêu hóa grad 1 do xạ. Với trung vị thời gian theo dõi 6,0 tháng, có 3 bệnh nhân tái phát tiến triển (27,3%) và 1 bệnh nhân (9,1%) tử vong do tai biến mạch máu não. Xác suất sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 2 năm lần lượt là 72,7% và 90,9%.

Kết luận: Xạ trị ngắn ngày tiền phẫu trong ung thư trực tràng ít tác dụng phụ, giảm kích thước bướu tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật, thích hợp cho những bệnh nhân không thể thực hiện được hóa xạ trị đồng thời.

Từ khóa: Xạ trị, ung thư trực tràng, xạ trị ngắn ngày tiền phẫu.

SUMMARY

EFFECTIVENESS AND TOXICITY OF PREOPERATIVE SHORT-COURSE RADIOTHERAPY IN STAGE II – III RECTAL CANCER FOR PATIENTS AGED ≥ 70 YEARS OR CONTRAINDICATED FOR CHEMOTHERAPY

Background: This study aimed to assess the acute toxicity of treatment, the pathological response rate, disease-free survival, and overall survival in patients with stage II – III rectal cancer who were aged 70 years or older, or contraindicated for chemotherapy, treated with preoperative short-course radiotherapy followed by surgery.

Methods: A retrospective case series of 11 patients who received preoperative short-course

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Thanh Thanh

Email: nguyendinhthanhthanh85@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

pelvic radiotherapy (5Gy × 5) at the Radiotherapy Department of General Cancer, Ho Chi Minh City Oncology Hospital, from June 2021 to May 2024 was analyzed.

Results: The median age was 78.8 years (range 68 - 89). All patients (100%) had hypertension, with comorbid conditions including heart failure (2 patients), diabetes mellitus (3 patients), and chronic kidney disease grade 2 (4 patients). Five patients (45.4%) had tumors in the lower rectum. The majority were classified as cT3 (90.9%) and cN1 (54.5%). The median interval between the end of radiotherapy and the operation was 5.0 weeks. Three patients (27.3%) underwent abdominoperineal resection, 1 patient (9.1%) underwent Hartmann's procedure, and the remaining patients had low anterior resection. Only 2 patients (18.2%) received adjuvant chemotherapy. The rate of pathological complete response (pCR) was 9.1% (1 patient). Grade 1 gastrointestinal toxicity from radiotherapy occurred in 2 patients (18.2%). After a median follow-up of 6.0 months, 3 patients (27.3%) experienced disease recurrence, and 1 patient (9.1%) died from a cerebrovascular accident. The 2-year disease-free survival and overall survival rates were 72.7% and 90.9%, respectively.

Conclusion: Preoperative short-course radiotherapy in rectal cancer has minimal side effects, reduces tumor size, and facilitates surgical intervention, making it a suitable option for frail patients unable to undergo concurrent chemoradiotherapy.

Keywords: Rectal cancer, preoperative short-course radiotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là một trong những loại bệnh lý ác tính thường gặp tại Việt Nam. Cách tiếp cận tiêu chuẩn cho bệnh giai đoạn

II - III là phối hợp đa mô thức, bao gồm hóa xạ trị tiền phẫu, phẫu thuật và hóa trị sau mổ. Tuy nhiên bối cảnh điều trị trở nên phức tạp hơn khi bệnh nhân lớn tuổi hoặc có nhiều bệnh lý nội khoa phối hợp, liên quan đến chống chỉ định hóa trị hoặc cần rút ngắn tổng thời gian điều trị.

Phác đồ điều trị tiền phẫu thường áp dụng là hóa xạ trị đồng thời dài ngày (25 - 28 phân liều) có thể làm gia tăng độc tính ở những đối tượng này, từ đó dẫn đến gián đoạn điều trị, giảm chất lượng cuộc sống, thậm chí là tăng nguy cơ tử vong. Trong tình huống đó, phác đồ xạ trị tiền phẫu ngắn ngày (5Gy x 5) có thể là lựa chọn thay thế thích hợp, khi rút ngắn thời gian xạ trị và tránh được hóa trị.

Kết quả nhiều nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả của phác đồ xạ trị ngắn ngày. Nghiên cứu pha III của François ở bệnh nhân trên 75 tuổi cho thấy xạ trị ngắn ngày tiền phẫu có tỷ lệ phẫu thuật R0 là tương đương và ít độc tính hơn so với hóa xạ trị đồng thời^[5]. Hồi cứu của tác giả Lancellotti, cho thấy thêm trung vị sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân tương tự được xạ trị ngắn ngày là 67 và 72 tháng^[7]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy hiệu quả sống còn là tương đương giữa hai phác đồ xạ trị ngắn ngày và dài ngày.

Trong thực hành tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi vẫn cân nhắc lựa chọn phác đồ xạ trị ngắn ngày cho những bệnh nhân tương tự. Vậy xạ trị tiền phẫu ngắn ngày ung thư trực tràng giai đoạn II – III có hiệu quả thế nào ở những bệnh nhân ≥ 70 tuổi hoặc chống chỉ định hóa trị? Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát tỷ lệ đáp ứng mô học, tác dụng phụ của điều trị, sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân nêu trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca, lựa chọn bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II – III, có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến được xạ trị tiền phẫu ngăn ngừa với phác đồ 5Gy x 5 phân liều tại Khoa Xạ trị tổng quát, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 6/2021 đến tháng 5/2024. Đồng thời, bệnh nhân ≥ 70 tuổi hoặc chống chỉ định hóa trị, không thể hóa xạ trị đồng thời với phân liều chuẩn. Chúng tôi loại trừ những trường hợp không được phẫu thuật triệt để sau xạ trị, hoặc bệnh nhân xạ trị do bệnh tái phát vùng chậu.

Tất cả bệnh nhân đều được chẩn đoán giai đoạn bướu và hạch bằng MRI vùng chậu có cản từ. Quyết định lựa chọn phác đồ điều trị đều thông qua hội chẩn liên chuyên khoa. Về mặt xạ trị, bệnh nhân được chuẩn bị làm đầy bàng quang và chụp CT mô phỏng 3D,

tư thế nằm ngửa, với dụng cụ cố định đầu và khoeo chân. Thể tích đích lâm sàng (CTV) bao gồm: Vùng bướu, mạc treo trực tràng, hạch chậu trong, hạch trước xương cùng. Hạch chậu ngoài được xạ trị nếu bướu được xếp hạng T4 hoặc có di căn hạch ngoài cân mạc trực tràng. Hồ ngồi trực tràng nằm trong CTV nếu bướu xâm lấn cơ thắt. PTV mở rộng 7mm về mọi phía từ CTV. Bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật 3D với 4 trường chiếu tạo thành dạng hình hộp, nếu kế hoạch xạ trị thỏa mãn các tiêu chuẩn liều trên thể tích đích và cơ quan lành (bảng 1). Liều xạ 5Gy x 5 phân liều, được thực hiện mỗi ngày, kiểm tra hình ảnh bằng CBCT trước mỗi lần xạ.

Sau xạ trị, bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật triệt để và xét hóa trị hỗ trợ tùy thuộc vào kết quả giải phẫu bệnh sau mổ, thể trạng bệnh nhân và bệnh lý nội khoa đi kèm.

Bảng 1. Tiêu chuẩn liều xạ, theo Emma C. Fields^[3]

PTV	$V98\% \geq 93\%$, $V105\% \leq 10\%$, $V110\% \leq 5\%$, $D_{max} < 115\%$
Bao ruột	$V19,5Gy \leq 180cc$, $V22,2Gy \leq 100cc$, $V25Gy \leq 65cc$, $D_{max} < 27,8Gy$
Bàng quang	$V22,2Gy \leq 40\%$, $V 25Gy \leq 15\%$, $D_{max} < 27,8Gy$
Cổ xương đùi	$V22,2Gy \leq 40\%$

Chúng tôi thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án và gọi điện thăm hỏi bệnh nhân để biết tình trạng tái phát và sống còn. Các biến số cần thu thập liên quan đến đặc điểm bệnh nhân, đáp ứng bướu về mặt bệnh học, độc tính và sống còn. Độc tính cấp của xạ trị được phân loại theo CTCAE phiên bản 5.0 của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI). Thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ được tính từ thời điểm bệnh nhân được phẫu thuật cho đến khi bệnh nhân tái phát (sống còn không bệnh), bệnh nhân tử vong, mất dấu vì bất kỳ lý do gì hoặc kết thúc nghiên cứu (sống còn toàn bộ).

Số liệu được xử trí bằng phần mềm SPSS 20.0. Các trị số đo lường được trình bày dưới dạng trung vị $\pm$ độ lệch chuẩn. So sánh kích thước bướu trước - sau xạ trị dựa vào phép kiểm Wilcoxon. So sánh tỉ lệ giai đoạn bướu và hạch trước và sau xạ bằng phép kiểm Fisher. Phân tích sống còn theo phương pháp Kaplan Meier. Giá trị $p \leq 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu bệnh nhân nghiên cứu:

Chúng tôi thu nhận được 11 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tất cả bệnh nhân

đều lớn tuổi, với độ tuổi trung bình 78,8; nhỏ nhất là 68 tuổi. Cả 100% đều bị tăng huyết áp, kèm theo các bệnh nội khoa khác, bao gồm suy tim (2 bệnh nhân), đái tháo đường (3 bệnh nhân), suy thận mạn độ 2 (4 bệnh nhân).

Chẩn đoán giai đoạn bệnh trước mổ, giai đoạn III chiếm nhiều nhất (90,9%). Cụ thể hơn, ưu thế thuộc về bướu cT3 với 10 bệnh nhân (90,9%) và hạch cN1 có 6 bệnh nhân (54,5%). Về vị trí bướu, trực tràng thấp có 5 trường hợp (45,4%).

Về phẫu thuật, tất cả đều đạt diện cắt R0.

Trong số 5 trường hợp bướu trực tràng thấp, sau xạ trị, có 3 trường hợp phẫu thuật Miles và 2 trường hợp cắt trước thấp. Ngoài ra, trong tổng số 7 bệnh nhân cắt trước, có 6 bệnh nhân được mở hậu môn nhân tạo dự phòng, sau đó 1 bệnh nhân không phẫu thuật lại để phục hồi lưu thông đường tiêu hóa được do tình trạng rung nhĩ nặng lên.

Chỉ có 2 bệnh nhân (18,2%) đồng ý tiếp tục hóa trị sau phẫu thuật với Capectabine. Các trường hợp còn lại không hóa trị do bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh nội khoa không thuận lợi hoặc gia đình không đồng ý điều trị tiếp.

Bảng 2. Đặc điểm mẫu bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		N (%)
Tuổi	Trung vị (lớn nhất - nhỏ nhất)	78,8 tuổi (68 - 89)
Giới tính	Nam	8 (72,7)
	Nữ	3 (27,3)
Vị trí bướu	1/3 trên	3 (27,3)
	1/3 giữa	3 (27,3)
	1/3 dưới	5 (45,4)
Giai đoạn bướu	cT3	10 (90,9)
	cT4	1 (9,1)
Giai đoạn hạch	cN0	1 (9,1)
	cN1	6 (54,5)
	cN2	4 (36,4)
Giai đoạn bệnh trước điều trị	II	1 (9,1)
	III	10 (90,9)
Grad mô học	Grad 2	10 (90,9)
	Grad 3	1 (9,1)
Bệnh nội khoa	Tăng huyết áp	11 (100)
	Đái tháo đường	3 (27,3)
	Suy thận mạn	4 (36,4)
	Suy tim	2 (18,2)
Phẫu thuật	Cắt trước thấp	7 (63,5%)
	Phẫu thuật Harmann	1 (9,1%)
	Phẫu thuật Miles	3 (27,3%)
Hóa trị sau mổ	Có	2 (18,2%)

3.2. Tác dụng phụ

Trong lúc xạ trị, chỉ có 1 bệnh nhân (9,1%) tiêu chảy và 1 bệnh nhân (9,1%) nôn ói, đều là grad 1. Ngoài ra có 1 trường hợp

(9,1%) tắc ruột do dính sau phẫu thuật 3 tuần. Không ghi nhận các độc tính khác.

3.3. Đánh giá đáp ứng

Bảng 3. Đáp ứng của bướu và hạch sau xạ trị

		Trước mổ, đánh giá trên MRI (c)	Sau mổ, đánh giá mô bệnh học (yp)	Chỉ số p
Bướu	T0	0	1 (0,9)	p = 0,82 (Fisher's exact test)
	T1	0	0	
	T2	0	1 (0,9)	
	T3	10 (90,9)	6 (54,5)	
	T4	1 (9,1)	3 (27,3)	
Hạch	N0	1 (9,1)	9 (81,8)	p = 0,83 (Fisher's exact test)
	N1	6 (54,5)	2 (18,2)	
	N2	4 (36,4)	0	
Kích thước bướu (mm)		40 ± 10,6 (32 - 48)	30 ± 18,1 (20 - 50)	p = 0,04 (Wilcoxon test)

Bướu và hạch được trình bày dưới dạng số bệnh nhân (tỉ lệ %).

Kích thước bướu tính bằng trung vị ± độ lệch chuẩn (giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất).

Chỉ có 1 trường hợp (9,1%) đạt đáp ứng hoàn toàn (pCR) ở cả bướu và hạch. Khi xét riêng về giai đoạn bướu trước và sau mổ, tỷ lệ bướu T3 giảm từ 90,9% (10 trường hợp) còn 54,5% (6 trường hợp), bướu T4 tăng từ 9,1% (1 trường hợp) lên 27,3% (3 trường hợp).

Tương tự trên MRI trước xạ có đến 91,9% (10 trường hợp) di căn hạch, sau xạ tỉ lệ còn hạch di căn trên vi thể giảm hẳn, hạch âm tính ypN0 chiếm ưu thế với 81,8% (9 trường hợp).

Tuy vậy, không có sự khác biệt về tỉ lệ giai đoạn bướu và hạch trước và sau xạ trị (p = 0,82 và 0,83).

Kích thước bướu trung vị trên MRI vùng chậu khi mới chẩn đoán là 40 ± 10,6mm,

giảm còn 30 ± 18,1mm khi đánh giá đại thể lúc phẫu thuật. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,04).

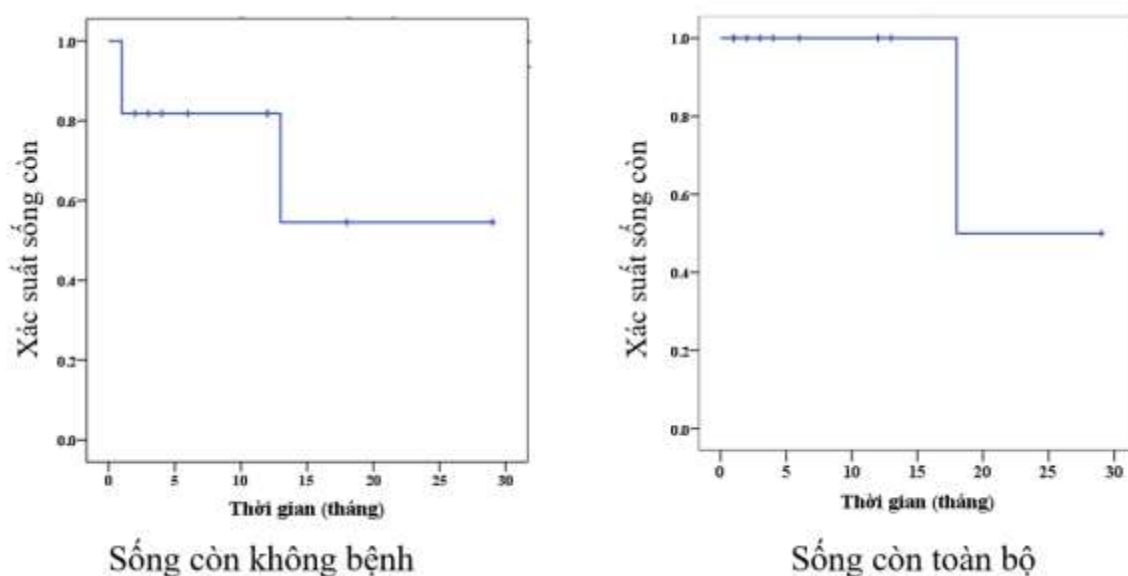
3.4. Tái phát, sống còn

Với trung vị thời gian theo dõi 6,0 ± 8,7 tháng, chúng tôi ghi nhận có 1 trường hợp (9,1%) bệnh tiến triển di căn gan sau xạ trị và trước khi phẫu thuật. Ngoài ra có 1 trường hợp (9,1%) di căn gan, gieo rắc khoang bụng sau phẫu thuật 3 tuần và 1 trường hợp (9,1%) tái phát miệng nối sau phẫu thuật 35 tuần. Cả hai trường hợp này đều được hóa trị hỗ trợ sau mổ. Tổng cộng có 3 trường hợp (27,3%) bệnh tiến triển, tái phát.

Có 1 bệnh nhân (9,1%) tử vong do tai biến mạch máu não sau điều trị 17 tháng (không tái phát và không di căn).

Trung vị thời gian sống còn không bệnh là 19,5 ± 4,4 tháng, sống còn toàn bộ là 23,5 ± 3,9 tháng.

Tỉ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 2 năm lần lượt là 72,7% và 90,9%.



Hình 1. Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ

IV. BÀN LUẬN

Theo thực hành tại Khoa Xạ trị tổng quát, chúng tôi lựa chọn xạ trị tiên phẫu ngăn ngày 5Gy x 5 cho những trường hợp không thể thực hiện được hóa xạ trị đồng thời, bao gồm bệnh nhân lớn tuổi hoặc có những bệnh lý nội khoa kèm theo liên quan đến chống chỉ định hóa trị. Nghiên cứu này cho thấy tất cả bệnh nhân đều hoàn tất xạ trị và phẫu thuật với ít độc tính. Xạ trị với phác đồ ngăn ngày cũng giúp giảm kích thước bướu. Mặc dù số lượng bệnh nhân được hóa trị sau mổ còn hạn chế, nhưng thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ tương đối khả quan.

Đối với xạ trị ngăn ngày, đáng ngại nhất là độc tính tiêu hóa do phân liều xạ cao. Theo nghiên cứu Polish (Br J Surg 2006)^[1], tỷ lệ này 3%, thấp hơn so với xạ trị bằng phân liều chuẩn. Chúng tôi chỉ ghi nhận có 2 trường hợp độc tính tiêu hóa grad 1. Độc tính này ít xảy ra có thể do tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều không xạ mở rộng đến hạch chậu ngoài và được chụp CBCT ở tất cả 5

lần xạ, đảm bảo thể tích bàng quang đạt tiêu chuẩn như yêu cầu. Phẫu thuật sau xạ trị được thực hiện an toàn, không có biến chứng đáng kể. Tỷ lệ hậu môn nhân tạo dự phòng chiếm 81,8%; do lo ngại nguy cơ rò miệng nổi trên những bệnh nhân lớn tuổi với nhiều bệnh lý nội khoa.

Chúng tôi chỉ có 1 trường hợp (9,1%) đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (pCR) sau xạ trị, với thời gian từ lúc ngưng xạ cho đến phẫu thuật là từ 4 - 6 tuần, cũng gần tương đồng với tác giả Calin Radu (2008, Thụy Điển)^[11] là 6 - 7 tuần. Hiện nay, trên thế giới vẫn chưa có hướng dẫn cụ thể về thời gian tối ưu phẫu thuật TME sau xạ trị ngăn ngày, thay đổi từ 1 tuần^[4], 4 tuần hoặc 6 - 7 tuần^[11]. Theo nghiên cứu Stockholm III, so sánh 3 nhóm điều trị tiên phẫu (xạ trị ngăn ngày và mổ ngay, xạ trị ngăn ngày và kéo dài thời gian chờ mổ, xạ trị dài ngày và kéo dài thời gian chờ mổ) cho thấy kết quả sống còn tương tự nhau. Tăng thời gian chờ mổ từ 1 tuần lên 4 - 8 tuần có thể gia tăng 7 lần tỉ lệ pCR ở nhóm bệnh nhân được xạ trị

ngắn ngày (1,7 so với 11,8%, $p = 0,001$)^[10]. Mặc khác, đối với những bệnh nhân của chúng tôi, kéo dài thời gian chờ mổ còn nhằm mục đích ổn định các bệnh lý nội khoa trước phẫu thuật.

Đáp ứng của bướu tạo điều kiện cho phẫu thuật đạt R0 là kết quả chúng tôi đạt được. Trên thế giới, các nghiên cứu so sánh xạ trị ngắn ngày tiền phẫu và hóa xạ trị tiền phẫu phân liều chuẩn ghi nhận tỷ lệ phẫu thuật đạt R0 sau xạ trị ngắn ngày như: TROG 01.04 (Ngan 2012, 158 trường hợp)^[9] là 94,9%; Polish Trial 2 (Bujko 2016, 261 trường hợp)^[2] là 77,4%; Lithuanian trial (Latvia, 2016 - 2017, 68 trường hợp)^{[6][8]} là 83,8%. Xạ trị ngắn ngày có giúp gia tăng bảo tồn cơ thất hậu môn hay không là vấn đề chưa có kết quả rõ ràng. Theo các khuyến cáo, trong những trường hợp này, ưu thế lựa chọn phác đồ hóa xạ trị đồng thời hoặc điều trị tiền phẫu tổng lực (total neoadjuvant therapy) kết hợp xạ trị ngắn ngày và hóa trị trước mổ.

Về kết quả điều trị, chúng tôi lấy tính từ thời điểm phẫu thuật để đánh giá sống còn tương tự theo nghiên cứu của François (2023)^[5]. Nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ tái phát, di căn sau xạ trị ngắn ngày là 27,3%, trong đó 9,1% tái phát miệng nối, gần tương đồng với nghiên cứu của Tissera (Argentina, 2023)^[12] là 11,1%. Tỷ lệ bệnh tái phát, tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi là 27,3% với thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ là $19,5 \pm 4,4$ và $23,5 \pm 3,9$ tháng.

Điểm hạn chế của nghiên cứu là số lượng bệnh nhân ít, thời gian theo dõi ngắn nên chưa đánh giá được trọn vẹn hiệu quả của phác đồ xạ trị ngắn ngày. Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân không được hóa trị sau phẫu thuật cũng ảnh hưởng đáng kể đến tiên lượng. Mặc dù vậy, chúng tôi cũng cho thấy tính khả thi

khi thực hiện phác đồ này ở những đối tượng bệnh nhân đặc biệt như trên, khi các phương tiện điều trị tại chỗ vẫn là hòn đá tảng trong ung thư trực tràng.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ xạ trị ngắn ngày sau đó phẫu thuật đối với ung thư trực tràng giai đoạn II - III giúp bệnh nhân không thể thực hiện hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu có cơ hội tiếp cận điều trị triệt để với tỷ lệ độc tính thấp. Xạ trị ngắn ngày còn giúp gia tăng đáp ứng bướu, tạo thuận lợi cho phẫu thuật. Thời gian xạ trị ngắn giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn, tiết kiệm được chi phí và thời gian.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al.** Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93: 1215 – 1223.
2. **Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al.** Long-course oxaliplatin based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016; 27: 834 – 42.
3. **Emma C. Fields.** Phase 1 Study of Neoadjuvant Short-Course Radiation Therapy Concurrent With Infusional 5-Fluorouracil for the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer|. *Advances in Radiation.* 2019; 4, Issue 4: 605 – 612.
4. **Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al.** Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre,

- randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (3): 336-346.
5. **François E, De Bari B, Ronchin P, et al.** Comparison of short course radiotherapy with chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly: A multicentre, randomised, non-blinded, phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2023; 180: 62 - 70.
 6. **Kairevice L, Latkauskas T, et al,** Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II–III resectable rectal cancer: 5-Year survival data of a randomized controlled trial. *Medicina* 53, 2017; 150 – 158.
 7. **Lancellotti F, Solinas L, Sagnotta A, et al.** Short course radiotherapy and delayed surgery for locally advanced rectal cancer in frail patients: is it a valid option? *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47 (8): 2046 - 2052.
 8. **Latkauskas T, Pauzas H, Kairevice L, et al.** Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2016; 16: 927.
 9. **Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al.** Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827 – 3833.
 10. **Petterson D, Lorinc E, Holm T, et al.** Tumor regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *BJS.* 2015; 102 (8): 972 – 978.
 11. **Radu C, Berglund K, Pahlman L, et al.** Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer – a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 343 - 9.
 12. **Tissera N S, Freile B, Waisberg F, et al.** Short-course radiotherapy for rectal cancer: real-world evidence in Argentina. *Ecancer* 2023, 17:1555.

PHỤ KHOA - NIỆU

**ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU PHẪU THUẬT ĐOẠN CHẬU
TRONG UNG THƯ PHỤ KHOA**

**Nguyễn Duy Thu¹, Nguyễn Văn Tiến¹, Phan Viết Việt Bảo¹,
Nguyễn Hoàng Duy Thanh¹, Trần Quang Kiên¹,
Nguyễn Hồng Hạnh¹, Nguyễn Thị Ngọc Yến¹**

TÓM TẮT.

Giới thiệu: Đoạn chậu (PE) được chỉ định trong các trường hợp ung thư vùng chậu tái phát, tiến triển không đáp ứng với hóa xạ trị hoặc phẫu thuật giảm nhẹ. Mặc dù phẫu thuật có tỷ lệ biến chứng cao nhưng lại là phương pháp điều trị duy nhất còn hiệu quả.

Phương pháp: Hồi cứu mô tả những bệnh nhân trải qua PE từ tháng 10 năm 2022 đến nay tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: 48 bệnh nhân được phẫu thuật do ung thư phụ khoa tái phát, rò sau điều trị hoặc được chẩn đoán ngay từ đầu với tỷ lệ bệnh lần lượt là 36 (75%), 6 (12.5%) và 6 (12.5%). Đoạn chậu toàn phần là 28 trường hợp (58%), đoạn chậu trước là 8 trường hợp (16%) và sau là 12 trường hợp (25%). Theo phân loại Clavien Dindo biến chứng sớm mức độ II và III lần lượt xảy ra ở 43.8% và 31.2%. Không có trường hợp tử vong nào được quan sát trong vòng 30 ngày. Biến chứng muộn sau 30 ngày có 15 bệnh nhân (31.2%) trong đó biến chứng về niệu chiếm phần đa số.

Kết luận: Đoạn chậu là cơ hội cuối cùng ở những bệnh nhân có bệnh tái phát cũng như tiến triển. Phẫu thuật khả thi với tỷ lệ biến chứng chấp nhận được đi kèm với lợi ích lâu dài. Qua nghiên cứu, chúng tôi mong muốn cung cấp thông tin để tạo thuận lợi cho việc xác định những bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ phẫu thuật.

SUMMARY**INITIAL EVALUATION OF PELVIC
EXENTERATION SURGERY IN
GYNECOLOGICAL CANCER**

Introduction: Pelvic exenteration (PE) is indicated in cases of recurrent, progressive gynecological cancer that does not respond to radio-chemotherapy or palliative surgery. Although this surgery had a high complication rate but it is the only treatment that can still be effective.

Methods: Retrospective review of patients who underwent PE from October 2022 to present at Ho Chi Minh Oncology Hospital.

Results: 48 patients underwent surgery for recurrent gynecological cancer, fistula after treatment or diagnosed at the beginning with the rates of 36 (75%), 6 (12.5%) and 6 (12.5%), respectively. Total pelvic exenteration was 28 cases (58%), anterior pelvic exenteration was 8 cases (16%) and posterior pelvic exenteration was 12 cases (25%). According to the Clavien

¹Khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Thu

Email: bsthu05@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Dindo classification, early complications of grade II and III occurred in 43.8% and 31.2%. No deaths were observed within 30 days. Late complications after 30 days occurred in 15 patients (31.3%), of which urinary complications accounted for the majority.

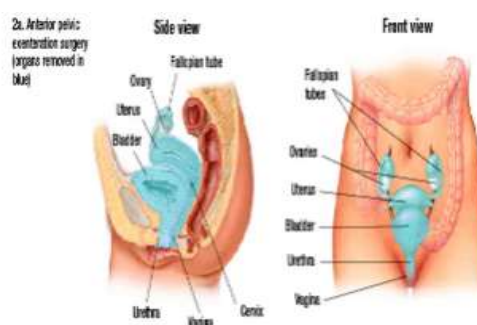
Conclusion: The pelvic exenteration is the last chance in patients with recurrent as well as progressive disease. Surgery is feasible with acceptable complication rates, remarkable long-term benefits. Through this article, we aim to provide information to facilitate the identification of patients who may benefit from surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

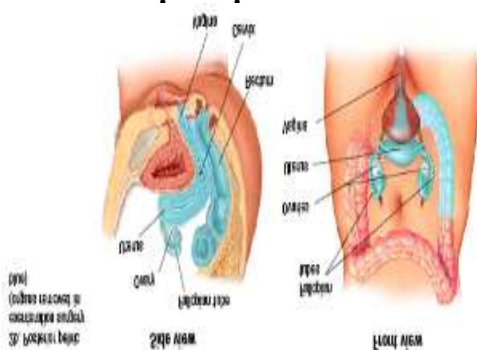
Đoạn chậu (PE), một phẫu thuật siêu tận gốc, loại bỏ các tạng trong vùng chậu gồm cơ quan sinh dục, bàng quang và trực tràng, được chỉ định trong các trường hợp ung thư vùng chậu tái phát hoặc tiến triển^[1]. Phẫu

thuật được mô tả lần đầu bởi tác giả A. Brunschwig vào năm 1948 với mục đích ban đầu chỉ là điều trị giảm nhẹ, tuy nhiên nhiều dữ liệu cho thấy đây là một phương pháp điều trị hiệu quả khi bệnh đã kháng hóa xạ trị^{[2][4]}. Nhưng với mức độ tàn phá nặng nề do sự phát triển mạnh mẽ của tế bào ác tính và ảnh hưởng bởi tia xạ lên cơ thể dẫn đến tỷ lệ biến chứng tăng cao, khoảng 40 – 50% các biến chứng nặng và 80% các biến chứng nhẹ.

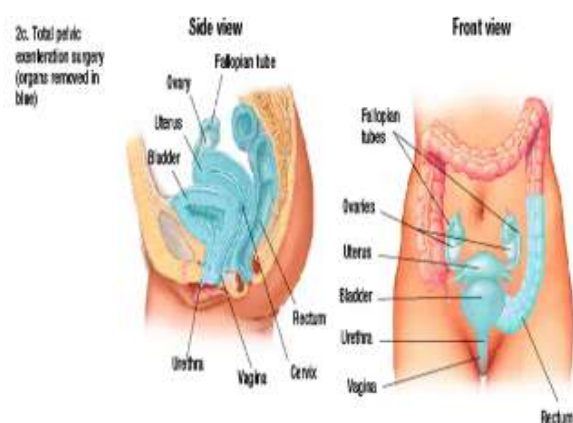
Tác giả Magrina chia đoạn chậu thành: Đoạn chậu trước (APE), đoạn chậu sau (PPE) và đoạn chậu toàn phần (TPE). Phẫu thuật này cũng được phân loại thành loại I, loại II và loại III tức là trên cơ nâng hay dưới cơ nâng^[3]. Trong ung thư phụ khoa, phẫu thuật này thường được thực hiện trong ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo hoặc điều trị giảm nhẹ^[5].



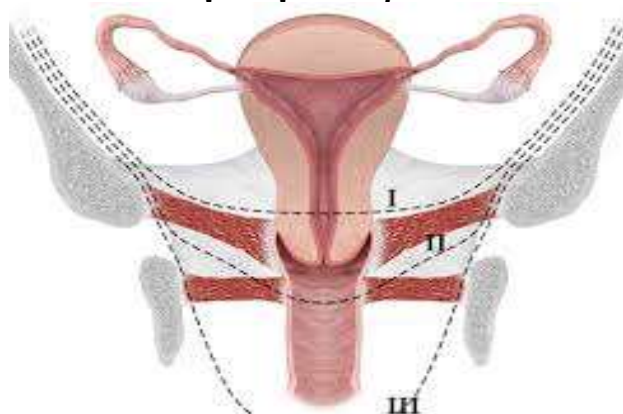
Đoạn chậu trước^[3]



Đoạn chậu sau^[3]



Đoạn chậu toàn phần^[3]



Đoạn chậu mức 1, 2, 3^[3]

Một nghiên cứu của tác giả Schmidt ở Đức, tỷ lệ phẫu thuật được hoàn toàn đạt được 66% các trường hợp có chỉ định đoạn chậu, với sống còn là 49% sau 5 năm và 39% sau 10 năm^[6]. Với chăm sóc giảm nhẹ, có ít bằng chứng ủng hộ dù phẫu thuật có thể làm giảm một số triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống. Các chỉ định thường gặp: Khối u lớn gây đau, rò âm đạo bàng quang hoặc ruột, chảy máu dai dẳng ở âm đạo bàng quang hoặc các triệu chứng liên quan đến hoại tử khối u. Một phân tích tổng hợp do Kroon và cộng sự thực hiện, được công bố vào năm 2019, tỷ lệ tử vong dao động từ 1 – 16%, với nhiều nguyên nhân khác nhau: nhiễm trùng huyết, thuyên tắc phổi và suy tim^[7]. Hiện nay, có nhiều tiến bộ trong kỹ thuật mổ nên đã cải thiện kết quả phẫu thuật,

trong đó tiến bộ quan trọng chính là việc dẫn lưu phân nước tiểu và tạo hình âm đạo, vùng chậu bằng vật da cơ. Ngoài ra điều trị bằng kháng sinh, dự phòng thuyên tắc huyết khối và kỹ thuật vi phẫu cũng đã góp phần để cải thiện kết quả điều trị. Mặc dù đã có những tiến bộ trong năm mươi năm qua, tuy nhiên ảnh hưởng của siêu phẫu như lượng máu mất, thời gian phẫu thuật và truyền máu lượng lớn là không thể tránh khỏi. Nhiễm trùng là biến chứng thường gặp nhất (19 – 86%), trong đó nhiễm trùng tiết niệu và vết mổ được báo cáo phổ biến nhất. Rò miệng nối được báo cáo khoảng 8 – 36%. Tắc ruột và hẹp niệu quản cũng xảy ra khoảng 5 – 10% bệnh nhân. Tử vong trong giai đoạn chu phẫu xảy ra ít hơn 5 % bệnh nhân^[8]. Bên cạnh đó tâm lý của bệnh nhân khi phải chịu

đựng sự tiến triển của bệnh, thời gian điều trị kéo dài và những thay đổi về hình ảnh bản thân cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Các đặc điểm như diện cắt dương, di căn hạch hoặc xâm lấn thần kinh được coi là yếu tố tiên lượng xấu nhưng không được đánh giá trước vì chỉ có thể được xác định sau khi phẫu thuật.

Tại khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, số lượng bệnh nhân ung thư phụ khoa tái phát hay tiến triển chúng tôi gặp là nhiều và đoạn chậu được thực hiện khá thường xuyên. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá tính an toàn, khả thi cũng như biến chứng sau mổ, giúp phân tầng rủi ro phẫu thuật nhằm chọn lựa bệnh nhân phù hợp và hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong quá trình tư vấn cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

- **Đối tượng:** Bệnh nhân đã được phẫu thuật đoạn chậu tại khoa Ngoại phụ khoa từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 7 năm 2024.

- Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS (Ver 25.0).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thu thập được 48 bệnh nhân đã phẫu thuật đoạn chậu tại khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 10/2022 đến 7/2024. Ban đầu có 50 bệnh nhân đã được thu thập số liệu. Hai trường hợp loại trừ dù đã được phẫu thuật đoạn chậu vì kết quả cuối cùng không phải ung thư phụ khoa.

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Tuổi trung bình [Mean ± SD (range)]	55.2 ± 11.6 [21 - 75]
BMI [Mean ± SD (range)]	22.4 ± 2.1 [17.9 - 27]
ASA	
1	8 (16.7%)
2	30 (62.5%)
3	10 (20.8%)
Bệnh nội khoa	
- Tăng huyết áp	10
- Đái tháo đường	11
- Bệnh thận mạn	2
- Thiếu máu cơ tim	1
Dò bàng quang - âm đạo - trực tràng	6 (12.5%)
Bệnh tái phát/tiến triển	36 (75%)
Bệnh mới phát hiện	6 (12.5%)
Bướu nguyên phát	
- Cổ tử cung	28 (58.2%)
- Buồng trứng	8 (16.7%)
- Nội mạc tử cung	3 (6.3%)
- Âm hộ, âm đạo	3 (6.3%)

Điều trị trước đó	
- Hóa xạ trị	25 (52%)
- Xạ trị	3 (6.3%)
- Hóa trị	2 (4.2%)
- Phẫu thuật + hóa	6 (12.5%)
- Phẫu thuật + xạ	1 (2.1%)
- Phẫu + hóa xạ trị	4 (8.3%)
- Phẫu thuật	1 (2.1%)

Mean: Trung bình; SD: Độ lệch chuẩn; Range: Khoảng dao động

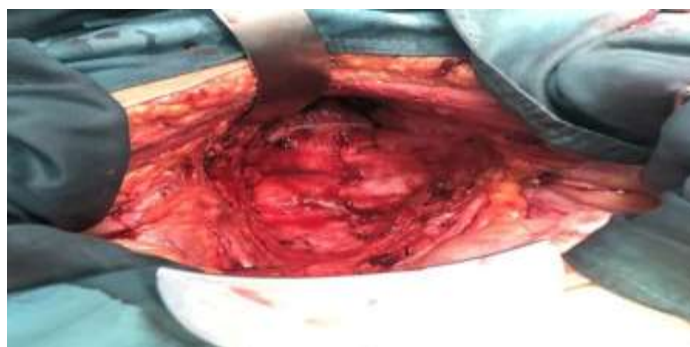
• **Kết quả bảng 1:**

36 trường hợp (75%) được đoạn chậu do bệnh tái phát hoặc tiến triển sau hóa xạ trị, 6 bệnh nhân (12.5%) được chẩn đoán bệnh lần đầu. Tuổi trung bình khi chẩn đoán là 55,2 tuổi (khoảng 21 – 75). BMI trung bình là 22.4 (dao động từ 17.9 – 27). Các bệnh lý đi

kèm thường là tăng huyết áp và đái tháo đường. Điểm ASA đa số là 2. Đại đa số các bệnh nhân được hóa xạ trị (52%), những bệnh nhân đã trải qua phẫu hóa xạ trị (8.3%). Ung thư cổ tử cung tái phát chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 28 trường hợp (58.2%).

Bảng 2. Đặc điểm phẫu thuật

Phân loại	
- Toàn phần	28 (58.3%)
- Trước	8 (16.7%)
- Sau	12 (25%)
Thời gian mổ (phút)	217.2 ± 62.2 [120 - 380]
Lượng máu mất (ml)	604.2 ± 331.8 [100 - 1500]
Tỷ lệ truyền máu	68.7%
Diện cắt	
- R0	30 (71.4%)
- R1	12 (28.6%)
Thời gian nằm viện (ngày)	12.1 ± 3.7 [7 - 22]
Dẫn lưu nước tiểu	
- Mở niệu quản ra da	11 (30.6%)
- Bricker	4 (11%)
- Double barrel	21 (58.3%)
Biến chứng trong mổ	0
Hậu môn nhân tạo	33 (68.7%)
Nạo hạch sau phúc mạc	15 (31.2%)
Che phủ vùng chậu	
- Mạc nối lớn	37 (77%)
- VRAM	4 (8%)



Hình 1. Phẫu trường sau đoạn chậu (BVUB)



Hình 2. Bệnh phẩm sau phẫu thuật (BVUB)

• **Kết quả bảng 2:**

Đoạn chậu toàn phần được thực hiện 58.3%, còn lại là đoạn chậu trước và đoạn sau. Thời gian phẫu thuật trung bình là 217 ± 62 (120 – 380). Máu mất trong mổ trung bình là 604ml (100 – 1500ml), tỷ lệ truyền máu 68.7% với trung bình mỗi lần truyền khoảng hai đơn vị hồng cầu lắng 350ml.

Dẫn lưu phân, nước tiểu theo phương pháp Double barrel được chúng tôi sử dụng

nhiều nhất với 21 ca (58.3%) (hình 3). Mở hậu môn nhân tạo 33 ca (68.7%).

Che phủ vùng chậu trống bằng mạc nối lớn (77%), vạt da cơ thẳng bụng 4 ca (8%) (hình 4).

Diện cắt an toàn (R0 - không thấy bướu đại thể) ở 30 trường hợp (71.4%).

Thời gian nằm viện trung bình là 12,4 ngày (7 – 22).



Hình 3. Miệng nối niệu quản ruột: Bricker



Hình 4. Miệng nối niệu quản ruột: Double barrel



Hình 5. Tái tạo vạt VRAM sau đoạn chậu

Bảng 3. Biến chứng sau phẫu thuật

Biến chứng sớm (< 30 ngày)	16 [33.3%]	Biến chứng muộn	15 [31.3%]
Nhiễm trùng vết mổ	4 (8.3%)	Hẹp miệng nối niệu quản – ruột	11/25 (44%)
Tụ dịch vùng chậu	1 (2.1%)	Hẹp lỗ mở niệu quản ra da	1/11 (9.1%)
Chảy máu sau mổ	2 (4.2%)	Dò tiêu hóa	3 (6.2%)
Hẹp lỗ mở niệu quản ra da	1 (2.1%)	Tắc ruột	4 (8.3%)
Hoại tử vạt - VRAM (1 phần) - Mạc nối lớn	2/4 (50%) 1/37 (2.7%)	Tụ dịch vùng chậu	2 (4.2%)
Tắc ruột	2 (4.2%)	Clavien Dindo III	100%
Loét da quanh HMNT	1 (2.1%)	Clavien Dindo chia làm 5 cấp: - Cấp I: Điều trị nội khoa bằng thuốc. - Cấp II: Truyền máu, dinh dưỡng toàn phần. - Cấp III: Yêu cầu can thiệp phẫu thuật, nội soi hoặc phóng xạ. - Cấp IV: Biến chứng đe dọa tính mạng (cần lọc máu...). - Cấp V: Bệnh nhân tử vong.	
Huyết khối	2 (4.2%)		
Clavien Dindo			
I	25%		
II	43.8%		
III	31.2%		

Tất cả các biến chứng sớm (xảy ra khi điều trị nội trú < 30 ngày sau phẫu thuật) và các biến chứng trung bình muộn (xảy ra sau khi xuất viện > 30 ngày sau phẫu thuật), có phải mổ lại không hoặc tử vong. Các biến chứng được phân loại theo Clavien Dindo.

• Kết quả bảng 3:

Chúng tôi ghi nhận biến chứng theo Clavien Dindo, biến chứng sớm xảy ra ở 16 bệnh nhân (33.3%), chủ yếu là độ II với 7 trường hợp (43.8%), tiếp theo là 5 bệnh nhân biến chứng độ III (31.2%) còn lại là độ I.

Các biến chứng được ghi nhận thường là nhiễm trùng vết mổ, tụ dịch vùng chậu, bán tắc ruột, huyết khối. Có 5 bệnh nhân cần can thiệp ngoại khoa, trong đó có 2 bệnh nhân chảy máu sau mổ, 3 bệnh nhân còn lại: 2 bệnh nhân là hoại tử một phần vật VRAM và 1 bệnh nhân hoại tử 1 phần mạc nối lớn cần cắt lọc.

Có 15 trường hợp (31.3%) nhập viện lại do các biến chứng sau 30 ngày, các trường hợp này được xếp độ III theo Claven Dindo và đều phải can thiệp: 12 trường hợp mở thận ra da do hẹp đường ra của nước tiểu gây biến chứng suy thận (3 ca) và viêm mù bết thận (1 ca). 3 bệnh nhân phải phẫu thuật lại mở hậu môn nhân tạo hồi tràng do tắc ruột và dò ruột non âm đạo.

Trong suốt quá trình theo dõi không ghi nhận trường hợp nào tử vong.

• Kết quả ung thư học:

Tại thời điểm hiện tại, toàn bộ bệnh nhân đều đang được theo dõi, số trường hợp tái phát là 15 trường hợp (31.2%), thời điểm ghi nhận tái phát sớm nhất là 3 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Đoạn chậu là phẫu thuật triệt để nhất cho các trường hợp bệnh tái phát tiến triển. Sống còn 5 năm dao động khoảng từ 30 đến 60%^[8]. Những khối u kháng xạ trị hay hóa trị thì đây là một lựa chọn duy nhất. Chống chỉ định bao gồm những bệnh nhân có tổng trạng kém, xâm lấn thần kinh tọa hoặc xâm lấn qua màng xương. Một số trường hợp khối u bao quanh mạch máu chậu ngoài hoặc không thể cắt bỏ tổn thương di căn xa, không thể đạt được diện cắt an toàn có thể được coi là chống chỉ định tương đối.

Thường thì tuổi cao liên quan tiên lượng xấu khi phẫu thuật lớn như đoạn chậu, tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy tuổi không phải là yếu tố tác động trực tiếp đối với phẫu thuật. Ngược lại, trong một phân tích hồi cứu tại Trung tâm Ung thư Memorial Sloan Kettering với 71 bệnh nhân, Straubhar và cộng sự đã báo cáo rằng những bệnh nhân trên 62 tuổi có kết quả ung thư kém hơn. Trong ghi nhận của bệnh nhân của chúng tôi có tuổi trung bình là 55 tuổi.

Bảng 4. So sánh với các nghiên cứu khác

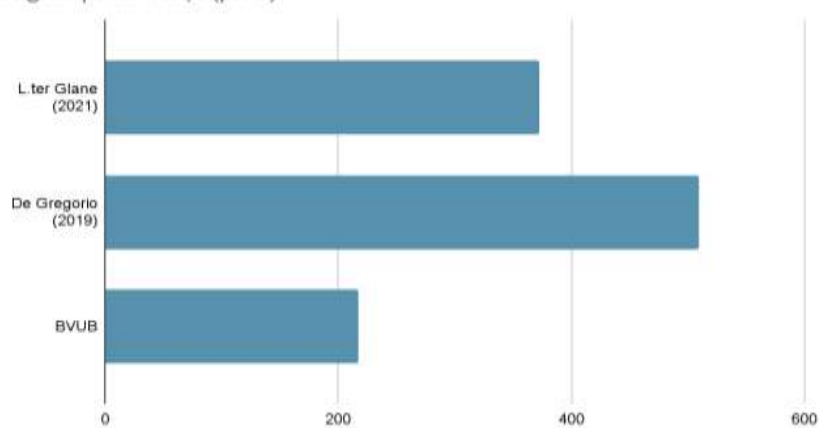
Tác giả	Năm	N	Cổ tử cung	Tử cung	Buồng trứng	Âm hộ	Âm đạo	Biến chứng sớm	Biến chứng muộn
Benn et al	2011	54	40	9	0	5	0	50%	61%
Maggioni et al	2009	106	62	10	9	21	4	48%	49%
Marnitz et al	2006	55	55	0	0	0	0	11%	75%
Goldberg et al	2006	103	95	2	0	1	0		
Sharma et al	2005	48	39	2	2	3	2	27%	75%
Berek et al	2005	75	67	8	0	0	-		
BVUB	2024	48	28	3	8	1	2	33.3%	31.3%

Ung thư cổ tử cung tái phát chiếm nhiều nhất trong nghiên cứu (58.2%), tỷ lệ tương tự với các tác giả khác (bảng 4). Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi 6 trường hợp (12.5%) được phẫu thuật do dò bàng quang - trực tràng - âm đạo. Một đánh giá của Guimaraes et al. đã báo cáo rằng 67% đến

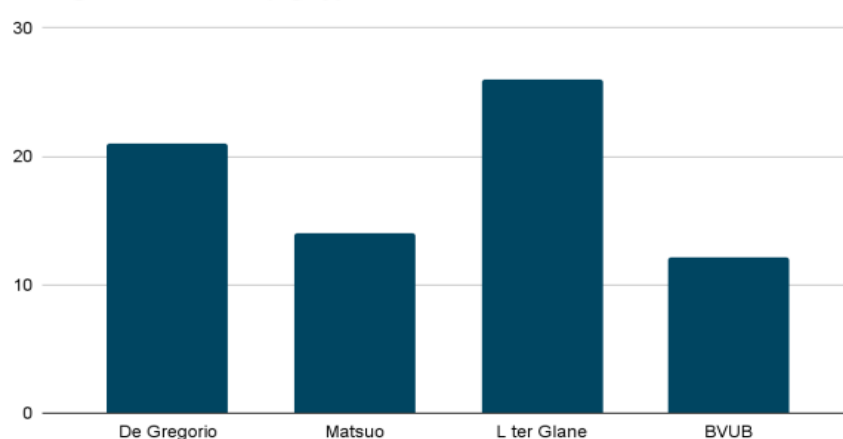
90% bệnh nhân cho biết triệu chứng thuyên giảm hoặc chất lượng cuộc sống được cải thiện sau khi điều trị PE giảm nhẹ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian phẫu thuật 217 phút, thời gian nằm viện trung bình 12.1 ngày.

Thời gian phẫu thuật (phút)



Thời gian nằm viện (ngày)



Thời gian phẫu thuật chia thành hai phần: (1) cắt bỏ các tạng vùng chậu bị khối u xâm lấn, (2) tái tạo: Chức năng tiêu tiêu, sàn chậu, âm đạo. So với các nghiên cứu khác, thời gian phẫu thuật của chúng tôi thấp hơn, sự

khác biệt này do việc tạo hình hoặc một số kỹ thuật như đoạn nội chậu mở rộng, thay thế mạch máu nhân tạo hay tiếp cận nội soi của chúng tôi còn khá hạn chế, chưa thực hiện, toàn bộ các ca phẫu thuật chúng tôi đều mô

hở và số ca tạo hình còn rất ít nên tổng thời gian thực hiện phẫu thuật thấp hơn khá nhiều so với các tác giả khác. Lượng máu mất trung bình 604ml. Tỷ lệ truyền máu là 68.7% thấp hơn so với các nghiên cứu của các tác giả Lter Glane vs cộng sự 74.5% và cao hơn Straubhar vs cộng sự 35%. Việc mất máu cũng như truyền máu trong mổ phụ thuộc mức độ khó khăn của phẫu thuật, tiếp cận qua nội soi hay mổ hở cũng như việc phức tạp trong tạo hình, kinh nghiệm ekip phẫu thuật. Tại trung tâm chúng tôi, khoảng 02 đơn vị hồng cầu lắng được truyền trong mổ tương tự với các nghiên cứu khác (De Gregorio; L ter Glane; Straubhar)^[7].

Biến chứng sớm với 33.3% mức độ II - III, còn biến chứng muộn với tỷ lệ là 27% thường liên quan đến đường tiết niệu. Nếu so với các tác giả khác, tỷ lệ biến chứng sớm cũng khá tương đồng (bảng 4). Tuy nhiên tỷ lệ biến chứng muộn của chúng tôi ít hơn, điều này cũng có thể hiểu là vì việc tạo hình hoặc một số kỹ thuật như đoạn nội chậu mở rộng, thay thế mạch máu nhân tạo hay tiếp cận nội soi của chúng tôi chưa thực hiện (bảng 4).

Để phục hồi chức năng đại tiện, mở hậu môn nhân tạo đại tràng vĩnh viễn thường được thực hiện. Nếu có thể bảo tồn cơ thắt hậu môn, xem xét nối thấp đại tràng với ống hậu môn, tuy nhiên tỷ lệ xì miệng nối cao (54%)^[8] đặc biệt là sau khi đã xạ trị vùng chậu trước đó. Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đặc biệt khi bệnh nhân đã xạ trị trước đó đều được mở hậu môn nhân tạo đại tràng sigma vĩnh viễn.

Để khôi phục lại đường tiết niệu, kỹ thuật được phân thành hai nhóm: Dẫn lưu không kiểm soát hoặc dẫn lưu có kiểm soát và tái tạo bàng quang. Phương pháp Double barrel, một loại dẫn lưu không kiểm soát đã được thực hiện trên gần 58.3% bệnh nhân của chúng tôi so với hai tác giả V. Lago và Maureen Byrne tỷ lệ thực hiện phương pháp Double barrel lần lượt là 33.3% và 47%^[5]. Lợi thế của phương pháp này chỉ có 1 miệng nối đại tràng sigma, nên không cần phải tạo ra một ống dẫn bằng ruột non sẽ tạo thêm một miệng nối hồi tràng (tăng khả năng gây ra các biến chứng xì dò, hẹp miệng nối, v.v.) và tỷ lệ biến chứng lên ruột sau xạ lên tới 9 - 24%, việc có nhiều miệng nối sẽ tăng nguy cơ xì rò vì vậy chúng tôi ít thực hiện phương pháp Bricker bởi kỹ thuật này nhiều miệng nối hơn, nguy cơ biến chứng cao hơn. Hơn nữa, phương pháp này giúp giảm thời gian phẫu thuật cho bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong, viêm bể thận, rối loạn điện giải và các vấn đề về thông nối niệu quản của phương pháp Double barrel 9.8 - 33% và Bricker 10 - 31%. Theo tác giả Backes vs cộng sự, tỷ lệ phải mở thận ra da ở nhóm làm Double barrel 17% và Bricker 64%^[8]. Trong nghiên cứu chúng tôi 44% (11/25 ca) bệnh nhân hẹp miệng nối niệu quản ruột, tuy nhiên những trường hợp này gặp ở những ca đầu tiên chúng tôi làm phương pháp Double barrel cho nên chưa có kinh nghiệm và điều này đã được cải thiện ở những ca sau này. Ngoài ra việc sử dụng vật VRAM bên phải cũng là một trong những yếu tố chúng tôi chọn phương pháp Double barrel hơn các phương

pháp khác. Nhiều ý kiến lo ngại rằng liệu phân và nước tiểu cùng ra chung một đường như vậy có làm tăng nguy cơ nhiễm trùng ngược dòng nhưng theo tác giả Martinez-Gomez, tỷ lệ này nhóm Double barrel 3 - 13% và nhóm Bricker 16 - 23%, ngoài ra tỷ lệ hẹp miệng nối lần lượt là 3-13% và 16 - 23%^[5].

Khuyết hông vùng chậu do đoạn chậu tạo ra gây nên hội chứng vùng chậu trống đặc biệt trường hợp đoạn chậu toàn phần hay qua cơ nâng, dẫn đến biến chứng sau mổ và kết quả cuối cùng là thất bại điều trị. Chính vì vậy, khuyết hông cần được che phủ nhằm giảm các biến chứng sau phẫu thuật và mang lại thẩm mỹ tương đối bằng việc sử dụng vật liệu tự nhiên cho đến nhân tạo: Mạ nối lớn, vật da cơ như là VRAM, vật cơ thon và mesh, silicon.... VRAM được coi là tiêu chuẩn vàng để tái tạo các khuyết hông lớn ở vùng chậu, bởi vì vật kích thước lớn có khả năng che phủ lấp đầy hoàn toàn vùng chậu, cấp máu tốt. Chúng tôi sử dụng mạc nối lớn (77%) để che phủ vùng chậu. Có 4 bệnh nhân chúng tôi phải lấy toàn bộ âm đạo nên chúng tôi sử dụng vật VRAM phối hợp mạc nối lớn để vừa lấp đầy vùng chậu vừa tạo hình lại âm đạo nhằm mang lại tính thẩm mỹ tương đối cho họ. Biến chứng liên quan tới vật như nhiễm trùng, hoại tử 1 phần vật 50% (2 ca trên tổng số 4 ca) những trường hợp này được điều trị chăm sóc tại chỗ, cắt lọc và dinh dưỡng giúp tăng khả năng lành vết thương. Tuy nhiên số ca tạo hình sàn chậu bằng vật da cơ còn ít nếu so với một số tác giả Choksi 2013 (N = 17); Cortinovis 2018

(N = 16); Vanramshorst 2020 (N = 87) với tỷ lệ biến chứng lần lượt là 65%; 25%; 68%^[9]. Ngoài ra chúng tôi có sử dụng tấm cân chỉnh cơ nhằm tăng cường sự chắc chắn của thành bụng trong trường hợp sử dụng vật VRAM.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, đoạn chậu có thể mang lại khả năng kiểm soát tại chỗ, tại vùng ở những bệnh nhân ung thư phụ khoa tái phát tiến triển tại chỗ tại vùng, đặc biệt đây là cơ hội chữa khỏi cuối cùng. Chúng tôi thấy rằng phẫu thuật khả thi về tính an toàn phẫu thuật. Tuy nhiên, cần phải đánh giá chính xác trước phẫu thuật và mức độ phức tạp của phẫu thuật để chọn lựa bệnh nhân phù hợp.

VI. ĐỀ NGHỊ, KIẾN NGHỊ

Những hạn chế của nghiên cứu này là số lượng bệnh nhân nhỏ, còn nhiều hạn chế, chưa phân đánh giá về chất lượng cuộc sống, thời gian theo dõi còn ngắn. Chúng tôi chỉ dừng lại ở khảo sát an toàn về phẫu thuật.

Chúng tôi đề nghị phẫu thuật này có thể tiếp tục thực hiện và có thể triển khai rộng hơn như phẫu thuật nội soi đoạn chậu, tạo hình sàn chậu... để đánh giá nhiều phương diện hơn. Và tiếp tục theo dõi dài hơn để có kết quả sống còn toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A. Brunschwig**, Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy, Cancer 1 (2) (1948) 177–183.

2. **Diver EJ, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG.** Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Surg Oncol.* 2012; 2012: 693535.
3. **Dindo D, Demartines N, Clavien PA** (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213.
4. **Lago, V.; Poveda, I.; Padilla-Iserte, P.; Simón-Sanz, E.; García-Granero, Á.; Pontones, J.L.; Matute, L.; Domingo, S.** Pelvic exenteration in gynecologic cancer: Complications and oncological outcome. *Gynecol. Surg.* 2019, 16, 1.
5. **Martínez-Gómez C, Angeles MA, Martinez A, Malavaud B, Ferron G.** Urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan; 31 (1):1-10.
6. **Ter Glane L, Hegele A, Wagner U, Boekhoff J.** Pelvic exenteration for recurrent or advanced gynecologic malignancies - Analysis of outcome and complications. *Gynecol Oncol Rep.* 2021 Mar 31; 36: 100757.
7. **Tortorella L, Casarin J, Mara KC, Weaver AL, Multinu F, Glaser GE, Cliby WA, Scambia G, Mariani A, Kumar A.** Prediction of short-term surgical complications in women undergoing pelvic exenteration for gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2019 Jan;152(1):151-156
8. **Ubinha ACF, Pedrão PG, Tadini AC, Schmidt RL, Santos MHD, Andrade CEMDC, Longatto Filho A, Reis RD.** The Role of Pelvic Exenteration in Cervical Cancer: A Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 18;16(4):817
9. **Chokshi RJ, Kuhrt MP, Arrese D, Martin EW Jr.** Reconstruction of total pelvic exenteration defects with rectus abdominus myocutaneous flaps versus primary closure. *Am J Surg.* 2013 Jan;205(1):64-7.

ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU PHẪU THUẬT TÁI TẠO BẰNG DOUBLE BARREL Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT

Nguyễn Văn Tiến¹, Tạ Thanh Liêu¹, Nguyễn Hoàng Duy Thanh¹,
Đoàn Trọng Nghĩa¹, Nguyễn Duy Thư¹,
Phan Viết Việt Bảo¹, Trần Quang Kiên¹

TÓM TẮT.

Giới thiệu: Double barrel là phương pháp tái tạo thường được lựa chọn ở các bệnh nhân có đoạn chậu. Đây là phương pháp tái tạo có nhiều ưu điểm như 1 lỗ stoma, dễ dàng chăm sóc hơn so với các phương pháp tái tạo khác.

Phương pháp: Hồi cứu mô tả những bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát được tái tạo bằng phương pháp double barrel từ 01/2020 đến 9/2024 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Đánh giá trên 19 bệnh nhân được tái tạo đường tiểu bằng kỹ thuật double barrel thì chúng tôi ghi nhận rằng phương pháp này có thời gian phẫu thuật trung bình là khoảng 230 ± 54 (phút), thời gian nằm viện là khoảng $12 \pm 3,6$ (ngày), và lượng máu mất trung bình khoảng: 545 ± 245 (ml), trong đó có khoảng 14 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ khoảng 73,7%) cần phải truyền máu trong hoặc sau phẫu thuật. Đa phần các biến chứng sớm (< 30 ngày) thường gặp sau phẫu thuật đoạn chậu có tái tạo bằng kỹ thuật double barrel là nhiễm trùng vết mổ với tỷ lệ là 10,5% (2 trường hợp), và mức độ của biến chứng sớm đa phần là mức độ I theo phân độ của Clavien

Dindo với 15,8%. Trong đó, biến chứng hẹp miệng nối niệu quản ruột là thường gặp nhất với tỷ lệ 10,5% (2 trường hợp bệnh nhân) và mức độ của các biến chứng này trong nghiên cứu của chúng tôi theo phân độ của Clavien Dindo là mức độ III (21,1%).

Kết luận: Phẫu thuật đoạn chậu là một phẫu thuật “tàn phá” nhằm mục đích điều trị bệnh triệt để ở nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, mà phẫu thuật tái tạo đường tiểu bằng kỹ thuật double barrel là một phương pháp tái tạo sau phẫu thuật đoạn chậu với hiệu quả và biến chứng chấp nhận được.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF RECONSTRUCTIVE SURGERY WITH DOUBLE BARREL IN PATIENTS WITH RECURRENT CERVICAL CANCER

Introduction: Double barrel is the reconstruction method often chosen in patients with pelvic segments. This is a reconstruction method that has many advantages such as single stoma, and is easier to care for than other reconstruction methods.

Methods: Retrospective review patients with recurrent cervical cancer who underwent double barrel reconstruction from January 2020 to September 2024 in HCM Oncology Hospital.

Results: Evaluating 19 patients undergoing urinary tract reconstruction using the double barrel technique, we noted that this method has

¹Khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Duy Thanh

Email: nguyenhoangduythanh2908@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

an average surgical time of about 230 ± 54 (minutes), hospital stay of about $12 \pm 3,6$ (days), and the average blood loss was about: 545 ± 245 (ml), of which about 14 patients (accounting for about 73.7%) needed blood transfusion during or after surgery. The majority of early complications (< 30 days) commonly encountered after pelvic surgery with reconstruction using the double barrel technique are surgical wound infections with a rate of 10.5% (2 cases). Early complications are mostly level I according to the Clavien Dindo classification with 75%. Among them, complications of ureteroenteric anastomotic stenosis are the most common for late complications (≥ 30 days) with a rate of 10.5% (2 patient cases) and the level of these complications in our study according to Clavien Dindo's classification is level III (100%).

Conclusion: Pelvic surgery is a "devastating" surgery aimed at curely treating the disease in the group of patients with recurrent cervical cancer, of which urinary tract reconstruction surgery using the double barrel technique is a reconstructive method after pelvic surgery with acceptable effectiveness and complications.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư đứng hàng thứ 4 ở nữ giới trên toàn cầu và tử suất đứng hàng thứ 3 trong tất cả các loại ung thư^[1]. Theo GLOBOCAN, thì hàng năm có khoảng 604.127 người mắc mới ung thư cổ tử cung, với tỷ suất mắc mới là 13,3/100.000 dân^[1]. Ngày nay tại Việt Nam, các phương tiện tầm soát ung thư cổ tử cung và bệnh lý ung thư cổ tử cung ngày càng được biết đến nhiều hơn, do đó ung thư cổ tử cung mắc mới hàng năm có tỷ suất chỉ khoảng 6,6/100.000 dân (83.647 người mắc mới) và

đứng hàng thứ 6 trong các loại ung thư ở nữ, và tử suất hàng năm chỉ khoảng 3,4/100.000 dân^[1].

Mặc dù, việc áp dụng chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung quốc gia giúp việc tỷ suất mắc mới và tử suất hàng năm giảm đáng kể trong những năm vừa qua. Tuy nhiên, đối với các bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư cổ tử cung và được điều trị chuẩn với các phương tiện như phẫu thuật, xạ trị thì vẫn phải đối mặt với nguy cơ bệnh tái phát. Theo Jina Li và cộng sự, cho thấy rằng ung thư cổ tử cung có tỷ lệ tái phát chung là khoảng 3,8% ở năm đầu sau xuất viện, và tăng lên 5,1% ở năm thứ 2, và khoảng 8,0% ở năm thứ 5 và có tỷ lệ ổn định khoảng 10,8% ở năm thứ 10^[2].

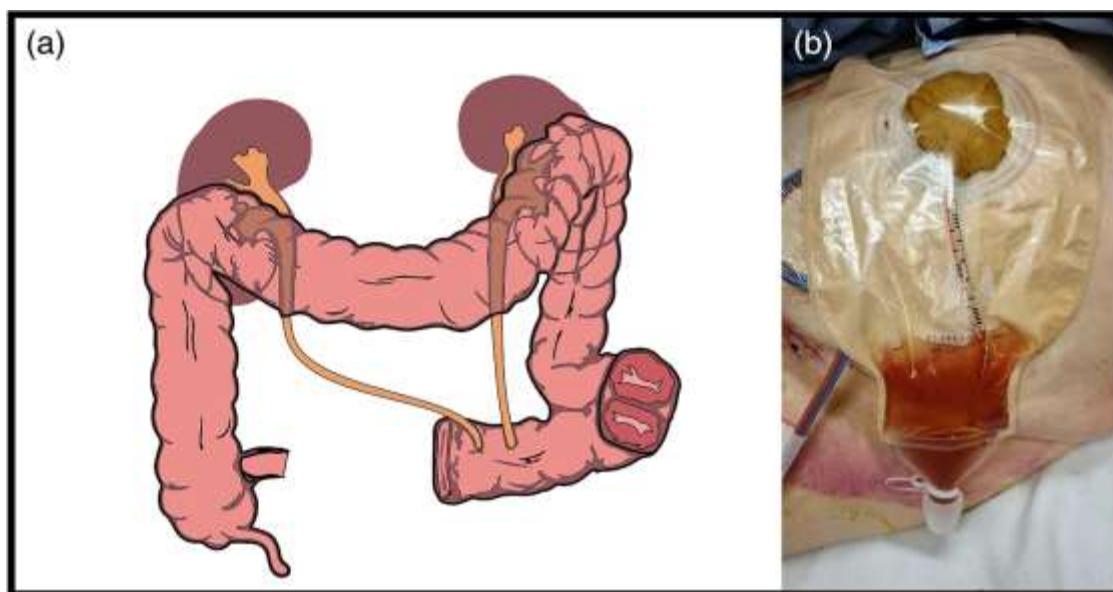
Đối với các ung thư cổ tử cung tái phát thì các lựa chọn điều trị rất ít và tiên lượng rất xấu. Jina Li và cộng sự đã chỉ ra rằng chỉ có khoảng 262 (6%) bệnh nhân điều trị chỉ bằng phẫu thuật và khoảng 3.926 (90,8%) bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị, xạ trị bổ túc hoặc hóa xạ đồng thời^[2]. Trong đó, có khoảng 372 bệnh nhân tái phát sau điều trị đầu tiên (phẫu thuật hoặc xạ trị hoặc hóa trị), và có khoảng 332 bệnh nhân tái phát sau khi đã được xạ trị và thời gian tái phát trung bình khoảng từ 11 tháng đến 22.1 tháng tùy phương pháp điều trị^[2].

Đối với các bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát tại chỗ đã được xạ trị trước đó thì phẫu thuật đoạn chậu là phương pháp được cân nhắc trong điều trị triệt để bệnh. Phẫu thuật đoạn chậu toàn phần được thực hiện đầu tiên vào năm 1948 bởi Alexander Brunschwig ở New York trong điều trị giảm nhẹ cho ung thư cổ tử cung tái phát, tuy nhiên với tỷ lệ cao biến chứng và tử vong sau mổ lên tới 23 - 35% nên phẫu thuật này chỉ được thực hiện ở một số ít trung tâm ở Mỹ^[3].

Sau thế chiến thứ 2, với sự phát triển vượt bậc của khoa học, y học thì cho phép phẫu thuật đoạn chậu cắt được triệt để và rộng hơn với độ an toàn cao hơn.

Phẫu thuật đoạn chậu được thực hiện lần đầu bởi Brunschwig và cộng sự vào năm 1948, với mục đích chính ban đầu là phẫu thuật giảm nhẹ triệu chứng cho những bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển^[4]. Sau đó, ông tái tạo và phục hồi chức năng đường tiểu và đường tiêu hóa bằng cách cắm 2 niệu quản vào đầu gần của đoạn ruột sigma và đưa ra ngoài thành bụng. Tuy nhiên, kiểu tạo hình này thì có tỷ lệ tử vong cao lên đến 23%^[5] và đi kèm với nhiều biến chứng như nhiễm trùng tiểu, rối loạn chuyển hóa (tăng clo máu và hạ calci máu, toan hóa máu)^[6] và nhanh chóng được thay thế bằng các kiểu tạo

hình đường niệu khác^[7]. Sau này, Bricker và cộng sự cũng đã mô tả cách tạo hình sau đoạn chậu bằng cách tạo duy nhất 1 lỗ stoma của hậu môn nhân tạo và niệu quản thì được cắm vào hồi tràng, manh tràng hoặc là sigma^[6]. Năm 1989, Carter cải tiến phương pháp tạo hình của Brunschwig nhằm giảm các biến chứng bằng cách tạo ra một túi chứa dài khoảng 15cm bằng một đoạn sigma và đưa ra ngoài thành bụng cùng vị trí với hậu môn nhân tạo sigma hay còn gọi là kiểu tạo hình double barrel^[8]. Độ dày của cơ đại tràng sigma tạo điều kiện cho tạo một van chống trào ngược cho chỗ nối niệu quản – sigma so với phương pháp của Brunschwig. Ngoài ra, tạo hình bằng cách này thì không cần thiết phải nối ruột, do đó giảm nguy cơ xì dò miệng nối^[8].



Hình 1. Tạo hình đường niệu kiểu double barrel sau phẫu thuật đoạn chậu^[9]

Hiện nay, tại khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã thực hiện được rất nhiều ca phẫu thuật đoạn chậu ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát và các bệnh nhân này đều được tái tạo bằng nhiều phương pháp như tái tạo bằng phương pháp

Bricker và phương pháp double barrel. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm giải đáp câu hỏi: ***“Kết quả thực hiện kỹ thuật double barrel trong phẫu thuật đoạn chậu ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát là như thế nào?”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang:

- Đối tượng: Các bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát và được điều trị bằng đoạn chậu toàn phần có sử dụng kỹ thuật double barrel tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2020 đến 12/2024.

- Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS (Ver 25.0).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sau khi phân tích 19 trường hợp ung thư cổ tử cung tái phát được phẫu thuật đoạn chậu và có tái tạo bằng kỹ thuật double barrel thì chúng tôi ghi nhận được các kết quả như sau:

Trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình là khoảng $55 \pm 10,23$ tuổi, trong đó tuổi của bệnh nhân lớn nhất là 72 tuổi và tuổi bệnh nhân nhỏ nhất là 37 tuổi. Ngoài ra, BMI trung bình trong dân số nghiên cứu của chúng tôi là $22,5 \pm 1,8$ (19,6 - 26). Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần không ghi nhận tiền căn nội khoa với 13 trường hợp chiếm tỷ lệ

68,4%. Các bệnh nhân này có giai đoạn bệnh trước phẫu thuật đoạn chậu và tái tạo bằng phương pháp double barrel đa phần là giai đoạn IIB với tỷ lệ chiếm khoảng 47,3% (với 9 trường hợp) và giai đoạn IIIB chiếm tỷ lệ ít nhất với 5,3% (1 trường hợp). Trong đó, đa phần các bệnh nhân này đều đa phần đã được điều trị trước đó bằng phương pháp hóa xạ đồng thời với tỷ lệ chiếm khoảng 68,4% (với 13 trường hợp), ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân giai đoạn IIIC1 và IVA được hóa trị trước phẫu thuật đoạn chậu (10,5%). Đặc điểm giải phẫu bệnh của nhóm bệnh nhân đa phần là loại carcinôm tế bào gai với tỷ lệ khoảng 68,4% (13 trường hợp) và loại giải phẫu bệnh ít gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là carcinôm hỗn hợp gai tuyến và carcinôm kém biệt hóa với tỷ lệ đều là 5,3% (1 trường hợp). Dựa theo các phương tiện hình ảnh học, giải phẫu bệnh, khám lâm sàng thì trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa phần bệnh tiến triển hoặc tái phát đa phần ở vị trí cổ tử cung, bàng quang, trực tràng với tỷ lệ khoảng 73,7% (14 trường hợp).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng các bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát được phẫu thuật đoạn chậu có tái tạo bằng kỹ thuật double barrel

Đặc điểm	Số TH	Tỷ lệ (%)
Bệnh nội khoa		
Tăng huyết áp	2	10,5
Tăng huyết áp + đái tháo đường	4	21,1
Không ghi nhận bệnh lý nội khoa	13	68,4
Giai đoạn bệnh		
IB3	2	10,5
IIA2	2	10,5
IIB	9	47,4
IIIB	3	15,8
IIIC1	1	5,3
IVA	2	10,5

Điều trị trước đó		
Hóa trị	2	10,5
Hóa xạ đồng thời	13	68,4
Phẫu thuật + hóa xạ đồng thời	2	10,5
Xạ trị	1	5,3
Hóa xạ đồng thời + phẫu thuật + xạ trị	1	5,3
Giải phẫu bệnh		
Carcinôm tế bào gai	13	68,4
Carcinôm tế bào tuyến	4	21
Carcinôm tế bào hỗn hợp gai tuyến	1	5,3
Carcinôm kém biệt hóa	1	5,3
Vị trí tái phát		
Cổ tử cung, bàng quang, trực tràng	14	73,7
Dò bàng quang trực tràng âm đạo	4	21
Điện cắt, bàng quang, trực tràng	1	5,3

Bảng 2. Đặc điểm phẫu thuật tái tạo bằng kỹ thuật double barrel ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát

Đặc điểm	
Thời gian mổ	230 ± 54 (phút)
Thời gian nằm viện	12 ± 3,6 (ngày)
Lượng máu mất trung bình	545 ± 245 (ml)
Truyền máu trong phẫu thuật	
Đặc điểm	Số TH
Cần truyền máu	14 trường hợp (73,7%)
Không truyền máu	5 trường hợp (26,3%)
Kích thước bướu	5.5 ± 0.7cm
Đại thể bướu	
Đặc điểm	Số TH
Dạng sùi	6 (31,6%)
Dạng thâm nhiễm	7 (36,8%)
Dạng loét	6 (31,6%)
Hạch ổ bụng	
Vị trí	Số TH
Hạch chậu di căn	4 (21,1%)
Hạch bẹn di căn	1 (5,3%)
Không ghi nhận di căn	14 (73,7%)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được phẫu thuật đoạn chậu có tái tạo bằng kỹ thuật double barrel có thời gian phẫu thuật trung bình là khoảng 230 ± 54

(phút), thời gian nằm viện là khoảng 12 ± 3,6 (ngày), và lượng máu mất trung bình khoảng: 545 ± 245 (ml), trong đó có khoảng 14 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ khoảng 73,7%) cần phải

truyền máu trong hoặc sau phẫu thuật. Kích thước bướu trung bình chúng tôi ghi nhận sau đoạn chậu là khoảng $5,5 \pm 0,7\text{cm}$, trong đó có 3 trường hợp không ghi nhận kích thước bướu, do 3 bệnh nhân này có dò bàng quang – âm đạo – trực tràng và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ của bệnh nhân không ghi

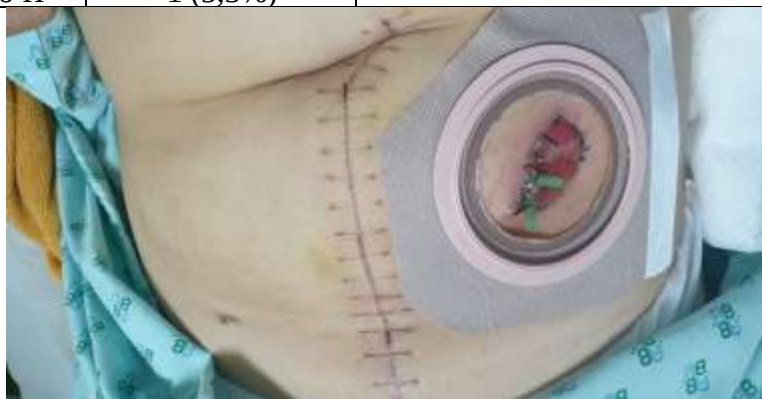
nhận tái phát tại vùng chậu. Dạng đại thể thường gặp của các bướu tái phát là loại thâm nhiễm với tỷ lệ khoảng 36,8% (7 trường hợp) và đa phần các bệnh nhân không có di căn hạch chậu hay hạch cạnh động mạch chủ bụng.

Bảng 3. Biến chứng phẫu thuật tái tạo bằng kỹ thuật double barrel ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát

Biến chứng sớm		Biến chứng muộn	
Loại biến chứng	Số TH	Loại biến chứng	Số TH
Nhiễm trùng vết mổ	2 (10,5%)	Nhiễm trùng vết mổ	2 (10,5%)
Loét HMNT	1 (5,3%)	Loét HMNT	1 (5,3%)
Bán tắc ruột	1 (5,3%)	Bán tắc ruột	1 (5,3%)

Bảng 4. Phân độ biến chứng phẫu thuật tái tạo bằng kỹ thuật double barrel theo Clavien Dindo ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát

Mức độ biến chứng			
Biến chứng sớm	Số TH	Biến chứng muộn	Số TH
Clavien Dindo I	3 (15,8%)	Clavien Dindo III	4 (21,5%)
Clavien Dindo II	1 (5,3%)		



Hình 2. Bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát được đoạn chậu và tái tạo bằng kỹ thuật double barrel tại khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các biến chứng sớm (< 30 ngày) thường gặp sau phẫu thuật đoạn chậu có tái tạo bằng kỹ thuật double barrel là nhiễm trùng vết mổ với tỷ lệ là 10,5% (2 trường hợp), và mức độ của biến chứng sớm đa phần là mức độ I theo phân độ của Clavien Dindo với 15,8%. Đối với biến chứng muộn thì trong nghiên cứu

của chúng tôi ghi nhận 4 loại biến chứng là: Tắc ruột, dò ruột non âm đạo, hẹp miệng nối niệu quản ruột. Trong đó, biến chứng hẹp miệng nối niệu quản ruột là thường gặp nhất với tỷ lệ 10,5% (2 trường hợp bệnh nhân) và mức độ của các biến chứng này trong nghiên cứu của chúng tôi theo phân độ của Clavien Dindo là mức độ III (21,5%).

IV. BÀN LUẬN

Phẫu thuật đoạn chậu là một phẫu thuật phức tạp trong điều trị ung thư, ước tính tỉ lệ tử vong 90 ngày sau mổ là khoảng 2,2% và biến chứng trong 30 ngày sau phẫu thuật là khoảng 67%^[10]. Nguyên nhân của việc này có thể được giải thích bởi độ phức tạp của phẫu thuật, hemoglobin trước truyền, vị trí bướu, kích thước và xâm lấn của bướu, tiền căn xạ trị trước đó^[8]. Biến chứng sớm thì thường gặp trong tất cả các kỹ thuật tái tạo đường tiêu sau phẫu thuật đoạn chậu có thể kể đến như: chảy máu, huyết khối tĩnh mạch sâu, rò miệng nối, đặc biệt là nhiễm trùng tiểu dưới, viêm đài bể thận, viêm túi chứa (pouchitis) với tỉ lệ khá cao, khoảng 23% bệnh nhân^[11]. Nhiễm trùng tiểu dưới thì thường có nguyên nhân là do nhóm vi khuẩn đường ruột, và trên lâm sàng hầu như là không có triệu chứng. Ngoài ra, viêm túi chứa là một biến chứng sớm sau mổ nặng và có thể phòng ngừa bằng cách rửa túi chứa thường xuyên. Rò miệng nối niệu quản thì có thể xảy ra bất kì lúc nào và với bất kì kỹ thuật tái tạo nào. Trong một số trường hợp, rò miệng nối có thể gây ra bởi việc không rửa túi chứa thường xuyên. Do đó, để ngăn ngừa điều này thì một số khuyến cáo được đưa ra là nên uống ít nhất 2 lít nước/ ngày nhằm làm loãng dịch nhầy của ruột và qua đó cũng có thể rửa túi chứa^[8]. Rò bàng quang âm đạo được chẩn đoán khi có nước rỉ liên tục từ âm đạo, và có thể xác định chẩn đoán bằng CT hệ niệu hoặc kiểm tra bằng cách bơm đầy bàng quang với chất chỉ thị màu (xanh methylen)^[8]. Một số bệnh nhân có nguy cơ cao bị rò bàng quang âm đạo (tiền căn xạ trị trước đó, hút thuốc lá, béo phì, đài tháo đường) thì nên được trì hoãn rút ống JJ lên đến 3 tháng. Ngoài ra, một số biến chứng muộn liên quan như giảm vitamin B12, toan

chuyển hóa, hẹp niệu quản và sỏi niệu. Tình trạng sỏi niệu (đặc biệt là sỏi calci) thì thường được tìm thấy ở đường tiêu trên và được cho rằng là nguyên do bởi dịch nhầy của đường tiêu hóa và nhiễm trùng niệu thường xuyên (Citrobacter, Klebsiella hoặc Enterococcus). Ngoài ra, tình trạng tăng clo máu và giảm kali máu, toan chuyển hóa cũng thúc đẩy tình trạng tạo sỏi bởi sự gia tăng hấp thu citrat ở ống lượn gần. Đối với tình trạng giảm vitamin B12, được giải thích bởi kỹ thuật tái tạo sự dụng đoạn hồi tràng (do vitamin B12 được hấp thu ở đoạn cuối hồi tràng). Hầu hết các bệnh nhân có biểu hiện là thiếu máu hồng cầu to mạn tính và tình trạng này có thể đảo ngược bởi các thực phẩm bổ sung thay thế. Nếu thiếu vitamin B12 kéo dài có thể dẫn đến bệnh lý thần kinh ngoại biên không hồi phục và mất trí nhớ, đây là một biến chứng nặng sau tái tạo và phục hồi chức năng sau phẫu thuật đoạn chậu^[8]. Hẹp miệng nối niệu quản thì liên quan đến nhiều yếu tố như tình trạng tưới máu, tiền căn xạ trị trước đó và viêm miệng nối kéo dài. Do đó, để phòng ngừa biến chứng này thì đánh giá tưới máu trong lúc mổ là rất quan trọng. Hầu hết các trường hợp hẹp miệng nối thì thường được điều trị bảo tồn, tuy nhiên trong một vài trường hợp như suy thận cấp nặng, thận độc nhất thì nên cân nhắc can thiệp cho bệnh nhân. Việc tiếp xúc kéo dài niêm mạc ruột với nước tiểu thì cũng có nguy cơ xuất hiện ung thư thứ 2 ngay tại miệng nối (2,6% đối với miệng nối niệu quản – sigma)^[8]. Ngoài ra, các biến chứng liên quan tới lỗ stoma cũng như thiếu máu niêm mạc ruột, viêm da quanh lỗ stoma, sa lỗ stoma, thoát vị qua lỗ stoma thường được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân tái tạo bằng hồi tràng – niệu quản (24%)^[8].

Bảng 5. Các biến chứng chính theo kiểu tái tạo đường tiểu^[8]

Kiểu tạo hình	Hẹp niệu quản (%)	Sỏi niệu (%)	Nhiễm trùng tiểu (%)	Ung thư thứ 2 (%)
Nối niệu quản đại tràng sigma	10 - 20	Hiếm	10 - 20	2,58
Double – barrel	2 - 11	7	3 - 13	0,23
Nối niệu quản hồi tràng kiểu Bricker	11 - 14	9-15	16 - 23	0,02

Hiện nay, đối với các phẫu thuật đoạn chậu thì sau đó các bệnh nhân này thường được tái tạo bằng 3 kỹ thuật: Tái tạo theo phương pháp Bricker, kỹ thuật double barrel hoặc tái tạo đường tiểu và đường đi phân tách biệt. Nếu so với Bricker thì kỹ thuật double barrel có nhiều ưu điểm như: Kỹ thuật đơn giản hơn, chỉ cần 1 lỗ stoma, không cần phải nối ruột (các trường hợp đã xạ trước đó, thì có nguy cơ xì dò miệng nối) và thời gian phẫu thuật ngắn hơn^[12]. Mặc dù vậy thì tỉ lệ biến chứng sau mổ giữa 2 phương pháp là không có khác biệt^[13]. Hơn nữa, kỹ thuật double barrel này ít gây khó khăn cho bệnh nhân trong việc chăm sóc lỗ stoma và đường như dễ được bệnh nhân chấp nhận hơn^[12]. Trong giai đoạn hậu phẫu, vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng không có sự khác biệt về biến chứng sau mổ như hẹp miệng nối niệu quản – ruột, tắc nghẽn sau thận, nhiễm trùng tiểu hoặc rối loạn điện giải^[13-14]. Hơn nữa, viêm da quanh lỗ stoma cũng ít ở nhóm double barrel hơn^[12]. Tuy nhiên, đa phần các bệnh nhân được sử dụng kỹ thuật double barrel thường phải sử dụng túi chứa có khóa, điều này gây bất tiện khi phải làm sạch túi về đêm nhiều lần^[12].

Trong một nghiên cứu được thực hiện bởi tác giả Backes và cộng sự (2013) đánh giá biến chứng sau tái tạo bằng kỹ thuật double barrel và tái tạo đường tiểu và đường phân riêng biệt trên 12 bệnh nhân ung thư phụ khoa (ung thư cổ tử cung tái phát chiếm 58%) thì nghiên cứu của tác giả Backes cũng có những điểm tương tự so với nghiên cứu

chúng tôi^[6]. Đặc điểm của dân số nghiên cứu này bao gồm độ tuổi trung bình 54 tuổi (42 - 72) và BMI trung bình là 29 (20 - 39), thời gian mổ trung bình 610 (406 - 853) và lượng máu mất trung bình 2000 (850 - 3900) và thời gian nằm viện trung bình là khoảng 14,5 ngày^[6]. So với nghiên cứu của chúng tôi thì thời gian mổ và lượng máu mất trung bình trong cuộc phẫu thuật có phần thấp hơn, điều này có thể lý giải bởi tiến bộ của y khoa và nhiều dụng cụ hỗ trợ cho phẫu thuật hơn so với nghiên cứu của tác giả Backes. Ngoài ra, đa phần các biến chứng thường gặp trong nghiên cứu của tác giả là nhiễm trùng huyết (8%), viêm đài bể thận (8%), và trong nghiên cứu này tác giả cũng ghi nhận có 2 bệnh nhân phải dẫn lưu bể thận ra da (17%) bởi nguyên nhân dò niệu quản ra da và thận ứ nước một bên^[6]. Tuy nhiên, 2 trường hợp này đều ghi nhận chức năng thận đều không bị ảnh hưởng. Đối với nghiên cứu của chúng tôi, thì các biến chứng sớm thường gặp là nhiễm trùng vết mổ (10,5%), bán tắc ruột (5,3%), loét hậu môn nhân tạo (5,3%). Trong đó, đa phần các biến chứng sớm thường chỉ có mức độ theo Clavien Dindo I, các biến chứng này đa phần chỉ cần điều trị bằng thuốc. Đối với các biến chứng muộn, thì trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chủ yếu 3 biến chứng như: tắc ruột (5,3%), hẹp miệng nối niệu quản (10,5%), dò ruột non âm đạo (5,3%) và đa phần mức độ là Clavien Dindo III. Một nghiên cứu lớn khác được thực hiện ở nhóm bệnh nhân ung thư bàng quang được tái tạo đường tiểu thì ghi nhận

rằng tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật (< 90 ngày) lên đến 64 - 77%. Trong đó, 13 - 32% bệnh nhân có mức độ biến chứng phân theo Clavien Dindo 3 - 5 (cần phải phẫu thuật lại, nội soi, suy chức năng cơ quang hoặc tử vong)^[6]. Điều này cũng tương tự với tác giả Houvenaeghel và cộng sự khi công bố rằng khoảng 20,5% bệnh nhân cần phải phẫu thuật lại để điều trị các biến chứng liên quan đến dò ở bệnh nhân đã được xạ trị trước đó^[15]. Dựa theo các tài liệu y văn trên thế giới thì tỷ lệ liên quan đến các biến chứng hẹp đường tiểu và dò đường tiểu liên quan đến tái tạo bằng kỹ thuật double barrel là khoảng 9,8% - 33%^[6]. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi tác giả Gullón và cộng sự trên 13 bệnh nhân ung thư vùng chậu (trực tràng, nội mạc tử cung, tuyến tiền liệt, hậu môn, bàng quang, cổ tử cung) được tái tạo bằng kỹ thuật double barrel sau phẫu thuật đoạn chậu thì tác giả ghi nhận rằng chỉ có 1 trường hợp hẹp miệng nối niệu quản và được điều trị bảo tồn và một trường hợp viêm đài bể thận tái phát nhiều lần và cần phải cắt thận để điều trị^[9]. Ngoài ra, trong nghiên cứu này tác giả cũng chỉ ra rằng các bệnh nhân được tái tạo bằng kỹ thuật double barrel khi được chụp niệu đồ bài tiết thì đều cho dòng nước tiểu tốt và không ghi nhận trào ngược. Tác giả cũng ghi nhận thêm không có rối loạn điện giải, và nồng độ urê và creatinine trong máu vào ngày hậu phẫu 7 đều bình thường.

Ngoài ra, một nghiên cứu gần đây được thực hiện bởi tác giả Nguyễn Thùy My trên 39 bệnh nhân ung thư vùng chậu được đoạn chậu và tái tạo bằng kỹ thuật double barrel cũng ghi nhận rằng thời gian mổ trung bình là khoảng $566,25 \pm 204,61$ và lượng máu mất trung bình là 650ml (450 - 1500) và có tới 68,8% bệnh nhân cần truyền máu, thời gian nằm viện trung bình là khoảng 18,5%. Trong

đó, tỷ lệ biến chứng chung là khoảng 87,5% và đa phần là mức độ Clavien Dindo II với tỷ lệ khoảng 71,4%. Các biến chứng trong nghiên cứu liên quan tới hệ niệu chiếm đa phần với tỷ lệ khoảng 56,3% bao gồm: Rối loạn điện giải (25%), tổn thương thận cấp (31,3%), hẹp miệng nối niệu quản (25%), nhiễm trùng tiểu (43,8%), dò đường tiểu (6,3%). Ngoài ra, còn có các biến chứng khác như tụ dịch vùng chậu (12,5%), và các biến chứng khác liên quan đến lỗ stoma như thoát vị^[16].

Nhìn chung, qua các kết quả nghiên cứu trên cũng cho thấy rằng tỷ lệ biến chứng liên quan đến hệ niệu thường gặp hơn đặc biệt là hẹp miệng nối niệu quản. Điều này có thể được lý giải bởi tiền căn xạ trị trước đó của các bệnh nhân ung thư, mà qua đó làm tăng tỷ lệ dò miệng nối và hẹp miệng nối nhiều hơn. Ngoài ra, các bệnh nhân ung thư phụ khoa thường đường bóc tách niệu quản ra trước khi vét hạch chậu, và điều này cũng có thể góp phần làm gia tăng tỷ lệ hẹp miệng nối sau này.

Vì vậy, nhìn chung thì tỷ lệ biến chứng này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có phần tương tự so với y văn và các nghiên cứu trên thế giới.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát thì đường như phẫu thuật đoạn chậu là biện pháp điều trị triệt để phù hợp nhất. Tuy nhiên, phẫu thuật đoạn chậu là một loại phẫu thuật “tàn phá” do đó, vai trò của việc tái tạo cũng như tạo hình lại khuyết hổng là đặc biệt quan trọng. Trong đó, tái tạo đường tiểu và đường phân theo kỹ thuật double barrel vẫn là một lựa chọn đáng cân nhắc ở các bệnh nhân này.

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. doi:10.3322/caac.21660.
2. **Li J, Liu G, Luo J, et al.** Cervical cancer prognosis and related risk factors for patients with cervical cancer: a long-term retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022; 12: 13994. doi:10.1038/s41598-022-17733-8.
3. **Brown KGM, Solomon MJ, Koh CE.** Pelvic Exenteration Surgery: The Evolution of Radical Surgical Techniques for Advanced and Recurrent Pelvic Malignancy. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(7):745-754. doi:10.1097/DCR.0000000000000839.
4. **Bouraoui I, Bouaziz H, Tounsi N, et al.** Survival After Pelvic Exenteration for Cervical Cancer. *J Obstet Gynecol India.* 2022;72(1):66-71. doi:10.1007/s13224-021-01502-0.
5. **Brunschwig A.** Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer.* 1948;1(2):177-183. doi:10.1002/1097-0142 (194807)1:2 < 177: aid-cnrc2820010203 > 3.0.co;2-a.
6. **Backes FJ, Tierney BJ, Eisenhauer EL, Bahnson RR, Cohn DE, Fowler JM.** Complications after double-barreled wet colostomy compared to separate urinary and fecal diversion during pelvic exenteration: Time to change back? *Gynecologic Oncology.* 2013;128(1): 60-64. doi:10.1016/j.ygyno.2012.08.004.
7. **Carter MF, Dalton DP, Garnett JE.** The Double-Barreled Wet Colostomy: Long-term Experience with the First 11 Patients. *The Journal of Urology.* 1994;152(6, Part 2): 2312-2315. doi:10.1016/S0022-5347(17) 31665-8.
8. **Martínez-Gómez C, Angeles MA, Martinez A, Malavaud B, Ferron G.** Urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(1):1-10. doi:10.1136/ijgc-2020-002015.
9. **Gullón AO, De Oca J, Costea MAL, et al.** Double-barreled wet colostomy: a safe and simple method after pelvic exenteration. *International Journal of Colorectal Disease.* 1997; 12(1): 37-41. doi:10.1007/s003840050076
10. **Prediction of short-term surgical complications in women undergoing pelvic exenteration for gynecological malignancies** - PubMed. Accessed November 6, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414740/>

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ SIÊU ÂM CỦA BỆNH NHÂN POLYP BUỒNG TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI PHÚ THỌ

Nguyễn Thị Hồng¹, Nguyễn Phương Sinh¹, Hoàng Quốc Huy¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm lâm sàng và siêu âm của những bệnh nhân polyp buồng tử cung được chẩn đoán và điều trị bằng soi buồng tử cung tại Bệnh viện Sản Nhi Phú Thọ từ tháng 3 năm 2019 đến tháng 01 năm 2023.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập số liệu hồi cứu và tiền cứu trên 68 bệnh nhân được chẩn đoán polyp buồng tử cung.

Kết quả và kết luận: Nhóm tuổi có polyp buồng tử cung nhiều nhất là 30 – 39 với 36,8%; thấp nhất là < 20 tuổi với 4,4%. Tỷ lệ polyp buồng tử cung trên bệnh nhân đã sinh con là 89,7%; đã từng nạo phá thai là 58,8%. Triệu chứng lâm sàng chính của polyp buồng tử cung là: Chảy máu âm đạo bất thường 55,9%. Đặc điểm hình ảnh siêu âm tử cung tăng kích thước chiếm 33,8%. Kích thước polyp buồng tử cung > 10mm chiếm 83,8%; kích thước chân polyp > 5mm chiếm 45,6%.

Từ khóa: Polyp buồng tử cung, vô sinh, ra máu âm đạo bất thường.

Objective: To describe the clinical and paraclinical characteristics of patients with uterine polyps diagnosed and treated by hysteroscopy at Phu Tho Obstetrics and Pediatrics Hospital from March 2019 to October 2023.

Methods: Cross-sectional descriptive study, retrospective, and prospective data collection on 68 patients diagnosed with uterine polyps.

Results and conclusions: Clinical characteristics: 36.8% were diagnosed in group 30 - 39 age; the lowest is < 20 years old with 4.4%; 89.7% were multiparous; 58.8% have ever had an abortion. The main clinical symptoms of uterine polyps are: Abnormal vaginal bleeding: 55.9%. Paraclinical characteristics: 33.8% had increased uterine size ultrasound images. Image of sonohysterography: uterine polyp size > 10mm accounts for 83.8%; polyp base size > 5mm accounts for 45.6%.

Keywords: Uterine polyps, infertility, abnormal vaginal bleeding.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF UTERINE POLYPS DIAGNOSED AND TREATED BY HYSTEROSCOPY AT PHU THO OBSTETRICS AND PEDIATRICS HOSPITAL

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Polyp buồng tử cung chiếm tỉ lệ 10 - 40% số phụ nữ bị ra máu âm đạo bất thường, khoảng 32% số phụ nữ vô sinh cần tìm đến các biện pháp hỗ trợ sinh sản và 1 - 12% số phụ nữ đi khám phụ khoa định kì mà không có triệu chứng bất thường^[6]. Polyp buồng tử cung là sự tăng sản quá mức cục bộ của các tuyến nội mạc tử cung và mô đệm xung quanh tạo thành một phần nhô ra có cuống hoặc không có cuống vào buồng tử cung, có thể gặp ở phụ nữ cả trong tuổi sinh sản và

¹Trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng

Email: drnguyenthihong77@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

sau mãn kinh, phổ biến nhất ở độ tuổi từ 40 đến 49. Triệu chứng lâm sàng của polyp buồng tử cung thường ít và không đặc hiệu, chẩn đoán chủ yếu dựa vào các kết quả cận lâm sàng như siêu âm đầu dò âm đạo, siêu âm bơm nước buồng tử cung, chụp tử cung - vòi trứng có bơm thuốc cản quang, chụp cộng hưởng từ và nội soi buồng tử cung. Hiện nay, sinh thiết polyp dưới hướng dẫn của nội soi được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán polyp buồng tử cung với độ nhạy, độ đặc hiệu cao^[8]. Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ đã áp dụng nội soi buồng tử cung để chẩn đoán và điều trị polyp buồng tử cung từ nhiều năm nay. Để có thêm dữ liệu và bằng chứng giúp chẩn đoán và điều trị, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “**Một số đặc điểm lâm sàng và siêu âm của những bệnh nhân polyp buồng tử cung được chẩn đoán và điều trị bằng nội soi buồng tử cung tại Bệnh viện Sản nhi tỉnh Phú Thọ từ tháng 3 năm 2019 đến tháng 01 năm 2023**”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu: 68 bệnh nhân được chẩn đoán polyp BTC bằng siêu âm đầu dò âm đạo, nội soi BTC tại Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ từ tháng 3/2019 đến tháng 01/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân chẩn đoán xác định Polyp BTC dựa vào lâm sàng: Ra máu bất thường âm đạo, nghi ngờ có Polyp BTC và cận lâm sàng: Nội soi BTC có một hoặc nhiều khối treo trong BTC, kích thước thường nhỏ, cuống ngắn, khá mềm, màu sắc và mạch máu giống niêm mạc xung quanh^[3].

+ Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là polip buồng tử cung.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có polip nhưng chống chỉ định soi BTC.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: Từ tháng 3/2019 đến tháng 01/2023. Trong đó, hồi cứu từ tháng 3/2019 đến tháng 11/2022 và tiến cứu từ tháng 12/2022 đến tháng 01/2023.

- Địa điểm: Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập số liệu hồi cứu và tiến cứu.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện, chọn toàn bộ các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

2.3. Các chỉ số và biến số nghiên cứu

* Đặc điểm chung: Tuổi của bệnh nhân, tiền sử sản phụ khoa, tình trạng vô sinh (nếu có).

* Đặc điểm lâm sàng: Ra máu âm đạo bất thường; đau bụng khi có kinh; khám vô sinh; ra máu âm đạo bất thường kèm vô sinh, khám phụ khoa định kỳ; tình trạng cổ tử cung.

* Đặc điểm cận lâm sàng: Tử cung đo trên siêu âm đầu dò âm đạo, hai phần phụ trên siêu âm 2D, Độ dày niêm mạc tử cung sau sạch kinh, số lượng polyp BTC, kích thước polyp BTC, kích thước chân polyp BTC.

Thời điểm siêu âm bơm nước buồng tử cung lý tưởng nên được thực hiện sớm trong giai đoạn nang trứng của chu kỳ kinh nguyệt (sau khi ngừng chảy máu kinh) trước ngày thứ 10. Vì đây là thời điểm nội mạc tử cung là mỏng nhất. Nội mạc tử cung mỏng là rất quan trọng để nước muối có thể dễ dàng làm

căng khoảng tử cung hơn để bộc lộ rõ các bệnh lý nội mạc tử cung tốt hơn.

Thời điểm tốt nhất để soi BTC là nửa trước của chu kỳ kinh nguyệt, khoảng ngày thứ 6 đến ngày thứ 10, chưa quan hệ hoặc trước thời điểm rụng trứng để đảm bảo không có thai khi soi.

Đặt thuốc làm mềm cổ tử cung khoảng 4 đến 6 tiếng trước khi soi để cổ tử cung hé mở giúp việc đưa ống soi dễ dàng hơn. Sử dụng dẫn xuất prostaglandin là misoprotol.

Bệnh nhân nằm tư thế phụ khoa, được gây mê toàn thân, tuy nhiên trong những trường hợp nếu chỉ làm nội soi BTC chẩn đoán hoặc phẫu thuật trong thời gian ngắn không kèm soi ổ bụng thì có thể tiến hành tiền mê kết hợp gây tê tại chỗ vùng cổ tử cung hoặc gây tê tùy sống.

Phương pháp siêu âm, soi buồng tử cung được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa Phụ Sản và được đào tạo có chứng chỉ.

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

- Đối với các bệnh nhân hồi cứu, nghiên cứu viên thu thập số liệu lâm sàng và cận lâm sàng từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân lưu trữ tại Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ.

- Đối với các bệnh nhân tiến cứu, nghiên cứu viên trực tiếp hỏi, khám bệnh nhân để thu thập số liệu về đặc điểm chung và đặc điểm lâm sàng; kết hợp với thu thập số liệu cận lâm sàng và kỹ thuật nội soi BTC từ hồ sơ bệnh án.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

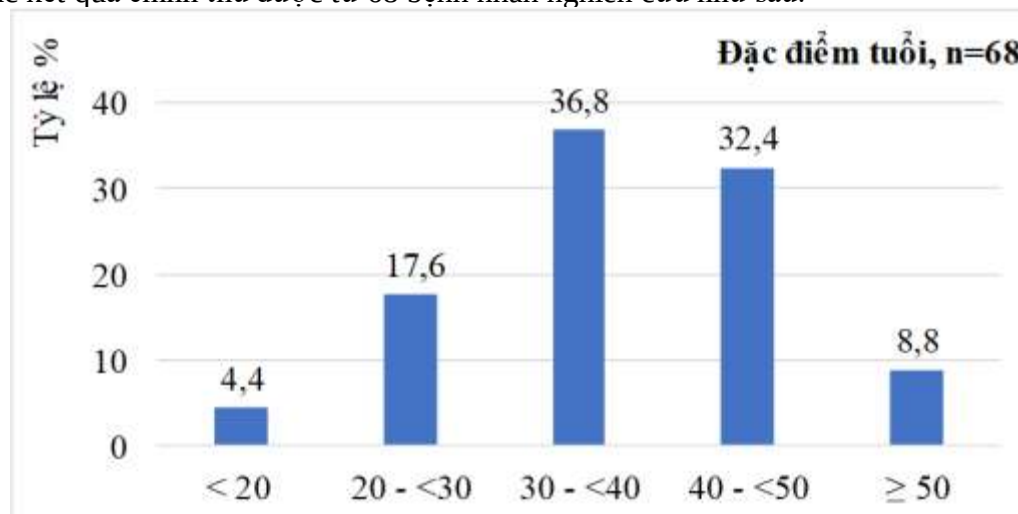
- Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS 22.0.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được sự thông qua của Hội đồng Y đức trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên và Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các kết quả chính thu được từ 68 bệnh nhân nghiên cứu như sau:



Biểu đồ 1. Phân bố tuổi của bệnh nhân polyp BTC

Tỷ lệ bệnh nhân Polyp BTC cao nhất là nhóm 30 – 39 tuổi với 36,8%; tiếp theo là nhóm từ 40 – 49 tuổi với 32,4%. Tỷ lệ bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên chiếm 8,8%. Thấp nhất là nhóm < 20 tuổi với 4,4%.

Bảng 1. Tiền sử sản phụ khoa

Tiền sử sản phụ khoa		n	Tỷ lệ %
Số lần sinh con	Chưa sinh	7	10,3
	1	21	30,9
	2	26	38,2
	≥ 3	14	20,6
	Tổng	68	100
Số lần nạo hút thai	Chưa nạo hút	28	41,2
	1	20	29,4
	2	11	16,2
	≥ 3	9	13,2
	Tổng	68	100

Có 89,7% số bệnh nhân polyp BTC đã sinh đẻ, trong đó sinh con 1 lần chiếm 30,9%; 2 lần chiếm 38,2% và 3 lần trở lên chiếm 20,6%. Tỷ lệ bệnh nhân đã từng nạo hút thai chiếm 58,8%; trong đó nạo hút thai 1 lần chiếm 29,4%; 2 lần chiếm 16,2% và 3 lần trở lên chiếm 13,2%.

Bảng 2. Lý do chính vào viện

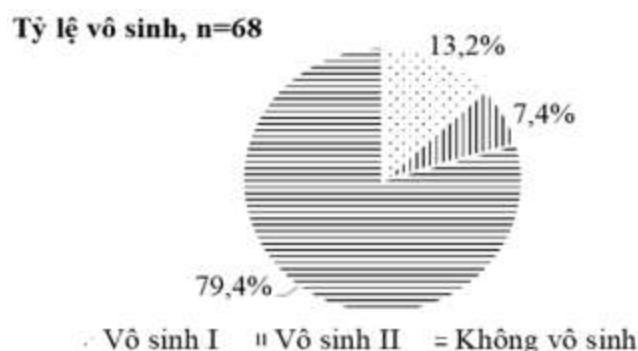
Lý do chính vào viện	n	Tỷ lệ %
Ra máu âm đạo bất thường	38	55,9
Vô sinh	14	20,6
Đau bụng khi hành kinh	12	17,6
Khám phụ khoa định kỳ	4	5,9
Tổng	68	100

Trong các lý do chính vào viện của bệnh nhân polyp BTC, chúng tôi hay gặp nhất là ra máu âm đạo bất thường với 55,9%; tiếp theo là vô sinh với 20,6%; đau bụng khi hành kinh với 17,6% và có 5,9% số trường hợp đi khám phụ khoa định kỳ.

Bảng 3. Triệu chứng ra máu âm đạo bất thường của polyp BTC

Triệu chứng	n	Tỷ lệ %
Rong kinh, rong huyết	24	63,1
Ra máu giữa chu kỳ kinh	4	10,5
Cường kinh	1	2,6
Ra máu sau mãn kinh	9	23,7
Tổng	38	100

Trong nhóm ra máu âm đạo bất thường, triệu chứng rong kinh, rong huyết là hay gặp nhất với 63,1%; tỷ lệ ra máu bất thường giữa chu kỳ kinh chiếm 10,5%; cường kinh chiếm 2,6% và ra máu sau mãn kinh chiếm 23,7%.

**Biểu đồ 2. Đặc điểm vô sinh ở bệnh nhân polyp BTC**

Trong nhóm bệnh nhân polyp BTC bị vô sinh, tỷ lệ vô sinh I chiếm 13,2% và vô sinh II chiếm 7,4%.

Bảng 4. Triệu chứng thực thể của polyp BTC

Triệu chứng thực thể		n	Tỷ lệ %
Thiếu máu	Có	12	17,6
	Không	56	82,4
	Tổng	68	100
Cổ tử cung	Viêm	13	19,1
	Polyp	18	26,5
	Bình thường	37	54,4
	Tổng	68	100

Tỷ lệ bệnh nhân polyp BTC có thiếu máu chiếm 17,6%; viêm cổ tử cung là 19,1% và có polyp cổ tử cung kết hợp chiếm 26,5%.

Bảng 5. Hình thái tử cung, phần phụ trên siêu âm đầu dò âm đạo

Đặc điểm tử cung, phần phụ		n	Tỷ lệ %
Kích thước tử cung	To hơn bình thường	23	33,8
	Bình thường	45	66,2
	Tổng	68	100
U phần phụ	Có	2	2,9
	Không	66	97,1
	Tổng	68	100

Tỷ lệ bệnh nhân polyp BTC có sự gia tăng về kích thước tử cung chiếm 33,8%; có đồng thời cả khối u phần phụ và polyp BTC chiếm 2,9%.

Bảng 6. Độ dày niêm mạc tử cung trên siêu âm

Độ dày niêm mạc tử cung	n	Tỷ lệ %
< 5mm	7	10,3
5 – 12mm	57	83,8
> 12mm	4	5,9
Tổng	68	100

Độ dày niêm mạc tử cung trên siêu âm đa số nằm trong nhóm từ 5 - 12mm, chiếm 83,8%. Tỷ lệ độ dày niêm mạc tử cung > 12mm là 5,9%.

Bảng 7. Kích thước polyp, chân polyp BTC trên siêu âm

Kích thước		n	Tỷ lệ %
Polyp (mm)	≤ 10	11	16,2
	> 10	57	83,8
	Tổng	68	100
Chân polyp (mm)	≤ 5	37	54,4
	> 5	31	45,6
	Tổng	68	100

Trên hình ảnh siêu âm, chúng tôi thấy kích thước polyp BTC nhỏ ≤ 10mm chiếm 16,2% và to > 10mm chiếm 83,8%. Kích thước chân polyp ≤ 5mm chiếm 54,4% và to > 5mm chiếm 45,6%.

Bảng 8. Kết quả giải phẫu bệnh của Polyp BTC

Thể giải phẫu của polyp	n	Tỷ lệ %
Polyp niêm mạc	55	80,9
Polyp xơ	13	19,1
Tổng	68	100

Nhận xét: Polyp niêm mạc tử cung hay chiếm tỉ lệ 80,9%; polyp xơ gặp ít hơn với 19,1%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân polyp BTC trong nghiên cứu của chúng tôi cao nhất là nhóm từ 30 - 39 tuổi với 36,8%; tiếp theo là nhóm 40 - 49 tuổi chiếm 32,4%; nhóm từ 20 - 29 tuổi chiếm 17,6%; nhóm từ 50 tuổi trở lên chỉ chiếm 8,8% và thấp nhất là nhóm nhóm < 20 tuổi với 4,4%. Kết quả này của chúng tôi có khác biệt với nghiên cứu của Dreisler E^[4] tỷ lệ chung của polyp BTC là 7,8% và tỷ lệ này tăng theo tuổi, polyp rất hiếm (0,9%) ở phụ nữ dưới 30 tuổi, tỷ lệ này tăng dần ở phụ nữ tiền mãn kinh (5,8%) và sau mãn kinh (11,8%) với $p < 0,01$. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ với 68 bệnh nhân.

Tỷ lệ cao các bệnh nhân polyp BTC của chúng tôi đã sinh đẻ, trong đó sinh con 1 lần 30,9%; sinh con 2 lần 38,2%; sinh con 3 lần

trở lên chiếm 20,6%; chỉ có 10,3% số bệnh nhân chưa sinh con. Tỷ lệ bệnh nhân đã từng nạo hút thai ít nhất 1 lần chiếm 58,8%. Nghiên cứu của Filho (2006)^[5] ở phụ nữ phá thai từ 3 lần trở lên cho thấy tỷ lệ dị tật tử cung là 38,3%, dính BTC là 26,7%; polyp BTC là 5,0% và 13,3% có thay đổi hình dạng tử cung. Ngoài ra, các bất thường tử cung ở bệnh nhân sau sảy thai cũng khá hay gặp. Như vậy, polyp BTC có thể là một trong các nguyên nhân gây sảy thai cũng như nó có thể là hậu quả của việc nạo phá thai, gây ra các bất thường cấu trúc của BTC.

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân polyp BTC

Trong các lý do chính vào viện của bệnh nhân polyp BTC, chúng tôi hay gặp nhất là ra máu âm đạo bất thường với 55,9%. Ra máu âm đạo bất thường là triệu chứng hay gặp nhất ở bệnh nhân polyp BTC, tỷ lệ này là 46% ở nhóm tiền mãn kinh và 15% ở nhóm mãn kinh theo Dreisler E. (2009)^[4]. Trong nhóm ra máu âm đạo bất thường, chúng tôi nhận thấy triệu chứng rong kinh, rong huyết là hay gặp nhất với 63,1%; tỷ lệ ra máu bất

thường giữa chu kỳ kinh chiếm 10,5%; cường kinh chiếm 2,6% và ra máu sau mãn kinh chiếm 23,7%. So với nghiên cứu của Phạm Thị Quỳnh Như, rong kinh rong huyết cũng là triệu chứng ra máu âm đạo bất thường hay gặp nhất chiếm 78,4%^[1]. Ra máu âm đạo bất thường dường như tăng theo tuổi: chảy máu trong phụ nữ tiền mãn kinh được quan sát ít hơn 6% so với những người sau mãn kinh.

Tỷ lệ vô sinh trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khá cao với 20,6%. Trong nhóm bệnh nhân polyp BTC bị vô sinh, tỷ lệ vô sinh nhóm I chiếm 13,2% và vô sinh nhóm II chiếm 7,4%. Tỷ lệ bệnh nhân polyp BTC có vô sinh không tương đồng trong một số nghiên cứu như của Lê Viết Nguyên Sa là 7,9%^[2], của Phạm Thị Quỳnh Như là 52%^[1]. Các bất thường buồng tử cung như polyp nội mạc tử cung, u xơ tử cung, dính buồng hay vách ngăn buồng tử cung đều có thể ảnh hưởng đến quá trình làm tổ của phôi. Sự hiện diện các bất thường BTC ảnh hưởng đáng kể đến khả năng sinh sản tự nhiên cũng như kết quả mang thai của các phụ nữ khi điều trị vô sinh.

Có 5,9% số bệnh nhân của chúng tôi đi khám sức khỏe định kỳ được phát hiện polyp BTC. Tỷ lệ chung chiếm khoảng 1 - 12% số phụ nữ đi khám phụ khoa định kỳ mà không có triệu chứng bất thường^[6]. Như vậy kết quả của chúng tôi cũng phù hợp. Có một tỉ lệ không nhỏ các bất thường buồng tử cung được phát hiện tình cờ ở nhóm bệnh nhân vô sinh qua các báo cáo, ước tính từ 11 đến 45% khi thực hiện nội soi BTC trước khi làm thụ tinh trong ống nghiệm. Trong đó, polyp BTC được báo cáo là bất thường cấu trúc tử cung phổ biến nhất, xuất hiện ở 32% bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm.

Chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân polyp BTC có thiếu máu ở các mức độ khác nhau

là 17,6%; viêm cổ tử cung là 19,1% và polyp cổ tử cung là 26,5%. Tỷ lệ mắc đồng thời polyp cổ tử cung và polyp BTC là 10,5% trong nghiên cứu của Dreisler E. (2009)^[4], như vậy tỷ lệ polyp CTC trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Thiếu máu trong polyp BTC hầu hết do ra máu âm đạo bất thường, đặc biệt là các trường hợp rong kinh. Ngoài ra có thể do chế độ dinh dưỡng không đảm bảo hoặc đôi khi bệnh nhân thiếu máu trước đó không được phát hiện. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 55,9% số bệnh nhân ra máu âm đạo bất thường và tỷ lệ thiếu máu là 17,6%. Như vậy nếu không tính đến các nguyên nhân gây thiếu máu ít gặp khác thì có tới gần 1/3 số bệnh nhân có chảy máu tử cung bất thường dẫn tới thiếu máu.

Tỷ lệ bệnh nhân polyp BTC không có sự gia tăng về kích thước tử cung qua siêu âm đầu dò âm đạo khá cao là 66,2%. Chỉ có 33,8% số trường hợp có kích thước tử cung to hơn bình thường. Polyp BTC bản chất là khối u mô mềm, phát triển từ lớp niêm mạc TC và lồi vào lòng TC. Kích thước polyp có thể nhỏ vài milimét cho đến to chiếm hết BTC. Các khối này thường chiếm thể tích của lòng TC hơn là thể tích của thành TC. Ở phụ nữ đã sinh đẻ TC dài khoảng 7 - 8cm, rộng 4 - 5cm. Do đó, chỉ những bệnh nhân có polyp lớn cỡ vài cm hoặc có nhiều polyp, có các tổn thương kết hợp ở TC mới hoặc làm tăng về kích thước TC.

Độ dày niêm mạc tử cung trên siêu âm đa số nằm trong nhóm từ 5 - 12mm, chiếm 83,8%. Độ dày niêm mạc tử cung đo được trong nghiên cứu của một số tác giả khác như Bosch (2003)^[3] trên những phụ nữ bình thường là $5,4 \pm 2,9$ mm. Nghiên cứu của Ozer A. (2016)^[7] so sánh độ dày niêm mạc tử cung trên siêu âm TVUS và kết quả mô bệnh học cho thấy: hình ảnh siêu âm nội mạc tử

cung bình thường 69,7% và dày không đồng nhất ở 6,0%. Khoảng 51% phụ nữ với dày nội mạc tử cung đồng nhất trên siêu âm có hình ảnh tăng sinh nội mạc TC trên giải phẫu bệnh. Đã có báo cáo chỉ ra độ dày trung bình của nội mạc tử cung ở những phụ nữ bị ung thư nội mạc tử cung cao hơn gấp 3,7 lần so với những phụ nữ không bị ung thư. Độ dày niêm mạc tử cung dưới 8mm được cho là ít liên quan đến nguy cơ ác tính ở các bệnh nhân tiền mãn kinh bị ra máu âm đạo bất thường. Ngoài ra, độ dày niêm mạc tử cung trên siêu âm còn phụ thuộc phần lớn vào thời điểm trong chu kỳ kinh của người bệnh. Do đó độ dày niêm mạc tử cung trong nghiên cứu chúng tôi so với các tác giả khác cũng không có quá nhiều khác biệt.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi có các kết luận sau:

- Nhóm tuổi có polyp buồng tử cung nhiều nhất là: 30 – 39 tuổi chiếm 36,8%; 40 – 49 tuổi chiếm 32,4%.

- Triệu chứng lâm sàng chính của polyp BTC là: Chảy máu âm đạo bất thường 55,9%. Trong đó triệu chứng rong kinh, rong huyết hay gặp nhất, tiếp theo là máu bất thường giữa chu kỳ kinh

- Hình ảnh siêu âm bệnh nhân có tăng kích thước tử cung là 33,8%, kích thước polyp BTC to > 10mm chiếm 83,8%; kích thước chân polyp to > 5mm chiếm 45,6%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Thị Quỳnh Như.** “Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí polyp buồng tử cung bằng phẫu thuật soi buồng tử cung tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương” Luận văn Thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2019.
2. **Lê Viết Nguyên Sa, Hoàng Ngọc Sơn, Lê Việt Hùng.** “Polyp nội mạc tử cung phát hiện trong quá trình kích thích buồng trứng và kết cục chu kỳ chuyển phôi trữ sau cắt polyp”. Tạp Chí Phụ Sản [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 6];18(4):33–40.
3. **Bosch TV den, Schoubroeck DV, Ameye L, Brabanter JD, Huffel SV, Timmerman D.** Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 Mar 7];188(5):1249–53.
4. **Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G.** Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):102–8.
5. **Guimarães Filho HA, Mattar R, Pires CR, Araujo Júnior E, Moron AF, Nardozza LMM.** Prevalence of uterine defects in habitual abortion patients attended on at a university health service in Brazil. Arch Gynecol Obstet. 2006 Oct;274(6):345–8.
6. **Lieng M, Istre O, Qvigstad E.** Treatment of endometrial polyps: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Aug;89(8):992–1002.
7. **Ozer A, Ozer S, Kanat-Pektas M.** Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Turkish women with abnormal uterine bleeding. J Obstet Gynaecol Res. 2016 May;42(5):573–8.
8. **Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S.** Endometrial polyps: Diagnosis and treatment options - a review of literature. Minim Invasive Ther Allied Technol MITAT Off J Soc Minim Invasive Ther. 2021 Oct;30(5):278–87.

TỶ LỆ XÂM LẤN KHOANG LYMPHO - MẠCH MÁU (LVSI) Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Trần Đặng Ngọc Linh^{1,2}, Đặng Minh Khoa^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ xâm lấn khoang lymphô - mạch máu (LVSI) và các yếu tố ảnh hưởng đến LVSI ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung phẫu trị đầu tiên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu hồi cứu. Các bệnh nhân ung thư cổ tử cung được chẩn đoán xác định trước mổ ở giai đoạn xâm lấn sớm (IB1, IB2, IIA1), có giải phẫu bệnh xác định và được phẫu trị đầu tiên. Bệnh phẩm tử cung được xử trí theo quy trình để đánh giá LVSI bao gồm khảo sát đại thể, cắt nhiều lát qua buồng và đánh giá vi thể đúng mức. LVSI được định nghĩa là sự hiện diện của tế bào buồng trong một khoang được lót bởi tế bào nội mô ngay bên ngoài rìa buồng xâm nhiễm.

Kết quả: Nghiên cứu thu tuyển được 140 bệnh nhân từ tháng 02/2023 đến 10/2023.

Tuổi trung bình là 50 tuổi (23 - 76 tuổi). Giai đoạn sau mổ thường gặp nhất là IB2. Kích thước buồng trung bình là 3,05cm, thường gặp nhất là 2 - 4cm chiếm 75%. Loại mô học thường gặp nhất là carcinôm tế bào gai chiếm 56,4%, carcinôm tuyến chiếm 30,7%. Độ biệt hóa trung bình chiếm 61,4%. Tỷ lệ xâm lấn 1/3 sâu, 1/3 giữa và 1/3 nông mô đệm lần lượt là 54,3%, 28,6% và

17,1%. Tỷ lệ xâm lấn chu cung là 8,6%, xâm lấn đoạn dưới thân tử cung là 18,6%.

Tỷ lệ có xâm lấn khoang lymphô - mạch máu là 40,7% (57/140 ca). Các yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê đến LVSI là kích thước buồng, giai đoạn, loại mô học, grad mô học, xâm lấn chu cung, xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung, xâm lấn đoạn dưới thân tử cung.

Kết luận: Tỷ lệ xâm lấn khoang lymphô - mạch máu là 40,7% ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung phẫu trị đầu tiên, phụ thuộc vào kích thước buồng, giai đoạn, loại mô học, grad mô học, xâm lấn chu cung, xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung, xâm lấn đoạn dưới thân tử cung.

Từ khóa: Xâm lấn khoang lymphô - mạch máu, ung thư cổ tử cung, phẫu trị đầu tiên.

SUMMARY

LYMPHO-VASCULAR INVASION (LVSI) RATE IN CERVICAL CANCER PATIENTS

Objective: To determine lymphovascular space invasion (LVSI) rate and factors affecting LVSI in patients with cervical cancer treated by primary surgery.

Materials and methods:

Retrospective study. Cervical cancer patients who were pathology confirmed, preoperatively diagnosed with early invasive stage (IB1, IB2, IIA1), and treated by primary surgery. The uterine specimens were processed following protocol for assessing LVSI including gross examination and microscopic assessment. LVSI is defined as the presence of tumor cells in a

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đặng Ngọc Linh
Email: tranlinhub04@yahoo.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

cavity lined by endothelial cells outside the margin of the invading tumor.

Results: The study recruited 140 patients from February 2023 to October 2023.

The median age was 50 years (23 - 76 years). The most common postoperative stage was IB2. The average tumor size was 3.05cm, the most common was 2 - 4cm accounting for 75%. The most common histological type was squamous cell carcinoma accounting for 56.4%, adenocarcinoma accounting for 30.7%. The average differentiation accounted for 61.4%. The rate of deep 1/3, middle 1/3 and superficial 1/3 stromal invasion was 54.3%, 28.6% and 17.1%, respectively. The rate of parametrium invasion was 8.6%, invasion of the lower uterine body was 18.6%.

The rate of lymphovascular space invasion was 40.7% (57/140 cases). Factors significantly related to LVSI were tumor size, stage, histological type, histological grade, parametrium invasion, deep cervical stromal invasion, and invasion of the lower uterine body.

Conclusion: The rate of lymphovascular invasion was 40.7% in patients with cervical cancer treated by primary surgery, depending on tumor size, stage, histological type, histological grade, parametrium invasion, deep cervical stromal invasion, and lower uterine segment invasion.

Keywords: Lymph-vascular space invasion, cervical cancer, primary surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư thường gặp ở phụ nữ, đứng hàng thứ hai trong các ung thư phụ khoa tại Việt Nam và chiếm 2,3% tổng số ca ung thư mới mắc năm 2020 theo số liệu của GLOBOCAN tại Việt Nam^[1]. Ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm (giai đoạn IB1, IB2, IIA1) là bệnh có tiên

lượng tốt về lâu dài nếu được điều trị đúng mức, với tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm từ 70 – 90%. Phương pháp điều trị trong các trường hợp này là phẫu thuật đầu tiên và điều trị bổ túc sau mổ tùy nguy cơ. Do đó, đánh giá đúng nguy cơ sau mổ giúp có lựa chọn điều trị đúng mức cho bệnh nhân, tránh điều trị dưới mức sẽ tăng nguy cơ tái phát hay điều trị quá mức sẽ gia tăng tác dụng phụ và chi phí cho bệnh nhân.

Tình trạng xâm lấn khoang lymphô - mạch máu (Lymphovascular space invasion – LVSI) là một yếu tố quan trọng dùng để đánh giá nguy cơ sau phẫu thuật. Muốn đánh giá đúng LVSI phải tuân thủ quy trình xử lý bệnh phẩm sau mổ về đại thể cũng như vi thể.

Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM là bệnh viện chuyên khoa đầu ngành về ung thư, tiếp nhận điều trị rất nhiều trường hợp ung thư cổ tử cung. Từ tháng 3/2022, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã chuẩn hóa quy trình xử lý bệnh phẩm, đánh giá thường quy tình trạng LVSI. Câu hỏi được đặt ra là: “Tỷ lệ xâm nhiễm LVSI ở các bệnh nhân ung thư cổ tử cung phẫu thuật đầu tiên tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM là bao nhiêu?”

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để khảo sát tỷ lệ LVSI ở các bệnh nhân ung thư cổ tử cung được đánh giá trước mổ là ở giai đoạn sớm, qua đó phân tầng nguy cơ sau phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu chẩn đoán đánh giá một tỷ lệ, tiền cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư cổ tử cung có giải phẫu bệnh xác định là carcinôm.

- Được đánh giá trước mổ qua khám lâm sàng, phương tiện hình ảnh (CT scan bụng chậu có cản quang và/ hoặc MRI vùng chậu có cản từ) xếp giai đoạn trước mổ là IB1, IB2, IIA1.

- Đồng ý phẫu trị đầu tiên và được phẫu trị đầu tiên.

- Đồng ý được gọi trọn bệnh phẩm và xử lý bệnh phẩm theo đúng quy trình chuẩn để đánh giá LVSI tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã được phẫu thuật khoét chóp trước đó.

- Bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

- Bệnh nhân không đồng ý gọi trọn bệnh phẩm.

2.1.3. Cỡ mẫu:

Theo y văn, tỉ lệ có LVSI trong ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm là khoảng 30 – 50%^[2,3]. Cỡ mẫu tối thiểu được tính như sau:

$$n = \frac{Z^2 \times P \times (1 - P)}{d^2}$$

Với khoảng tin cậy 95% ($z = 1,96$), p là tỉ lệ LVSI dự kiến của nghiên cứu là 40% $p = 0,4$, và sai số dao động được ghi nhận trong y văn khoảng 10%, $d = 0,1$ thì $n = 92,2$ (cỡ mẫu dự kiến là 93).

Thực tế từ tháng 02/2023 đến 10/2023 có 140 bệnh nhân được thu tuyển.

2.2. Cách đánh giá LVSI

Bệnh phẩm tử cung sau mổ sẽ được gọi trọn đến khoa giải phẫu bệnh.

Cắt lọc bệnh phẩm đánh giá LVSI: Tại các vị trí có bướu sẽ được lấy mẫu 4 mẫu để đánh giá tính chất bướu (phân loại mô học, độ sâu xâm lấn, grad mô học) và tình trạng LVSI.

Nghiên cứu này áp dụng định nghĩa LVSI trong nghiên cứu của nhóm tác giả Boose^[4]: “LVSI được định nghĩa là sự hiện diện của tế bào bướu trong một khoang được lót bởi tế bào nội mô ngay bên ngoài rìa bướu xâm nhiễm”. Một số xảo ảnh có thể gặp là co rút mô đệm, sự chuyển dịch của bướu, do vậy bản và xâm nhiễm cản trở việc nhận diện ổ bướu trong khoang là LVSI”. Đặc điểm LVSI sẽ không được đánh giá ở bên trong khối bướu mà được đánh giá ở ngoại vi bướu, nơi các mạch máu đi vào để tránh các xảo ảnh cũng như các hình ảnh có thể gây dương tính giả. Đối với ung thư cổ tử cung, đặc điểm LVSI được ghi nhận ở mức độ định tính (có LVSI hoặc không có LVSI), khác với ung thư nội mạc tử cung được ghi nhận bán định lượng^[4].

2.3. Tiêu chí đánh giá kết cuộc

Tiêu chí đánh giá chính: Tỉ lệ xâm lấn khoang lymphô - mạch máu = số ca có hiện diện LVSI chia cho tổng số ca được khảo sát.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở của Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM thông qua vào 13/02/2023, số: 62A/BVUB-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỉ lệ xâm lấn khoang lymphô - mạch máu

Số bệnh nhân có tình trạng xâm nhiễm khoang lymphô - mạch máu được ghi nhận là 57 bệnh nhân trong tổng số 140 bệnh nhân được đánh giá, chiếm tỉ lệ 40,7%.

3.2. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Tuổi trung bình 50,07 tuổi (khoảng 23 - 76 tuổi).

Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Đặc điểm liên quan		Số ca	Tỉ lệ (%)
Kích thước bướu sau mổ (cm)	< 2cm	11	7,8
	2 - 4cm	105	75
	≥ 4cm	24	17,2
Giai đoạn bệnh (sau mổ)	IB1	14	10
	IB2	67	47,9
	IB3	13	9,3
	IIA1	15	10,7
	IIB	9	6,4
	IIIC1	22	15,7
Loại mô học	Carcinôm tế bào gai	79	56,4
	Carcinôm tuyến	43	30,7
	Carcinôm thần kinh nội tiết	6	4,3
	Carcinôm gai – tuyến	12	8,6
Grad mô học	Grad 1	10	7,1
	Grad 2	86	61,5
	Grad 3	44	31,4
Xâm lấn mô đệm cổ tử cung	1/3 nông	24	17,1
	1/3 giữa	40	28,6
	1/3 sâu	76	54,3
Xâm lấn đoạn dưới thân tử cung	Không	114	81,4
	Có	26	18,6

Phần lớn bệnh nhân có kích thước bướu ở nhóm từ 2cm – 4cm (chiếm tỷ lệ 75%), vì vậy giai đoạn bệnh thường gặp nhất trong nghiên cứu là giai đoạn IB2 (chiếm tỷ lệ 47,9%). Ngoài ra, về loại mô học, thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu là 79/149 trường hợp (56,4%) carcinôm tế bào gai.

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng LVSI

Bảng 2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng LVSI

Đặc điểm	Tình trạng LVSI		Giá trị p
	Có (ca)	Không (ca)	
Kích thước bướu (cm)	3,32 ± 0,96	2,85 ± 0,9	0,01
Giai đoạn bệnh			
IB1	1	13	< 0,001
IB2	23	44	
IB3	6	7	
IIA1	4	11	

IIB	8	1	
IIIC1	17	5	
Loại mô học			
Carcinôm tế bào gai	30	49	0,016
Carcinôm tuyến	14	29	
Carcinôm thần kinh nội tiết	3	3	
Carcinôm gai – tuyến	10	2	
Grad mô học			
Grad 1	1	9	0,06
Grad 2	33	53	
Grad 3	23	21	
Xâm lấn mô đệm cổ tử cung			
1/3 nông	3	21	0,01
1/3 giữa	14	26	
1/3 sâu	40	36	
Xâm lấn chu cung			
Không	45	83	< 0,001
Có	12	0	
Xâm lấn đoạn dưới thân tử cung			
Không	51	63	< 0,001
Có	6	20	

Các đặc điểm được ghi nhận liên quan đến tình trạng LVSI trong nhóm nghiên cứu bao gồm: Giai đoạn bệnh, mức độ xâm lấn của khối bướu (xâm lấn mô đệm, xâm lấn chu cung, xâm lấn đoạn dưới thân tử cung). Chưa ghi nhận được sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng LVSI và loại mô học, cũng như grad mô học.

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu này là 50 tuổi, phù hợp với nghiên cứu dịch tễ được thực hiện tại Việt Nam, cụ thể là nghiên cứu của tác giả Việt Nam trước đó^[5].

Tỷ lệ xâm lấn khoang lymphô – mạch máu thay đổi theo các nghiên cứu giữa các quốc gia trên thế giới. Bảng 3 thống kê tình trạng LVSI trong các nghiên cứu về nhóm

bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, nhìn chung tỷ lệ có sự xâm nhập khoang lymphô – mạch máu dao động trong khoảng 30 – 50%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ xâm nhập là 40,7%. Tỷ lệ LVSI (+) khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do nhiều lý do. Bên cạnh sự đa dạng về kiểu hình của bệnh, nguyên nhân đầu tiên dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ LVSI có thể đến từ lựa chọn tiêu chuẩn đầu vào trong quá trình thiết kế nghiên cứu. Sự xâm lấn khoang lymphô – mạch máu bị ảnh hưởng bởi kích thước bướu và giai đoạn bệnh. Như vậy, những nghiên cứu có tình trạng bướu lớn, mức độ xâm lấn xung quanh rộng hoặc sau phẫu thuật ghi nhận hạch di căn nhiều, có thể dẫn đến tỷ lệ LVSI ghi nhận trong nghiên cứu đó cao hơn những nghiên cứu tương tự. Ngoài ra, vấn đề thứ 2

liên quan đến sự khác biệt là quá trình chuẩn bị bệnh phẩm, cụ thể là số lượng mẫu được cắt khi đánh giá tính chất bướu, số lượng mẫu nhiều có thể gia tăng khả năng chẩn đoán tình trạng LVSI. Hiện tại, chưa có sự

thống nhất trong quy trình cắt lọc bệnh phẩm cắt từ cung tận gốc. Số lượng mẫu được cắt để đánh giá giải phẫu bệnh sẽ khác nhau ở các nghiên cứu khác nhau.

Bảng 3. Tỷ lệ LVSI được ghi nhận trong các nghiên cứu về ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm

Nhóm tác giả	Quốc gia	Thời gian	Tỷ lệ LVSI
Delgado ^[6]	Hoa Kỳ	1989	33,6%
Kamura ^[7]	Nhật Bản	1992	42,1%
Yan ^[8]	Trung Quốc	2019	59,3%
Weyl ^[9]	Pháp	2020	45,6%

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, khi đánh giá tình trạng LVSI và các yếu tố như:

- Kích thước bướu: Bướu lớn có nguy cơ LVSI (+) cao hơn.

- Giai đoạn bệnh: Giai đoạn bệnh càng cao thì nguy cơ LVSI (+) càng cao, các giai đoạn tiến xa có tỉ lệ LVSI (+) cao, tỉ lệ LVSI (+) ở giai đoạn IB3 là 46,2%, giai đoạn IIB là 88,9% và giai đoạn IIIC1p là 77,3%.

- Các yếu tố làm gia tăng nguy cơ LVSI (+) có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu này còn có: xâm lấn chu cung, xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung, xâm lấn đoạn dưới thân tử cung, loại giải phẫu bệnh, grad mô học của bướu càng cao thì nguy cơ LVSI (+) càng cao.

Nghiên cứu của nhóm tác giả Morice thực hiện tại Pháp vào năm 2003 trên 193 người bệnh ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm để đánh giá khả năng tiên lượng của LVSI¹⁰. Tác giả ghi nhận được, LVSI có liên quan đến tình trạng di căn hạch và vị trí di căn hạch. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ LVSI không có ý nghĩa thống kê khi được đánh giá với kích thước bướu, giai đoạn bệnh và phân nhóm mô học. Trong phần bàn luận, tác giả có ghi nhận, sự khác biệt về tình trạng LVSI

ở các phân nhóm kích thước bướu là có nhưng không đạt được ý nghĩa thống kê, nguyên nhân có thể đến từ số lượng bệnh nhân có bướu $\geq 4\text{cm}$ ít hơn so với các nhóm còn lại. Ngoài ra, phân loại mô học giải phẫu bệnh trong nghiên cứu cũng có sự chênh lệch về số lượng giữa nhóm carcinôm tế bào gai và carcinôm tuyến, khi tỷ lệ người bệnh có phân loại carcinôm tế bào gai chiếm 81,2%. Vào năm 2020, nhóm tác giả Weyl cũng thực hiện nghiên cứu tương tự trên 158 người bệnh ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm tại Pháp để đánh giá các yếu tố ảnh hưởng lên tình trạng LVSI và khả năng tiên lượng của LVSI⁹. Nhóm tác giả ghi nhận LVSI có liên quan đến độ sâu xâm lấn, phân nhóm mô học. Trong đó phân nhóm carcinôm tế bào gai có tỷ lệ LVSI cao hơn nhóm carcinôm tuyến và carcinôm tế bào gai – tuyến.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ có xâm lấn khoang lymphô – mạch máu trong các trường hợp ung thư cổ tử cung phẫu trị đầu tiên là 40,7% phụ thuộc vào kích thước bướu, giai đoạn, loại mô học, grad mô học, độ xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung, xâm lấn chu cung, xâm lấn đoạn dưới thân tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*. Jan 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708.
2. **Weyl A, Illac C, Lusque A, et al.** Prognostic value of lymphovascular space invasion in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(10): 1493-9. doi:10.1136/ijgc-2020-001274.
3. **Ronsini C, Anchora LP, Restaino S, et al.** The role of semiquantitative evaluation of lympho-vascular space invasion in early stage cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2021; 162(2): 299-307. doi:10.1016/j.ygyno.2021.06.002.
4. **Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al.** Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J of cancer* 2015;51(13):1742-50. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.015.
5. **Tran KN, Park Y, Kim BW, et al.** Incidence and mortality of cervical cancer in Vietnam and Korea (1999-2017). *Epidemiology and health*. 2020;42: e2020075. doi:10.4178/epih.e2020075.
6. **Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., et al.** A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol oncol* 1989; 35(3): 314-20. doi: 10.1016/0090-8258(89)90070-x.
7. **Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, et al.** Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer*. 1992;69(1):181-6. doi:10.1002/1097-0142.
8. **Yan W, Qiu S, Ding Y, et al.** Prognostic value of lymphovascular space invasion in patients with early stage cervical cancer in Jilin, China: A retrospective study. *Medicine* 2019; 98(40): e17301. doi: 10.1097/md.00000000000017301.
9. **Weyl A, Illac C, Lusque A, et al.** Prognostic value of lymphovascular space invasion in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(10):1493-1499. doi:10.1136/ijgc-2020-001274.
10. **Morice P, Piovesan P, Rey A, et al.** Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Annals of oncology* 2003;14(10): 1511-7. doi:10.1093/annonc/mdg412.

KHẢO SÁT SỰ XÂM LẤN KHOANG LYMPHÔ - MẠCH MÁU TRONG UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Trần Đặng Ngọc Linh^{1,2}, Đặng Thị Huyền Trang¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ có xâm lấn khoang lymphô mạch máu (LVSI) trong ung thư nội mạc tử cung và đánh giá các yếu tố liên quan tới sự xâm lấn khoang lymphô mạch máu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 104 bệnh nhân có chẩn đoán xác định là ung thư nội mạc tử cung, đã phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ, 2 phần phụ, đánh giá hạch để xếp giai đoạn. Tình trạng LVSI được đánh giá trên lam nhuộm H&E của lát cắt mà tại đó bước xâm lấn lớp cơ tử cung sâu nhất, theo quy trình cắt trọn bệnh phẩm thân tử cung.

Kết quả: Tỉ lệ LVSI dương tính là 27%, trong đó 21,2% LVSI khu trú và 5,8% LVSI đáng kể. LVSI đáng kể thường ghi nhận với tỉ lệ cao trên những bước xâm lấn $\geq 50\%$ lớp cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung, giai đoạn FIGO tiến xa hơn so với LVSI khu trú hoặc âm tính. Khi phân tích đa biến, ghi nhận giai đoạn FIGO là yếu tố duy nhất làm tăng nguy cơ LVSI đáng kể.

Kết luận: Tỉ lệ LVSI dương tính trong ung thư nội mạc tử cung là 27%, trong đó 21,2% LVSI khu trú và 5,8%. LVSI đáng kể phụ thuộc vào giai đoạn bệnh.

Từ khóa: LVSI, ung thư nội mạc tử cung.

SUMMARY

EVALUATION OF LYMPH-VASCULAR SPACE INVASION IN ENDOMETRIAL CANCER

Objectives: To determine the prevalence of lymph-vascular space invasion (LVSI) in endometrial cancer and to assess the association between LVSI and disease's characteristics.

Methods: We reviewed 104 endometrial cancer cases treated by total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, with or without pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy. The grading of LVSI is recognized on H&E stained section, at one cut surface of the hysterectomy specimen that shows microscopically the deepest myometrial invasion.

Result: Any degree of LVSI was identified in 27% cases, among which 21,2% focal LVSI and 5,8% substantial LVSI. There was correlation between substantial LVSI and myometrial invasion, cervical involvement, FIGO stage. In multivariate analysis, we only found a correlation between substantial LVSI and FIGO stage.

Conclusion: The prevalence of LVSI in endometrial cancer was 27%, of which 21.2% had focal LVSI and 5.8% had substantial LVSI, significant depending on the stage of the disease.

Keywords: LVSI, endometrial cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung là ung thư đường sinh dục nữ có tần suất gia tăng trong thời gian gần đây và là ung thư phụ khoa thường gặp nhất ở các nước phát triển cũng

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đặng Ngọc Linh

Email: tranlinhub04@yahoo.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

như ở Việt Nam^[1]. Phương pháp điều trị chính là phẫu thuật, điều trị hỗ trợ bao gồm xạ trị và/ hoặc hóa trị dựa vào phân tầng nguy cơ tái phát sau phẫu thuật^[2].

Phân tầng nguy cơ tái phát và tiên lượng của ung thư nội mạc tử cung phụ thuộc vào các yếu tố như giai đoạn bệnh, độ sâu xâm lấn lớp cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung, xâm lấn khoang lymphô mạch máu (LVSI), grad mô học và tình trạng di căn hạch^[3]. LVSI là yếu tố tiên lượng quan trọng, ảnh hưởng trực tiếp đến phân tầng nguy cơ và quyết định điều trị của bệnh nhân. Y văn ghi nhận LVSI dương tính chiếm khoảng 25% trong ung thư nội mạc tử cung. LVSI dương tính, cụ thể là LVSI đáng kể làm tăng nguy cơ di căn hạch, tái phát vùng chậu, giảm sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ. Khuyến cáo của Hội Ung Bướu Nội khoa Châu Âu (ESMO), Hội Ung Bướu Phụ khoa Châu Âu (ESGO), Hội xạ trị và Ung Bướu Châu Âu (ESTRO) đã đưa LVSI vào phân tầng nguy cơ tái phát bệnh sau phẫu thuật từ năm 2016 và cập nhật thêm tình trạng phân độ LVSI vào bảng phân loại năm 2020, năm 2022^[2,4,5].

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, LVSI bắt đầu được đánh giá thường quy trong ung thư nội mạc tử cung từ tháng 11/2021. Câu hỏi đặt ra là: “Tình trạng LVSI trong ung thư nội mạc tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM như thế nào?”

Nghiên cứu này khảo sát tỉ lệ LVSI trong ung thư nội mạc tử cung và các yếu tố liên quan, phân tầng nguy cơ tái phát khi có tình trạng LVSI trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả những bệnh nhân có chẩn đoán là ung thư nội mạc tử cung được xác định tình trạng LVSI tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2021 đến 30/6/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Đây là một nghiên cứu cắt ngang mô tả loạt ca.

2.2.1. Cỡ mẫu: Dựa trên công thức tính cỡ mẫu của nghiên cứu về chẩn đoán, dự kiến tỉ lệ LVSI là 30%, độ lệch chuẩn 10%, để đạt độ tin cậy 95% dự kiến số ca cần thu thập là 81 ca. Thực tế chúng tôi thu thập được 104 ca.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I đến III.
- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật triệt để.

- Bệnh nhân được đánh giá tình trạng LVSI trên bệnh phẩm tử cung gửi trọn để khảo sát tình trạng LVSI theo đúng quy trình.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có tiền căn xạ trị vùng chậu vì ung thư khác: Ung thư trực tràng.
- Bệnh nhân đã được điều trị ung thư nội mạc tử cung trước đó bao gồm cả điều trị tân hỗ trợ.

2.2.4. Quy trình thực hiện:

- Tất cả bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung được mổ mở hoặc mổ nội soi với mục đích điều trị triệt để tại khoa Ngoại phụ khoa: Phẫu thuật cắt tử cung toàn bộ, cắt 2 phần phụ, đánh giá hạch để xếp giai đoạn.

- Bệnh phẩm trọn thân tử cung cùng 2 phần phụ và hạch (được để riêng) được cố định bằng formalin với tỉ lệ 1: 10, chứa trong túi zip, được vận chuyển đến khoa Giải phẫu bệnh.

- Bệnh phẩm được cố định trong formalin qua đêm ít nhất 8 - 12h.

- Bệnh phẩm thân tử cung được cắt theo quy trình cắt trọn bệnh phẩm.

- Bệnh phẩm được đánh giá vi thể, bao gồm cả tình trạng LVSI bởi một bác sĩ giải phẫu bệnh phụ khoa và báo cáo dưới dạng phiếu kết quả.

2.2.5. Tiêu chuẩn đánh giá: LVSI là sự hiện diện các tế bào bướu trong một khoang mạch được lót bởi các tế bào nội mô, ngay bên ngoài bướu. LVSI được đọc trên lam nhuộm H&E của lát cắt mà tại đó bướu xâm lấn lớp cơ tử cung sâu nhất. Hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đang trả kết quả tình trạng LVSI theo phân độ 3 bậc được định nghĩa trong ESMO 2022:

- LVSI âm tính khi không có hiện diện LVSI.

- LVSI khu trú được định nghĩa khi có sự

hiện diện đơn ổ quanh bướu.

- LVSI đáng kể khi có sự sắp xếp lan tỏa hay nhiều ổ hoặc hiện diện các tế bào bướu từ 4 khoang mạch lymphô mạch máu trở lên trên 1 lame bệnh phẩm hay hiện diện từ 5 khoang mạch lymphô mạch máu trở lên trên tất cả các lame bệnh phẩm.

- Những xảo ảnh cần được phân biệt và loại trừ trước khi kết luận LVSI. Trường hợp không rõ chẩn đoán LVSI, tiêu bản sẽ được đọc lại bởi bác sĩ giải phẫu bệnh phụ khoa thứ hai. Khi có sự đồng thuận giữa 2 bác sĩ giải phẫu bệnh mới báo cáo về tình trạng LVSI.

- Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Tuổi trung bình là $55,9 \pm 10,11$ tuổi, thường gặp nhất là 56 - 65 tuổi (38,5%).

Bảng 1. Đặc điểm chẩn đoán và bệnh học của bướu

	Đặc điểm	Số ca	Tỉ lệ (%)
Kích thước bướu	Bướu ≤ 2 cm	22	21,2
	Bướu > 2 cm	82	78,8
Giai đoạn FIGO 2018	IA	45	43,3
	IB	17	16,3
	II	11	10,6
	IIIA	8	7,7
	IIIB	4	3,8
	IIIC1	16	15,4
	IIIC2	3	2,9
Loại mô bệnh học	Carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung	92	88,5
	Carcinôm tuyến dịch trong	4	3,8
	Carcinosarcôm	3	2,9
	Carcinôm tế bào sáng	2	1,9
	Carcinôm kém biệt hóa	3	2,9
Xâm lấn lớp cơ tử cung	$\geq 50\%$ lớp cơ	48	46,2
	$< 50\%$ lớp cơ	56	53,8
Grad mô học	Grad 1	28	26,9

Xâm lấn mô đệm cổ tử cung	Grad 2	41	39,4
	Grad 3	35	33,7
	Có	29	27,9
	Không	75	72,1

3.2. Đặc điểm xâm lấn khoang lymphô mạch máu:

Tỉ lệ LVSI dương tính = 27%.

Bảng 2. Tỉ lệ LVSI

		Số ca	Tỉ lệ (%)
Dương tính	Khu trú	22	21,2
	Đáng kể	6	5,8
Âm tính		76	73

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến xâm lấn khoang lymphô mạch máu:

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến LVSI

Các yếu tố		LVSI âm tính	LVSI (+) khu trú	LVSI (+) đáng kể	P
Loại giải phẫu bệnh	Típ 1	53 (69,7%)	11(50%)	5 (83,3%)	0,148
	Típ 2	23 (30,3%)	11(50%)	1 (16,7%)	
Grad mô học	Thấp	53 (69,7%)	11(50%)	5 (83,3%)	0,148
	Cao	23 (30,3%)	11(50%)	1 (16,7%)	
Kích thước bướu	≤ 20mm	19 (25,0%)	3 (13,6%)	0	0,314
	> 20mm	57 (75,0%)	19 (86,4%)	6 (100%)	
Xâm lấn lớp cơ tử cung	< 50%	48 (63,2%)	8 (36,4%)	0	0,01
	≥ 50%	28 (36,8%)	14 (63,6%)	6 (100%)	
Xâm lấn mô đệm cổ tử cung	Không	17 (22,4%)	8 (36,4%)	4 (66,7%)	0,04
	Có	59 (77,6%)	14 (63,6%)	2 (33,3%)	

Các yếu tố xâm lấn sâu lớp cơ tử cung và xâm lấn mô đệm cổ tử cung có ảnh hưởng đến tình trạng LVSI.

Bảng 4. Tình trạng LVSI theo giai đoạn FIGO

Giai đoạn FIGO	LVSI âm tính	LVSI (+) khu trú	LVSI (+) đáng kể	p
IA	40 (52,6%)	5 (22,7%)	0	0,04
IB	12 (15,8%)	5 (22,7%)	0	
II	6 (1,9%)	4 (18,2%)	1 (16,7%)	
IIIA	7 (9,2%)	1 (4,5%)	0	
IIIB	2 (2,6%)	1 (4,5%)	1 (16,7%)	
IIIC1	8 (10,5%)	5 (22,7%)	3 (49,9%)	
IIIC2	1 (1,3%)	1 (4,5%)	1 (16,7%)	

LVSI dương tính, đặc biệt là LVSI đáng kể thường gặp trên bướu giai đoạn FIGO tiến xa hơn so với giai đoạn sớm.

3.4. Phân tầng nguy cơ theo ESGO 2020 khi có tình trạng LVSI:

Bảng 5. Phân tầng nguy cơ khi có tình trạng LVSI (n = 104)

Phân tầng nguy cơ	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Nguy cơ thấp	38	36,5%
Nguy cơ trung bình	11	10,6%
Nguy cơ trung bình cao	17	16,3%
Nguy cơ cao	38	36,5%

Bảng 6. Phân tầng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm (n = 73)

Phân tầng nguy cơ	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Nguy cơ thấp	38	52,1%
Nguy cơ trung bình	11	15,1%
Nguy cơ trung bình cao	16	21,9%
Nguy cơ cao	8	10,9%

Khi xét riêng 73 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm (I - II), chúng tôi ghi nhận có 52,1% bệnh nhân nguy cơ thấp, 15,1% trường hợp nguy cơ trung bình, 21,9% nguy cơ trung bình cao và 10,9% nguy cơ cao.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu:

Chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình là 55,9 tuổi phù hợp với y văn: Ung thư nội mạc tử cung thường gặp trên phụ nữ độ tuổi mãn kinh với yếu tố nguy cơ tiếp xúc với estrogen kéo dài không có progesteron đối kháng.

Bướu có kích thước từ 2cm trở lên chiếm đa số: 78,8%. Nhóm bệnh nhân giai đoạn FIGO IA chiếm tỉ lệ cao trong dân số nghiên cứu (43,3%), tiếp sau đó là giai đoạn FIGO IB (16,3%). Điều này phản ánh đúng diễn tiến tự nhiên của ung thư nội mạc tử cung thường diễn tiến chậm tại chỗ do lớp cơ tử cung đóng vai trò là rào cản tự nhiên ngăn cản sự xâm lấn của bướu. Loại mô bệnh học chính của bướu trong nghiên cứu chúng tôi là carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung chiếm 88,5%. Có 46,2% bướu xâm lấn sâu hơn $\frac{1}{2}$ bề dày lớp cơ tử cung. Việc bướu grad thấp

(grad 1, grad 2) chiếm ưu thế (66,3%) đi cùng với loại mô bệnh học chủ yếu là carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung phù hợp với ghi nhận trong y văn, đây là loại có tiên lượng tốt^[3,5]. Có 27,9% trường hợp bướu có xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Xâm lấn mô đệm cổ tử cung là yếu tố tiên lượng quan trọng và liên quan đến nguy cơ di căn hạch.

Phẫu thuật chủ yếu là mổ mở, chỉ có 6,7% bệnh nhân mổ nội soi. Tuy mổ nội soi mang lại kết cục tương đương về mặt ung thư học, ít biến chứng và rút ngắn thời gian chăm sóc hậu phẫu hơn so với mổ mở^[5], nhưng tỉ lệ mổ nội soi còn thấp trong nghiên cứu của chúng tôi vì sự chênh lệch chi phí giữa 2 phương thức mổ và phương tiện mổ nội soi tại bệnh viện chưa đáp ứng đủ nhu cầu nên bệnh nhân phải chờ đợi lâu hơn mổ hở.

4.2. Đặc điểm xâm lấn khoang lymphô mạch máu

Tất cả các ca ung thư nội mạc tử cung sau phẫu thuật đều được phân tầng nguy cơ để lựa chọn điều trị hỗ trợ đúng mức. Phân tầng nguy cơ sau mổ theo ESGO 2020 phụ thuộc vào các yếu tố sau: giai đoạn FIGO, loại mô bệnh học, grad mô học, tình trạng LVSI, mức độ xâm lấn lớp cơ tử cung, tình trạng diện cắt và đặc điểm sinh học phân tử

bướu^[3]. Như vậy, tình trạng LVSI là một trong những yếu tố cần đánh giá chính xác giúp tránh lựa chọn điều trị hỗ trợ dưới mức hoặc quá mức. Hơn nữa, LVSI còn là một yếu tố tiên lượng quan trọng. LVSI dương tính, đặc biệt là LVSI đáng kể, làm tăng tái phát vùng chậu và tái phát di căn xa, giảm sống còn toàn bộ xuống 2 lần so với LVSI âm tính^[5].

Hiện vẫn chưa có định nghĩa thống nhất về LVSI trong y văn. Nhìn chung, LVSI là sự hiện diện các tế bào bướu trong một khoang mạch được lót bởi các tế bào nội mô nằm ngay bên ngoài bướu^[6]. Điều này dẫn đến có khoảng dao động rộng trong báo cáo tần suất LVSI. Trong ung thư nội mạc tử cung, tần suất LVSI được báo cáo khoảng 25% cho mọi giai đoạn^[7], dao động từ 23,8% đến 37,2% qua các nghiên cứu^[7]. Riêng trong giai đoạn I - III, nghiên cứu của tác giả Restaino ghi nhận có 32,7% LVSI dương tính, trong đó có 12,7% LVSI khu trú và 20% LVSI đáng kể^[8].

Việc định nghĩa và đánh giá LVSI hiện vẫn chưa có quy chuẩn thống nhất. Tác giả Hachisuga nghiên cứu về tầm quan trọng của phân độ LVSI, ghi nhận sống còn có khác biệt giữa LVSI khu trú và LVSI đáng kể nên việc đánh giá tình trạng LVSI đáng kể là quan trọng. Tuy nhiên, tình trạng LVSI có mối tương quan với độ sâu xâm lấn lớp cơ, tức LVSI thường được quan sát ở lát cắt bướu xâm lấn cơ tử cung sâu. Do đó, tác giả khuyến cáo đánh giá mức độ LVSI trên ít nhất một mặt cắt bệnh phẩm tử cung mà tại đó về mặt đại thể bướu xâm lấn cơ tử cung sâu nhất^[9].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn lát cắt tại đó bướu xâm lấn sâu nhất để đánh giá độ sâu xâm lấn lớp cơ và LVSI. Tùy theo các kích thước bướu mà số block đại thể và lame

vi thể được đánh giá có khác nhau. Khi xử lý block đại thể, các phần có bướu đại thể sẽ chuyển thành block^[11] mỗi 1cm/ 1 block. Từ block sẽ chuyển thành các lame để đánh giá vi thể, ít nhất là 1 lame trên mỗi block. Đối với những bướu < 3cm, cần lấy trọn các block có bướu. Đối với bướu kích thước >3cm, lấy 4 tiêu bản đánh giá bướu.

Nghiên cứu của tác giả Peter EEM và cộng sự khảo sát sự tương hợp trong chẩn đoán (pha I) và trong phân mức độ (pha II) LVSI giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh. Hệ số tương quan nội tại (ICC) trong cả pha I và pha II khá tốt (ICC > 0,6, p < 0,001) dẫn đến kết luận chẩn đoán và phân độ LVSI có sự tương hợp cao giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh khác nhau^[10]. Nghiên cứu này được thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM là nơi có các bác sĩ giải phẫu bệnh đã có nhiều kinh nghiệm trong đọc LVSI trong nhiều năm nay. Vấn đề khi đánh giá LVSI một cách bài bản không phải là khả năng đọc LVSI trên tiêu bản mà là xử lý bệnh phẩm đại thể đúng: gởi trọn bệnh phẩm, chuyển block đúng và cắt nhiều tiêu bản. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ cần một bác sĩ giải phẫu bệnh đọc kết quả LVSI. Trường hợp nếu đọc có nghi ngờ thì mới cần hội chẩn thêm với một bác sĩ giải phẫu bệnh thứ hai.

Hiện tại, chưa có đề tài nghiên cứu về ứng dụng kết quả khảo sát tình trạng LVSI vào phân tầng nguy cơ theo hướng dẫn mới của ESGO 2020 hay ESMO 2022 tại Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 27% LVSI dương tính, tỉ lệ này là phù hợp với y văn. Tuy nhiên, khi xét đến phân độ LVSI, các trường hợp LVSI dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần là LVSI khu trú (21,2%), chỉ có 5,8% LVSI đáng kể. Điều này trái ngược với kết quả nghiên cứu

của tác giả Restaino rằng các trường hợp LVSI dương tính chủ yếu là LVSI đáng kể. Sự khác biệt này là do việc định nghĩa và sử dụng ngưỡng cắt để phân mức độ LVSI khu trú hay đáng kể trong hai nghiên cứu là khác nhau: Nghiên cứu của Restaino năm 2021, LVSI được gọi là khu trú khi có đơn ổ LVSI quanh bướu, LVSI đáng kể khi có nhiều ổ LVSI quanh bướu. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng ngưỡng cắt số mạch LVSI theo NCCN 2023 và ESMO 2022 để phân mức độ

LVSI: LVSI khu trú được định nghĩa khi hiện diện đơn ổ quanh bướu, LVSI đáng kể khi có sự sắp xếp lan tỏa hoặc nhiều ổ hoặc hiện diện các tế bào bướu trong từ 4 khoang mạch lymphô mạch máu trở lên LVSI đáng kể khi có sự sắp xếp lan tỏa hay nhiều ổ hoặc hiện diện các tế bào bướu từ 4 khoang mạch lymphô mạch máu trở lên trên 1 lame bệnh phẩm hay hiện diện từ 5 khoang mạch lymphô mạch máu trở lên trên tất cả các lame bệnh phẩm^[2].

Bảng 7. Tỷ lệ LVSI

		Restaino ^[8]		Boothe ^[11]	Chúng tôi	
LVSI dương tính	LVSI khu trú	32,8%	12%	29%	26,9%	21,2%
	LVSI đáng kể		20%			5,8%
LVSI âm tính		67,2%		71%	73,1%	

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến xâm lấn khoang lymphô mạch máu:

Khi xét mối liên quan giữa tình trạng LVSI với các yếu tố khác chúng tôi ghi nhận LVSI đáng kể thường gặp trên những bướu xâm lấn $\geq 50\%$ lớp cơ tử cung ($p = 0,01$). Nghiên cứu của tác giả Restaino cũng ghi nhận LVSI đáng kể thường gặp trên những bướu xâm lấn sâu lớp cơ tử cung^[10]. Nghiên cứu của tác giả Bosse ghi nhận tỉ lệ LVSI đáng kể ở bướu xâm lấn $\geq 50\%$ lớp cơ và bướu xâm lấn $< 50\%$ lớp cơ lần lượt là 15,9% và 9,4%, $p = 0,0086$. Khi bướu xâm lấn sâu lớp cơ tử cung, đây là vùng nhiều mạch máu hơn nên khả năng bướu xâm lấn khoang lymphô mạch máu cao hơn. LVSI đáng kể thường gặp ở bướu xâm lấn mô đệm cổ tử cung hơn so với bướu không xâm lấn mô đệm cổ tử cung ($p = 0,04$).

LVSI đáng kể thường gặp ở giai đoạn FIGO tiến xa hơn so với LVSI khu trú/ âm tính ($p = 0,04$). Nghiên cứu của tác giả Restaino cũng ghi nhận kết quả tương tự. Việc bướu xâm lấn sâu lớp cơ và bướu xâm

lấn mô đệm cổ tử cung làm tăng nguy cơ bướu xâm lấn khoang lymphô mạch máu, mà xâm lấn sâu lớp cơ tử cung và xâm lấn mô đệm cổ tử cung là các yếu tố góp phần xếp giai đoạn FIGO tiến xa. Tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa rõ mối quan hệ nhân quả giữa giai đoạn FIGO và LVSI, giai đoạn FIGO tiến xa góp phần vào xâm lấn khoang lymphô mạch máu hay xâm lấn khoang lymphô mạch máu góp phần thúc đẩy bệnh ở giai đoạn tiến xa chưa rõ. Phân loại FIGO 2023 về ung thư nội mạc tử cung đã đưa tình trạng LVSI là một yếu tố giúp xếp giai đoạn bệnh^[12].

4.4. Phân tầng nguy cơ tái phát ở ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm:

Khi có tình trạng LVSI, chúng tôi phân tầng nguy cơ tái phát sau phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm (giai đoạn FIGO I - II) dựa theo ESGO 2020: Có 52,1% bệnh nhân nguy cơ thấp, như vậy hơn một nửa bệnh nhân giai đoạn sớm chỉ cần theo dõi sau phẫu thuật, tránh được điều trị quá mức. Có 10,9% bệnh nhân xếp nhóm nguy cơ cao. Đây là nhóm bệnh

nhân cần được điều trị hóa xạ trị đồng thời hay tuần tự sau phẫu thuật, tránh điều trị dưới mức. Số bệnh nhân giai đoạn sớm còn lại gồm 15,1% bệnh nhân nguy cơ trung bình và 21,9% nguy cơ trung bình cao với điều trị hỗ trợ phù hợp lần lượt là xạ trị áp sát, xạ trị ngoài ± xạ trị áp sát. Như vậy, việc đánh giá tình trạng LVSI đã giúp phân tầng nguy cơ tái phát đúng, từ đó giúp lựa chọn điều trị sau phẫu thuật phù hợp cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ LVSI dương tính là 27%, trong đó 5,8% LVSI đáng kể và 21,2% LVSI khu trú. Giai đoạn bệnh là yếu tố ảnh hưởng độc lập đến tỉ lệ xâm lấn LVSI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **IARC (International Agency for Research on Cancer).** Globocan. Accessed 05-10, 2023. <https://gco.iarc.fr>.
2. **Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al.** Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 860-77. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009.
3. **Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL.** Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet* 2021; 155(S1): 45-60. doi:<https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>.
4. **Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al.** ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(1): 16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484.
5. **Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al.** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230.
6. **Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al.** Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; 51(13): 1742-50. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.015.
7. **Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, et al.** Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology*. 2019; 75(1): 128-136. doi:<https://doi.org/10.1111/his.13871>.
8. **Restaino S, Tortorella L, Dinoi G, et al.** Semiquantitative evaluation of lymph-vascular space invasion in patients affected by endometrial cancer: Prognostic and clinical implications. *Eur J Cancer* 2021; 142: 29-37. doi:10.1016/j.ejca.2020.10.011.
9. **Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, et al.** The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer*. Nov 15 1999; 86(10):2090-7
10. **Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, et al.** Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology*. 2019;75(1):128-136. doi: <https://doi.org/10.1111/his.13871>.
11. **Boothe D, Wolfson A, Christensen M, et al.** Lymphovascular Invasion in Endometrial Cancer: Prognostic Value and Implications on Adjuvant Radiation Therapy Use. *Am J Clin Oncol*. Jul 2019; 42(7): 549-54. doi:10.1097/coc.0000000000000559.
12. **Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al.** FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(2): 383-394. doi:<https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>.

ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁP ỨNG CỦA HÓA TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT, DI CĂN

Trần Nguyễn Mỹ Nga¹, Nguyễn Tuấn Khôi¹,
Lê Thị Nhiều¹, Võ Thị Ngọc Diệp¹, Lê Đức Lợi¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ đáp ứng chung của các phác đồ hóa trị ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn và khảo sát tác dụng không mong muốn của hóa trị trên bệnh ung thư cổ tử cung tái phát, di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả, thực hiện trên 91 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel (175mg/m²) – Carboplatin (AUC 5) có hoặc không kèm Bevacizumab (15mg/kg) tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2022 - tháng 6/2023.

Kết quả: Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 13,2%, đáp ứng một phần là 47,3%, bệnh ổn định chiếm 17,5% và 22,0% bệnh tiến triển. Tỉ lệ kiểm soát bệnh ở cả 2 nhóm điều trị đều cao, 73,3% ở nhóm hóa trị và 87,1% ở nhóm hóa trị kèm Bevacizumab. Bệnh nhân tái phát ngoài trường chiếu xạ có tỉ lệ đáp ứng cao hơn. Độc tính của hóa chất ở mức chấp nhận được, chủ yếu là độc tính trên hệ huyết học độ 1 - 2.

Kết luận:++++ Các phác đồ Paclitaxel - Carboplatin có hoặc không kèm Bevacizumab tương đối có hiệu quả trong việc giảm triệu chứng cơ năng và đạt được đáp ứng thực thể.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, Paclitaxel-Carboplatin, Bevacizumab.

SUMMARY

TOXICITY AND RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RECURRENT, METASTATIC CERVICAL CANCER

Objectives: To determine the overall response rate of chemotherapy regimens in patients with recurrent/ metastatic cervical cancer and examine the adverse effects of chemotherapy on recurrent/ metastatic cervical cancer.

Subjects and methods: A retrospective descriptive study was conducted on 91 patients with recurrent/ metastatic cervical cancer treated with paclitaxel (175mg/m²) – carboplatin (AUC 5) regimens with or without Bevacizumab (15mg/kg) at HCMC Oncology Hospital from January 2022 to June 2023.

Results: The complete response rate was 13.2%, partial response was 47.3%, stable disease accounted for 17.5%, and 22.0% of patients experienced disease progression. The disease control rate was high in both treatment groups, with 73.3% in the chemotherapy group and 87.1% in the chemotherapy plus Bevacizumab group. Patients with recurrence outside the radiation field had a higher response rate. The toxicity of the chemotherapy was acceptable, with the majority being grade 1 - 2 hematologic toxicity.

Conclusion: Paclitaxel-Carboplatin regimens with or without Bevacizumab are

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Nguyễn Mỹ Nga

Email: dr.ngatran1511@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

relatively effective in reducing symptoms and achieving objective responses.

Keywords: Recurrent, Metastatic Cervical Cancer, Paclitaxel-Carboplatin, Bevacizumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến ở phụ nữ và là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở các nước đang phát triển. Tiên lượng bệnh phụ thuộc rất lớn kích thước bướu, mô bệnh học và đặc biệt là giai đoạn bệnh^[1]. Theo Globocan 2020, tại Việt Nam, ung thư cổ tử cung có tỉ lệ mắc và tử vong cao hàng đầu, tỉ lệ chuẩn hóa theo tuổi là 6,6/100000. Sống còn toàn bộ 5 năm rơi vào khoảng 92% ở bệnh nhân giai đoạn sớm, 65% ở bệnh nhân tiến xa tại chỗ tại vùng và chỉ khoảng 17% ở những bệnh nhân đã có di căn xa. Có khoảng 6% bệnh nhân di căn ngay từ đầu và 15 - 61% số bệnh nhân tái phát di căn xa sau điều trị ban đầu^[3]. Mục tiêu điều trị ở thời điểm này nhằm kéo dài thời gian sống thêm, giảm nhẹ các triệu chứng cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Hóa trị kèm thuốc kháng sinh học được xem là bước 1 trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, tuy nhiên do chi phí còn cao nên không phải bệnh nhân nào cũng có thể sử dụng phác đồ có Bevacizumab. Cho đến nay, đã có nhiều công trình nghiên cứu về ung thư cổ tử cung nhưng việc đánh giá kết quả và độc tính của hóa trị trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn là chưa nhiều, do đó chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này với mục đích tìm hiểu và trả lời câu hỏi: **Tỷ lệ độc tính và đáp ứng của hóa trị trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn là như thế nào?**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

91 BN ung thư CTC tái phát, di căn được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel (175mg/m²) – Carboplatin (AUC 5) có hoặc không kèm Bevacizumab (15mg/kg) tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2022 - tháng 6/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- BN ung thư CTC nguyên phát có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến hoặc carcinôm tế bào gai hoặc carcinôm gai - tuyến của CTC.

- BN được chẩn đoán ung thư CTC tái phát, di căn không có chỉ định điều trị tại chỗ, tại vùng bằng phẫu thuật hoặc xạ trị.

- Chưa được hóa trị toàn thân cho bệnh tái phát, di căn hoặc tồn tại dai dẳng.

- Chỉ số toàn trạng theo ECOG 0 - 2.

- Có tổn thương đích trên lâm sàng có thể đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST v1.1.

- Các xét nghiệm sinh hóa trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

- Được điều trị ít nhất 3 chu kỳ hóa chất.

- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN mắc các bệnh mãn tính khác có nguy cơ tử vong gần.

- BN mắc ung thư thứ 2.

- Hóa trị cho ung thư tái phát, di căn trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca. Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi lựa chọn tất cả những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có các tiêu chuẩn loại trừ tại khoa Nội phụ khoa, phổi Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Hồi cứu lại hồ sơ bệnh án, ghi nhận các biến số. Các số liệu trong nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng bảng,

biểu đồ, mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0.

Mẫu và phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, 91 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Đánh giá đáp ứng:

- Đánh giá chủ quan: Đánh giá có hay không các triệu chứng cơ năng và sự thay đổi trước và sau điều trị (Gồm 3 mức độ: Giảm, giữ nguyên, tăng).

- Đánh giá khách quan: Dựa trên tiêu chuẩn RECIST v1.1 (đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng một phần (PR), bệnh ổn định (SD), bệnh tiến triển (PD)).

+ Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) gồm CR + PR.

+ Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) gồm CR + PR + SD.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn: Đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO CTCAE v5.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nghiên cứu

Chúng tôi ghi nhận được 91 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, có độ tuổi từ 25 đến 77 tuổi, với tuổi trung bình là 52,85, trong đó bệnh nhân 50 - 59 tuổi chiếm ưu thế với 38,5%. Phần lớn bệnh nhân có tổng trạng ở mức hoạt động tốt, giai đoạn III chiếm ưu thế với hóa xạ đồng thời là điều trị chủ yếu. Đa phần bệnh nhân tái phát trong vòng 2 năm sau điều trị và tái phát, di căn hơn 1 vị trí. Đặc điểm dân số nghiên cứu của chúng tôi được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu (n = 91)

Đặc điểm		N	%
Tuổi	Trung bình (Nhỏ nhất – Lớn nhất)	52,85 ± 11,2 (25 – 77)	
Nhóm tuổi	< 40	12	13,0
	40 - 49	19	20,9
	50 - 59	35	38,5
	60 - 69	21	23,1
	≥ 70	4	4,4
ECOG	0	38	41,8
	1	49	53,8
	2	4	4,4
Mô bệnh học	Carcinom tuyến	22	24,2
	Carcinom tế bào gai	67	73,6
	Carcinom gai - tuyến	2	2,2
Giai đoạn bệnh	I	15	16,5
	II	21	23,1
	III	23	25,3
	IVA	2	2,2
	IVB	30	33,0

Các phương pháp điều trị trước đó	Phẫu thuật	3	4,9
	Xạ trị	10	16,4
	Hóa xạ đồng thời	32	52,5
	Phẫu thuật + Xạ trị	9	14,8
	Phẫu thuật + hóa xạ đồng thời	7	11,5
Thời gian tái phát di căn (N = 61)	< 6 tháng	13	21,3
	6 - 24 tháng	25	41,0
	24 tháng	23	37,7
Triệu chứng khi tái phát, di căn	Khám định kỳ	24	26,4
	Nổi hạch	13	14,3
	Ra máu/ dịch âm đạo	22	24,2
	Đau	28	30,7
	Ho	3	3,3
	Khó thở	1	1,1
Số vị trí tái phát, di căn	1 vị trí	24	26,3
	>1 vị trí	67	73,6
Vị trí tái phát (N = 58)	Tái phát trong trường chiếu xạ	23	39,7
	Tái phát ngoài trường chiếu xạ	35	60,3

3.2. Đặc điểm điều trị

Bảng 2. Đặc điểm điều trị

Đặc điểm		N	%
Số chu kỳ	3 chu kỳ	8	8,8
	4 chu kỳ	6	6,6
	5 chu kỳ	1	1,1
	6 chu kỳ	76	83,5
Phác đồ điều trị	Paclitaxel - Carboplatin	60	65,9
	Paclitaxel - Carboplatin - Bevacizumab	31	34,1
Ngừng/ giảm liều điều trị	Ngừng điều trị*	3	3,3
	Giảm liều điều trị	9	9,9

*Ngừng điều trị không phải lí do bệnh tiến triển

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân hoàn thành đủ 6 chu kỳ điều trị, có khoảng 10,9% bệnh nhân giảm liều điều trị.

3.3. Đáp ứng điều trị

Bảng 3. Đáp ứng với hóa trị chung

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 91)	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	12	13,2
Đáp ứng một phần	43	47,3
Bệnh ổn định	16	17,5
Bệnh tiến triển	20	22,0

Nhận xét: Phần lớn BN đạt được đáp ứng một phần là 47,3% (43/91), bệnh ổn định chiếm tỉ lệ 17,5%. Có 20/91 bệnh tiến triển sau 3 và 6 chu kỳ hóa chất, chiếm 22,0%.

Bảng 4. Đáp ứng với phác đồ Paclitaxel – Carboplatin - Bevacizumab

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 31)	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	3	9,7
Đáp ứng một phần	19	61,3
Bệnh ổn định	5	16,1
Bệnh tiến triển	4	12,9

Nhận xét: Phần lớn BN đạt đáp ứng một phần, chiếm 61,3%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 87,1%.

Bảng 5. Đáp ứng với phác đồ Paclitaxel - Carboplatin

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 60)	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	9	15,0
Đáp ứng một phần	24	40,0
Bệnh ổn định	11	18,3
Bệnh tiến triển	16	26,7

Nhận xét: Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 73,3% và gần 27% BN tiến triển bệnh.

Bảng 6. Tình trạng cải thiện triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng	Số bệnh nhân (n = 67)	Tỉ lệ %
Giảm	34	50,7
Giữ nguyên	10	14,9
Tăng lên	23	34,3

Nhận xét: Các triệu chứng cơ năng phần lớn được cải thiện, chiếm 50,7%. Có 23/67 trường hợp triệu chứng nặng lên, chiếm 34,3%.

Bảng 7. Liên quan giữa đáp ứng với các đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	p
Tuổi	p = 0,168
ECOG	p = 0,08
Số vị trí di căn	p = 0,808
Mô bệnh học	p = 0,08
Phương pháp điều trị trước đó	p = 0,23
Phác đồ điều trị	p = 0,256
Tái phát trong/ ngoài trường chiếu xạ	p = 0,02

Nhận xét: Bệnh nhân tái phát ngoài trường chiếu xạ có tỉ lệ đáp ứng cao hơn.

Bảng 8. Độc tính chung sau điều trị trên hệ huyết học

Độc tính	Mọi độ (%)	Độ I – II (%)	Độ III – IV (%)
Giảm huyết sắc tố	76 (82,4)	49 (53,8)	26 (28,6)
Giảm bạch cầu	25 (27,5)	24 (26,4)	1 (1,1)
Giảm bạch cầu hạt	29 (31,8)	19 (20,8)	10 (11,1)
Giảm tiểu cầu	23 (25,3)	20 (22,0)	3 (3,3)

Bảng 9. Độc tính độ 3 - 4 sau điều trị giữa các phác đồ

Độc tính	Paclitaxel-Carboplatin (N = 60)	Paclitaxel-Carboplatin-Bevacizumab (N = 31)
Giảm huyết sắc tố	14 (23,3%)	12 (38,7%)
Giảm bạch cầu	1 (1,67%)	0 (0%)
Giảm bạch cầu hạt	8 (13,3%)	2 (6,5%)
Giảm tiểu cầu	2 (3,33%)	1 (3,22%)

Nhận xét: Cả 2 phác đồ điều có độc tính thiếu máu chiếm tỉ lệ cao và hầu hết là độ 1 - 2, tuy nhiên độc tính thiếu máu của phác đồ có Bevacizumab ở độ 3 - 4 có phần cao hơn.



Sơ đồ 1. Độc tính khác của Bevacizumab

Nhận xét: Trong số 31 BN được điều trị phác đồ có kèm Bevacizumab thì 4 bệnh có đạm niệu và đều là độ 1, ghi nhận 1 trường hợp thũng đại tràng sau điều trị và 2/31 ca có huyết khối xuất hiện trong quá trình điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư cổ tử cung là $52,85 \pm 11,2$, với nhóm tuổi phổ biến nhất là 50 - 59, tương tự kết quả của Nguyễn Thị Bích Thủy (53,3) và Vũ Hải Hằng ($51,6 \pm 8,3$)^[2]. So với nghiên cứu quốc tế, Kitagawa et al. ghi nhận tuổi trung bình là 53, và Moore et al. là 48,53.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 33,0% bệnh nhân ung thư cổ tử cung ở giai đoạn IVB, cao hơn so với tỉ lệ 19 - 21% trong nghiên cứu của Kitagawa và cộng sự, có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào giai đoạn tiến xa^[3].

4.2. Đáp ứng điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ đáp ứng tương đồng với các tác giả như Tewari và Kitagawa, đặc biệt khi xem xét hiệu quả của các phác đồ điều trị ung thư CTC tái phát và di căn^[7]. Cụ thể, Tewari et al. trong nghiên cứu GOG 240 đã ghi nhận tỉ lệ đáp ứng 50,4% khi sử dụng phác đồ Paclitaxel - Cisplatin kết hợp với Bevacizumab, trong khi nhóm không sử dụng Bevacizumab chỉ đạt 45,0%^[7]. Kết quả này phản ánh tầm quan trọng của Bevacizumab trong việc cải thiện hiệu quả điều trị. Tương tự, nghiên cứu của Kitagawa và cộng sự cũng chỉ ra rằng việc kết hợp các tác nhân hóa trị dựa trên platin với Bevacizumab mang lại kết quả tốt hơn so với chỉ sử dụng hóa trị đơn thuần^[3]. Khi phân tích đơn nhánh cho nhóm bệnh nhân sử dụng hóa trị kèm Bevacizumab, tỉ lệ đáp ứng đạt tới 71%, vượt trội so với kết quả của Tewari và Kitagawa^[7]. Điều này cho thấy rằng việc

kết hợp Bevacizumab với Paclitaxel-Carboplatin có thể mang lại hiệu quả cao hơn trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn. So với nghiên cứu của Vũ Hải Hằng^[2], tỉ lệ đáp ứng chung của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin là 39,0% cho 118 bệnh nhân, kết quả của chúng tôi cao hơn đáng kể. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu, đặc điểm bệnh nhân hoặc các yếu tố khác liên quan đến thiết kế nghiên cứu. Bên cạnh đó, 67 bệnh nhân có triệu chứng cơ năng trước điều trị, nửa số bệnh nhân trong nghiên cứu này đã cải thiện các triệu chứng cơ năng của họ. Tuy nhiên, một tỉ lệ đáng kể, gần một phần ba số BN có gia tăng triệu chứng sau điều trị.

Nhìn chung, kết quả của chúng tôi không chỉ tương đồng mà còn cho thấy hiệu quả vượt trội hơn trong một số trường hợp so với các nghiên cứu trước đây. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc cá thể hóa phác đồ điều trị, đặc biệt là trong việc lựa chọn và kết hợp các tác nhân như Bevacizumab để đạt được kết quả tối ưu trong điều trị ung thư CTC tái phát và di căn.

4.3. Tác dụng phụ không mong muốn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 là 7,7% và 3,4%, thấp hơn so với nghiên cứu của Pectasides, trong đó tỉ lệ này là 44%. Sự khác biệt có thể do cỡ mẫu lớn hơn và việc sử dụng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin - Bevacizumab. So sánh với nghiên cứu của Curtin, nơi tỉ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 là 38% và 17%, kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn^[4]. Đối với giảm hemoglobin, 82,4% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gặp phải tình trạng này, với tỉ lệ độ 2 chiếm ưu thế (30,4%), tương tự kết quả của Curtin, ghi nhận tỷ lệ giảm hemoglobin độ 3 - 4 thấp^[4]. Giảm tiểu cầu ít gặp, chỉ 25% bệnh nhân bị ảnh hưởng, phù hợp với các nghiên cứu

trước đây, và tương đồng với tỉ lệ 24,6% được báo cáo bởi Kitagawa^[6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 là 7,7% và 3,3%, thấp hơn nhiều so với Pectasides (44%) và Curtin (38% và 17%)^[4,5]. Điều này có thể do cỡ mẫu lớn hơn và sử dụng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin-Bevacizumab. Giảm hemoglobin xuất hiện ở 82,6% bệnh nhân, với độ 2 chiếm ưu thế (30,4%), tương tự như kết quả của Curtin^[4]. Giảm tiểu cầu ít gặp, chỉ 25% bệnh nhân bị ảnh hưởng, phù hợp với nghiên cứu của Kitagawa (24,6%)^[6].

Trong nghiên cứu này, 4/31 bệnh nhân sử dụng Bevacizumab gặp phải đăm niệu độ 1. Hai bệnh nhân phát hiện huyết khối trong quá trình điều trị, bao gồm huyết khối không hoàn toàn tĩnh mạch đùi sâu phải và huyết khối tĩnh mạch cảnh ngoài phải, và đã được điều trị kháng đông. Đáng chú ý, một bệnh nhân ghi nhận thủng đại tràng sau điều trị, chiếm tỉ lệ 3,2%, và đã ổn sau phẫu thuật. Không ghi nhận trường hợp tăng huyết áp trong quá trình điều trị.

So sánh với Tewari và cộng sự, có 32 bệnh nhân (15%) gặp rò khi sử dụng Bevacizumab kết hợp với hóa trị, so với chỉ 3 bệnh nhân (1%) khi không dùng Bevacizumab^[7]. Rò độ 3 xuất hiện ở 6% bệnh nhân dùng Bevacizumab, trong khi chỉ dưới 1% bệnh nhân không dùng Bevacizumab. Không có trường hợp rò nào dẫn đến can thiệp khẩn cấp. Redondo và cộng sự báo cáo 17 bệnh nhân (11,3%) trải qua sự kiện thủng/ rò, với rò tiêu hóa chiếm 4,7%, và rò tiêu hóa - âm đạo cũng là 4,7%. Nghiên cứu pha II với Paclitaxel - Carboplatin - Bevacizumab cho thấy tỉ lệ thủng/ rò tiêu hóa khoảng 5,6%, chủ yếu ở những bệnh nhân đã xạ trị trước đó^[8].

Tóm lại, các tác dụng phụ gặp trong

nghiên cứu của chúng tôi đều ở mức độ thấp và không nghiêm trọng. Các tác dụng phụ có thể được khắc phục hoặc dự phòng mà không cần giảm liều hoặc ngừng điều trị. Phác đồ hóa chất Paclitaxel - Carboplatin, có hoặc không kết hợp Bevacizumab, tiếp tục được khuyến cáo là lựa chọn hàng đầu trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 91 bệnh nhân ung thư CTC tái phát, di căn điều trị bằng Paclitaxel - Carboplatin, có hoặc không kèm Bevacizumab tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM (01/2022 - 6/2023) cho thấy:

- Đặc điểm bệnh: Tuổi trung bình 52,85 tuổi, nhóm tuổi 50 - 59 chiếm 38,5%. Tỷ lệ tái phát sau điều trị 67%, chủ yếu ở giai đoạn III, và tái phát nhiều vị trí 73,6%. Triệu chứng đau là phổ biến.

- Kết quả điều trị: Các phác đồ Paclitaxel - Carboplatin có hoặc không kèm bevacizumab tương đối có hiệu quả trong việc giảm triệu chứng cơ năng và đạt được đáp ứng thực thể. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 13,2%, đáp ứng một phần là 47,3%, bệnh ổn định chiếm 17,5% và 22,0% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh ở cả 2 nhóm điều trị đều cao, 73,3% ở nhóm hóa trị và 87,1% ở nhóm hóa trị kèm bevacizumab. BN tái phát ngoài trường chiếu xạ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn.

- Độc tính: Độc tính chủ yếu ở mức độ 1 - 2, chủ yếu trên hệ huyết học, là chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Đặng Ngọc Linh.** Hiệu quả xạ trị trong ung thư cổ tử cung IIB - IIIB. Luận án Tiến sĩ Y học. 2013.

2. **Vũ Hải Hằng.** Hiệu quả hóa trị phác đồ carboplatin – paclitaxel trong ung thư cổ tử cung tái phát, di căn. Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2018.
3. **Friedlander M, Grogan M.** Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist*. 2002;7(4):342-7.
4. **Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, et al.** Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. Mar 1 2001;19(5):1275-8. doi:10.1200/jco.2001.19.5.1275.
5. **Pectasides D, Fountzilas G, Papaxoinis G, et al.** Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. May 2009;19(4):777-81. doi:10.1111/IGC.0b013e3181a40a8b.
6. **Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al.** Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. Jul 1 2015; 33(19):2129-35. doi:10.1200/jco.2014.58.4391.
7. **Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al.** Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. Oct 7 2017; 390(10103):1654-1663. doi:10.1016/s0140-6736(17)31607-0.
8. **Tanigawa T, Takeshima N, Ishikawa H, et al.** Paclitaxel-carboplatin and bevacizumab combination with maintenance bevacizumab therapy for metastatic, recurrent, and persistent uterine cervical cancer: An open-label multicenter phase II trial (JGOG1079). *Gynecol Oncol*. Jun 2022;165(3):413-419. doi:10.1016/j.ygyno.2022.04.011.

ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁP ỨNG CỦA HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI CARCINÔM THẦN KINH NỘI TIẾT CỔ TỬ CUNG

Trần Đặng Ngọc Linh^{1,2}, Nguyễn Ngọc Thanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và tỉ lệ đáp ứng của hóa xạ trị đồng thời trong carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 74 bệnh nhân carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung có giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch xác định được hóa xạ trị đồng thời từ 9/2019 đến 12/2022. Tất cả bệnh nhân được xạ trị ngoài triệt để hoặc xạ trị bổ túc sau mổ. Xạ trị gồm xạ trị ngoài kết hợp với xạ trị áp sát khi có chỉ định hóa trị bằng Cisplatin 80mg/m²/tuần kết hợp Etoposide 100mg/m²/tuần với 4 chu kỳ cách nhau mỗi 3 tuần.

Kết quả: Tỉ lệ giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu độ 3 - 4 lần lượt là 91,9%, 94,5% và 47,3 %. 36,5% (27 ca) có độc tính thận (độ 3: 2ca, độ 4: 2 ca).

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 85,9% (đáp ứng hoàn toàn 68,4%, một phần 17,5%).

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung có tỉ lệ độc tính huyết học cao và tỉ lệ đáp ứng cao.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, carcinôm thần kinh nội tiết, hóa xạ trị đồng thời, độc tính, đáp ứng.

SUMMARY

EVALUATION OF ACUTE TOXICITIES AND RESPONSE RATE OF CONCURRENT CHEMORADIATION IN NEUROENDOCRINE CERVICAL CANCER

Objective: To evaluate acute toxicity and response rate of concurrent chemoradiotherapy in cervical neuroendocrine carcinoma.

Methods: This retrospective study evaluated 74 cervical cancer patients with pathology and immunochemochemistry confirmed neuroendocrine carcinoma who received concurrent chemoradiation between September 2019 and December 2022.

All patients were given external beam radiation combined with brachytherapy when clinically indicated. The chemotherapy regimen consisted of Cisplatin and Etoposide for 4 cycles, concurrently with radiation.

Results: The rates of grade 3 - 4 leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia were 91.9%, 94.5%, and 47.3%, respectively. Kidney toxicities rate was 36.5% (27 patients, grade 1 - 2: 22 patients, grade 3 in 2 patients, and grade 4 in 2 patients).

The overall response rate was 85.9% (complete response: 68.4%, partial response 17.5%).

Conclusion: Concurrent chemoradiation in neuroendocrine cervical cancer demonstrates a high response rate but is also associated with significant hematological toxicity.

Keywords: Cervical cancer, neuroendocrine carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, toxicity, response.

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đặng Ngọc Linh

Email: tranlinhub04@yahoo.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, ung thư cổ tử cung là loại phổ biến đứng hàng thứ 4 trong các loại ung thư ở phụ nữ, ước tính trong năm 2020 trên toàn cầu có khoảng 604127 ca mới mắc và 341837 ca tử vong vì ung thư cổ tử cung. Tại Việt Nam, ung thư cổ tử cung là ung thư thường gặp đứng hàng thứ 4 ở phụ nữ chiếm 7% và đứng thứ 4 về tử suất chiếm 7,8%^[1].

Carcinôm thần kinh nội tiết ở cổ tử cung chỉ chiếm khoảng 2% trong ung thư cổ tử cung nhưng bệnh có diễn tiến rất nhanh thường cho di căn hạch và di căn xa sớm^[2]. Do đó, chiến lược điều trị đòi hỏi vừa phải kiểm soát bướu tại chỗ tốt đồng thời cũng phải kiểm soát tình trạng di căn xa. Việc lựa chọn phương thức điều trị chủ yếu được suy ra từ điều trị ung thư cổ tử cung loại mô học thường gặp và kinh nghiệm hóa trị của ung thư phổi tế bào nhỏ, vai trò hóa trị đóng vai trò quan trọng^[3-4]. Trước đây, điều trị chính là ưu tiên cho hóa trị trước, sau đó mới xạ trị, nhiều trường hợp thất bại do bệnh tiến triển tại chỗ trong thời gian hóa trị. Gần đây, xạ trị được tiến hành sớm hơn trong thời gian hóa trị giúp tăng kiểm soát tại chỗ sớm trong thời gian hóa trị. Hóa xạ trị đồng thời được áp dụng điều trị triệt để hay điều trị bổ túc carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung nhằm giúp giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ ngoài việc vẫn kiểm soát di căn xa.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, một hồi cứu tất cả các ca carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung được điều trị 01/01/2015 đến 31/12/2017 cho thấy tiên lượng rất xấu. Tổng cộng 24 ca được ghi nhận, kết quả 22 ca tử vong, 2 ca mất dấu. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 11 tháng, tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm và 3 năm lần lượt là 12,5% và 0%^[5].

Từ tháng 9/2019, phác đồ hóa xạ trị đồng thời đã được áp dụng trong điều trị carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Câu hỏi được đặt ra là: “Độc tính và đáp ứng của hóa xạ trị đồng thời trong carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung như thế nào?”. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá độc tính và đáp ứng của hóa xạ trị đồng thời carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bệnh nhân ung thư cổ tử cung điều trị tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/9/2019 đến 31/12/2022 thỏa các tiêu chuẩn: Giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch là carcinôm thần kinh nội tiết; giai đoạn chưa có di căn xa; ECOG từ 0 - 2; chức năng tủy xương, gan, thận bình thường (bạch cầu hạt $> 1.500/\text{mm}^3$, tiểu cầu $> 100000/\text{mm}^3$, AST/ALT $< 2,5$ lần giới hạn trên trị số bình thường, độ lọc cầu thận $\geq 60\text{ml/phút}$); và đồng ý tham gia hóa xạ trị đồng thời.

Cỡ mẫu: Theo y văn, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 80% với hóa xạ đồng thời, sai số chuẩn 10%, độ tin cậy 95%, $\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$, $z = 1,96$. Cỡ mẫu ước tính 62 bệnh nhân. Thực tế có 74 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu.

2.3. Phác đồ điều trị:

Hóa trị: Cisplatin $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$ kết hợp Etoposide $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$ x 4 chu kỳ bắt đầu vào ngày xạ trị đầu tiên, mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày. Carboplatin có thể thay thế cisplatin ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Xạ trị ngoài vùng chậu tổng liều là 40 - 45Gy, sau đó tăng liều vào vùng chu cung và hạch chậu lên 50 - 50,4Gy. Đối với trường

hợp xạ trị bổ túc sau mổ, tổng liều xạ ngoài là 50,4Gy.

Xạ trị áp sát được thực hiện đối với trường hợp xạ trị triệt để cổ tử cung, chúng tôi sử dụng phác đồ 7Gy với 3 phân liều hoặc 6Gy với 4 phân liều. Đối với trường hợp bệnh nhân đã phẫu thuật cần xạ trị áp sát bổ túc thì xạ trị áp sát vào diện cắt âm đạo 7Gy với 2 phân liều.

2.4. Đánh giá độc tính và đáp ứng:

Độc tính cấp sẽ được đánh giá qua lâm sàng và xét nghiệm. Công thức máu, chức năng gan, thận, điện giải đồ được xét nghiệm trước mỗi đợt hóa trị và mỗi tuần sau hóa trị.

Độc tính cấp được đánh giá theo tiêu chuẩn CTCAE phiên bản 5.0.

Đánh giá đáp ứng qua theo dõi, khám định kỳ tại chỗ và toàn thân sau 3 tháng đầu điều trị, sau đó mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu. Chụp CTscan bụng chậu hoặc MRI bụng chậu được lựa chọn thực hiện, X quang ngực, tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan thận được thực hiện sau 3 tháng điều trị. Việc đánh giá đáp ứng bao gồm cả đáp ứng bệnh tại chỗ và đáp ứng của hạch di căn bằng tiêu chuẩn RECIST v1.1.

2.5. Phân tích thống kê: Nhập và xử lý dữ liệu bằng phần mềm SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu:

Tuổi trung bình: 44,7 tuổi $\pm$ 11,1. Thường gặp nhất 40 - 49 tuổi: 36,5%.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

Đặc điểm		Số ca	Tỉ lệ (%)
Kích thước bướu	Bướu $\leq$ 2cm	7	9,4
	Bướu > 2cm đến 4cm	27	36,5
	Bướu > 4cm	40	54,1
Giai đoạn FIGO 2018	IB1	4	5,4
	IB2	16	21,6
	IB3	24	32,4
	IIA1	2	2,7
	IIA2	1	1,4
	IIB	6	8,1
	IIIB	1	1,4
	IIIA	3	4,1
	IIIC1	15	20,3
	IIIC2	2	2,7
Loại mô bệnh học	Carcinôm thần kinh nội tiết thuần túy	64	86,5
	Carcinôm thần kinh nội tiết hỗn hợp	10	13,5
Độ lọc cầu thận	$\geq$ 50ml/phút	72	97,3
	< 50ml/phút	2	2,7
Thiếu máu	< 10g/dl	7	9,5
	10 - 12g/dl	18	24,3
	> 12	49	66,2

3.2. Đặc điểm điều trị

Tổng thời gian điều trị: Trung bình 85,3 ngày, trung vị 77 ngày.

Thời gian theo dõi bệnh nhân ít nhất là 2 tháng, dài nhất là 56,5 tháng với trung vị là 21,9 tháng.

Bảng 2. Đặc điểm điều trị

Đặc điểm điều trị		Số ca	Tỉ lệ (%)
Điều trị đầu tiên	Phẫu thuật	17	21,6
	Hóa xạ trị đồng thời	57	78,4
Số chu kỳ hóa trị	3	4	5,4
	4	70	94,6
Kỹ thuật xạ trị ngoài	3D-CRT	60	81,1
	IMRT	14	18,9

Tính trong toàn bộ chu kỳ hóa trị, có 45 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 60,8% bị trì hoãn hóa trị. Lý do hoãn hóa trị chiếm tỷ lệ cao nhất là giảm bạch cầu hạt độ 4 (36,4%), kể đến là

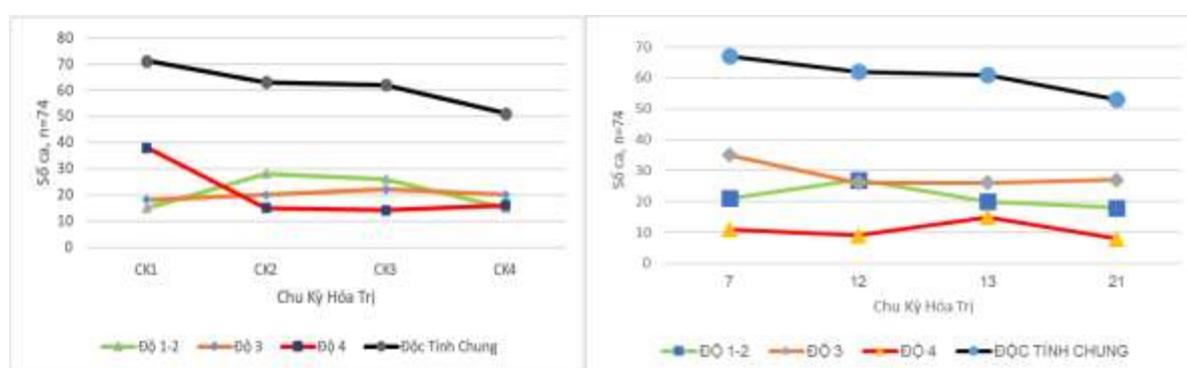
suy thận (29,5%) và giảm bạch cầu hạt độ 3 (22,7%).

3.3. Độc tính điều trị

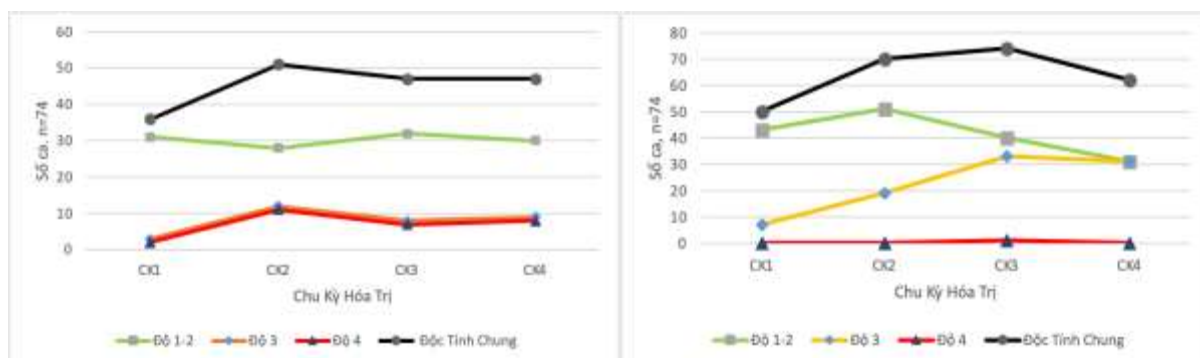
3.3.1. Độc tính huyết học:

Bảng 3. Độc tính huyết học

Độc tính huyết học	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4	Tính chung
Bạch cầu	6 (8,1%)	68 (91,9%)	74 (100%)
Bạch cầu hạt	4 (5,5%)	70 (94,5%)	74 (100%)
Tiểu cầu	31 (41,9%)	35 (47,3%)	66 (89,2%)
Hồng cầu	22 (29,7%)	52 (70,3%)	74 (100%)



Hình 1. Giảm bạch cầu (trái) và bạch cầu hạt (phải) theo chu kỳ hóa trị



Hình 2. Thiếu máu (trái) và giảm tiểu cầu (phải) theo chu kỳ hóa trị

Giảm bạch cầu và tiểu cầu thường tự hồi phục sau 1 - 2 tuần, riêng thiếu máu thường kèm xuất huyết từ bướu và được truyền máu.

3.3.2. Độc tính ngoài huyết học:

Bảng 4. Độc tính ngoài huyết học

Độc tính	Số ca (%)			
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn ói	5 (6,7%)	19 (25,6%)	9 (12,2%)	1 (1,4%)
Tiêu chảy	8 (10,8%)	8 (10,8%)	7 (9,5%)	-
Độc tính thận	14 (18,9%)	9 (12,2%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)
Độc tính gan	12 (16,2%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	-

3.3.3. Đáp ứng: Đánh giá tại thời điểm 3 tháng sau điều trị:

Bảng 5. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	Số ca	Tỉ lệ
Tiến triển	4	7,05 %
Một phần	10	17,5%
Đáp ứng hoàn toàn	39	68,4%
Không đánh giá	4	7,05 %
Tổng	57	100 %

Đánh giá đáp ứng chỉ thực hiện trên 57 bệnh nhân được điều trị đầu tiên là hóa xạ trị đồng thời triệt để. Các bệnh nhân đã phẫu thuật trước không còn bướu, hóa xạ trị đồng thời bỏ tủy sau mổ thì không đánh giá. Trong 4 ca không đánh giá đáp ứng, có 3 ca tử vong trước 3 tháng sau điều trị và 1 bệnh nhân bỏ tái khám định kỳ sau điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình: 44,7 tuổi (17 - 74 tuổi), thường gặp nhất 40 - 49 tuổi: 36,5%, ghi nhận này phù hợp với nghiên cứu trước đây về ung thư cổ tử cung thần kinh nội tiết khảo sát tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM với độ tuổi trung bình $47,3 \pm 9,16$.

Kích thước bướu trung vị là 4,5cm, lớn nhất là 8cm và nhỏ nhất là 1cm. Khoảng 54,1% bệnh nhân có kích thước bướu ≥ 4 cm. Do tính chất diễn tiến nhanh của carcinôm thần kinh nội tiết nên kích thước bướu lớn hơn lúc chẩn đoán so với ung thư cổ tử cung loại giải phẫu bệnh loại thường gặp khác. So với kích thước trung bình là 3,5cm của tác giả Trần Đặng Ngọc Linh^[7]. Giải phẫu bệnh: Carcinom tế bào nhỏ thần kinh nội tiết thuần túy chiếm 64 ca (86,5%) và loại carcinom thần kinh nội tiết hỗn hợp là 10 ca (13,5%). Nhìn chung, các bệnh nhân có tổng trạng khá tốt với ECOG = 0 - 1.

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận giai đoạn IB3 chiếm tỷ lệ cao nhất 32,4%, kế đến là giai đoạn IB2 chiếm 21,6%. Giai đoạn IIIC1 đứng hàng thứ ba với tỷ lệ 20,3%. Giai đoạn IIIA ghi nhận 1 bệnh nhân chiếm tỷ lệ thấp nhất 1,4%, không có ca nào ở giai đoạn IVA.

Nhóm xâm lấn sớm (IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1) có 22 bệnh nhân (29,7%). Nhóm tiến xa tại chỗ (IB3, IIA2, IIIA, IIIB, IIIC1, IIIC2, IVA) có 52 bệnh nhân (70,3%). Nghiên cứu trước đây ở Việt Nam về carcinôm thần kinh nội tiết cổ tử cung cũng cho thấy giai đoạn tiến xa tại chỗ chiếm phần lớn 83,3%^[15]. Về chức năng thận: 72 trường hợp (chiếm 97,3%) có độ lọc cầu thận (CKD-EPI) ≥ 50 ml/phút và 2 trường hợp < 50 ml/phút ảnh hưởng đến lựa chọn phác đồ hóa trị ban đầu được sử dụng.

4.2. Độ tính của điều trị

4.2.1. Độ tính huyết học:

Chúng tôi ghi nhận độc tính trên hệ huyết học thường gặp trên tất cả các bệnh nhân là giảm bạch cầu, giảm bạch hạt và thiếu máu, chủ yếu là độ 3 - 4. Giảm bạch cầu hạt gặp ở tất cả bệnh nhân với độc tính độ 3 - 4 với tỷ lệ 94,5%, trong đó nhiều nhất là độ 4 với tỷ lệ 63,5%, kế đến là độ 3 với tỷ lệ 31 %. Giảm bạch cầu tổng độ 3 - 4 chiếm tỷ lệ cao 91,9%. Thiếu máu với độ 3 - 4 chiếm tỷ lệ 70,3%, trong đó thiếu máu độ 3 chiếm 68,9% và thiếu máu độ 4 chỉ chiếm 1,4%. Giảm tiểu cầu gặp ở gần 90% bệnh nhân. Giảm tiểu cầu độ 3 - 4 với tỷ lệ 47,3%. Tuy nhiên khi xét riêng từng phân độ giảm tiểu cầu, thì giảm tiểu cầu độ 1 là thường gặp nhất với tỷ lệ 29,7%. Khi có độc tính grad 3, chúng tôi trì hoãn hóa trị và đợi tủy phục hồi thường là 1 - 2 tuần. Khi độc tính grad 4 chúng tôi trì hoãn và điều trị nâng đỡ như truyền hồng cầu, truyền tiểu cầu khi $< 10.000/\text{mm}^3$ hoặc có dấu xuất da niêm, sử dụng G-CSF dự phòng và giảm 25% liều cho cả etoposide và cisplatin cho chu kỳ hóa trị tiếp theo.

So với các nghiên cứu khác, tỷ lệ độc tính huyết học trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác của ung thư phổi sử dụng phác đồ hóa trị cisplatin - etoposide, liều sử dụng và chu kỳ như trong nghiên cứu chúng tôi. Điều này có thể do nghiên cứu chúng tôi là hóa xạ trị đồng thời có thể làm tăng độc tính huyết học hơn so với hóa trị đơn thuần. Hơn nữa, bệnh lý ung thư cổ tử cung kèm tình trạng xuất huyết âm đạo gây thiếu máu.

Bảng 6. So sánh độc tính huyết học các nghiên cứu

Độc tính huyết học	Lara và cộng sự^[8]	Takada và cộng sự^[9]	Chúng tôi
Giảm bạch cầu độ 3 - 4	34%	88%	91,9%
Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3 - 4	68%	-	94,5%
Giảm tiểu cầu độ 3 - 4	15%	37%	47,3%
Thiếu máu độ 3 - 4	12%	-	70,3%
Thiếu máu độ 3	11%	54%	68,9%

Mặc dù các độc tính huyết học thường gặp trong quá trình điều trị, nhưng các độc tính này có thể kiểm soát bằng các điều trị nâng đỡ và dự phòng. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy độc tính huyết học độ 4 có xu hướng giảm qua các chu kỳ do có điều trị can thiệp dự phòng độc tính huyết học.

4.2.2. Độc tính ngoài huyết học:

Chúng tôi ghi nhận độc tính ngoài huyết học chủ yếu lên đường tiêu hóa, niệu thận, rối loạn điện giải. Nôn ói và tiêu chảy là 2 độc tính trên đường tiêu hóa thường gặp nhưng đa số cũng là độc tính grade 1 - 2, với nôn ói độ 1 - 2 là 32,3% và tiêu chảy độ 1 - 2 là 21,6%. Độc tính nôn ói grade 3 - 4 thấp với tỷ lệ 13,6%, tiêu chảy grade 3 với tỷ lệ 9,5% và không có ca nào tiêu chảy độ 4. Độc tính trên thận gặp ở 36,5% bệnh nhân ở nghiên cứu chúng tôi với độc tính độ 1 là 18,9% và độc tính độ 2 là 12,2%, độ 3 - 4 có tỷ lệ là 5,4%. Độc tính trên gan ít gặp và đa số là độ 1 với 16,2%. Hóa trị gây nôn, xạ trị vùng chậu cũng gây buồn nôn, nôn và tiêu chảy do kích thích ruột.

Tuy nhiên, các độc tính nôn ói, tiêu chảy, rối loạn điện giải có thể kiểm soát bằng điều trị nội khoa.

4.3. Đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này là 85,9% (đáp ứng hoàn toàn 68,4%, một phần 17,5%). Trong đó đáp ứng hoàn toàn ở nhóm xâm lấn sớm với tỷ lệ 62,5% và nhóm tiến xa là 69,4%. So với nghiên cứu Savlo và cộng sự (2023)^[10] với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị 3 tháng đạt được ở nhóm giai đoạn xâm lấn sớm là 86 %, giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng là 65%. Kết quả cho thấy đáp ứng hoàn toàn có tỷ lệ cao ở thời điểm 3 tháng sau điều trị.

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời carcinôm thân kinh nội tiết cổ tử cung có tỷ lệ độc tính huyết học cao và tỷ lệ đáp ứng điều trị cao. Các độc tính này có thể kiểm soát được và đại đa số bệnh nhân có thể hoàn tất điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. International Agency of Research on Cancer.** GLOBOCAN 2020. 2020; Available from: <https://www.iarc.who.int/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>.
- 2. van Nagell J., et al.** Small cell carcinoma of the uterine cervix. Cancer 1988; 62(8): 1586-1593.

3. **Cohen JG., et al.** Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4): 347.e1-6.
4. **Hoskins PJ., et al.** Small-cell carcinoma of the cervix: Fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3495-501.
5. **Kim Sóc Khone**, Điều trị Carcinôm thần kinh nội tiết ở cổ tử cung. 2019, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
6. **Ishikawa M., et al.** Prognostic factors and optimal therapy for stages I - II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: A multi-center retrospective study. *Gynecol Oncol* 2018; 148(1): 139-146.
7. **Trần Đăng Ngọc Linh**. Hiệu quả xạ trị trong ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB - IIIB. 2013, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
8. **Lara PN., et al.** Phase III trial of irinotecan/ cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: Clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2530-5.
9. **Takada M, Kawahara M, et al.** Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20(14):3054-60.
10. **Salvo G, Ramalingam P, Jhingran A, et al.** Clinicopathologic characteristics, oncologic outcomes, and prognostic factors in neuroendocrine cervical carcinoma: a Neuroendocrine Cervical Tumor Registry study. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1359-1369.

NGHIÊN CỨU KỸ THUẬT CHUYỂN VỊ BUỒNG TRỨNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG, NỘI MẠC TỬ CUNG GIAI ĐOẠN I

Hoàng Thanh Hà^{1,2}, Nguyễn Thanh Xuân^{1,2},
Lê Việt Hùng¹, Lê Sĩ Phương¹, Châu Khắc Tú¹,
Phan Cảnh Quang Thông¹, Phạm Như Hiệp¹

TÓM TẮT.

Các trường hợp ung thư giai đoạn sớm như giai đoạn IA với ung thư nội mạc tử cung (KNMTC) hay giai đoạn I với ung thư cổ tử cung (KCTC) và không có yếu tố nguy cơ cao, việc phải cắt luân hai phần phụ là không cần thiết. Nếu buồng trứng vẫn còn ở vị trí giải phẫu vốn có sẽ chịu tác động của tia xạ dẫn đến suy và bất hoạt buồng trứng, dẫn đến mãn kinh sớm. Chuyển vị buồng trứng là một kỹ thuật phẫu thuật di chuyển buồng trứng ra khỏi vùng chậu đến gần góc gan và góc lách trước khi xạ trị vùng chậu. Nghiên cứu này đánh giá một kỹ thuật mới về chuyển vị buồng trứng được thực hiện bởi các bác sĩ ung thư phụ khoa trước khi có chỉ định xạ trị vùng chậu đối với KCTC và KNMTC. Kỹ thuật bước đầu đạt kết quả tốt khi bảo tồn chức năng buồng trứng 13/14 bệnh nhân và 2 ca trữ phôi, 1 ca mang thai hộ thành công.

Từ khóa: Ung thư giai đoạn sớm, chuyển vị buồng trứng, bảo tồn chức năng buồng trứng, bảo tồn chức năng sinh sản.

SUMMARY

STUDY ON STAGE I CERVICAL AND ENDOMETRIAL CANCER WITH OVARIAN TRANSPOSITION TECHNIQUE

In endometrial cancer stage IA or cervical cancer stage I and without high risk factors, oophorectomy is not necessary. If the ovaries remain in their original anatomical position, they will be affected by radiation leading to ovarian failure and inactivation, leading to early menopause in patients having radiotherapy. Ovarian transposition is a surgical technique that moves the ovaries out of the pelvis approaching the hepatic and splenic angles before pelvic radiation therapy. This study evaluates a new technique of laparoscopic ovarian transposition or laparotomy performed by gynecological oncologists before pelvic radiotherapy for cervical cancer and endometrial cancer. The initial technique achieved good results such as preserving ovarian function in 13/14 patients, 2 embryo storage cases, and 1 successful surrogacy case.

Keywords: Early stage cancer, ovarian translocation, preservation of ovarian function, preservation of reproductive function.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, trên thế giới và tại Việt Nam, ung thư cổ tử cung (KCTC) và ung thư nội mạc tử cung (KNMTC) là 2 loại ung thư phụ khoa phổ biến nhất. Trong 5

¹Bệnh viện Trung ương Huế

²Đồng tác giả

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thanh Hà

Email: bsthanhha.kdn@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

năm gần đây, tỷ lệ mắc hai loại bệnh này có xu hướng gia tăng tại Việt Nam và trẻ hóa, nhiều bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản và hoạt động tình dục^[1].

Phẫu thuật và xạ trị đem lại kết quả khá tốt cho bệnh nhân về thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ sau 5 năm. Tuy nhiên, các trường hợp ung thư giai đoạn sớm như giai đoạn IA với KNMTC hay I với KCTC và không có yếu tố nguy cơ cao, việc phải cắt luôn hai phần phụ là không cần thiết^[2]. Sau khi phẫu thuật, tùy thuộc vào kết quả của các mẫu giải phẫu bệnh mà bệnh nhân có thể được xạ trị. Nếu buồng trứng vẫn còn ở vị trí giải phẫu vốn có sẽ chịu tác động của tia xạ dẫn đến suy và bất hoạt buồng trứng.

Vấn đề bảo tồn khả năng sinh dục và sinh sản trong KCTC và KNMTC giai đoạn sớm được đặt ra ở một số quốc gia trên thế giới, tuy nhiên ở Việt Nam chưa tìm thấy trên y văn các báo cáo có thành quả tốt sau xạ trị. Chuyển vị buồng trứng là một kỹ thuật phẫu thuật di chuyển buồng trứng ra khỏi vùng chậu trước khi xạ trị vùng chậu đối với các bệnh ung thư phụ khoa hoặc không phụ khoa. Kỹ thuật này bao gồm cắt bỏ ống dẫn trứng, sau đó là bóc tách sau phúc mạc để di chuyển buồng trứng bên đến gần các góc gan và lách của đại tràng. Ở những bệnh nhân trẻ tuổi, việc bảo tồn buồng trứng là rất quan trọng vì mãn kinh sớm có liên quan đến tình trạng loãng xương, bệnh tim mạch, bốc hỏa, teo cơ quan sinh dục và rối loạn chức năng tình dục (Mytton, 2017)^[3]. Ngoài ra, khả năng bảo tồn khả năng sinh sản là có thể thực hiện được vì về mặt lý thuyết, chuyển vị buồng trứng cho phép phụ nữ sinh con về mặt di truyền bằng cách lấy tế bào trứng dưới hướng dẫn siêu âm qua bụng và trữ phôi,

chuyển phôi vào phụ nữ khác mang thai hộ, (Willows, 2016)^[4].

Nghiên cứu này đánh giá một kỹ thuật mới về chuyển vị buồng trứng nội soi hoặc phẫu thuật mở bụng được thực hiện bởi các bác sĩ ung thư phụ khoa trước khi có chỉ định xạ trị vùng chậu đối với KCTC và KNMTC hay không. Với 2 mục tiêu sau:

1. *Mô tả các đặc điểm của bệnh nhân và kỹ thuật chuyển vị buồng trứng.*

2. *Đánh giá chức năng buồng trứng và hiệu quả của kỹ thuật.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Tiến cứu kết hợp hồi cứu.

- Cỡ mẫu thuận tiện:

14 bệnh nhân được chuyển vị buồng trứng gồm: Hồi cứu 4 bệnh nhân từ 01/2018 đến 12/2021, tiến cứu 10 bệnh nhân từ 12/2021 đến 12/2023.

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IA trước mổ.

- Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung có độ mô học giải phẫu bệnh grade 1, 2.

- Bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn I là ung thư tế bào gai.

- Tuổi dưới 40 và có nguyện vọng bảo tồn chức năng buồng trứng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Giải phẫu bệnh có yếu tố xâm lấn LVSI.

- Giải phẫu bệnh là grade 3, hoặc dạng tế bào sáng, thần kinh nội tiết.

2.2. Quy trình thực hiện

Đây là 1 công đoạn kèm theo, có thể thực hiện trước hay sau của phẫu thuật cắt tử cung vét hạch chậu. Sau khi cắt vôi tử cung, sinh thiết tức thì mẫu mô buồng trứng âm tính, tiến hành mở phúc mạc để bóc tách bó mạch

buồng trứng ra khỏi vách chậu. Mở phúc mạc dưới đại tràng và làm tự do đại tràng vùng này để tiến hành tạo 1 đường hầm sau phúc mạc, hướng lên phía góc gan hoặc góc lách. Dùng dụng cụ thon dài, cẩn thận nhẹ nhàng đưa buồng trứng đi qua đường hầm này sao cho bó mạch không được xoắn hay quá căng. Nguyên tắc là đưa cả 2 buồng trứng lên cao nhất đến khi nào còn có thể. Vì thế 1 số trường hợp chỉ có thể đưa được 1

buồng trứng lên và bấm 1 clip vào bờ tự do để dễ nhận diện sau này. Vị trí khâu buồng trứng ở thành bụng trước bên, bằng chỉ Propilen 3.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

14 bệnh nhân được chuyển vị buồng trứng ở bệnh viện Trung ương Huế từ 01/2018 đến 12/2023 với các đặc điểm sau.

Đặc điểm		N	%
Tuổi	31.5 +/- 1.5		
	18 - 25	3	21.4
	26 - 35	8	57.1
	35 - 40	3	21.4
Số con đã có	0	3	21.4
	1	6	42.8
	2	5	35.7
BMI	17 - 30	11	78.6
	30 - 35	3	21.4
Chẩn đoán	KCTC	6	42.8
	KNMTC	8	57.1
Giải phẫu bệnh	Carcinoma TB gai	6	42.8
	Carcinoma tuyến dạng nội mạc tử cung grad 1	6	42.8
	Carcinoma tuyến dạng nội mạc tử cung grad 2	2	14.2

Chủ yếu là bệnh nhân trong độ tuổi 26 - 35 (8/14 bệnh nhân chiếm 57.1%), và hầu hết đã có con chiếm 78.6%. Tất cả bệnh nhân KCTC đều có giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào gai (vảy). Tất cả bệnh nhân KNMTC đều

có giải phẫu bệnh là carcinoma tuyến dạng nội mạc tử cung độ I và độ II.

3.2. Đặc điểm của phẫu thuật chuyển vị buồng trứng

Đặc điểm	N	%
Thời gian phẫu thuật < 30 phút	7	50
Thời gian phẫu thuật > 30 phút	7	50
Lượng máu mất < 20ml	12	85.7
Lượng máu mất > 20ml	2	14.2
Mổ hở	4	28.6
Mổ nội soi	10	71.4
Chuyển vị 1 bên	7	50
Chuyển vị 2 bên	7	50

Phẫu thuật chuyển vị buồng trứng không quá khó và mất nhiều thời gian khi 1 nửa số ca được thực hiện trong vòng 30 phút, ca chuyển vị lâu nhất là 1 giờ cho 2 bên. Kỹ thuật này ít gây chảy máu khi 85.7% số ca mất máu dưới 20ml. Phương pháp mổ hở hay nội soi tùy thuộc vào phương thức mổ ung thư kèm theo, chủ yếu là mổ nội soi 10/14 ca chiếm 71.4%.

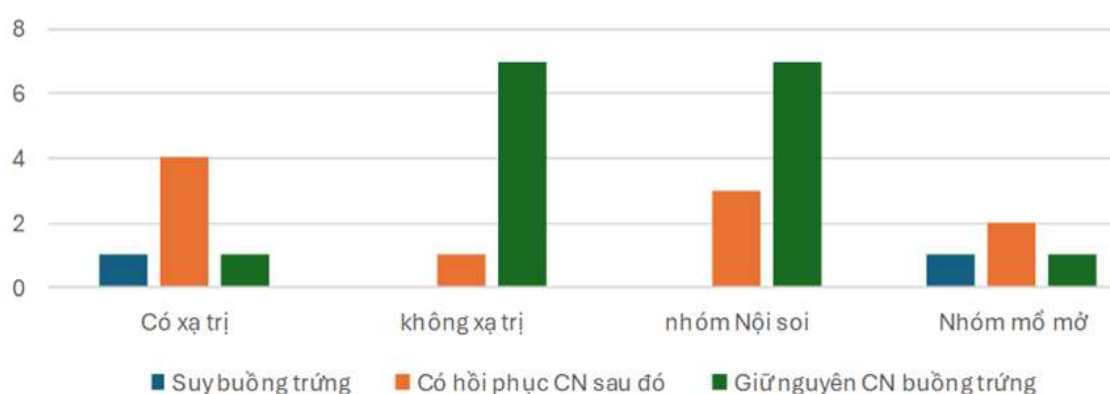
3.3. Đánh giá chức năng buồng trứng sau khi phẫu thuật

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung, bảo tồn 1 hoặc 2 buồng trứng tùy bệnh nhân. Được xét nghiệm chức năng buồng trứng

Estradiol (E2) đơn vị pg/ml và FSH đơn vị miu/ml ngay trong hậu phẫu được tính là lần 1. Những lần 2 và lần 3 sau đó mỗi 3 tháng. Bệnh nhân có xạ trị được xét nghiệm E2 và FSH ngay sau khi kết thúc xạ trị. Bệnh nhân được xét nghiệm AMH đơn vị ng/ml sau thời điểm này để đánh giá dự trữ buồng trứng. Những bệnh nhân có nhu cầu về sinh sản được tiến hành chọc hút trứng sau thời điểm 12 tháng, khi chụp CT đánh giá toàn thân đã ổn định về mặt ung thư học.

3.4. Các kết quả chức năng buồng trứng

TÌNH TRẠNG CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG SAU ĐIỀU TRỊ



Có 1 bệnh nhân KCTC giai đoạn IB2 bị mãn kinh sau quá trình mổ hở cắt tử cung rộng rãi, vét hạch chậu 2 bên và chuyển vị buồng trứng bên T có hóa xạ đồng thời. Bệnh nhân 32 tuổi có chỉ số Estradiol luôn dưới 10pg/ml, Fsh cao tăng dần, và AMH 0.01ng/ml được chẩn đoán suy buồng trứng và chuyển thành trạng thái mãn kinh.

4 bệnh nhân khác mặc dù chỉ số Estradiol thời điểm 3 tháng hoặc 6 tháng dưới 10pg/ml nhưng đều hồi phục trên 125pg/ml. 9 bệnh

nhân còn lại không bị ảnh hưởng chức năng buồng trứng. Đặc biệt trong 9 bệnh nhân này, có 2 bệnh nhân được lấy trứng và trữ phôi thành công. Sau đó 1 bệnh nhân được thực hiện chuyển phôi và sinh con bằng phương pháp mang thai hộ.

Mối quan hệ giữa tình trạng mãn kinh và các yếu tố như số lượng buồng trứng chuyển vị, độ tuổi, BMI, có xạ trị hay không, được thể hiện ở bảng sau:

	Mãn kinh	Mãn kinh tạm thời	Giữ nguyên CN buồng trứng
Chuyển vị 1 bên	1	2	4
Chuyển vị 2 bên	0	3	4
Tuổi 31 - 40	1	3	4
Tuổi 18 - 30	0	2	4
BMI > 30	0	2	1
BMI < 30	1	3	7
Có xạ trị	1	4	0
Không xạ trị	0	1	8

Sau quá trình 1 năm theo dõi, có 13/14 ca chiếm 92.9% số ca còn giữ được chức năng nội tiết buồng trứng. Trong đó có 5 trường hợp có hiện tượng mãn kinh tạm thời vào thời điểm 3 tháng, 6 tháng sau khi phẫu thuật. Các bệnh nhân này đều đã hồi phục ở lần xét nghiệm sau với Estradiol >125pg/ml, FSH < 5.0mg/ml và yếu tố AMH trong giới hạn. Tỷ lệ giữ nguyên chức năng buồng trứng ngay từ lần xét nghiệm đầu tiên là 8/14 bệnh nhân chiếm 57.1%.

Về các biến chứng như di căn buồng trứng, u nang buồng trứng, xoắn, lạc nội mạc tử cung, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ là 0%.

IV. BÀN LUẬN

Đánh giá kết quả của kỹ thuật chuyển vị buồng trứng

Chức năng buồng trứng ở nghiên cứu này được bảo tồn giống nhau về số buồng trứng chuyển vị. Dù chuyển vị 2 bên hay 1 bên thì tỷ lệ suy giảm chức năng gần giống nhau. Điều này cũng được khẳng định trong 2 nghiên cứu của Wallace và Brenna, vì thế việc chọn buồng trứng bên nào để chuyển vị hay chuyển vị cả 2 buồng trứng ít có ý nghĩa với việc bảo tồn chức năng buồng trứng, chỉ

có vai trò trong việc lấy trứng sau này mà thôi^[5].

Tuổi của bệnh nhân tại thời điểm phẫu thuật rất quan trọng vì số lượng tế bào trứng nguyên thủy giảm theo độ tuổi ngày càng tăng cho đến khi mãn kinh. Khi số lượng tế bào trứng giảm, liều phóng xạ tuy nhỏ cũng có hại cho buồng trứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của bệnh nhân chuyển buồng trứng là 31 tuổi, dao động từ 23 đến 40 tuổi. Lớn tuổi hơn 1 chút ở nghiên cứu 10 bệnh nhân của Brenna năm 2018, tuy nhiên có tỷ lệ bảo tồn chức năng buồng trứng 92.9% so với 90% ở nghiên cứu của Brenna^[5]. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ bảo tồn buồng trứng cao hơn ở phụ nữ < 40 tuổi (Huang và cộng sự, 2007)^[6]. Mô buồng trứng rất nhạy cảm với bức xạ và khi tuổi của bệnh nhân tăng lên, liều bức xạ tới buồng trứng nhỏ hơn sẽ gây ra suy buồng trứng. Một nửa số tế bào trứng chưa trưởng thành sẽ bị phá hủy với nồng độ 2Gy. Với liều phóng xạ 4Gy, một phần ba phụ nữ trẻ và gần như tất cả phụ nữ trên 40 tuổi sẽ bị ngừng chức năng buồng trứng (Ghadjar et al., 2015)^[7].

Vì một nửa số bệnh nhân ung thư cổ tử cung được chẩn đoán là tiền mãn kinh nên

việc chuyển đổi buồng trứng trước khi xạ trị để bảo tồn chức năng buồng trứng là có lợi. Xạ trị hỗ trợ được chỉ định khi có yếu tố nguy cơ tái phát; bao gồm di căn hạch, xâm lấn mô đệm sâu kèm theo xâm lấn khoang mạch bạch huyết, bờ dương tính hoặc xâm lấn chu cung tử cung. Ngoài ra, giai đoạn IB2 trở lên thường được điều trị bằng hóa trị liệu sơ cấp. Ở nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có xạ trị vùng chậu gây mãn kinh và suy giảm chức năng nội tiết tạm thời ở 5/14 bệnh nhân chiếm 35.7%; so với chỉ 1/14 chiếm 7.1% suy giảm chức năng số ca ở nhóm không xạ trị. Tỷ lệ bảo tồn buồng trứng thấp sau phẫu thuật chuyển vị và xạ trị là do đặt buồng trứng trong trường bức xạ hoặc gần trường bức xạ (khiến buồng trứng bị phân tán bên trong hoặc tổn thương mạch máu) (Huang và cộng sự, 2007)^[6].

Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp về chuyển vị buồng trứng mổ mở và nội soi cho thấy tỷ lệ bảo tồn buồng trứng cao ở mức 90% (95% CI 92 – 99) ở nhóm chỉ phẫu thuật. Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá chức năng buồng trứng sau phẫu thuật chuyển vị và xạ trị vùng chậu cho thấy tỷ lệ bảo tồn buồng trứng thấp hơn nhiều. Hầu hết các nghiên cứu đều có quy mô nhỏ từ 3 đến 31 bệnh nhân. Tỷ lệ bảo tồn buồng trứng sau khi chuyển vị trí buồng trứng và xạ trị vùng chậu bằng chùm tia ngoài và/ hoặc xạ trị áp sát là 65% (KTC 95% 56 – 74) (Gubbala và cộng sự, 2014)^[8].

Theo y văn, các biến chứng của kỹ thuật này như di căn buồng trứng, u nang buồng trứng, xoắn, lạc nội mạc tử cung, đau. Hai trường hợp di căn buồng trứng trên buồng trứng chuyển vị đã được báo cáo trong y văn

từ SCC cổ tử cung giai đoạn IB với bệnh lý tích cực cho thấy LVSI dương tính và có sự tham gia của tử cung (Morice và cộng sự, 2001)^[9]. Một phân tích tổng hợp lớn vào năm 2014, đã báo cáo không có trường hợp di căn đến buồng trứng sau khi chuyển buồng trứng trong 892 trường hợp^[8]. Các nguy cơ khác của chuyển vị buồng trứng bao gồm xoắn, u nang buồng trứng, chảy máu, đau và lạc nội mạc tử cung. Từ 5 đến 16% bệnh nhân phát triển u nang buồng trứng sau khi chuyển vị trong một phân tích tổng hợp lớn được điều trị bảo tồn hoặc phẫu thuật^[8]. Các biến chứng như đau, di căn buồng trứng, u nang buồng trứng, xoắn, lạc nội mạc tử cung, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ là 0%.

V. KẾT LUẬN

Chuyển vị buồng trứng theo phương thức mổ hở hay nội soi ở bệnh nhân KCTC, KNMTC giai đoạn I là phương pháp an toàn, hiệu quả, mang ý nghĩa nhân văn khi giữ được chức năng buồng trứng cho tỷ lệ khoảng 90% số bệnh nhân, giúp giữ được chức năng nội tiết, tình dục, chống được các biến chứng mãn kinh sớm và xa hơn nữa là chức năng sinh sản, khi trữ trứng, trữ phôi và mang thai hộ thành công cho các bệnh nhân có nhu cầu làm mẹ trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN 2020**, Estimated incidence, mortality and Prevalence Worldwide in 2020.; Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (2020).
2. **Bùi Diệu, Nguyễn Văn Tuyên** (2016). Hướng dẫn và chẩn đoán một số bệnh ung thư thường gặp. Ung thư nội mạc tử cung,

- ung thư cổ tử cung. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 324-343.
3. **Mytton J., Evison F., Chilton P., Lilford R.** Removal of all ovarian tissue versus conserving ovarian tissue at time of hysterectomy in premenopausal patients with benign disease: study using routine data and data linkage. *BMJ*. 2017;356(j372):1–9.
 4. **Willows K., Lennox G., Covens A.** Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol. Oncol. Res.* 2016;3(9):1–14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
 5. **Brenna E. Swift, Eric Leung,** Laparoscopic ovarian transposition prior to pelvic radiation for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2018 May; 24: 78–82.
 6. **Huang K.G., Lee C.L., Tsai C.S., Han C.M., Hwang L.L.** A new approach for laparoscopic ovarian transposition before pelvic irradiation. *Gynecol. Oncol.* 2007;105(1):234–237. [PubMed] [Google Scholar].
 7. **Ghadjar P., Budach V., Kohler C., Jantke A., Marnitz S.** Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat. Oncol.* 2015; 10(50):1–6.
 8. **Gubbala K., Laios A., Gallos I., Pathiraja P., Haldar K., Ind T.** Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J. Ovarian Res.* 2014;7(69):1–10. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
 9. **Morice P., Juncker L., Rey A., El-Hassan J., Haie-Meder C., Castaigne D.** 2000. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination; pp. 743–748. [PubMed] [Google Scholar].

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: MỘT TRƯỜNG HỢP SARCÔM MÔ BÀO Ở BUỒNG TRỨNG

Nguyễn Ngọc Nhị Phong Lan^{1,2}, Hà Mạnh Khang^{1,2},
Hoàng Thị Anh Thư¹, Thái Anh Tú¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Sarcôm mô bào (Histiocytic sarcoma - HS) là bệnh lý huyết học ác tính hiếm gặp, đặc trưng bởi sự tăng sinh ác tính của các tế bào có đặc điểm hình thái và kiểu hình miễn dịch của mô bào trưởng thành. Hiện tại, chưa có điều trị tiêu chuẩn cho bệnh lý này, tùy thuộc vào vị trí, độ lan rộng của bệnh mà phẫu thuật, xạ trị hoặc hóa trị có thể được ưu tiên lựa chọn. Chúng tôi trình bày một trường hợp sarcôm mô bào buồng trứng ở bệnh nhân nữ 27 tuổi độc thân chưa quan hệ. Theo tìm hiểu của chúng tôi cho đến hiện tại chỉ có một trường hợp sarcôm mô bào buồng trứng được báo cáo trên thế giới, và ca lâm sàng của chúng tôi là trường hợp đầu tiên được báo cáo tại Việt Nam.

Ca lâm sàng: Bệnh nhân nữ, 27 tuổi, đến tái khám vì bướu buồng trứng đã theo dõi 5 năm nghĩ nang cơ năng, qua thăm khám và xét nghiệm xuất hiện các đặc điểm nghi ngờ ác tính. Chẩn đoán ban đầu của chúng tôi là theo dõi ung thư buồng trứng giai đoạn IA. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt buồng trứng phải và mạc nối lớn. Giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch sau mổ là sarcôm mô bào. Bệnh nhân đã được điều trị bổ

túc bằng phương pháp hóa trị với phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) 6 chu kỳ. Đánh giá tại thời điểm sau khi hoàn thành liệu trình, bệnh nhân khỏe mạnh và chưa ghi nhận cận lâm sàng bất thường.

Kết luận: HS tại chỗ có thể đáp ứng tốt với điều trị như phẫu thuật, và việc áp dụng phác đồ CHOP để điều trị bổ túc là một phương án đáng cân nhắc với mục tiêu triệt căn và giảm nguy cơ tái phát di căn xa với bệnh lý ác tính hiếm gặp này.

Từ khóa: Sarcôm mô bào, buồng trứng.

SUMMARY

CLINICAL CASE REPORT: A CASE OF OVARIAN HISTIOCYTIC SARCOMA

Background: Histiocytic sarcoma (HS) is a rare malignant hematological disease characterized by malignant proliferation of cells with morphological and immunophenotypic characteristics of mature histiocytes. Currently, there is no standard treatment for this disease. Depending on the location and extent of the disease, surgery, radiotherapy, or chemotherapy may be the preferred choice. We present a case of ovarian histiocytic sarcoma in a 27-year-old virgin patient. To our knowledge, up to now, there has only been one case of ovarian histiocytic sarcoma reported in the world, and our clinical case is the first reported case in Viet Nam.

Case report: A 27-year-old female patient came for a follow-up visit because of an ovarian tumor that had been followed for 5 years and was

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Nhị Phong Lan

Email: drphonglan45@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

thought to be a functional cyst. Through examination and testing, suspicious features of malignancy appeared. Our initial diagnosis was stage IA ovarian cancer. The patient underwent surgery to remove the right ovary and greater omentum. Pathology and post-operative immunohistochemistry showed histiocytic sarcoma. The patient was treated with adjuvant chemotherapy using the CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) for 6 cycles. After completing the treatment, the patient was healthy and no abnormal laboratory tests were recorded.

Conclusion: Local HS respond well to local treatment such as surgery, and applying the adjuvant CHOP regimen is a worthy option to the goal of radical treatment and reducing the risk of distant metastasis recurrence in this rare malignant disease.

Keywords: Histiocytic sarcoma, ovarian.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm mô bào (Histiocytic sarcoma - HS) là một rối loạn tăng sinh mô bào không phải Langerhans cực kì hiếm gặp, có thể liên quan đến các bệnh lý huyết học khác như lymphôm nang, loạn sinh tủy hoặc bạch cầu cấp dòng lympho. Chỉ vài trăm ca được ghi nhận trên thế giới với trung vị tuổi khoảng 60 tuổi và không có sự khác biệt đáng kể về giới với tỉ lệ nam: nữ = 51:49^[1,2]. Đây không phải là một loại sarcôm thực sự. Tên gọi sarcôm mô bào vì các tế bào tân sinh có sự giống nhau về mặt hình thái và miễn dịch với các tế bào mô bào trưởng thành, không bao gồm tế bào đuôi gai (bệnh mô bào Langerhans) và đại thực bào (hội chứng thực bào máu). Chẩn đoán cần bằng chứng về mô bệnh học và xác định nguồn gốc bằng hóa mô miễn dịch với nhiều dấu ấn đặc thù. Biểu hiện lâm sàng của

sarcôm mô bào đa dạng, thường là sang thương dạng khối sờ thấy được ở da, mô mềm, hoặc có triệu chứng chèn ép các cơ quan xung quanh như tắc ruột, hoặc có triệu chứng B (sốt, vã mồ hôi đêm, mệt mỏi, sụt cân), hoặc chỉ phát hiện qua hình ảnh học mà không có triệu chứng thực thể. Một vài trường hợp được báo cáo có bất thường tủy đồ/sinh thiết tủy.

Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp sarcôm mô bào và biểu hiện ở cơ quan tương đối hiếm gặp hơn là buồng trứng.

II. MÔ TẢ CA LÂM SÀNG

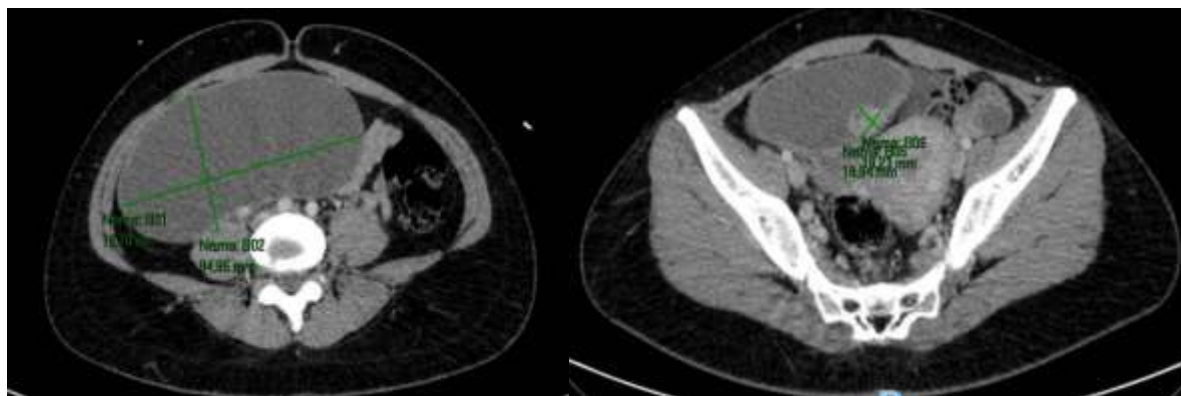
Bệnh nhân nữ 27 tuổi, nhập viện vì bướu vùng hạ vị.

2.1. Bệnh sử: Bệnh 5 năm, bệnh nhân tình cờ phát hiện bướu buồng trứng phải nghi ngờ cơ năng lành tính kích thước 4cm trên siêu âm và chỉ theo dõi. Lần tái khám để theo dõi gần nhất tại bệnh viện đa khoa tuyến địa phương, bệnh nhân được giới thiệu đến khám chuyên khoa tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM do ghi nhận hình ảnh bướu buồng trứng lớn 15cm trên siêu âm. Bệnh nhân chưa ghi nhận tiền căn bệnh lý huyết học hay bệnh lý ác tính nào trước đây, hiện có cường giáp đang điều trị nội khoa. Bệnh nhân không có triệu chứng bất thường về tiêu hóa, tiết niệu và sinh dục.

2.2. Lâm sàng và cận lâm sàng: Tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân có KPS 90, qua thăm khám ghi nhận sang thương u lớn khoảng 15cm vùng hạ vị lệch phải, mật độ chắc, di động kém, đè vào thành trước trực tràng. Khi thực hiện các cận lâm sàng, dấu ấn sinh học của ung thư buồng trứng không tăng (CA-125 31.5u/mL, AFP 1.5ng/mL, bhCG <

1.2U/L). Chẩn đoán hình ảnh đều phát hiện bướu buồng trứng: Trên siêu âm ghi nhận cấu trúc choán chỗ từ vùng hạ vị lên đến thượng vị kích thước 15 x 20cm, dạng dịch, tăng sinh mạch máu, giới hạn rõ, có vài chồi bên trong 5 - 23mm; trên chụp cắt lớp vi tính

tiểu khung có tiêm chất cản quang ghi nhận bướu kích thước 17 x 9 x 20cm, đậm độ mô – dịch (phần mô (>4) kích thước lớn nhất 19 x 19mm), không vôi, giới hạn rõ, bắt thuốc sau tiêm. Xét nghiệm tầm soát di căn xa khác chưa ghi nhận bất thường.



Hình 1. Hình chụp cắt lớp vi tính tiểu khung có tiêm chất cản quang

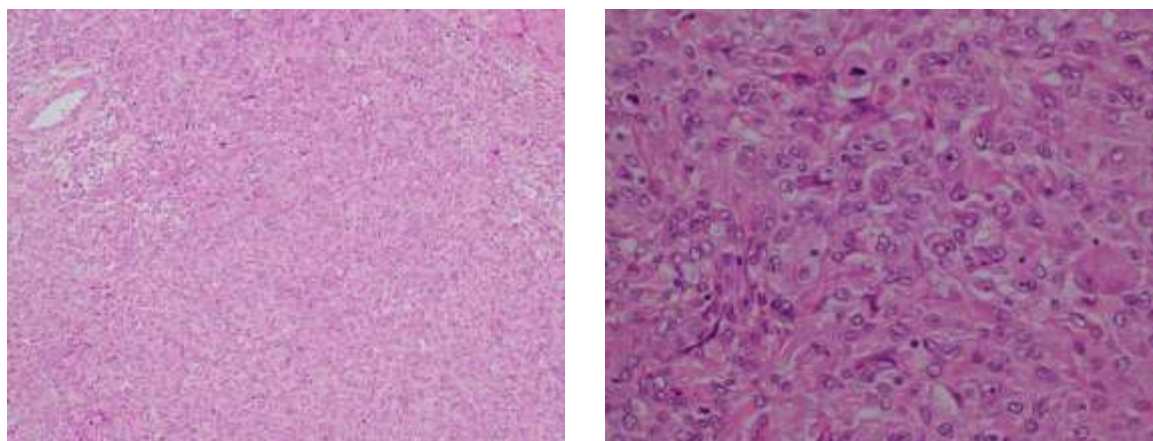
2.3. Chẩn đoán sơ bộ: Theo dõi ung thư buồng trứng (giai đoạn IA theo FIGO).

2.4. Điều trị: Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt buồng trứng phải và mạc nối lớn. Tường trình phẫu thuật ghi nhận phần phụ trái phì đại 4cm, bướu buồng trứng phải 30cm vỏ bao trơn láng, chứa dịch nhầy, có vài phần mô đặc hơi sùi 3 - 4cm.

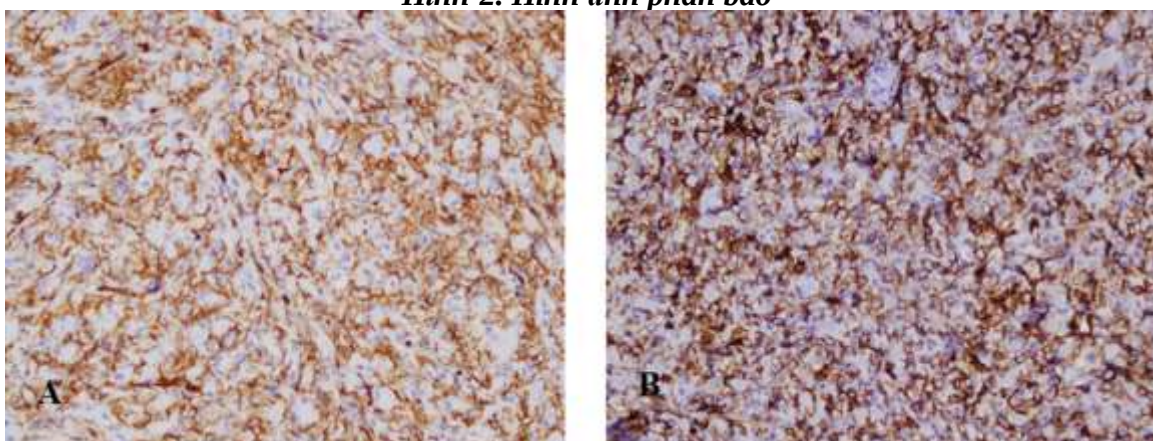
2.5. Giải phẫu bệnh sau mổ: Bướu ác tính biệt hóa kém grad 3. Bệnh phẩm tiếp tục được thực hiện hóa mô miễn dịch. Kết quả dương tính với VIMENTIN, CD45, CD31, CD68, CD163; âm tính với SMA, CALDESMON, DESMIN, MYOGENIN, CALRETININ, INHIBIN, CD34, PAN KERATIN, S100, SOX10, HMB45, CD3, CD20, CD30, ERG, ALK. Kết luận hóa mô miễn dịch phù hợp sarcoma mô bào. Sau phẫu thuật, bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính toàn thân tầm soát ghi nhận khối cạnh trái tử

cung dạng đặc nang kích thước 44 x 22mm và xét nghiệm tủy đồ đánh giá tủy bình thường. Bệnh nhân đã được tư vấn bảo tồn chức năng sinh sản trước khi điều trị bổ túc bằng hóa trị với phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) tổng 6 chu kỳ, cách nhau 3 tuần.

2.6. Kết quả điều trị: Bệnh nhân đã hoàn thành phác đồ điều trị mà không ghi nhận tác dụng phụ từ độ 3 trở lên. Sau 3 chu kỳ hóa trị, hình ảnh cộng hưởng từ vùng chậu ghi nhận nang đơn thùy buồng trứng trái kích thước 37 x 25mm (đánh giá O-RADS 3) theo dõi nang xuất huyết (phân biệt với nang lạc nội mạc). Sau kết thúc 6 chu kỳ hóa trị, chúng tôi đã tiến hành kiểm tra lại với CT-scan toàn thân ghi nhận nang lạc nội mạc buồng trứng trái (không thay đổi kích thước), các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.



Hình 2. Hình ảnh phân bào



Hình 3. Một số dấu ấn sinh học được nhuộm hóa mô miễn dịch xác định nguồn gốc bướu
A. CD31 bắt màu (độ phóng đại 200x). B. CD45 bắt màu (độ phóng đại 200x)

III. BÀN LUẬN

HS là bệnh lý hiếm gặp, có thể tồn tại đồng thời với các bệnh lý ác tính về huyết học và tế bào mầm khác, khi đó sự chòng chéo các đặc điểm hình thái sẽ khiến việc chẩn đoán HS gặp nhiều trở ngại. Do đó bên cạnh việc chẩn đoán giải phẫu bệnh, cần phối hợp hóa mô miễn dịch để xác định sự biệt hóa theo hướng “mô bào” và loại trừ các trường hợp “dương tính giả”: Thường kết quả hóa mô miễn dịch sẽ dương tính với các dấu ấn “mô bào” như CD68, lysozyme, CD4, CD163 và âm tính với các dấu ấn điển hình

của tế bào B, tế bào T, CD1a, keratin, CD21, CD353. Bệnh phẩm trong báo cáo của chúng tôi đã nhuộm và dương tính với CD68, CD163. Xét nghiệm đột biến BRAF V600E, MEK hoặc mức độ biểu hiện PD-L1 được thực hiện chủ yếu ở những bệnh nhân tái phát/ tiến triển sau hóa trị bước 1, nhằm lựa chọn liệu pháp nhắm đích phù hợp^[4].

Biểu hiện lâm sàng HS rất đa dạng tùy thuộc vào cơ quan bị ảnh hưởng. Bệnh nhân có thể tự sờ thấy nếu u lớn hoặc nằm sát bề mặt da. Nếu u phát triển vào lòng ống tiêu hóa/ hô hấp, bệnh nhân sẽ xuất hiện triệu

chúng chèn ép tắc nghẽn cơ quan tương ứng. Tổn thương đa ổ ở nhiều cơ quan hoặc ở hệ tạo máu – vòng nội mô sẽ có triệu chứng toàn thân. Trong báo cáo loạt ca HS lớn gồm 330 bệnh nhân từ cơ sở dữ liệu ung thư quốc gia (NCDB) do Kommalapati và cộng sự, các vị trí biểu hiện phổ biến nhất là da và mô liên kết (41%), tiếp theo là hạch bạch huyết (14%), đường tiêu hóa (12%) và hệ thống tạo máu (9%). Biểu hiện ở hệ tiết niệu sinh dục chỉ chiếm 10/220 ca (3%)^[2]. Trường hợp chúng tôi báo cáo bệnh nhân hoàn toàn khỏe mạnh, không có triệu chứng bất thường và bệnh biểu hiện ở buồng trứng là cơ quan cực kì hiếm gặp, chỉ có một trường hợp được báo cáo trên thế giới^[5].

Do bệnh hiếm gặp và chưa tiến hành các thử nghiệm lâm sàng lớn, hiện vẫn chưa có phác đồ điều trị chuẩn cho HS. Điều trị là đa mô thức gồm điều trị toàn thân, phẫu thuật và/ hoặc xạ trị. Bệnh nhân có tổn thương đơn ổ/ khu trú, mục tiêu điều trị triệt căn được đặt ra bằng phẫu thuật có hoặc không kèm xạ trị bổ túc. Bệnh nhân tổn thương đa ổ, tổn thương ở vị trí không thể phẫu thuật cắt bỏ hoặc diễn biến lâm sàng rầm rộ nên điều trị bằng các phác đồ hóa trị toàn thân kết hợp. Các phác đồ được sử dụng tương tự với phác đồ thiết kế cho bệnh nhân mắc bệnh huyết học ác tính như cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP), ifosfamide, cisplatin và etoposide (ICE), hoặc doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD)^[2]. Trường hợp chúng tôi báo cáo thì phẫu thuật được đặt ra đầu tiên nhằm mục đích điều trị triệt

căn và có được kết quả giải phẫu bệnh. Các xét nghiệm như tủy đồ, LDH máu, cắt lớp vi tính toàn thân tầm soát tổn thương ở các vị trí khác được đặt ra sau khi có kết quả hóa mô miễn dịch. Một số báo cáo ca bệnh HS trên thế giới thực hiện chụp cắt lớp phát xạ positron kết hợp CT (PET/CT), hình ảnh biểu hiện tăng hấp thu FDG ở các cơ quan liên quan, góp phần hỗ trợ không bỏ sót chẩn đoán^[6]. Điều trị bổ trợ bằng hóa trị với phác đồ CHOP được lựa chọn cân nhắc dựa trên các yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trẻ, bướu kích thước lớn, vị trí hiếm gặp, còn tổn thương bướu buồng trứng bên trái chưa xác định bản chất.

Cũng trong báo cáo loạt ca của Kommalapati và cộng sự, trung vị sống còn toàn bộ (OS) của nhóm 330 bệnh nhân HS là sáu tháng. Phân tích dưới nhóm kết cục sống còn dựa trên mức độ tổn thương, cơ quan tổn thương và phương pháp điều trị, nhóm tác giả đã rút ra được một số kết luận quan trọng^[2].

(1) Sau khi loại trừ nhóm bệnh nhân có tổn thương huyết học – hạch và hệ vòng nội mô, những bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần có/ không kết hợp với xạ trị bổ túc có sống còn tốt hơn so với không phẫu thuật ($p < 0.0001$), hoặc chỉ hóa trị đơn thuần ($p = 0.009$), hoặc xạ trị đơn thuần ($p = 0.009$).

(2) Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật có liên quan đến thời gian sống thêm kéo dài so với chỉ phẫu thuật (chưa đạt trung vị so với 49 tháng; $p = 0.04$). Tuy nhiên, hóa trị bổ trợ không mang lại lợi ích có ý nghĩa thống kê

(42 so với 36 tháng, $p = 0.8$). Ngược lại, ở những bệnh nhân có tổn thương ở hệ thống tạo máu và lưới nội mô, việc tiếp nhận hóa trị mang lại sống còn tốt hơn (thời gian sống trung bình 15 so với 0,5 tháng; $p < 0.0001$).

(3) Tổn thương ở da và mô liên kết có sống còn tốt hơn khi điều trị tại chỗ bao gồm phẫu thuật (67 tháng) hoặc phẫu thuật và xạ trị bổ trợ (sống còn chưa đạt trung vị), khi so sánh với liệu pháp toàn thân (13 tháng, giá trị $p = 0.001$).

(4) Ngược lại, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn khi so sánh phẫu thuật với điều trị toàn thân với tổn thương đường tiêu hóa (24 so với 9 tháng, $p = 0,42$) hoặc hô hấp (32 so với 9 tháng, $p = 0,08$).

Nhìn chung, thời gian sống còn khoảng hai năm trong các trường hợp được điều trị và chỉ khoảng vài tháng nếu không điều trị. Các yếu tố tiên lượng bao gồm tuổi, vị trí tổn thương và phương pháp điều trị. Bệnh nhân của chúng tôi, với tổn thương buồng trứng kích thước lớn nhưng khu trú trong vỏ bao, đã có thể cắt bỏ trọn khối, đáp ứng tốt với hóa trị hỗ trợ phác đồ CHOP. Sarcôm mô bào buồng trứng về đại thể rất không quen thuộc với các phẫu thuật viên ung thư phụ khoa nên việc đánh giá phẫu thuật tối ưu sẽ chưa được trả lời chắc chắn. Trường hợp lâm sàng chúng tôi báo cáo đánh giá bước đầu điều trị dung nạp tốt, cần thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá đáp ứng điều trị. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi, cập nhật và báo cáo kết cục lâm sàng để đóng góp thêm vào kinh nghiệm điều trị mặt bệnh này.

IV. KẾT LUẬN

Sarcôm mô bào (HS) là thể bệnh huyết học ác tính hiếm gặp. Điều trị là sự phối hợp đa mô thức, lựa chọn điều trị tại chỗ hay toàn thân còn phụ thuộc nhiều yếu tố như mức độ biểu hiện bệnh, cơ quan mang bệnh,...: Phẫu thuật đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị có liên quan đến thời gian sống sót kéo dài ở bệnh nhân có tổn thương da và mô liên kết, hạn chế hơn với bệnh đường tiêu hóa và hô hấp. Nếu bệnh có liên quan đến hệ tạo máu và hệ võng nội mô, tiên lượng xấu ngay cả khi hóa trị liệu toàn thân. Mặc dù tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng nhưng vẫn không có sự cải thiện đáng kể về sống còn, nhấn mạnh rõ ràng đến nhu cầu tìm ra các liệu pháp điều trị tốt.

Ca lâm sàng của chúng tôi là một trong số ít trường hợp biểu hiện ở hệ cơ quan ít gặp hơn là hệ niệu dục (buồng trứng). Chúng tôi cũng đã áp dụng phối hợp điều trị tương tự xu hướng thực hành của các trường hợp đi trước trên thế giới (phẫu thuật cắt buồng trứng 1 bên vì đại thể bướu lớn nhưng không xâm lấn, còn vỏ bao, và bảo tồn chức năng sinh sản cho bệnh nhân; hóa trị bổ trợ triệt tiêu di căn vi thể, dùng phác đồ CHOP vốn để điều trị bệnh lý huyết học ác tính). Kết cục sau kết thúc 6 chu kỳ hóa trị, bệnh nhân vẫn còn sống và chưa có dấu hiệu bệnh tiến triển, bước đầu đánh giá điều trị dung nạp tốt, cần thời gian theo dõi lâu dài hơn để đánh giá hiệu quả điều trị.

Chúng tôi mong rằng có thể có những quy chuẩn trong chẩn đoán, điều trị cũng như theo dõi thể bệnh này để có thể cung cấp

thông tin đồng nhất hơn về hiệu quả điều trị cũng như tiên lượng của thể bệnh đặc biệt, ít được biết đến này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kommalapati A, Tella SH, Durkin M, et al.** Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood*. 2018; 131:265–268.
2. **Kommalapati, A., Tella, S. H., Go, R. S., & Goyal, G.** (2018). Predictors of survival, treatment patterns, and outcomes in histiocytic sarcoma. *Leukemia & Lymphoma*, 1–3. doi:10.1080/10428194.2018.1492128.
3. **Yoshida C, Takeuchi M.** Histiocytic sarcoma: Identification of its histiocytic origin using immunohistochemistry. *Intern Med*. 2008; 47: 165–169.
4. **Gatalica Z, Bilalovic N, Palazzo JP, et al.** Disseminated histiocytoses biomarkers beyond BRAFV600E: frequent expression of PD-L1. *Oncotarget* 2015; 6:19819.
5. **Yilmaz EPT, Kumtepe Y, Topdagi YE, et al.** A Rare Case Report: A Malignant Histiocytic Tumor in the Form of Ovarian Mass. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018 Feb 11; 2018: 1792358. doi: 10.1155/2018/1792358.
6. **Yaman E, Ozturk B, Erdem O, et al.** Histiocytic sarcoma: PET-CT evaluation of a rare entity. *Ann Nucl Med* 2008; 22:715.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ABIRATERONE ACETATE + PREDNISOLON UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT DI CĂN KHÁNG CẮT TINH HOÀN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Trần Đình Quang¹, Dương Nguyễn Khánh Linh¹, Lê Thị Khánh Tâm¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị Abiraterone Acetate + Prednisolon ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn tại Bệnh viện Hữu Nghị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc 49 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn được điều trị bằng Abiraterone Acetate + Prednisolon tại Bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $79,0 \pm 5,5$ tuổi. Đa số các bệnh nhân có điểm Gleason >8 điểm (53,1%). Đa số các bệnh nhân đạt được đáp ứng PSA sau 3 tháng điều trị (63,3%). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) trên hình ảnh theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 sau 3 tháng đạt 62,5%. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển đạt 15,9 tháng.

Kết luận: Phác đồ cho kết quả tốt đối với ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, giai đoạn di căn kháng cắt tinh hoàn, Abiraterone Acetate + Prednisolon, Bệnh viện Hữu Nghị.

SUMMARY

RESULTS OF ABIRATERONE ACETATE + PREDNISOLON IN METASTATIC CASTRATION – RESISTANT PROSTATE CANCER AT HUU NGHİ HOSPITAL

Objective: Evaluate the results of Abiraterone Acetate + Prednisolon in metastatic castration – resistant prostate cancer at Huu Nghi Hospital.

Patients and methods: Retrospective descriptive study with longitudinal follow-up of 49 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with Abiraterone Acetate + Prednisolone at Huu Nghi Hospital from January 2019 to July 2024.

Results: The mean age of patients was 79.0 ± 5.5 years old. The majority of patients had a Gleason score >8 points (53.1%). The majority of patients achieved PSA response after 3 months of treatment (63.3%). The overall response rate (ORR) on imaging according to RECIST 1.1 criteria after 3 months was 62.5%. The median progression-free survival (PFS) was 15.9 months.

Conclusion: The regimen gave good results for metastatic castration – resistant prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, metastatic castration – resistant stage, Abiraterone Acetate + Prednisolon, Huu Nghi Hospital.

¹Khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị
Chịu trách nhiệm chính: Trần Đình Quang
Email: dinhquang228@gmail.com
Ngày nhận bài: 05/9/2024
Ngày phản biện: 11/9/2024
Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2022, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư có tỷ lệ mới mắc đứng hàng thứ hai sau ung thư phổi và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ năm ở nam giới^[4]. Ở Việt Nam tại thời điểm chẩn đoán, đa số các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt đã ở giai đoạn di căn^[2].

Liệu pháp cắt tinh hoàn là điều trị nền tảng đối với bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn. Tuy nhiên, cuối cùng hầu hết các bệnh nhân này sẽ tiến triển thành kháng cắt tinh hoàn^[3]. Khi đã xác định ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn: Tùy thuộc toàn trạng bệnh nhân, các bệnh lý phối hợp, các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng, sẽ điều trị nội tiết, hóa trị hoặc chăm sóc giảm nhẹ. Abiraterone acetate là một chất ức chế sinh tổng hợp androgen, là một trong những thuốc điều trị tiêu chuẩn đối với bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn^[3].

Tại Bệnh viện Hữu Nghị, điều trị Abiraterone Acetate + Prednisolon cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm. Để đánh giá kết quả của điều trị này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: **“Đánh giá kết quả điều trị Abiraterone Acetate - Prednisolon Ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn tại Bệnh viện Hữu Nghị”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm

Nghiên cứu tiến hành trên 49 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn được điều trị bằng Abiraterone Acetate

- Prednisolon tại Bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2024.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt di căn kháng cắt tinh hoàn:

+ Có kết quả mô bệnh học khẳng định ung thư tuyến tiền liệt.

+ Có bằng chứng di căn trên xạ hình xương và/ hoặc tổn thương di căn trên CT/MRI. Nếu hạch bạch huyết là bằng chứng di căn duy nhất, kích thước trực tràng hạch phải $\geq 15\text{mm}$.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán kháng cắt tinh hoàn: Testosterone huyết thanh ở ngưỡng cắt tinh hoàn: dưới 50ng/dL hoặc dưới $1,7\text{nmol/L}$ và kèm theo ít nhất một trong hai tiêu chuẩn sau:

- Tiến triển sinh học: PSA tăng ở 3 lần thử liên tiếp cách nhau mỗi tuần, ít nhất hai lần tăng trên 50% so với mức thấp nhất (nadir), và một lần PSA tăng trên 2ng/mL .

- Tiến triển hình ảnh: Xuất hiện từ hai tổn thương xương mới trên xạ hình trở lên hoặc tiến triển các tổn thương không phải xương theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Chỉ số toàn trạng ECOG từ 0 – 2.

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

- Điều trị bằng Abiraterone Acetate – Prednisolon tối thiểu 3 tháng, có đánh giá sau điều trị.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Giải phẫu bệnh không phải là ung thư tuyến tiền liệt.

- Có bệnh ung thư thứ hai.

2.3. Cơ mẫu nghiên cứu: Lấy mẫu thuận tiện tại cơ sở tiến hành.

2.4. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc.

2.5. Cách thức tiến hành

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án.
 - Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.
 - Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị.
 - Đánh giá bệnh nhân sau 3 tháng điều trị.
- 2.6. Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm bệnh nhân		Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ %
Tuổi	Trung bình	79,0 ± 5,5 (65 - 92)	
Nhóm tuổi	65 - 79	27	55,1
	≥ 80	22	44,9
Chỉ số toàn trạng (PS)	0 - 1	38	77,6
	2	11	22,4
Bệnh kèm theo	Có	35	71,4
	Không	14	28,6
Điểm Gleason	≤ 8 điểm	23	46,9
	> 8 điểm	26	53,1
Tổn thương đích theo RECIST1.1	Có	40	81,6
	Không	9	18,4
Tổng		49	100

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 79,0 ± 5,5 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi nhất là 92 tuổi và thấp nhất là 65 tuổi. Độ tuổi từ 65 - 79 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 55,1%.
- Bệnh nhân chủ yếu có chỉ số toàn trạng PS = 0 - 1 chiếm 77,6%.
- Đa số các bệnh nhân có ít nhất 1 bệnh mạn tính kèm theo (71,4%), trong đó bệnh lý mạn tính đi kèm phổ biến nhất là tăng huyết

áp chiếm 63,3%, đái tháo đường chiếm 20,4%.

- Tất cả các bệnh nhân đều có thể mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, trong đó đa số các bệnh nhân có điểm Gleason > 8 điểm (chiếm 53,1%).

- Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương đích theo RECIST 1.1 chiếm 81,6%. Có 18,4% bệnh nhân chỉ có tổn thương di căn xương không được coi là tổn thương đích.

Bảng 2. Đặc điểm điều trị trước đó

Đặc điểm bệnh nhân		Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ %
Thời gian từ khi điều trị nội tiết đến khi KCTH	Trung vị	26,0 ± 16,5 (6 - 84)	
Phân nhóm thời gian từ khi điều trị nội tiết đến khi KCTH	≤ 12 tháng	6	12,2
	12 - 18 tháng	9	18,4
	≥ 18 tháng	34	69,4
Điều trị trước kháng cắt	ADT đơn thuần	26	53,1

tình hoàn	Bicalutamid + ADT	22	44,9
	Docetaxel + ADT	1	2,0
Phương pháp điều trị ADT	Ngoại khoa	15	30,6
	Nội khoa – đồng vận LHRH	32	65,3
	Nội khoa – đối vận LHRH	2	4,1
Tổng		49	100

Nhận xét:

- Trung vị thời gian từ khi điều trị nội tiết đến khi kháng cắt tinh hoàn là 26,0 tháng (thấp nhất 6 tháng và cao nhất 84 tháng). Nhóm > 18 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 69,4%.

- Có 53,1% bệnh nhân điều trị ADT đơn thuần, 44,9% điều trị ADT + Bicalutamid trước đó, có 1 bệnh nhân chiếm 2,0 % được điều trị hóa nội tiết ngay từ ban đầu.

- Đa số các bệnh nhân được điều trị ADT bằng thuốc đồng vận LHRH, chiếm 65,3%.

Bảng 3. Đặc điểm liều điều trị Abiraterone Acetate

Đặc điểm bệnh nhân		N	%
Liều khởi đầu	< 4 viên 250mg/ngày	34	69,4
	4 viên 250mg/ngày	15	30,6
Liều duy trì	< 4 viên 250mg/ngày	38	77,6
	4 viên 250mg/ngày	11	22,4
Tổng		49	100

Nhận xét: Liều điều trị Abiraterone khởi đầu thường được sử dụng là < 4 viên 250mg/ngày (chiếm 69,4%); chỉ có 30,6% bệnh nhân được khởi trị với liều 4 viên 250mg/ngày. Trong quá trình điều trị, liều

duy trì < 4 viên 250mg/ngày chiếm chủ yếu 77,6%; liều duy trì 4 viên 250mg/ngày chỉ chiếm 22,4%.

3.2. Đáp ứng điều trị**3.2.1. Đáp ứng PSA:****Bảng 4. Nồng độ PSA tại thời điểm kháng cắt tinh hoàn**

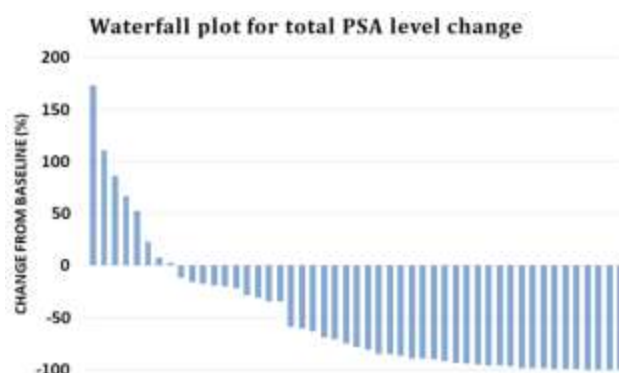
Nồng độ PSA trung bình Mean = $\bar{X} \pm SD$ (ng/mL)	Trung vị (ng/mL)	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)
139,2 $\pm$ 204,9	81,5	5,9	1070

Nhận xét: Nồng độ PSA tại thời điểm kháng cắt tinh hoàn có mức độ dao động rất lớn, giá trị trung bình là 139,2ng/mL, giá trị trung vị là 81,5ng/mL (dao động từ 5,9ng/mL đến 1070ng/mL).

Bảng 5. Đáp ứng theo PSA sau 3 tháng điều trị (*)

Tình trạng đáp ứng	N	%
Đáp ứng PSA	31	63,3
Không đáp ứng PSA	18	36,7
Tổng	49	100

(*) Đáp ứng PSA đạt được khi nồng độ PSA giảm $\geq 50\%$ sau điều trị



Biểu đồ 1. Sự thay đổi nồng độ PSA toàn phần sau 3 tháng điều trị

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị, đa số các bệnh nhân đạt được đáp ứng PSA (63,3%), có 36,7% bệnh nhân không đạt được đáp ứng PSA. Có 8 bệnh nhân nồng độ PSA tăng lên sau 3 tháng điều trị (chiếm 16,3%).

3.2.2. Đáp ứng thực thể trên hình ảnh theo RECIST 1.1:

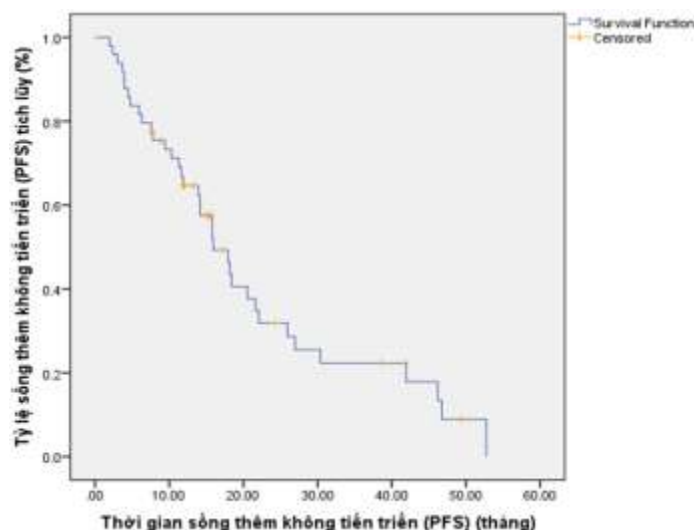
Bảng 6. Đáp ứng thực thể trên hình ảnh theo RECIST 1.1 sau 3 tháng điều trị

	N	%
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	25	62,5
Bệnh giữ nguyên	10	25,0
Bệnh tiến triển	5	12,5
Tổng	40	100

Nhận xét: Trong 40/49 bệnh nhân có tổn thương đích. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) trên hình ảnh theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 đạt 62,5%; trong đó đáp ứng hoàn toàn 0%; đáp ứng một phần 62,5%. Có 25,0% bệnh

nhân được đánh giá bệnh giữ nguyên và có 12,5% bệnh tiến triển sau 3 tháng điều trị.

3.2.3. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS):



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không tiến triển

Bảng 7. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển theo năm

Sống thêm theo Kaplan - Meier	1 năm	2 năm	3 năm
Số trường hợp xảy ra biến cố tích lũy (n)	17	29	32
Tỷ lệ sống thêm không tiến triển tích lũy (%)	64,7%	31,9%	22,3%
Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển (95%CI)	15,9 (11,7-20,2)		

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tích lũy tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 64,7%; 31,9%; 22,3%. Đa số các biến cố tiến triển xảy ra ở năm đầu tiên sau điều trị. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển đạt 15,9 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả điều trị Abiraterone Acetate + Prednisolon trên 49 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn kháng cắt tinh hoàn tại Bệnh viện Hữu Nghị. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $79,0 \pm 5,5$ tuổi (từ 65 đến 92 tuổi), trong đó nhóm tuổi từ 65 - 79 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 55,1%. Kết quả phù hợp với đặc điểm đối tượng bệnh nhân tại Bệnh viện Hữu Nghị chủ yếu chăm sóc, điều trị cho các cán bộ hưu, cao tuổi. Kết quả này tương đồng với độ tuổi của bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn được báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị Khánh Tâm (2020)^[1], tuổi trung bình $71,9 \pm 7,7$ năm, với 76% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 65 đến 79 tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS = 0 - 1 chiếm chủ yếu 77,6%. Đa số các bệnh nhân có ít nhất 1 bệnh mạn tính kèm theo chiếm 71,4%, trong đó bệnh lý mạn tính đi kèm phổ biến nhất là tăng huyết áp chiếm 63,3%, đái tháo đường chiếm 20,4%. Về đặc điểm mô bệnh học, 100% bệnh nhân trong nghiên cứu đều có thể mô bệnh học là ung thư biểu mô

tuyến tiền liệt, với độ mô học tính theo Gleason từ 7 đến 10, trong đó phần lớn các bệnh nhân có điểm Gleason >8 điểm (chiếm 53,1%). Kết quả này thấp hơn tác giả Lê Thị Khánh Tâm (2020) về tỷ lệ Gleason > 8 điểm chiếm 62,7%^[1]. Những bệnh nhân có điểm Gleason cao ở giai đoạn di căn thường có tiên lượng xấu, bệnh tiến triển kháng cắt tinh hoàn sớm dù được điều trị tích cực.

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu có tổn thương di căn hạch hoặc di căn tạng (có hoặc không kèm theo di căn xương) được coi là có tổn thương đích khi đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1 (40/49 bệnh nhân chiếm 81,6%); có 18,4% các bệnh nhân chỉ có tổn thương di căn xương, chúng tôi không đánh giá đáp ứng hình ảnh theo RECIST 1.1 trên các bệnh nhân này.

Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian từ khi điều trị nội tiết đến khi kháng cắt tinh hoàn >18 tháng chiếm chủ yếu với 69,4%. Trung vị thời gian kháng cắt tinh hoàn là 26,0 tháng (thấp nhất là 6,0 tháng và cao nhất là 84,0 tháng). Kết quả này tương đồng với Hoffman (2008) hầu hết các bệnh nhân đều tiến triển đến giai đoạn kháng cắt tinh hoàn sau 18 - 24 tháng^[5].

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, về phương pháp điều trị trước giai đoạn kháng cắt tinh hoàn, có 53,1% bệnh nhân chỉ điều trị ADT đơn thuần, 44,9% bệnh nhân điều trị ADT + Bicalutamid trước đó và có 1 bệnh nhân chiếm 2,0% được điều trị hóa nội tiết

ngay từ thời điểm đầu. Các hướng dẫn điều trị nhấn mạnh vai trò của duy trì ADT trong giai đoạn kháng cắt tinh hoàn^[7]. Do đó tất cả các bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn kháng cắt tinh hoàn của chúng tôi vẫn duy trì tiếp tục điều trị ADT để đạt nồng độ Testosterone ở mức cắt tinh hoàn. Trong nghiên cứu này đa số các bệnh nhân được điều trị ADT bằng phương pháp nội khoa (69,4%), với điều trị đồng vận LHRH là 65,3%, đối vận LHRH là 4,1%, số còn lại (30,6%) lựa chọn phương pháp cắt tinh hoàn ngoại khoa. Cắt tinh hoàn ngoại khoa là một thủ thuật đơn giản và tương đối hiệu quả, nồng độ Testosterone nhanh chóng giảm xuống mức cắt tinh hoàn trong vòng 2 - 3 ngày đầu^[7]. Cắt tinh hoàn nội khoa với cơ chế làm giảm sản xuất testosterone thông qua tác động trên trục hạ đồi – tuyến yên^[8].

Liều điều trị Abiraterone khởi đầu thường được sử dụng là < 4 viên 250mg/ngày (chiếm 69,4%); chỉ có 30,6% bệnh nhân được khởi trị với liều 4 viên 250mg/ngày. Trong quá trình điều trị, liều duy trì < 4 viên 250mg/ngày chiếm chủ yếu 77,6%. Điều này phù hợp với nhóm bệnh nhân tại Bệnh viện Hữu Nghị, cao tuổi, có tỷ lệ cao mắc bệnh phối hợp, việc khởi liều dưới liều khuyến cáo 1000mg/ngày và dùng liều duy trì < 4 viên/ngày giúp cho bệnh nhân dung nạp được thuốc và giảm tác dụng không mong muốn.

Về đáp ứng điều trị, đáp ứng PSA đạt được khi nồng độ PSA giảm $\geq 50\%$ sau điều trị. Đa số các bệnh nhân đạt được đáp ứng PSA sau 3 tháng điều trị (63,3%), có 36,7% bệnh nhân không đạt được đáp ứng PSA, có 8 bệnh nhân nồng độ PSA tăng lên sau 3

tháng điều trị (16,3%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu COU-AA-302 tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng PSA là 62%^[6]. Tuy nhiên đáp ứng PSA không hoàn toàn tương xứng với đáp ứng thực thể trên hình ảnh (theo RECIST). Điều này chưa được giải thích rõ nguyên nhân, tuy nhiên đã có giả thuyết đặt ra về hiện tượng “PSA - flare” có thể gặp khi điều trị với Abiraterone. Theo Burgio và cộng sự, có khoảng 8,7% số ca có tăng PSA sớm trong vòng 12 tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị với Abiraterone^[3]. Vì vậy, nếu chỉ tăng PSA đơn thuần trong 12 tuần đầu mà không có biểu hiện lâm sàng và tiến triển trên hình ảnh học thì nên xem xét kỹ đây có phải là tiến triển thật sự hay là một PSA-flare để quyết định việc dừng điều trị.

Đánh giá trên chẩn đoán hình ảnh theo RECIST 1.1, có 40/49 bệnh nhân có tổn thương đích đủ tiêu chuẩn đánh giá RECIST 1.1. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) đạt 62,5%; trong đó đáp ứng hoàn toàn 0%; đáp ứng một phần 62,5%. Có 25,0% bệnh nhân được đánh giá bệnh giữ nguyên và có 12,5% bệnh tiến triển sau 3 tháng điều trị.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển đạt 15,9 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tích lũy tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 64,7%; 31,9%; 22,3%. Đa số các biến cố tiến triển xảy ra ở năm đầu tiên sau điều trị. Kết quả này cũng tương đồng như trong nghiên cứu COU-AA-302^[6], trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trên X-quang là 16,5 tháng với Abiraterone-Prednisolon và 8,3 tháng với prednisolon - giả dược.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 49 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn kháng cắt tinh hoàn được điều trị bằng Abiraterone Acetate - Prednisolon tại Bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2024, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tuổi mắc bệnh trung bình là $79,0 \pm 5,5$ tuổi, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh phối hợp là 71,6%. Tất cả các bệnh nhân đều có thể mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, đa số các bệnh nhân có điểm Gleason >8 điểm (chiếm 53,1%). Có 81,6% bệnh nhân có tổn thương đích theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Liều điều trị Abiraterone khởi đầu < 4 viên 250mg/ngày chiếm đa số 69,4%, liều duy trì chủ yếu liều < 4 viên/ngày chiếm 77,6%.

- Đa số các bệnh nhân đạt được đáp ứng PSA sau 3 tháng điều trị (63,3%).

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên hình ảnh theo RECIST 1.1 sau 3 tháng điều trị đạt 62,5%.

- Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển đạt 15,9 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Khánh Tâm (2020). Đánh giá kết quả điều trị nội tiết Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV, Luận văn Nghiên cứu sinh, Đại Học Y Hà Nội.
2. Ngô Xuân Thái, Nguyễn Ngọc Hà, và Thái Minh Sâm và cộng sự (2016). Đặc điểm bệnh ung thư tuyến tiền liệt điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 2012-2014. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 20(4), 22–27.
3. Burgio S.L., Conteduca V., Rudnas B. và cộng sự. (2015). PSA Flare With Abiraterone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 13(1), 39–43.
4. Bray F., Laversanne M., Sung H. và cộng sự. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74(3), 229–263.
5. Hoffman P., Djavan B. Androgen Deprivation Therapy. *Rev Urol*. 2008;10(4): 305-306.
6. Miller K., Carles J., Gschwend J.E. và cộng sự. (2018). The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *European Urology*, 74(1), 17–23.
7. Loblaw D.A., Mendelson D.S., Talcott J.A. và cộng sự. (2004). American Society of Clinical Oncology Recommendations for the Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer. *JCO*, 22(14), 2927–2941.
8. Parker C., Castro E., Fizazi K. và cộng sự. (2020). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 31(9), 1119–1134.

HUYẾT HỌC - TỔNG QUÁT

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA GIAI ĐOẠN VÀ CHỈ SỐ TIỀN LƯỢNG QUỐC TẾ ĐẾN THỜI GIAN SỐNG THÊM CỦA BỆNH NHÂN U LYMPHO TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA ĐIỀU TRỊ VỚI PHÁC ĐỒ R-CHOP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯƠU TP. HCM

Lưu Hùng Vũ¹, Phạm Xuân Dũng²

TÓM TẮT.

Mục đích: Nghiên cứu ảnh hưởng của giai đoạn và Chỉ số tiên lượng quốc tế đến thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ của bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT) điều trị với phác đồ R-CHOP.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu 48 bệnh nhân chẩn đoán ULBLLT, CD20(+), bằng hoặc trên 16 tuổi, được điều trị với phác đồ R-CHOP tại Khoa Nội huyết học, hạch, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/09/2017 đến 31/03/2018.

Kết quả: Nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam: nữ = 1,3:1. Tuổi trung bình là 52,7 tuổi. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn I - II (56,3%) và thuộc nhóm nguy cơ trung bình - thấp/ thấp (77,1%). Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm là 68,6% và sống thêm toàn bộ 3 năm là 77%, giai đoạn và chỉ số tiên lượng Quốc tế không ảnh hưởng có ý nghĩa đến tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ sống

thêm không tiến triển 3 năm và sống thêm toàn bộ 3 năm.

Kết luận: Giai đoạn và Chỉ số tiên lượng quốc tế không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ULBLLT điều trị với phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung Bướu.

Từ khóa: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, giai đoạn, Chỉ số tiên lượng quốc tế, phác đồ R-CHOP

SUMMARY

STUDY ON THE EFFECT OF STAGE AND INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX ON SURVIVAL TIME OF PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS TREATED WITH R-CHOP REGIMEN AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: To research the influence of stage and International Prognostic Index (IPI) on progressive-free survival (PFS) and overall survival (OS) time of patients with diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) treated with R-CHOP regimen.

Material and method: We prospectively studied 48 patients who were diagnosed with DLBCL, CD20(+), at or above 16 years old and treated with the R-CHOP regimen at the Hemato-Oncology Department, Ho Chi Minh City

¹Trưởng Khoa Nội huyết học, hạch – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Nguyên Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Hùng Vũ

Email: vuhungluu@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Oncology Hospital from September 1, 2017 to March 31, 2018.

Results: There are more male than female, male:female ratio was 1.3:1. The average age was 52.7 years old. The majority of patients were in stage I- II (56,3%) and in the intermediate-low/low group (77,1%). The 3-year PFS rate was 68.6% and the 3-year OS rate was 77%. Stage and IPI did not significantly affect the complete response rate, 3-year PFS and 3-year OS rates.

Conclusion: Stage and IPI do not affect survival time of patients with DLBCL treated with R-CHOP regimen at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphomas, stage, International Prognostic Index, R-CHOP regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lymphô ác là bệnh lý huyết học ác tính thường gặp, bao gồm hai loại: U lymphô Hodgkin và u lymphô không Hodgkin. U lymphô ác tính không Hodgkin (ULKH) thì thường gặp hơn, chiếm 90% toàn bộ u lymphô ác và còn lại là u lymphô Hodgkin^[1].

Theo phiên bản cập nhật lần 5 năm 2022 của phân loại mới nhất của Tổ chức Y tế thế giới dành cho u lympho (WHO-HAEM5), u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu khác là một thực thể thường gặp của họ “u lympho tế bào B lớn” và khác biệt với 17 thực thể đặc hiệu còn lại của họ này^[2]. U lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu khác mà chúng ta hay gọi tắt là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT) là loại ULKH phổ biến nhất ở các nước phương Tây, chiếm tỷ lệ 30 - 40% toàn bộ bệnh lý này. ULBLLT thường phát triển từ hạch lympho, tuy nhiên cũng có thể phát sinh từ mô bạch huyết ngoài hạch như amidan hoặc mảng Peyer ruột hoặc mô ngoài hạch khắp cơ thể. Về phân nhóm

phân tử, ULBLLT được chia làm hai phân nhóm là tế bào B trung tâm mầm và tế bào B hoạt hóa, bao gồm cả phân nhóm ULBLLT có kèm tái sắp xếp gen MYC và BCL6. Riêng tái sắp xếp gen MYC và BCL2 thì được xếp vào thực thể ULBLLT/ lympho grad cao với tái sắp xếp gen MYC và BCL2^[2].

Về điều trị, phác đồ CHOP được xem là phác đồ chuẩn từ năm 1975, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) cao 70% nhưng chỉ có 30% bệnh nhân sống kéo dài^[3]. Năm 1997, với sự ra đời của rituximab - một kháng thể đơn dòng kháng CD20- sử dụng phối hợp với CHOP (phác đồ R-CHOP) được xem là tiêu chuẩn vàng trong điều trị ULBLLT, làm tăng thêm tỷ lệ ĐUHT và cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không biến cố so với CHOP đơn thuần^[4,5,6]. Trên thực tế, chỉ có 2/3 bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) được chữa khỏi bằng R-CHOP và khi tái phát thường có kết quả xấu ngay cả với hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân. Chính vì thế, người ta cố gắng cải thiện kết quả của phác đồ R-CHOP bằng nhiều cách: tăng mật độ liều (R-CHOP 14 ngày hoặc củng cố bằng hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân); thêm một thuốc vào, R-CHOP + X (ibrutinib, bortezomib, lenalidomide); duy trì rituximab^[7] v.v... Tuy nhiên, tất cả cách tiếp cận này đều không cải thiện về thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Năm 2022, một nghiên cứu pha III so sánh ngẫu nhiên trên ULBLLT của tác giả Tilly và cộng sự (thử nghiệm POLARIX) đã cho thấy polatuzumab vedotin (anti-CD79b) phối hợp với R-CHP làm tăng PFS so với R-CHOP (giảm 27% nguy cơ tái phát, tiến triển hay tử vong), nhưng không cải thiện OS^[8]. Điều này đã mở ra một chăm sóc tiêu chuẩn mới cho ULBLLT chưa điều trị. Từ giữa

năm 2023 đến nay, Hướng dẫn điều trị của NCCN Hoa Kỳ đã khuyến cáo điều trị dòng một với polatuzumab vedotin-R-CHP cho bệnh nhân ULBLLT giai đoạn III - IV và chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT) ≥ 2 ^[9].

Từ đó, chúng tôi đặt ra câu hỏi: “Giai đoạn và CSTLQT ảnh hưởng như thế nào đến kết quả điều trị của bệnh nhân ULBLLT với phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM?”. Đó là lý do chúng tôi thực hiện đề tài này.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (bao gồm các phân nhóm của giải phẫu bệnh) của bệnh nhân ULBLLT điều trị với phác đồ R-CHOP.

2. Đánh giá kết quả điều trị (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm) ở toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu, phân tích theo giai đoạn và chỉ số tiên lượng quốc tế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 48 bệnh nhân được chẩn đoán ULBLLT, CD20(+) ≥ 16 tuổi và điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại Khoa Nội huyết học, hạch, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/9/2017 đến 31/3/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

• Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT theo phân loại WHO 2016 (sử dụng FISH tìm tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6).

• Bệnh mới, chưa điều trị trước đó.

• Tuổi bệnh nhân: 16 - 80 tuổi.

• Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG 0 - 1.

• Chấp thuận tham gia nghiên cứu và đồng ý ký vào bản cam kết.

• Điều trị với phác đồ R-CHOP: Tối đa 6 chu kỳ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

• Suy tim hay chức năng thất trái kém (LVEF < 50%).

• Bilirubin toàn phần > 1,5 x giới hạn trên của bình thường (ULN).

• AST hay ALT > 2,5 x ULN.

• Độ thanh thải Creatinin < 50mL/phút (theo công thức Cockcroft-Gault).

• Có bệnh lý nội khoa nặng đi kèm; phụ nữ có thai/ cho con bú.

• Có ung thư thứ hai đồng thời vào thời điểm chẩn đoán ULBLLT.

• Bệnh bạch cầu lymphô cấp (lymphoblast/ tủy xương $\geq 20\%$).

• Tổn thương ngoài hạch ở hệ TKTW

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Tiền cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu được tính bởi công thức:

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

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần có;

p: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo nghiên cứu của Habermann và cộng sự^[6] = 67% = 0,67;

1 - p = 1 - 0,67 = 0,33;

Z: Thang điểm tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn; α : sai lầm loại 1 = 5% = 0,05; 2-side test Z (tra bảng) = 1,96;

ε : Khoảng sai lệch tương đối mong muốn, chọn $\varepsilon = 0,2$;

Tính ra: n = 47,3.

Vậy chọn cỡ mẫu là 48 bệnh nhân.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu:

Quy trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) tại Khoa Nội huyết học, hạch – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM:

- Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng. Sinh thiết.

- Chẩn đoán giải phẫu bệnh

+ Hình thái học: Mẫu mô được rửa sạch, cắt lam, nhuộm Hematoxylin Eosin và đọc hình thái học. Nếu kết quả hướng về ULBLLT sẽ dùng bộ HMMD hỗ trợ để xác định chẩn đoán, nếu chưa phân biệt được giữa u lymphô, u biểu mô hay u trung mô thì dùng HMMD với kháng nguyên LCA, EMA và CK để phân biệt.

+ Hóa mô miễn dịch (HMMD): Bộ HMMD hỗ trợ gồm 10 CD là CD3, CD5, CD10, CD20, BCL2, BCL6, CYCLIN D1, MUM1, Ki67 và MYC. Kết quả HMMD được xem là dương tính khi phản ứng kháng nguyên-kháng thể bắt màu > 30% tế bào.

+ Xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH): Tìm tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6 bằng cách sử dụng bốn đoạn thăm dò MYC, BCL2, BCL6 và IgH. Sau đó, khảo sát trên 100 tế bào u ở kỳ giữa của phân bào. Tái sắp xếp một gen được xem là dương tính khi nhân tế bào có chuyển vị gen làm thay đổi tín hiệu màu kép > 10 - 20% tế bào.

- Điều trị

+ Hóa trị: Phác đồ R-CHOP x 6 chu kỳ.

+ Phác đồ R-CHOP (chu kỳ 21 ngày):

Rituximab 375mg/m² TTM ngày 1;
Cyclophosphamide 750mg/m² TTM ngày 1.

Doxorubicin 50mg/m² TTM ngày 1;
Vincristine 1,4mg/m² TTM ngày 1.

Prednison 45mg/m² uống ngày 1 - 5 (thay bằng methyl - prednisolone).

+ Xạ trị: Hóa trị phối hợp với xạ trị khi bệnh nhân ở giai đoạn I, II kèm tổn thương kích thước lớn (> 7,5cm). Liều xạ 36 - 40Gy, phân liều 2Gy.

+ Dự phòng tái hoạt hóa HBV: Bệnh nhân có HbsAg(+) hoặc HbsAg(-), anti HbC total (+) được điều trị dự phòng tái hoạt hóa siêu vi B bằng Tenofovir 300mg/ngày trước hóa trị 7 ngày và sau khi kết thúc điều trị 12 tháng.

2.2.4. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

- Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT theo phân loại WHO 2016.

- Đánh giá tiên lượng theo Chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI) gồm 5 yếu tố: Tuổi, chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG, giai đoạn, LDH máu và số vị trí tổn thương ngoài hạch. Bệnh nhân được phân ra 4 nhóm nguy cơ: thấp (0 - 1 điểm), trung bình - thấp (2 điểm), trung bình - cao (3 điểm) và cao (4 - 5 điểm).

- Xếp giai đoạn theo hệ thống Ann Arbor 1971 (dựa vào khám lâm sàng, CT scan đầu cổ - ngực - bụng chậu, không sử dụng PET).

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo IWG 1999 (dựa vào khám lâm sàng, CT scan đầu cổ - ngực - bụng chậu, không sử dụng PET).

+ Đáp ứng hoàn toàn: Được định nghĩa là sự biến mất của tất cả tổn thương và bất thường trên X quang hoặc sinh học lúc chẩn đoán và không xuất hiện tổn thương mới.

+ Đáp ứng hoàn toàn không chắc chắn: Được định nghĩa là đáp ứng hoàn toàn nhưng còn tồn tại tổn thương trên X quang, trong đó đường kính tổn thương giảm ít nhất 75%.

+ Đáp ứng một phần: Được định nghĩa là sự giảm tất cả các tổn thương đo được > 50%, sự biến mất các tổn thương không đo được và không xuất hiện tổn thương mới.

+ Bệnh ổn định: Được định nghĩa là sự giảm bất kỳ tổn thương đo được ≤ 50% hoặc không thay đổi của tổn thương không đo được nhưng không có sự phát triển của tổn thương hoặc xuất hiện tổn thương mới.

+ Bệnh tiến triển: Được định nghĩa là sự xuất hiện tổn thương mới hoặc bất kỳ sự phát triển của tổn thương ban đầu > 25% hoặc tăng đường kính tổn thương > 50% sau khi đã giảm xuống nhỏ nhất sau điều trị.

- Đánh giá tác dụng phụ của hóa trị theo CTCAE của NCI (2006).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 48 bệnh nhân ULBLT, CD20(+) trong đó có 39 trường hợp cho kết quả xét nghiệm FISH, chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (bao gồm các phân nhóm của giải phẫu bệnh) của ULBLT, CD20(+):

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm (n)	Số trường hợp (%)	Đặc điểm (n)	Số trường hợp (%)
Giới (48)		Tuổi (48)	
Nam	27 (56,3)	< 60	29 (60,4)
Nữ	21 (43,7)	≥ 60	19 (39,6)
Tỷ lệ nam: nữ	1,3:1	Tuổi trung bình	52,7
Triệu chứng đầu tiên (48)		Thời gian khởi phát bệnh (48)	
Hạch ngoại vi lớn	42 (87,5)	1 - 3 tháng	34 (70,8)
Khác (sốt, sút vướng...)	6 (12,5)	> 3 tháng	14 (29,2)
Triệu chứng B (48)		Kích thước tổn thương (48)	
Có	15 (31,3)	≤ 7,5cm	44 (91,7)
Không	33 (68,7)	> 7,5cm	4 (8,3)
Tổn thương hạch (48)		Tổn thương ngoài hạch (23)	
Hạch cổ	42 (87,5)	Đầu cổ	12 (52,2)
Hạch nách	23 (47,9)	Dạ dày	4 (17,4)
Hạch ổ bụng	21 (43,8)	Đại tràng	2 (8,7)
Hạch bẹn	12 (25)	Ruột non	1 (4,3)
Hạch trung thất	11 (22,9)	Khác (lách, gan, phổi...)	4 (17,4)
Giai đoạn (48)		LDH máu (48)	
I - II	27 (56,3)	Tăng	23 (47,9)
III - IV	21 (43,7)	Bình thường	25 (52,1)
Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT) (48)		Phân nhóm theo Hans (48)	
0 - 2 điểm	37 (77,1)	Trung tâm mầm	21 (43,7)
3 - 5 điểm	11 (22,9)	Không trung tâm mầm	25 (52,1)
		Không xếp loại	2 (4,2)
Biểu hiện protein (48)		Tái sắp xếp gen (39)	
Có đồng biểu hiện	34 (70,8)	MYC	7 (17,9)
Không có	12 (25)	BCL2	4 (10,3)
Không nhuộm	2 (4,2)	BCL6	5 (12,8)
		MYC và BCL2/BCL6	2 (5,2)
		Không tái sắp xếp	21 (53,8)

3.2. Kết quả điều trị theo giai đoạn và chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT)

3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng:

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân theo giai đoạn và CSTLQT

	ĐUHT	ĐUMP	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển	Tổng
Giai đoạn					p = 0,25
I - II	22 (45,8%)	4 (8,3%)	1 (2,1%)	0	27 (56,2%)
III - IV	12 (25%)	7 (14,6%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	21 (43,8%)
Tổng	37 (70,8%)	11 (22,9%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	48 (100%)
CSTLQT					p = 0,39
Thấp/ trung bình - thấp	28 (58,3%)	6 (12,4%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	37 (77%)
Trung bình - cao/ cao	6 (12,5%)	6 (10,5%)	0	0	11 (22,9%)
Tổng	34 (70,8%)	11 (22,9%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	48 (100%)

3.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm:

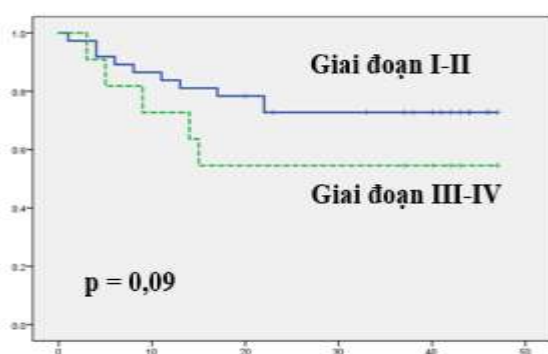
- Sống thêm không tiến triển (STKTT) 3 năm:

Tỷ lệ STKTT 3 năm = 68,6%.

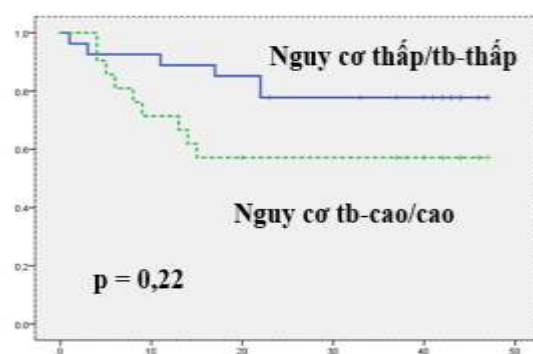
Sự liên hệ của STKTT với giai đoạn và CSTLQT:

- STKTT 3 năm GD I-II: 77,8%, GD III - IV 57,1% (p = 0,09).

- STKTT 3 năm nhóm nguy cơ thấp/ trung bình - thấp: 81,3%, nguy cơ trung bình - cao/ cao: 52,7% (p = 0,22).



Biểu đồ 1. Đường biểu diễn Kaplan-Meier của STKTT theo giai đoạn

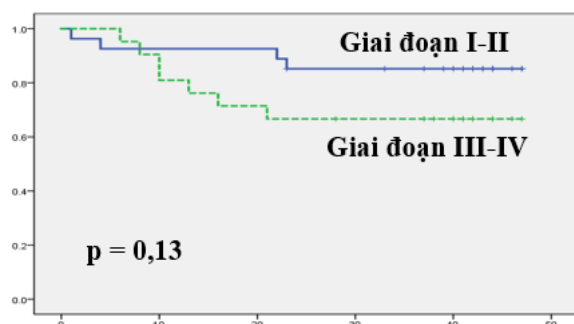


Biểu đồ 2. Đường biểu diễn Kaplan-Meier của STKTT theo CSTLQT

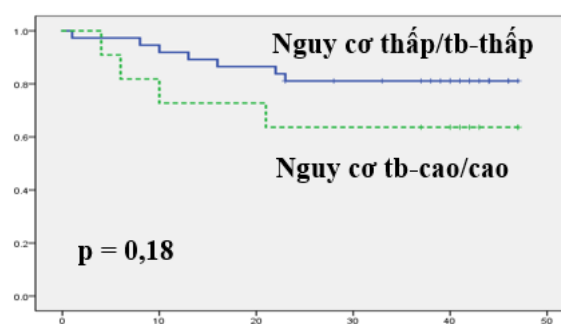
- Sống thêm toàn bộ (STTB) 3 năm:
- Tỷ lệ STTB 3 năm = 77%.
- Sự liên hệ của STTB với giai đoạn và CSTLQT:

- STTB 3 năm GD I - II: 80,4%, GD III - IV 60,3% (p = 0,13).

- STKTT 3 năm nhóm nguy cơ thấp/ trung bình - thấp: 85,7%, nguy cơ trung bình - cao/ cao: 57,5% (p = 0,18).



Biểu đồ 3. Đường biểu diễn Kaplan-Meier của STTB theo giai đoạn



Biểu đồ 4. Đường biểu diễn Kaplan-Meier của STTB theo CSTL

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ULBLLT, CD20(+):

- Giới: Nam thường gặp hơn nữ, tỷ lệ nam: nữ = 1,3:1. Tỷ lệ này phù hợp với tác giả nước ngoài và trong nước: Shi Y (1,27:1)^[10], Nguyễn Tuyết Mai (1,03:1)^[11].

- Tuổi: Tuổi trung bình 52,7 tuổi; dưới 60 tuổi (60,4%) nhiều hơn trên 60 tuổi (39,6%). Tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi phù hợp với tác giả nước ngoài. Theo Tìng CY: Tuổi trung bình là 54,1 tuổi^[12]. Tuy vậy, tuổi trung bình của bệnh nhân chúng tôi lớn hơn so với tác giả trong nước. Theo Nguyễn Tuyết Mai: Tuổi trung bình là 46,8 tuổi^[11]. Lý do: Trong nghiên cứu này có nhiều bệnh nhân dưới 60 tuổi hơn (81,8% so với 60,4% của chúng tôi), vì thế tuổi trung bình nhỏ hơn.

- Triệu chứng đầu tiên: Hạch ngoại vi lớn thường gặp (87,5%). Các triệu chứng khác ít gặp hơn. Kết quả này phù hợp với Armitage, nhưng cao hơn Phạm Thị Quế: hạch ngoại vi lớn (49,1%)^[13]. Sự khác biệt với nghiên cứu

chúng tôi do tác giả trong nước chọn đối tượng nghiên cứu là UATKH tế bào B.

- Thời gian khởi phát bệnh: Đa số bệnh nhân (70,8%) có thời gian khởi phát bệnh ngắn 1 - 3 tháng. Phù hợp với y văn: Đây là loại bệnh tiến triển nhanh. Kết quả này cũng phù hợp với Phạm Thị Quế: Thường gặp 1 - 3 tháng (89,7%)^[13].

- Triệu chứng B: Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng B là 31,3%. Phù hợp với Colomo (39%) nhưng cao hơn Nguyễn Tuyết Mai (16,4%)^[11] do bệnh nhân vừa u lympho độ ác cao và thấp, nên tỷ lệ triệu chứng B thấp hơn.

- Tổn thương hạch: Hạch cổ là vị trí tổn thương thường gặp nhất (87,5%), kế đến là hạch nách - ổ bụng - bẹn - trung thất. Gần phù hợp với Phạm Thị Quế^[13].

- Tổn thương ngoài hạch: Hai vị trí thường gặp là vòng Waldeyer 52,2% và đường tiêu hóa 30,4% (trong đó dạ dày 17,4% > đại tràng 8,7% > ruột non 4,3%). Phù hợp y văn: Amidan - vòm hầu và đường tiêu hóa là hai vị trí ngoài hạch thường gặp^[1,3].

- Kích thước tổn thương: Phần lớn bệnh nhân có kích thước tổn thương $< 7,5\text{cm}$ (91,7%). Ít gặp hơn là $> 7,5\text{cm}$ (8,3%). Tổn thương $> 7,5\text{cm}$ được xem là tổn thương kích thước lớn (bulky) theo tiêu chuẩn mới khuyến cáo của NCCN (trước đây là 10cm)^[9]. Theo Shi Y: Tỷ lệ hạch $\geq 10\text{cm}$ là 9,2% và hạch $< 10\text{cm}$ là 90,8%^[10].

- Xếp giai đoạn (GĐ): GĐ I - II (56,3%) nhiều hơn GĐ III - IV (43,7%). Phù hợp với tác giả Shi Y: GĐ I - II (64,7%), GĐ III - IV (35,3%)^[7]. Phân tích sự liên hệ giữa GĐ và triệu chứng B cho thấy GĐ III - IV có tỷ lệ triệu chứng B nhiều gấp đôi GĐ I - II (20,8% so với 10,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định χ^2 , $p = 0,03$). Kết quả này của chúng tôi gần giống với kết quả của Phạm Thị Quế: Tỷ lệ triệu chứng B 10,9% ở GĐ III - IV so với 5,5% ở GĐ I - II^[13].

- LDH máu trước điều trị: Tỷ lệ LDH máu tăng trước điều trị là 47,9%, phù hợp với Shi Y 45,2%^[10]. Đây là yếu tố dùng để tiên lượng, theo dõi đáp ứng điều trị và tái phát.

- Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT): Tỷ lệ các nhóm nguy cơ thấp và trung bình - thấp cao hơn. Kết quả này phù hợp với tác giả nước ngoài^[12].

- Phân nhóm TTM và KTTM: Phân nhóm TTM 45,7% thấp hơn KTTM 54,3%. Phù hợp với y văn: TTM 42%, KTTM 58%^[14].

- Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6: Đồng biểu hiện protein 73,9%, không đồng biểu hiện protein 26,1%. Tỷ lệ đồng biểu hiện của chúng tôi

cao hơn tác giả nước ngoài (29 - 44%), do sự khác biệt về điểm cắt của protein MYC^[14].

- Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 của 39 bệnh nhân: Tỷ lệ tái sắp xếp gen: MYC = 17,9% (y văn 5 - 15%); BCL2 = 10,3% (y văn 20 - 30%); BCL6 = 12,8% (y văn 30 - 40%); hai gen MYC và BCL2/BCL6 = 5,1% (y văn 5 - 10%)^[14]. Như vậy so với y văn, kết quả chúng tôi có tái sắp xếp MYC và hai gen là phù hợp, BCL2 và BCL6 thấp hơn. Đây là hạn chế của đề tài, lần đầu tiên thực hiện FISH.

4.2. Kết quả điều trị theo giai đoạn và CSTLQT

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng:

Tỷ lệ ĐUHT của GĐ III - IV (25%) thấp hơn GĐ I - II (45%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,25$. Tương tự, tỷ lệ ĐUHT của nhóm nguy cơ trung bình - cao/ cao (12,5%) thấp hơn nhóm thấp/ trung bình - thấp (58,3%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,25$. Phù hợp với đa số nghiên cứu ở nước ngoài: không có sự khác biệt về tỷ lệ ĐUHT theo các yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân ULBLLT^[10,12].

4.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm:

- Sống thêm không tiến triển 3 năm:

- Tỷ lệ STKTT 3 năm = 68,6%, thấp hơn tác giả nước ngoài: theo Musimar STKTT 3 năm là 75%, 5 năm là 69%^[15].

- GĐ I - II có tỷ lệ STKTT 3 năm cao hơn GĐ III - IV: 77,8% so với 57,1% ($p = 0,09$). Điều này chứng tỏ giai đoạn có ảnh hưởng đến STKTT, tuy nhiên do $p > 0,05$ cần khảo sát thêm ở nhóm bệnh nhân số

lượng lớn hơn.

- CSTLQT, nhóm nguy cơ thấp/ trung bình thấp có STKTT 3 năm cao hơn nhóm nguy cơ trung bình-cao/cao, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,22$). Phù hợp với Musimar và cộng sự: STKTT không bị ảnh hưởng bởi GD và CSTLQT^[15].

• Sống thêm toàn bộ 3 năm:

- Tỷ lệ STTB 3 năm = 77% giống với nghiên cứu của Musimar (STTB 3 năm 77%, 5 năm 74%)^[15].

- GD và CSTLQT không ảnh hưởng đến STTB 3 năm, phù hợp với Musimar: STTB ảnh hưởng bởi chỉ số hoạt động cơ thể ($p = 0,04$) mà không bị ảnh hưởng bởi giai đoạn và CSTLQT^[15].

- Vấn đề điều trị đầu tay của ULBLLT giai đoạn tiến xa: Hiện nay, đa số các khuyến cáo điều trị lựa chọn 6 chu kỳ R-CHOP hoặc 6 chu kỳ R-pola-CHP (rituximab, polatuzumab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone). R-CHOP chỉ chữa khỏi 60% bệnh nhân, kết hợp với một số tác dụng phụ chấp nhận được và đã là điều trị ban đầu chuẩn cho ULBLLT. So sánh với R-CHOP, R-pola-CHP cho kết quả tốt hơn và độc tính tương tự (thử nghiệm pha III POLARIX): tỷ lệ STTB 2 năm 89% ở cả hai nhóm nhưng nhóm R-pola-CHP có STKTT 2 năm 77% so với 70% với nhóm R-CHOP (HR 0.73 [95% CI 0.57 - 0.95]). Các tác dụng phụ nặng gặp ở 30 - 34% (chủ yếu là giảm bạch cầu và thiếu máu) và bệnh lý thần kinh ngoại vi độ 2 trở lên chiếm 14 - 17% với R-pola-CHP^[7,9,16].

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 48 trường hợp ULBLLT, CD20(+) điều trị với R-CHOP cho thấy giai đoạn và CSTLQT không ảnh hưởng đến tỷ lệ ĐUHT, tỷ lệ STKTT và STTB 3 năm. Bên cạnh phác đồ chuẩn R-CHOP, chúng tôi đề nghị nên xem xét sử dụng phác đồ điều trị mới (như Pola-RCHP) ở bệnh nhân ULBLLT, có khả năng kinh tế nhằm cải thiện thời gian STKTT trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Armitage J.O, Gascoyne R.D, Lunning M.A et al.** Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017;390:298-310.
2. **Kurz K.S, Ott M, Kalmbach S et al.** Large B-cell lymphoma in the 5th edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-updated and new concept. Cancer. 2022; 15,2285. <https://www.mdpi.com/journal/cancers>.
3. **Friedberg J.W, Fisher R.** Large-Cell Lymphoma. In: Canellos GP, Lister TA, Young B. The Lymphomas, 2 nd edition. New York, NY: Saunder Elsevier; 2006:295-303.
4. **Coiffier B, Lepage E, Briere J et al.** CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with Diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(4):235-242.
5. **Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al.** Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005;23:4117-4136.
6. **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al.** Long-term outcome of patients in the

- LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010; 116(12): 2040–2045.
7. **Freedman A.S and Friedberg J.W.** Initial treatment of advanced stage diffuse large B-cell lymphoma. UpToDate. 2024. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diffuse-large-B-cell-lymphoma/>
 8. **Tilly H, Morschhauser F, Sehn L.H et al.** Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022; 386: 351-63.
 9. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell lymphoma, version 1.2024.
 10. **Shi Y, Han Y , Yang J et al.** Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal and extranodal primary sites origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institute in China. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2019;31(1):152-161.
 11. **Nguyễn Tuyết Mai.** Kết quả điều trị U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B có CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học Thực hành*. 2013;870(5):20-23.
 12. **Ting C.Y, Chang K.M, Kuan K.W et al.** Clinical Significance of BCL2, C-MYC, and BCL6 Genetic Abnormalities in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Clinical and Pathological Correlation Study of 120 Patients. *Int. J. Med. Sci*. 2019; 16: 556-566.
 13. **Phạm Thị Quế.** Đánh giá kết quả điều trị hóa chất phác đồ R-CHOP trong U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tại bệnh viện K. *Luận văn thạc sĩ Y học*. 2011. Trường Đại học Y Hà Nội.
 14. **Shaoying L, Ken H.Y and Medeiros J.L.** Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
 15. **Musimar Z, Mpetani M, Abramson J.S et al.** Diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in a resource-limited setting in South Africa: a real-world study. *The Oncologist*, 2023; 28: e756-764.
 16. **Abrisqueta P.** New insights into first-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma: Are we improving outcomes? *J Clin Med*. 2024,13,1929. <https://doi.org/10.3390/jcm.13071929>.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC TƯƠNG TỰ SINH HỌC RITUXIMAB PHỐI HỢP HÓA TRỊ Ở BỆNH NHÂN LYMPHÔM KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B CÓ CD20 (+) TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Nguyễn Thị Trang Dung¹, Phan Minh Châu¹, Lưu Hùng Vũ²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng điều trị của bệnh nhân u lymphôm không Hodgkin tế bào B có CD20 (+) điều trị với phác đồ có thuốc tương tự sinh học Rituximab phối hợp hóa trị qua tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ sống thêm không tiến triển.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 154 bệnh nhân được chẩn đoán u lymphôm không Hodgkin tế bào B có CD20 (+) ≥ 16 tuổi và điều trị bằng phác đồ có thuốc tương tự sinh học rituximab phối hợp hóa trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (BV Ung Bướu TP. HCM) từ tháng 9/2022 đến 12/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình 55,6 bệnh nhân > 60 tuổi chiếm 58,4%; tỉ lệ nam: nữ là 1,23:1. Triệu chứng lâm sàng gồm hạch to (57,2%), đau (10,4%), amidan to (16,2%). Xét nghiệm HBsAg, HCV, EBV DNA dương tính (9,7; 6,5; 0,7%), đa số ở giai đoạn khu trú I, II (53,6%), giai đoạn IV (18,3%). Mô bệnh học gồm u lympho tế bào B lớn chiếm ưu thế 72,1%, u

lympho nang 9,1%, u lympho tế bào áo nang 7,8% tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn: 68,2%, đáp ứng một phần 25,8%. Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 2 năm là 80,1%.

Kết luận: U lymphôm không Hodgkin tế bào B có CD20 (+) điều trị bằng phác đồ có thuốc tương tự sinh học rituximab phối hợp hóa trị đạt được hiệu quả và an toàn cao; mở rộng khả năng tiếp cận của bệnh nhân với liệu pháp hóa trị có rituximab; làm giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân.

Từ khóa: U lymphôm không Hodgkin, rituximab, tương tự rituximab.

SUMMARY

EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE TO RITUXIMAB BIOSIMILAR DRUG IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH CD20 (+) B-CELL NON- HODGKIN LYMPHOMA AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: Evaluate epidemiological, clinical, and preclinical characteristics to evaluate treatment response of patients with CD20 (+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with regimens containing biosimilar drugs Rituximab combined with chemotherapy through response rate, progression-free survival rate.

Patients and methods: Retrospective review of 154 patients diagnosed with CD20 (+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma aged ≥ 16 years and

¹Phó Trưởng khoa Nội huyết học, hạch – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Trưởng khoa Nội huyết học, hạch – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Trang Dung
Email: trangdungnoi2ub@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

treated with a regimen containing the biosimilar drug rituximab combined with chemotherapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. from September 2022 to December 2023.

Result: Average age 55.6 patients > 60 years old, accounting for 58.4%; the male: female ratio is 1.23:1. Clinical symptoms include enlarged lymph nodes (57.2%), pain (10.4%), and enlarged tonsils (16.2%). HBsAg, HCV, EBV DNA tests were positive (9.7; 6.5; 0.7%), most were in localized stages I, II (53.6%), stage IV (18.3%). Histopathology includes large B-cell lymphoma predominating 72.1%, follicular lymphoma 9.1%, mantle cell lymphoma 7.8%. Complete response rate: 68.2%, response part 25.8%. The 2-year progression-free survival probability is 80.1%.

Conclusion: B-cell non-Hodgkin's lymphoma with CD20 (+) treated with a regimen containing the biosimilar drug rituximab combined with chemotherapy achieves high effectiveness and safety; expand patient access to rituximab-containing chemotherapy; reduces treatment costs for patients.

Keywords: Non Hodgkin lymphoma, rituximab, biosimilar rituximab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm ác thuộc loại bệnh lý thường gặp trong nhóm bệnh lý huyết học ác tính, bao gồm u lymphôm không Hodgkin (LKH) (chiếm 90%) và u lymphôm Hodgkin (chiếm 10%). Trong đó, ULKH thường gặp ở người lớn, có xuất độ và tỷ lệ tử vong cao. Theo GLOBOCAN 2020, ULKH xếp thứ 11 trong các loại ung thư thường gặp trên thế giới và xếp thứ 13 tại Việt Nam. Đây là nhóm bệnh lý có các biểu hiện lâm sàng đa dạng, khuynh hướng lan tràn sớm và đáp ứng với điều trị khác nhau.

Về điều trị, phác đồ CHOP được xem là phác đồ chuẩn từ năm 1975, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) cao 70% nhưng chỉ có 30% bệnh nhân sống kéo dài. Năm 1997, với sự ra đời của rituximab-một kháng thể đơn dòng kháng CD20- sử dụng phối hợp với CHOP (phác đồ R-CHOP) được xem là tiêu chuẩn vàng trong điều trị DLBCL, làm tăng thêm tỷ lệ ĐUHT và cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không biến cố so với CHOP đơn thuần.

Thuốc sinh học tương tự rituximab lần đầu tiên được phê duyệt ở châu Âu năm 2017, giúp mở ra cơ hội tiết kiệm ngân sách cho hệ thống y tế, mở rộng khả năng tiếp cận của bệnh nhân với các liệu pháp sinh học cũng như hỗ trợ chăm sóc, giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân ung thư.

Hầu hết các dữ liệu lâm sàng của thuốc sinh học tương tự rituximab có trên bệnh nhân u lympho không Hodgkin qua 2 nghiên cứu trên thế giới. Năm 2020, REFLECT là nghiên cứu tiền cứu đầu tiên, được thực hiện sau cấp phép lưu hành nhằm đánh giá một thuốc sinh học tương tự rituximab với vai trò như một liệu pháp điều trị cho các bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) có CD20 dương tính chưa được điều trị. Một nghiên cứu khác tại Đức (2017 - 2019) trên bệnh nhân ULKH và CLL (bệnh bạch cầu lymphô mạn) thuốc sinh học tương tự rituximab. Các kết quả của nghiên cứu khẳng định hiệu quả và an toàn như mong đợi trên những bệnh nhân được điều trị với phác đồ R-CHOP, và điều trị bước 2; mở rộng khả năng tiếp cận của bệnh nhân với liệu pháp hóa trị có rituximab; làm tăng thêm tính bền vững trong chăm sóc ung thư.

Trên cơ sở đó, nghiên cứu đời thực này của chúng tôi được thực hiện nhằm ghi nhận các đặc điểm trong thực hành lâm sàng điều

trị thường quy với thuốc sinh học tương tự rituximab trên bệnh nhân ULKH có CD20(+) ở khoa Nội Huyết học, hạch BV Ung Bướu TP. HCM.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát một số đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân lymphôm không Hodgkin tế bào B có CD20 (+) điều trị với phác đồ có thuốc tương tự sinh học Rituximab phối hợp hóa trị.

- Đánh giá kết quả điều trị (tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống còn không tiến triển 2 năm của bệnh nhân được điều trị với thuốc tương tự sinh học Rituximab phối hợp hóa trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán lymphôm không Hodgkin tế bào B có CD20 (+) ≥ 16 tuổi và điều trị bằng phác đồ có thuốc tương tự sinh học Rituximab phối hợp hóa trị tại Khoa Nội Huyết Học, Hạch - BV Ung Bướu TP. HCM từ tháng 9/2022 đến 12/2023.

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi từ 16 tuổi trở lên bị u lymphô không Hodgkin lan tỏa tế bào B, CD 20

dương tính và điều trị bằng phác đồ có thuốc tương tự sinh học Rituximab phối hợp hóa trị.

- Bệnh nhân không có chống chỉ định về tim mạch, phân suất tống máu tim EF $> 50\%$.

- Bệnh nhân không có bệnh lý nội khoa kết hợp gây chống chỉ định phương pháp điều trị phác đồ tương tự sinh học rituximab phối hợp hóa trị.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân chẩn đoán không rõ ràng, không làm đủ xét nghiệm.

- Bệnh nhân không sử dụng thuốc tương tự sinh học rituximab, có ung thư thứ phát, bệnh nội khoa trầm trọng đi kèm.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca, dữ liệu nghiên cứu được thu thập từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân, được ghi nhận vào các bảng thu thập số liệu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0. Khảo sát thời gian sống còn bằng phương pháp Kaplan - Meier. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian tái phát và sống còn được kiểm định bằng phép kiểm Log-rank.

2.5. Phác đồ điều trị R-CHOP/R-CEOP

Bảng 1. Phác đồ R-CHOP/R-CEOP chu kỳ 21 ngày

Thuốc	Ngày dùng	Liều dùng	Cách dùng
Rituximab (Rixathon)	N1	375 (mg/m ²)	TTM giờ 1: 10 giọt/phút Giờ 2,3: 20 giọt/phút
Cyclophosphamide	N1	750 (mg/m ²)	TTM 40 giọt/phút
Doxorubicin/ Epiubicin	N1	50 (mg/m ²) 65 (mg/m ²)	TTM 40 - 60 giọt/phút
Vinristine	N1	1,4 (mg/m ²) (max: 2mg/ngày)	TMC
Prednisolone	N1 - N5	60mg/ngày	uống sau ăn

Đây là phác đồ thường dùng hóa trị bước 1 trong ULKH có CD20(+) sử dụng thuốc tương tự sinh học rituximab. Rixathon là thuốc tương tự sinh học rituximab hiện được dùng trong BVUB, thuốc được BHYT thanh toán.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ giữa năm 2022 đến cuối năm 2023 có tất cả 205 bệnh nhân ULKH tế bào B có sử dụng thuốc tương tự sinh học rituximab, trong đó có 154 bệnh nhân ULKH vào nghiên cứu. Hồi cứu toàn bộ hồ sơ 154 trường hợp chúng tôi thu được kết quả sau:

3.1. Dịch tễ học và lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng

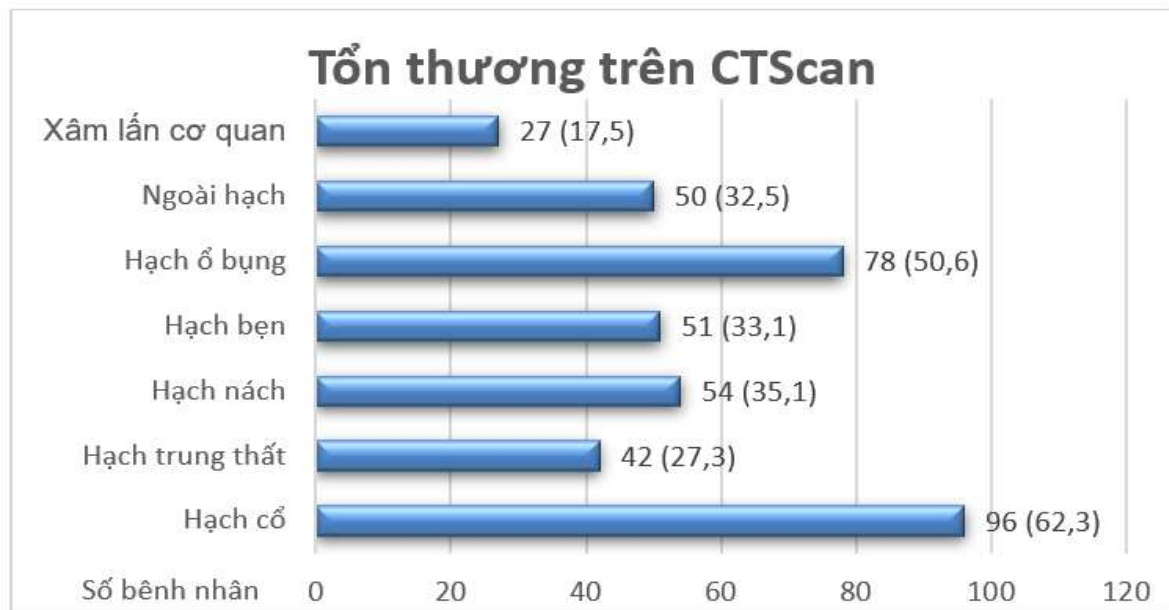
Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
Trung bình	55,6	
≤ 60 tuổi	64	41,6
> 60 tuổi	90	58,4
Giới tính		
Tỉ lệ nam: nữ 1,23:1		
Nam	85	55,2
Nữ	69	44,8
Nơi cư ngụ		
TP. HCM	44	22,0
Tỉnh	110	78,0
Lâm sàng		
Hạch to	88	57,2
Đau	16	10,4
Khó thở	7	4,5
Amidan to	25	16,2
Khác	18	11,7
Triệu chứng B	64	42,1
ECOG		
0 - 1	121	78,6
≥ 2	33	21,4

3.2. Cận lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng

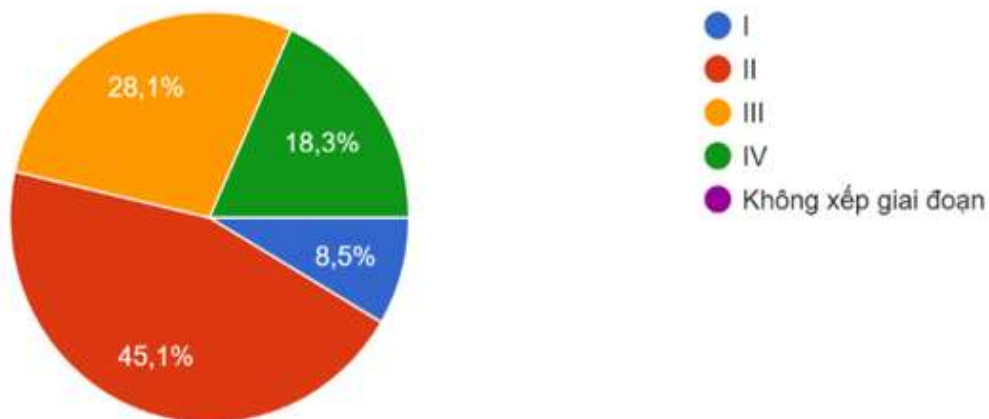
Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
LDH tăng	68	44,2
β 2M tăng	52	34,4
Hemoglobin		
Bình thường	142	92,2
Giảm	12	7,8
Bạch cầu		
Bình thường	132	85,7
Tăng	14	9,1
Giảm	8	5,2

Tiểu cầu		
Bình thường	144	93,6
Tăng	05	3,2
Giảm	05	3,2
HBsAg (+)	15	09,7
Anti HCV (+)	10	6,5
EBV(+)	1	0,7
Tủy đồ		
Bình thường	152	98,7
Xâm nhập tủy	2	1,3



Biểu đồ 1. Vị trí tổn thương trên CT toàn thân

3.3. Giai đoạn bệnh theo Ann Arbor



Biểu đồ 2. Giai đoạn bệnh

3.4. Phân bố chỉ số tiên lượng quốc tế – IPI**Bảng 4. Phân bố CSTLQTTT – IPI**

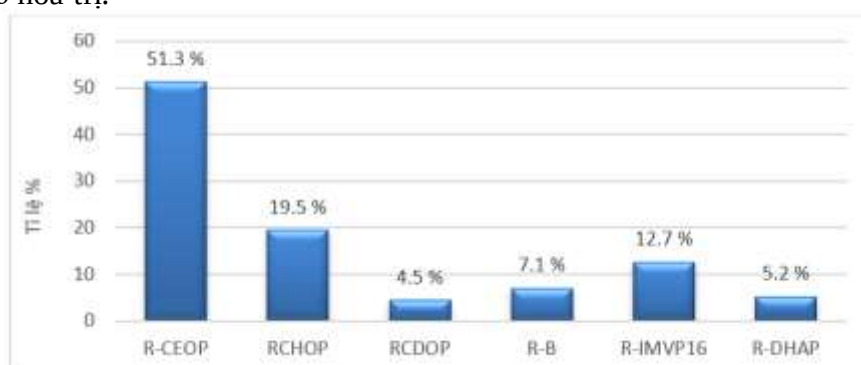
IPI	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Thấp (0 - 1)	69	44,8
Trung bình thấp (2)	46	29,9
Trung bình cao (3)	30	19,5
Cao (4 - 5)	9	5,8

3.5. Mô bệnh học**Bảng 5. Phân bố mô bệnh học**

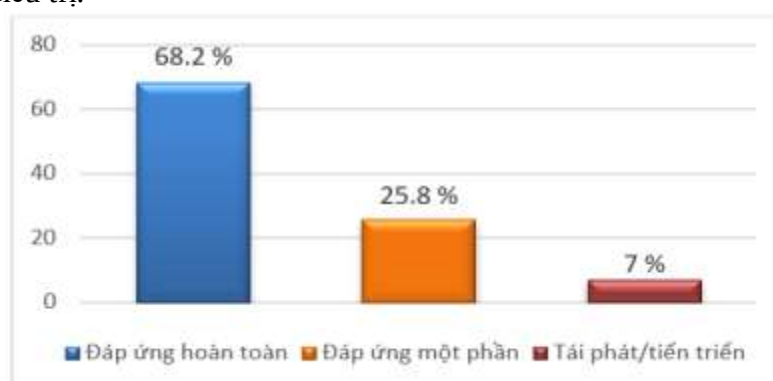
Mô bệnh học	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
U lympho tế bào B lớn	111	72,1
U lympho nang	14	9,1
U lympho tế bào áo nang	12	7,8
U lympho tế bào vùng rìa	9	5,8
U lympho tế bào nhỏ	8	5,2

3.6. Phương pháp điều trị

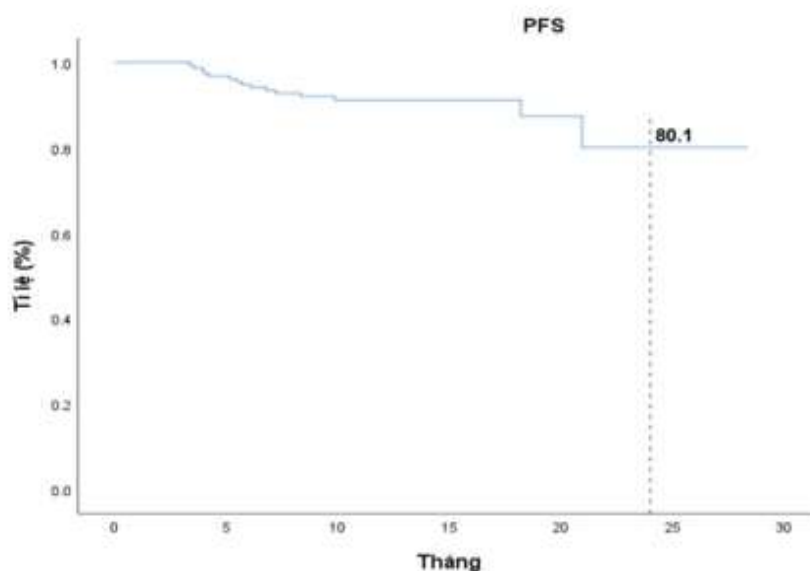
- Hóa trị.
- Phác đồ hóa trị.

**Biểu đồ 3. Tỷ lệ các phác đồ điều trị**

- Đáp ứng điều trị.

**Biểu đồ 4. Đáp ứng hóa trị**

- Sống còn không bệnh tiến triển.



Biểu đồ 5. Tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 2 năm

- Độc tính hóa trị.

Bảng 6. Tỷ lệ độc tính hóa trị

Độc tính	Phân độ	(n = 154)	
		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Giảm bạch cầu	Độ 0	104	67,5
	Độ 1 - 2	32	20,8
	Độ 3 - 4	18	11,7
Giảm 3 dòng		6	3,8
Tăng men gan	Độ 0	12	84,4
	Độ 1 - 2	24	15,6
	Độ 3 - 4	0	0
Tái hoạt hóa HBV		0	0
Thần kinh	Độ 0	116	75,3
	Độ 1	38	24,7
Buồn nôn - Nôn	Độ 0	129	83,8
	Độ 1	25	16,2
Tiêu chảy	Độ 0	147	95,5
	Độ 1	7	4,5
Rụng tóc	Không	5	0,3
	Có	149	99,7

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ

4.1.1. Tuổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình mắc bệnh là 55,6 tuổi, tương đương với độ tuổi trung bình nghiên cứu của Bettina Fabiani (56 tuổi) thấp hơn nghiên cứu của Heidi Nyman (60,9 tuổi), Hanz (62 tuổi) nhưng cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Thị Phương Thảo (52 tuổi).

4.1.2. Giới tính: Tỷ lệ nam: nữ mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,23:1 phù hợp kết quả nghiên cứu của hầu hết các tác giả và y văn trong và ngoài nước như của Ying Huang (nam/nữ = 1,17/1), Lê Thanh Tú (nam/nữ = 1,25:1), Nguyễn Chân Hùng và UICC (nam/nữ = 1,66/1). Đặc điểm giới tính chỉ nói lên đặc điểm dịch tễ bệnh, chưa có một công trình nghiên cứu nào nói lên giới tính có liên quan đến hiệu quả điều trị.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

Hạch to là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất 57,2%, phù hợp y văn và các nghiên cứu về ULKH. Triệu chứng hạch to là triệu chứng bệnh nhân rất dễ chú ý và quan tâm giúp bệnh nhân đến khám bệnh sớm, đặc biệt những trường hợp hạch to không đáp ứng điều trị nội khoa hay lớn nhanh, cũng như kết hợp với các triệu chứng lâm sàng khác như nuốt đau, hay đau nhức xương.

Triệu chứng B (sốt, đổ mồ hôi đêm, sụt cân) chiếm khoảng 42,1%, phù hợp y văn triệu chứng B thường gặp trong khoảng > 30% trường hợp LTBBLLT. Ngoài ra bệnh nhân cũng có triệu chứng đau (xương, bụng,

đau do hạch chèn ép) gặp trong 29,9% trường hợp.

78,6% trường hợp có chỉ số ECOG 0 - 1 điểm. Đây là một trong những yếu tố tiên lượng bệnh và giúp lập kế hoạch điều trị. ECOG > 2 điểm là yếu tố tiên lượng xấu, chỉ ra khả năng chịu đựng bệnh kém.

Tỷ lệ LDH tăng 44,2% phù hợp kết quả nghiên cứu của tác giả Pfreundschuh. Điều này có thể lý giải do mẫu nghiên cứu đa số là bệnh nhân trẻ < 60 tuổi, hơn 2/3 là giai đoạn sớm nên tỷ lệ LDH tăng thấp hơn LDH bình thường. LDH tăng thì bệnh có tiên lượng xấu hơn, LDH có liên quan đến grad mô học và tiên lượng chung.

Kết quả mô bệnh học chúng tôi thu được qua nghiên cứu đa phần thuộc nhóm u lymphô lan tỏa tế bào B lớn, đứng thứ 2 là u lympho dạng nang tương tự nghiên cứu của Deepak Bungar ở Ấn Độ, và nghiên cứu của Shelbaya A ở USA.

Trong 154 trường hợp ghi nhận được có 53,6% trường hợp giai đoạn sớm khu trú (I, II), giai đoạn IV chiếm tỷ lệ thấp 18,3%. Kết quả này phù hợp nghiên cứu MINT giai đoạn I, II chiếm > 50% mẫu nghiên cứu. Điều này có thể do bệnh nhân trẻ, bệnh diễn tiến nhanh, triệu chứng nhiều nên bệnh nhân đến khám sớm hơn.

Đa số bệnh nhân có điểm IPI (0 - 2) chiếm 74,7%, IPI (3 - 5) chiếm 25,3% điều này phù hợp với đặc điểm mẫu nghiên cứu bệnh nhân đa số là giai đoạn sớm.

4.2. Điều trị

4.2.1. Tỷ lệ các phác đồ điều trị:

Bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân mới hóa trị nên phác đồ có thuốc tương tự sinh học rituximab phối hợp CHOP/CEOP chiếm đa số. Các phác đồ bước 2 như R-IMVP16, R-DHAP chiếm tỉ lệ thấp.

4.2.2. Tỉ lệ đáp ứng:

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 68,2%, đáp ứng một phần là 25,8% cao hơn nghiên cứu REFLECT đáp ứng hoàn toàn là 65,1%, nhưng thấp hơn nghiên cứu Lê Thanh Tú, Nguyễn Ngọc Hương Thảo và nghiên cứu GELA, MinT lần lượt là 85%, 81%, 75%, 86%.

4.2.3. Tác dụng phụ:

Bảng 7. Độc tính của hóa trị

Độc tính	Giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4
Chúng tôi	11,7%
MinT	7%
GELA LNH 98 - 5	12%

Tỉ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 trong nghiên cứu chúng tôi 11,7% do chúng tôi có dự phòng giảm bạch cầu hạt nguyên phát khi bệnh nhân đủ tiêu chuẩn. Bệnh nhân giảm bạch cầu độ 3 - 4 sử dụng thuốc G-CSF để rút ngắn thời gian giảm bạch cầu hạt cũng như giảm độ nặng giảm bạch cầu hạt cũng như cân nhắc điều trị dự phòng

khi bệnh nhân có tiền căn giảm bạch cầu hạt ở chu kỳ trước, sử dụng kháng sinh phổ rộng nếu có sốt đi kèm, hay phải dùng thêm kháng nấm, kháng virus nếu đã dùng kháng sinh mà vẫn còn sốt.

4.2.4. Theo dõi sống còn:

Sống còn không bệnh tiến triển 2 năm.

Bảng 8. Sống còn không bệnh tiến triển 2 năm ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	Kết quả
REFLECT (2022)	PFS 2 năm 78,5%
Nghiên cứu chúng tôi	PFS 2 năm 80,1%

PFS nghiên cứu chúng tôi cao hơn các tác giả khác có thể do bệnh nhân ở giai đoạn khu trú và có chỉ số tiên lượng bệnh nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ cao.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 154 bệnh nhân được chẩn đoán ULKH hóa trị có tương tự sinh học rituximab, chúng tôi nhận thấy u lymphôm

không Hodgkin tế bào B có CD20 (+) điều trị bằng phác đồ có thuốc tương tự sinh học rituximab phối hợp hóa trị đạt được hiệu quả và an toàn cao; mở rộng khả năng tiếp cận của bệnh nhân với liệu pháp hóa trị có rituximab; làm tăng thêm tính bền vững trong chăm sóc ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Xuân Dũng** (2012), "Đánh giá kết quả điều trị lymphom không Hodgkin ở người lớn", luận văn tiến sĩ, Đại học Y Dược TP. HCM.
2. **Lê Thanh Tú** (2011), "Đánh giá hiệu quả CHOP + Rituximab so với CHOP đơn thuần trên bệnh nhân trẻ tuổi lymphôm lan tỏa tế bào to, CD20(+), tổng kết 6 năm tại BV truyền máu huyết học TP.HCM", tạp chí y học TP. HCM. 15 (4), pp. 194-201.
3. **Bunger D et al.**, "Real-world use and acceptance of biosimilar rituximab in oncology practice in India, Int J Adv Med. 2022 Nov;9(11):1096-1101.
4. **Freedman A.S and Friedberg J.W.** Initial treatment of advanced stage diffuse large B-cell lymphoma. UpToDate. 2020.
5. **McBride A, et al.** "Assessment of rituximab-abbs, a biosimilar, and rituximab outcomes in patients with CLL or NHL: A real-world UK study", .Leuk Res. 2021.
6. **Otremba B, et al.** "Real-world use and acceptance of rituximab biosimilars in non-Hodgkin lymphoma in an oncologist network in Germany". Future Oncology. 2020; 16(15):1001-1012 Adapted.
7. **Welslau M, et al.** "REFLECT: prospective multicenter non-interventional study evaluating the effectiveness and safety of Sandoz rituximab (SDZ-RTX; Rixathon®) in combination with CHOP for the treatment of patients with previously untreated CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma", EHA 2022; p1171.
8. **Shelbaya A, et al.**, "Real-world use and acceptance of biosimilar monoclonal antibodies of rituximab in oncology practice in the USA', Future Oncology, volume 17, 2021 P 3941-3950.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ RDHAOX TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B TÁI PHÁT HOẶC KHÁNG TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯƠU ĐÀ NẴNG

Đoàn Quốc Bảo¹, Phạm Ngọc Văn Chương¹, Nguyễn Thị Thanh Thảo¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ RDHAox trong điều trị U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu 33 bệnh nhân U lympho không Hodgkin (ULKH) tế bào B tái phát hoặc kháng trị, được hóa trị với phác đồ DHAox tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 02/2017 đến tháng 9/2023.

Kết quả: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Tuổi dưới 60 chiếm 66,7%, nam/nữ = 1,75:1. Phần lớn (87,9%) có toàn trạng tốt, thuộc nhóm tái phát (63,6%). Phân nhóm U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa chiếm tỷ lệ (45,5%). Kết quả điều trị và độc tính của phác đồ: ORR là 75,8%, trong đó đáp CR chiếm tỷ lệ 57,6%. Nhóm bệnh nhân tái phát có tỉ lệ ORR 80% (CR 66%), nhóm kháng trị đạt 67% (CR 41%). Giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 sau hóa trị chiếm tỷ lệ 54,6%, giảm độ 4 (39,4%). Hầu hết giảm tiểu cầu (42,4% giảm độ 4), tuy nhiên chỉ thiếu máu nhẹ. Nôn ói, rụng tóc, độc tính hệ thần kinh ngoại biên rất thường gặp.

Kết luận: Trong các phác đồ hóa trị bước hai cho ULKH tế bào B tái phát hoặc kháng trị, RDHAox là một phác đồ mới, ít độc tính, thuốc hóa trị phổ biến, có thể áp dụng dễ dàng trên bệnh nhân.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin B lớn lan tỏa, tái phát, kháng trị, phác đồ RDHAox.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF RDHAOX REGIMEN IN TREATING RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To describe the clinical characteristics, laboratory findings, treatment effectiveness, and adverse effects of the RDHAox regimen in treating relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) at Da Nang Oncology Hospital.

Subjects and methods: A retrospective descriptive study of 33 patients with relapsed or refractory B-cell NHL, treated with the RDHAox regimen at Da Nang Cancer Hospital from February 2017 to September 2023.

Results: Clinical and laboratory characteristics: Patients under 60 years old accounted for 66.7%, male/ female ratio = 1.75:1. The majority (87.9%) had good performance status, with 63.6% in the relapsed group. Diffuse large B-cell lymphoma subtype accounted for 45.5%. Treatment outcomes and regimen toxicity: ORR was 75.8%, with CR rate

¹Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Quốc Bảo

Email: quocbao137@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

of 57.6%, The relapsed patient group had an ORR rate of 80% (CR 66%), the refractory patient group was ORR 67% (CR 41%). Grade 3 or 4 neutropenia occurred in 54.6%, grade 4 in 39.4%. Most experienced thrombocytopenia (42.4% grade 4), with mild anemia. Nausea, vomiting, alopecia, and peripheral neuropathy toxicity were common.

Conclusion: In second-line chemotherapy regimens for relapsed or refractory B-cell NHL, R-DHAOx is a new, less toxic regimen, commonly used chemotherapy, easily applicable to patients.

Keywords: Relapsed, refractory non-Hodgkin lymphoma, RDHAOx regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính là một nhóm bệnh tăng sinh ác tính của mô lympho. Bệnh phát sinh và phát triển chủ yếu ở hệ thống hạch bạch huyết, đặc biệt là các hạch ngoại vi. Đặc điểm lâm sàng rất đa dạng và phức tạp.

Hai tiêu chuẩn chính để xác định chiến lược điều trị ULKH là kết quả chẩn đoán mô bệnh học và xếp loại giai đoạn bệnh. Sự có mặt hay không của hội chứng B cũng cần được cân nhắc. Phương hướng điều trị là kết hợp đa mô thức để đạt hiệu quả tối ưu nhất. Trong đó hóa trị chiếm vai trò quan trọng.

ULKH tái phát hoặc kháng trị được xác định khi đánh giá đáp ứng điều trị. Phần lớn các trường hợp ULKH tái phát xảy ra trong vòng 2 năm sau khi kết thúc điều trị. Tuy nhiên, khoảng 18% trường hợp tái phát xảy ra sau 5 năm kể từ lần điều trị đầu tiên.

Cho đến nay, chưa có phác đồ hóa trị cứu vớt nào được xem là phác đồ chuẩn trong điều trị ULKH tái phát hoặc kháng trị. Nhiều phác đồ khác nhau đã được nghiên cứu và áp dụng.

Hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân được xem là phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân ULKH tái phát, tiến triển và còn nhạy cảm hóa trị. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân không thể thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu do tuổi cao, bệnh lý kèm theo, đã ghép tế bào gốc trước đó hoặc không đáp ứng với phác đồ hóa trị cứu vớt. Những phác đồ hóa trị cứu vớt như RICE (Ifosphamide, Carboplatine, Etoposide) hoặc RDHAP (Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin) thường có nhiều độc tính và khả năng kiểm soát bệnh kém.

RDHAOx là phác đồ đem lại hiệu quả tương đương với các phác đồ trên nhưng an toàn và ít gây kháng hóa trị hơn. Những ưu điểm này cho chúng ta thêm sự lựa chọn trong việc điều trị cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ULKH tái phát hoặc kháng trị được hóa trị với phác đồ DHAOx tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 02/2017 đến tháng 9/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca.

2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

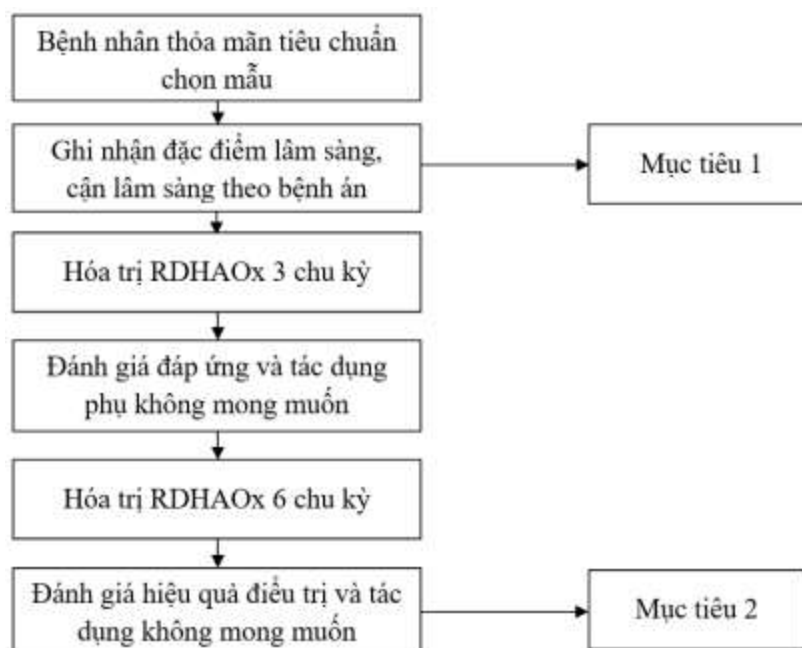
Bệnh nhân được chẩn đoán ULKH tái phát hoặc kháng trị dựa trên các tiêu chuẩn về lâm sàng và giải phẫu bệnh.

Bệnh nhân được hóa trị với phác đồ DHAOx và đã kết thúc điều trị.

2.4. Phương pháp tiến hành

Ghi nhận hồ sơ bệnh án của những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân bố bệnh theo tuổi – giới

Lứa tuổi bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị dưới 60 tuổi chiếm 72,7%. Tuổi trung bình là 54,9, tỷ lệ nam/nữ là 1,75/1.

3.2. Phân bố bệnh theo địa dư

Bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị ở Đà Nẵng tỷ lệ 24,2%, Quảng Nam chiếm tỷ lệ 36,4%,

Quảng Ngãi chiếm tỷ lệ 12,1%, còn lại các tỉnh khác là 27,3%.

3.3. Phân bố bệnh theo theo thang điểm đánh giá thể trạng

Tỷ lệ bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị có chỉ số thể trạng ECOG 0 - 1 chiếm đến 87,9%.

3.4. Phân bố theo thể giải phẫu bệnh

Thể giải phẫu bệnh	n	%
Tế bào B lớn lan tỏa	15	45,5
Thể nang	04	12,1
Khác	14	42,4
Tổng	33	100,0

Nhận xét: Thể giải phẫu bệnh tế bào B lớn lan tỏa ở bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị chiếm tỷ lệ cao nhất 45,5%.

3.5. Phân bố đặc điểm bệnh nhân

Trong tổng số 33 bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị, nhóm bệnh nhân tái phát chiếm đa số với tỷ lệ 63,6%.

3.6. Kết quả điều trị

3.6.1. Kết quả điều trị chung:

Kết quả điều trị	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	19	57,6
Đáp ứng một phần	06	18,2
Không đáp ứng	01	3,0
Tiến triển	07	21,2
Tổng	33	100

Nhận xét: Kết quả điều trị chung cho nhóm bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị với tỷ lệ đáp ứng là 75,8%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ 57,6%.

3.6.2. Kết quả điều trị theo đặc điểm bệnh:

Đặc điểm	Số BN	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Không đáp ứng	Bệnh tiến triển	P
Tái phát	21	14	3	1	3	0,363
Kháng trị	12	5	3	0	4	
Tổng	19	19	6	1	7	

Nhận xét: Kết quả điều trị nhóm bệnh nhân tái phát có 17/21 trường hợp đáp ứng (trong đó đáp ứng hoàn toàn 14 trường hợp), trường hợp không đáp ứng và bệnh tiến triển lần lượt là 1 và 3 trường hợp. Nhóm bệnh kháng trị có 8/12 trường hợp đáp ứng (5 đáp ứng hoàn toàn) và có 4 trường hợp tiến triển.

3.7. Tác dụng không mong muốn về huyết học

3.7.1. Giảm bạch cầu hạt - thiếu máu - giảm tiểu cầu:

Trong tổng số 33 bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị, tình trạng giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 sau hóa trị chiếm tỷ lệ 54,6%. Trong đó giảm bạch cầu hạt độ 4 chiếm 39,4%. Các bệnh nhân hầu hết có thiếu máu nhẹ. Có 21,2% tình trạng thiếu máu mức độ 3. Không có trường hợp thiếu máu mức độ 4. Độc tính giảm tiểu cầu khá cao. Trong đó giảm tiểu cầu độ 4 chiếm 42,4%, độ 3 chiếm 21,2%.

3.7.2. Tác dụng không mong muốn khác:

- Đa số bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị tăng nhẹ và không tăng men gan khi hóa trị. Chỉ có 3% có tăng men gan độ 3 khi hóa trị.

- Không có bệnh nhân nào có tổn thương chức năng thận.

- Các bệnh nhân đều gặp phải triệu chứng nôn – buồn nôn, rụng tóc.

- Tỷ lệ bệnh nhân có độc tính trên hệ thần kinh ngoại biên chiếm 93,9%, viêm kết mạc chiếm 6,1% và không có bệnh nhân giảm thính lực sau hóa trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Qua khảo sát 33 trường hợp bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị ở Bệnh viện Ung Bướu Đà

Năng trong thời gian nghiên cứu, độ tuổi bệnh nhân tập trung ở nhóm dưới 60 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1.75/1, tập trung ở các tỉnh miền trung mà nhiều nhất là ở Quảng Nam, Đà Nẵng. Thể giải phẫu bệnh là DLBCL chiếm tỉ lệ cao nhất (45.5%) trong nhóm tái phát, kháng trị, các đặc điểm này có tỉ lệ tương tự với các báo cáo trước đây.

4.2. Kết quả điều trị

Phác đồ R-DHAOx cũng là một phác đồ lựa chọn trong số các phác đồ cho những bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng của phác đồ này cho nhóm bệnh U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát hoặc kháng trị là 75,8%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ 57,6%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có 1 (3%) trường hợp không đáp ứng phác đồ và có 7 (21,2%) trường hợp tiến triển khi điều trị bằng phác đồ này. Kết quả này của chúng tôi cũng khá tương tự như nghiên cứu của Julie Lignon và các cộng sự với tỷ lệ đáp ứng 74%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ 54%. Kết quả nghiên cứu của Rigacci và các cộng sự thì cũng cho kết đáp ứng 73%, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 43%, thấp hơn nghiên cứu của tôi.

Ngược lại nghiên cứu của Manconi L. và các cộng sự năm 2020 cho thấy tỷ lệ đáp ứng 60%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chỉ có 49%. Các tỷ lệ này đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Sự khác biệt này là do nhóm bệnh nhân của nghiên cứu chúng tôi và tác giả có sự

chênh lệch giữa tỷ lệ nhóm bệnh tái phát và nhóm bệnh kháng trị. Như trong nghiên cứu của Manconi L., nhóm bệnh nhân kháng trị chiếm tỷ lệ đến 56%, còn trong nghiên cứu của Rigacci và các cộng sự thì nhóm bệnh kháng trị chiếm tỷ lệ 33%.

Những trường hợp không đáp ứng phác đồ hoặc tiến triển, chúng tôi đều lựa chọn những phương pháp điều trị khác (một phác đồ hóa trị khác, hoặc hóa trị liều cao sau đó ghép tế bào gốc hoặc lựa chọn điều trị giảm nhẹ..).

4.3. Tác dụng không mong muốn

Ở những bệnh nhân hóa trị, đặc biệt là hóa trị cho nhóm bệnh nhân tái phát hoặc kháng trị thì độc tính về huyết học là thường gặp nhất. Do đó trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân đều được ghi nhận các chỉ số huyết học trước và sau khi hóa trị bao gồm bạch cầu hạt, Hemoglobin, tiểu cầu.

Các tác dụng không mong muốn cấp tính như buồn nôn, nôn, rụng tóc gặp ở tất cả các bệnh nhân hóa trị liều cao.

Độc tính thần kinh ngoại biên của Oxaliplatin gặp ở hầu hết các trường hợp (93.9%), trong khi tác dụng phụ viêm kết mạc do cytarabine chỉ gặp 6.1% do có dự phòng với thuốc nhỏ mắt Dexamethasone. Không có bệnh nhân bị suy thận, giảm thính lực.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị phác đồ RDHAOx ở bệnh nhân ULKH tái phát kháng trị đem lại kết quả điều trị khả quan, với tác dụng không mong muốn

có thể kiểm soát được. Là một lựa chọn thường được sử dụng trong điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Xuân Dũng**, Lymphôm không hodgekin người lớn: dịch tễ học - chẩn đoán - điều trị, Y học thành phố Hồ Chí Minh. Tập:7 Số:4 năm 2003 Chuyên đề: Ung bướu học, Trang 519.
2. **Nguyễn Bá Đức**, U lympho ác tính không Hodgkin, chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Ung thư học năm 2009. Trang 408-416.
3. **American Cancer Society, Surveillance, Epidemiology, and End Results**, (SEER) 8 registries, Non-Hodgkin lymphoma, National Cancer Institute, 2022.
4. **Bubalo J. et al**, Prevention and Treatment of CytarabineInduced Keratoconjunctivitis, Journal of Hematology Oncology Pharmacy, Vol 5, No 1, 2015.
5. **Chao M.P**, Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma – novel and emerging therapies, Cancer Manaq Res, 2013, 5: 251-269.
6. **Julie L. et al**, Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAX) Is an Effective and Safe Salvage Regimen in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, August 2010
7. **Manconi L. et al**, Dexamethasone, oxaliplatin and cytarabine (R- DHAOX) as salvage and stem cells mobilizing therapy in relapsed/refractory diffuse large b cell lymphomas, Lekemia and lymphoma, volume 6, 2020.
8. **Rigacci L., Fabbri A., Puccini B., et al** (2010), Oxaliplatin-Based Chemotherapy (Dexamethasone, High-Dose Cytarabine, and Oxaliplatin) ± Rituximab Is an Effective Salvage Regimen in Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Cancer, 2010, 4573-4579.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG SỐNG LIÊN QUAN SỨC KHỎE CỦA BỆNH NHÂN LYMPHÔM TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA CÓ CD20 DƯƠNG TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ R-CHOP/ R-CEOP

Nguyễn Lê Huân¹, Trần Bửu Ngọc¹,
Luu Hùng Vũ¹, Phạm Xuân Dũng²

TÓM TẮT.

Mục đích: Đánh giá điểm số và các yếu tố ảnh hưởng CLSLQSK qua bảng câu hỏi FACT-Lym tại thời điểm trước điều trị, sau 3 chu kỳ hóa trị và sau 6 chu kỳ hóa trị.

Đối tượng: Bệnh nhân LTBBLLT CD20(+) ≥ 16 tuổi được điều trị tại khoa Nội huyết học, hạch Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 05/2023 đến tháng 01/2024.

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả loạt ca, không can thiệp.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị đạt 60,8%. Đáp ứng điều trị có ảnh hưởng bởi yếu tố giai đoạn bệnh ($p < 0,05$). Tổng điểm FACT-Lym tăng theo thời gian và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong đó, tất cả các điểm số thành phần đều tăng, chỉ có tình trạng chức năng là giảm. Các yếu tố ảnh hưởng đến CLSLQSK bao gồm: Tuổi, chỉ số BMI, giai đoạn bệnh, CSTLQT, kích thước tổn thương, vị trí tổn thương, phân nhóm trung tâm mầm/ không trung tâm mầm, đáp ứng điều trị.

Kết luận: CLSLQSK có cải thiện sau quá trình điều trị.

Từ khóa: Chất lượng sống liên quan sức khỏe, Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa, R-CHOP/R-CEOP.

SUMMARY

ASSESSMENT OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CD20-POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA TREATED WITH R-CHOP/R-CEOP REGIMEN

Purpose: To assess HRQoL scores and factors affecting HRQoL using the FACT-Lym questionnaire at three time points: before treatment, after 3 chemotherapy cycles, and after 6 chemotherapy cycles.

Subjects: Patients aged 16 years and older with CD20-positive DLBCL receiving treatment at the Department of Hematology, Ho Chi Minh City Oncology Hospital, from May 2023 to January 2024.

Methods: This is a prospective, non-interventional case series study.

Results: The complete response rate after treatment was 60.8%. Treatment response was influenced by disease stage ($p < 0.05$). The total FACT-Lym score increased significantly over time ($p < 0.05$), with improvements in all component scores except for a decline in Functional Well-Being. Factors affecting HRQoL included age, BMI, disease stage, baseline HRQoL, lesion size, lesion location, germinal center/ non-germinal center subtype, and treatment response.

¹Khoa Nội huyết học, Hạch – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Nguyên Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lê Huân

Email: huannnguyen2611@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Conclusion: HRQoL improved after treatment.

Keywords: Health-related quality of life, diffuse large B-cell lymphoma, R-CHOP/R-CEOP).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, Lymphôm không Hodgkin là loại ung thư phổ biến thứ 11 tính ở cả hai giới. Lymphôm không Hodgkin chiếm 90% toàn bộ Lymphôm. Trong đó, Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa chiếm 30% các trường hợp mới được chẩn đoán. Phác đồ hóa trị chuẩn hiện nay là R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) với nhiều nghiên cứu chứng minh giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cũng như thời gian sống còn. Ngày nay, bên cạnh vấn đề chẩn đoán và điều trị, một khía cạnh được quan tâm ngày một nhiều hơn là chất lượng sống. Việc đưa chất lượng sống vào kết quả của điều trị là rất quan trọng để đánh giá đầy đủ tác động của các mô thức điều trị đối với bệnh nhân.

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về đánh giá chất lượng sống trên bệnh nhân Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa. Tuy nhiên, tại Việt Nam có rất ít khảo sát nào trên đối tượng bệnh nhân này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với câu hỏi: “Chất lượng sống của bệnh nhân Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa có CD20(+) được điều trị phác đồ R-CHOP/ R-CEOP tại khoa Nội huyết học, hạch, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM là như thế nào?” với mục tiêu chính là đánh giá điểm số và các yếu tố ảnh hưởng CLSLQSK qua bảng câu hỏi FACT-Lym tại thời điểm trước điều trị, sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ hóa trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bệnh nhân LTBBLLT CD20(+) ≥ 16 tuổi được điều trị tại khoa Nội huyết học, hạch Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 05/2023 đến tháng 01/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân có giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch xác định là LTBBLLT, CD20(+).
- Bệnh nhân mới chẩn đoán, được hóa trị phác đồ R-CHOP hoặc R-CEOP 6 chu kỳ.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và ký giấy xác nhận.
- Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG từ 0 đến 2 điểm.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân mắc 2 ung thư cùng thời điểm.
- Bệnh nhân mắc bệnh lý nội khoa nặng.
- Bệnh nhân từng được hóa trị hay xạ trị trước đó.
- Bệnh nhân không có khả năng đọc hiểu bảng câu hỏi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả loại ca, không can thiệp.
- Cỡ mẫu: Được tính bởi công thức:

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

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần có;

p: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo nghiên cứu của Lương Thị Trang và cộng sự 66 = 26,6% = 0,26; 1-p = 1 - 0,26 = 0,74;

Z: Thang điểm tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn; α : sai lầm loại 1 = 5% = 0,05; 2-side test Z (tra bảng) = 1,96;

d: Sai số tuyệt đối mong muốn, chọn d = 0,1;

Tính ra: n = 73,9.

Vậy chọn cỡ mẫu tối thiểu là 74 bệnh nhân.

- Phác đồ hóa trị R-CHOP/ R-CEOP: Bệnh nhân được hóa trị tổng cộng 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 3 tuần.

Tên hoạt chất	Liều dùng
Rituximab	375mg/m ² da truyền tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamide	750mg/m ² da truyền tĩnh mạch ngày 1
Doxorubicin hoặc Epirubicin	50mg/m ² da truyền tĩnh mạch ngày 1 (Doxorubicin)
	65mg/m ² da truyền tĩnh mạch ngày 1 (Epirubicin)
Vincristine	1,4mg/m ² da truyền tĩnh mạch ngày 1
Prednisone	40mg/m ² da uống ngày 1 - ngày 5

- Phân loại giải phẫu bệnh xếp theo WHO 2016.

- Đánh giá đáp ứng điều trị: theo tiêu chuẩn IWG 1999.

- Giai đoạn bệnh xếp theo phân loại Ann Arbor.

- Công cụ đánh giá chất lượng sống liên quan sức khỏe: Thang điểm FACT-Lym.

- Thời điểm đánh giá CLSLQSK: Trước điều trị, sau hóa trị 3 chu kì và sau hóa trị 6 chu kì.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị:

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 60 tuổi	42	56,8
	≥ 60 tuổi	32	43,2
	Tổng	74	100
Giới tính	Nam	35	47,3
	Nữ	39	52,7
	Tổng	74	100

Chỉ số khối cơ thể (BMI) chủ yếu là nằm ở nhóm 18,5 - 23kg/m² chiếm tỷ lệ 81,1%.

Có đến 40,5% bệnh nhân có bệnh lý mãn tính kèm theo, trong đó chủ yếu là bệnh lý tăng huyết áp, đái tháo đường và viêm gan siêu vi B mạn tính.

Bệnh nhân có triệu chứng B chiếm gần 1/2 trường hợp (48,6%).

Trong các tổn thương tại hạch, hạch cổ là vị trí thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 50% (37 trường hợp). Bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch chiếm tỷ lệ 45,9%. Trong các tổn thương ngoài hạch, đường tiêu hóa và lách là hai vị trí thường gặp nhất. Đa số tổn thương có kích thước < 7,5cm với tỷ lệ 91,8%.

Giai đoạn khu trú (I - II) chiếm tỷ lệ 56,8%; giai đoạn lan tràn (III - IV) chiếm tỷ lệ 43,2%.

Về chỉ số tiên lượng quốc tế IPI, nguy cơ thấp và trung bình - thấp (0 - 2 điểm) chiếm 75,7%, nguy cơ trung bình - cao và cao (> 2 điểm) chiếm 24,3%.

Nồng độ LDH máu tăng ở 42/74 trường hợp (56,8%).

Về đặc điểm giải phẫu bệnh, nhóm không trung tâm mầm chiếm tỷ lệ cao hơn trung tâm mầm (52,7% so với 40,5%).

Về phương thức điều trị: hầu hết bệnh nhân được điều trị hóa trị (98,6%). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) là 60,8%. Tỷ lệ đáp ứng một phần (ĐUMP) chiếm khoảng hơn 1/3 trường hợp (35,1%).

Bảng 2. Sự liên hệ giữa đáp ứng điều trị và giai đoạn bệnh

	ĐUHT Số trường hợp (%)	ĐUMP Số trường hợp (%)	Bệnh ổn định Số trường hợp (%)	Bệnh tiến triển Số trường hợp (%)	Giá trị p
I	7 (15,6)	0	0	0	0,025
II	26 (57,8)	7 (26,9)	1 (50)	1 (100)	
III	8 (17,7)	11 (42,3)	0	0	
IV	4 (8,9)	8 (30,8)	1 (50)	0	
Tổng cộng	45	26	2	1	

Giai đoạn I - II có tỷ lệ ĐUHT cao hơn giai đoạn III - IV, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,025$).

3.2. Chất lượng sống liên quan sức khỏe của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và các yếu tố ảnh hưởng

3.2.1. Điểm số CLSLQSK qua bảng câu hỏi FACT-Lym theo thời gian:

Bảng 3. Điểm số các tình trạng được khảo sát qua từng thời điểm

	Trước điều trị	Sau hóa trị 3 chu kỳ		Sau hóa trị 6 chu kỳ	
Thể chất	23,2 ± 4,2	23,8 ± 4,1	($p = 0,182$)	25,5 ± 2,9	($p < 0,001$)
Xã hội	21,1 ± 4,8	22,1 ± 4,0	($p < 0,001$)	22,6 ± 3,7	($p < 0,001$)
Cảm xúc	17,2 ± 4,8	19,6 ± 3,9	($p < 0,001$)	21,1 ± 2,9	($p < 0,001$)
Chức năng	9,1 ± 3,4	8,4 ± 2,9	($p = 0,022$)	7,6 ± 2,1	($p < 0,001$)
Khía cạnh riêng về LKH	46,4 ± 8,1	48,9 ± 6,8	($p = 0,02$)	52,1 ± 5,4	($p < 0,001$)
Tổng điểm FACT-Lym	117,1 ± 15,4	122,8 ± 12,3	($p < 0,001$)	128,8 ± 9,4	($p < 0,001$)

Điểm trung bình tình trạng thể chất, xã hội, cảm xúc và khía cạnh riêng của LKH đều tăng sau 3 và 6 chu kỳ hóa trị so với trước điều trị và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điểm số ở tình trạng chức năng có chiều hướng giảm và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tổng điểm FACT-Lym tăng dần qua các thời điểm khảo sát, trước điều trị đạt 117,1 ± 15,4, sau 3 chu kỳ hóa trị đạt 122,8 ± 12,3 và sau 6 chu kỳ hóa trị đạt 128,8 ± 9,4. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tổng điểm FACT-Lym và 5 khía cạnh của bảng FACT-Lym:

Bảng 4. Các yếu tố ảnh hưởng đến tổng điểm FACT-Lym và 5 khía cạnh của bảng FACT-Lym

	Trước điều trị	Sau 3 chu kỳ hóa trị	Sau 6 chu kỳ hóa trị
Thể chất	Tuổi, giai đoạn, kích thước tổn thương, tổn thương ngoài hạch, IPI	Giai đoạn	Kích thước tổn thương, IPI, đáp ứng điều trị
Xã hội	Phân dưới nhóm	Phân dưới nhóm	Phân dưới nhóm, IPI, đáp ứng điều trị

Cảm xúc	Kích thước tổn thương		Kích thước tổn thương, đáp ứng điều trị
Chức năng	Kích thước tổn thương		BMI, đáp ứng điều trị
Khía cạnh riêng về LKH	IPI		BMI, kích thước tổn thương, đáp ứng điều trị
FACT-Lym	Tuổi, giai đoạn		Kích thước tổn thương, đáp ứng điều trị

3.2.3. Phân tích mối liên hệ giữa đáp ứng điều trị và các khía cạnh của bảng FACT-Lym:

- Nhóm đáp ứng hoàn toàn: Điểm trung bình tất cả các khía cạnh chất lượng sống đều thay đổi có ý nghĩa thống kê. Trong đó, tất cả các chỉ số đều có chiều hướng cải thiện, chỉ có duy nhất tình trạng chức năng là suy giảm.

- Nhóm đáp ứng một phần: Điểm trung bình của các khía cạnh chất lượng sống đều cải thiện, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), ngoại trừ tình trạng chức năng có sự thay đổi nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

- Nhóm bệnh ổn định: Điểm trung bình của các khía cạnh chất lượng sống đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

- Nhóm bệnh tiến triển: Không phân tích vì chỉ có 1 trường hợp.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi lớn hơn 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (43,2%), tuổi trung bình $55,5 \pm 13,2$. Kết quả trong nghiên cứu chúng tôi gần tương tự với các nghiên cứu nước ngoài. Nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ nam: nữ = 1:1,1, nữ nhiều hơn nam. Kết quả này có phần khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới và trong nước.

Chỉ số khối BMI, triệu chứng B, tỷ lệ tổn thương ngoài hạch, giai đoạn bệnh, chỉ số tiên lượng quốc tế IPI trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Sự phân bố tỷ lệ kích thước tổn thương lớn trong nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của các tác giả trước đây. Nguyên nhân của sự khác biệt này do việc áp dụng tiêu chuẩn tổn thương kích thước lớn khác nhau giữa các nghiên cứu.

Tỷ lệ LDH máu tăng trước điều trị của nghiên cứu chúng tôi có phần cao hơn so với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Phân nhóm trung tâm mầm (TTM) và không trung tâm mầm (KTTM) trong nghiên cứu chúng tôi thu được gần giống các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Về đáp ứng điều trị, tỷ lệ ĐUHT 60,8% trong nghiên cứu của chúng tôi gần phù hợp với các tác giả nước ngoài và thấp hơn so với tác giả trong nước. Lý giải về sự khác biệt này với các nghiên cứu trong nước: Có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu. Kết quả tỷ lệ ĐUHT thấp, ĐUMP và đáp ứng toàn bộ cao có thể do chúng tôi đánh giá đáp ứng bằng siêu âm hoặc CT scan, không sử dụng PET/CT. Vì vậy, có thể những tổn thương tuy còn hiện diện trên CT scan (đánh giá ĐUMP hay ĐUHT không chắc chắn) trong khi trên PET/CT được đánh giá theo thang điểm Deauville 1 hoặc 2 điểm (tức ĐUHT).

4.2. Chất lượng sống liên quan sức khỏe của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và các yếu tố ảnh hưởng

4.2.1. Các khía cạnh chất lượng sống tại thời điểm ban đầu:

Về các chỉ số đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân LTBBLLT trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các chỉ số có sự tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Cụ thể trong nghiên cứu này, điểm trung bình của tình trạng chức năng là thấp nhất (9,1 điểm), điểm trung bình của tình trạng thể chất là cao nhất (23,2 điểm), điểm trung bình của tình trạng xã hội và cảm xúc lần lượt là 21,1 và 17,2.

Khi so với nghiên cứu của KJ Yost, điểm tương đồng thể hiện qua điểm trung bình cao nhất là tình trạng thể chất. Tại Việt Nam, kết quả nghiên cứu của tác giả Lương Thị Trang (2022) ghi nhận với điểm số lần lượt là: thể chất (20,7 điểm), xã hội (19,6 điểm), cảm xúc (18,2 điểm), chức năng (15,9 điểm). Có thể nhận thấy điểm xã hội và cảm xúc gần tương tự nghiên cứu của chúng tôi, điểm chức năng cao hơn và điểm thể chất thấp hơn so với nghiên cứu này. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu cũng như tiêu chuẩn chọn bệnh khác nhau.

4.2.2. Sự thay đổi theo thời gian của điểm FACT-Lym và các khía cạnh khảo sát:

a) Điểm số trung bình FACT-Lym tại thời điểm trước điều trị là $117,1 \pm 15,4$. Chỉ số này tăng dần theo thời gian, đạt $122,8 \pm 12,3$ sau 3 chu kỳ hóa trị và $128,8 \pm 9,4$ sau 6 chu kỳ hóa trị. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Như vậy, chất lượng sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu có cải thiện sau khi hoàn thành điều trị. Tương tự, nghiên cứu hệ thống đa trung tâm của tác giả Chadda S. (2017), kết quả cho thấy điểm

chất lượng sống của bệnh nhân LKH có cải thiện sau khi hoàn thành điều trị. Trong nghiên cứu của tác giả Lương Thị Trang, ghi nhận điểm FACT-Lym trước điều trị là $117,7 \pm 21,1$, giống với nghiên cứu của chúng tôi. Sau 6 chu kỳ hóa trị điểm số tăng lên $119,8 \pm 15,3$ cho thấy có sự tương đồng về chiều hướng cải thiện so với lúc trước điều trị. Tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,38$).

b) Xét riêng từng khía cạnh khảo sát, sự gia tăng đáng kể điểm số về tình trạng xã hội, cảm xúc, thể chất sau điều trị cho thấy bệnh nhân dần chấp nhận căn bệnh của bản thân, bắt đầu cởi mở hơn với các mối quan hệ trong gia đình cũng như xã hội, giảm sự lo lắng về bệnh tật. Nguyên nhân có thể do tỷ lệ đáp ứng điều trị của bệnh LKH khá tốt. Về việc suy giảm tình trạng chức năng trước và sau điều trị, điều này thể hiện khả năng hoạt động của bệnh nhân không như ban đầu. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận bệnh nhân nữ chiếm hơn một nửa, tuổi trung bình là 55,5 tuổi. Trên đối tượng này, công việc chủ yếu là nội trợ (vấn đề chính được khảo sát trong mục tình trạng chức năng). Khi mắc bệnh, bệnh nhân sẽ tăng thời gian đến bệnh viện điều trị, vì vậy sẽ làm giảm thời gian dành cho việc nhà. Ngoài ra, các tác dụng phụ của hóa trị sẽ ảnh hưởng đến năng suất làm việc của bệnh nhân.

Nghiên cứu của María Fernanda Estupiñán (2019) đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân Lymphôm tại Colombia bằng thang điểm FACT-Lym, kết quả cho thấy tình trạng thể chất, chức năng có cải thiện trước và sau điều trị. Tình trạng xã hội, cảm xúc và khía cạnh riêng LKH đều có chiều hướng suy giảm. Tuy nhiên, tất cả các sự thay đổi trên đều không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của tác giả Lương Thị

Trang, các điểm số của tình trạng xã hội, cảm xúc, chức năng và khía cạnh riêng của LKH đều tăng sau 6 chu kỳ hóa trị. Ngược lại, tình trạng thể chất lại giảm nhưng mức độ không nhiều. Tuy nhiên, tất cả những thay đổi trên đều không có ý nghĩa thống kê. Lý giải cho sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của các tác giả khác có thể do sự khác nhau về tiêu chuẩn chọn bệnh.

4.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Các yếu tố ảnh hưởng bao gồm: tuổi, chỉ số BMI, giai đoạn bệnh, CSTLQT, kích thước tổn thương, vị trí tổn thương, phân nhóm trung tâm mầm/ không trung tâm mầm, đáp ứng điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá CLSLQSK bằng công cụ FACT-Lym trên nhóm bệnh nhân LTBLT, CD20(+) hóa trị RCHOP/RCEOP cho thấy tổng điểm tăng theo thời gian chứng tỏ CLSLQSK có cải thiện sau quá trình điều trị. Trong đó, hầu hết các điểm số thành phần đều tăng, chỉ có tình trạng Chức năng là giảm nhẹ sau điều trị. Vì vậy, chúng tôi đề xuất xem xét sử dụng công cụ này để đánh giá bệnh nhân trước điều trị, sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ nhằm tiên lượng bệnh nhân ngày càng tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lương Thị Trang**, Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh u lympho không Hodgkin tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, Tạp chí Y học Việt Nam, 2022, tr.623-629.
2. **Lưu Hùng Vũ**, Nghiên cứu điều trị u lymphô ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP, Luận án tốt nghiệp nghiên cứu sinh, trường Đại học Y Hà Nội, năm 2022.
3. **Chadda S, Podlogar S, Garside J, Upton CM**. A Systematic Review Of The Health-Related Quality of Life And Costs In Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Value In Health. 2017;20. p430.
4. **Danbee Kang P, Juhee Cho, PhD, Im Ryung Kim, et al**. Health-Related Quality of Life in Non-Hodgkin Lymphoma Survivors: A Prospective Cohort Study. Cancer Res Treat. 2018;50. p1051-1063.
5. **Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P**. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. Eur J Haematol. Aug 2005;75(2). p116-23
6. **Ellis S, Brown RF, Thorsteinsson EB, Pakenham KI, Perrott C**. Quality of life and fear of cancer recurrence in patients and survivors of non-Hodgkin lymphoma. Psychology, Health & Medicine. 2022;27(8). p1649-1660.
7. **Estupiñán MF**, Validation of the FACT-Lym scale to measure quality of life in Colombian patients with lymphoma. Magazine of the Faculty of Medicine, 2019. p405-412.
8. **Tholstrup D, Jurlander J, Bekker jeppesen P, Groenvold M**. Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. Leukemia & Lymphoma, 2011;52(3). p400-408.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN NGUY CƠ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH TÍNH THEO THANG ĐIỂM KHORANA TRÊN NGƯỜI BỆNH U LYMPHO

Nguyễn Thị Thu Hương^{1,2}, Đỗ Huyền Nga²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá một số yếu tố liên quan đến nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tính theo thang điểm Khorana trên người bệnh u lympho.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả trên 157 người bệnh u lympho mới được chẩn đoán và điều trị hóa chất toàn thân tại Khoa Nội Huyết Bệnh viện K năm 2022.

Kết quả: Theo thang điểm Khorana nguy cơ huyết khối cao 7,6%, nguy cơ trung bình 24,2%, nguy cơ thấp chiếm 68,2%. Phân tích đơn biến mối liên quan một số đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm nguy cơ cao, nguy cơ thấp - trung bình cho thấy: giới nữ có nguy cơ huyết khối cao gấp 4,9 lần so với nam giới (OR = 4,9, 95% CI: 1,04 - 23,3, $p = 0,028$), ECOG ≥ 2 có nguy cơ huyết khối cao gấp 5,7 lần so với ECOG 0 - 1 (OR = 5,7, 95% CI: 1,28 - 25,29, $p = 0,04$), u bulky có nguy cơ huyết khối cao gấp 6,41 lần so với u nhỏ (OR = 6,41, 95% CI: 1,89 - 21,78, $p = 0,004$) và D-Dimer $> 500\text{ng/mL}$ có nguy cơ huyết khối cao gấp 5,98 lần so với D-Dimer bình thường (OR = 5,98, 95% CI: 1,26 - 28,28, $p = 0,012$).

Kết luận: Giới nữ, ECOG ≥ 2 , u bulky và D-Dimer $> 500\text{ng/mL}$ là các yếu tố có liên quan đến

nguy cơ cao huyết khối theo thang điểm Khorana.

Từ khóa: Yếu tố liên quan, nguy cơ huyết khối tĩnh mạch, thang điểm Khorana.

SUMMARY

SOME FACTORS RELATED TO THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM BASED ON THE KHORANA SCORE IN PATIENTS WITH LYMPHOMA

Aims: This study aimed to evaluate some factors related to the risk of venous thromboembolism based on the Khorana score in patients with lymphoma.

Methods: The descriptive study on 157 patients with new diagnosed lymphoma and treated with systemic chemotherapy in Hematologic Oncology Department - K Hospital in 2022.

Results: According to the Khorana score: High risk of venous thromboembolism was 7.6%, medium risk of venous thromboembolism was 24.2%, low risk of venous thromboembolism was 68.2%. Univariate analysis of the association of some clinical characteristics compare high-risk versus medium-moderate risk of venous thromboembolism showed that female had a 4.9 times higher risk of venous thromboembolism than male (OR = 4, 95% CI: 1.04 - 23.3, $p = 0.028$), ECOG ≥ 2 had a 5.7 times higher risk of venous thromboembolism than ECOG 0 - 1 (OR = 5.7, 95% CI: 1.28 - 25.29, $p = 0.04$), bulky tumors had a 6.41 times higher risk of venous thromboembolism than no bulky tumors (OR =

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

²Bệnh viện K

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

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

6.41, 95% CI: 1.89 - 21, 78, $p = 0.004$) and D-Dimer $> 500\text{ng/mL}$ had a 5.98 times higher risk of venous thromboembolism than normal D-Dimer (OR = 5.98, 95% CI: 1.26 - 28,28, $p = 0.012$).

Conclusions: Female, ECOG ≥ 2 , bulky tumor and D-Dimer $> 500\text{ng/mL}$ are related factors to high risk of venous thromboembolism based on Khorana score.

Keywords: Related factors, risk of venous thromboembolism, Khorana score.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là một trong những bệnh lý được xếp vào nhóm có nguy cơ cao huyết khối tĩnh mạch. Tỷ lệ tử vong ở người bệnh u lympho có huyết khối tĩnh mạch cao hơn so với không có huyết khối. Nghiên cứu của Kirkizlar cho thấy thời gian sống toàn bộ trung vị chỉ đạt 86,55 tháng ở người bệnh bị huyết khối so với 110,12 tháng ở người bệnh không bị huyết khối ($p = 0,0000$)^[1]. Thêm vào đó việc điều trị huyết khối tĩnh mạch tạo ra gánh nặng kinh tế lớn liên quan chủ yếu đến việc kéo dài thời gian nằm viện. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cao nhất trong 1 tháng đầu tiên khi được chẩn đoán và điều trị^[2]. Đối với những người bệnh có nguy cơ cao huyết khối tĩnh mạch, việc sử dụng các thuốc dự phòng huyết khối là điều cần thiết để làm giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến các biến cố tim mạch trong quá trình điều trị bệnh ung thư.

Có nhiều mô hình đánh giá nguy cơ huyết khối để xác định nhóm nguy cơ cao để đưa ra chiến lược dự phòng trên người bệnh ung thư, tuy nhiên thang điểm Khorana là thang điểm phổ biến nhất, đơn giản và dễ áp dụng đặc biệt trên nhóm người bệnh ung thư trước khi hóa trị. Thang điểm Khorana dựa vào các yếu tố vị trí u, số lượng tiểu cầu,

bạch cầu, hemoglobin và chỉ số BMI của người bệnh cho thấy tỷ lệ xuất hiện huyết khối ở nhóm nguy cơ cao là 7,1% so với nguy cơ trung bình là 1,8% và nguy cơ thấp là 0,8%; trong nghiên cứu này có 12,6% người bệnh u lympho ác tính^[3]. Như vậy ngay cả ở nhóm nguy cơ thấp vẫn có những trường hợp huyết khối được phát hiện sau đó. Việc đánh giá các yếu tố lâm sàng cụ thể trên từng người bệnh sẽ góp phần giúp đánh giá nguy cơ cao huyết khối để quyết định điều trị dự phòng. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mong muốn đánh giá một số yếu tố lâm sàng có liên quan đến nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tính theo thang điểm Khorana.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

157 bệnh nhân u lympho ác tính mới được chẩn đoán và điều trị hóa chất toàn thân tại khoa Nội hệ tạo huyết Bệnh viện K năm 2022. Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm người bệnh trên 18 tuổi; được chẩn đoán xác định u lympho Hodgkin hoặc không Hodgkin dựa vào mô bệnh học và hóa mô miễn dịch; điều trị hóa chất toàn thân ít nhất 3 chu kỳ; đồng ý tham gia nghiên cứu. Tất cả các trường hợp đánh giá nguy cơ cao xảy ra huyết khối trước điều trị đều được dùng thuốc dự phòng huyết khối. Chúng tôi loại trừ các trường hợp u lympho tái phát tiến triển sau điều trị; có rối loạn đông máu và các bệnh về máu; chống chỉ định dùng các thuốc chống đông và chưa kết thúc điều trị hóa chất ở thời điểm ngừng lấy số liệu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả.
- Cỡ mẫu: Được lấy theo phương pháp thuận tiện, lấy toàn bộ người bệnh đảm bảo

tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Trong nghiên cứu này chúng tôi lấy được 157 người bệnh.

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022.

- Thu thập số liệu dựa trên thông tin trong hồ sơ bệnh án lưu trữ và trực tiếp thăm khám người bệnh.

- Thông tin cần thu thập:

+ Một số đặc điểm người bệnh nghiên cứu (tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, BMI, chỉ số toàn trạng theo ECOG, giai đoạn theo Lugano, vị trí tổn thương, thể mô bệnh học theo WHO 2022, thời gian diễn biến bệnh

(tháng), kích thước u, tăng huyết áp, LDH trước điều trị (U/L), acid uric trước điều trị (mmol/L), Beta 2 microglobulin trước điều trị (mg/L), D-Dimer trước điều trị (ng/mL), phác đồ hóa trị được sử dụng).

+ Đánh giá nguy cơ huyết khối theo thang điểm Khorana. Đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm người bệnh nghiên cứu với 2 nhóm nguy cơ cao và nguy cơ thấp-trung bình được tính theo thang điểm Khorana.

Thang điểm Khorana được tính cụ thể như sau^[3]:

Yếu tố nguy cơ	Điểm	Phân tầng nguy cơ	Điểm
Tiểu cầu $>350 \times 10^9/l$	1	Nguy cơ thấp	0 - 1
Bạch cầu $> 11 \times 10^9/l$	1	Nguy cơ trung bình	2
Hemoglobin $<10g/dl$	1	Nguy cơ cao	≥ 3
BMI $> 35kg/m^2$	1		

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê: Mô tả (tần suất, trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị max, min).

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng xét duyệt đề tài

thuộc chương trình hỗ trợ nghiên cứu và công nghệ ung thư (VCART năm 2022) tại Viện Ung thư Quốc Gia với số quyết định 108/QĐ-VNC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm người bệnh nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh nghiên cứu

Đặc điểm (Tổng = 157 người bệnh)	Số NB	%
Giới		
Nam	74	47,1
Nữ	83	52,3
Tuổi	53,96 $\pm$ 16,34 (15 - 92)	
< 60	89	56,7
≥ 60	68	43,3
Chiều cao (m)	1,59 $\pm$ 0,07 (145 - 180)	
Cân nặng (kg)	53,97 $\pm$ 8,85 (38 - 80)	
BMI (kg/m²)	21,06 $\pm$ 2,63 (15,43 - 30,47)	
≤ 23	122	77,7
>23	35	22,3

ECOG		
0	109	69,4
1	37	23,6
2	7	4,5
3	4	2,5
Giai đoạn (Theo Lugano)		
I	24	15,3
II	52	33,1
III	38	24,2
IV	43	27,4
Vị trí tổn thương		
Tại hạch	94	59,9
Ngoài hạch	63	40,1
U lympho nguyên phát tại thần kinh trung ương	2	1,3
U lympho nguyên phát trung thất	3	1,9
Thể mô bệnh học (theo WHO 2022)		
Thể diễn tiến nhanh	127	80,9
Thể diễn tiến chậm	30	19,1
Thời gian diễn biến bệnh (tháng)		
≤ 2 tháng	101	64,3
> 2 tháng	56	35,7
U bulky ^(*)		
Không	124	79,0
Có	33	21,0
Tăng huyết áp		
Không	131	83,4
Có	26	16,6
LDH trước điều trị (ngưỡng 480U/L)		
Bình thường	138	87,9
Tăng	19	12,1
Acid uric trước điều trị (ngưỡng 360μmol/L với nữ, 420μmol/L với nam)		
Bình thường	126	80,3
Tăng > ngưỡng giới hạn	31	19,7
Beta 2 microglobulin trước điều trị (ngưỡng 2,0mg/L)		
Bình thường	40	25,5
Tăng	117	74,5
D-Dimer trước điều trị (ngưỡng 500ng/mL)		
Bình thường	82	52,2
Tăng > ngưỡng giới hạn	75	47,8

Phác đồ hóa chất điều trị		
Có anthracycline	129	82,2
Không có anthracycline	28	17,8
Dùng thuốc dự phòng huyết khối	28	17,8
Enoxaparin	8	5,1
Rivaroxaban	20	12,7

*U bulky: U $\geq$ 10cm hoặc $>1/3$ đường kính lồng ngực với Hodgkin, $\geq$ 7,5cm với u lympho không Hodgkin. NB: Người bệnh

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của người bệnh là 53,96 tuổi, PS = 0 chiếm đa số 69,4%, tổn thương ngoài hạch chiếm 40,1%, u bulky chiếm 21%. Tỷ lệ người bệnh có tăng

LDH, acid uric, Beta 2 microglobulin và D-Dimer lần lượt là 12,1%, 19,7%, 74,5% và 47,8%. Dự phòng huyết khối trước điều trị chiếm 17,8%.

3.2. Phân loại nguy cơ huyết khối theo thang điểm Khorana

Bảng 2. Nguy cơ huyết khối theo thang điểm Khorana

Phân loại nguy cơ	Số NB	%
Nguy cơ thấp	107	68,2
Nguy cơ trung bình	38	24,2
Nguy cơ cao	12	7,6

Nhận xét: Nguy cơ huyết khối thấp – trung bình chiếm đa số (92,4%), nguy cơ cao huyết khối chiếm 7,6%.

3.3. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng người bệnh với nguy cơ huyết khối tính theo thang điểm Khorana

Bảng 3. Mối liên quan một số đặc điểm lâm sàng người bệnh với nguy cơ huyết khối tính theo thang điểm Khorana

Đặc điểm N = 157		Mẫu chung	Nguy cơ		OR 95%CI	P
		Số NB	Cao Số NB (%)	Thấp - Trung bình Số NB (%)		
Giới	Nam	74	2 (2,7)	72 (97,3)	4,9 (1,04 - 23,3)	0,028
	Nữ	83	10 (12,0)	73 (88,0)		
Tuổi	≤ 60	89	7 (7,9)	82 (92,1)	0,93 (0,28 - 3,07)	0,905
	> 60	68	5 (7,4)	63 (92,6)		
ECOG	0 - 1	146	9 (6,2)	137 (93,8)	5,7 (1,28 - 25,29)	0,04
	≥ 2	11	3 (27,3)	8 (72,7)		
Giai đoạn	I - II	76	6 (7,9)	70 (92,1)	0,93 (0,29 - 3,03)	0,91
	III - IV	81	6 (7,4)	75 (92,6)		
Vị trí tổn thương	Tại hạch	94	7 (7,4)	87 (92,6)	1,07 (0,32 - 3,54)	0,91
	Ngoài hạch	63	5 (7,9)	58 (92,1)		

Thể mô bệnh học	Thể diễn tiến nhanh	127	8 (6,3)	119 (93,7)	2,29	0,175
	Thể diễn tiến chậm	30	4 (13,3)	26 (86,7)	(0,64 - 8,17)	
Thời gian diễn biến bệnh (tháng)	≤ 2 tháng	101	8 (7,9)	93 (92,1)	0,89	0,86
	> 2 tháng	56	4 (7,1)	52 (92,9)	(0,26 - 3,11)	
U bulky*	Không	124	5 (4,0)	119 (96,0)	6,41	0,004
	Có	33	7 (21,2)	26 (78,8)	(1,89 - 21,78)	
Tăng huyết áp	Không	131	11 (8,4)	120 (91,6)	2,29	0,37
	Có	26	1 (3,8)	25 (96,2)	(0,28 - 18,57)	
LDH trước điều trị (U/L)	Bình thường	138	10 (7,2)	128 (92,8)	1,51	0,441
	Tăng	19	2 (10,5)	17 (89,5)	(0,30 - 7,46)	
Acid uric trước điều trị (μmol/L)	Bình thường	126	11 (9,0)	111 (91,0)	0,29	0,20
	Tăng	31	1 (2,9)	34 (97,1)	(0,04 - 2,38)	
Beta 2 microglobulin trước điều trị (mg/L)	Bình thường	40	2 (5,0)	38 (95,0)	1,77	0,368
	Tăng	117	10 (8,5)	107 (91,5)	(0,37 - 8,47)	
D-Dimer trước điều trị (ng/mL)	Bình thường	82	2 (2,5)	79 (97,5)	5,98	0,012
	Tăng	75	10 (13,2)	66 (86,8)	(1,26 - 28,28)	
Phác đồ hóa chất điều trị	Có anthracycline	129	12 (9,3)	117 (90,7)	1,10	0,093
	Không có anthracycline	28	0	28 (100)	(1,04 - 1,17)	

Nhận xét: Khi phân tích mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố với nguy cơ huyết khối cho thấy giới tính nữ, ECOG ≥ 2 , có u bulky và D-Dimer $> 500\text{ng/ml}$ là các yếu tố dự đoán nguy cơ huyết khối cao tính theo điểm Khorana với OR tương ứng là 4,9; 5,7; 6,41 và 5,98 ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết người bệnh có nguy cơ huyết khối thấp chiếm 68,2%; tỉ lệ bệnh nhân có nguy cơ huyết khối trung bình chiếm 24,2%; nguy cơ cao huyết khối là 7,6%. Theo Khorana tỉ lệ huyết khối ở nhóm có nguy cơ thấp Khorana = 0 điểm là 0,3%; ở nhóm có nguy cơ trung bình Khorana = 1 - 2 điểm là 2%; ở nhóm có nguy cơ cao Khorana ≥ 3 điểm chiếm 7,1%. Chúng tôi tiến hành đánh giá mối liên quan giữa 1 số đặc điểm người bệnh nghiên cứu với 2 nhóm nguy cơ cao huyết khối và nguy

cơ thấp - trung bình theo thang điểm Khorana để xác định thêm các yếu tố có giá trị dự báo nguy cơ huyết khối.

Khi đánh giá sự liên quan của yếu tố tuổi với nguy cơ cao huyết khối chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa. Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ người bệnh nữ có nguy cơ huyết khối cao theo điểm Khorana cao gấp 4,9 lần so với nam giới (95% CI: 1,04 - 23,3, $p = 0,028$). Một phân tích trên 422 người bệnh tại Trung tâm ung thư MD Anderson cũng cho thấy giới tính nữ là yếu tố nguy cơ mắc huyết khối (OR 3,51; 95%, 1,67 - 7,40)^[5].

Kết quả từ nghiên cứu cho thấy người bệnh có chỉ số toàn trạng ECOG ≥ 2 có nguy cơ cao huyết khối gấp 5,7 lần so với ECOG 0 - 1 (95% CI: 1,28 - 25,29, $p = 0,04$). Thể trạng kém làm hạn chế các hoạt động hàng ngày của người bệnh, đây là yếu tố quan

trọng làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối liên quan đến ứ trệ dòng máu.

Khi xét về các yếu tố liên quan như tình trạng tăng huyết áp, giai đoạn bệnh, vị trí tổn thương tại hạch hay ngoài hạch, thể mô bệnh học, thời gian diễn biến bệnh, phác đồ điều trị với điểm Khorana nguy cơ cao chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy u lympho ở vị trí thần kinh trung ương có nguy cơ cao huyết khối cao gấp 2,52 lần so với các vị trí khác^[6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 người bệnh xâm lấn thần kinh trung ương (không có trường hợp nào xuất hiện huyết khối), 3 người bệnh u lympho nguyên phát tại trung thất (trong đó có 1 trường hợp xuất hiện huyết khối tĩnh mạch chủ trên, dưới đòn trái). Kết quả từ nghiên cứu cũng cho thấy người bệnh có u bulky xếp vào nhóm có nguy cơ cao huyết khối gấp 6,41 lần so với u nhỏ (95% CI: 1,89 - 21,78, $p = 0,004$). Các trường hợp u bulky thường hay gặp ở u lympho nguyên phát tại trung thất. Tác giả Antic chỉ ra rằng tổn thương trung thất có nguy cơ cao gấp 8 lần. Các tác giả cũng nhận thấy tổn thương u lớn trên 10cm là yếu tố tiên lượng độc lập với nguy cơ huyết khối khi phân tích đa biến^[6]. Về mô bệnh học, các nghiên cứu cho thấy thể diễn tiến nhanh trong đó có thể lan tỏa tế bào B lớn, thể áo nang có nguy cơ huyết khối cao hơn so với thể nang và các thể tiến triển chậm khác^[6].

Đánh giá sự liên quan của LDH, acid uric, beta 2 microglobulin trước điều trị với nguy cơ cao huyết khối, chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa. Tuy nhiên người bệnh có D-Dimer trước điều trị >

500ng/ml có nguy cơ cao huyết khối gấp 5,98 lần (95% CI: 1,26 - 28,28, $p = 0,012$). D-Dimer là thước đo mạnh nhất của trạng thái tăng đông và được sử dụng trong thực hành lâm sàng khi nghi ngờ huyết khối. Tuy nhiên độ đặc hiệu của D-Dimer giảm ở người bệnh lớn tuổi. Theo nghiên cứu CATS nồng độ D-Dimer trên 1,44 dimer trên 1,44μg/ml liên quan đến khả năng cao hình thành huyết khối^[7,8].

Như vậy 3 yếu tố trên lâm sàng cần chú ý trong đánh giá nguy cơ huyết khối trước điều trị trên người bệnh u lympho trước điều trị hóa chất là giới nữ, chỉ số toàn trạng và tình trạng D-Dimer trước điều trị. Hạn chế của nghiên cứu là mới chỉ đơn thuần đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố này với nguy cơ huyết khối đánh giá theo thang điểm Khorana. Chúng tôi đang làm những phân tích sâu hơn về mối liên quan các yếu tố này với sự xuất hiện huyết khối trong quá trình điều trị và theo dõi.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 157 trường hợp bệnh nhân u lympho ác tính mới được chẩn đoán và điều trị hóa chất toàn thân tại khoa Nội hệ tạo huyết Bệnh viện K năm 2022, chúng tôi thấy giới nữ, ECOG ≥ 2 , u bulky và D-Dimer > 500ng/mL là các yếu tố có liên quan đến nguy cơ cao huyết khối theo thang điểm Khorana.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Lãnh đạo, Phòng kế hoạch tổng hợp, khoa Nội hệ tạo huyết Bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kirkizlar O, Alp Kirkizlar T, Umit EG, et al.** The Incidence of Venous Thromboembolism and Impact on Survival in Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* Aug 2020;20(8):542-547. doi:10.1016/j.clml.2020.02.021.
2. **Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, et al.,** Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J.* 2018;8:54.
3. **Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al.,** Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;4902–4907.
4. **Lim SH, Woo SY, Kim S, et al.,** Cross-sectional Study of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Assessing the Effect of Host Status, Tumor Burden, and Inflammatory Activity on Venous Thromboembolism. *Cancer Res Treat.* 2016;48:312–321.
5. **Zhou X, Teegala S, Huen A, et al.,** Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med.* 2010;123:935–941.
6. **Lund JL, Ostgard LS, Prandoni P, et al.,** Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. *Thromb Res.* 2015;136:917–923.
7. **Antic Dea.** Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91:1014–1019.
8. **Ay C., Vormittag R., Dunkler D. et al.** D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124–4129.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH HIẾM GẶP: U LYMPHO T GIỐNG VIÊM MÔ MỠ DƯỚI DA

Nguyễn Thị Thủy^{1,2}, Nguyễn Thị Ngân²,
Mai Thị Ngọc^{1,2}, Trịnh Văn Linh^{1,2}

TÓM TẮT.

U lympho T giống viêm mô mỡ dưới da (SPTCL) là u ác tính ở da, rất hiếm gặp. Lâm sàng bệnh không có triệu chứng đặc hiệu, dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lành tính khác. Bệnh có thể biểu hiện giống u mỡ dưới da với tổn thương nốt đỏ, loét bề mặt da hoặc không. Đa số u có diễn tiến chậm, đáp ứng với điều trị. Chẩn đoán giải phẫu bệnh của tổn thương cũng có nhiều thách thức. Trong bài báo này, chúng tôi thực hiện báo cáo một trường hợp gặp tại Bệnh viện Ung Bướu Thanh Hóa: Bệnh nhân nam, 38 tuổi, vào viện với chẩn đoán lâm sàng u mỡ, sau mổ bóc u, giải phẫu bệnh chẩn đoán SPTCL. Chúng tôi sẽ tập trung vào phần bàn luận về chẩn đoán của bệnh lý hiếm gặp này.

Từ khóa: U lympho T, U lympho T giống viêm mô mỡ dưới da.

SUMMARY

REPORT A RARELY CASE STUDY: SUBCUTANEOUS PANCUTITIS-LIKE T-CELL LYMPHOMA

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) is a rare malignant tumor of

the skin. Clinically, the disease has no specific symptoms and is easily misdiagnosed with other benign diseases. The disease may manifest as a subcutaneous lipoma with or without red nodules, skin surface ulcers. Most tumors have slow progression and respond to treatment. Pathological diagnosis of SPTCL is a challenge. In this article, we report a case of SPTCL encountered at Thanh Hoa Oncology Hospital: A 38-years-old male patient was admitted to the hospital with a clinical diagnosis of lipoma. We will focus on the discussion of the diagnosis of this rare disease.

Keywords: T-cell lymphoma, Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da (SPTCL) là một rối loạn tăng sinh dòng lympho có ái lực với mô mỡ, chủ yếu liên quan đến mô dưới da, đôi khi gặp ở các vị trí khác như quanh các tạng sâu hay các vùng giàu mô mỡ. Bệnh rất hiếm gặp, tuy nhiên tỷ lệ bệnh ở các nước Châu Á cao hơn các khu vực khác^[1]. Bệnh thường gặp nhiều hơn ở nữ giới trưởng thành, có thể biểu hiện dưới dạng nhiều nốt dưới da vùng chi và thân mình^[2]. Giai đoạn đầu, bệnh có thể tự khỏi mà không cần điều trị. Chẩn đoán SPTCL là một thách thức, đặc biệt khi bệnh biểu hiện lâm sàng tương tự các bệnh lành tính khác như u mỡ, viêm mô mỡ, bệnh viêm da, vẩy nến... Các triệu chứng toàn thân có thể gặp

¹Phân hiệu Trường Đại học Y Hà Nội tại Thanh Hóa

²Bệnh viện Ung Bướu Thanh Hóa

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thủy

Email: nguyenthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

như sốt, mệt mỏi, gầy sút cân, ăn kém cũng không đặc hiệu. Các tình trạng nặng của bệnh như các triệu chứng trong hội chứng thực bào máu ít gặp hơn. Do tính chất hiếm gặp của bệnh, nhiều nhà giải phẫu bệnh cũng có thể gặp khó khăn khi tiếp xúc chẩn đoán mặt bệnh này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện báo cáo trường hợp bệnh gặp tại Bệnh viện Ung Bướu Thanh Hóa, đồng thời hồi cứu các y văn và bàn luận thêm về chẩn đoán của bệnh lý hiếm gặp này.

II. CA BỆNH

Người bệnh nam, 37 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, xuất hiện các khối u vùng đùi phải, thành bụng. Gần ngày vào viện, người bệnh xuất hiện đau nhức tại vị trí u, mệt mỏi, chán ăn. Khám lâm sàng phát hiện thấy các khối dưới da vùng đùi phải kích thước 2 x 3cm, vị trí thành bụng phải kích thước 2 x 2cm, bờ đều, ranh giới rõ, ấn đau. Bề mặt da không có tổn thương tương ứng (hình 1). Bệnh nhân được chẩn đoán u mỡ, thực hiện phẫu thuật bóc u vùng đùi phải và thành bụng.



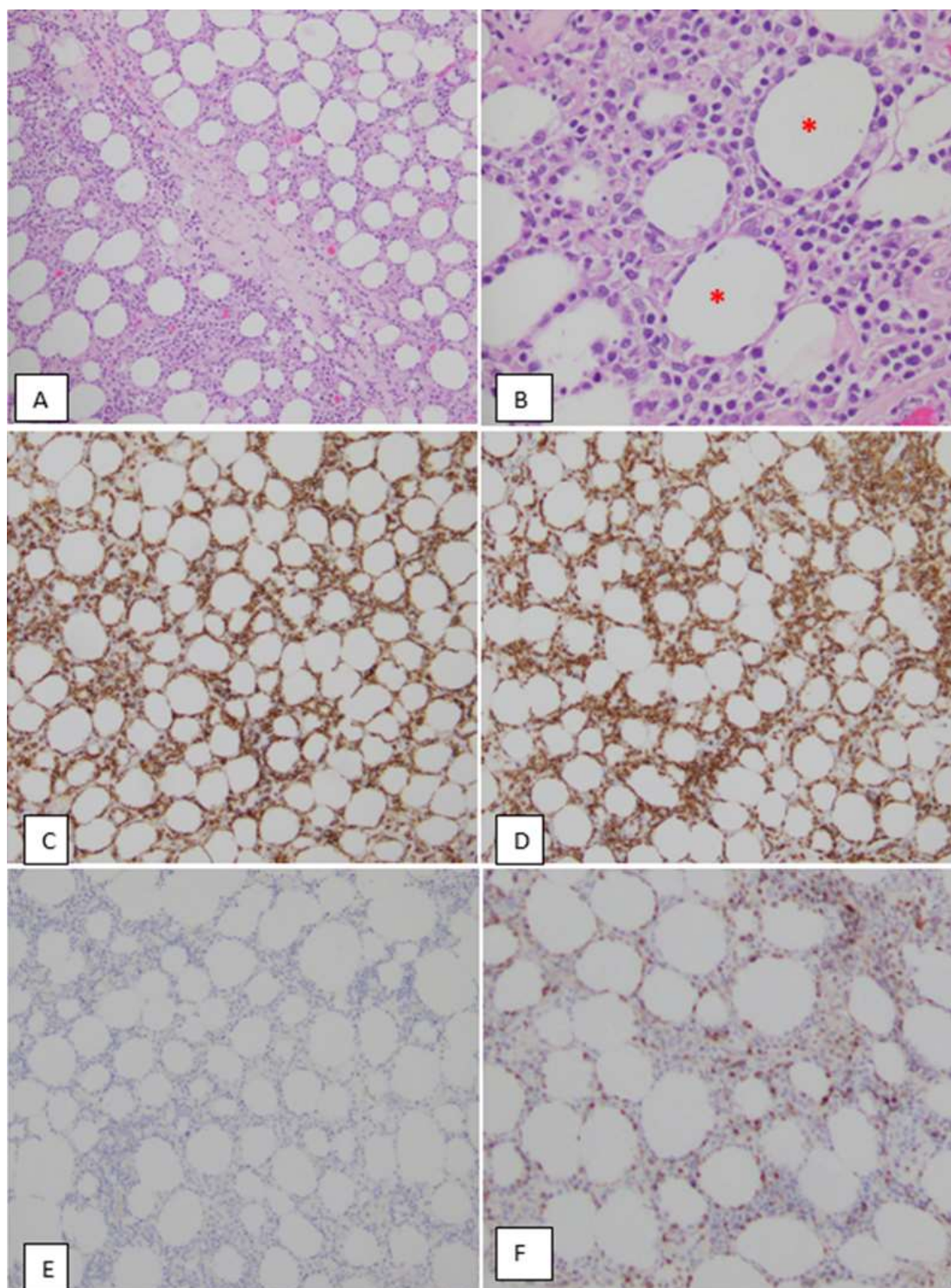
Hình 1. Khối u dưới da vùng thành bụng phải. Bề mặt da không có tổn thương

Sau mổ, khối u được gửi làm xét nghiệm giải phẫu bệnh. Trên hình ảnh mô bệnh học, chúng tôi thấy khối u có tăng sinh các tế bào dòng lympho kích thước nhỏ và trung bình. Các tế bào u có màng nhân méo, góc cạnh, thâm nhiễm vào các thùy mỡ, tập trung quanh các tế bào mỡ tạo thành hình ảnh “riềm hạt”. Xen lẫn các tế bào u là nhiều đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và các mảnh vụn tế bào chết theo chương trình. Từ những hình ảnh trên, chúng tôi nghi ngờ một

tổn thương u lympho dưới da giống viêm mô mỡ.

Khối u được gửi làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch (HMMD), kết quả (hình 2) cho thấy: Các tế bào u bộc lộ các dấu ấn CD3, CD8 và không bộc lộ các dấu ấn CD4, CD56, CD20, (dương tính rải rác một số tế bào lympho nhỏ). Chỉ số Ki67 cao (70%).

Từ những kết quả trên, chúng tôi đưa ra chẩn đoán U lympho tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da – SPTCL.



Hình 2. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của khối u

A, B. Thâm nhiễm các tế bào u trong các tiểu thùy mô mỡ, tạo thành hình ảnh viền hạt (*) trong các tế bào mỡ. C. CD3 (+) nổi

trội. D. CD8 (+) với các tế bào ở viền hạt. E. CD56 (-). F. CD20 (+) rải rác với các tế bào lympho nhỏ trưởng thành

Bệnh nhân ra viện, sau 1 tháng quay trở lại với tình trạng sưng đau vùng vết mổ, thể trạng yếu, mệt mỏi nhiều. Chụp PET-CT đánh giá cho thấy hình ảnh các đám tổn thương thâm nhiễm dưới da rải rác nhiều vị trí (thành ngực hai bên, vùng vai phải, thắt lưng hai bên, thành bụng, vùng mông phải, đùi hai bên) tăng chuyển hóa FDG. Bệnh nhân được điều trị với phác đồ CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon). Sau khi điều trị 2 chu kỳ, bệnh nhân diễn biến nặng, được chuyển Bệnh viện Huyết học Trung ương tiếp tục điều trị. Tại

đây, bệnh nhân có biểu hiện của 4/8 tiêu chí chẩn đoán của hội chứng thực bào máu (bảng 1), các xét nghiệm chuyên sâu chưa được thực hiện đầy đủ. Bệnh nhân được điều trị 3 chu kỳ Etoposid sau đó tiếp tục điều trị theo phác đồ CHOP-E (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon, Etoposid). Sau 3 chu kỳ CHOP-E, tình trạng bệnh nhân cải thiện, chuyển biến tốt. Một số đặc điểm lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm đáng quan tâm tại các mốc thời điểm được biểu thị trong bảng sau:

Bảng 1. Dấu hiệu lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm

	Trước điều trị	Sau 2 chu kỳ CHOP	Sau 3 chu kỳ Etoposid + 3 chu kỳ CHOP-E
Sốt cao > 37,5°	Có	Có	Không
Lách to > 3cm dưới bờ sườn	Không	Không	Không
Huyết sắc tố (g/l)	129,9	79,5	135
Bạch cầu (G/L)	6,03	1,24	11,9
Bạch cầu trung tính (G/L)	3,84	0,68	3,93
Tiểu cầu (G/L)	238,3	9,3	244
Ure (mmol/L)	2,2	4,2	2,8
Triglycerid (mmol/L)	2,14	9,6	x
Cholesterol (mmol/L)	6,18	5,56	x
AST (U/L)	35,7	591,5	35
ALT (U/L)	26,9	202,8	36
Fibrinogen (g/l)	x	0,67	3,12
Ferritin huyết thanh (ng/mL)	x	> 2000	> 2000

Hiện tại tình trạng bệnh nhân ổn định, tiếp tục điều trị theo phác đồ CHOP-E.

III. BÀN LUẬN

3.1. Định nghĩa, cơ chế bệnh sinh

U lympho tế bào T giống viêm mô mỡ

dưới da được xác định và mô tả lần đầu tiên vào năm 1991 nhưng phải đến năm 2001, WHO mới chính thức công nhận đây là một thực thể riêng biệt^[2]. Ban đầu, SPTCL được chia thành 2 kiểu hình theo kiểu hình thụ thể tế bào T (TCR) và các đặc điểm kiểu hình

miễn dịch. Loại đầu tiên TCR $\alpha\beta$ với CD4-CD56-, CD8+, thường diễn biến chậm, kéo dài. Loại thứ 2 TCR $\gamma\delta$ với CD4-, CD8-, CD56+, thường liên quan đến diễn biến nhanh, có hội chứng thực bào máu trên lâm sàng. Hiện nay, SPTCL sử dụng cho những trường hợp TCR $\alpha\beta$, còn những trường hợp TCR $\gamma\delta$ được cho vào nhóm U lympho tế bào T gamma delta nguyên phát ở da (Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma – PCGD-TCL)^[3].

Về cơ chế bệnh sinh, các nghiên cứu cho rằng tự miễn dịch và rối loại miễn dịch đóng vai trò quan trọng hình thành bệnh. Khoảng 25 - 85% các trường hợp SPTCL được xác định có các đột biến dòng mầm dòng hợp tử của HAVCR2 (mã hóa chất điều biến màng HAVCR2[TIM3]). Các biến này có tần suất xuất hiện cao hơn ở quần thể người Châu Á^[2-4]. Việc giải trình tự toàn bộ hệ gen của bệnh nhân SPTCL cũng đã phát hiện một số đột biến khác như con đường PI3K/AKT/mTOR hay con đường JAK/STAT...^[1]. Tuy nhiên cơ chế phân tử của bệnh vẫn đang tiếp tục được làm sáng tỏ từ đó cung cấp các dữ liệu tiềm năng cho việc nghiên cứu các phương pháp điều trị hiệu quả.

3.2. Dịch tễ, lâm sàng

SPTCL rất hiếm gặp, người ta ước tính rằng SPTCL chiếm chưa tới 1% tổng số ca u lympho không Hodgkin. Ở Mỹ, bệnh xuất hiện với tỷ lệ khoảng 1,5 ca mới/ 10 triệu người/ năm, tuy nhiên ở một số nghiên cứu tại các nước Châu Á, SPTCL xuất hiện với tỷ lệ cao hơn. SPTCL gặp nhiều hơn ở nữ giới

so với giới nam (gấp khoảng 3 - 4 lần). Độ tuổi mắc bệnh rất rộng, tuy nhiên tuổi trung bình trong khoảng 35 - 42 tuổi. Có một số lượng đáng kể các trường hợp bệnh gặp ở trẻ em và thanh thiếu niên^[1,2,5].

Lâm sàng bệnh nhân có các nốt mềm kích thước từ 1 đến > 20cm, ít khi nốt đơn lẻ. Bề mặt da tương ứng có thể có loét hay biểu hiện như bệnh vẩy nến, chàm, viêm da hoặc không có tổn thương gì. Vị trí thường gặp nhất của SPTCL là vùng chân, tiếp đến là tay, thân mình. Một số hiếm các trường hợp ở vị trí giàu mô mỡ như mạc treo ruột, mỡ quanh hạch, tủy xương cũng có thể bị ảnh hưởng. Biểu hiện toàn thân của bệnh thường không điển hình bao gồm sốt, khó chịu, gầy sút cân. Đa phần các trường hợp bệnh có thể tự thoái triển giai đoạn đầu và tiến triển chậm. Khoảng 20 - 30% trường hợp bệnh nhân có biểu hiện của hội chứng thực bào máu và diễn biến nặng lên nhanh chóng^[6].

Áp theo các tiêu chuẩn của hội chứng thực bào máu, trường hợp bệnh của chúng tôi có 4/8 tiêu chuẩn bao gồm: Sốt cao kéo dài (> 38,5°C kéo dài > 7 ngày); giảm > 2 dòng tế bào; tăng triglycerid/ giảm fibrinogen, ferroton huyết thanh > 500ng/mL. Tuy nhiên chúng tôi chưa có đầy đủ các xét nghiệm để đủ chẩn đoán hội chứng thực bào máu.

3.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Về biểu hiện mô bệnh học, SPTCL đặc trưng bởi sự thâm nhiễm các tế bào lympho kích thước trung bình với các nhân không đều, tăng sắc, xâm nhập vào các tiểu thùy mỡ dưới da. Các tế bào lympho này có thể xâm nhập kiểu viền xung quanh các tế bào mỡ tạo

hình ảnh “riềm hạt”. Bên cạnh đó, mô u còn có sự xâm nhập của nhiều đại thực bào, mảnh vụn tế bào, các đường bào hay các bạch cầu hạt... Chính sự đa dạng các tế bào thâm nhiễm này có thể gây khó khăn dẫn đến chẩn đoán bước đầu sai lệch. Khi nhuộm HMMD, các tế bào u cho thấy biểu hiện dấu ấn của tế bào T $\alpha\beta$ trưởng thành như: CD3(+), CD8(+), CD4(-), CD56(-) và bộc lộ mạnh dấu ấn của các protein gây độc tế bào như Granzym B, TIA-1, perforin. Ki67 cho thấy hoạt động tăng sinh cao.

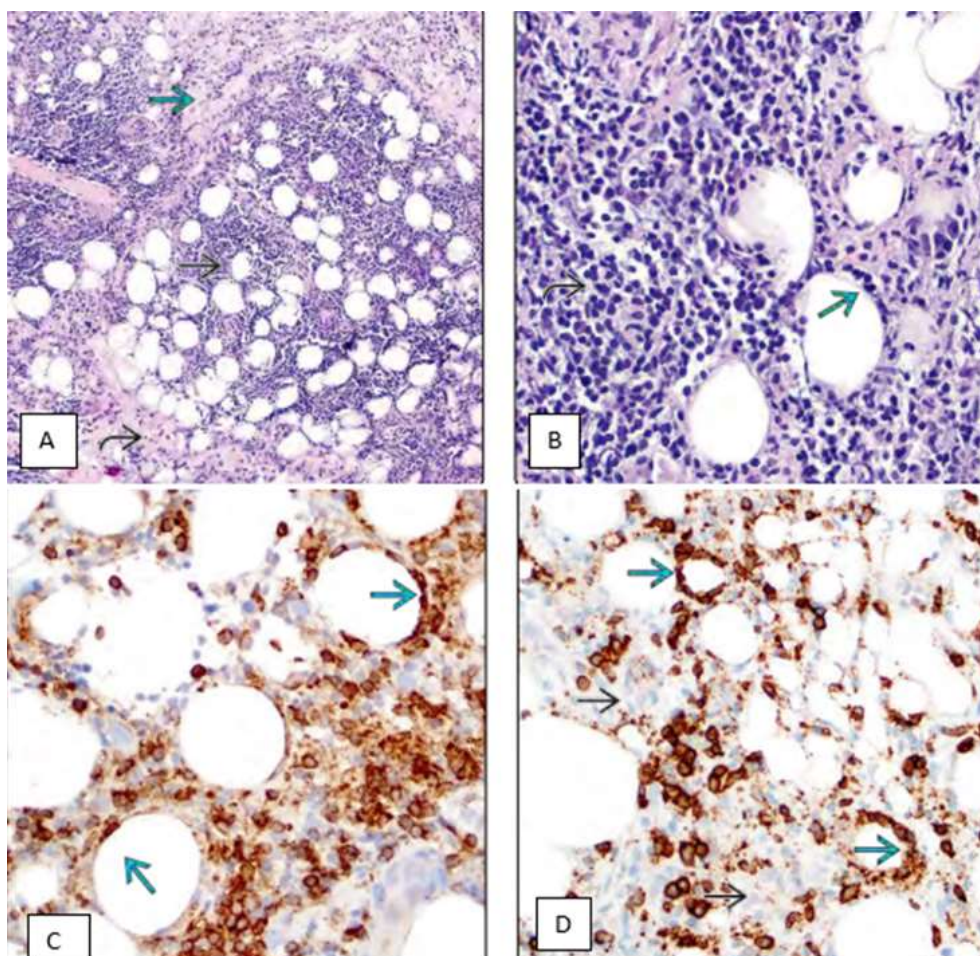
Trường hợp bệnh của chúng tôi có kiểu hình mô bệnh học phù hợp và điển hình dẫn đến chẩn đoán SPTCL.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt đầu tiên đặt ra với bệnh này chính là U lympho tế bào T gamma delta nguyên phát ở da (PCGD-TCL). Bệnh này thường biểu hiện ở tuổi trung niên, khoảng 60 tuổi, thường xuyên có biểu hiện ở da như loét, hoại tử, biểu hiện ở hệ thống hạch và hội chứng thực bào máu (có ở 50% trường hợp). PCGD-TCL có thể biểu hiện ở ba kiểu tổn thương: Teo thượng bì, tổn thương trung bì, tổn thương dưới da. Trong đó kiểu tổn thương dưới da dễ nhầm lẫn với SPTCL nhất. Khi nhuộm HMMD, các tế bào u trong PCGD-TCL bộc lộ dấu ấn CD56, TCR- δ và các dấu ấn của protein gây độc trong khi âm tính với CD4 và CD8, β F1/TCR- $\alpha\beta$. Tiên lượng của PCGD-TCL rất

kém với tỷ lệ sống sót sau 5 năm khoảng 10%, thời gian sống trung bình < 2 năm. Phương pháp điều trị cho bệnh bao gồm hóa trị tích cực và ghép tế bào gốc đồng loại^[6,7].

Tiếp theo là một bệnh lý rất hay gặp tại Việt Nam – viêm mô mỡ do bệnh lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus Panniculitis - SLEP). Khoảng 25% các trường hợp bệnh nhân SPTCL có biểu hiện bệnh lý tự miễn hoặc kèm theo SLE. Đây chính là lý do dẫn đến chẩn đoán bỏ sót trên lâm sàng. Do đó, các bệnh lý tự miễn có tổn thương da đều cần được sinh thiết da chẩn đoán giải phẫu bệnh. Một số trường hợp sinh thiết da bấm nông cũng có thể bỏ sót tổn thương dưới da. Do đó chúng tôi khuyến nghị các nhà lâm sàng cần bấm sâu tổn thương để đánh giá toàn diện. Trong SLEP, mô mỡ thâm nhiễm hỗn hợp các tế bào lympho, mô bào và có thể hình thành các tâm mầm, không có riềm hạt điển hình như trong SPTCL. Nhuộm HMMD cho thấy tổn thương hỗn hợp nhiều loại tế bào như tế bào lympho B và lympho T, tương bào, tế bào dendritic... chứ không nổi trội tế bào lympho T như trong SPTCL. Tế bào lympho T trong SLEP là hỗn hợp CD4(+) và CD8(+), có thể âm tính với các protein gây độc tế bào. Bệnh điều trị bằng steroid và các thuốc ức chế miễn dịch, tiên lượng phụ thuộc vào sự tổn thương các cơ quan do bệnh^[6,8].



Hình 3. Viêm mô mỡ do lupus ban đỏ hệ thống

A, B. Hình ảnh viêm mô mỡ thùy với các tế bào lympho nhỏ, trưởng thành. C. CD4 (+) chiếm ưu thế. D. CD8(+) thừa thớt hơn, một số kiểu dạng hạt tương tự trong SPTCL

3.5. Điều trị và tiên lượng

Hiện tại, vẫn chưa có phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho SPTCL. Nhiều nghiên cứu cho thấy xu hướng điều trị sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch đơn lẻ vào thời điểm đầu có thể mang lại tình trạng thuyên giảm lâu dài, hoàn toàn. Ở nhóm bệnh nhân bệnh tiến triển được áp dụng phương án điều trị hóa trị liệu thông thường như phác đồ CHOP. Những trường hợp bệnh kháng trị, đặc biệt là những trường hợp có hội chứng thực bào máu kèm theo, phương pháp điều trị được

lựa chọn là hóa trị tích cực và/ hoặc ghép tế bào gốc đồng loại^[6,9].

SPTCL đa phần diễn biến chậm, 80% sống sót chung sau 5 năm đặc biệt là 90% ở nhóm không xuất hiện hội chứng thực bào máu. Khi bệnh nhân xuất hiện hội chứng thực bào máu, tỷ lệ sống sót chung sau 5 năm giảm còn 50%. Một nhóm nhỏ các trường hợp đã được báo cáo lui bệnh hoàn toàn sau điều trị^[4,6].

Quay lại trường hợp bệnh của chúng tôi, bệnh nhân diễn biến nặng, được điều trị phác đồ đa hóa trị, hiện tại tình trạng bệnh nhân ổn định, tiếp tục được theo dõi sát sao và điều trị theo phác đồ CHOP-E.

IV. KẾT LUẬN

SPTCL là một bệnh rất hiếm gặp, tạo nhiều thách thức khi chẩn đoán trên cả lâm sàng và giải phẫu bệnh. Dựa vào một số đặc điểm đặc trưng trên hình ảnh mô bệnh học, các nhà giải phẫu bệnh cần có phản ứng nghĩ tới bệnh để đưa ra các bước thực hiện hỗ trợ chẩn đoán. Nhuộm HMMD với đầy đủ các dấu ấn cần thiết là yếu tố quan trọng để chẩn đoán SPTCL với các bệnh phổ biến hơn cũng như các bệnh ác tính hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pruksaeakanan C, Teyateeti P, Patthamalai P, Thumrongtharadol J, Chairatchaneeboon M.** Primary Cutaneous Lymphomas in Thailand: A 10-Year Retrospective Study. *BioMed Res Int.* 2021;2021: 4057661. doi:10.1155/2021/4057661.
2. **Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al.** Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood.* 2008;111(2): 838-845. doi:10.1182/blood-2007-04-087288.
3. **Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al.** The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133(16):1703-1714. doi:10.1182/blood-2018-11-881268.
4. **Michonneau D, Petrella T, Ortonne N, et al.** Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):358-364. doi:10.2340/00015555-2543.
5. **Goyal A, Goyal K, Bohjanen K, Pearson D.** Epidemiology of primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the U.S.A. from 2006 to 2015: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-18 analysis. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):848-850. doi:10.1111/bjd.17985.
6. **Medeiros LJ, Miranda RN.** Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas. Second edition. Elsevier; 2018.
7. **Daniels J, Doukas PG, Escala MEM, et al.** Cellular origins and genetic landscape of cutaneous gamma delta T cell lymphomas. *Nat Commun.* 2020;11(1):1806. doi:10.1038/s41467-020-15572-7.
8. **Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F.** Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol.* 2001;28(5): 235-247. doi:10.1034/j.1600-0560.2001.028005235.x.
9. **Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T.** Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases. *Eur J Dermatol EJD.* 2017;27(1): 34-41. doi:10.1684/ejd.2016.2914.

XU HƯỚNG THAY ĐỔI THEO TUỔI VÀ GIỚI TÍNH CỦA CÁC BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN THEO GHI NHẬN UNG THƯ QUẦN THỂ TP. HCM

Phạm Hùng Cường¹, Phạm Xuân Dũng²,
Bùi Đức Tùng², Phạm Cao Thành³

TÓM TẮT.

Mục đích: Phân tích sự thay đổi theo tuổi và giới tính của các bệnh nhân mới ung thư (UT) gan theo số liệu từ Ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM từ năm 2003 đến 2016.

Đối tượng và phương pháp: Số liệu từ Ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM từ năm 2003 đến 2016, với 9.356 bệnh nhân UT gan mới, được sử dụng. Số bệnh nhân mới UT gan theo các nhóm tuổi và giới tính được tính để xem xét xu hướng thay đổi của UT gan tại TP. HCM.

Kết quả: Theo Ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM từ năm 2003 đến 2016,

- Tuổi trung bình của các bệnh nhân UT gan nam và nữ giới lần lượt là 58,7 (± 13) và 64,1 ($\pm 14,4$) tuổi. Tỉ số nam:nữ là 3,2.

- Các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi) chiếm tỉ lệ 6,6% (KTC 95%: 6,1 - 7,1%), có tỉ lệ nữ giới là 24% không khác so với nhóm tuổi còn lại.

+ Các bệnh nhân UT gan có xu hướng tăng cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Các bệnh nhân nữ có xu hướng tăng nhẹ ở mọi lứa tuổi, nhưng nam giới trẻ lại có xu hướng giảm.

Kết luận: Các bệnh nhân UT gan có xu hướng tăng cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ

giới. Tuy nhiên, các bệnh nhân UT gan tuổi trẻ (< 40 tuổi), nam giới lại có xu hướng giảm.

Tỉ lệ bệnh nhân UT gan trẻ tại TP. HCM hiện ở mức cao, nên cần cảnh giác khả năng bị UT gan khi có các triệu chứng nghi ngờ ở người trẻ < 40 tuổi.

Từ khóa: ung thư gan, xu hướng thay đổi theo tuổi, xu hướng thay đổi theo giới tính.

SUMMARY

AGE- AND GENDER-SPECIFIC TRENDS IN INCIDENCE OF LIVER CANCER BASED ON THE POPULATION-BASED CANCER REGISTRATION IN HO CHI MINH CITY, VIET NAM

Purpose: To analyse age- and gender-specific changes in the incidence of liver cancer based on data of the population-based cancer registration in Ho Chi Minh City, Vietnam from 2003 to 2016.

Materials and methods: Data from 9,356 incident liver cancer cases from the HCMC Cancer Registry were used. New liver cancer cases by age and gender groups were quantified and age and gender-specific trends in liver cancer incidence in Ho Chi Minh City from 2003 to 2016 were assessed.

Results: According to the HCMC Cancer Registry, from 2003 through 2016,

- The mean age of men and women with liver cancer were 58.7 (± 13) and 64.1 (± 14.4) years, respectively. The sex ratio was 3.2:1.

¹Đại học Y Dược TP. HCM

²Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

³Bệnh viện Đa khoa Hoàn Mỹ Sài Gòn

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hùng Cường

Email: phcuongvn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

- Young adults (< 40-year-old) comprised 6.6% of liver cancer patients (95% CI: 6.1 - 7.1%). They had a female ratio of 24%, no different from older patients.

- Liver cancer patients tended to have increased growth in both sexes, with men increasing more than women. There was a slight increase in female patients across all age groups, but a mild decrease in young male patients.

Conclusion: Liver cancer patients had a tendency to have increased growth in both sexes, with men increasing more than women. However, there was a mild decrease in young male patients (< 40-year-old).

Proportion of young liver cancer patients in Ho Chi Minh City was high. Therefore, it must consider liver cancer as a real possibility in individuals who present with any suspicious symptoms, even in adults less than 40-year-old.

Keywords: liver cancer, age-specific trends, gender-specific trends, young adults.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) gan nguyên phát bao gồm UT biểu mô tế bào gan (HCC) và UT đường mật trong gan, trong đó đại đa số là HCC. Các nghiên cứu về UT gan nói chung, thường chủ yếu đề cập đến HCC.

Xuất độ HCC mới tại các nước Á châu nhiều gấp 10 lần các nước phương Tây. Việt Nam là một trong các quốc gia châu Á có xuất độ chuẩn - tuổi cao nhất thế giới^[1].

Xuất độ UT gan mới liên tục tăng ở các bệnh nhân trung niên tại nhiều quốc gia phương Tây, tuy nhiên lại có xu hướng giảm tại nhiều nước châu Á^[2]. Trong thời gian 2008 - 2018, Hàn Quốc ghi nhận số ca HCC mới giảm dần nhưng các bệnh nhân ≥ 80 tuổi lại tăng.

UT gan ở nam giới thường xảy ra ở tuổi trẻ hơn so với nữ. Tuổi thường gặp của nam

bệnh nhân UT gan là 50 - 69^[4]. Nam giới thường bị UT gan nhiều hơn nữ với tỉ số nam:nữ khoảng 2:1 - 3:1.3 Nam bệnh nhân UT gan thường có liên quan đến rượu và nhiễm virus viêm gan B (HBV), trong khi nữ thường liên quan đến các bệnh gan do chuyển hóa hoặc nhiễm virus viêm gan C (HCV)^[4].

Đã có nhiều nghiên cứu về tuổi và giới tính của UT gan tại Việt Nam, nhưng cho đến nay, vẫn chưa có nghiên cứu dựa trên số liệu Ghi nhận UT quần thể về xu hướng thay đổi theo tuổi và giới tính của các bệnh nhân UT gan tại Việt Nam. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: ***Phân tích sự thay đổi theo tuổi và giới tính của các bệnh nhân mới ung thư gan theo số liệu từ Ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM từ năm 2003 đến 2016.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Số liệu từ Ghi nhận UT quần thể TP. HCM các năm 2003 - 2016, gồm 9.356 bệnh nhân UT gan được sử dụng.

UT gan ở trẻ em có thể là u nguyên bào gan (hepatoblastoma) hoặc UT biểu mô tế bào gan (HCC). U nguyên bào gan thường xảy ra ở trẻ 0 - 5 tuổi, còn HCC thường xảy ra ở trẻ từ 6 tuổi trở lên. Do vậy, để tránh các trường hợp u nguyên bào gan, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ ghi nhận các trường hợp bệnh nhân UT gan từ Ghi nhận UT quần thể TPHCM từ 10 tuổi trở lên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Các biến số chính:

+ Chẩn đoán UT gan dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán HCC của Bộ Y tế Việt Nam (dựa trên hình ảnh học, giá trị AFP và tình trạng nhiễm virus viêm gan).

+ Tuổi trẻ được xác định khi các bệnh nhân có tuổi < 40.

+ Xu hướng thay đổi của UT gan theo các nhóm tuổi và giới tính được xem xét dựa trên sự biến thiên của số bệnh nhân mới UT gan liên tục trong khoảng thời gian 2003 - 2016. Đường hồi quy sự biến thiên của số bệnh nhân mới UT gan được tính và minh họa trên biểu đồ phân tán bằng phần mềm Excel. Đường hồi quy hướng lên cho thấy xu hướng tăng của số bệnh nhân mới UT gan theo thời gian, và ngược lại.

- Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel và Minitab 16.

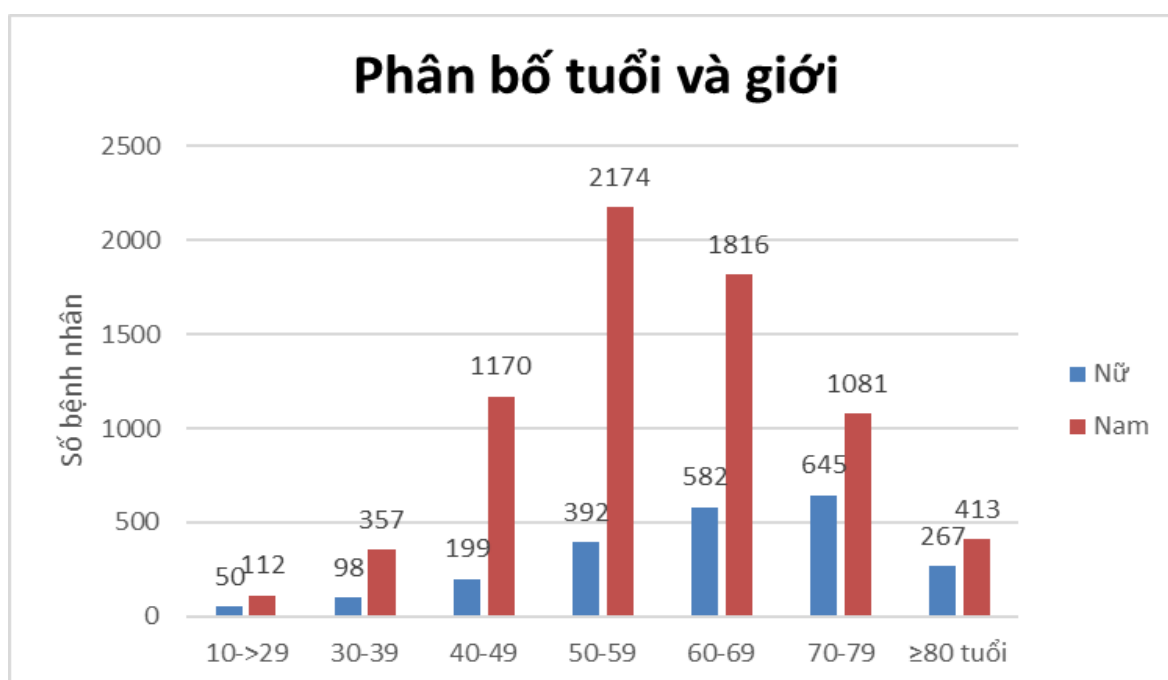
- Giá trị $p < 0,05$ được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Theo Ghi nhận UT quần thể TP. HCM các năm 2003 - 2016, có 9.356 bệnh nhân UT gan mới, với 7.123 nam và 2.233 nữ.

Số bệnh nhân mới UT gan theo các nhóm tuổi và giới tính được trình bày trong biểu đồ 1.



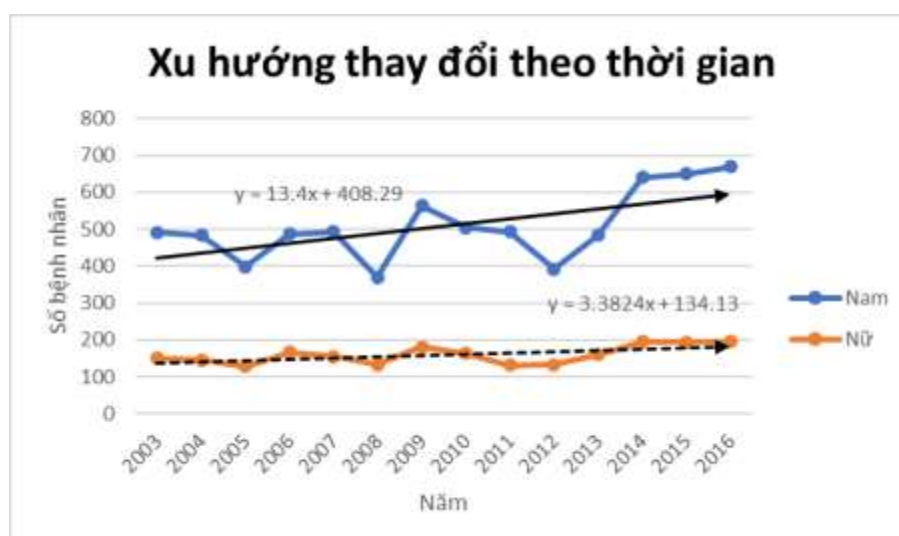
Biểu đồ 1. Số bệnh nhân mới UT gan theo các nhóm tuổi và giới tính trong khoảng thời gian 2003 - 2016

Tuổi trung bình của các bệnh nhân UT gan nam và nữ giới là 58,7 (± 13) và 64,1 ($\pm 14,4$) tuổi, các bệnh nhân nam giới có tuổi trung bình trẻ hơn các bệnh nhân nữ ($p < 0,001$). Tỷ số nam:nữ là 3,2.

Các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi) chiếm tỷ lệ 6,6% (KTC 95%: 6,1 - 7,1%), có tỷ lệ nữ giới

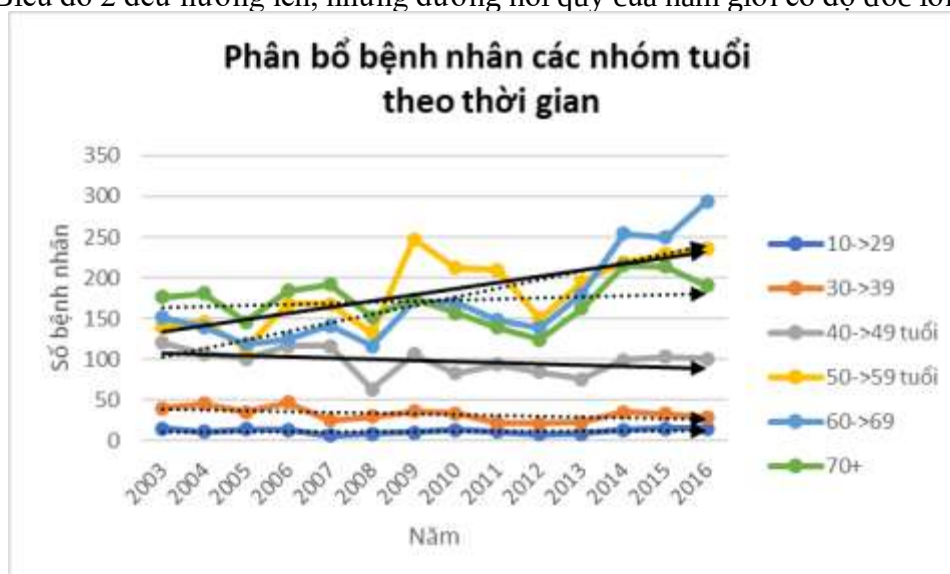
là 24% không khác so với nhóm tuổi còn lại ($p = 0,961$).

Xu hướng tăng giảm của UT gan theo các nhóm tuổi và giới tính dựa trên sự biến thiên của số bệnh nhân mới UT gan liên tục trong khoảng thời gian 2003 - 2016 được trình bày trong biểu đồ 2 và 3.



Biểu đồ 2. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT gan theo giới tính trong khoảng thời gian 2003 - 2016

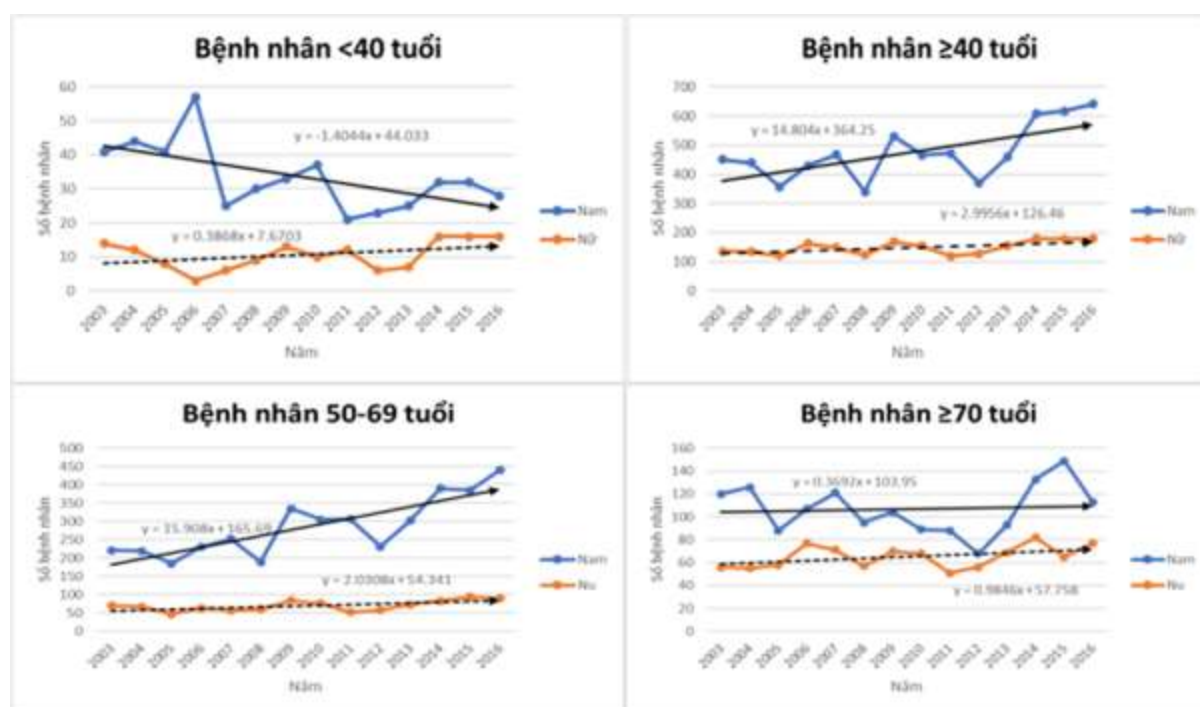
Trong giai đoạn 2003 - 2016, số các bệnh nhân mới UT gan tại TP. HCM có xu hướng tăng ở cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Xu hướng này biểu hiện qua các đường hồi quy của Biểu đồ 2 đều hướng lên, nhưng đường hồi quy của nam giới có độ dốc lớn hơn.



Biểu đồ 3. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT gan theo các nhóm tuổi trong khoảng thời gian 2003 - 2016

Các bệnh nhân mới UT gan 50 - 69 tuổi có xu hướng tăng rõ trong giai đoạn 2003 - 2016 với các đường hồi quy có độ dốc hướng lên rõ. Các bệnh nhân >70 tuổi có xu hướng tăng nhẹ. Riêng các bệnh nhân < 50 tuổi lại có xu hướng giảm.

Xu hướng thay đổi của UT gan kết hợp nhóm tuổi và giới tính dựa trên sự biến thiên của số bệnh nhân mới liên tục trong khoảng thời gian 2003 - 2016 được trình bày trong biểu đồ 4.



Biểu đồ 4. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT gan kết hợp nhóm tuổi và giới tính trong khoảng thời gian 2003 - 2016

Trong giai đoạn 2003 - 2016, số các bệnh nhân mới UT gan tuổi trẻ (< 40 tuổi) tại TP. HCM có xu hướng giảm ở nam giới. Xu hướng này biểu hiện qua đường hồi quy nam giới trẻ hướng xuống rõ. Các bệnh nhân UT gan lớn tuổi tăng rõ ở nam giới tuổi 50 - 69, nhưng chỉ tăng nhẹ ở các bệnh nhân ≥70 tuổi. Các bệnh nhân nữ có xu hướng tăng nhẹ ở mọi lứa tuổi, thể hiện qua đường hồi quy của nữ giới luôn có hướng nằm ngang.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi của bệnh nhân UT gan

Các bệnh nhân UT gan thường có tuổi cao. UT gan ở nam giới thường xảy ra ở tuổi trẻ hơn so với nữ. Tuổi thường gặp của nam bệnh nhân UT gan là 50 – 69^[4]. Số ca mới UT gan tại Nhật Bản có tuổi trung bình của giới nam và nữ, lần lượt là 67,8 và 71,2 tuổi^[5]. Tuổi của các bệnh nhân UT gan tại một số quốc gia châu Á được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Tuổi của các bệnh nhân UT gan tại một số quốc gia châu Á

	Tuổi
Hàn Quốc	Trung bình 61,4
Hồng Kông	Trung vị nam 63, nữ 71
Philippines	Trung bình 60
Thái Lan	Trung bình 57

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của bệnh nhân UT gan nam và nữ giới là 58,7 và 64,1 tuổi, tương tự với Hàn Quốc,

Philippines và Thái Lan. Nhưng trẻ hơn so với các bệnh nhân UT gan tại Nhật Bản và Hồng Kông.

4.2. Tỷ lệ bệnh nhân UT gan tuổi trẻ

Khoảng tuổi để xác định nhóm bệnh nhân UT gan tuổi trẻ thay đổi tùy theo các tác giả. Phần lớn nghiên cứu xác định bệnh nhân UT gan trẻ khi < 40 tuổi.

Các lý do khi chọn mốc < 40 tuổi là theo khuyến cáo của Hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh lý Gan Hoa Kỳ (AASLD) tầm soát UT gan cho nam giới châu Á nên từ độ tuổi 40. Theo White, 95% ca UT gan mới được chẩn đoán ở Hoa Kỳ trong giai đoạn 2000 - 2012 có độ tuổi ≥ 45 . Tương tự tại Trung Quốc, năm 2015, khoảng 92,9% bệnh nhân UT gan nam giới mới được chẩn đoán ở tuổi 45 hoặc hơn.

Theo Yoon, khảo sát trên 1.558 bệnh nhân HCC tại Hàn Quốc năm 2015, các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi chiếm tỷ lệ 2,2%.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng dùng mốc tuổi <40 để xác định bệnh nhân UT gan trẻ tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân UT gan trẻ (< 40 tuổi) có tỷ lệ là 6,6%, cao hơn hẳn tại Hàn Quốc ($p < 0,001$).

Theo NDS Huy^[5], khảo sát 36.509 bệnh nhân tại Khoa U gan Bệnh viện Chợ Rẫy từ 2010 đến 2019, tỷ lệ bệnh nhân UT gan trẻ là 8,2%.

Theo GLOBOCAN năm 2020^[6], tỷ lệ bệnh nhân UT gan trẻ tại Việt Nam chiếm tỷ lệ 7,8%, cao hơn so với nghiên cứu này ($p < 0,001$) và cao hơn hẳn so với Trung Quốc (4,5%), Hàn Quốc (1,6%), Thái Lan (2,3%) và Philippines (5,6%) ($p < 0,001$).

4.3. Sự gia tăng của các bệnh nhân UT gan trẻ?

Tại Hoa Kỳ, khảo sát trong thời gian 2000 - 2012, ghi nhận xuất độ các bệnh nhân mới HCC 35 - 39 tuổi giảm đáng kể, trong khi các bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên lại tăng (với xuất độ tăng cao nhất ở nhóm tuổi 55 - 64).

Trong nghiên cứu này, trong giai đoạn 2003 -2016, số các bệnh nhân mới UT gan tại TP. HCM có xu hướng giảm ở các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi), trong khi đó các bệnh nhân lớn tuổi lại tăng cao, do vậy tỷ lệ bệnh nhân UT gan trẻ không gia tăng, mà lại giảm. Kết quả này không khác với số liệu của Hoa Kỳ.

Khoa U gan Bệnh viện Chợ Rẫy, 2010 - 2019, cũng ghi nhận số lượng bệnh nhân UT gan 50 - 70 tuổi tăng dần, trong khi số lượng bệnh nhân < 40 tuổi hầu như không tăng^[5]. Do vậy, tỷ lệ bệnh nhân UT gan trẻ giảm.

Theo Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế (IARC)^[7], trong giai đoạn 2020 - 2040, số các bệnh nhân mới UT gan tại Việt Nam sẽ tiếp tục giảm ở các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi (từ 8% xuống còn 4,3%). Kết quả này tương tự với Hàn Quốc (1,2% xuống 0,5%), Philippines (5,6% xuống 3,7%).

4.4. Giới tính của các bệnh nhân UT gan

UT gan thường gặp ở nam giới hơn, với tỉ số nam:nữ thường khoảng 2:1 - 3:1. Tỉ số này thay đổi tùy theo các quốc gia từ thấp nhất là 1:1 (Costa Rica, Ecuador, Columbia) đến cao nhất là 5:1 (Pháp).

Theo GLOBOCAN năm 2020^[6], các bệnh nhân Hàn Quốc < 40 tuổi có tỷ lệ nữ giới là 32,6% trong khi tỷ lệ ở nhóm tuổi còn lại là 26%. Số liệu tương tự của các bệnh nhân UT gan tại Thái Lan là 20,4% và 33,6%; Philippines là 28,8% và 29,9%.

Tại Hoa Kỳ, trong thời gian 2004 - 2015, các bệnh nhân UT gan < 40 tuổi chiếm tỷ lệ 28,7%.

Trong nghiên cứu này, tỉ số nam:nữ là 3,2; không khác với ý kiến. Các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi) có tỷ lệ nữ giới là 24% không khác so với nhóm tuổi còn lại và không khác với Hàn Quốc, Philippines và Hoa Kỳ ($p >$

0,05). Các bệnh nhân UT gan trẻ tại Thái Lan lại có tỉ lệ nữ giới thấp hơn nhóm tuổi còn lại đáng kể ($p < 0,001$).

4.5. Sự thay đổi của các bệnh nhân UT gan theo tuổi và giới tính

- Về tuổi, các bệnh nhân UT gan liên quan đến HCV thường được chẩn đoán ở tuổi cao hơn các bệnh nhân liên quan đến HBV 10 năm.

- Về giới tính:

+ Các bệnh nhân UT gan có nguyên nhân liên quan đến HCV thường gặp ở nữ giới hơn, trong khi các bệnh nhân liên quan đến HBV lại thường gặp ở nam hơn.

+ Nam giới thường sử dụng đồ uống có cồn nhiều hơn nữ, do đó nguy cơ bị xơ gan do rượu nhiều hơn, mà xơ gan lại là yếu tố thuận lợi cho sự hình thành HCC^[5].

+ Các bệnh gan liên quan đến chuyển hóa, béo phì (những năm gần đây đang là nguyên nhân gây xơ gan phổ biến) thường xảy ra ở nữ hơn^[4].

- Đài Loan ghi nhận giảm các bệnh nhân UT gan mới ở cả hai giới trong khoảng thời gian 2004 - 2014. Kết quả có được có thể nhờ vào chương trình tiêm ngừa HBV toàn quốc triển khai từ năm 1984, cũng như chương trình điều trị bệnh gan do HBV và HCV toàn quốc triển khai từ năm 2003. Nhật Bản cũng ghi nhận có giảm bệnh nhân UT gan mới ở cả hai giới trong thời gian 2010 - 2030, thành quả này được cho là nhờ vào chương trình 5 năm điều trị các bệnh nhân nhiễm HCV triển khai từ năm 2002^[8].

- Ngược lại, Vương Quốc Anh lại ghi nhận tăng số ca UT gan mới ở cả hai giới trong thời gian 2014 - 2035, Hoa Kỳ cũng ghi nhận tần suất mắc UT gan mới tăng gấp ba từ năm 2008. Nguyên nhân có thể do sự

gia tăng bệnh tiểu đường và tình trạng béo phì^[8].

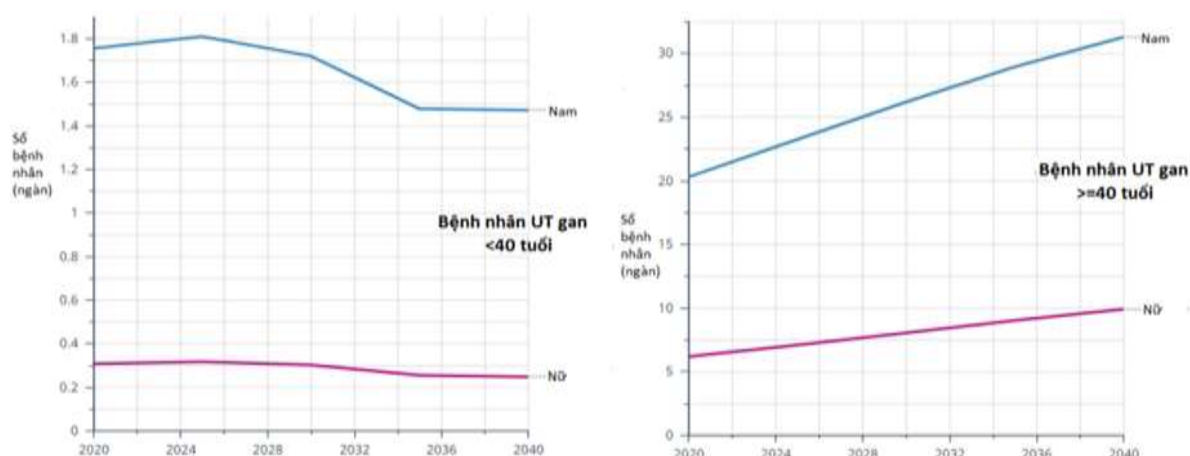
Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân mới UT gan tại TP. HCM có xu hướng tăng ở cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Tuy nhiên, các bệnh nhân mới UT gan tuổi trẻ (< 40 tuổi) lại có xu hướng giảm, chủ yếu giảm ở giới nam. Các bệnh nhân nữ có xu hướng tăng nhẹ ở mọi lứa tuổi.

- Các bệnh nhân UT gan lớn tuổi tại TP. HCM tăng rõ ở nam giới tuổi 50 - 69 có thể do tỉ lệ nhiễm HBV cao trong cộng đồng cũng như thói quen dùng đồ uống có cồn của nam giới tại TP. HCM.

- Các bệnh nhân UT gan nam giới < 40 tuổi có xu hướng giảm có thể do tiếp cận rộng rãi các thuốc điều trị viêm gan virus. Chương trình tiêm ngừa HBV ngay sau sinh có thể làm giảm tần xuất mắc mới HCC, tuy nhiên do chương trình này chỉ được triển khai tại TP. HCM từ năm 2003 nên chưa đủ thời gian để suy đoán hiệu quả. Đài Loan triển khai tiêm ngừa HBV ngay sau sinh từ năm 1984, nhưng phải đến năm 2004 (sau 20 năm) mới bắt đầu ghi nhận xu hướng giảm số ca mắc mới HCC ở các bệnh nhân 40 - 54 tuổi^[8].

- Các bệnh nhân nữ tại TP. HCM có xu hướng tăng nhẹ ở mọi lứa tuổi có thể giải thích bằng các lý giải trên và còn có thể do yếu tố nội tiết^[5], kết hợp với nữ giới thường bị các bệnh gan do chuyển hóa hơn.

- Theo Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế (IARC)^[7], trong giai đoạn 2020 - 2040, số các bệnh nhân mới UT gan tại Việt Nam sẽ tiếp tục tăng rõ ở các bệnh nhân ≥ 40 tuổi cả hai giới, nhưng sẽ giảm nhẹ ở các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi cả hai giới (biểu đồ 5). Kết quả này tương tự với Malaysia và Thái Lan.



Biểu đồ 5. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT gan tại Việt Nam theo các nhóm tuổi và giới tính trong khoảng thời gian 2020 - 2040^[7]

Hạn chế của nghiên cứu:

Ghi nhận Ung thư quần thể TP. HCM có thể chưa ghi nhận đầy đủ các bệnh nhân UT gan của các cơ sở y tế tại TPHCM nên có thể chưa phản ánh chính xác xu hướng thay đổi theo tuổi và giới của các bệnh nhân UT gan tại TP. HCM.

V. KẾT LUẬN

Các bệnh nhân UT gan có xu hướng tăng cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Các bệnh nhân mới UT gan tuổi trẻ (< 40 tuổi), nam giới lại có xu hướng giảm.

Tỉ lệ bệnh nhân UT gan trẻ tại TP. HCM hiện ở mức cao, nên cần cảnh giác khả năng bị UT gan khi có các triệu chứng nghi ngờ ở người trẻ < 40 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cho Y, Kim BH, Park JW.** The emerging age-pattern changes of patients with hepatocellular carcinoma in Korea. Clin Mol Hepatol. 2023;29(1):99-101.
2. **Dasgupta P, Henshaw C, Youlden DR, Clark PJ et al.** Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020; 10:171.
3. **Nevola R, Tortorella G, Rosato V, Rinaldi L et al.** Gender Differences in the Pathogenesis and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma. Biology. 2023; 12(7):984.
4. **Kudo M, Izumi N, Kubo S, Kokudo N et al.** Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. Hepatol Res. 2020;50(1):15 - 46.
5. **Nguyễn Đình Song Huy.** "Ghi nhận ung thư biểu mô tế bào gan tại Khoa U gan Bệnh viện Chợ Rẫy 2010 - 2019". Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2020;5(1):315-322.
6. **Cancer Today** (<https://gco.iarc.fr/today/>).
7. **Cancer Tomorrow** (https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?types=0&sexes=1_2&mode=cancer&group_populations=0&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&cancers=11&populations=704&age_end=17&scale=linear&min_zero=1).
8. **Su SY, Chiang CJ, Yang YW, Lee WC.** Secular trends in liver cancer incidence from 1997 to 2014 in Taiwan and projection to 2035: An age-period-cohort analysis. J Formos Med Assoc. 2019;118(1 Pt 3):444-449.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỐNG THÊM SAU MỔ UNG THƯ HẮC TỔ DA GIAI ĐOẠN II, III TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Thanh Phương¹, Nguyễn Văn Chủ¹,
Đỗ Anh Tú¹, Nguyễn Quang Anh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm 5 năm toàn bộ, 5 năm không bệnh và nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật triệt căn ung thư hắc tố da giai đoạn II, III.

Đối tượng, phương pháp: Gồm 135 bệnh nhân ung thư hắc tố da giai đoạn II, III, có khối u nguyên phát, được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn đơn thuần tại Bệnh viện K. Thiết kế nghiên cứu mô tả tiến cứu có theo dõi dọc.

Kết quả: Sống thêm 5 năm toàn bộ 52,5% và không bệnh 38,4%. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm toàn bộ khi phân tích đơn biến: U ở gan chân sống thêm thấp hơn u ở đầu cổ, thân mình, chi trên và đùi cẳng chân (37,4% so với 77,7%, 59,8%, 52,2% và 67,6%). Giai đoạn II sống thêm cao hơn giai đoạn III (88,3% so với 27,3%). Xếp T2, T3 sống thêm cao hơn T4 (90%, 80,6% so với 20,9%). Thở lan tràn nông và nốt ruồi son sống thêm cao hơn thể nốt ruồi son đỉnh và cục (62,2%, 57,4% so với 15%, 5,7%). Chưa di căn hạch sống thêm cao hơn 1 hạch di căn, 2 - 3 hạch di căn và > 3 hạch di căn (88,3% so với 33,8%, 10,9%, 11,5%). Clark II - III sống thêm

cao hơn Clark IV - V (85,3% so với 44,5%). Không loét u sống thêm cao hơn loét u (76,3% so với 29,0%). U có nhân chia < 1/mm² sống thêm cao hơn u có nhân chia 1 - 6/mm² và > 6/mm² (95,5% so với 63,3% và 5,9%). Giai đoạn tỏa tia sống thêm cao hơn thẳng đứng (87,2% so với 40,5%). Lympho xâm nhập dày đặc sống thêm cao hơn lympho xâm nhập u thưa thớt và không xâm nhập (91,3% so với 59,1% và 13,0%). U không xâm nhập mạch sống thêm cao hơn u xâm nhập mạch (69,4% so với 0,0%). Không nhân vệ tinh sống thêm cao hơn có nhân vệ tinh (70,5% so với 21,3%), các yếu tố trên có giá trị p đều < 0,05. Hai yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm khi phân tích đa biến là yếu tố loét u (p = 0,008) và yếu tố u xâm nhập mạch (p = 0,001).

Kết luận: Sống thêm 5 năm toàn bộ 52,5% và không bệnh 38,4%. Các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ: Vị trí u ở gan chân, thể mô bệnh học là thể nốt ruồi son đỉnh và thể cục, độ dày u Breslow tăng, mức độ xâm lấn Clark tăng, số lượng hạch khu vực di căn tăng, giai đoạn bệnh tăng, loét u, tỷ lệ phân bào u tăng, u có giai đoạn phát triển thẳng đứng, tế bào lympho không xâm nhập u, u xâm nhập mạch. Hai yếu tố tiên lượng độc lập là loét u và khối u xâm nhập mạch.

Từ khóa: Sống thêm 5 năm toàn bộ, 5 năm không bệnh, các yếu tố tiên lượng.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thanh Phương

Email: vuthanhphuonghnm@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

SUMMARY**SURVIVAL RESULTS AND SOME PROGNOSIS FACTORS AFTER RADICAL SURGERY OF STAGE II, III CUTANEOUS MELANOMA AT K HOSPITAL**

Objective: Evaluate the overall 5-year survival, 5-year disease-free survival and study some prognosis factors affecting the overall 5-year survival after radical surgery of stage II, III melanoma.

Subjects, methods: Study prospectively 135 patients with stage II, III melanoma, primary tumors, treated with radical surgery at K Hospital.

Results: Overall 5-year survival rate 52.5%, 5-year disease-free survival rate 38.4%. Factors affecting the 5-year survival rate in univariate analysis: The survival rate of tumors in the sole of the feet was lower than that of tumors in the head and neck, trunk, upper limbs, thighs and calves (37.4% vs. 77.7%, 59.8%, 52.2%, and 67.6%); stage II survival was higher than stage III (88.3% vs 27.3%); T2, T3 survival is higher than T4 (90%, 80.6% vs 20.9%); the survival rate of superficial spreading and lentigo maligna melanomas was higher than that of acral lentiginous and nodular (62.2%, 57.4% vs 15%, 5.7%); Non-lymph node metastasis had higher survival than 1 metastatic lymph node, 2 - 3 metastatic lymph nodes and > 3 metastatic lymph nodes (88.3% vs 33.8%, 10.9%, 11.5%); Clark II - III survival was higher than Clark IV - V (85.3% vs. 44.5%); Non-ulcer survival was higher than ulcer survival (76.3% vs 29.0%); tumors with mitotic rate < 1/mm² had higher survival than tumors with mitotic rate 1 - 6/mm² and > 6/mm² (95.5% vs. 63.3% and 5.9%); the radical growth phase survival was more vertical growth phase (87.2% vs. 40.5%); densely infiltrating lymphocytes had higher survival than

sparsely infiltrating and non-infiltrating lymphocytes (91.3% vs. 59.1% and 13.0%); Non-vascular invasion tumors had higher survival than vascular invasion tumors (69.4% vs 0.0%); survival without satellite nodules was higher than with satellite nodules (70.5% vs. 21.3%), $p = 0,0001$. Two independent prognostic factors affecting 5-year survival in multivariate analysis: ulcer ($p = 0.008$) and vascular invasion ($p = 0.001$).

Conclusion: Overall 5-year survival 52.5%, 5-year disease-free survival 38.4%. Prognostic factors affecting overall 5-year survival: tumor located on the sole of the feet; acral lentiginous melanoma and nodular melanoma; Breslow tumor thickness, Clark invasion, regional lymph node metastasis, disease stage, ulcer, mitotic rate, vertical growth phase, lymph node non-infiltrating, tumor invasion. Two independent prognostic factors: tumor ulcer and tumor vascular invasion.

Keywords: Overall 5-year survival, 5-year disease-free survival, prognostic factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, bệnh ung thư hắc tố da có tỷ lệ mắc đang gia tăng đều đặn hàng năm, từ 4 - 6%, trong vài thập kỷ qua, tốc độ khá nhanh so với nhiều loại ung thư khác^[1]. Năm 2020, tổ chức Y tế Thế giới ước tính khoảng 325.000 trường hợp mắc mới và có khoảng 57.000 trường hợp tử vong do ung thư hắc tố da trên toàn thế giới^[2]. Bệnh ung thư hắc tố da thường gặp ở người da trắng, có xu hướng phổ biến ở các nước phát triển vùng Bắc Âu, Bắc Mỹ, Úc và New Zealand^[3]. Ở trong nước, số bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện K tăng lên hàng năm, do những hiểu biết về căn bệnh này còn hạn chế, nên phần lớn bệnh nhân đến khám và điều trị ở giai đoạn II, III. Ung thư hắc tố da là bệnh lý

ác tính của tế bào hắc tố, thuộc loại ung thư có độ ác tính cao, biểu hiện khối u tiến triển nhanh, màu đen, hay di căn sớm theo đường bạch huyết vào hạch khu vực và đường tĩnh mạch, phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng khi bệnh ở giai đoạn tại chỗ, tại vùng^[4]. Mục đích của nghiên cứu là đánh giá kết quả sống thêm 5 năm sau phẫu thuật triệt căn ung thư hắc tố da và tìm hiểu một số yếu tố tiên lượng để làm cơ sở cho phẫu thuật viên lựa chọn phương pháp phẫu thuật cho từng bệnh nhân, đồng thời tìm hiểu một số đặc điểm mô bệnh học giúp cho chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh, điều trị hỗ trợ sau mổ cho các bệnh nhân có yếu tố tiên lượng xấu và theo dõi quản lý bệnh nhân tốt hơn. Một số yếu tố tiên lượng có vai trò quan trọng trong dự đoán nguy cơ tái phát, di căn và làm giảm thời gian sống thêm sau phẫu thuật ung thư hắc tố da. Đó là các yếu tố đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu trên thế giới, bao gồm giới tính, vị trí khối u nguyên phát, độ dày khối u nguyên phát (Breslow), mức độ xâm lấn Clark, số hạch khu vực di căn, giai đoạn bệnh, tít mô bệnh học, nhân vệ tinh quanh khối u, loét bề mặt khối u, giai đoạn phát triển, tỷ lệ nhân chia, lympho xâm nhập khối u và khối u xâm nhập bạch mạch^[5-8]. Ở Việt Nam, chưa có công trình nghiên cứu kết quả sống thêm 5 năm và một số yếu tố tiên lượng của bệnh ung thư hắc tố da. Nghiên cứu của Đào Thị Thúy Hằng (2017), đã chỉ ra được một số yếu tố mô bệnh học liên quan đến di căn hạch của ung thư hắc tố da^[4]. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm hai mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả sống thêm 5 năm toàn bộ và không bệnh sau phẫu thuật triệt căn ung thư hắc tố da giai đoạn II, III.
2. Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm

toàn bộ sau phẫu thuật của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 135 bệnh nhân (BN) ung thư hắc tố da (UTHTD) giai đoạn (GD) II, III, có u nguyên phát, được điều trị bằng phẫu thuật (PT) triệt căn đơn thuần tại Bệnh viện K.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Được chẩn đoán xác định là UTHTD nguyên phát bằng mô bệnh học tại Viện K, chưa phẫu thuật cắt khối u trước đó, được xếp giai đoạn bệnh II, III theo AJCC năm 2017, được điều trị bằng PT đơn thuần, được xác định tít mô bệnh học và các đặc tính tế bào (TB) khối u từ bệnh phẩm mổ trên các tiêu bản nhuộm HE và hóa mô miễn dịch (HMMD), không mắc bệnh ung thư khác, không mắc bệnh mạn tính có nguy cơ tử vong gần. Có đầy đủ thông tin về tình trạng bệnh sau mổ qua các lần khám lại, điện thoại, thư gửi cho BN và gia đình.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Đã PT cắt u ở các Bệnh viện khác, di căn dưới da của ung thư hắc tố chưa rõ nguyên phát, ung thư hắc tố của các cơ quan bộ phận khác của cơ thể không phải của da.

2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Thực hiện từ 01/11/2015 đến 30/07/2024 tại Bệnh viện K.

2.3. Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả tiến cứu, có theo dõi dọc.

Cỡ mẫu theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{P(1-P)}{d^2} = \frac{(1,96)^2 \times 0,25 \times 0,75}{(0,1)^2} = 72$$

Trong đó: n = Số bệnh nhân tối thiểu cần nghiên cứu.

$Z_{1-\alpha/2}^2$ = Hệ số giới hạn độ tin cậy đối với độ tin cậy 95%, tra bảng = 1,96.

p = Tỷ lệ không tái phát di căn sau mổ UTHTD, theo nghiên cứu trước là 25%^[5], suy ra p là 0,25. $q = 1 - p$ = tỷ lệ tái phát di căn sau mổ UTHTD, $q = 1 - 0,25 = 0,75$. d = sai số tuyệt đối cho phép = 0,1. Từ đó cỡ mẫu lý thuyết tối thiểu là 72 BN. Mẫu thu thập thực tế vào nghiên cứu 135 BN đủ các tiêu chuẩn trên. BN đầu lấy vào nghiên cứu 05/11/2015 và BN cuối lấy vào nghiên cứu 10/12/2019.

2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu:

- Nhóm tuổi: Tuổi trẻ, trung niên < 60 tuổi và tuổi già ≥ 60 tuổi. Giới tính: Nam, nữ.

- Vị trí u: Đầu cổ, thân mình, chi trên, đùi cẳng chân và gan chân.

- Hạch khu vực di căn: Di căn và không di căn. Hạch trung gian di căn: Di căn và không di căn.

- Xếp loại T sau mổ pT: pT2, pT3 và pT4. Xếp loại N sau mổ pN: pN0, pN1, pN2 và pN3. Xếp loại M trước mổ: Chưa di căn xa (M0) và đã di căn xa (M1). Giai đoạn bệnh: Giai đoạn II và giai đoạn III.

- Thể mô bệnh học: Lan tràn nông, cục, nốt ruồi son và nốt ruồi son đỉnh.

- Mức độ Clark: Nhóm Clark II - III và Clark IV - V. Loét khối u vi thể: Có loét u và không loét u.

- Tỷ lệ nhân chia u vi thể: Nhóm tỷ lệ < 1 nhân chia/mm², 1 - 6 nhân chia/mm² và > 6 nhân chia/mm².

- Giai đoạn phát triển vi thể: Tỏa tia và thẳng đứng. Lympho xâm nhập u: Dày đặc, thưa thớt và không có lympho bào xâm nhập. U xâm nhập mạch vi thể: Có và không xâm nhập mạch.

- Nhân vệ tinh quanh u vi thể: Có nhân vệ tinh và không có nhân vệ tinh.

- Phương pháp mổ: Cắt rộng u, vét hạch khu vực và cắt cụt chi - tháo khớp, vét hạch

khu vực.

- Sinh thiết tức thì diện cắt quanh và đáy u: Diện cắt sạch ung thư và diện cắt không sạch ung thư.

- Giải phẫu bệnh diện cắt quanh u và đáy u: Diện cắt sạch ung thư và diện cắt không sạch ung thư.

- Tái phát tại u, tại hạch sau mổ: Có và không tái phát. Di căn xa sau mổ: Có và không có di căn xa.

- Điều trị lần 2 do tái phát di căn sau mổ: Từ chối điều trị, phẫu thuật + miễn dịch và giảm nhẹ.

- Thời gian theo dõi sau mổ (tháng): Thời gian ngắn nhất, trung bình và dài nhất.

- Thông tin bệnh nhân: Mất thông tin nửa chừng, hoàn toàn và đầy đủ thông tin.

- Tỷ lệ bệnh nhân được theo dõi 5 năm sau mổ: Theo dõi ≥ 5 năm và < 5 năm.

- Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ (tháng): Sống thêm 5 năm không bệnh sau mổ (ngày BN mổ đến ngày tái phát di căn) và sống thêm 5 năm toàn bộ sau mổ (ngày BN mổ đến ngày tử vong do bệnh).

2.5. Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Thu thập thông tin trước điều trị bao gồm lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 2: Điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần. Thu thập thông tin trong và sau điều trị như các đặc điểm mô bệnh học, theo dõi tái phát di căn và sống thêm 5 năm qua các lần khám lại định kỳ.

Bước 3: Đánh giá thời gian sống thêm 5 năm không bệnh và thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ theo Kaplan Meier. Phân tích đơn và đa yếu tố tiên lượng theo Log rank và phương pháp hồi quy Cox.

2.6. Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin kỹ thuật: Chúng tôi phỏng vấn, thăm

khám, xét nghiệm, trực tiếp mô, phẫu tích hạch, đếm số hạch khu vực, xét nghiệm sinh thiết tức thì và mô bệnh học diện cắt, khối u, hạch khu vực. Phỏng vấn, khám, xét nghiệm khi bệnh nhân đến khám lại. Có ít bệnh nhân (6%) sau nhiều lần khám lại, thấy có di căn xa không đến khám lại nữa thì gọi điện cho BN và gia đình. Xét nghiệm các đặc điểm mô bệnh học u: Các tiêu bản được nhuộm HMMD với một số dấu ấn Melan-A, S-100, HMB-45, Ki-67, CD31, D2-40 và đọc bởi các Giáo sư giải phẫu bệnh của viện K. Công cụ: Phiếu hướng dẫn phỏng vấn, ghi âm trên điện thoại cá nhân, bộ câu hỏi gửi qua thư hai chiều cho BN, gia đình và mẫu bệnh án nghiên cứu riêng đã lập trước.

2.7. Phân tích và xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để nhập và phân tích số liệu thống kê, tính tần suất, số trung bình. Dùng test χ^2 để so sánh các đại lượng, phân tích mối liên quan giữa các biến, khác biệt khi $p < 0,05$. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ và không bệnh dùng Kaplan - Meier. Phân tích đơn và đa biến dùng Log rank và hồi quy Cox.

2.8. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu: Đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội, số 4759/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN, ngày chấp thuận 25/12/2015. Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả sống thêm 5 năm toàn bộ và không bệnh sau mổ nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ung thư hắc tố da:

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng và vi thể khối u (n = 135)

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng và vi thể khối u (n = 155)

Đặc điểm vi thể khối u		Số BN	Tỷ lệ
Nhóm tuổi	< 60	86	63,7
	≥ 60	49	36,3
Giới	Nam	67	49,6
	Nữ	68	50,4
Vị trí khối u	Đầu cổ	17	12,6
	Thân mình	30	22,2
	Chi trên	21	15,6
	Đùi cẳng chân	19	14,1
	Gan chân	48	35,5
Thể mô bệnh học	Lan tràn nông	71	52,6
	Cục	30	22,2
	Nốt ruồi son	18	13,3
	Nốt ruồi son đỉnh	16	11,9
Độ dày khối u (Breslow)	1,01 - 2,0mm	5	3,7
	2,01 - 4,0mm	56	41,5
	> 4,0mm	74	54,8
Nhóm Clark II - III và IV - V	Clark II - III	31	23,0

	Clark IV - V	104	77,0
Giai đoạn phát triển	Tỏa tia	37	27,4
	Thăng đứng	98	72,6
Tỷ lệ nhân chia trên vi trường	< 1 nhân chia/mm ²	39	28,9
	1-6 nhân chia/mm ²	44	32,6
	≥ 7 nhân chia/mm ²	52	38,5
Nhân vệ tinh quanh u	Có nhân vệ tinh	47	34,8
	Không có nhân vệ tinh	88	65,2
Loét khối u	Có loét	65	48,1
	Không loét	70	51,9
Lympho xâm nhập u	Dày đặc	29	21,4
	Thưa thớt	63	46,7
	Không có lympho bào	43	31,9
U xâm nhập mạch máu	Có xâm nhập	30	22,2
	Không xâm nhập	105	77,8

Nhóm tuổi 40 - 59 hay gặp 48,8%, vị trí gặp nhiều chi dưới 49,6%, thể lan tràn nông 52,6%, xếp pT3, pT4 là 96,3%, Clark V 46,7%, thăng đứng 72,6%, nhân vệ tinh 34,8%, u xâm nhập mạch 77,8%.

3.1.2. Di căn hạch khu vực, xếp loại pTNM và giai đoạn bệnh (n = 135):

- Di căn hạch khu vực: Chưa di căn hạch 70 BN (51,9%), đã di căn hạch 65 BN (48,1%). Di căn hạch trung gian: Có di căn 8 BN (5,9%), không di căn 127 BN (94,1%).

- Xếp loại pT: pT2 là 5 BN (3,7%), pT3 là 56BN (41,5%), pT4 là 74 BN (54,8%).

- Xếp loại M trước phẫu thuật: Xếp loại M0 có 135 BN (100%), xếp loại M1 có 0 BN (0%).

- Xếp giai đoạn bệnh: Giai đoạn II 70 BN (51,9%) và giai đoạn III 65 BN (48,1%), có 5 BN xếp loại T2b (độ dày u 1,01 - 2,0mm, đều có loét u vi thể), N0, M0, được xếp GĐ IIA.

3.1.3. Phương pháp phẫu thuật (n = 135):

- Phương pháp phẫu thuật: Cắt rộng u, nạo vét hạch khu vực 118 BN (87,4%), cắt cắt hoặc tháo khớp, nạo vét hạch khu vực 17 BN (12,6%). Diện cắt sạch ung thư trên vi thể 135 BN (100%).

3.1.4. Theo dõi sau mổ, tái phát tại u tại hạch, di căn xa sau mổ, điều trị lần 2 (n = 135):

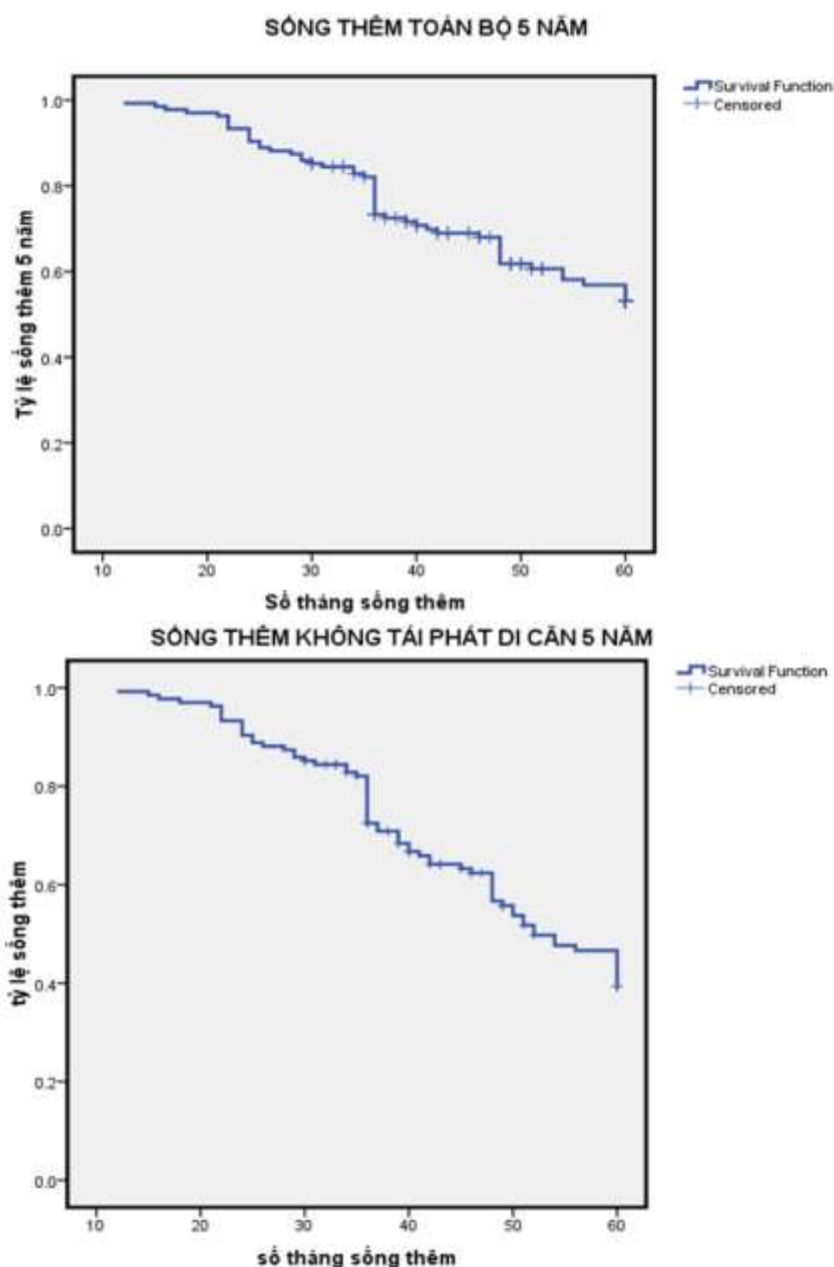
- Theo dõi 5 năm sau mổ: Theo dõi lâu nhất 139 tháng, ngắn nhất 56 tháng, thời gian theo dõi trung bình 94 tháng, không có BN nào mất thông tin nửa chừng và hoàn toàn, BN được theo dõi ≥ 60 tháng là 133 BN (98,5%).

- Theo dõi tái phát tại u, hạch: Tái phát tại u, hạch 11 BN (8,1%), không tái phát 124 BN (91,9%).

- Theo dõi di căn xa sau mổ: Di căn xa 71 BN (1,4%), chống đau giảm nhẹ 33 BN (52,6%), không di căn xa 64 BN (46,5%).

3.1.5. Thời gian sống thêm 5 năm toàn

- Điều trị lần 2 cho di căn xa: Từ chối 37 bộ và không bệnh:
BN (52,1%), phẫu thuật và điều trị miễn dịch



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ và không bệnh

Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ 52,5% và không bệnh 38,4%.

3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm toàn bộ khi phân tích đơn biến:

Bảng 2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ

Các yếu tố		Sống thêm 5 năm (%)	Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	95% CI khoảng tin cậy	Số bệnh nhân chết	p
Nhóm tuổi	≤ 60 tuổi	59,9	48,24 ± 2,32	43,52 ± 52,82	13	0,118
	> 60 tuổi	49,8	47,94 ± 1,80	46,71 ± 51,07	37	
Giới tính	Nam	53,2	47,45 ± 1,76	43,45 ± 51,25	28	0,963
	Nữ	53	48,54 ± 1,92	46,81 ± 52,25	23	
Vị trí khối u	Đầu cổ	77,7	48,85 ± 3,48	41,75 ± 55,77	5	0,04
	Thân mình	52,2	51,24 ± 2,26	46,57 ± 55,81	10	
	Chi trên	59,8	52,13 ± 2,50	47,04 ± 57,25	7	
	Đùi cẳng chân	67,6	44,51 ± 2,17	41,23 ± 45,82	5	
	Gan chân	37,4	45,36 ± 1,19	43,29 ± 44,49	23	
Độ dày u (Breslow)	T2	90	58,12 ± 0,84	32,82 ± 42,34	14	0,0001
	T3	80,6	58,17 ± 0,89	55,81 ± 60,14	37	
	T4	20,9	35,73 ± 3,57	32,14 ± 37,26	29	
Thể mô bệnh học	Lan tràn nông	62,2	55,25 ± 2,18	54,02 ± 58,46	12	0,0001
	Cục	5,7	33,96 ± 2,79	28,47 ± 39,44	21	
	Nốt ruồi son	57,4	53,34 ± 2,55	48,34 ± 58,35	6	
	Ruồi son đỉnh	15,0	39,15 ± 3,69	31,92 ± 46,38	11	
Clark	Clark 2,3	85,3	57,78 ± 0,94	55,99 ± 59,57	8	0,0001
	Clark 4,5	44,5	38,44 ± 1,79	34,97 ± 41,90	45	
Loét khối u	Không loét	76,3	54,61 ± 1,18	51,36 ± 57,54	35	0,0001
	Có loét	29,0	43,58 ± 1,95	38,79 ± 46,46	15	
Tỷ lệ nhân chia	< 1 nhân chia/mm ²	95,5	58,76 ± 0,82	57,19 ± 60,37	3	0,0001
	1 - 6 nhân chia/mm ²	63,3	51,20 ± 2,25	47,65 ± 53,77	13	
	>6 nhân chia/mm ²	5,9	41,48 ± 2,04	36,75 ± 43,48	34	
Giai đoạn	Tòa tia	87,2	57,62 ± 1,25	55,37 ± 61,82	4	0,0001
	Thẳng đứng	40,5	45,26 ± 1,28	42,14 ± 48,32	46	
U xâm nhập mạch	Có	0,0	27,83 ± 2,19	23,64 ± 34,15	29	0,0001
	Không	69,4	53,64 ± 1,14	51,62 ± 55,46	21	
Nhân vệ tinh	Có	21,3	36,37 ± 2,31	31,84 ± 41,92	32	0,0001
	Không	70,5	54,25 ± 1,13	52,06 ± 56,45	18	
Hạch khu vực	Hạch (-)	88,3	58,12 ± 0,56	57,01 ± 61,18	5	0,0001
	1 hạch (+)	33,8	47,43 ± 2,36	42,84 ± 52,05	8	
	2-3 hạch (+)	10,9	42,62 ± 2,94	34,83 ± 46,44	14	
	>3 hạch (+)	11,5	27,22 ± 1,84	23,51 ± 32,88	23	
Giai đoạn bệnh	2	27,3	57,78 ± 0,74	57,35 ± 61,25	6	0,0001
	3	88,3	41,31 ± 1,83	37,73 ± 44,85	44	

Phân tích đơn biến, yếu tố nhóm tuổi, giới tính sống thêm 5 năm khác nhau không có ý nghĩa với $p > 0,05$, các yếu tố khác sống thêm 5 năm khác nhau có ý nghĩa với $p < 0,0001$.

3.2.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm toàn bộ khi phân tích đa biến:

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm toàn bộ theo hồi quy COX

Các biến	b	SE	Wald	df	p	Exp(b)
Vị trí khối u nguyên phát	-6.125	112.572	.007	4	0,932	.000
Mức độ Clark II-III/IV-V	7.113	122.293	.003	1	0,954	1.228
Độ dày khối u Breslow	-8.931	103.381	.007	2	0,931	.000
Giai đoạn phát triển khối u	-7.523	122.294	.004	1	0,951	.001
Loét khối u vi thể	-1.456	.550	7.007	1	0,008	.233
Tỷ lệ nhân chia khối u	.363	.453	.643	2	0,422	1.438
Lympho xâm nhập khối u	.099	.486	.041	2	0,839	1.104
Khối u xâm nhập mạch	1.878	.550	11.651	1	0,001	6.537
Thể mô bệnh học khối u	.093	.866	.011	3	0,915	1.097
Nhân vệ tinh vi thể khối u	.599	.487	1.511	1	0,219	1.820
Số hạch khu vực di căn	-1.028	.849	1.467	2	0,226	.358
Giai đoạn bệnh	10.013	64.882	.024	1	0,877	2.233

b: Hệ số; SE: Sai số chuẩn; Wald: Kiểm định Wald; p: Xác suất; df: Bậc tự do; Exp(b): Hàm số mũ

Yếu tố loét u vi thể và yếu tố u xâm nhập mạch máu là 2 yếu tố tiên lượng độc lập với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả sống thêm 5 năm toàn bộ và không bệnh sau mổ nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 1: Sống thêm 5 năm toàn bộ 52,5% và tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh là 38,4%. Nghiên cứu của Eggermont AM và CS (2017) trên 951 BN giai đoạn III, sau mổ được bốc thăm ngẫu nhiên chia ra làm hai nhóm, nhóm được điều trị bổ trợ bằng thuốc miễn dịch Ipilimumab và nhóm chỉ mổ đơn thuần, theo dõi 5 năm thấy tỷ lệ sống sót sau 5 năm toàn bộ là 65,4% ở nhóm được điều trị bổ trợ bằng thuốc miễn dịch Ipilimumab, so với 54,4% ở nhóm chỉ mổ đơn thuần, $p = 0,001^{[10]}$.

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ của nhóm BN nghiên cứu

4.2.1. Yếu tố nhóm tuổi, giới ảnh hưởng đến thời gian sống thêm:

Bảng 2: Tỷ lệ sống thêm 5 năm BN có nhóm tuổi ≤ 60 tuổi lớn hơn so với BN có nhóm tuổi > 60 tuổi (59,9% so với 49,8%), $p = 0,118$. Sống thêm 5 năm BN nam giới và nữ giới gần như nhau (53,2% so với 53,0%), $p = 0,963$. Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng của Tropea S và CS (2022) trên 2.086 bệnh nhân UTHTD được điều trị bằng PT cắt rộng u, nạo vét hạch khu vực và điều trị bổ trợ thuốc miễn dịch hoặc thuốc đích sau khi sinh thiết hạch lymphatic dương tính. Nghiên cứu đã chỉ ra nhóm tuổi > 60 tuổi có tỷ lệ sống sót thấp hơn so với nhóm tuổi ≤ 60 tuổi, $p < 0,05$ và tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với nam giới và nữ giới lần lượt là 81,2% và 86,6%, $p > 0,05^{[5]}$. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi > 60 tuổi có tỷ lệ sống sót thấp hơn so với nhóm tuổi ≤ 60 tuổi

nhưng chưa có ý nghĩa, có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn.

4.2.2. Yếu tố vị trí u, giai đoạn bệnh ảnh hưởng đến thời gian sống thêm:

Bảng 2: Sống thêm 5 năm BN có u ở gan chân thấp hơn so với BN có u ở đầu cổ, thân mình, chi trên và đùi cẳng chân (37,4% so với lần lượt là 77,7%, 59,8%, 52,2% và 67,6%) $p = 0,04$. Sống thêm 5 năm giai đoạn II lớn hơn so với giai đoạn III (88,3% so với 27,3%) $p < 0,0001$. Nghiên cứu của Buja A và CS (2021) trên 1.279 BN, sau điều trị được theo dõi 5 năm trên phân tích đơn biến cho thấy những BN có vị trí u ở gan tay và gan chân có tiên lượng xấu hơn so với những BN có vị trí của u ở đầu cổ, cánh cẳng tay, đùi cẳng chân và thân mình, $p < 0,05$. Tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với GD I, II, III, IV lần lượt là 99,4%, 82,6%, 69,3%, 23,0%, $p < 0,001^{[6]}$. Theo chúng tôi, u nguyên phát ở vị trí da dày sừng hóa ở gan chân tiên lượng xấu hơn so với u ở các vị trí khác, có thể do ung thư luôn bị tác động đè ép, từ đó có thể thúc đẩy di căn hạch, di căn xa sớm, khả năng sống sót sau điều trị thấp.

4.2.3. Yếu tố xếp loại T, thể mô bệnh học ảnh hưởng đến thời gian sống thêm:

Bảng 2: Sống thêm 5 năm xếp loại T2 và T3 cao hơn so với T4 (90% và 80,6% so với 20,9%), $p < 0,0001$. Sống thêm 5 năm thể lan tràn nông và nốt ruồi son cao hơn so với thể nốt ruồi son đỉnh và thể cục (62,2%, 57,4% so với 15%, 5,7%), $p < 0,0001$. Nghiên cứu của Tropea S và CS (2022) trên 2.086 BN được điều trị bằng PT cắt rộng u và vét hạch sau khi sinh thiết hạch lymphatic dương tính đã chỉ ra, trên phân tích đơn biến, biến tăng độ dày u làm giảm tỷ lệ sống sót có ý nghĩa; trên phân tích đa biến, biến tăng độ dày u là biến tiên lượng độc lập của sống sót, với $p < 0,0001^{[5]}$. Nghiên cứu của Buja A và CS

(2021) trên 1.279 BN, sau điều trị được theo dõi 5 năm, kết quả chỉ ra trên phân tích đơn biến, tỷ lệ sống thêm 5 năm có độ dày u T1, T2, T3, T4 lần lượt là 99,9%, 94,9%, 77,4%, 57,2%, $p < 0,001$; trên phân tích đa biến, biến tăng độ dày u là biến tiên lượng độc lập của sống sót, $p < 0,0001$. Sống thêm 5 năm thể lan tràn nông, nốt, nốt ruồi son và nốt ruồi son đỉnh tương ứng là 96,9%, 70,3%, 92,2%, 73,0%, $p < 0,05^{[6]}$. Chúng tôi nhận xét độ dày u có liên quan đặc biệt đến di căn hạch, di căn xa và khả năng sống sót. Thể lan tràn nông và nốt ruồi son phát triển chủ yếu theo bề ngang, do vậy nó ít di căn hạch và khả năng di căn xa thấp nên tiên lượng tốt. Thể nốt và nốt ruồi son đỉnh thường tiến triển nhanh, phát triển theo chiều dọc, do vậy nó sớm di căn hạch nên tiên lượng kém hơn.

4.2.4. Yếu tố số hạch khu vực di căn, mức độ xâm lấn Clark ảnh hưởng đến thời gian sống thêm:

Bảng 2: Sống thêm 5 năm nhóm chưa di căn hạch cao hơn so với nhóm có 1 hạch di căn, có 2 - 3 hạch di căn và có 4 hạch di căn trở lên (8,3% so với 33,8%, 10,9%, 11,5%), $p < 0,0001$. Sống thêm 5 năm Clark II - III cao hơn so với Clark IV - V (85,3% so với 44,5%), $p < 0,0001$ nghiên cứu của Tropea S và CS (2022), trên phân tích đơn biến, biến số lượng hạch khu vực tăng, thì tỷ lệ sống sót giảm có ý nghĩa; trên phân tích đa biến, biến số lượng hạch khu vực tăng là biến tiên lượng độc lập của sống sót, $p < 0,0001^{[5]}$. Nghiên cứu của Clark WH và CS trên 264 BN giai đoạn I, II, III sau điều trị, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau PT là 100% BN có Clark I; 96,3% BN có Clark II; 76,1% BN có Clark III; 60,7% BN có Clark IV và 38,5% BN có Clark V, với $p < 0,05$. Tác giả cho rằng, khi mức độ xâm lấn Clark tăng lên, thời gian sống thêm giảm rõ rệt^[7]. Chúng tôi nhận xét,

khi số lượng hạch di căn tăng lên, mức độ xâm lấn Clark tăng đồng nghĩa với giai đoạn bệnh tăng, tỷ lệ sống thêm giảm dần.

4.2.5. Yếu tố loét khối u, nhân chia khối u ảnh hưởng thời gian sống thêm:

Bảng 2: Sống thêm 5 năm nhóm không loét u cao hơn so với có loét u (76,3% so với 29,0%), $p < 0,0001$. Sống thêm 5 năm của u có tỷ lệ nhân chia $< 1/\text{mm}^2$ cao hơn so với u có tỷ lệ nhân chia $1 - 6/\text{mm}^2$ và $> 6/\text{mm}^2$ (95,5% so với 63,3% và 5,9%), $p < 0,0001$. Nghiên cứu của Buja A và CS (2021) sau điều trị được theo dõi 5 năm, tỷ lệ sống thêm 5 năm có loét bề mặt u là 72,5%, không loét bề mặt u là 97,6%, $p < 0,001^{[6]}$. Nghiên cứu của Evans JL và CS (2018) trên 71.235 BN sau điều trị, tỷ lệ sống sót sau 5 năm ở giai đoạn I là 98,3%, 90,9%, 79,7%; giai đoạn II là 86,1%, 74,2%, 72,9% và giai đoạn III là 72,5%, 58,6%, 49,7% tương ứng với mỗi loại tỷ lệ nhân chia của u là 0 - 3, 4 - 10 và > 10 nhân chia/ mm^2 . Tác giả nhận xét, thời gian sống sót giảm dần khi tỷ lệ nhân chia của u tăng lên^[8]. Chúng tôi nhận xét, loét u là một yếu tố tiên lượng xấu, sự có mặt của loét u ảnh hưởng trực tiếp tới di căn hạch khu vực, di căn xa và dẫn đến khả năng sống sót thấp. Tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm dần khi tỷ lệ nhân chia của u tăng lên.

4.2.6. Yếu tố giai đoạn phát triển u, tế bào lympho xâm nhập u ảnh hưởng đến thời gian sống thêm:

Bảng 2: Sống thêm 5 năm giai đoạn phát triển tủa cao hơn so với phát triển thẳng đứng (87,2% so với 40,5%), $p < 0,0001$. Sống thêm 5 năm mức độ TB lympho xâm nhập dày đặc cao hơn so với mức độ TB lympho xâm nhập u thưa và không xâm nhập (91,3% so với 59,1% và 13,0%), $p < 0,0001$. Nghiên cứu của Buja A và CS (2021) sau điều trị được theo dõi 5 năm, tỷ lệ sống trên

5 năm ở nhóm giai đoạn phát triển thẳng đứng là 81,6% và nhóm phát triển tủa tia là 100%, $p < 0,05^{[6]}$. Nghiên cứu của Alexandru và CS (2020) trên 1.842 bệnh nhân UTHTD giai đoạn II, III được theo dõi sau điều trị, ở những BN có giai đoạn phát triển thẳng đứng, nhóm lympho bào xâm nhập dày đặc u, thưa thớt và không có lympho bào xâm nhập u, tỷ lệ sống thêm 5 năm tương ứng là 94,2%, 55,9% và 23,5%, $p < 0,05^{[11]}$. Theo chúng tôi, sự có mặt giai đoạn phát triển thẳng đứng có liên quan tới di căn hạch, giảm thời gian sống thêm, còn có giai đoạn phát triển tủa tia thường chữa khỏi bằng cắt bỏ u hoàn toàn. Tế bào lympho xâm nhập u gián tiếp cho thấy mối tương quan với khả năng miễn dịch cơ thể, ảnh hưởng đến di căn hạch, di căn xa và thời gian sống thêm.

4.2.7. Yếu tố khối u xâm nhập mạch, ảnh hưởng đến thời gian sống thêm:

Bảng 2: Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở BN có u không xâm nhập mạch cao hơn so với ở BN có u xâm nhập mạch (69,4% so với 0,0%), $p < 0,0001$. Sống thêm 5 năm BN không có nhân vệ tinh cao hơn BN có nhân vệ tinh (70,5% so với 21,3%), $p < 0,0001$. Nghiên cứu của Tas F và CS (2017) trên 705 bệnh nhân UTHTD giai đoạn I, II, III được điều trị, thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của BN có u không xâm nhập mạch là 67,2%, của BN có u xâm nhập mạch là 26,3%, với $p < 0,05$. Tác giả cho rằng, tế bào UT xâm nhập vào lòng mạch sẽ cho di căn tới các tạng, làm giảm thời gian sống sót sau điều trị^[12]. Nghiên cứu của Barlett EK và CS (2014) trên 1.621 bệnh nhân UTHTD giai đoạn I, II, III được điều trị và theo dõi, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của nhóm có vệ tinh là 28,5% và nhóm không có vệ tinh là 84,3%, $p < 0,05^{[13]}$. Chúng tôi nhận xét, tại thời điểm chẩn đoán, khi u xâm nhập mạch,

tức là tế bào ung thư xuất hiện trong lòng mạch, lúc này vi di căn đã xuất hiện. Tế bào ung thư sẽ di căn tới các tạng như phổi, gan, não, xương, làm cho sống thêm sau điều trị thấp. BN có nhân vệ tinh quanh u, tế bào u đã tách u chính, cho di căn dưới da gần u nguyên phát, được xếp giai đoạn N1c theo phân loại AJCC năm 2017, có tiên lượng tiêu cực đến sống thêm sau điều trị.

4.2.8. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm theo phân tích hồi quy COX:

Bảng 3: Hai yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng xấu đến sống thêm 5 năm toàn bộ có ý nghĩa, là yếu tố loét khối u vi thể ($p = 0,008$) và yếu tố khối u xâm nhập mạch máu ($p = 0,001$). Trong nghiên cứu của Tropea S và CS (2022) trên 2.086 bệnh nhân tại 13 trung tâm ung thư hắc tố ở Ý, BN được điều trị bằng PT cắt rộng khối u, vét hạch khu vực và điều trị bổ trợ thuốc miễn dịch hoặc thuốc đích, sau khi sinh thiết hạch lympho nách dương tính. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống sót sau 3 năm, 5 năm và 10 năm lần lượt là 79%, 70% và 54%. Khi phân tích đa biến, tác giả đã chỉ ra rằng các biến tăng độ dày u Breslow ($p < 0,0001$), loét u vi thể ($p = 0,004$) và tăng số lượng hạch di căn ($p < 0,0001$) là các biến tiên lượng xấu độc lập đến sống sót toàn bộ^[5]. Nghiên cứu của Buja A và CS (2021) trên 1.279 BN sau điều trị theo dõi 5 năm, trên phân tích đa biến, các biến tăng độ dày khối u, loét khối u vi thể, tăng tỷ lệ phân bào và khối u xâm nhập mạch là các biến tiên lượng xấu độc lập, với $p < 0,0001$ ^[6].

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 52,5% và tỷ lệ sống thêm 5 năm không tái phát di căn là 38,4%.

- Các yếu tố tiên lượng xấu, ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm sau phẫu

thuật triệt căn: Vị trí khối u ở gan bàn chân, thể mô bệnh học khối u là thể nốt ruồi son đỉnh và thể cục, độ dày khối u Breslow tăng, mức độ xâm lấn Clark tăng, số lượng hạch khu vực di căn tăng, giai đoạn bệnh tăng, loét khối u, tỷ lệ phân bào khối u tăng, khối u có giai đoạn phát triển thẳng đứng, tế bào lympho không xâm nhập u, u xâm nhập mạch và có nhân vệ tinh quanh u.

- Hai yếu tố tiên lượng xấu độc lập, ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật triệt căn: Loét khối u vi thể và khối u xâm nhập mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Whiteman DC, Green AC, Olsen CM.** The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. The Journal of investigative dermatology. 2016;136(6):1161-1171.
2. **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. 2021;71(3):209-249.
3. **Shen W, Sakamoto N, Yang L.** Melanoma-specific mortality and competing mortality in patients with non-metastatic malignant melanoma: a population-based analysis. BMC cancer. 2016; 16:413.
4. **Đào Thị Thúy Hằng.** Đặc điểm giải phẫu bệnh và một số yếu tố mô bệnh học mang ý nghĩa tiên lượng trong ung thư hắc tố da. Hà Nội Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội; 2017.
5. **Tropea S, Del Fiore P, Maurichi A, et al.** The role of sentinel node tumor burden in modeling the prognosis of melanoma patients with positive sentinel node biopsy: an Italian

- melanoma intergroup study (N = 2,086). BMC cancer. 2022; 22(1):610.
6. **Buja A, Bardin A, Damiani G, et al.** Prognosis for Cutaneous Melanoma by Clinical and Pathological Profile: A Population-Based Study. *Frontiers in oncology*. 2021; 11: 737399.
7. **Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC.** The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer research*. 1969;29(3):705-727.
8. **Evans JL, Vidri RJ, MacGillivray DC, Fitzgerald TL.** Tumor mitotic rate is an independent predictor of survival for nonmetastatic melanoma. *Surgery*. 2018;164(3):589-593.
9. **Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al.** Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *The New England journal of medicine*. 2016;375 (19):1845-1855.
10. **Alexandru Gata V, Milan Kubelac P, Buiga R, et al.** The value of tumor infiltrating lymphocytes as prognostic factor for lymph node status and survival amongst patients with cutaneous malignant melanoma. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2020;25(6): 2700-2707.
11. **Tas F, Erturk K.** Histological lymphovascular invasion is associated with nodal involvement, recurrence, and survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *International journal of dermatology*. 2017;56(2):166-170.
12. **Bartlett EK, Gupta M, Datta J, et al.** Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(3):1016-1023.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT BẢO TỒN CHI BẰNG CẮT RỘNG BƯỚI XƯƠNG VÀ GHÉP XƯƠNG MÁC CÓ CUỐNG MẠCH

Bùi Hoàng Lạc¹, Tống Xuân Vũ¹,
Lê Văn Thọ¹, Lê Chí Dũng¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Điều trị bảo tồn chi các bướu xương ác tính và giáp biên ác là vấn đề khó khăn và thách thức. Có nhiều phương pháp điều trị nhưng kết quả còn hạn chế. Chúng tôi sử dụng phẫu thuật cắt rộng bướu và ghép xương mạc có cuống mạch để bảo tồn chi cho bệnh nhân.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả về chỉnh hình và ung bướu học của phẫu thuật bảo tồn chi bằng cắt rộng bướu xương và ghép xương mạc có cuống mạch.

Đối tượng và phương pháp: 45 trường hợp bướu xương ác tính và giáp biên ác ở xương cánh tay, xương quay, xương chày được phẫu thuật tại Khoa Bệnh học Cơ – Xương - Khớp, Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình TP. HCM từ 2005 đến 2020.

Phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu, đánh giá lành xương theo Hsu, phì đại xương ghép theo De Boer và Wood, chức năng chi theo MSTs. Đánh giá tỷ lệ tái phát tại chỗ, hóa ác, di căn xa và tử vong. Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh.

Kết quả:

1. Kết quả về chỉnh hình: Lành xương ghép là 100%, thời gian lành xương trung bình là 5,20

$\pm 0,68$ tháng. Phì đại xương ghép có 43,9%. Chức năng chi trung bình theo MSTs là $81\% \pm 8,65\%$.

2. Kết quả về ung bướu học: Tái phát tại chỗ 4,4%, không ghi nhận hóa ác, tỷ lệ di căn và tử vong 8 trường hợp (17,8%). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $155,3 \pm 10,1$ tháng, Thời gian trung bình sống thêm không bệnh là $150,2 \pm 10,1$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 5 năm là 79,1%.

Kết luận: Phẫu thuật bảo tồn chi các bướu xương ác tính và giáp biên ác bằng phương pháp cắt rộng bướu và ghép xương mạc có cuống mạch cho kết quả tốt về mặt chỉnh hình và ung bướu học.

Từ khóa: Ghép xương mạc có cuống mạch, phẫu thuật bảo tồn chi, phì đại xương ghép.

SUMMARY

RESULTS OF LIMB-SALVAGE SURGERY USE WIDE RESECTION SURGERY AND VASCULARIZED FIBULAR GRAFTS

Background: Limb-salvage treatment for malignant and borderline bone tumors are still difficult and challenging. There are a lot of methods of treatment but results are still limited. We use wide resection surgery and vascularized fibular grafts for limb-salvage treatment for our patients.

Objective: Evaluation orthopedic and oncology results of limb-salvage surgery use wide resection surgery and vascularized fibular grafts.

¹Khoa Bệnh Học Cơ-Xương-Khớp – Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Hoàng Lạc

Email: buihoanglacmd@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Materials and methods: 45 cases of malignant and borderline bone tumor at humerus, radial, tibia were treated by operation at Bone and Joint Pathology Department in Hospital for Trauma and Orthopaedic at Ho Chi Minh City from 2005 to 2020.

Methods: Prospective study, evaluation of bone healing according to Hsu, graft hypertrophy according to De Boer and Wood, function was documented according to the MSTs. Evaluate the local recurrence rate, malignant transformation, distant metastasis and death, overall survival time, disease free survival time.

Results:

1. Orthopedic results: 100% bone healing, average bone healing time $5,20 \pm 0,68$ months. Bone graft hypertrophy 43,9%. The mean limb function according to MSTs was $81\% \pm 8,65\%$.

2. Oncology results: Local recurrence in cases (4,4%), do not malignant transformation, rate of metastasis and death in 8 cases (17,8%). The mean overall survival time was $155,3 \pm 10,1$ months. The mean disease free survival time $150,2 \pm 10,1$ months. The overall survival rate and the 5-year disease free survival rate were 79,1%.

Conclusions: The limb-salvage surgery of malignant and borderline bone tumor use wide resection surgery and vascularized fibular grafts gives good Orthopedic and Oncology results.

Keywords: Vascularized fibular graft, limb-salvage surgery, bone graft hypertrophy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị bảo tồn chi các bướu xương ác tính và giáp biên ác luôn là một vấn đề khó khăn và thách thức. Có nhiều phương pháp thực hiện và cho kết quả còn hạn chế (kéo dài cal xương theo nguyên lý Ilizarov, phẫu thuật Enneking, ghép xương đồng loại khối lớn, khớp nhân tạo chuyên dùng cho bướu,

ghép xương mác không có mạch nuôi). Bướu xương ở các vị trí xương cánh tay, xương quay, xương chày thì phương pháp ghép xương mác có cuống mạch là phương pháp sinh học, có nhiều ưu điểm. Vì vậy chúng tôi sử dụng phương pháp cắt rộng bướu và ghép xương mác có cuống mạch để bảo tồn chi cho các bướu xương ác tính và giáp biên ác ở các vị trí này.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả về chỉnh hình và ung bướu học của phẫu thuật bảo tồn chi bằng cắt rộng bướu xương và ghép xương mác có cuống mạch.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

45 bệnh nhân bướu xương ác tính và giáp biên ác ở xương cánh tay, xương quay, xương chày được phẫu thuật cắt rộng bướu xương và ghép xương mác có cuống mạch tại Khoa Bệnh học Cơ - Xương - Khớp, Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình TP. HCM từ tháng 10/2005 đến tháng 01/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bướu xương ở các vị trí xương cánh tay, xương quay, xương chày và có các đặc tính sau: Bướu xương độ ác cao đáp ứng với hóa trị, bướu xương độ ác thấp, bướu giáp biên ác xâm lấn mô mềm (giai đoạn 3B).

- Bệnh nhân không có chống chỉ định về vô cảm và các bệnh nội khoa đi kèm.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không hợp tác điều trị hoặc bỏ điều trị không tái khám đầy đủ.

- Những bệnh nhân bị di căn xa trước khi điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng, tiền cứu.

- Chẩn đoán xác định dựa vào giải phẫu bệnh - lâm sàng - hình ảnh y học.

- Phân giai đoạn bướu xương theo Lê Chí Dũng (cải biên theo phân loại của Enneking)^[1].

- Hóa trị cho các bướu xương ác tính có độ ác cao.

- Chụp DSA hoặc CT scan mạch máu ở chi bị bướu và chi lấy ghép xương máu.

- Phương pháp phẫu thuật: Gồm 3 giai đoạn:

(1) Phẫu thuật cắt rộng bướu.

(2) Phẫu thuật lấy xương máu ghép có cuống mạch nuôi.

(3) Phẫu thuật ghép xương máu để tái tạo khuyết hổng xương sau phẫu thuật cắt rộng bướu.

- Đánh giá kết quả:

+ Lành xương ghép theo Hsu^[2]. Chia làm 3 mức độ: Tốt, khá, xấu.

+ Phì đại xương ghép: Dựa vào chỉ số phì đại xương ghép (In) theo De Boer và Wood^[3]: Xương ghép được cho là phì đại khi chỉ số phì đại tăng hơn 20%.

+ Chức năng chi: Đánh giá dựa theo hệ thống MSTS (Musculoskeletal Tumor Society)^[4]. Chia làm 4 mức độ: Rất tốt, tốt, trung bình, xấu.

+ Đánh giá tỷ lệ tái phát tại chỗ, hóa ác, di căn và tử vong.

+ Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không bệnh theo các mốc thời gian 1 năm, 2 năm, 3 năm, 5 năm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

3.1.1. Phân bố theo vị trí tổn thương trên xương:

Bảng 1. Phân bố theo vị trí tổn thương trên xương (n = 45)

Vị trí	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Xương cánh tay	29	64,4
Xương chày	9	20,0
Xương quay	7	15,6
Tổng cộng	45	100

3.1.2. Phân bố theo loại bướu và giai đoạn:

Bảng 2. Phân loại theo giai đoạn của bướu (n = 45)

Giai đoạn	3A	3B	IA	IB	IIA	IIB	Cộng
Loại bướu							
Sarcôm tạo xương						19	19
Sarcôm màng xương						1	1
Sarcôm Ewing						2	2
Bướu ác mô bào sợi						3	3
Sarcôm cận vỏ				2			2
Sarcôm sụn				3			3
Bướu men răng				1			1
Bướu đại bào xương		14					14
Cộng		14		6		25	45 (100%)

3.1.3. Chiều dài cắt bướu, chiều dài xương ghép:**Bảng 3. Chiều dài (cm) cắt bướu và xương mác ghép (n = 45)**

Biến số	Chiều dài (TB ± ĐLC)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Chiều dài cắt rộng bướu	14,5 ± 4,8	7	30
Chiều dài xương mác ghép	17,5 ± 4,5	12	32

3.2. Kết quả chỉnh hình: Đánh giá cho 41 bệnh nhân, do có 4 bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn đánh giá.

3.2.1. Lành xương ghép:**Bảng 4. Kết quả lành xương ghép (n = 41)**

Kết quả lành xương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tốt	40	97,5
Khá	1	2,5
Xấu	0	0,0
Tổng cộng	41	100

3.2.2. Phì đại xương ghép:**Bảng 5. Kết quả phì đại xương ghép sau mổ (n = 41)**

Phì đại xương ghép	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Không	23	56,1
Có	18	43,9
Tổng cộng	41	100

3.2.3. Chức năng chi:**Bảng 6. Điểm chức năng chi của bệnh nhân sau mổ (n = 41)**

Kết quả	Trung bình ± độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất – lớn nhất
Điểm chức năng chi (MSTS)	24,24 ± 1,24	19 – 29
MSTS (%)	81,00 ± 8,65	63 – 97

Bảng 7. Phân loại chức năng chi theo thang điểm MSTS (n = 41)

Phân loại	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Rất tốt	6	14,6
Tốt	29	70,8
Trung bình	6	14,6
Xấu	0	0,00
Tổng cộng	41	100%

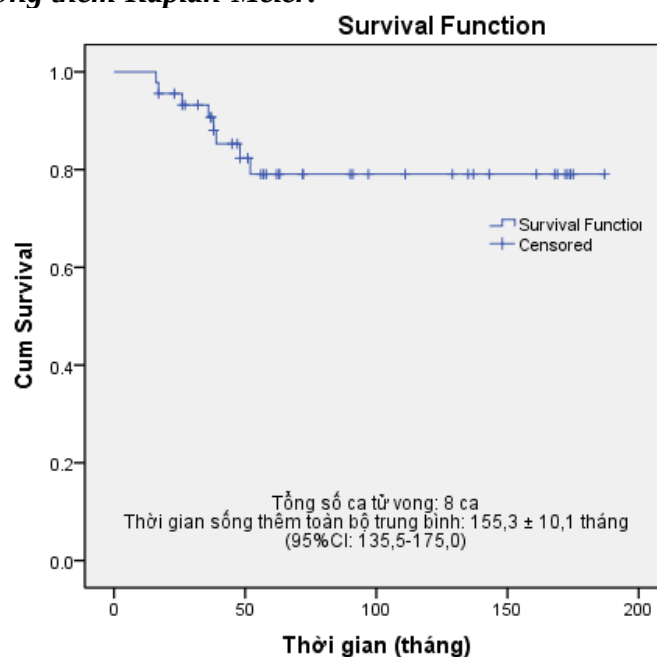
3.3. Kết quả ung bướu học: Đánh giá cho 45 bệnh nhân.

3.3.1. Tái phát, hóa ác, di căn và tử vong:**Bảng 8. Kết quả về ung bướu học (n = 45)**

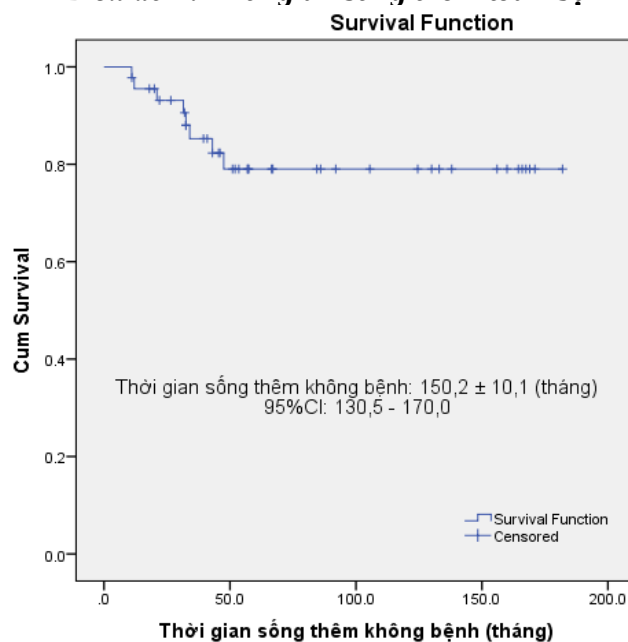
Mã số BN	Tái phát	Di căn	Kết quả hiện tại
Số 1		Phổi (8 tháng)	Tử vong sau 17 tháng
Số 14		Phổi (36 tháng)	Tử vong sau 48 tháng
Số 25	Tại chỗ sau 9 tháng	Phổi (32 tháng)	Đoạn chi, tử vong sau 39 tháng
Số 42	Tại chỗ sau 5 tháng	Phổi (19 tháng)	Đoạn chi, tử vong sau 26 tháng

Số 23		CS TL3 (10 tháng)	Tử vong sau 16 tháng
Số 24		Phổi (25 tháng)	Tử vong sau tháng 36 tháng
Số 19		Cột sống cổ - ngực, xương bả vai (33 tháng)	Tử vong sau 38 tháng
Số 20		Phổi (44 tháng)	Tử vong sau 52 tháng

3.3.2. Kết quả sống thêm Kaplan-Meier:



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không bệnh

Bảng 9. Kết quả sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier (n = 45)

Thời điểm	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Sống thêm toàn bộ	100%	95,6%	90,7%	82,3%	79,1%
Sống thêm không bệnh	95,6%	93,1%	85,3%	79,1%	79,1%

IV. BÀN LUẬN

4.1. Lành xương ghép

Lành xương ban đầu đạt được 40/41 trường hợp, chiếm 97,5%. Kết quả lành xương sau cùng là 100%. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác có kết quả lành xương sau cùng là 90 - 100%^{[2],[5],[6],[7]}.

Thời gian lành xương trung bình là 5,2 tháng. Kết quả này ngắn hơn so với Eward (6 tháng)^[5], Gebert (7,5 tháng)^[6], Hsu (7,6 tháng)^[2], Zelenski (7,7 tháng)^[7]. Điều này cho thấy ghép xương mác có cuống mạch nuôi sau phẫu thuật cắt rộng bướu cho tỷ lệ lành xương ghép cao và thời gian lành xương ngắn.

Kết quả phân loại lành xương theo Hsu^[2] chúng tôi có 97,5% tốt và 2,5% khá, không có trường hợp nào được xếp loại xấu. Kết quả này cũng tương đương với Minami^[8] có 92,4% tốt, 3,8% khá và 3,8% xấu.

4.2. Phì đại xương ghép

So sánh với các tác giả khác chúng tôi nhận thấy tỷ lệ phì đại xương ghép của chúng tôi (43,95%) cao hơn so với De Boer và Wood (38%)^[3], Hsu (37%)^[2], nhưng thấp hơn so với Zelenski (100%)^[7]. Chỉ số trung bình phì đại xương ghép của chúng tôi (30,8%) thấp hơn so với Gebert (31%)^[6]. Tuy nhiên sự khác nhau về tỷ lệ phì đại xương ghép và chỉ số trung bình phì đại xương ghép giữa các nghiên cứu có thể do các mẫu nghiên cứu khác nhau, có tác giả chỉ nghiên cứu ở bệnh nhân chi trên, chi dưới, nhi hoặc cả chi trên và chi dưới.

4.3. Chức năng chi

Kết quả chức năng chi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi (81%). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Gebert (85%)^[6], Gorski 86,7% ở chi dưới và 84,4% ở chi trên^[9]. Nhìn chung kết quả chức năng chi đã được báo cáo là 78 - 92% cho ghép xương mác có cuống mạch máu^{[2],[6],[9],[10]}.

4.4. Phân loại kết quả chức năng chi:

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi rất tốt 14,6%, tốt 70,8%, trung bình 14,6%. Không có trường hợp nào được đánh giá mức độ xấu. Kết quả này cũng không khác biệt nhiều so với các nghiên cứu của các tác giả khác. Kết quả của Hsu^[2] có 9 rất tốt (38%), 7 tốt (29%), 6 trung bình (25%) và 2 kém (8%). Chen^[10] là 13/14 tốt, 1/14 trung bình.

4.5. Kết quả ung bướu học

4.5.1. Kết quả tái phát tại chỗ:

Trong nghiên cứu có 2 trường hợp tái phát tại chỗ. Nguyên nhân có thể do bờ phẫu thuật cắt rộng bướu chưa đủ rộng, nên còn sót lại mô bướu và khả năng đáp ứng kém với hóa trị trước phẫu thuật.

Tỷ lệ tái phát tại chỗ trong nghiên cứu là 4,4% tương tự với Emori 4%^[11], Eward 6,6%^[5], Hsu 6,7%^[2], Chen 8%^[10] và thấp hơn so với Hariri 18%^[12]. Tuy nhiên Gebert^[8] không ghi nhận tái phát tại chỗ trong nghiên cứu. Tái phát tại chỗ có thể xảy ra ở xương hay phần mềm, nguyên nhân tái phát tại chỗ được các tác giả cho rằng liên quan đến bờ cắt rộng bướu của phẫu thuật và sự đáp ứng của bệnh nhân với hóa trị.

4.5.2. *Kết quả hóa ác, di căn xa và tử vong:*

Trong 8 trường hợp tử vong của chúng tôi đều xảy ra ở các bướu xương giai đoạn IIB và có độ ác cao. Các trường hợp bướu giáp biên ác và bướu ác xương có độ ác thấp không ghi nhận tái phát, di căn và tử vong. Điều này cho thấy việc xếp giai đoạn trước mổ và đánh giá độ mô học của bướu giúp tiên lượng dự hậu của bệnh.

Thời gian trung bình của di căn trong nghiên cứu là $25,9 \pm 12,8$ (tháng) dài hơn so với các nghiên cứu của Chen 13,3 tháng^[10] và Eward 18 tháng^[5].

Tỉ lệ di căn xa và tử vong của chúng tôi là 17,7% cao hơn so với Gebert 4,7%^[6], Hariri 7,9%^[12]. Kết quả này cũng tương đương với Emori 16,3%^[11], Eward 17%^[5] và thấp hơn so với Chen 24%^[10].

Tỷ lệ tái phát của các tác giả khác thay đổi từ 0 - 18%^{[5],[6],[10],[11],[12]}, di căn và tử vong là 3,3 - 20%^{[6],[11],[12]}. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tái phát là 4,4%, di căn và tử vong là 17,7%. Như vậy tỷ lệ tái phát, di căn và tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt nhiều so với các nghiên cứu khác. Điều này cho thấy phẫu thuật bảo tồn chỉ các bướu xương ác tính và giáp biên ác bằng phương pháp cắt rộng bướu và ghép xương mác có cuống mạch cho kết quả về ung bướu học là chấp nhận được.

4.5.3. *Kết quả sống thêm theo Kaplan-Meier:*

Kết quả của chúng tôi so sánh với các tác giả khác thì không có sự khác biệt không nhiều. Emori^[11] báo cáo tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm tương ứng là 89% và 86%. Claxton^[13] báo cáo tỷ lệ sống thêm không bệnh 2, 5, 10, 15 năm lần lượt là 93%, 76%, 70%, 47%. Có 8 bệnh nhân (29%) tái phát bệnh vào thời điểm trung bình 4 ± 5

năm sau phẫu thuật, trong đó 5 bệnh nhân (18%) di căn xa, 3 bệnh nhân (11%) tái phát tại chỗ. Các vị trí di căn xa là phổi (3), xương chậu (1), sau phúc mạc (1). Tỷ lệ sống do di căn xa tại thời điểm 2, 5, 10, 15 là 96%, 83%, 83%, 55%. Tỷ lệ sống thêm sau tái phát tại chỗ là 96%, 91%, 84%, 84%.

V. KẾT LUẬN

Phương pháp phẫu thuật bảo tồn chi bằng cắt rộng bướu xương và ghép xương mác có cuống mạch cho các bướu xương ác tính và giáp biên ác cho kết quả tốt về chỉnh hình và ung bướu học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Chí Dũng.** Bướu xương: lâm sàng- hình ảnh y học – giải phẫu bệnh và điều trị. Nhà xuất bản y học. 2003: 28-76.
2. **Hsu R.W., Wood M.B., Sim F.H., Chao E.Y.** Free vascularised fibular grafting for reconstruction after tumour Resection. J Bone Joint Surg Br. 1997. 79(1): 36–42. DOI: 10.1302/0301-620x.79b1.6818.
3. **De Boer H.H., Wood M.B.** Bone changes in the vascularized fibular graft. J Bone Joint Surg (Br). 1989. 71-B: 374-378. DOI: 10.1302/0301-620X.71B3.2722923.
4. **Enneking W.F.** A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal System. Clin Orthop Relat Res. 1993. 286: 241-246. DOI:10.1097/00003086-199301000-00035.
5. **Eward W.C., Kontogeorgakos V., Levin L.S., et al.** Free Vascularized Fibular Graft Reconstruction of Large Skeletal Defects after Tumor Resection. Clin Orthop Relat Res. 2010. 468: 590–598. DOI: 10.1007/s11999-009-1053-x.

6. **Gebert C., Hillmann A., Schwappach A.** Free Vascularised Fibular Grafting for Reconstruction After Tumor Resection in the Upper Extremity. *Journal of Surgical Oncology*. 2006. 94: 114-127. DOI: 10.1002/jso.20326.
7. **Zelenski.N., Brigman B.E., Levin L.S., et al.** The Vascularized Fibular Graft in the Pediatric Upper Extremity: A Durable, Biological Solution to Large Oncologic Defects. Hindawi Publishing Corporation, sarcoma. Article ID321201. 2013; 7. DOI: 10.1155/2013/321201.
8. **Minami A., Kutsumi K., Takeda N., et al.** Vascularized fibular graft for bone reconstruction of the extremities after tumor resection in limb-saving procedures. *Microsurgery*. 1995. 16: 56-64. DOI: 10.1002/micr.1920160204.
9. **Gorski S.M., Dong C., Krieg A.H.** Vascularized Bone Graft Reconstruction Following Bone Tumor Resection at a Multidisciplinary Sarcoma Center: Outcome Analysis. *Anticancer Research*. 2021. 41: 5015-5023. DOI: 10.21873/anticancer.15316.
10. **Chen CM., Disa J.J., Lee H.Y., et al.** Reconstruction of Extremity Long Bone Defects after Sarcoma Resection with Vascularized Fibula Flaps: A 10-Year Review. *Plast. Reconstr. Surg*. 2007. 119: 915-929. DOI: 10.1097/01.prs.0000252306.72483.9b.
11. **Emori M., Kaya M., Irifune H., et al.** Vascularised fibular grafts for reconstruction of extremity bone defects after resection of bone and soft-tissue tumours. *Bone Joint J*. 2017. 99-B: 1237–1243. DOI: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2017-0219.R1.
12. **Hariri A., Mascard E., Atlan F., et al.** Free vascularised fibular graft for reconstruction of defects of the lower limb after resection of tumour. *J Bone Joint Surg Br*. 2010. 92(11): 1574–1579. DOI: 10.1302/0301-620X.92B11.23832.
13. **Claxton M.R., Shirley M.B., Bakri K., et al.** Utility of the Free Vascularized Fibula Flap to Reconstruct Oncologic Defects in the Upper Extremity. *Anticancer Research*. 2020. 40: 2751-2755. DOI: 10.21873/anticancer.14246.

BỆNH ÁN MINH HỌA

Bệnh nhân: Nguyễn Văn Th, Tuổi: 45,
Giới tính: Nam

Chẩn đoán: Bướu ác mô bào sợi đầu thân trên xương chày (P) giai đoạn IIB.

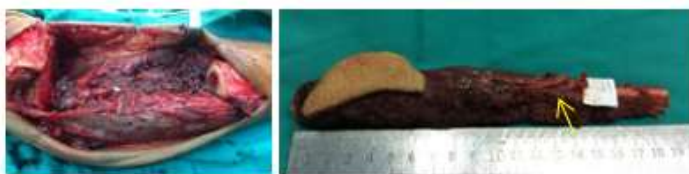
Điều trị: Phẫu thuật cắt rộng bướu và ghép thân xương mác có cuống mạch – kết hợp xương nẹp vít khóa.



Hình 1: Lâm sàng và hình ảnh hủy xương trên X-quang



Hình 2: Đại thể



Hình 3. Khuyết hổng sau cắt bướu và xương mác ghép



Hình 4. Xquang sau mổ



Hình 5. Xquang sau mổ 3,8 năm xương ghép lành và phì đại



Hình 6. Chức năng tốt sau mổ 3,8 năm

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT BẢO TỒN CHI UNG THƯ XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN CHẤN THƯƠNG CHÍNH HÌNH

Lê Văn Thọ¹

TÓM TẮT.

Ung thư xương là loại ung thư có độ ác cao, thường gặp ở tuổi thanh thiếu niên. Vị trí thường gặp ở vùng gần gối - xa khuỷu. Bệnh thường tiến triển nhanh và cho di căn sớm.

Trước kỷ nguyên hóa trị, đoạn chi được lựa chọn hàng đầu, tuy nhiên dự hậu vẫn rất xấu, đa số thường chết trong vòng 1 năm. Sự phát triển của đa hóa trị liệu trong hơn 30 năm qua đã cải thiện dự hậu rất nhiều, tỉ lệ sống 5 năm đã gia tăng đáng kể, từ 30% lên đến 75%, và phẫu thuật bảo tồn chi luôn là sự lựa chọn hàng đầu trong việc điều trị loại bướu này.

Tại Bệnh viện Chấn thương Chính hình TP. HCM (BVCTCHTPHCM), chúng tôi đã thực hiện phẫu thuật bảo tồn chi cho các ung thư xương từ 25 năm qua, với kết quả đạt được rất đáng khích lệ. Nhiều công trình nghiên cứu về phẫu thuật bảo tồn chi đã được báo cáo, cũng như một số luận án tiến sĩ, thạc sĩ, chuyên khoa 2 đã được bảo vệ thành công.

Trong nội dung bài viết này, chúng tôi chủ yếu trình bày tổng hợp về các phương pháp tái tạo khuyết hổng sau khi cắt bướu, đã được thực hiện tại BVCTCHTPHCM, cũng như bàn luận về các ưu khuyết điểm của từng phương pháp.

SUMMARY

LIMB SAVING SURGERY TREATMENT OF BONE CANCER AT HOSPITAL FOR TRAUMATOLOGY AND ORTHOPAEDICS HO CHI MINH CITY

Bone cancer is a highly malignant cancer, commonly found in adolescents. Common location is near the knee - far from the elbow. The disease often progresses quickly and metastasizes early.

Before the era of chemotherapy, limb amputation was the first choice, however the prognosis was still very bad, most often died within 1 year. The development of multi-chemotherapy over the past 30 years has greatly improved the prognosis, the 5-year survival rate has increased significantly, from 30% to 75%, and limb-preserving surgery is always the first choice in treating this type of tumor.

At Hospital for Traumatology and Orthopaedics (HTO), we have been performing limb-preserving surgery for bone cancers for the past 25 years, with very encouraging results. Many research projects on limb - preserving surgery have been reported, as well as a number of doctoral, master's, and specialist 2 theses have been successfully defended.

In this article, we mainly present a summary of the methods of reconstructing defects after tumor excision, which have been performed at the HTO, as well as discuss the advantages and disadvantages of each method.

¹Bệnh viện Chấn thương Chính hình TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Thọ

Email: levanthobs@yahoo.com

Ngày nhận bài: 03/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị ung thư xương là vấn đề luôn gây khó khăn và thách thức cho các nhà phẫu thuật chỉnh hình cũng như các nhà ung bướu học. Trước kỷ nguyên hóa trị, đa số các sarcoma được điều trị bằng đoạn chi, tuy nhiên dự hậu vẫn rất xấu, hơn 90% chết trong vòng 1 năm. Tái phát bướu, di căn nói chung đã làm cản trở sự phát triển điều trị. Sự phát triển của đa hóa trị trong suốt 40 năm qua đã mở ra triển vọng mới làm gia tăng đáng kể tỉ lệ sống còn cho các bệnh nhân ung thư xương, tỉ lệ sống 5 năm đã đạt đến 70% đối với sarcôm tạo xương và sarcôm Ewing. Chính điều này đã đòi hỏi chất lượng sống tốt hơn khi cuộc đời của bệnh nhân ngày càng được kéo dài hơn nhưng lại sống trong tàn phế. Từ cuối thập niên 1970, với sự phát triển của CT và MRI đã cho phép các phẫu thuật viên đánh giá chính xác hơn mức độ xâm lấn của bướu, dễ dàng cắt bướu mà không cần sử dụng đoạn chi, và phẫu thuật bảo tồn chi đã thay thế đoạn chi như một điều trị lựa chọn cho sarcoma ở chi với mục tiêu cắt hết bướu và tái tạo cấu trúc của chi với kết quả về mặt ung thư học, chức năng, và thẩm mỹ có thể chấp nhận được, nhằm nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

Nhiều phương pháp có thể được sử dụng như dùng xương ghép (tự thân, đồng loại), khớp nhân tạo, kéo dài cal xương..., mỗi phương pháp đều có những ưu điểm và nhược điểm riêng của nó. Tại BVCTCHTPHCM, chúng tôi đã thực hiện phẫu thuật bảo tồn chi cho các ung thư xương từ 25 năm qua, với kết quả đạt được rất đáng khích lệ. Nhiều công trình nghiên

cứu về phẫu thuật bảo tồn chi đã được báo cáo, cũng như một số luận án tiến sĩ, thạc sĩ, chuyên khoa 2 đã được bảo vệ thành công.

Trong nội dung bài viết này, chúng tôi chủ yếu trình bày tổng hợp về các phương pháp tái tạo khuyết hồng sau khi cắt bướu, đã được thực hiện tại BVCTCHTPHCM, cũng như bàn luận về các ưu khuyết điểm của từng phương pháp.

Thực hiện bài viết này, chúng tôi nhằm 2 mục tiêu:

1. *Phân giai đoạn các ung thư xương. Từ đó xác định chỉ định điều trị bảo tồn chi và nguyên tắc tiến hành phẫu thuật cắt rộng các ung thư xương ở tứ chi.*

2. *Các phương pháp tái tạo cấu trúc xương sau cắt rộng các ung thư xương vùng gối: Thuận lợi, khó khăn và các biến chứng của từng phương pháp.*

II. PHÂN GIAI ĐOẠN CÁC UNG THƯ XƯƠNG

Năm 1980, Enneking đã đề xuất bảng phân giai đoạn cho các bướu ác của xương và phần mềm rồi bổ sung bảng phân giai đoạn các bướu lành vào năm 1983 dựa theo các dữ kiện về lâm sàng, hình ảnh y học và giải phẫu bệnh. Bảng phân giai đoạn của Enneking được Hiệp hội Bướu Cơ – Xương - Khớp Hoa Kỳ và Ủy ban quốc tế chống ung thư chấp nhận.

2.1. Các yếu tố cần thiết trong phân giai đoạn các bướu ác xương:

Dựa vào 3 yếu tố: Độ mô học của bướu (G), mức độ lan rộng tại chỗ của bướu (T) và sự hiện diện của di căn khi bắt đầu điều trị (M):

2.2. Bảng phân giai đoạn các bướu ác xương của ENNEKING như sau:

Giai đoạn	Độ mô học (G)	Bướu (T)	Di căn xa (M)
IA	Độ ác thấp (G1)	Trong khoang (T1)	M0
IB	Độ ác thấp (G1)	Ngoài khoang (T2)	M0
IIA	Độ ác cao (G2)	Trong khoang (T1)	M0
IIB	Độ ác cao (G2)	Ngoài khoang (T2)	M0
IIIA	Độ ác thấp/cao (G1 hoặc G2)	Trong khoang (T1)	Có di căn (M1)
IIIB	Độ ác thấp/cao (G1 hoặc G2)	Ngoài khoang (T2)	Có di căn (M1)

III. CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT BẢO TỒN CHI CÁC UNG THƯ XƯƠNG

3.1. Đối với ung thư độ ác thấp (giai đoạn IA - B): Phẫu thuật cắt rộng bướu và không cần hóa trị nếu mô bướu không quá lớn, không xâm lấn quá nhiều phần mềm hay vào mạch máu - thần kinh chính của chi.

3.2. Đối với ung thư độ ác cao (giai đoạn IIA - B):

- Hóa trị tân hỗ trợ được sử dụng, theo kiểu “sandwich” bao gồm đa hóa trị trước và sau mổ. Sau hóa trị trước mổ, sẽ đánh giá lại giai đoạn và mức độ đáp ứng của hóa trị.

- Nếu bướu có đáp ứng với hóa trị thì tiến hành phẫu thuật bảo tồn chi.

3.3. Đối với ung thư đã có di căn xa (giai đoạn III):

Hóa trị tân hỗ trợ vẫn được sử dụng. Nếu bướu vẫn còn đáp ứng tốt với hóa trị thì có thể cắt rộng bướu hoặc đoạn chi kèm cắt bướu di căn. Ngược lại nếu đáp ứng kém với hóa trị thì chỉ nên điều trị tạm bợ.

IV. NGUYÊN TẮC PHẪU THUẬT CẮT RỘNG CÁC UNG THƯ XƯƠNG

Đường mổ: Trực tiếp đi từ da vào đến xương dọc theo trục của chi, cắt bỏ “nguyên khối” gồm vết sẹo mổ sinh thiết cùng với khối u.

Bờ phẫu thuật: Kích thước bướu được đo đặc dựa theo hình ảnh MRI chụp trước khi mổ. Bờ phẫu thuật cách xa từ 1 - 2cm đối với trục dọc và 0,5 - 1cm đối với chiều ngang và trước sau so với kích thước trên phim MRI (hình 1).

Ba phương pháp cắt bướu bao gồm (1) Cắt bướu ngoài khớp; (2) Cắt bướu trong khớp và (3) Cắt đoạn xương mang bướu khi bướu xảy ra ở vùng thân xương.

Sau mổ cần xét nghiệm vi thể mẫu sinh thiết mô bướu ở nhiều vị trí, khảo sát mức độ tế bào ung thư còn sống và mô hoại tử, xem bờ phẫu thuật có còn sót mô bướu hay không.



Hình 1A. MRI của BN nam, 19t, sarcoma tạo xương đầu dưới xương đùi (P), giai đoạn IIB



Hình 1B. Đường mổ thiết được cắt bỏ “nguyên khối” cùng mô bướu



Hình 1C. Cắt bướu với bờ phẫu thuật “cắt rộng”

V. CÁC PHƯƠNG PHÁP TÁI TẠO CẤU TRÚC XƯƠNG SAU CẮT RỘNG CÁC UNG THƯ XƯƠNG

5.1. Phương pháp cắt rộng bướu đơn thuần, không tái tạo

Được áp dụng trong trường hợp (1) Khuyết hổng ảnh hưởng không đáng kể đến chức năng chi; và (2) Không là vị trí chịu lực chủ yếu.



Hình 2A. BN nam, 16 tuổi, OS đầu thân trên xương mác (T), XQ, MRI trước mổ



Hình 2B. Phẫu thuật cắt rộng bướu - không tái tạo

5.2. Phương pháp cắt rộng bướu + tái tạo khuyết hổng:

Sau khi cắt rộng khối ung thư xương, khuyết hổng thường rất lớn. Vì vậy, cần phải tái tạo lại cấu trúc của xương để đảm bảo hoàn toàn hoặc một phần chức năng của chi bệnh. Khi cần thiết, cần phải tái tạo cả da và phần mềm tạo điều kiện che phủ xương tốt và giúp nuôi sống, bảo vệ xương cũng như giúp xương lành nhanh hơn. Các phương pháp tái tạo bao gồm:

- Tái tạo sinh học: (1) Kỹ thuật ghép xương (tự thân; đồng loại; xương tự thân tái chế, vật liệu thay thế xương ghép như PEEK, Titanium in 3D); (2) Kỹ thuật kích thích màng xương (Masquelet); (3) Kỹ thuật tạo

xương kéo dẫn (Ilizarov); (4) Kỹ thuật tạo hình xoay ngược của Van Nes.

- Tái tạo cơ học: Thay khớp nhân tạo.

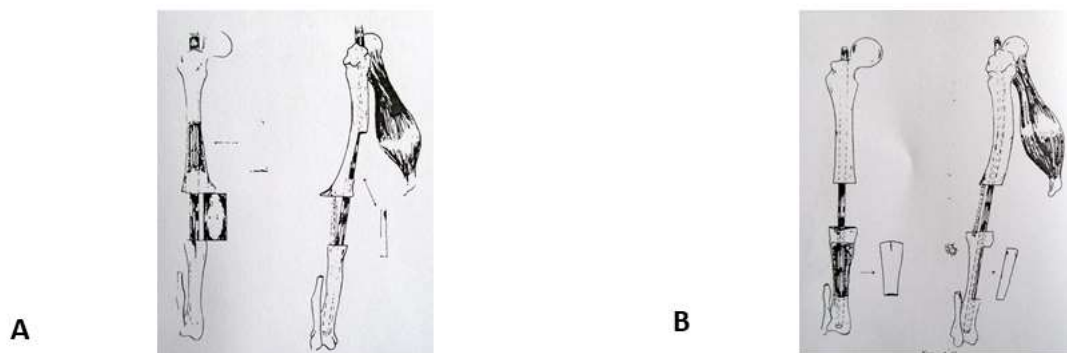
5.2.1. Tái tạo cấu trúc xương bằng ghép xương tự thân:

a. Cắt bướu - hàn khớp bằng ghép xương tự thân và đinh nội tủy đùi - chày (Phẫu thuật Enneking)

Phẫu thuật cắt rộng bướu theo kiểu “cắt bướu ngoài khớp hoặc trong khớp” nhằm cắt bỏ hoàn toàn mô bướu, tránh tái phát. Đinh nội tủy dài được sử dụng nhằm cố định vững ổ khuyết hổng, tránh các di lệch xoay và chông ngán. Khuyết hổng xương lớn tạo ra sau cắt bướu sẽ được ghép xương tự thân lấy từ nhiều nguồn: (1) Nửa vỏ xương chày (nếu bướu ở đầu dưới xương đùi) hoặc nửa vỏ

xương đùi (nếu bướu ở đầu trên xương chày) [hình 3], (2) Xương mác tự do, (3) Xương mào chậu... Nguồn xương ghép càng dồi dào,

bất động càng vững chắc thì khả năng lành xương cao.



Hình 3. Xương ghép được lấy từ nửa vỏ xương đùi (A), hoặc nửa vỏ xương chày (B)

Kết quả thường mang lại khả năng lành xương cao, ít biến chứng, kết quả chức năng đạt được khá tốt. Bất lợi duy nhất của phẫu thuật là hình thể, dáng điệu không được thẩm mỹ do cứng gối và thường cần phải thay đổi về lối sống.

Các biến chứng thường gặp bao gồm: Nhiễm trùng, liệt thần kinh, không lành xương, gãy mỗi xương ghép kèm gãy đỉnh nội tủy, các biến chứng khác như tái phát bướu, di căn xa liên quan đến bản chất của bệnh (hình 4).



Hình 4A. BN nữ, 17t, OS đầu dưới xương đùi (T), giai đoạn IIB



Hình 4B. PT Enneking: Cắt bướu - hàn khớp và GX tự thân

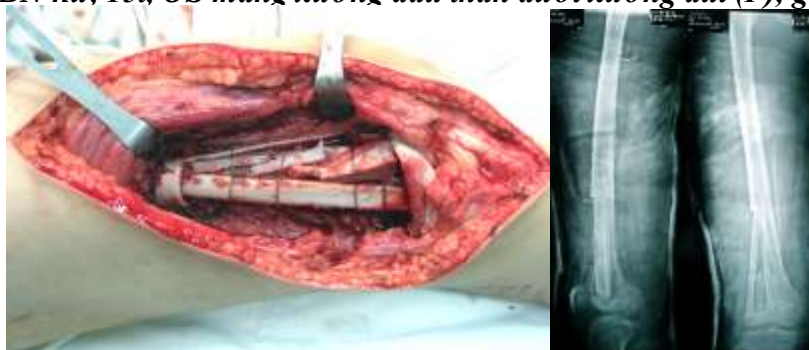
b. Ghép xương tự thân đơn thuần sau cắt rộng ung thư xương

Được áp dụng khi tổn thương còn khu trú, và việc cắt rộng bướu “tối thiểu” vẫn còn bảo tồn được mặt khớp và một phần vỏ xương để duy trì hình dáng xương bình thường của nó. Phẫu thuật này thường mang

lại kết quả tốt cả về khả năng lành xương và chức năng chi. Tuy nhiên, hạn chế của phẫu thuật là nguy cơ tái phát do việc cắt rộng bướu “tối thiểu” dẫn đến bờ phẫu thuật cắt không đủ rộng, hơn nữa nguồn xương ghép tự thân thường bị giới hạn và không đầy đủ (hình 5).



Hình 5A. BN nữ, 15t, OS màng xương đầu thân dưới xương đùi (P); giai đoạn IB



Hình 5B. PT cắt rộng bướu “tối thiểu” + tái tạo khuyết hổng bằng ghép xương tự thân

c. Tái tạo cấu trúc xương bằng ghép xương mác có mạch nuôi

- Đây là phương pháp mang tính sinh học cao do xương mác ghép có mạch máu nuôi nên việc lành xương ghép có thể xem như tương đương lành xương trong gãy xương chân thương. Phẫu thuật này thường áp dụng cho các bướu ở đầu trên xương cánh tay hoặc đầu dưới xương quay. Đối với tái tạo cấu trúc xương vùng gối, khuyết hổng tạo ra sau cắt rộng khối ung thư xương thường rất lớn,

do vậy việc sử dụng xương mác đơn thuần sẽ không đảm nhận được khả năng chịu lực của cơ thể dẫn đến nguy cơ gãy xương ghép rất cao, trong đó gãy mỗi xương ghép > 50%.

- Để hạn chế biến chứng này, nhiều tác giả khác như Manfrini, Friedrich chủ trương sử dụng ghép xương mác tự thân có mạch nuôi kết hợp xương ghép đồng loại nhằm tăng cường khả năng chịu lực của xương ghép và kết quả mang lại rất tốt.



Hình 6A. BN nam, 15 tuổi, Sarcoma tạo xương đầu thân trên xương cánh tay (T)



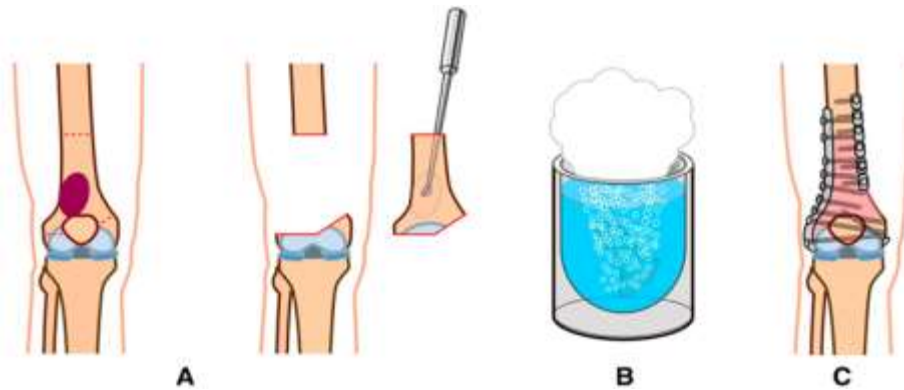
Hình 6B. Phẫu thuật cắt rộng bướu+ chuyển ghép xương mác có mạch nuôi

d. Tái tạo cấu trúc xương bằng kỹ thuật ghép xương tự thân tái chế (recycled autograft)

- Ghép xương tự thân tái chế có lợi thế bảo tồn được một phần dây chằng, gân cơ cũng như có kích thước vừa vặn với khuyết hổng xương. Phương pháp này sử dụng lại chính đoạn xương mang bướu sau khi cắt rộng để tái tạo. Nhằm tiêu diệt tế bào bướu, đoạn xương được xử lý bằng nhiều cách khác nhau như: chiếu xạ xương ghép ngoài cơ thể, hấp tiệt trùng, thanh trùng hoặc nhiệt lạnh bằng nitơ lỏng. Phương pháp xử lý bằng

nhiệt lạnh đơn giản, bảo tồn được các đặc tính của xương ghép như cảm ứng xương, dẫn nhập xương, ngoài ra còn tạo được phản ứng miễn dịch trong phẫu thuật nhiệt lạnh.

- Đoạn xương mang bướu được phẫu thuật tích, lấy bỏ mô mềm chung quanh và nạo sạch tổn thương trong lòng tủy bằng curette, sau đó được xử lý nhiệt lạnh theo trình tự: đông lạnh trong nitơ lỏng 20 phút, rã đông trong môi trường phòng 15 phút và rã đông trong nước muối sinh lý 15 phút, sau đó ghép lại đoạn xương vào khuyết hổng.



Hình 7. Phương pháp đông lạnh xương “tự do”

«Nguồn: Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K, Matsubara H, Tsuchiya H, (2019)»

- (A) Cắt rộng bướu, nạo mô bệnh. (B) Đoạn xương mang bướu được xử lý với nitơ lỏng.
(C) Cố định đoạn xương đã xử lý bằng dụng cụ kết hợp xương.



Hình 8A. BN nữ, 12 tuổi, OS đầu dưới xương đùi (T), giai đoạn IIB



Hình 8B. Đoạn xương mang bướu sau cắt rộng, được xử lý bằng ni tơ lỏng và ghép lại vào khuyết hổng

5.2.2. Tái tạo cấu trúc xương bằng ghép xương đồng loại:

Xương ghép đồng loại tươi thu được, bảo quản trong điều kiện vô trùng, và sụn khớp được bảo vệ bằng chất cryoprotectant. Xương ghép đồng loại có thể được dự trữ vô thời hạn ở nhiệt độ -800C. Sự ngăn ngừa đáp ứng miễn dịch với cơ thể người nhận là không cần thiết.

a. Ghép xương - khớp đồng loại (osteoarticular allograft reconstruction)

Thường được áp dụng ở vùng gối trong trường hợp “cắt bấu trong khớp” có bảo tồn mặt khớp đối diện, giúp cho khớp gối có thể gập và duỗi chủ động được.

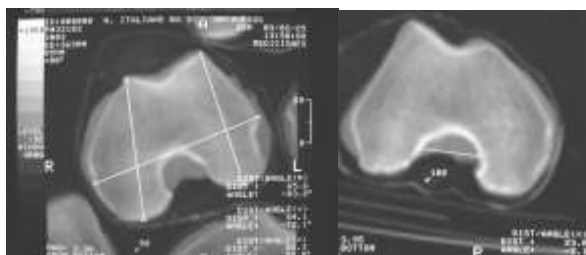
(1) Kỹ thuật chọn xương ghép đồng loại:

Sau khi cắt bấu, cần chọn xương ghép đồng loại sao cho tương xứng về kích cỡ và

hình dạng phù hợp với khuyết hổng xương cần ghép nhằm hạn chế thay đổi về mặt động học và sự phân bố chịu lực của khớp để dẫn đến tiêu xương và thoái hóa khớp.

Việc đo đặc kích thước của khuyết hổng xương cần ghép dựa vào hình ảnh trên phim CT scan. Xương ghép đồng loại sẽ được chọn dựa vào sự so sánh các kích thước này giữa người nhận và người cho.

Xương ghép đồng loại với bao khớp và dây chằng còn nguyên sau khi rã đông sẽ được cắt, chỉnh sửa về chiều dài và các cấu trúc mô mềm như các dây chằng chéo, dây chằng bên và bao khớp sau tương xứng với kích cỡ và hình ảnh của khuyết hổng xương - khớp vừa bị cắt để chuẩn bị cho việc tái tạo (hình 10A, 10B).



Hình 9. Hình cắt ngang trên CT đầu dưới xương đùi



Hình 10A. Xương ghép đồng loại sau khi rã đông



Hình 10B: So sánh XGDŁ và xương chủ

(2) Kỹ thuật tái tạo bằng ghép xương - khớp đồng loại:

Thân của xương ghép sẽ được cố định vào một đầu của xương chủ bằng một nẹp nâng đỡ lõi cầu dài che phủ toàn bộ chiều dài của xương ghép nhằm mục đích hạn chế tối đa nguy cơ gãy xương ghép.

Vấn đề tái tạo cấu trúc phần mềm của khớp, thường sử dụng chỉ không tiêu để khâu phục hồi các cấu trúc bao khớp sau, DCCS, DCCT và các dây chằng bên. Đầu tận của cơ sẽ được khâu phục hồi vào chỗ bám gân trên xương ghép (sơ đồ 1A, 1B, 1C).



Sơ đồ 1A. Thân của xương ghép đồng loại được cố định vào một đầu của xương chủ bằng nẹp ốc



Sơ đồ 1B. Tái tạo dây chằng chéo sau



Sơ đồ 1C. Tái tạo DCCT sau khi tái tạo DCCS và bao khớp sau

b. Ghép xương đồng loại đơn thuần (intercalary allograft reconstruction)

Được áp dụng khi cắt đoạn bướu ở thân xương hoặc ghép xương đồng loại - hàn khớp gối trong trường hợp cắt bướu ngoài khớp. Sau cắt bướu, đoạn xương ghép đồng loại khối lớn được sử dụng để thay thế khuyết hổng xương đã bị cắt, đồng thời cố định vững chắc bằng nẹp ốc hoặc đinh nội tủy. Ưu điểm của phẫu thuật này là dễ thực hiện nếu như nguồn xương ghép có sẵn, đủ mọi kích cỡ để lựa chọn, không cần phải sử

dụng nguồn xương ghép tự thân. Tuy nhiên, phẫu thuật này về lâu dài cũng xảy ra nhiều biến chứng như nhiễm trùng, không lành xương, gãy xương ghép... Một số PTV có khuynh hướng kết hợp ghép xương đồng loại và ghép xương mác tự thân có mạch nuôi để mang lại kết quả lành xương cao hơn.

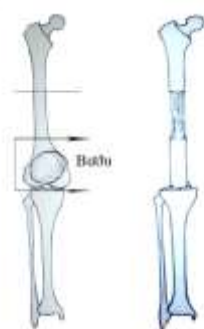
5.2.3. Tái tạo cấu trúc xương bằng PT kéo dài cal theo nguyên lý Ilizarov:

Kỹ thuật tạo xương kéo dài là một phương pháp tái tạo sinh học, sử dụng khung bất động ngoài (BĐN) để kích thích tạo

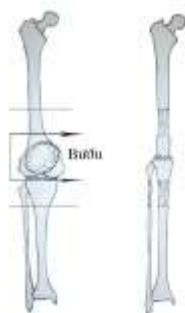
xương mới. Khuyết hông xương sau cắt bớt sẽ được tái tạo dần nhờ sự kéo dẫn cal của phần xương còn lại dựa vào hệ thống BĐN theo nguyên lý Ilizarov. Sau đó khối cal xương tân tạo sẽ tái tu chỉnh, hình thành ống xương mới, cuối cùng tạo nên mô xương sống. Bên cạnh đó, nhờ khung BĐN vững chắc, BN có thể sớm chống chân và tập VLTL. Tuy nhiên, thời gian điều trị kéo dài, BN phải tuân thủ và mang khung BĐN đến 1

năm đối với khuyết hông 15cm. Ngoài ra, bệnh nhân cần phẫu thuật nhiều lần để khắc phục các biến chứng thường gặp như chậm lành xương tại vị trí nối, co rút gân gót...

Nhược điểm của phương pháp là phẫu thuật phức tạp, thời gian lành xương thương kéo dài. Tuy nhiên về lâu dài, khi đã lành xương, chi được bảo tồn sẽ đạt được sự vững chắc, bền vững, rất ít xảy ra biến chứng muộn.



Sơ đồ 2A. Kéo dài cal 1 ổ



Sơ đồ 2B. Kéo dài cal 2 ổ



Hình 11A. BN nữ, 23 tuổi, OS đầu trên xương chày (P)



Hình 11B. PT cắt rộng bấu+ kéo dài cal Ilizarov



Hình 11C. X-quang sau khi lành xương

5.2.4. Tái tạo cấu trúc xương bằng kỹ thuật kích thích màng (Masquelet):

Phẫu thuật Masquelet bao gồm 2 thì. Trong thì 1, khuyết hồng được tạo ra sau cắt rộng bấu được tái tạo bằng xi măng xương. Sau khoảng 6 - 8 tuần, 1 lớp màng sinh học bao quanh xi măng được hình thành. Lớp màng này có rất nhiều mạch máu tân tạo và tập trung nhiều các yếu tố cảm ứng xương và tạo xương. Tại thì 2, xi măng xương được lấy bỏ và ghép xương vào bên trong lớp màng sinh học.

Về cơ sinh học, sự xuất hiện của xi măng xương tạo ra phản ứng viêm với dị vật của cơ thể dẫn đến sự hình thành lớp màng hoạt mạc giả (pseudosynovial membrane). Lớp màng này rất giàu các phân tử có khả năng cảm ứng xương góp phần kích thích lành xương.

Ưu điểm của phương pháp: (1) Đơn giản, không cần vi phẫu phức tạp như ghép xương có cuống mạch; (2) Cung cấp ngay độ vững chắc cơ học tại thì 1.

Nhược điểm: Phải phẫu thuật 2 thì.



Hình 12. BN nữ, 14 tuổi, OS đầu dưới xương đùi (P), giai đoạn IIB, được cắt rộng bướu và tái tạo cấu trúc xương bằng kỹ thuật kích thích màng (Masquelet)

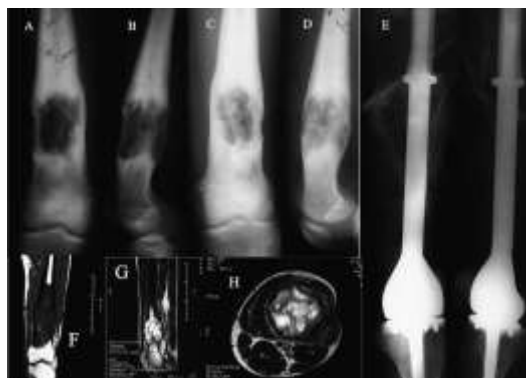
5.2.5. Tái tạo cấu trúc xương bằng thay khớp nhân tạo:

Khớp nhân tạo lớn (Megaprosthesis) (hình) là một thiết bị kim loại lớn được thiết kế để thay thế khuyết hổng xương và khớp đã bị cắt. Các nhà sản xuất chế tạo các kiểu và mẫu mã có sẵn cho các trường hợp sử dụng thông thường ở xương đùi, xương chày... cho phép PTV lắp ráp và điều chỉnh khớp nhân tạo ngay trong lúc mổ. Loại khớp nhân tạo “theo đơn đặt hàng” chỉ có sẵn cho những trường hợp đặc biệt.

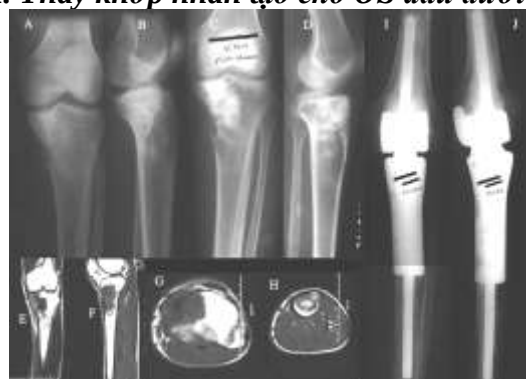
Khớp nhân tạo được thiết kế có bản lề để thay thế sự vững chắc mà bình thường nó được tạo ra nhờ các cấu trúc dây chằng và bao khớp, đã bị cắt khi cắt rộng bướu. Khớp nhân tạo được cố định vào xương chủ bằng xi măng polymethylmethacrylate. Trong quá trình đóng vết mổ cần đảm bảo rằng khớp nhân tạo được che phủ bằng phần mềm tốt. Đối với thay khớp đầu trên xương chày, việc tái tạo thường phức tạp hơn do việc che phủ mô mềm tương đối mỏng ở vùng này, cấu

trúc mạch máu- thần kinh ở sát xương, và sự cần thiết phải phục hồi chỗ bám tận của bộ phận duỗi gối để đạt được chức năng hiệu quả. Do vậy, thường người ta khâu đính gân bánh chè vào cấu trúc “móc” trên khớp nhân tạo và chuyển vật cơ sinh đôi trong để che phủ khớp làm gia tăng khả năng lành sau mổ và chức năng duỗi gối (hình 13 A, B). Thuận lợi của khớp nhân tạo lớn là ở chỗ khớp có sẵn với nhiều kích cỡ và đặc tính thích hợp với nhu cầu tái tạo. Cố định bằng xi măng sẽ tạo ra sự vững chắc ngay tức thì sau tái tạo và cho phép vận động sớm sau mổ.

Tuy nhiên về lâu dài, khớp có thể bị lỏng theo thời gian. Sự bào mòn cơ học giữa bề mặt chịu lực polyethylene và khớp kim loại có thể dẫn đến suy giảm chất lượng khớp sớm hay muộn. Việc đính lại nơi bám của các gân cơ vào khớp nhân tạo thì khó khăn và có thể dẫn đến mất lực vận động hay tầm vận động của khớp. Khi khớp bị hư, phải phẫu thuật thay lại khớp nhân tạo mới.



Hình 13A. Thay khớp nhân tạo cho OS đầu dưới xương đùi

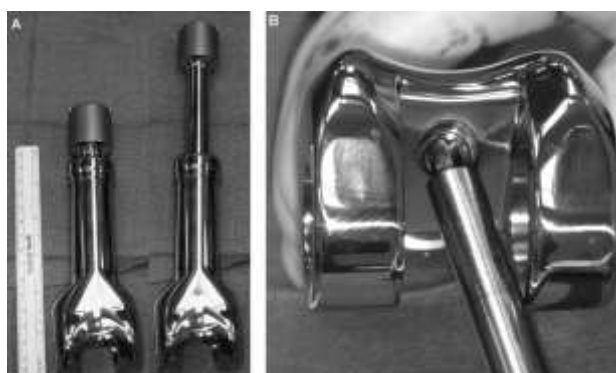


Hình 13B. Thay khớp nhân tạo cho OS đầu trên xương đùi

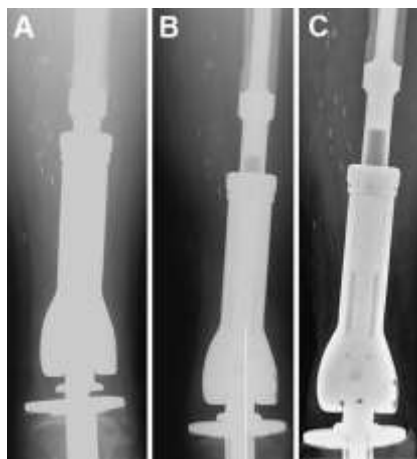
a. Thay khớp nhân tạo ở trẻ con

Đối với các BN là trẻ con đang trong lứa tuổi phát triển, việc sử dụng khớp nhân tạo lớn (megaprosthesis) về lâu dài sẽ dẫn đến mất cân xứng chiều dài 2 chân khi BN đến tuổi trưởng thành. Tuổi càng nhỏ độ chênh lệch về lâu dài sẽ càng lớn. Do đó, các nhà sản xuất đã nghiên cứu, chế tạo ra loại khớp

nhân tạo có thể kéo giãn được (expandable prosthesis) nhằm mục đích ngăn ngừa biến chứng ngắn chi về lâu dài trong phẫu thuật bảo tồn chi ở trẻ con. Tuy nhiên biến chứng vẫn còn khá cao, nhất là vấn đề lỏng chuôi theo thời gian do sự phát triển đường kính xương đùi của trẻ, đòi hỏi nhiều phẫu thuật sửa lại (hình 13C, D).



Hình 13C. Thiết bị có thể kéo giãn cho thấy chiều dài 16cm và có khả năng kéo giãn được 6cm



Hình 13D. BN nữ, 12t. (A) XQ sau mổ; (B) XQ sau 2 lần PT kéo dẫn; (C) XQ cho thấy kéo dẫn được 6cm

b. Các biến chứng liên quan đến thay khớp nhân tạo

Các biến chứng bao gồm nhiễm trùng sâu, mất vững khớp, bán trật hay trật khớp, co rút hoặc cứng khớp, lệch xương bánh chè, gãy xương mồi, lỏng khớp, bào mòn lớp polyethylene, chênh lệch chiều dài 2 chi, tái phát tại chỗ và những vấn đề lành mô mềm. Khớp nhân tạo có thể kéo dẫn được có tỉ lệ biến chứng cao hơn, lên tới 70%.

5.2.6. Bảo tồn chi bằng phẫu thuật tạo hình xoay ngược của Van Nes:

Ở trẻ con, vấn đề quan tâm trong phẫu thuật bảo tồn chi ung thư xương vùng gối là sự mất đối xứng chiều dài 2 chân khi bệnh nhân trưởng thành do trung tâm tăng trưởng bị mất khi cắt bướu. Ngoài ra những bướu kích thước quá lớn, xâm lấn ra sát da không thể cắt rộng bướu với bờ phẫu thuật an toàn hoặc những trường hợp thất bại khi bảo tồn chi bằng các phương pháp khác, đó là những chỉ định cơ bản cho phương pháp bảo tồn chi bằng phẫu thuật tạo hình xoay ngược.

Nguyên tắc cơ bản của phẫu thuật là cắt rộng bướu triệt để bao gồm bướu, da và các phần mềm tương ứng, đoạn cắt từ 1/3 giữa đùi đến 1/3 trên cẳng chân tùy vào bướu xảy ra ở đầu dưới xương đùi hay đầu trên xương

chày. Thần kinh tọa cần phải bảo tồn, riêng mạch máu có thể bảo tồn hoặc cắt và nối lại nếu bị bướu xâm lấn. Việc tái tạo cần phải thực hiện ở cả xương và phần mềm. Sử dụng nẹp ốc hoặc đinh nội tủy để kết hợp phần xương đùi còn lại và xương chày với đoạn cẳng chân được xoay 180° để bàn chân xoay ngược ra sau và cổ chân sẽ đóng vai trò như một khớp gối mới. Giai đoạn sau cùng là khâu phục hồi cơ và các phần mềm tương ứng. Sau mổ cần gắn chân giả và có chương trình tập luyện để khớp gối mới thực hiện được chức năng đầy đủ (hình 14).

Nói chung, nguyên lý cơ bản của kỹ thuật là cần tính toán sao cho khi trưởng thành, khớp cổ chân (khớp gối mới) sẽ có vị trí ngang mức với khớp gối bên chân bình thường.

Nhiều tác giả ưa chuộng phẫu thuật này vì nó giúp đạt được chức năng tương tự như phẫu thuật đoạn chi dưới gối, biến chứng sớm và lâu dài thường không đáng kể và bệnh nhân dễ dàng trở lại cuộc sống thường ngày, thậm chí có thể chơi thể thao được. Nhược điểm chủ yếu của phẫu thuật là ít thẩm mỹ so với các phương pháp bảo tồn chi khác.



Hình 14A. BN nam, 13t, OS đầu dưới xương đùi.

Chỉ được tái tạo với bàn chân xoay ngược ra sau, cổ chân đóng vai trò như khớp gối



Hình 14B. Hình dáng, thẩm mỹ có thể chấp nhận được

5.3. So sánh các phương pháp tái tạo sinh học và tái tạo cơ học trong điều trị bảo tồn chi các ung thư xương

Bất kỳ một phẫu thuật bảo tồn chi nào cũng đều có những ưu và khuyết điểm của

nó. Điều quan trọng là phẫu thuật viên cần phải chọn lựa phương pháp phù hợp trên từng bệnh nhân cụ thể và các phương tiện sẵn có ở từng cơ sở y tế.

Thuận lợi và bất lợi của từng phương pháp được tóm tắt trong bảng sau:

Tái tạo sinh học	Tái tạo cơ học
- Phẫu thuật phức tạp, kéo dài. - Kỹ thuật mổ cao, chi phí tốn kém thấp. - Thời gian lành xương thường kéo dài. - Về lâu dài: khi đã lành xương, chi được bảo tồn sẽ đạt được sự vững chắc, bền vững, rất ít xảy ra biến chứng muộn	- Phẫu thuật phức tạp, kéo dài - Kỹ thuật mổ cao, chi phí tốn kém nhiều - Chi đạt được chức năng sớm ngay sau mổ, cho phép tập VLTL sớm. - Kết quả thường tốt trong những năm đầu sau mổ. - Về lâu dài: Có nhiều biến chứng muộn

Hiện nay, với sự cải tiến về kỹ thuật mổ, cũng như các phương tiện tái tạo như kỹ thuật in 3D, sử dụng ni tơ lỏng..., tái tạo sinh học đã đạt được kết quả chức năng tốt hơn so với trước đây như:

- Hạn chế hàn khớp (gây cứng khớp),
- Thời gian lành xương nhanh hơn,

- Ít xảy ra biến chứng muộn,
- Chi phí thấp.

Chính vì vậy, TÁI TẠO SINH HỌC trong bảo tồn chi ung thư xương vẫn là phương pháp điều trị quan trọng nhất trong điều kiện tại Việt Nam hiện nay.

VI. KẾT LUẬN

Phẫu thuật bảo tồn chi đã trở thành một tiêu chuẩn được chấp nhận trong việc điều trị bệnh nhân ung thư xương ở chi. Thành công của bảo tồn chi phụ thuộc vào việc phát hiện bệnh sớm, chẩn đoán và điều trị theo một qui trình chuẩn theo trình tự: Xếp giai đoạn, điều trị trước mổ, phẫu thuật bảo tồn chi, điều trị hỗ trợ bảo tồn sau mổ và được theo dõi, chăm sóc bởi đội ngũ nhân viên y tế tận tâm.

Mục tiêu của bảo tồn chi là phải cắt hoàn toàn hết mô bướu, ít biến chứng, duy trì được chức năng, sự bền vững và thẩm mỹ của chi có thể chấp nhận được. Việc đạt được bờ phẫu thuật sẽ bảo đảm tỉ lệ tái phát thấp. Việc chọn lựa kỹ thuật tái tạo sau khi cắt bướu tùy thuộc vào nhu cầu, ý muốn và phong cách sống của bệnh nhân, vị trí bướu, và mức độ khuyết hồng sau khi cắt bướu. Nhiều kỹ thuật có sẵn để chọn lựa phẫu thuật thích hợp nhất trên từng bệnh nhân cụ thể. Bệnh nhân sẽ thích nghi và tự điều chỉnh tốt nhất trong điều kiện bệnh tật của họ nếu họ được thông tin đầy đủ và tham gia vào mọi quyết định trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Chí Dũng** (2008). “Chỉ định phẫu thuật bảo tồn chi các ung thư xương; Cách tiến hành phẫu thuật cắt rộng các ung thư xương ở tứ chi; Các phương pháp tái tạo cấu trúc xương sau cắt rộng ung thư xương”. Trong Kỷ yếu hội nghị thường niên kết hợp: lần thứ XV hội chấn thương chỉnh hình và lần thứ XIV hội chỉnh hình nhi TPHCM, 52-62.
2. **Lê Văn Thọ** (2011). “Nghiên cứu bảo tồn chi bằng phương pháp tạo xương kéo dẫn theo nguyên lý Ilizarov trong điều trị ung thư xương vùng gối”, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y dược TP. HCM.
3. **Agarwal M, Anchan C** (2007). “Limb salvage surgery for osteosarcoma”; Clin Orthop Relat Res.;(459):82-91.
4. **Enneking WF** (2003). “A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma”; Clin Orthop Relat Res.;(415):4-18.
5. **Enneking WF, Shirley PD** (1977). “Resection- arthrodesis for malignant and potentially malignant lesions about the knee using an intramedullary rod and local bone grafts”; J Bone Joint Surg Am.; 59: 223-235.
6. **Krajch I, Bochmann JD** (2002). “Van Nes rotationplasty in tumor surgery”; Atlas of limb prosthetics: surgical, prosthetic, and rehabilitation principles; American Academy of Orthopedic Surgeons, edition 2, Chapter 36B.
7. **Manfrini M, Vanel D** (2004). “Imaging of vascularized fibula autograft placed inside a massive allograft in reconstruction of lower limb bone tumors”; AJR,182: 963-970.
8. **Masquelet, A. C.** (2010), “The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects”. Orthopedic Clinics of North America, 41(1), pp. 27.
9. **Tsuchiya, H., Wan, S. L., Sakayama, K., Yamamoto, N., Nishida, H., & Tomita, K.** (2005), “Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen”. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 87(2), pp. 218-225.
10. **Minami A, Kutsumi K** (1995). “Vascularized fibular graft for bone reconstruction of the extremities after tumor resection in limb-saving procedure”; Microsurgery;16(2):56-64
11. **Wuisman P, Gohlke F** (2003). “Allografts in reconstruction of osseous defects in primary malignant bone tumors”; Orthopade.; 32(11): 994-1002.

PHẪU THUẬT BẢO TỒN CHI THỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ UNG THƯ XƯƠNG SỬ DỤNG MẢNH GHÉP XƯƠNG TỰ THÂN KÍCH THƯỚC LỚN XỬ LÝ BẰNG DUNG DỊCH NITƠ LỎNG KẾT HỢP HỆ THỐNG KHỚP NHÂN TẠO: BÁO CÁO 10 CA LÂM SÀNG

Nguyễn Trần Quang Sáng^{1,2,3}, Trần Đức Thanh^{1,2,3},
Đặng Minh Quang^{1,2,3}, Lê Thế Hùng^{1,2}, Trần Văn Công^{1,2},
Trần Tuyết Thanh Hải¹, Trần Trung Dũng^{1,2}

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Sự phát triển của điều trị hóa chất sau năm 1980 đã thay đổi chỉ định phẫu thuật trong điều trị bệnh lý ung thư xương, phẫu thuật bảo tồn chi được thực hiện thay vì cắt cụt chi. Một trong những phương pháp phẫu thuật bảo tồn chi có kết quả vượt trội là sử dụng dung dịch nitơ lỏng tiêu diệt tế bào ung thư xương. Chúng tôi xin báo cáo kết quả ban đầu của phẫu thuật bảo tồn chi sử dụng mảnh ghép tự thân xử lý dung dịch nitơ trong điều trị bệnh lý ung thư xương tại Vinmec.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 10 ca chẩn đoán ung thư xương và phẫu thuật tại BV Vinmec từ 10/2021 đến 6/2024.

Kết quả:

- Nhóm 1: 6 bệnh nhân, chẩn đoán Osteosarcoma đã phẫu thuật bảo tồn chi bằng sử dụng mảnh ghép xương tự thân lớn xử lý dung dịch Nitơ lỏng.

+ Thời gian theo dõi trung bình: 14,5 tháng.
+ Thời gian trung bình liền ghép xương: 10,6 tháng.
+ Điểm MSTS trung bình: 82%.
+ Không tái phát tại chỗ. 1 trường hợp nhiễm trùng.
- Nhóm 2: 4 bệnh nhân, chẩn đoán Osteosarcoma đã phẫu thuật bảo tồn chi bằng sử dụng mảnh ghép xương tự thân lớn xử lý dung dịch Nitơ lỏng kết hợp với hệ thống khớp nhân tạo.
+ Thời gian theo dõi trung bình: 10,5 tháng.
+ Thời gian trung bình liền khi ghép xương: 5,7 tháng.
+ Điểm MSTS trung bình: 86%.
+ 01 trường hợp tái phát tại chỗ. 01 trường hợp tử vong (di căn phổi).

Bàn luận: Ưu điểm của phương pháp phẫu thuật bảo tồn chi sử dụng mảnh ghép tự thân xử lý bằng dung dịch nitơ lỏng là: Đơn giản, tạo can xương bền vững, bảo tồn lớp sụn tăng trưởng phục hồi chức năng sinh lý của xương, hình thái phù hợp hoàn hảo với khuyết hổng, đủ sức mạnh cơ học, tỉ lệ nhiễm trùng thấp, không cần ngân hàng xương, dễ dàng gắn điểm bám gân dây chằng.

Kết luận: Đây là phương pháp phẫu thuật bảo tồn chi có kết quả rất tốt. Tuy nhiên không áp dụng cho tất cả các trường hợp ung thư xương, cần tuân thủ theo các chỉ định nghiêm ngặt.

¹Trung tâm U xương và phần mềm – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

²Đại học Vinuni

³Đại học Osaka Metropolitan, Nhật Bản

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trần Quang Sáng

Email: sangntq@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

SUMMARY

**INNOVATIVE LIMB SALVAGE IN THE
TREATMENT OF BONE CANCER:
COMBINING BONE RECYCLING
WITH LIQUID NITROGEN AND
MEGAPROSTHESIS - INSIGHTS
FROM A CASE SERIES OF 10
PATIENTS**

Introduction: The development of chemotherapy treatment after 1980 has changed the indications for surgery in the treatment of bone cancer, with limb-salvage surgery being performed instead of amputation. One of the advances in limb-sparing surgical methods is the use of liquid nitrogen to treat bone cancer cells. We report the initial results of limb-sparing surgery using autografts treated with liquid nitrogen in the treatment of bone cancer at Vinmec Times City Hospital.

Methods: Ten cases were diagnosed with bone cancer and operated on at Vinmec Hospital from October 2021 to June 2024.

Result:

- Group 1: 6 Patients with Osteosarcoma were performed limb-salvage surgery using Biological Reconstruction Using Liquid Nitrogen.

+ The average follow-up: 14.5 months.

+ The average duration until the union of the graft: 10.6 months.

+ The average MSTS score: 82%.

+ No local recurrence. 1 case of infection.

- Group 2: 4 Patients with Osteosarcoma were performed limb-salvage surgery Combining the mega prosthesis with the bone treated with liquid nitrogen.

+ The average follow-up: 10.5 months.

+ The average duration until the union of the graft: 5.7 months.

+ The average MSTS score: 86%.

+ 01 case local recurrence. 01 case death (lung metastasis).

Discussion: The advantages of limb-sparing surgery using autografts treated with liquid nitrogen include simplicity, durable bone healing, preservation of the growth cartilage, restoration of the physiological function of the bone, perfect fit for the defect, sufficient mechanical strength, low infection rate, no need for a bone bank, and easy attachment of tendon and ligament insertions.

Conclusion: This is a limb-sparing surgical method with very good results. However, it does not apply to all cases of bone cancer and must adhere to strict indications.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự phát triển của điều trị hóa chất sau năm 1980 đã thay đổi chỉ định phẫu thuật trong điều trị bệnh lý ung thư xương, phẫu thuật bảo tồn chỉ được thực hiện thay vì cắt cụt chi. Một trong những phương pháp phẫu thuật bảo tồn chi có kết quả vượt trội là sử dụng dung dịch nitơ lỏng tiêu diệt tế bào ung thư xương. Chúng tôi xin báo cáo kết quả ban đầu của phẫu thuật bảo tồn chi sử dụng mảnh ghép tự thân xử lý dung dịch nitơ trong điều trị bệnh lý ung thư xương tại Vinmec^[1].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

10 ca chẩn đoán xác định: Osteosarcoma và phẫu thuật tại BV Vinmec từ 10/2021 đến 6/2024.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.1. Quy trình phẫu thuật và quản lý sau phẫu thuật

Kỹ thuật phẫu thuật bao gồm ba bước. Bước đầu tiên liên quan đến việc cắt bỏ khối u, cắt bỏ rộng với biên độ cắt xương cách mép khối u 2 - 3cm, bao gồm cả tổn thương nhảy cóc nếu có. Một đoạn xương kèm theo

khối u được cắt bỏ thành khối dựa trên các tính toán chiều dài trước phẫu thuật. Sinh thiết tức thì tại vị trí cắt xương và một số điểm mô mềm nghi ngờ xung quanh khối u, nếu âm tính chuyển bước tiếp theo. Bước thứ hai tập trung vào việc xử lý đoạn xương bằng dung dịch Nitơ lỏng. Đoạn xương tái chế được ngâm trong một thùng chứa nhiệt chứa đầy Nitơ lỏng trong 20 phút, sau đó rửa đông ở nhiệt độ phòng trong 15 phút và sau đó ngâm trong nước muối ấm trong 15 phút nữa. Bước thứ ba là kết hợp đoạn xương đó với hệ thống khớp nhân tạo sau đó ghép trở lại cơ thể bệnh nhân hoặc ghép trực tiếp vào cơ thể và gia cố thêm bằng các vật liệu chuyên dụng.

Sau phẫu thuật, bệnh nhân được khuyến khích vận động sớm thông qua các bài tập thụ động và chịu lực càng sớm càng tốt.

Tất cả bệnh nhân đều được hóa trị bổ trợ đa tác nhân sau phẫu thuật và không có bệnh nhân nào trải qua xạ trị. Theo dõi sau đó bao gồm các buổi tái khám tại phòng khám ngoại trú ung thư của chúng tôi. X quang thường quy được thực hiện 3 tháng/ lần sau phẫu thuật. Theo dõi lâm sàng và hình ảnh học (X quang, MRI) nhằm phát hiện các kết quả khác nhau, bao gồm sự hợp nhất cắt xương, các biến chứng tiềm ẩn của phục hình, khối u tái phát tại chỗ và sự hiện diện của di căn. Kết quả chức năng được đánh giá bằng hệ thống tính điểm chức năng MSTs^[2].

2.2. Kết quả

- Nhóm 1: 6 bệnh nhân, chẩn đoán Osteosarcoma đã phẫu thuật bảo tồn chi bằng sử dụng mảnh ghép xương tự thân lớn xử lý dung dịch Nitơ lỏng.

+ Thời gian theo dõi trung bình: 14,5 tháng.

+ Thời gian trung bình liền ghép xương: 9,16 tháng.

+ Điểm MSTs trung bình: 82%.

+ Không tái phát tại chỗ. 1 trường hợp nhiễm trùng.

- Nhóm 2: 4 bệnh nhân, chẩn đoán Osteosarcoma đã phẫu thuật bảo tồn chi bằng sử dụng mảnh ghép xương tự thân lớn xử lý dung dịch Nitơ lỏng kết hợp với hệ thống khớp nhân tạo.

+ Thời gian theo dõi trung bình: 10,5 tháng.

+ Thời gian trung bình liền khi ghép xương: 5,7 tháng.

+ Điểm MSTs trung bình: 86%.

+ 01 trường hợp tái phát tại chỗ và tử vong (di căn phổi).

III. THẢO LUẬN

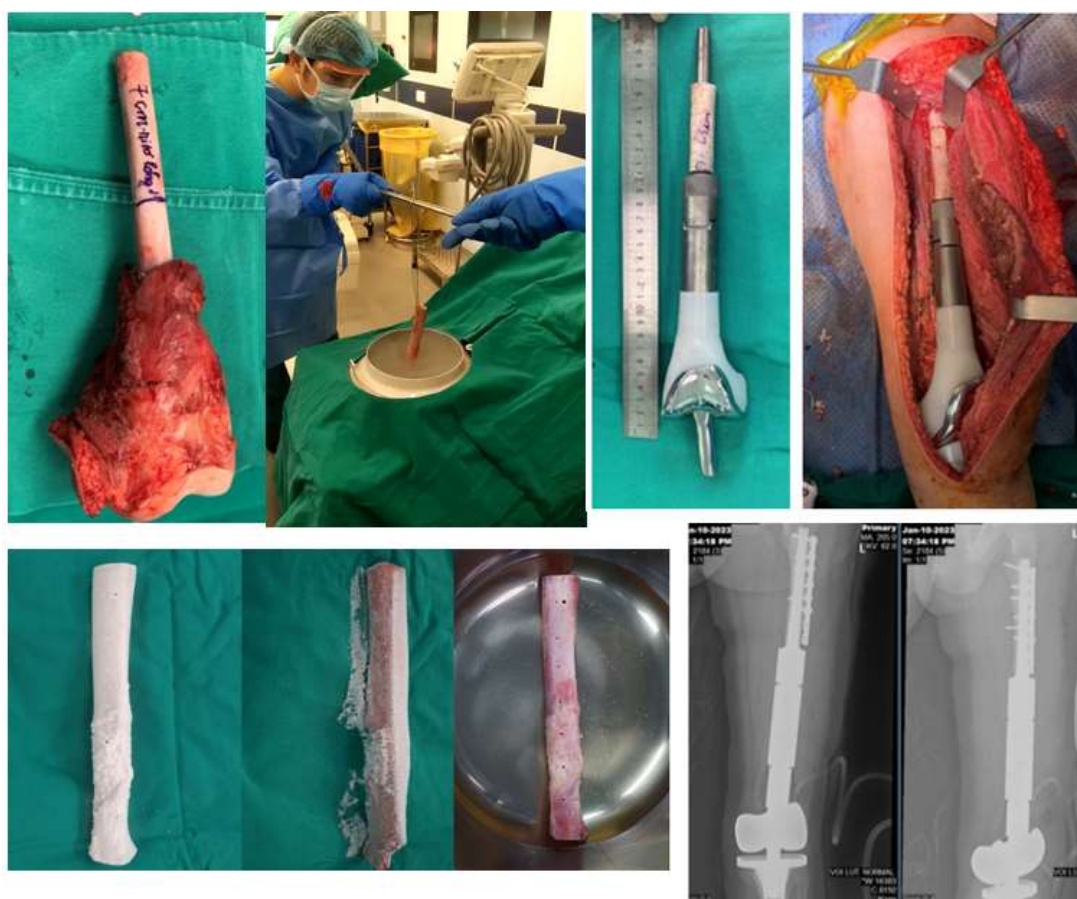
Những tiến bộ trong điều trị u xương ác tính, bao gồm các liệu pháp đa mô thức như hóa trị, phẫu thuật, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh, phẫu thuật tạo hình... đã làm tăng đáng kể tỷ lệ sống thêm và thành công của phẫu thuật bảo tồn chi đối với các khối u xương ác tính.

Các khối u có kích thước lớn gây tổn thương rộng rãi cho toàn bộ xương hoặc gần như toàn bộ xương là một vấn đề khó khăn đối với các bác sĩ phẫu thuật. Trong những trường hợp mà đoạn xương bình thường còn lại không đủ để chứa chuỗi nhân tạo, các lựa chọn phẫu thuật chủ yếu bao gồm cắt cụt chi hoặc thay thế toàn bộ xương bằng xương nhân tạo. Phẫu thuật cắt cụt chi từng là một phương pháp phổ biến trong quá khứ nhưng một số phân tích tổng hợp gần đây cho thấy phương pháp này ảnh hưởng đến cả chức năng và sức khỏe tâm lý của bệnh nhân và không còn là xu hướng trong phẫu thuật ung thư xương khi so sánh với phẫu thuật bảo tồn chi^[3]. Mặt khác, thay thế toàn bộ chi có thể gây khó khăn trong phục hồi chức năng, mất

nhiều máu hơn trong quá trình phẫu thuật và hạn chế chức năng do phải cắt bỏ và tái tạo cả hai khớp. Ngoài ra, phẫu thuật thay thế toàn bộ 1 xương là một thủ thuật phức tạp và kéo dài, gây ra nhiều biến chứng phẫu thuật đặc biệt là các xương lớn như: xương đùi, chày, cánh tay. Những thách thức này làm nảy sinh nhu cầu cấp thiết về một phương pháp tiếp cận thay thế để tìm ra phương pháp khác nhằm bảo tồn khớp chi khi khối ung thư nguyên phát lan tràn gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn 1 xương.

Bệnh nhân số 9 (theo hình dưới) của chúng tôi là một trường hợp khó khăn khi điều trị khối u xương đùi xa với sự phá hủy xương vô nghiệm trọng và xâm lấn vào giữa

và đầu trên xương đùi. Sau khi cắt bỏ khối u thì đoạn xương còn lại khoảng 2cm không đủ để đặt chuỗi nhân tạo. Trong trường hợp này, các lựa chọn phổ biến bao gồm cắt cụt, phẫu thuật xoay và thay thế toàn bộ xương đùi. Vào thời điểm đó, bệnh nhân không đồng ý với phương án cắt cụt hoặc phẫu thuật xoay vì tính thẩm mỹ kém. Phương án thay thế toàn bộ xương đùi cũng bị loại bỏ vì sự phát triển không hoàn chỉnh của khớp háng ở trẻ nhỏ có tỷ lệ trật khớp cao hơn. Trước tình hình này, đề xuất về một phương pháp tiếp cận kết hợp đã xuất hiện: sử dụng mảnh xương tự thân lớn xử lý bằng dung dịch nitơ lỏng kết hợp với hệ thống khớp nhân tạo.



Hình ảnh trong mổ và X-quang của bệnh nhân số 9

Trong một nghiên cứu khác, thời gian trung bình cần thiết để hợp nhất trên phim chụp X-quang tại mỗi nối xương chủ ghép dị loại là 14 tháng^[4]. Một số báo cáo về thời gian hợp nhất của các mảnh ghép xương được xử lý bằng nitor lỏng kết hợp với vật liệu thay thế dao động từ 7,73 đến 8,2 tháng^[5,6]. Chúng tôi đưa ra nhóm 1 với 05 bệnh nhân chỉ sử dụng mảnh ghép xương lớn xử lý dung dịch Nito lỏng, thời gian liền xương trung bình là 9,16 tháng. Trong loạt nghiên cứu của chúng tôi, thời gian hợp nhất được quan sát thấy trung bình là 5,75 tháng (dao động từ 4 - 7 tháng). Thời gian hợp nhất trong báo cáo của chúng tôi ngắn hơn do độ tuổi của bệnh nhân còn trẻ và chiều dài của đoạn ghép xương ngắn.

Những lợi thế của phương pháp kết hợp của chúng tôi khi sử dụng hệ thống khớp nhân tạo và mảnh ghép xương tự thân được xử lý bằng nitor lỏng là đáng kể. Lợi thế đầu tiên là bảo tồn tối đa xương có cấu trúc tốt cho bệnh nhân, giảm trọng lượng của bộ phận giả, tạo điều kiện phục hồi chức năng sớm trong quá trình phục hồi chức năng sớm và hiệu quả, dẫn đến kết quả chức năng cuối cùng tốt hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá chức năng sau phẫu thuật bằng điểm MSTs là 89%, cao hơn các nhóm khối u tương tự sử dụng phẫu thuật cắt cụt chi và các nhóm bệnh nhân tương tự trải qua phẫu thuật thay thế toàn bộ xương bằng bộ phận giả nhân tạo là 65%^[9], 77%^[10].

Lợi thế thứ hai của việc sử dụng nitor lỏng để điều trị khối u trong phương pháp của chúng tôi là giảm thiểu nhược điểm cố hữu là mất khả năng đánh giá hoại tử khối u khi áp dụng phương pháp điều trị bằng nitor lỏng cho toàn bộ khối u. Cụ thể, phương pháp này chỉ sử dụng một đoạn xương giữ nguyên cấu trúc, tạo điều kiện thuận lợi cho

việc sử dụng trong quá trình tái tạo. Trong khi đó, vị trí khối u chính không bị tổn thương đáng kể, đảm bảo đánh giá toàn diện về tình trạng hoại tử khối u của các nhà giải phẫu bệnh. Đánh giá này là một phần không thể thiếu để điều chỉnh phác đồ hóa trị của bệnh nhân, do đó tối ưu hóa lộ trình điều trị.

Ưu điểm thứ ba là sự tiện lợi và giảm nguy cơ nhiễm trùng so với ghép xương đồng loại. Đoạn xương được xử lý bằng nitor lỏng được lấy trực tiếp từ cơ thể bệnh nhân trong quá trình phẫu thuật, loại bỏ nhu cầu chờ xương ghép đồng loại và đảm bảo bệnh nhân được phẫu thuật theo đúng kế hoạch trong lịch trình điều trị. Ngoài ra, phương pháp này còn tránh được các nguy cơ nhiễm trùng tiềm ẩn liên quan đến xương ghép đồng loại. Một số báo cáo về tình trạng nhiễm trùng sau phẫu thuật khi sử dụng ghép xương ghép đồng loại và vật liệu nhân tạo dao động từ 5 - 16%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào bị nhiễm trùng trong thời gian theo dõi 13 tháng. Chúng tôi tin rằng đây là một giải pháp thay thế tốt cho APC ở những quốc gia không có sẵn nguồn xương ghép đồng loại như nhiều quốc gia châu Á.

Lợi ích thứ tư của phương pháp này là giảm chi phí điều trị so với phẫu thuật thay xương toàn phần, giảm bớt gánh nặng tài chính cho bệnh nhân và gia đình họ.

Những hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm số lượng bệnh nhân hạn chế (10 bệnh nhân) và thời gian theo dõi tương đối ngắn do kỹ thuật này còn khá mới lạ, cản trở khả năng xuất hiện các biến chứng lâu dài liên quan đến tuổi thọ của cấu trúc. Về các vấn đề phẫu thuật, thời gian phẫu thuật có thể dài hơn phẫu thuật thay xương một phần thông thường nhưng không dài hơn phẫu thuật thay xương toàn phần. Trong một

số trường hợp, việc cố định xương sẽ khó khăn nếu đoạn xương mà vít được lắp vào có chứa xi măng sau khi tái tạo xương lớn. Do đó, lời khuyên của chúng tôi là chủ động cắt xương đã xử lý bằng nitor lỏng lâu hơn mức cần thiết nếu có thể. Ngoài ra nhóm bệnh nhân có sử dụng kết hợp mảnh ghép xương xử lý dung dịch Nitor lỏng và hệ thống khớp nhân tạo khi khối u có kích thước lớn. Điều này lý giải cho tỉ lệ tái phát và tử vong của nhóm 2 cao hơn nhóm 1.

Các nỗ lực nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào việc giải quyết những hạn chế này, tìm hiểu các biến chứng lâu dài và cải tiến các kỹ thuật phẫu thuật để tối ưu hóa kết quả.

IV. KẾT LUẬN

Phương pháp phẫu thuật kết hợp hệ thống khớp nhân tạo và mảnh ghép xương tự thân được xử lý bằng nitor lỏng là một tiến bộ hiệu quả trong phẫu thuật bảo tồn chi cho những bệnh nhân có khối u ung thư xương kích thước lớn xâm lấn gần như toàn bộ xương. Phương pháp này tuân thủ theo nguyên tắc của phẫu thuật ung thư đảm bảo diện an toàn không còn tế bào ác tính, không những thế nó còn mang lại một số lợi ích đáng kể như: Cải thiện chức năng chi sau phẫu thuật, giảm chi phí điều trị và tỷ lệ biến chứng thấp hơn và nó có thể là một giải pháp thay thế tốt cho việc thay thế hoặc tái tạo toàn bộ xương bằng vật liệu nhân tạo hoặc sử dụng mảnh ghép xương đồng loại.

STT	Tuổi	Giới tính	Chẩn đoán	Vị trí	Chiều dài xương được xử lý bằng nitor lỏng (cm)	Thời gian theo dõi (tháng)	Thời gian liền xương (tháng)	Biến chứng	(MSTS) (%)
1	16	Nam	OS	Đầu xa xương mác	12	25	8	Không	83
2	15	Nam	OS	Đầu xa xương chày	16	16	9	Không	80
3	16	Nam	OS	Đầu xa xương đùi	16	14	11	Không	84
4	14	Nam	OS	Đầu xa xương chày	15	11	9	Nhiễm trùng	80
5	13	Nam	OS	Đầu xa xương trụ	11	10	8	Không	83
6	16	Nữ	OS	Đầu xa xương đùi	14	11	10	Không	80
7	16	Nữ	OS	Đầu gần xương cánh tay	13	14	7	Không	80
8	16	Nam	OS	Đầu gần xương đùi	7	9	6	Không	92
9	9	Nữ	OS	Đầu xa xương đùi	7	11	6	Không	86
10	11	Nữ	OS	Đầu xa xương đùi	4	9	4	Không	80

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bielack, S., Carle, D., Casali, P. G., & ESMO Guidelines Working Group.** (2009). Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology: Official*

Journal of the European Society for Medical Oncology, 20 Suppl 4, 137–139. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp154>.

2. **Enneking, W. F., Dunham, W., Gebhardt, M. C., Malawar, M., & Pritchard, D. J.** (1993). A system for the functional

- evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (286), 241–246.
3. **Robert, R. S., Ottaviani, G., Huh, W. W., Palla, S., & Jaffe, N.** (2010). Psychosocial and functional outcomes in long-term survivors of osteosarcoma: A comparison of limb-salvage surgery and amputation. *Pediatric Blood & Cancer*, 54(7), 990–999. <https://doi.org/10.1002/pbc.22419>.
 4. **Makley, J. T.** (1985). The use of allografts to reconstruct intercalary defects of long bones. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (197), 58–75.
 5. **Liquid nitrogen recycled autograft prosthesis composite reco...**: Current Orthopaedic Practice. (n.d.). Retrieved September 20, 2023, from https://journals.lww.com/c-orthopaedic-practice/abstract/2016/09000/liquid_nitrogen_recycled_autograft_prosthesis.11.aspx.
 6. **Knee joint reconstruction using liquid nitrogen recycled aut...**: Current Orthopaedic Practice. (n.d.). Retrieved September 20, 2023, from https://journals.lww.com/c-orthopaedic-practice/abstract/2018/01000/knee_joint_reconstruction_using_liquid_nitrogen.12.aspx.
 7. **Ahmed, A. R.** (2010). Total femur replacement. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 130(2), 171–176. <https://doi.org/10.1007/s00402-009-0945-2>.
 8. **Mavrogenis, A. F., Abati, C. N., Romagnoli, C., & Ruggieri, P.** (2012). Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 470(6), 1735–1748. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2238-7>.
 9. **Kakimoto, T., Matsumine, A., Asanuma, K., Matsubara, T., Nakamura, T., & Sudo, A.** (n.d.). The clinical outcomes of total femur prosthesis in patients with musculoskeletal tumors. *SICOT-J*, 5, 23. <https://doi.org/10.1051/sicotj/2019020>.
 10. **Natarajan, M., Sameer, M., Kunal, D., & Balasubramanian, N.** (2012). Custom-made endoprosthetic total humerus reconstruction for musculoskeletal tumors. *International Orthopaedics*, 36(1), 125–129. <https://doi.org/10.1007/s00264-011-1316-5>.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GỠ XƯƠNG BỆNH LÝ CỦA XƯƠNG DÀI DO DI CĂN XƯƠNG

Phạm Thanh Nhã¹, Lê Văn Thọ¹, Ngô Viết Nhuận²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Di căn xương là nguyên nhân phổ biến nhất trong những tổn thương hủy xương ở người trên 40 tuổi. Các sự cố liên quan xương do di căn gây tăng đau đáng kể, mất chức năng và kết hợp với tỉ lệ tử vong cao.

Đối tượng và phương pháp: Chúng tôi thực hiện một nghiên cứu mô tả các trường hợp gãy xương bệnh lý của xương dài do di căn xương được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình từ 9/2023 đến 9/2024.

Kết quả: 20 trường hợp được bao gồm trong nghiên cứu, trong đó có 16 trường hợp ở xương đùi, 2 trường hợp ở xương cánh tay và 2 trường hợp ở xương chày. Các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật bằng đóng đinh nội tủy có hoặc không kèm theo tăng cường xi măng, kết hợp xương nẹp vít có hoặc không kèm theo tăng cường xi măng và thay khớp bán phần có xi măng.

Kết luận: Phẫu thuật giúp giảm đau và cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư di căn xương. Phương pháp cắt bỏ và kết hợp xương tăng cường xi măng hoặc thay khớp nên là phương pháp được chọn để tránh thất bại dụng cụ trong điều trị gãy bệnh lý vùng đầu gần xương đùi do di căn.

Từ khóa: Gãy xương bệnh lý, di căn xương, xương dài.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES OF PATHOLOGICAL LONG BONE FRACTURE DUE TO BONE METASTASES

Introduction: Bone metastases are the most common lytic lesions in patients more than 40 years old. Skeletal-related events due to metastases significantly increase pain and disability, and they are associated with higher mortality.

Materials and method: We conducted a study describing cases of pathological long bone fracture due to metastases surgically treated at the Hospital for Traumatology and Orthopaedics from September 2023 to September 2024.

Results: There are 20 cases in the study, including 16 in the femur, 2 in the humerus, and 2 in the tibia. Patients were surgically treated with intramedullary nailing with or without cement augmentation, osteosynthesis by plate and screws with or without cement augmentation, and cemented hemiarthroplasty.

Conclusion: Surgery helps relieve pain and improve the quality of life in patients with bone metastases. Tumor resection and reconstruction by osteosynthesis augmented cement or arthroplasty should be the choice for pathological proximal femur fracture due to metastases to avoid implant failure.

Keywords: Pathologic fracture, bone metastases, long bone.

¹Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình TP. HCM

²Đại học Y Dược TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thanh Nhã

Email: bsphamthanhnha@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xương là vị trí phổ biến thứ ba của di căn do ung thư biểu mô, sau phổi và gan^[1,2]. Di căn xương cũng là tổn thương gây hủy xương phổ biến nhất ở những bệnh nhân trên 40 tuổi. Tổn thương hủy xương do di căn nhiều gấp 25 lần tất cả các bướu xương ác tính nguyên phát cộng lại^[3]. Bệnh xương di căn gây gãy xương bệnh lý trong 10% trường hợp^[4]. Đối với di căn xương dài, xương đùi là vị trí phổ biến nhất, đặc biệt là vùng đầu thân trên xương đùi^[5], kế đến là xương cánh tay và xương chày. Đa u tủy và lymphoma của xương, mặc dù không phải ung thư biểu mô, cũng được đưa vào các phác đồ điều trị di căn xương do đặc tính sinh học và can thiệp phẫu thuật tương tự nhau. Các sự cố liên quan xương do di căn, đặc biệt là gãy xương bệnh lý gây đau đáng kể, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chức năng bệnh nhân và đồng thời làm tăng tỉ lệ tử vong của bệnh nhân ung thư.

Chẩn đoán di căn xương gặp nhiều thách thức. Nguyên tắc chẩn đoán bướu xương do di căn tương tự như chẩn đoán các bướu xương khác, dựa trên lâm sàng, hình ảnh học, mô học và sinh học phân tử. Về lâm sàng, bệnh nhân có thể có tiền căn ung thư nguyên phát trước đó và việc nhận ra cơ chế gây xương năng lượng thấp là rất quan trọng. Về hình ảnh học, bất kỳ tổn thương hủy xương ở bệnh nhân trên 40 tuổi, chẩn đoán di căn xương nên được nghĩ đến. Mô học và hóa mô miễn dịch có vai trò quyết định trong chẩn đoán. Sự tiến bộ của sinh học phân tử không chỉ giúp ích cho chẩn đoán mà còn hỗ trợ điều trị trong nhiều trường hợp.

Điều trị gãy xương dài bệnh lý do di căn phải dựa trên sự kết hợp chặt chẽ nhiều chuyên khoa, trong đó, phẫu thuật viên chấn thương chỉnh hình ung thư đóng vai trò quan

trọng. Vì bệnh nhân ung thư di căn có thời gian sống giới hạn và khả năng lành xương bị tổn hại, mục tiêu chính trong điều trị không phải là liền xương mà quan trọng là chất lượng cuộc sống và tránh thất bại của dụng cụ.

Mục tiêu của báo cáo này là trình bày các đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị các trường hợp gãy xương dài bệnh lý do di căn xương được phẫu thuật tại Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình từ 9/2023 - 9/2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Các trường hợp được chẩn đoán gãy xương bệnh lý của xương dài do di căn xương từ ung thư biểu mô, đa u tủy hoặc lymphoma được phẫu thuật tại Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình từ tháng 9/2023 - 9/2024.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật không phù hợp với chẩn đoán.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

2.3. Các bước thực hiện

Bước 1: Thu thập các biến số trước mổ gồm tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, tiền căn ung thư, đặc điểm X quang, đánh giá thang điểm đau VAS trước mổ và đánh giá chức năng bằng thang điểm ECOG.

Bước 2: Thực hiện phẫu thuật gồm các biện pháp đóng đinh nội tủy có hoặc không kèm theo tăng cường xi măng, kết hợp xương nẹp vít có hoặc không kèm theo tăng cường xi măng và thay khớp bán phần có xi măng. Các biến số trong mổ gồm thời gian phẫu thuật và lượng máu truyền trong và sau mổ.

Bước 3: Đánh giá kết quả sau mổ gồm các biến chứng, thang điểm đau VAS và thang điểm ECOG sau mổ 1 tháng.

2.4. Phân tích số liệu

Dựa vào các kết quả số liệu thu thập, tiến hành thống kê và lập thành các bảng.

Xử lý và trình bày số liệu dựa vào phần mềm Excel 2013 và phần mềm STATA.

Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ %.

Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 20 trường hợp được bao gồm trong nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi trung bình $62,11 \pm 9,04$, thấp nhất là 43 tuổi và cao nhất là 80 tuổi.

- Giới: Nam/nữ = 9/11.

- Vị trí: đầu gần xương đùi (60%), thân xương đùi (20%), thân xương cánh tay (10%), thân xương chày (10%).

- Tiền căn ung thư nguyên phát: 50% bệnh nhân có tiền căn ung thư nguyên phát

bao gồm ung thư vú (25%), đa u tủy (10%), ung thư phổi (5%), ung thư đại tràng (5%), ung thư bàng quang (5%).

- Triệu chứng lâm sàng: Tất cả bệnh nhân đều trải nghiệm đau trước khi tai nạn, cơ chế chấn thương phổ biến nhất là đi lại và té (35%), trượt té (30%), thay đổi tư thế (15%), nâng trái dừa hấu (5%), không rõ cơ chế chấn thương (15%).

- Đặc điểm X quang: Hủy xương (90%), hỗn hợp (5%), đặc xương (5%).

- Số lượng tổn thương trên xương gãy: Tổn thương đơn độc (90%), nhiều tổn thương (10%).

- Đặc điểm giải phẫu bệnh: Carcinoma không rõ nguyên phát (65%), đa u tủy (20%), carcinoma tuyến từ đường tiêu hóa (5%), carcinoma tuyến từ tuyến giáp (5%), melanoma (5%).

- Thang điểm VAS trước mổ: $7,42 \pm 1,15$.

- Thang điểm ECOG trước phẫu thuật: $3,63 \pm 0,88$.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 1. Phương pháp điều trị phẫu thuật theo vị trí

	Nẹp vít	Nẹp vít + xi măng	Đinh nội tủy + nẹp vít + ghép xương	Đinh nội tủy	Đinh nội tủy + xi măng	Thay khớp bán phần có xi măng
Đầu gần xương đùi	1	1	1	2	5	2
Thân xương đùi	0	0	0	4	0	0
Thân xương chày	0	0	0	0	2	0
Thân xương cánh tay	1	1	0	0	0	0

Nhận xét: Đinh nội tủy là phương tiện được sử dụng phổ biến ở xương đùi và xương chày, trong khi nẹp vít là phương tiện duy nhất được sử dụng ở xương cánh tay. Xi măng được sử dụng ở đầu gần xương đùi (8/12 trường hợp), thân xương chày (2/2 trường hợp), thân xương cánh tay (1/2 trường hợp) và không sử dụng ở thân xương đùi.



Hình 1. Hình ảnh trước mổ và sau mổ một trường hợp gãy xương bệnh lý ở đầu gần xương đùi do đa u tủy điều trị bằng phương pháp nạo bấu, đóng đinh nội tủy tăng cường xi măng



Hình 2. Hình ảnh trước mổ và sau mổ một trường hợp gãy xương bệnh lý vùng đầu gần xương đùi do carcinoma tuyến di căn xương điều trị bằng phương pháp cắt bấu và thay khớp háng bán phần chuỗi dài có xi măng

Bảng 2. Thời gian phẫu thuật và lượng máu truyền

	Kết hợp xương đơn thuần	Cắt bấu đi kèm tái tạo
Thời gian phẫu thuật trung bình	79,29 ± 23,17	114,23 ± 51,07
Lượng máu truyền trong mổ và sau mổ	0	746,15 ± 837,27

Nhận xét: Sự khác biệt giữa lượng máu truyền trong và sau mổ giữa hai nhóm kết hợp xương đơn thuần và cắt bấu đi kèm tái tạo là có ý nghĩa thống kê (Wilcoxon rank sum test, $p < 0,05$), tuy nhiên, sự khác biệt về thời gian phẫu thuật của 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê (Wilcoxon rank sum test, $p > 0,05$).

- Biến chứng:

+ Nhiễm trùng: 2 trường hợp.

+ Thất bại dụng cụ: 3 trường hợp kết hợp xương đơn thuần ở đầu gần xương đùi, 1 trường hợp nạo bấu và kết hợp xương kèm ghép xương ở đầu gần xương đùi.



Hình 3. Hình ảnh trước mổ, sau mổ và thất bại dụng cụ ở một trường hợp gãy xương bệnh lý vùng đầu gần xương đùi do carcinoma tuyến di căn xương điều trị bằng phương pháp nạo bấu và kết hợp xương kèm ghép xương

- Thang điểm đau VAS sau mổ 1 tháng: $3,68 \pm 1,04$. Sự khác biệt so với điểm VAS trước mổ là có ý nghĩa thống kê ((Wilcoxon signed rank test, $p < 0,05$).

- Thang điểm ECOG sau mổ 1 tháng: $2,32 \pm 1,03$. Sự khác biệt so với điểm ECOG trước mổ là có ý nghĩa thống kê ((Wilcoxon signed rank test, $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Tất cả các trường hợp đều có độ tuổi lớn hơn 40. Các trường hợp gãy xương đều có cơ chế gãy xương năng lượng thấp, trong đó, có nhiều trường hợp không rõ cơ chế chấn thương hoặc chỉ đi lại và gãy xương. Tất cả các bệnh nhân đều có triệu chứng đau trước sự kiện gãy xương. 50% trường hợp có tiền căn ung thư nguyên phát. Theo ý kiến của chúng tôi, bệnh sử là rất quan trọng trong việc hướng đến chẩn đoán di căn xương, với các thông tin quan trọng là tiền căn ung thư nguyên phát, triệu chứng đau trước tai nạn và cơ chế chấn thương năng lượng thấp. Vị trí di căn xương dài thường gặp nhất là xương đùi, đặc biệt là đầu gần xương đùi rất phù

hợp với y văn. Hình ảnh X quang các trường hợp đều có gãy xương kèm tổn thương xương, trong đó thường gặp nhất là hủy xương. Do các bệnh nhân đều trên 40 tuổi, nguyên nhân di căn xương phải được loại trừ. Sinh thiết được chúng tôi thực hiện để chẩn đoán xác định. Trong các trường hợp gãy xương bệnh lý nghi ngờ di căn xương nhưng chưa rõ vị trí ung thư nguyên phát, sinh thiết để chẩn đoán là điều không bàn cãi. Tuy nhiên, trong các trường hợp gãy xương bệnh lý có tiền căn ung thư nguyên phát, việc sinh thiết chẩn đoán trước phẫu thuật triệt để hay không vẫn chưa đạt được sự đồng thuận. Đã có báo cáo về các trường hợp hai ung thư nguyên phát xảy ra trên cùng một bệnh nhân^[2]. Điều trị một ung thư xương nguyên phát như một tổn thương xương di căn do sai lầm chẩn đoán sẽ dẫn đến sự gieo rắc tế bào ác tính lên toàn bộ tủy xương và làm giảm khả năng phẫu thuật bảo tồn chi. Vì vậy, theo ý kiến của chúng tôi, sinh thiết nên được thực hiện trước phẫu thuật triệt để tránh những sai lầm này. Hiện nay, chúng tôi đã áp dụng sinh thiết lõi, một kỹ thuật xâm lấn tối thiểu và có giá trị chẩn đoán cao trong

các trường hợp di căn xương. Trong một số trường hợp ngoại lệ, chúng tôi chỉ không sinh thiết chẩn đoán trước phẫu thuật triệt để sau khi đã hội chẩn đa chuyên khoa về khả năng gần như chắc chắn di căn xương nhằm tránh cho bệnh nhân chịu thêm một cuộc phẫu thuật. Nếu có thể, cắt lạnh nên được thực hiện trong cuộc mổ để xác nhận chẩn đoán vì cắt lạnh cũng có giá trị chẩn đoán cao trong trường hợp di căn xương. Kết quả giải phẫu bệnh chỉ xác định được nguồn gốc ung thư nguyên phát trong 7/20 trường hợp. Vì vậy, việc tầm soát ung thư nguyên phát là rất cần thiết trước phẫu thuật triệt để vì yếu tố này đóng góp vào trong kế hoạch phẫu thuật.

4.2. Kết quả điều trị

Các biện pháp điều trị của chúng tôi có thể được chia làm 2 nhóm: Kết hợp xương đơn thuần và cắt bỏ đi kèm tái tạo. Kế hoạch phẫu thuật của chúng tôi dựa trên năm điểm mấu chốt gồm nguồn gốc ung thư nguyên phát, tổn thương xương đơn độc hay nhiều tổn thương, khả năng đáp ứng với điều trị không phẫu thuật (hóa trị, xạ trị, thuốc chống hấp thu xương,...), vị trí của gãy xương và dự đoán thời gian sống của bệnh nhân. Một số báo cáo cho thấy điều trị cắt bỏ trong trường hợp di căn xương đơn độc của ung thư biểu mô thận hoặc tuyến giáp giúp cải thiện tiên lượng sống còn^[1,5]. Dự đoán thời gian sống còn của bệnh nhân giúp chọn ra những bệnh nhân có lợi ích từ phẫu thuật và lựa chọn phương pháp phẫu thuật phù hợp nhằm tránh thất bại dụng cụ. Nhiều tác giả đồng thuận thời gian sống còn < 1 tháng là cột mốc xem xét cho bệnh nhân điều trị giảm nhẹ, thời gian sống còn > 3 tháng như cột mốc cho bệnh nhân lợi ích từ can thiệp phẫu thuật và thời gian sống còn > 1 năm như cột mốc cần lựa chọn phương pháp

phẫu thuật có độ bền cao hơn^[5]. Nhiều công cụ hỗ trợ phẫu thuật viên dự đoán thời gian sống còn của bệnh nhân, trong đó PATHFx hiện nay đang được sử dụng rộng rãi^[5]. Khả năng đáp ứng với điều trị không phẫu thuật là yếu tố quan trọng vì đáp ứng này đồng nghĩa với khả năng lành xương cao hơn. Nguồn gốc ung thư nguyên phát là một yếu tố giúp dự đoán khả năng đáp ứng điều trị không phẫu thuật. Trong đó, đáp ứng tốt được mong đợi ở ung thư vú, tiền liệt tuyến, tuyến giáp, đa u tủy và lymphoma; và đáp ứng kém được dự đoán ở ung thư phổi, thận^[5]. Vị trí xương gãy là yếu tố then chốt giúp lựa chọn dụng cụ trong phẫu thuật. Đạt được chức năng ngay sau phẫu thuật là mục tiêu vì bệnh nhân có thời gian sống giới hạn và khả năng lành xương kém. Trường hợp gãy xương bệnh lý của chi dưới, đỉnh nội tủy ưu thế hơn nẹp về khả năng chịu lực và có thể giúp bảo vệ toàn bộ chiều dài xương. Khi đỉnh nội tủy không phù hợp (do tổn thương xơ cứng, lòng tủy hẹp hoặc đỉnh nội tủy không đủ vững trong tổn thương ở đầu xương), nẹp vít là phương tiện có thể được áp dụng. Trường hợp gãy xương vùng đầu hành xương kèm theo mặt khớp bị tổn thương hoặc phần xương còn lại không đủ đảm bảo cho phương tiện cố định xương, thay khớp là biện pháp được lựa chọn.

Thang điểm đau VAS và thang điểm chức năng ECOG sau mổ cải thiện cho thấy phẫu thuật giúp nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư. Các phương pháp cắt bỏ đi kèm tái tạo có lượng máu phải truyền trong mổ và sau mổ cũng như thời gian phẫu thuật lớn hơn so với các phương pháp kết hợp xương đơn thuần. Tuy nhiên, thất bại dụng cụ chủ yếu được quan sát thấy ở các trường hợp kết hợp xương đơn thuần ở đầu gần xương đùi. Trường hợp thất

bại dụng cụ còn lại cũng xảy ra ở bệnh nhân gãy xương bệnh lý ở đầu gần xương đùi, được nạo bấu và kết hợp xương kèm ghép xương. Theo ý kiến của chúng tôi, vì khả năng lành xương kém của gãy bệnh lý do di căn xương, ghép xương ít có vai trò, đặc biệt khi bệnh nhân có tiên lượng sống còn giới hạn trong khi lành xương nếu xảy ra thường cần thời gian khá dài. Phương pháp cắt bấu và kết hợp xương tăng cường xi măng hoặc thay khớp nên là phương pháp lựa chọn cho gãy xương bệnh lý ở vùng đầu trên xương đùi^[5,6]. Nhiều báo cáo cho thấy thay khớp chuyên biệt cho bấu xương có độ bền cao hơn so với kết hợp xương tăng cường xi măng trong điều trị gãy bệnh lý vùng đầu thân trên xương đùi và nên là phương pháp lựa chọn cho bệnh nhân có tiên lượng sống lâu dài^[5,7].

V. KẾT LUẬN

Gãy xương bệnh lý của xương dài do di căn xương có những đặc điểm khác biệt so với gãy xương do chấn thương. Chẩn đoán dựa trên lâm sàng, hình ảnh học, mô học và sinh học phân tử; trong đó, mô học đóng vai trò quyết định. Phẫu thuật giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư. Đối với gãy bệnh lý ở đầu gần xương đùi do di căn xương, phương pháp cắt bấu và kết hợp xương tăng cường xi măng hoặc thay khớp nên là phương pháp được chọn để tránh thất bại dụng cụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Randall RL.** Metastatic Bone Disease: Springer Cham; 2024.
2. **Gonzalez MR, Bryce-Alberti M, Pretell-Mazzini J.** Management of Long Bones Metastatic Disease: Concepts That We All Know but Not Always Remember. Orthopedic Research and Reviews. 01/01 2022; 14:393-406.
3. **Bertoni PBaF.** Metastatic Bone Carcinoma. Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone. London: Springer 2015:601-608.
4. **Choy WS, Kim KJ, Lee SK, et al.** Surgical treatment of pathological fractures occurring at the proximal femur. Yonsei Med J. Mar 2015;56(2):460-465.
5. **Vincenzo Denaro ADM, Andrea Piccioli.** Management of Bone Metastases: Springer Cham; 2019.
6. **Willeumier JJ, Kaynak M, van der Zwaal P, et al.** What Factors Are Associated with Implant Breakage and Revision After Intramedullary Nailing for Femoral Metastases? Clin Orthop Relat Res. Sep 2018;476(9):1823-1833.
7. **Hindiskere S, Kim H-S, Kim Y, Han I.** Surgery for proximal femur metastases: endoprosthesis reconstruction or intramedullary nailing? Annals of Joint. 2021;6.

ĐẶC ĐIỂM TÂM LÝ NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TRONG ĐẠI DỊCH COVID-19

Nguyễn Thị Thu Hường^{1,2}, Lê Văn Quảng^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm tâm lý người bệnh ung thư trong đại dịch COVID-19.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 305 người bệnh ung thư tại Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 8/2021 đến tháng 8/2022.

Kết quả: Người bệnh lo lắng nhiều khía cạnh: Lo bị nhiễm COVID-19 (75,1%), lo bị trì hoãn điều trị (77,4%), lo bệnh ung thư nặng lên (74,1%), lo không đủ kinh tế (62%), lo không lên được viện do không đủ phương tiện đi lại (54,1%), lo bị cách ly tập trung (51,5%). Điều lo lắng nhất của người bệnh là lo bệnh ung thư nặng lên (40%), lo bị trì hoãn điều trị (25,6%) và lo bị nhiễm COVID-19 (21%). Tất cả các khía cạnh tâm lý đều tăng lên trong đại dịch ở mức độ vừa hoặc nhiều, nhiều nhất thuộc về khía cạnh giấc ngủ kém (tăng 27%) và sự thiếu hứng thú hài lòng (tăng 26,6%).

Kết luận: Đại dịch COVID-19 ảnh hưởng lớn tới tâm lý của người bệnh ở tất cả các khía cạnh.

Từ khóa: COVID-19, đặc điểm tâm lý, người bệnh ung thư.

SUMMARY

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CANCER PATIENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Objective: Assess psychological characteristics of cancer patients during the COVID-19 pandemic.

Methods: Cross-sectional descriptive study on 305 cancer patients at K Hospital and Hanoi Medical University Hospital from August 2021 to August 2022.

Results: Patients worried about many aspects: Being infected with COVID-19 (75.1%), delaying treatment (77.4%), getting cancer worse (74.1%), not enough money (62%), lacking of transportation to go to the hospital (54.1%), being quarantined (51.5%). Patients' biggest worries are the cancer getting worse (40%), delaying treatment (25.6%) and being infected with COVID-19 (21%). All psychological aspects increased during the pandemic at a moderate or high degree, most notably poor sleep (up 27%) and lack of satisfaction (up 26.6%).

Conclusions: The COVID-19 pandemic greatly affects patients' psychology in all aspects.

Keywords: COVID-19, psychological characteristics, cancer patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sau ca nhiễm virus SARS-CoV-2 đầu tiên tại Vũ Hán ngày 31 tháng 12 năm 2019, sự lây nhiễm virus lan rộng nhanh chóng. Ngày 11 tháng 3 năm 2020, Tổ chức Y tế Thế giới tuyên bố gọi COVID-19 là “Đại dịch toàn cầu”^[1]. Trong một thời gian ngắn, đại dịch COVID-19 đã ảnh hưởng lớn tới

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

²Bệnh viện K

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

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

cuộc sống và kinh tế trên toàn cầu, trong số đó có người bệnh ung thư. Người bệnh ung thư có nguy cơ mắc COVID-19 cao hơn người khác do bị suy giảm miễn dịch, và nhiễm COVID-19 cũng nặng nề hơn người dân thông thường, tiên lượng kém hơn và tăng nguy cơ tử vong^[2]. Các nghiên cứu đã chỉ ra người bệnh ung thư có triệu chứng của COVID-19 cần được chăm sóc đặc biệt ở mức độ cao hơn. Để đối phó với đại dịch COVID-19, các trung tâm điều trị đã có những thay đổi đáng kể trong quản lý người bệnh, tuy nhiên không tránh khỏi các trường hợp trì hoãn điều trị^[3]. Việc cách ly, phong tỏa đã ảnh hưởng lớn tới việc điều trị mang tính chất chu kỳ của người bệnh. Kết quả điều trị kém hơn, thậm chí có người bệnh tử vong do không tiếp cận được với điều trị. Người bệnh ung thư phải đối mặt với nhiều khó khăn trong đó có những gánh nặng về tâm sinh lý^[3].

Những gánh nặng tâm lý này bao gồm những gánh nặng tâm lý của người khỏe mạnh thông thường như lo lắng, sang chấn tâm lý kéo dài do cách ly phong tỏa, ảnh hưởng về sự suy giảm về kinh tế; và những gánh nặng tâm lý riêng biệt của người bệnh ung thư như sợ hãi lo lắng khi bị trì hoãn điều trị, lo lắng bệnh nặng lên, tái phát di căn. Với những người bệnh ung thư đang được điều trị tích cực bị cách ly có nguy cơ trầm cảm cao hơn. Một số yếu tố được cho là làm tăng nguy cơ rối loạn tâm lý trên người bệnh ung thư: chủng tộc (da trắng dễ căng thẳng hơn da đen), giới nữ, loại ung thư và giai đoạn bệnh^[4].

Việt Nam đã trải qua 4 đợt dịch COVID-19. Khác với các nước phát triển, sự ảnh hưởng của dịch lên tâm lý người bệnh ung thư trở nên nặng nề hơn do những áp lực về kinh tế và gánh nặng điều trị. Đã có rất nhiều

các nghiên cứu trên thế giới đánh giá ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 lên tâm sinh lý người bệnh ung thư, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này. Chăm sóc người bệnh ung thư là toàn diện, do vậy việc đánh giá đặc điểm tâm lý người bệnh đặc biệt quan trọng. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá đặc điểm tâm lý người bệnh ung thư trong đại dịch COVID-19” nhằm cho cái nhìn toàn diện nhất trong chăm sóc và điều trị người bệnh ung thư. Nghiên cứu được thực hiện vào giai đoạn dịch COVID-19 trầm trọng nhất tại Việt Nam (năm 2021 - 2022).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 305 người bệnh ung thư điều trị tại Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 8 năm 2021 đến tháng 8 năm 2022, đồng ý tham gia nghiên cứu, tinh thần tỉnh táo có thể trả lời câu hỏi phỏng vấn, tuổi ≥ 18 . Chúng tôi loại trừ các trường hợp người bệnh đã được chẩn đoán và điều trị rối loạn tâm thần hoặc trầm cảm từ trước bởi các bác sĩ chuyên khoa, người bệnh suy giảm nhận thức, người bệnh đang trong tình trạng cấp cứu.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

2.3. Thời gian: 8/2021 - 8/2022.

2.4. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Nội dung nghiên cứu:

+ Đặc điểm bệnh nhân: Tuổi, giới, trình độ học vấn, nghề nghiệp, loại bệnh ung thư, giai đoạn bệnh, chỉ số toàn trạng ECOG, phương pháp điều trị, mục tiêu điều trị.

+ Đánh giá tâm lý người bệnh dựa trên thang điểm đánh giá chỉ số tổn thương cảm xúc EVI bao gồm 13 câu hỏi (bảng 1)^[1].

Bảng 1. Thang điểm đánh giá chỉ số tổn thương cảm xúc EVI (Emotional Vulnerability Index)

Câu hỏi	Nội dung
1	Bạn có bị nhiễm Covid-19 không?
2	Gia đình bạn có ai bị nhiễm Covid-19 không?
3	Mức độ căng thẳng/ lo lắng về bệnh ung thư (trước và trong dịch)
4	Mức độ buồn bã/ chán nản về bệnh ung thư (trước và trong dịch)
5	Mức độ dễ bị tổn thương/ mỏng manh về bệnh ung thư (trước và trong dịch)
6	Mức độ bi quan về khả năng chữa khỏi bệnh ung thư (trước và trong dịch)
7	Mức độ mất phương hướng/ mơ hồ về điều trị bệnh ung thư (trước và trong dịch)
8	Mức độ ảnh hưởng của bệnh ung thư tới giấc ngủ? (trước và trong dịch)
9	Mức độ hài lòng với những hoạt động mà bạn luôn yêu thích (trước và trong dịch)
10	Bạn cảm thấy được hỗ trợ/ giúp đỡ như thế nào từ các thành viên gia đình trong điều trị bệnh ung thư?
11	Bạn cảm thấy được hỗ trợ/ giúp đỡ như thế nào từ các nhân viên y tế tại khoa ung bướu trong điều trị bệnh ung thư?
12	Nhìn chung, bạn có cảm thấy khó chịu hơn trong hoàn cảnh khó khăn chung do dịch bệnh Covid-19?
13	Covid-19 ảnh hưởng như thế nào tới quá trình điều trị bệnh ung thư của bạn?

Đối với câu hỏi 1, 2 thì câu trả lời sẽ là Có/ Không. Đối với câu hỏi 3 - 13, câu trả lời sẽ được xếp theo thang điểm 1 - 2 (Không/ Mức độ ít); 3 - 4 (Mức độ vừa/ Mức độ nhiều), người bệnh được hỏi cảm nhận lúc trước và trong dịch

- Các bước nghiên cứu:

+ Xây dựng mẫu bệnh án nghiên cứu, phỏng vấn thử thang điểm EVI trên 20 đối tượng gồm người bệnh và nhân viên y tế để kiểm tra mức độ khả thi khi sử dụng bộ công cụ.

+ Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

+ Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.5. Đạo đức nghiên cứu: Đề tài là một phần của đề tài nghiên cứu trong chương trình hỗ trợ nghiên cứu và công nghệ trong ung thư (VCART) năm 2022 đã được thông qua với số quyết định 108/QĐ-VNC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của người bệnh nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm chung của người bệnh nghiên cứu

	Số BN	%
Phân bố bệnh ung thư của nhóm nghiên cứu		
Hệ tiêu hóa	98	32,2
Hệ tạo huyết	61	20
Vú phụ khoa	50	16,4
Khác	96	31,4

Tuổi		
≤ 65	250	82
> 65	55	18
Giới		
Nam	150	49,2
Nữ	155	50,8
Giai đoạn bệnh		
Giai đoạn I	31	10,1
Giai đoạn II	59	19,3
Giai đoạn III	140	45,9
Giai đoạn IV + tái phát	75	24,7
Phương pháp điều trị hiện tại		
Toàn thân	257	84,3
Phẫu thuật	33	10,8
Xạ trị	15	4,9
Tình trạng nhiễm COVID-19		
Nhiễm COVID-19	1	0,3
BN nhiễm COVID được chăm sóc tại viện	1	0,3
Trong gia đình có người nhiễm COVID	1	0,3
Sống trong khu vực bị phong tỏa do COVID	54	17,7
Tình trạng tiêm vaccin COVID-19		
Chưa tiêm	195	63,9
1 mũi	67	22
2 mũi	43	14,1
Tình trạng sức khỏe hiện tại so với 1 năm trước		
Khỏe hơn rất nhiều	5	1,6
Khỏe hơn	53	17,4
Tương tự	81	26,6
Tệ hơn	131	43
Tệ hơn rất nhiều	35	11,5

Nhận xét: Tuổi trung bình là $49,3 \pm 16,6$, đa số ở giai đoạn I - III, phần lớn người bệnh đang điều trị toàn thân với 84,3%, điều trị bước 1 chiếm 52%, có 17,7% người bệnh sống trong khu vực cách ly phong tỏa. 43%

người bệnh cảm thấy tình trạng sức khỏe tệ hơn so với 1 năm trước.

3.2. Đặc điểm tâm lý người bệnh ung thư trong đại dịch COVID-19

- Điều lo lắng của người bệnh trong đại dịch COVID-19:

Bảng 3. Điều lo lắng của người bệnh trong đại dịch COVID-19

Điều lo lắng (N = 305)	Số BN	%
Lo bị nhiễm covid	229	75,1
Lo bị trì hoãn điều trị	236	77,4
Lo bệnh ung thư của mình nặng lên	226	74,1
Lo lắng không đủ kinh tế	189	62,0
Lo không lên được viện do không đủ phương tiện đi lại	165	54,1
Lo mình bị cách ly tập trung khi lên điều trị	157	51,5

Nhận xét: Người bệnh ung thư lo lắng nhiều khía cạnh trong đó cao nhất thuộc về lo bị trì hoãn điều trị (77,4%), tiếp đến là lo lắng bị nhiễm COVID-19 (75,1%) và lo bệnh ung thư nặng lên (74,1%).

- Điều lo lắng nhất của người bệnh trong đại dịch COVID-19:

Bảng 4. Điều lo lắng nhất của người bệnh trong đại dịch COVID-19

Điều lo lắng nhất (N = 305)	Số BN	%
Lo bị nhiễm covid	64	21
Lo bị trì hoãn điều trị	78	25,6
Lo bệnh ung thư của mình nặng lên	122	40
Lo lắng không đủ kinh tế	27	8,9
Lo không lên được viện do không đủ phương tiện đi lại	9	3
Lo mình bị cách ly tập trung khi lên điều trị	5	1,6

Nhận xét: Người bệnh ung thư lo lắng nhất khía cạnh ung thư của mình nặng lên (40%).

- Sự thay đổi đặc điểm tâm lý người bệnh trước và trong đại dịch COVID-19:

Bảng 5. Đặc điểm tâm lý người bệnh trước và trong đại dịch Covid-19

Khía cạnh	Mức độ	Trước dịch (%)	Trong dịch (%)
Căng thẳng/ lo lắng	Không/ mức độ ít	21,3	12,5
	Mức độ vừa/ nhiều	78,7	87,5
Buồn bã/ chán nản	Không/ mức độ ít	46,9	31,5
	Mức độ vừa/ nhiều	53,1	68,5
Dễ bị tổn thương	Không/ mức độ ít	46,9	35,7
	Mức độ vừa/ nhiều	53,1	64,3
Bi quan	Không/ mức độ ít	52,1	43,3
	Mức độ vừa/ nhiều	47,9	56,7
Mất phương hướng/ mơ hồ	Không/ mức độ ít	62,9	50,8
	Mức độ vừa/ nhiều	37,1	49,2
Chất lượng giấc ngủ kém	Không/ mức độ ít	75,1	48,1
	Mức độ vừa/ nhiều	24,9	51,9
Thiếu hứng thú/ hài lòng	Không/ mức độ ít	66,9	40,3
	Mức độ vừa/ nhiều	33,1	59,7

Nhận xét: Đặc điểm tâm lý ở tất cả các khía cạnh đều tăng lên trong đại dịch ở mức độ vừa hoặc nhiều, trong đó khía cạnh giấc ngủ kém tăng 27%, sự thiếu hứng thú hài lòng tăng 26,6%.

IV. BÀN LUẬN

Khi được hỏi về tình trạng sức khỏe của người bệnh tại thời điểm phỏng vấn so với 1 năm trước có tới 54,5% người bệnh tệ hơn và tệ hơn rất nhiều. Điều này ảnh hưởng rất lớn cuộc sống người bệnh. Người bệnh ung thư là nhóm rất dễ bị tổn thương trong đại dịch COVID-19. Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ nhiễm virus, khả năng xảy ra các biến chứng nghiêm trọng và tỷ lệ tử vong do COVID-19 cao hơn dân số nói chung^[5,6]. Người bệnh ung thư lo lắng nhiều khía cạnh như lo bị nhiễm covid, lo bị trì hoãn điều trị, lo bệnh nặng lên, lo không đủ kinh tế, lo không có phương tiện đi lại và lo mình bị cách ly tập trung khi lên điều trị. Trong đó sự lo lắng cao nhất thuộc về khía cạnh trì hoãn điều trị (77,4%), tiếp đến là lo bị nhiễm COVID-19 (75,1%) và lo bệnh ung thư nặng lên (74,1%). Một phân tích tổng hợp gồm 1.410 bài báo được thực hiện bởi Momentimovahed và cộng sự (2021) xác nhận ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 đối với sức khỏe tâm thần của bệnh nhân ung thư cũng chỉ ra rằng nỗi sợ hãi về COVID-19, những lo lắng về sự tiến triển của bệnh ung thư, sự gián đoạn điều trị, sự chăm sóc người bệnh, giai đoạn bệnh và tình trạng suy giảm miễn dịch là những nguyên nhân chính gây ra gánh nặng tâm lý ở bệnh nhân ung thư. Những yếu tố này có thể ảnh hưởng đáng kể đến quyết định điều trị. Ung thư là bệnh cần điều trị đa mô thức, theo đúng liệu trình đặc biệt đối với người bệnh có chỉ định hóa chất. Dịch COVID-19 là nguyên nhân chính dẫn đến việc trì hoãn điều trị từ đó ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Khi người bệnh được hỏi về điều lo lắng nhất của họ là gì, thì có tới 40% lo lắng bệnh ung thư nặng lên, lo bị trì hoãn điều trị 25,6%, sau đó mới đến việc nhiễm COVID-19 (21%). Đại dịch COVID-19 ảnh

hưởng mức độ từ vừa đến nặng đến điều trị bệnh ung thư lên tới 76,4%. Kết quả này tương tự với báo cáo của tác giả Maringe và Sharpless^[7,8]. Mặc dù tác động của đại dịch đối với các vùng địa lý là khác nhau, nhưng sự chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị do nhiễm COVID-19, hạn chế về trang thiết bị và thiếu hệ thống chăm sóc sức khỏe có thể dẫn đến tăng giai đoạn bệnh ung thư, tăng tỷ lệ tử vong.

Dịch COVID-19 làm gia tăng tỷ lệ căng thẳng/ lo lắng, buồn bã/ chán nản, dễ bị tổn thương, người bệnh dễ bị bi quan và mất phương hướng/ mơ hồ hơn, chất lượng giấc ngủ kém và tăng tỷ lệ thiếu hứng thú/ hải lòng. Mức độ ảnh hưởng của các khía cạnh này chủ yếu là độ trung bình/ cao. Trong đó sự gia tăng rõ rệt gặp ở khía cạnh chất lượng giấc ngủ kém (27%) và sự thiếu hứng thú hải lòng (26,6%). Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của Eva Pigozzi và cộng sự (2020) nghiên cứu ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 trên 474 người bệnh ung thư tại Ý^[3]. Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tầm quan trọng của việc đánh giá tâm lý trong điều trị toàn diện người bệnh ung thư. Mặc dù hiện nay dịch COVID-19 đã không còn ảnh hưởng quá nhiều tới cuộc sống, song kết quả từ nghiên cứu là những số liệu tốt giúp các bác sĩ lâm sàng có thể tham khảo để cải thiện tốt hơn chất lượng điều trị người bệnh ung thư.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 305 người bệnh ung thư ≥ 18 tuổi điều trị tại Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 8/2021 đến 8/2022 chúng tôi rút ra kết luận sau: Tất cả các khía cạnh tâm lý đều bị ảnh hưởng trong đại dịch COVID-19. Người bệnh lo lắng gần như tất cả các khía cạnh, trong đó lo lắng nhất là

bệnh ung thư nặng nề và trì hoãn điều trị. Hai khía cạnh ảnh hưởng nhiều nhất đến tâm lý người bệnh trong đại dịch là khía cạnh giấc ngủ và sự thiếu hứng thú hài lòng.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Lãnh đạo, Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **COVID-19 pandemic.** In: Wikipedia.; 2024. Accessed January 6, 2024. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=COVID-19_pandemic&oldid=1193196814
2. **Barba M, Krasniqi E, Ciliberto G, Vici P.** Cancer patients and coronavirus disease 2019: evidence in context. *J Transl Med.* 2020;18(1):315. doi:10.1186/s12967-020-02483-w
3. **Pigozzi E, Tregnago D, Costa L, et al.** Psychological impact of Covid-19 pandemic on oncological patients: A survey in Northern Italy. Di Gennaro F, ed. *PLOS ONE.* 2021; 16(3):e0248714. doi:10.1371/journal.pone.0248714
4. **Romito F, Dellino M, Loseto G, et al.** Psychological Distress in Outpatients with Lymphoma During the COVID-19 Pandemic. *Front Oncol.* 2020; 10: 1270. doi:10.3389/fonc.2020.01270
5. **Passaro A, Peters S, Mok TSK, Attili I, Mitsudomi T, De Marinis F.** Testing for COVID-19 in lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2020;31(7): 832-834. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.002
6. **Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D.** How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect.* 2020;81(1):e61-e66. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.026
7. **Maringe C, Spicer J, Morris M, et al.** The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-1034. doi:10.1016/S1470-2045(20)30388-0
8. **Sharpless NE. COVID-19 and cancer.** *Science.* 2020;368(6497):1290-1290. doi:10.1126/science.abd3377

GIẢI PHẪU BỆNH

NGHIÊN CỨU PHÁT HIỆN METHYL HÓA GEN SEPT9 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP SEMI – NESTED PCR PHÂN TÍCH PHỔ TUYẾN TÍNH

Dương Thùy Linh¹, Nguyễn Văn Ba², Hồ Hữu Thọ²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Methyl hóa gen SEPT9 được FDA công nhận và sử dụng là dấu ấn sinh học xét nghiệm bằng máu ngoại vi đầu tiên trong sàng lọc UTĐTT vào năm 2016, ngày càng phát triển nhiều kỹ thuật xét nghiệm để tối ưu hóa đạt được độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Hiện nay, phương pháp phát hiện DNA bị methyl hóa của gen SEPT9 đang áp dụng rộng rãi là bộ kit Epi proColon® 2.0 dựa trên phương pháp HeavyMethyl, có giá thành cao và nhiều nghiên cứu chỉ ra độ nhạy còn hạn chế. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu phát hiện mSEPT9 với phương pháp mới dựa trên semi – nested PCR phổ tuyến tính ở bệnh nhân UTĐTT.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên nhóm 50 người khỏe mạnh, 46 bệnh nhân UTĐTT được xét nghiệm mSEPT9 bằng phương pháp mới dựa trên semi – nested PCR phổ tuyến tính.

Kết quả: Phương pháp xét nghiệm mới đã đạt được độ nhạy 73,91% và độ đặc hiệu là 80% cho thấy khả năng phát hiện hiệu quả DNA bị methyl hóa, với kỹ thuật mới sử dụng ExBP một

cách sáng tạo mà không cần các đầu dò được sửa đổi tốn kém giúp đơn giản hóa việc thiết lập xét nghiệm và giảm tổng chi phí, tăng cường khả năng xét nghiệm trong các điều kiện khác nhau.

Kết luận: Với kỹ thuật xét nghiệm mới này cải thiện đáng kể khả năng phát hiện mSEPT9 mang lại bước tiến tiềm năng trong sàng lọc và theo dõi UTĐTT. Các nghiên cứu lớn hơn trong tương lai được khuyến khích để xác nhận lợi ích lâm sàng của xét nghiệm này.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng; SEPT9 methylation; DNA melting; semi-nested PCR; extendable blocking probe; cell-free DNA; sàng lọc ung thư đại trực tràng.

SUMMARY

DETECTING METHYLATION OF SEPT9 GENE IN COLORECTAL CANCER USING SEMI – NESTED REALTIME PCR ASSAY WITH EXTENDABLE BLOCKING PROBE

Objective: The FDA acknowledged the methylated SEPT9 gene as a biological marker for peripheral blood testing in colorectal cancer screening in 2016. Since then, numerous testing techniques have been developed to optimize sensitivity and specificity. Currently, the widely used method for detecting methylated DNA of the SEPT9 gene is the Epi proColon® 2.0 kit based on the HeavyMethyl method. This method is costly, and several studies have indicated limited sensitivity. Our study aims to evaluate the

¹Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Quân Y 103

²Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thùy Linh

Email: bsduonglinh103@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

sensitivity and specificity of detecting methylated SEPT9 using a new method based on semi-nested PCR with linear array in colorectal cancer patients undergoing screening.

Methods: The study involves a descriptive and prospective evaluation on a group of 50 healthy individuals and 46 colorectal cancer patients. The patients are tested for methylated SEPT9 using a new method based on semi-nested PCR to determine the sensitivity and specificity of the test.

Results: The assay demonstrated a sensitivity of 73.91% and specificity of 80%, showcasing its ability to detect very low levels of methylated DNA effectively. The innovative use of ExBP without costly modified probes simplifies the assay setup and reduces the overall costs, enhancing its applicability in diverse clinical settings.

Conclusions: This novel assay significantly improves the detection of mSEPT9, offering a potential advance in CRC screening and monitoring. Future studies are encouraged to validate this assay in larger populations to establish its clinical benefits and practical utility.

Keywords: colorectal cancer; SEPT9 methylation; DNA melting; semi-nested PCR; extendable blocking probe; cell-free DNA; early cancer detection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là ung thư được chẩn đoán phổ biến thứ ba và là nguyên nhân gây tử vong liên quan đến ung thư đứng thứ hai, gây ra khoảng 1,9 triệu ca mới và 0,9 triệu ca tử vong trên toàn cầu vào năm 2020. Mặc dù có những tiến bộ trong việc phát hiện và điều trị, ước tính đến năm 2030, tỷ lệ mắc UTĐTT sẽ tăng 60%, dẫn đến 2,2 triệu ca mới và 1,1 triệu ca tử vong hàng năm^[1]. Phát hiện sớm rất quan trọng để cải thiện tỷ lệ

sống sót, có thể lên tới 90% ở giai đoạn I nhưng giảm xuống mức thấp nhất là 15% ở giai đoạn IV^[2]. Mặc dù nội soi sinh thiết đại trực tràng là tiêu chuẩn vàng để sàng lọc UTĐTT do độ nhạy và độ đặc hiệu cao^[3], nhưng tính xâm lấn, chi phí cao và tính phức tạp về tai biến khi thực hiện hạn chế tính phù hợp của xét nghiệm như một công cụ sàng lọc. Điều này dẫn đến đòi hỏi phát triển các xét nghiệm chẩn đoán không xâm lấn có thể tăng cường phát hiện sớm và giảm các thủ thuật xâm lấn không cần thiết. Hiện tại, dấu ấn sinh học chẩn đoán dựa trên methyl hóa DNA trong máu đối với UTĐTT đầu tiên được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt chấp thuận là xét nghiệm sàng lọc đại trực tràng với dấu ấn methyl hóa gen SEPT9. Xét nghiệm này được gọi là Epi proColon® 2.0, đã chứng minh khả năng phát hiện UTĐTT với độ nhạy là 80,6% và độ đặc hiệu là 96,9%^[4]. Tuy nhiên, độ nhạy của nó đối với UTĐTT giai đoạn đầu (giai đoạn I và II) vẫn ở mức lần lượt là 41,1% và 72%^[5]. Việc tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong sàng lọc UTĐTT và phát hiện sớm là rất quan trọng. Sự tiến bộ này không chỉ dựa vào việc lựa chọn hoặc kết hợp nhiều dấu hiệu methyl hóa khác nhau mà còn dựa vào việc phát triển các phương pháp tiên tiến để phân tích DNA đã methyl hóa. Bộ dụng cụ Epi proColon® 2.0 sử dụng phương pháp HeavyMethyl sử dụng mẫu dò khóa không kéo dài chuỗi để tăng khả năng khuếch đại chọn lọc DNA bị methyl hóa và giảm thiểu hiện tượng khuếch đại nhầm các DNA không bị methyl hóa. Tuy nhiên, mẫu dò khóa không kéo dài chuỗi đòi hỏi phải thay thế các nucleotide tự nhiên bằng các biến thể nucleotide thích hợp, và hiện tượng khuếch đại nhầm chỉ bị hạn chế một phần với công nghệ này. Trong khi đó, nguyên lý công

nghe mới với mẫu dò khóa có khả năng kéo dài (ExBP) giúp ngăn chặn tối đa tín hiệu khuếch đại nhằm từ các allele bình thường, do đó là công nghệ đầy triển vọng có thể ứng dụng trong việc phát hiện methyl hóa DNA trong máu ngoại vi. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh thành công rằng phương pháp cải tiến này có thể ngăn chặn sự liên kết của mẫu với các alen kiểu hoang dã và phát hiện các alen đột biến, ngay cả trong các trường hợp có các alen kiểu hoang dã ở nồng độ cao hơn 1000 – 10.000 lần. Sự cải thiện đáng kể về độ nhạy và độ đặc hiệu này nhấn mạnh tiềm năng của công nghệ ExBP trong việc chuyển đổi sàng lọc UTĐTT bằng cách phát hiện DNA methyl hóa có hàm lượng thấp với độ chính xác cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu trong phát hiện methyl hóa gen SEPT9 ở bệnh nhân UTĐTT sử dụng phương pháp semi – nested PCR phân tích phổ tuyến tính là sự tích hợp hiệu quả của các đầu dò có khả năng kéo dài (ExBP) vào xét nghiệm PCR, đồng thời chúng tôi phân tích biểu hiện mSEPT9 ở bệnh nhân UTĐTT ở các đặc điểm khác nhau của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Nhóm bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư đại trực tràng có đầy đủ hồ sơ bệnh án.
- Nhóm người khỏe mạnh đã được kiểm tra nội soi đại trực tràng không phát hiện có bất thường và không mắc các bệnh lý ung thư khác.
- Nhóm bệnh và nhóm người khỏe mạnh được lấy máu xét nghiệm đúng theo quy định.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có các bệnh ung thư khác kèm theo hoặc có bệnh cấp và mãn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong gần.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2023.
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Quân Y 103, Bệnh viện K Trung ương, Viện Y sinh học Học viện Quân Y.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, có nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu:

- Cỡ mẫu: Thuận tiện.
- Trong nghiên cứu: Chúng tôi đã thu thập được 46 bệnh nhân UTĐTT và 50 người khỏe mạnh.

2.2.3. Các bước tiến hành:

- Tất cả người tham gia nghiên cứu được thông báo đầy đủ về mục tiêu và bản chất của nghiên cứu, họ tự nguyện đồng ý tham gia.
- Thu thập và xử lý mẫu thời điểm trước khi điều trị phẫu thuật và sau phẫu thuật 7 - 10 ngày với nhóm bệnh nhân; nhóm người khỏe mạnh được lấy mẫu vào thời điểm bệnh nhân đến kiểm tra trước khi nội soi đại trực tràng.
- + Lẫu máu: Khoảng 10ml máu tĩnh mạch từ người tham gia lưu vào ống có chất chống đông K2 EDTA. Các mẫu được xử lý trong vòng 6 giờ để tách huyết tương, sau đó bảo quản ở tủ lưu có nhiệt độ -80°C.
- + Chiết xuất DNA, đánh giá chất lượng; chuyển đổi Bisulfite bằng bộ EZ DNA

Methylation-Gold™ (Zymo Research, Irvine, CA, Hoa Kỳ).

- Chuẩn bị mẫu DNA chuẩn.
- Tiến hành thực hiện PCR: Xét nghiệm PCR bằng phương pháp semi – nested phân tích phổ tuyến tính sử dụng quy trình khuếch đại hai vòng để đảm bảo độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

2.2.4. Các chỉ số đánh giá:

- Thông tin đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Tính toán độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm.
- Phân tích mối liên quan của đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh với biểu hiện gene mSEPT9.

- Bước đầu phân tích biểu hiện gene mSEPT9 ở nhóm nhỏ bệnh nhân sau phẫu thuật triệt căn.

2.3. Xử lý số liệu

- Sử dụng phần mềm MedCalc version 20.019 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Bỉ) trong phân tích thống kê.
- Sự khác biệt giữa các tỉ lệ được kiểm định bằng các test thống kê phù hợp như Chi-square test, Fisher's exact test...
- Phân tích đường cong ROC và chỉ số diện tích dưới đường cong ROC (AUC) được sử dụng để xem xét giá trị chẩn đoán của các yếu tố và tính toán giá trị cắt tối ưu (cut-off value).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm đối tượng tham gia nghiên cứu

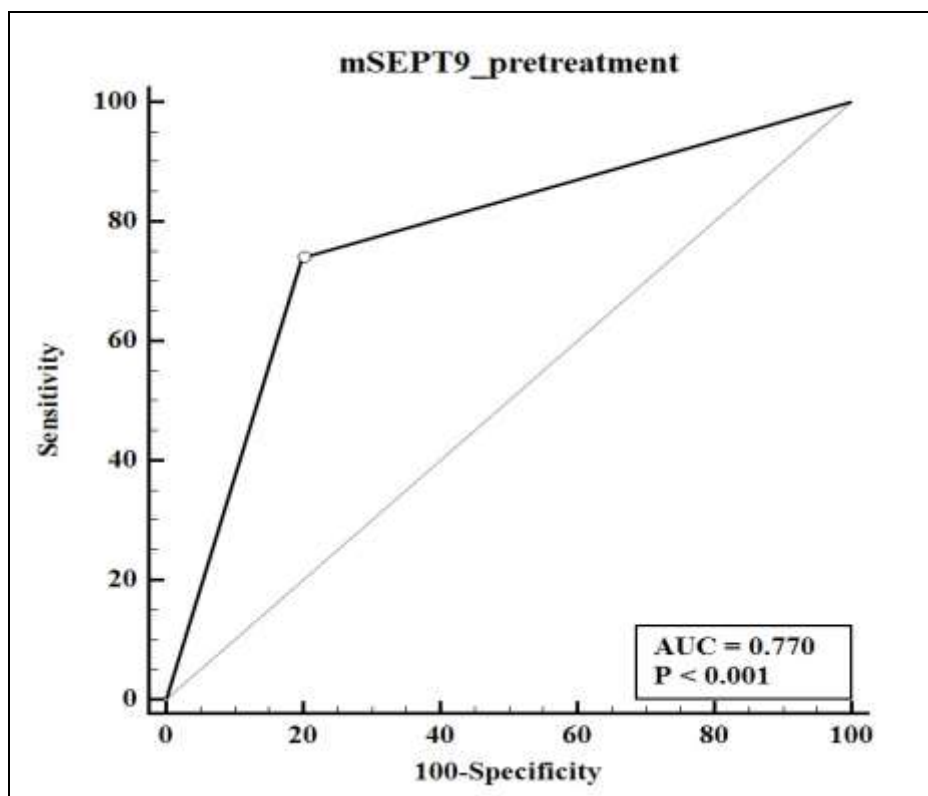
Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân và nhóm người khỏe mạnh

Chẩn đoán	Ung thư đại trực tràng (n=46)	Nhóm chứng (n=50)
Giới tính		
Nam giới	25	21
Nữ giới	21	29
Tuổi (năm)		
< 55	15	32
55 - 70	26	18
≥ 70	5	0
Giai đoạn ung thư		
I	5	
II	7	
III	24	
IV	10	

Nhận xét: Phân bố về tỉ lệ nam/ nữ ở nhóm bệnh nhân UTĐTT, nhóm chứng lần lượt là 1,19; 0,72. Phân bố về nhóm tuổi của UTĐTT có bệnh nhân tuổi cao trên 70 tuổi

chiếm 5 (10,8%). Phân bố về giai đoạn UTĐTT có giai đoạn III chiếm ưu thế 52,2%.

3.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm mSEPT9 bằng phương pháp semi – nested PCR phổ tuyến tính



Hình 1. Độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm mSEPT9

Nhận xét: Đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm mSEPT9 được thực hiện trên 46 bệnh nhân UTĐTT chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học khối u và 50 người khỏe mạnh thu được kết quả: Độ nhạy: 73.91% (độ tin cậy 95%: 58.87 – 85.73) và độ đặc hiệu: 80.0% (độ tin cậy 95%: 66.28 – 89.97). Đặc điểm dương tính của mSEPT9 trong mẫu máu ngoại vi của bệnh nhân

UTĐTT thời điểm trước điều trị có giá trị chẩn đoán mức khá tốt với AUC đạt giá trị 0.77 (độ tin cậy 95%: 0,672 – 0,849), $p < 0,0001$.

3.3. Mối tương quan giữa mSEPT9 trong huyết tương và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 2. Mối liên quan giữa mSEPT9 trong huyết tương với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Biến số	N	mSEPT9 (-) n (%)	mSEPT9(+) n (%)	P - value
UTĐTT	46	12 (26,08)	34 (73,91)	
Giới tính				
Nữ	21	6 (28,6)	15 (71,4)	0.73
Nam	25	6 (24,0)	19 (76,0)	
Tuổi				
<60	17	5 (29,4)	12 (70,6)	0.69
>= 60	29	7 (24,1)	22 (75,9)	

Vị trí khối u				1.000
Đại tràng	33	9 (27,3)	24 (72,7)	
Trực tràng	13	3 (23,1)	10 (76,9)	
Giai đoạn				0.049
I	5	3 (60,0)	2 (40,0)	
II	7	2 (28,6)	5 (71,4)	
III	24	6 (25,0)	18 (75,0)	
IV	10	1 (10,0)	9 (90,0)	
Giai đoạn T				0.42
T1	2	1 (50,0)	1 (50,0)	
T2	8	2 (25,0)	6 (75,0)	
T3	16	5 (31,2)	11 (68,7)	
T4	20	4 (20,0)	16 (80,0)	
Giai đoạn N				0.20
N0	12	5 (41,7)	7 (58,3)	
N1	29	5 (17,2)	24 (82,8)	
N2	5	2 (40,0)	3 (60,0)	
Giai đoạn M				0.15
M0	35	11 (31,4)	24 (68,6)	
M1	11	1 (9,1)	10 (90,9)	
Kích thước u				0.52
< 5	27	8 (29,6)	19 (70,4)	
≥ 5	19	4 (21,1)	15 (78,9)	
Giải phẫu bệnh				0.64
Carcinoma	40	10 (25,0)	30 (75,0)	
Non – Carcinoma	6	2 (33,3)	4 (66,7)	
Độ biệt hóa khối u				0.089
G1	0	0 (0,0)	0 (0,0)	
G2	38	12 (31,6)	26 (68,4)	
G3	8	0 (0,0)	8 (100,0)	
Đặc điểm đại thể				0.24
Sùi	9	4 (44,4)	5 (55,6)	
Loét	22	6 (27,3)	16 (72,7)	
Khác	15	2 (13,3)	13 (86,7)	
Bệnh lý mạn tính				0.09
Không	29	10 (34,5)	19 (65,5)	
Có	17	2 (11,8)	15 (88,2)	

Nhận xét: Phân tích mSEPT9 trong huyết tương ở bệnh nhân UTĐTT cho thấy sự hiện diện của nó không tương quan đáng kể với một số yếu tố lâm sàng và bệnh lý như giới tính, tuổi, vị trí khối u, giai đoạn T, giai đoạn N, giai đoạn M, kích thước khối u, bệnh

lý của khối u hoặc sự biệt hóa khối u, với tất cả các giá trị p vượt quá ngưỡng có ý nghĩa. Ngoài ra, sự hiện diện của m SEPT9 không liên quan đáng kể đến các bệnh lý mạn tính như bệnh tiểu đường typ 2, tăng huyết áp hoặc các tình trạng bệnh lý đi kèm khác, cho thấy không có mối tương quan thống kê với các yếu tố này. Tuy nhiên, có một xu hướng

đáng kể được quan sát thấy trong tỷ lệ dương tính của m SEPT9 tăng theo giai đoạn bệnh, đáng chú ý là từ 40% ở giai đoạn I lên 90% ở giai đoạn IV, với giai đoạn III và IV thể hiện tỷ lệ dương tính cao nhất ở mức 75% và 90% (kiểm định Chi-square, $p = 0,049$).

3.4. Phân tích mSEPT9 trước và sau điều trị phẫu thuật

Bảng 3. Đặc điểm mSEPT9 trước và sau phẫu thuật của nhóm 16 bệnh nhân

STT	Giai đoạn TNM	mSEPT9 trước điều trị	mSEPT9 sau điều trị	Phẫu thuật	Diện cắt
01	T3N1aM0	Dương tính	Dương tính	Triệt căn	R0
02	T4bN1cM0	Dương tính	Dương tính	Triệt căn	R2
03	T2N1bM0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
04	T4aN1aM0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
05	T3N0M0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
06	T3N0M0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
07	T2N0M0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
08	T1N0M0	Dương tính	Dương tính	Triệt căn	R0
09	T4aN1cM1c	Dương tính	Dương tính	Triệu chứng	R0
10	T4bN1cM1a	Dương tính	Dương tính	Triệu chứng	R1
11	T4bN1cM1a	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
12	T3N1aM1a	Dương tính	Âm tính	Triệu chứng	R0
13	T4aN2aM1a	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
14	T2N2aM0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
15	T3N1bM0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0
16	T3N1bM0	Dương tính	Âm tính	Triệt căn	R0

R0 = Complete resection, R1 = Microscopic tumor remnants, R2 = Macroscopic tumor remnants

Nhận xét: Đánh giá sơ bộ khả năng theo dõi những thay đổi về tình trạng biểu hiện mSEPT9 trước và sau phẫu thuật. Trong phân tích này cả 16 bệnh nhân đều có mẫu huyết tương dương tính với mSEPT9 trước phẫu thuật, nhưng chỉ có 5 mẫu sau phẫu thuật còn dương tính với mSEPT9.

IV. BÀN LUẬN

Sau khi xét nghiệm PCR của chúng tôi được kiểm chuẩn trên các mẫu chuẩn, chúng tôi đã mở rộng đánh giá xét nghiệm này sang các mẫu huyết tương từ 46 bệnh nhân UTĐTT và 50 người khỏe mạnh. Phần nghiên cứu này nhằm đánh giá ứng dụng thực tế của xét nghiệm trong bối cảnh lâm sàng thực tế, nơi mà mức độ dấu ấn sinh học

trong các mẫu huyết tương thường thấp, do đó đặt ra nhiều khó khăn cho việc phát hiện.

Phát hiện của chúng tôi cho thấy 34 trong số 46 bệnh nhân UTĐTT có xét nghiệm dương tính với mSEPT9, mang lại độ nhạy là 73,91% với khoảng tin cậy 95% (CI: 58,87 – 85,73). Trong nhóm chứng khỏe mạnh, 10 trong số 50 (20%) cho kết quả dương tính giả, dẫn đến độ đặc hiệu là 80% (CI 95%: 66,28 – 89,97). Giá trị dự đoán dương tính (PPV) và giá trị dự đoán âm tính (NPV) của xét nghiệm lần lượt là 77,23% và 76,92%, cho thấy hiệu quả của xét nghiệm trong việc xác định chính xác cả trường hợp dương tính thực sự và âm tính thực sự. Phân tích đường cong ROC xác nhận thêm độ chính xác chẩn đoán trung bình của xét nghiệm với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,77 (95%CI: 0,67 – 0,85). Khi phân tích mối liên quan của đặc điểm mSEPT9 dương tính và mSEPT9 âm tính với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng thì thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn TNM của khối u với $p < 0,05$. Tỷ lệ mSEPT9 có xu hướng tăng lên ở nhóm bệnh nhân khối u tiến triển tại chỗ, tại vùng (giai đoạn III) và nhóm bệnh nhân di căn xa (giai đoạn IV). So sánh những kết quả này với những kết quả được báo cáo trong nghiên cứu của deVos et al. (2009)^[6], những phát hiện của chúng tôi chứng minh độ nhạy tương tự nhưng độ đặc hiệu thấp hơn một chút. Tương tự như trong nghiên cứu của Sun et al^[7] cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của mSEPT9 là 73.0% và 94.5%, AUC 0.835 và Lu et al^[8] cũng cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của mSEPT9 là 72.94% và 81.97%, AUC 0.826. Xét nghiệm mSEPT9 trong nghiên cứu của deVos et al. và đa số các nghiên cứu, sử dụng kỹ thuật HeavyMethyl, đã xác định thành công 72% bệnh ung thư với độ đặc hiệu 93% trong nghiên cứu đào

tạo và 68% bệnh ung thư với độ đặc hiệu 89% trong nghiên cứu thử nghiệm. Đáng chú ý, deVos et al. cũng quan sát thấy tỷ lệ dương tính tăng lên khi bệnh tiến triển, tương tự như xu hướng đáng kể mà chúng tôi quan sát thấy trong nghiên cứu của mình. Không giống như kỹ thuật HeavyMethyl dựa vào các đầu dò được sửa đổi tốn kém, xét nghiệm PCR của chúng tôi sử dụng các đoạn môi tiêu chuẩn mà không cần thiết kế đầu dò đất tiền hoặc các nucleotide được sửa đổi. Điều này không chỉ đơn giản hóa việc thiết lập xét nghiệm mà còn có khả năng giảm chi phí, giúp phương pháp này dễ tiếp cận hơn cho các ứng dụng lâm sàng lớn hơn. Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối tương quan đáng kể nào giữa sự hiện diện của mSEPT9 và các thực thể bệnh lý mạn tính như bệnh tiểu đường typ 2, tăng huyết áp hoặc các tình trạng bệnh lý đi kèm khác, cho thấy mSEPT9 là một dấu ấn sinh học mạnh mẽ không phụ thuộc vào các yếu tố này. Phân tích so sánh nhấn mạnh những lợi thế thực tế của phương pháp tiếp cận sáng tạo của chúng tôi trong việc tăng cường phát hiện mSEPT9 để chẩn đoán và theo dõi ung thư sớm, phù hợp với những nỗ lực đang diễn ra nhằm cải thiện hiệu quả sàng lọc UTĐTT và khả năng chi trả trong nhiều bối cảnh điều kiện y tế khác nhau.

Phản đánh giá sự biến động của mSEPT9 trước và sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích đánh giá sơ bộ khả năng theo dõi những thay đổi về tình trạng biểu hiện mSEPT9 của mẫu máu ngoại vi trước và sau điều trị phẫu thuật. Trong phân tích này, trong số những bệnh nhân UTĐTT có xét nghiệm dương tính với mSEPT9 trong huyết tương trước khi điều trị, 16 người có mẫu máu sau phẫu thuật để phân tích một tuần sau phẫu thuật. Trong số này, 13 người

đã phẫu thuật với mục đích cắt bỏ hoàn toàn khối u, thấy rằng 10 trong số những bệnh nhân này có sự thay đổi từ trạng thái mSEPT9 dương tính sang âm tính, cho thấy việc cắt bỏ khối u đã thành công. Ngược lại, 03 bệnh nhân vẫn dương tính với mSEPT9, chỉ ra khả năng bệnh còn sót lại. Cụ thể, một bệnh nhân, người vẫn có xét nghiệm dương tính với mSEPT9 trong huyết tương, đã xác nhận khối u còn sót lại ở rìa phẫu thuật (R1), nhấn mạnh khả năng phát hiện khối u đã cắt bỏ không hoàn toàn của xét nghiệm. Điều này làm nổi bật giá trị của mSEPT9 như một dấu ấn sinh học để đánh giá kết quả phẫu thuật và theo dõi các dấu hiệu tái phát sớm, cung cấp những hiểu biết quan trọng để tăng cường quản lý sau phẫu thuật trong theo dõi ung thư đại trực tràng. Những hiểu biết sâu sắc hơn đã thu được từ việc phân tích các bệnh nhân UTĐTT di căn trong nhóm phụ này, phản ánh nghiên cứu của Liu và cộng sự (2021), trong đó nghiên cứu về vai trò của mSEPT9 trong việc theo dõi và dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV có di căn gan^[9]. Tương tự như những phát hiện của họ, nghiên cứu của chúng tôi quan sát thấy rằng trong số 05 bệnh nhân giai đoạn IV, hai người đã trải qua các cuộc phẫu thuật mở rộng bao gồm cắt bỏ toàn bộ khối u nguyên phát và các di căn liên quan đã có kết quả xét nghiệm âm tính với mSEPT9 sau phẫu thuật. Những trường hợp phẫu thuật thành công này bao gồm một bệnh nhân bị ung thư trực tràng cao di căn gan 1 ổ duy nhất đã được cắt bỏ đồng thời trực tràng cao, thùy gan trái; và một bệnh nhân khác bị ung thư đại tràng sigma đã xâm lấn buồng trứng trái và ống dẫn trứng, đã được cắt bỏ hoàn toàn khối u nguyên phát và cơ quan xâm lấn, đạt được diện cắt âm tính (R0).

Tuy nhiên, 03 bệnh nhân còn lại, những bệnh nhân chỉ cắt bỏ khối u nguyên phát và chưa điều trị tổn thương di căn gan đa ổ, đã biểu hiện các kết quả mSEPT9 sau phẫu thuật khác nhau: 02 bệnh nhân vẫn dương tính, cho thấy bệnh tiềm ẩn còn sót lại, trong khi một bệnh nhân bất ngờ có kết quả xét nghiệm âm tính. Cả 03 bệnh nhân đều được điều trị duy trì giống nhau với bevacizumab và phác đồ hóa trị dựa trên 5-FU. Kết quả sống sót trong những trường hợp này cho thấy có mối tương quan, mặc dù không chắc chắn, do quy mô mẫu nhỏ: 02 bệnh nhân có tình trạng mSEPT9 dương tính liên tục sau phẫu thuật đều tử vong trong vòng 22 tháng sau phẫu thuật. Ngược lại, bệnh nhân có tình trạng mSEPT9 sau phẫu thuật chuyển sang âm tính vẫn sống và ổn định về mặt lâm sàng theo cùng một liệu pháp duy trì, không có dấu hiệu tái phát, 23 tháng sau phẫu thuật tính đến tháng 5 năm 2024.

Những phát hiện này, mặc dù là tạm thời, làm nổi bật vai trò của mSEPT9 như một dấu hiệu cho cả tình trạng tồn dư khối u và theo dõi tái phát. Theo dõi thường xuyên mSEPT9 ở những bệnh nhân ban đầu trở lại trạng thái âm tính sau phẫu thuật có thể giúp phát hiện sớm tình trạng tái phát, đặc biệt nếu mức mSEPT9 trở lại dương tính. Điều này có thể báo hiệu sự tái phát của khối u, cho thấy cần có các chiến lược theo dõi và điều trị tích cực hơn. Với số lượng ca bệnh hạn chế, những quan sát này mang tính gợi ý hơn là mang tính quyết định và nhấn mạnh nhu cầu nghiên cứu sâu hơn với quy mô mẫu lớn hơn để xác nhận những mối tương quan tiềm ẩn này và tăng cường quản lý và kết quả của bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi giới thiệu xét nghiệm PCR sử dụng sáng tạo phân tích đường cong nóng chảy DNA để phát hiện mSEPT9 lưu hành ở bệnh nhân UTĐTT. Phương pháp mới sử dụng các đầu dò chặn có thể kéo dài (ExBP), tăng cường đáng kể khả năng phát hiện DNA methyl hóa ở mức thấp, có khả năng phân biệt mSEPT9 ngay cả trong các mẫu có SEPT9 không methyl hóa ở nồng độ cao hơn tới 100.000 lần. Phương pháp này xác định duy nhất mSEPT9 bằng cách phân tích nhiệt độ nóng chảy đặc trưng của các sản phẩm PCR, một phương pháp tiếp cận sáng tạo giúp tăng cường khả năng phát hiện mức DNA methyl hóa rất thấp của xét nghiệm trong bối cảnh SEPT9 không methyl hóa cao. Sự tinh vi về mặt kỹ thuật của xét nghiệm, kết hợp với hiệu suất lâm sàng của nó đạt được độ nhạy 73,91% và độ đặc hiệu 80% không chỉ nâng cao tính hữu ích của xét nghiệm này trong việc sàng lọc UTĐTT mà còn định vị nó như một công cụ vô giá để theo dõi tiến triển và tái phát của bệnh. Mối tương quan được quan sát thấy giữa trạng thái mSEPT9 âm tính sau phẫu thuật và kết quả thuận lợi của bệnh nhân càng làm nổi bật thêm tiềm năng của nó như một dấu ấn sinh học tiên lượng. Những phát hiện này khuyến khích việc tích hợp xét nghiệm mSEPT9 của chúng tôi vào thực hành lâm sàng thường quy và tạo tiền đề cho nghiên cứu rộng hơn. Các nghiên cứu trong tương lai được thúc đẩy để xác nhận xét nghiệm này trong các quần thể lớn hơn và đa dạng hơn, nhằm củng cố khả năng ứng dụng lâm sàng của nó và xác nhận lợi ích của nó trong các bối cảnh chăm sóc sức khỏe khác nhau, do đó có khả năng cách mạng hóa việc

quản lý UTĐTT thông qua phát hiện sớm và theo dõi hiệu quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Xi, Y. and P.J.T.o. Xu**, Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. 2021. 14(10): p. 101174.
2. **Miller, K.D., et al.**, Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. CA Cancer J Clin, 2022. 72(5): p. 409-436.
3. **Young, C., et al.**, The colorectal cancer-associated faecal microbiome of developing countries resembles that of developed countries. Genome Med, 2021. 13(1): p. 27.
4. **Jin, P., et al.**, Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm. J Gastroenterol Hepatol, 2015. 30(5): p. 830-3.
5. **Wu, D., et al.**, Detection of Colorectal Cancer Using a Simplified SEPT9 Gene Methylation Assay Is a Reliable Method for Opportunistic Screening. J Mol Diagn, 2016. 18(4): p. 535-45.
6. **deVos, T., et al.**, Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. Clin Chem, 2009. 55(7): p. 1337-46.
7. **Sun, J., et al.**, The role of (m)SEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer. BMC Cancer, 2019. 19(1): p. 450.
8. **Lu, P., et al.**, Methylated septin 9 as a promising biomarker in the diagnosis and recurrence monitoring of colorectal cancer. 2022. 2022.
9. **Liu, W., et al.**, mSEPT9 Can Monitor the Response and Predict the Prognosis of Stage IV Colorectal Cancer Patients with Liver Metastasis Undergoing Potentially Curative Surgery. J Surg Res, 2021. 267: p. 485-494.

ĐÁNH GIÁ TỈ LỆ MÔ ĐỆM U VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Trương Đình Tiến¹, Đặng Sơn Tùng¹, Nguyễn Thu Hiền¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá tỉ lệ mô đệm u và mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh (GPB) ở bệnh nhân (BN) ung thư đại trực tràng (UTĐTT).

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện trên 112 BN UTĐTT, được phẫu thuật tại Bệnh viện Quân Y 103. Bệnh phẩm được xử lý theo quy trình xét nghiệm GPB thường quy. Đánh giá tỉ lệ mô đệm u trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) và xác định mối liên quan với các đặc điểm GPB.

Kết quả: 27,7% BN có tỉ lệ mô đệm u cao, có mối liên quan giữa tỉ lệ mô đệm u cao với các đặc điểm u xâm lấn sâu, có di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh.

Kết luận: Tỉ lệ mô đệm u cao là yếu tố tiên lượng kém ở BN UTĐTT.

Từ khóa: Tỉ lệ mô đệm u; ung thư đại trực tràng.

Objectives: To assess the tumor stroma percentage and the correlation with pathological features in patients with colorectal carcinoma.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 112 patients diagnosed with colorectal carcinoma and surgically treated at Military Hospital 103. The samples were processed using standard pathological procedures. The tumor stroma percentage was assessed on HE-stained slides, and its correlation with pathological features was evaluated.

Results: 27.7% of patients had high-stroma tumors. High-stroma tumors significantly correlated with advanced tumor stage, lymph node metastasis, vascular invasion, and perineural invasion.

Conclusion: High-stroma tumor is a poor prognostic factor in colorectal carcinoma.

Keywords: Tumor stroma percentage, colorectal carcinoma.

SUMMARY

STUDY OF TUMOR STROMA PERCENTAGE AND ITS CORRELATION WITH PATHOLOGICAL FEATURES IN COLORECTAL CARCINOMA

¹Bộ môn – Khoa Giải phẫu bệnh lý, Phẫu y – Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Trương Đình Tiến

Email: tientruongmmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho tới nay ung thư đại trực tràng vẫn là một trong những ung thư gây ra gánh nặng bệnh tật nặng nề nhất, với 1,9 triệu ca mắc mới và hơn 900.000 ca tử vong trong năm 2022^[1]. Các phương pháp điều trị kinh điển UTĐTT dựa trên giai đoạn TNM cho thấy đáp ứng không đồng nhất giữa các BN ở cùng giai đoạn bệnh. Do đó nhiều yếu tố tiên lượng mới được quan tâm nghiên cứu để phân tầng nguy cơ cũng như dự báo đáp ứng điều trị tốt hơn. Ngoài các biến đổi phân tử trong tế bào u, các hướng nghiên cứu hiện

nay còn tập trung đánh giá các yếu tố vi môi trường u cũng như tương tác của nó với tế bào u^[2]. Vi môi trường u là môi trường bao quanh tế bào u, đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành, xâm lấn và di căn của ung thư. Một trong những yếu tố đánh giá đặc điểm vi môi trường u là tỉ lệ mô đệm u (tumor stroma percentage: TSP). TSP là phần trăm tương đối của mô đệm liên quan tới tế bào u so với toàn mô bộ u. Nhiều bằng chứng cho thấy TSP là một yếu tố tiên lượng độc lập trong điều trị BN UTĐTT, bên cạnh các yếu tố kinh điển khác. Các u có tỉ lệ mô đệm cao có biểu hiện thời gian sống thêm kém hơn, u có tỉ lệ mô đệm cao còn cho thấy khả năng kháng trị trên BN được điều trị hóa chất sau phẫu thuật^[3]. Điều đó cho thấy mô đệm đóng vai trò trong hỗ trợ tế bào u phát triển và di căn, làm giảm tác động của các thuốc điều trị tác động vào tế bào u. Tuy vậy, mối liên quan giữa TSP và các đặc điểm giải phẫu bệnh khác như mức độ u xâm lấn, tình trạng u xâm nhập mạch hoặc tình trạng di căn hạch còn ít được nghiên cứu. Đánh giá các mối liên quan này có thể cung cấp những hiểu biết sâu sắc hơn về sinh bệnh học UTĐTT và giúp cải thiện phân tầng nguy cơ trên BN, góp phần làm tăng hiệu quả điều trị. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: **Đánh giá tỉ lệ mô đệm u và mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh ở BN ung thư đại trực tràng.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 112 BN ung thư đại trực tràng, được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng, nạo vét hạch tại Bệnh viện Quân Y 103, thời gian từ tháng 5/2022 đến

tháng 8/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm GPB, không có hóa xạ trị trước phẫu thuật, không mắc ung thư ở cơ quan khác, thông tin hồ sơ bệnh án và bệnh phẩm đầy đủ, đảm bảo chất lượng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Các bước tiến hành: Lựa chọn BN thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu, thu thập các thông tin lâm sàng, đọc tiêu bản nhuộm HE trên bệnh phẩm phẫu thuật và thu thập các biến số nghiên cứu theo mẫu thống nhất.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu:

- Tuổi, giới tính.
- Đặc điểm đại thể: Vị trí u (đại tràng phải, đại tràng trái, trực tràng), kích thước lớn nhất của u (cm).
- Đặc điểm vi thể: Đánh giá các đặc điểm typ mô bệnh học, phân độ mô học, mức độ xâm lấn (pT), tình trạng di căn hạch (N), xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh, theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới 2019^[4].
- Đánh giá tỉ lệ mô đệm u: Theo hướng dẫn của tác giả Souza da Silva R. và cộng sự^[5].

+ Tỉ lệ mô đệm u được đánh giá trên tiêu bản nhuộm HE cắt từ khối u nguyên phát, sử dụng kính hiển vi quang học độ phóng đại thấp (vật kính từ 2,5x đến 5x), lựa chọn ở diện u xâm lấn sâu nhất, trên các vùng có nhiều mô đệm nhất.

+ Sử dụng vật kính 10x chọn các vi trường u sao cho các tế bào u hiện diện đồng thời ở cả 4 phía của vi trường (trên, dưới, bên phải và bên trái vi trường). Phần trăm mô đệm u được ước lượng tương đối bằng diện tích mô đệm so với tổng diện tích mô u trên vi trường, làm tròn tới 10%. Vùng tính tỉ lệ mô đệm không bao gồm chất nhầy, mô cơ

trơn, vùng hoại tử.

+ U có các vi trường có tỉ lệ mô đệm khác nhau thì lấy vi trường có tỉ lệ mô đệm cao nhất.

+ Tỉ lệ mô đệm u được chia thành 2 nhóm: Mô đệm thấp (tỉ lệ mô đệm $\leq 50\%$),

mô đệm cao (tỉ lệ mô đệm $> 50\%$).

2.2.4. Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 22.0. Sử dụng kiểm định χ^2 hoặc Fisher để đánh giá liên quan giữa các biến. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi, giới của nhóm BN

Đặc điểm		Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	TB $\pm$ SD (min - max)	62,2 $\pm$ 14,0 (20 - 88)	
	< 60	38	33,9
	≥ 60	74	66,1
Giới tính	Nữ	35	31,3
	Nam	77	68,8

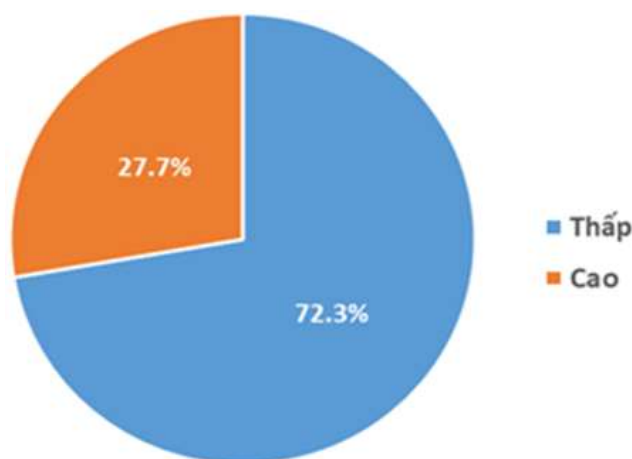
Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 62,2 $\pm$ 14,0 tuổi. Phần lớn BN là nam giới (68,8%), ở độ tuổi trên 60 (66,1%). Tỉ lệ nam/nữ là 2,2/1.

Bảng 2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Biến số		Số trường hợp	Tỉ lệ %
Vị trí u	Đại tràng phải	32	28,6
	Đại tràng trái	43	38,4
	Trực tràng	37	33,0
Kích thước u (TB $\pm$ SD) (min - max)		4,1 $\pm$ 2,0 (1,0 - 12,0)	
Týp MBH	UTBM tuyến NOS	100	89,3
	UTBM tuyến khác	12	10,7
Độ mô học (n = 100)	Độ 1 (biệt hóa cao)	31	31,0
	Độ 2 (biệt hóa vừa)	62	62,0
	Độ 3 (biệt hóa kém)	7	7,0
Xâm lấn (pT)	T1	4	3,6
	T2	19	17,0
	T3	58	51,8
	T4	31	27,7
Di căn hạch	N0	68	60,7
	N1	32	28,6
	N2	12	10,7
Xâm nhập mạch	Không	76	67,9
	Có	36	32,1
Xâm nhập thần kinh	Không	87	77,7
	Có	25	23,3

U gặp nhiều nhất ở đại tràng trái (38,4%), sau đó đến trực tràng (33,0%), kích thước trung bình của u là $4,1 \pm 2,0\text{cm}$, ung thư biểu mô tuyến thông thường (NOS) chiếm chủ yếu (89,3%), các typ khác gặp ít hơn, bao gồm typ tuyến nhầy (10 BN, 8,9%), tế bào

nhân (2 BN, 1,8%); trong số ung thư biểu mô tuyến thông thường, biệt hóa vừa chiếm tỉ lệ cao nhất với 62,0%. Phần lớn các u có mức độ xâm lấn T3 và T4 (lần lượt là 51,8% và 27,7%), tỉ lệ u có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh lần lượt là 32,1% và 23,3%.



Biểu đồ 1. Đặc điểm tỉ lệ mô đệm u

Đa số u có tỉ lệ mô đệm thấp (chiếm 72,3%), tỉ lệ mô đệm cao gặp ở 27,7% số trường hợp.

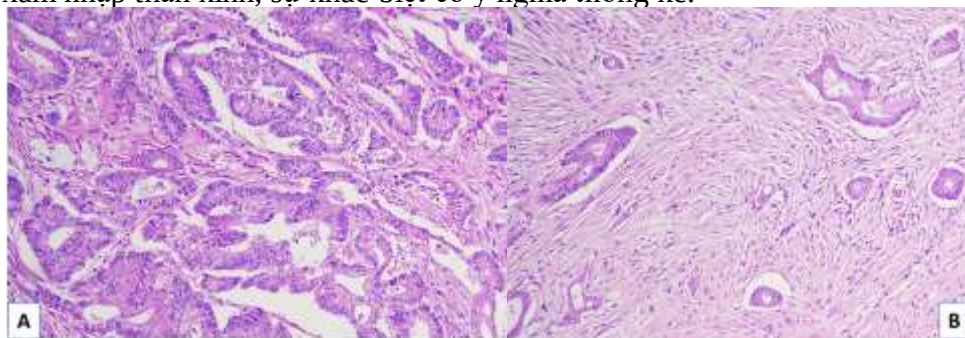
Bảng 3. Liên quan giữa tỉ lệ mô đệm u với các đặc điểm giải phẫu bệnh

Biến số		TSP thấp		TSP cao		p
		n	%	n	%	
Vị trí u	Đại tràng phải	22	68,8	10	31,2	0,813*
	Đại tràng trái	31	72,1	12	27,9	
	Trực tràng	28	75,7	9	24,3	
Kích thước u	$\leq 4\text{cm}$	50	70,4	21	29,6	0,554*
	$> 4\text{cm}$	31	75,6	10	24,4	
Typ MBH	UTBM tuyến NOS	74	74,0	26	26,0	0,308**
	UTBM tuyến khác	7	58,3	5	41,7	
Độ mô học (n=100)	Độ 1	26	83,9	5	16,1	0,352**
	Độ 2	43	69,4	19	30,6	
	Độ 3	5	71,4	2	28,6	
Xâm lấn (T)	T1	4	100	0	0	0,001**
	T2	16	84,2	3	15,8	
	T3	49	84,5	9	15,5	
	T4	12	38,7	19	61,3	
Di căn hạch	N0	53	77,9	15	22,1	0,043**
	N1	23	71,9	9	28,1	

	N2	5	41,7	7	58,3	
Xâm nhập mạch	Không	61	80,3	15	19,7	0,006*
	Có	20	55,6	16	44,4	
Xâm nhập thần kinh	Không	71	81,6	16	18,4	0,000*
	Có	10	40,0	15	60,0	

* kiểm định χ^2 , ** kiểm định Fisher

Tỉ lệ mô đệm u cao gặp ở các khối u có mức độ xâm lấn sâu, di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Hình 1. Tỉ lệ mô đệm u thấp (A) và cao (B) (HE, 100x)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm tuổi, giới

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đa số BN có độ tuổi trên 60, tuổi trung bình $62,2 \pm 14,0$ tuổi; kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều kết quả nghiên cứu khác trong nước, nghiên cứu của Trần Tuấn Thành và cộng sự (2023) tuổi TB của BN là 58 tuổi, nghiên cứu của Phạm Như Hiệp và cộng sự trên 60 BN cho thấy tuổi TB của BN là 62,0, trong đó độ tuổi hay gặp nhất là từ 61 - 80 tuổi^[6]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nam giới chiếm đa số với tỉ lệ 68,8%, tỉ lệ nam/nữ là 2,2/1. Kết quả này cũng phù hợp với đa số các kết quả nghiên cứu trước đây.

4.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Về vị trí, kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới, hầu hết UTĐTT ở đại tràng trái và trực tràng. Những năm gần đây tỉ lệ tương đối các ung thư ở đại tràng trái đang có xu hướng giảm

dần, có thể là do hiệu quả của các chiến lược sàng lọc sớm như xét nghiệm máu ẩn trong phân và nội soi đại trực tràng có độ nhạy phát hiện tốt hơn các tổn thương tân sinh ở vị trí này^[7]. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng vị trí u cũng có ảnh hưởng tới tiên lượng trong điều trị BN UTĐTT.

Về kích thước u, kích thước trung bình của 112 BN trong nhóm nghiên cứu là 4,1cm, kích thước nhỏ nhất là 1cm và lớn nhất là 12cm. Kích thước u là một yếu tố tiên lượng có giá trị, có liên quan chặt chẽ tới mức độ u xâm lấn, tình trạng di căn hạch và độ biệt hóa của u^[8], kích thước u còn ảnh hưởng tới việc lựa chọn phương pháp cũng như tính triệt để của quá trình phẫu thuật. Kích thước u là một yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống thêm của BN UTĐTT.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, UTBM tuyến typ thông thường chiếm chủ yếu với tỉ lệ 89,3%. Các typ khác gặp với tỉ lệ nhỏ. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều

ngiên cứu trước đây. Về tiên lượng bệnh giữa các typ mô bệnh học, cho đến nay các kết quả nghiên cứu chưa có sự đồng nhất, một số nghiên cứu cho thấy UTBM tuyến nhầy có tỉ lệ di căn cao hơn, thời gian sống thêm ít hơn so với các typ khác, có thể là do việc sản sinh chất nhầy từ tế bào u tạo điều kiện tốt hơn cho các quá trình xâm lấn và di căn của u^[9].

Các đặc điểm mô bệnh học kinh điển trong UTĐTT như độ mô học, mức độ xâm lấn, tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh đã được chứng minh có vai trò tiên lượng trên các loại ung thư nói chung, UTĐTT nói riêng. Do vậy các đặc điểm này cần được báo cáo trong kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh để có cơ sở phân chia giai đoạn, phân tầng nguy cơ và là cơ sở cho việc lựa chọn các phương pháp điều trị tối ưu cho BN. Ngoài các đặc điểm kể trên, một số yếu tố mới cũng góp phần tiên lượng ở BN như diện cắt u, tình trạng nảy chồi u, biểu hiện đáp ứng miễn dịch của cơ thể với tổ chức u và tình trạng mất ổn định vi vệ tinh của tế bào u^[4].

4.3. Tỉ lệ mô đệm u và mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh

Vi môi trường khối u bao gồm một tập hợp đa dạng các loại tế bào khác nhau, bao gồm nguyên bào sợi, các tế bào miễn dịch, tế bào nội mô nằm trong chất nền ngoại bào. Bằng cách tương tác với tế bào u, vi môi trường có ảnh hưởng quan trọng trong tất cả các giai đoạn phát triển, xâm lấn và di căn của tổ chức u. Vi môi trường cũng đồng thời là nơi biểu hiện các phản ứng chống lại khối u của cơ thể. Các đặc điểm biểu hiện của vi môi trường u rất đa dạng và khác nhau ở từng cá thể. Mô đệm u là một thành phần của vi môi trường. Tỉ lệ mô đệm u gần đây được nghiên cứu rộng rãi và được chứng minh là

yếu tố tiên lượng độc lập ở nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư vú, ung thư gan, thực quản và đại trực tràng. Các kết quả nghiên cứu đều cho thấy u có tỉ lệ mô đệm cao là yếu tố tiên lượng kém, với thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn^[10].

Có nhiều phương pháp được đề xuất để tính toán tỉ lệ mô đệm trong UTĐTT. Phương pháp thông thường và dễ áp dụng nhất là đánh giá trực tiếp trên tiêu bản nhuộm HE qua quan sát ở độ phóng đại thấp (100 lần). Đánh giá tỉ lệ mô đệm u ở vi trường diện xâm lấn sâu nhất, thành phần mô đệm lớn nhất và đảm bảo các tế bào u hiện diện ở cả 4 phía trên vi trường. Đánh giá tỉ lệ phần trăm tương đối của mô đệm và lấy điểm cắt 50% để chia thành 2 nhóm: tỉ lệ mô đệm thấp ($\leq 50\%$) và cao ($> 50\%$). Theo các tác giả, phương pháp này tiết kiệm thời gian, có độ tương đồng cao khi so sánh chéo và do đó khả thi khi áp dụng trong thực hành^[5]. Đây cũng là phương pháp chúng tôi áp dụng trong nghiên cứu. Gần đây một số tác giả sử dụng các phần mềm tính toán trên tiêu bản số hóa để đánh giá các thành phần của u, trong đó có việc tính tỉ lệ mô đệm. Các phương pháp này hứa hẹn sẽ đem lại nhiều lợi ích trong việc đánh giá chính xác hơn, nhất là trong các trường hợp tỉ lệ mô đệm ở gần điểm cắt thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 27,7% số trường hợp u có tỉ lệ mô đệm cao. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả N P West (n = 145, 24,1%) và Đoàn Minh Khuy (n = 269, 22,7%), thấp hơn các nghiên cứu của Shuxuan Fan (n = 207, 44,9%), sự khác biệt này có thể do khác biệt trong quần thể nghiên cứu, trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu hoặc khác biệt trong phương pháp đánh giá tỉ lệ mô đệm.

Về mối liên quan giữa tỉ lệ mô đệm với các đặc điểm giải phẫu bệnh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chưa có mối liên quan có ý nghĩa giữa tỉ lệ này với vị trí, kích thước u, typ mô bệnh học và độ mô học của

u; có mối liên quan giữa tỉ lệ mô đệm u với mức độ xâm lấn, tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Cụ thể, tỉ lệ BN có tỉ lệ mô đệm cao tăng lên ở các u có mức độ xâm lấn sâu, di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Điều này cho thấy, mô đệm u có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình xâm lấn và di căn của tế bào u. Trong thực hành, các khối u có tỉ lệ mô đệm cao có thể là yếu tố dự báo tình trạng u có nguy cơ cao xâm lấn và di căn hơn các u có ít mô đệm. Trong tương lai, để có thể đánh giá tốt hơn vai trò tiên lượng của yếu tố này, cần mở rộng phạm vi nghiên cứu hướng tới so sánh các chỉ số thời gian sống thêm ở các BN có tỉ lệ mô đệm u khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá tỉ lệ mô đệm u trên 112 bệnh nhân UTĐTT thu được kết quả: 27,7% số BN có tỉ lệ mô đệm u cao, có mối liên quan giữa tỉ lệ mô đệm u cao với các đặc điểm u xâm lấn sâu, có di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F., Laversanne M., Sung H., et al.** (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74(3), 229–263.
2. **Ribeiro Franco P.I., Rodrigues A.P., de Menezes L.B., et al.** (2020). Tumor microenvironment components: Allies of cancer progression. *Pathol Res Pract*, 216(1), 152729.
3. **Strous M.T.A., Faes T.K.E., Gubbels A.L.H.M., et al.** (2022). A high tumour-stroma ratio (TSR) in colon tumours and its metastatic lymph nodes predicts poor cancer-free survival and chemo resistance. *Clin Transl Oncol*, 24(6), 1047–1058.
4. **Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., et al.** (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182–188.
5. **Souza da Silva R.M., Queiroga E.M., Paz A.R., et al.** (2021). Standardized Assessment of the Tumor-Stroma Ratio in Colorectal Cancer: Interobserver Validation and Reproducibility of a Potential Prognostic Factor. *Clin Pathol*, 14, 2632010X21989686.
6. **Phạm H.** (2022). Đánh giá kết quả điều trị triệt căn ung thư đại trực tràng bằng phẫu thuật nội soi 3D tại bệnh viện Trung ương Huế. *jcmhch*, (80).
7. **Haug U., Knudsen A.B., Brenner H., et al.** (2011). Is fecal occult blood testing more sensitive for left- versus right-sided colorectal neoplasia? A systematic literature review. *Expert Rev Mol Diagn*, 11(6), 605–616.
8. **Kornprat P., Pollheimer M.J., Lindtner R.A., et al.** (2011). Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: A critical reappraisal. *Am J Clin Oncol*, 34(1), 43–49.
9. **Li Z.-P., Liu X.-Y., Kao X.-M., et al.** (2020). Clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal mucinous adenocarcinoma and nonmucinous adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) population-based study. *Ann Transl Med*, 8(5), 205.
10. **Polack M., Smit M.A., van Pelt G.W., et al.** (2024). Results from the UNITED study: a multicenter study validating the prognostic effect of the tumor-stroma ratio in colon cancer. *ESMO Open*, 9(4), 102988.

U TRUNG MẠC BIỆT HÓA CAO DẠNG NHÚ CHẨN ĐOÁN HỒI CỨU TRONG 10 NĂM 2013 – 2023

Nguyễn Sơn Lam¹

TÓM TẮT.

Phần mở đầu: Trong phân loại mới về các khối u lồng ngực của Tổ Chức Y tế Thế giới 2021, các khối u trung mạc (Mesothelial tumors), một từ ngữ mới được sử dụng: U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú (Well-differentiated papillary mesothelial tumor) thay thế cho u trung mạc ác tính biệt hóa cao dạng nhú (Well-differentiated papillary mesothelioma). Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu như sau:

a. Khảo sát các yếu tố giải phẫu bệnh các u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú.

b. Khảo sát một số yếu tố về lâm sàng, hình ảnh học và điều trị của loại u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân (BN) được chẩn đoán u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú (Well differentiated papillary mesothelial tumor) sau khi chẩn đoán hồi cứu 387 ca u trung mạc màng phổi nhập viện Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch trong 10 năm (01/01/2013 - 01/01/2023). Hồi cứu, thống kê mô tả, loạt ca bệnh: U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú. Sử dụng phần mềm MS Excel 2013, phép kiểm T-Test, với giá trị xác định ý nghĩa thống kê $< 0,05$. Chẩn đoán giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch với các phương pháp nhuộm: HE thường qui, hóa mô miễn dịch:

D2-40, Calretinin, WT-1, Mesothelin, CK 5/6, BAP1, L1CAM, MTAP, CK7, TTF-1, CEA, BER-EP4.

Kết quả: Tổng số ca hồi cứu sàng lọc: 387 ca u trung mạc màng phổi, tổng số 19 ca CD sau cùng: u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú (4,91%). Giới tính: Nam: 6 ca (31,58%) - Nữ: 13 ca (68,42%). Tuổi trung bình: $41,79 \pm 5,83$ tuổi (Thấp nhất: 31 tuổi - Cao nhất: 52 tuổi). Phát hiện thể amiante trong dịch rửa phế quản phế nang: 3 ca/19 ca (15,79%). Tiền sử có tiếp xúc với amiante: 11 ca/19 ca (57,89%). Tình trạng hút thuốc lá: 6 ca/19 ca (31,58%).

Kết quả điều trị: 6 ca khỏi bệnh hoàn toàn (không tái phát tiến triển theo dõi # 10 năm); 3 ca tái phát tại vị trí khác được xử trí: Hóa trị và làm dày dính màng phổi, sau đó theo dõi đến 31/12/2023 không bị tái phát lại. Có 10 ca tái phát tiến triển chuyển dạng thành u trung mạc ác tính dạng biểu mô, được xử trí: Hóa trị bộ đôi platinum và epotoside. Thời gian sống còn toàn bộ OS (10 ca bệnh tái phát tiến triển): $73,69 \pm 8,52$ tháng (Thấp nhất 17,3 tháng - Cao nhất 89,6 tháng).

Kết luận: U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú là loại bướu giáp biên ác của màng phổi, không xâm lấn vào mô đệm màng phổi hay mô phổi lân cận. Hiện nay được xếp vào nhóm u trung mạc lành tính và tiên xâm lấn. Cần chẩn đoán phân biệt với các loại u khác của màng phổi: U dạng tuyến, u trung mạc ác tính tại chỗ và u trung mạc ác tính dạng biểu mô (khu trú & lan tỏa). Hiện nay, trong hoàn cảnh lâm sàng của bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, điều trị được lựa chọn vẫn là kết hợp bóc vỏ màng phổi và hóa trị bộ đôi platinum - epotoside.

¹ThS.BS. Nguyễn Trường Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam

Email: drnsl1963@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/8/2024

Ngày phản biện: 30/8 /2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Từ khóa: U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú, u trung mạc lành tính và tiền xâm nhập, u dạng tuyến, u trung mạc ác tính tại chỗ, u trung mạc ác tính dạng biểu mô (khu trú và lan tỏa).

SUMMARY

WELL DIFFERENTIATED PAPILLARY MESOTHELIAL TUMOR FORM RETROSPECTIVE DIAGNOSIS FOR 10 YEARS (2013 - 2023)

The Opening: In the New 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors, a new term is used: well-differentiated papillary mesothelial tumors have replaced well-differentiated papillary mesothelioma. We have conducted a research with the following goals:

a. Survey on pathological factors of well differentiated papillary mesothelial tumor.

b. Survey of some clinical, imaging and treatment factors of well differentiated papillary mesothelial tumor.

Obiects and methods for research: All patients were diagnosed with well differentiated papillary mesothelial tumor after retrospectively diagnosing 387 cases of pleural mesothelial tumor admitted to Pham Ngoc Thach hospital over 10 years (January 1, 2013 - January 1, 2023). A research with retrospective, descriptive statistics, case series: well differentiated papillary mesothelial tumor. It is been using MS Excel 2013 software, T-Test test, with a value determining statistical significance < 0.05 . Pathological and immunohistochemical diagnosis with staining methods: routine HE; immunohistochemistry: D2-40, Calretinin, WT-1, Mesothelin, CK 5/6, BAP1, L1CAM, MTAP, CK7, TTF-1, CEA, BER-EP4.

Results: Total number of retrospectively screened cases: 387 cases of pleural mesothelioma, total of 19 cases of final diagnosis: Well differentiated papillary

mesothelial tumor (4.91%). Gender: Male: 6 cases (31.58%) - Female: 13 cases (68.42%). Average age: 41.79 ± 5.83 years old (Lowest: 31 years old - Highest: 52 years old). Detection of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid: 3 cases/19 cases (15.79%). History of exposure to asbestos: 11 cases/19 cases (57.89%). Smoking status: 6 cases/19 cases (31.58%).

Treatment results: 6 cases completely cured (No progression or recurrence followed about 10 years); 3 cases of recurrence at other locations were treated: Chemotherapy and pleural adhesion thickening, then followed until December 31, 2023 without recurrence. There were 10 cases of relapse that progressed and transformed into epithelioid mesothelioma (localized and diffuse). They have been treated with double platinum-epotoside chemotherapy. Overall survival time OS (10 cases of progressive relapse): 73.69 ± 8.52 months (Lowest 17.3 months - Highest 89.6 months).

Conclusions: Well-differentiated papillary mesothelial tumor is a malignant borderline tumor of the pleura, which does not invade the pleural stroma or adjacent lung tissue. It is currently classified into the group of benign and pre-invasive mesothelial tumors. It is necessary to differentiate it from other types of pleural tumors: adenomatoid tumor, mesothelioma in situ and epithelioid mesothelioma (localized & diffuse). Currently, in the clinical setting of Pham Ngoc Thach Hospital, the treatment of choice is still a combination of pleural debridement and double platinum-epotoside chemotherapy.

Keywords: Well differentiated papillary mesothelial tumor, well differentiated papillary mesothelioma, benign and preinvasive mesothelial tumor, adenomatoid tumor, mesothelioma in situ, epithelioid mesothelioma (localized and diffuse).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong phân loại mới về các khối u lồng ngực của Tổ chức Y tế Thế giới 2021, các khối u trung mạc màng phổi (Pleural mesothelial tumors) (UTMMP) được chia thành 2 nhóm chính: Các u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn (Benign and preinvasive mesothelial tumors) và u trung mạc ác tính, tại chỗ và lan tỏa (Mesothelioma: Localized and diffused). Một từ ngữ mới được sử dụng trong nhóm u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn: U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú, một loại u giáp biên ác (Well-differentiated papillary mesothelial tumor) (UTMBHCDN) thay thế cho u trung mạc ác tính biệt hóa cao dạng nhú (Well-differentiated papillary mesothelioma)^[12]. Sự thay đổi của tên gọi từ “Well-differentiated papillary mesothelioma” thành “Well-differentiated papillary mesothelial tumor” trong các phiên bản mới nhất của phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2021, các u của lồng ngực và u của đường sinh dục nữ nhằm tách biệt UTMBHCDN với u trung mạc (Mesothelioma), vốn được xem là u ác tính. Các u trung mạc (màng phổi hoặc màng bụng) ít gặp. UTMBHCDN là một u của trung mạc, có thể chẩn đoán nhầm với u trung mạc ác tính tại chỗ (MIS: Mesothelioma in situ) hoặc u trung mạc ác tính (MM: Malignant Mesothelioma), đặc biệt trên các mẫu sinh thiết nhỏ. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu như sau:

1. *Khảo sát các yếu tố giải phẫu bệnh các u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú.*

2. *Khảo sát một số yếu tố về lâm sàng, hình ảnh học và điều trị của loại u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú (Well differentiated papillary mesothelial tumor) sau khi chẩn đoán hồi cứu 387 ca u trung mạc màng phổi nhập viện tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (BVPNT) trong 10 năm (01/01/2013 - 01/01/2023).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Một nghiên cứu hồi cứu, thống kê mô tả, loạt ca bệnh: U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú, sử dụng phần mềm MS Excel 2013, phép kiểm T-Test, với giá trị xác định ý nghĩa thống kê $< 0,05$. Các dấu hiệu được ghi nhận về giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch, lâm sàng, hình ảnh học và điều trị. Hồi cứu về giải phẫu bệnh: Cắt nhuộm lại tất cả các bệnh 387 ca với nhuộm Hematoxylin-Eosin, hóa mô miễn dịch và gửi lame kính tham khảo ý kiến của một số chuyên gia giải phẫu bệnh về u trung mạc màng phổi (Andras Khor Prof. Phd. MD., Liz Darlison Phd. MD., Melissa Culligan Phd. MD., Arnaud Scherpereel Prof. Phd. MD., Françoise Galateau-Sallé Phd. MD. Là các thành viên của Tiểu ban Khoa học của IMIG: The International Mesothelioma Interest Group). Hồi cứu về lâm sàng: Khảo sát lại các thông tin bệnh án lâm sàng của các khoa tạp phổi C và khoa Ung Bướu, BVPNT. Hồi cứu về hình ảnh học: Kiểm tra lại các chẩn đoán hình ảnh học và gửi tham khảo ý kiến thêm các chuyên gia chẩn đoán hình ảnh. Hồi cứu về phẫu thuật qua các ca nội soi lồng ngực, sinh thiết phổi qua màn hình video... và thảo luận với các bác sĩ khoa phẫu thuật lồng ngực, BVPNT.

Chẩn đoán giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch UTMBHCDN với các phương pháp nhuộm: Nhuộm Hematoxylin-Eosin

thường qui. Nhuộm hóa mô miễn dịch: Chẩn đoán xác định u trung mạc màng phổi với các dấu ấn: D2-40, Calretinin, WT-1, Mesothelin, CK 5/6^[3,5]. Chẩn đoán các phân loại mô học u trung mạc với các dấu ấn: BAP1, L1CAM, MTAP^[6,7]. Chẩn đoán phân biệt u trung mạc với các loại carcinôm khác: CK7, TTF-1, CEA, BER-EP4^[9,10,12].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các số liệu về chẩn đoán: Tổng số ca hồi cứu sàng lọc: 387 ca u trung mạc màng phổi, trong đó, tổng số 19 ca chẩn đoán sau cùng: UTMBHCDN (4,91%) trong 29 ca

u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn. Giới tính: Nam: 6 ca (31,58%) - Nữ: 13 ca (68,42%). Tuổi trung bình: $41,79 \pm 5,83$ tuổi (Thấp nhất: 31 tuổi - Cao nhất: 52 tuổi). Phát hiện thể amiăng trong dịch rửa phế quản phế nang: 3 ca/19 ca (15,79%). Tiền sử có tiếp xúc với amiăng: 11 ca/19 ca (57,89%). Tình trạng hút thuốc lá: 6 ca/19 ca (31,58%). Chẩn đoán giải phẫu bệnh, phân 2 nhóm chính: U trung mạc lành tính và tiền xâm lấn (Benign and preinvasive mesothelial tumors): 29 ca (7,49%); u trung mạc ác tính (Mesothelioma: Localized mesothelioma & Diffuse mesothelioma): 358 ca (92,51%).

Bảng 1. Số ca có thay đổi chẩn đoán sau khi hồi cứu sàng lọc

Chẩn đoán trước nghiên cứu	Số ca	Chẩn đoán sau hồi cứu	Số ca
U dạng tuyến	10	U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú	4
U trung mạc ác tính dạng biểu mô	164	U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú	1
U trung mạc ác tính biệt hóa cao dạng nhú	14	U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú	14
U trung mạc ác tính biệt hóa cao dạng nhú	23	U trung mạc ác tính tại chỗ	4
Tổng cộng	29		24

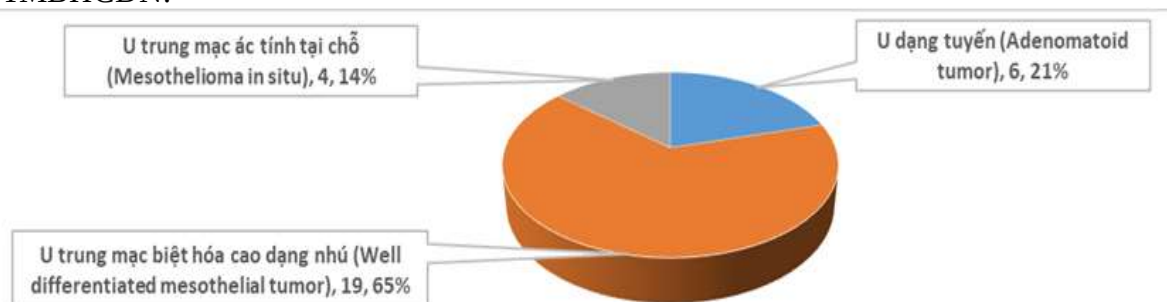
Như vậy, trong kết quả nghiên cứu đã có 4 ca u dạng tuyến thay đổi thành UTMBHCDN (tỉ lệ 40%); 1 ca u trung mạc ác tính dạng biểu mô thay đổi thành UTMBHCDN (tỉ lệ 0,06%); 14 ca u trung mạc ác tính biệt hóa cao dạng nhú thay đổi thành UTMBHCDN (tỉ lệ 100%); 4 ca UTMBHCDN chuyển thành u trung mạc ác tính tại chỗ (tỉ lệ 17,39%).

Bảng 2. Các phương pháp nhuộm và tỉ lệ dương tính trên các ca UTMMMP

Các phương pháp nhuộm		Kết quả nhuộm	Số ca dương tính	Tỉ lệ % dương tính
Nhuộm thường qui HE		Hình ảnh nhiều cấu trúc dạng nhú, có trục mạch liên kết và lót bởi lớp tế bào trung mạc đều đặn, hình trụ thấp hay trụ vuông, không xâm lấn mô đệm màng phổi. Nhân các tế bào trung mạc nhỏ, chất nhiễm sắc thưa, không có hay rất ít nhân không điển hình ^[1,3] .		
Nhuộm HMMD	D2-40	(+) nhân, bào tương	19	100%
	Calretinin	(+) màng bào tương	17	89,47%
	WT-1	(+) nhân	18	94,74%
	Mesothelin	(+) bào tương	16	84,21%
	CK 5/6	(+) màng bào tương	13	68,42%
	BAP1	(+) nhân, màng bào tương	18	94,74%

L1CAM	(+) bào tương & màng bào tương	17	89,47%
MTAP	(+) màng bào tương	15	78,95%
CK7	(+) màng bào tương	0	100%
TTF-1	(+) nhân	0	100%
CEA	(+) màng bào tương	0	100%
BER-EP4	(+) màng bào tương	0	100%

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch bảng 2, cho thấy các dấu ấn sinh học D2-40, Calretinin, WT-1, Mesothelin, BAP1 và LICAM cho tỉ lệ nhuộm cao nhất, giúp xác định chẩn đoán cho UTMBHCDN.



Biểu đồ 1. Phân phối các u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn

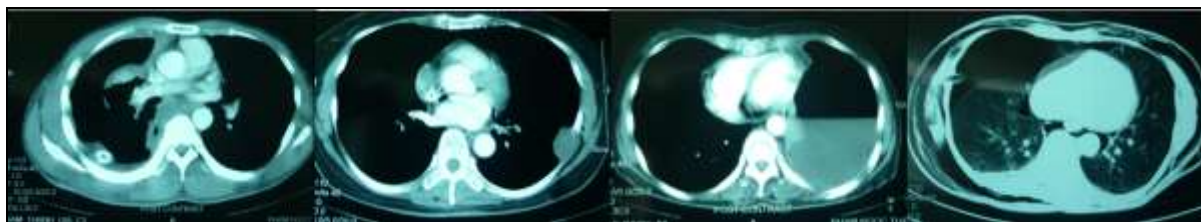
3.2. Các yếu tố về lâm sàng và hình ảnh học:

Bảng 3. Một số yếu tố lâm sàng thu nhận được trong 19 ca u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú

Triệu chứng	Số ca	Tỉ lệ %
Ho khạc đàm	18	94,74%
Sốt	2	10,53%
Đau ngực	11	57,89%
Sụt ký	1	5,26%
Sinh thiết u màng phổi dưới hướng dẫn CT-Scan	7	36,84%
Sinh thiết u màng phổi bằng VATs	6	31,68%
Sinh thiết u màng phổi qua nội soi màng phổi	6	31,58%
Nội soi phế quản sinh thiết và rửa phế quản phế nang	19	100%
Xét nghiệm đàm: tìm tế bào lạ và thể amiante	12	63,16%

Bảng 4. Các dấu hiệu hình ảnh học u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú

Dấu hiệu hình ảnh học	Số ca	Tỉ lệ %
Khối u màng phổi, đơn độc, có hình ảnh góc khối u nhọn	8	42,11%
Dày màng phổi khu trú	3	15,79%
Tràn dịch màng phổi	5	26,31%
Tràn dịch + tràn khí màng phổi	3	15,79%



3.3. Điều trị

3.3.1. Các phương pháp điều trị:

Bảng 5. Các phương pháp lấy mẫu chẩn đoán và điều trị (19 ca: Hóa trị + phương pháp phẫu thuật)

Phương pháp chẩn đoán và điều trị	Số ca	Tỉ lệ %
Sinh thiết u màng phổi dưới hướng dẫn CT-Scan	7	36,84%
Sinh thiết u màng phổi bằng VATs	6	31,68%
Sinh thiết u màng phổi qua nội soi màng phổi và dày dính màng phổi	6	31,68%
Bóc vỏ màng phổi (Lấy mẫu mô sinh thiết)	8	42,11%

3.3.2. Kết quả điều trị: Tổng cộng có 6 ca khỏi bệnh hoàn toàn (không tái phát tiến triển theo dõi khoảng 10 năm). Ba ca tái phát tại vị trí khác, được xử trí: Hóa trị và làm dày dính màng phổi. Sau đó, theo dõi tiếp đến 31/12/2023 không bị tái phát lại. Mười ca tái phát tiến triển chuyển dạng ác tính thành u trung mạc ác tính dạng biểu mô, được xử trí: Hóa trị bộ đôi platinum và epotoside. Thời gian sống còn toàn bộ OS (10 ca bệnh tái phát tiến triển): $73,69 \pm 8,52$ tháng (Thấp nhất 17,3 tháng - Cao nhất 89,6 tháng).

IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ UTMBHCDN so với các UTMMP: 19/387 ca tương đương 4,91%. Số liệu này cũng tương đương với các nghiên cứu khác trên thế giới: E. Handan Z. và cs. (3,76%); Giovan G G. và cs. (5,11%); Andrew C. và cs. (4,59%); Nada S. và cs. (3,89%)^[3,5,6,9] với $P = 0,0876 - 0,3158 > 0,05$. Độ tuổi trung bình: 41,79 tuổi, tương đương với thống kê của các nghiên cứu khác trên thế giới: Han S R. và cs. (39,7 tuổi); Steven K. và cs. (43 tuổi); Sarita P. và cs. (40,53 tuổi)^[2,3,8] với $P = 0,0793 - 0,1682 > 0,05$. Tỉ lệ phát hiện thể

amiăng trong các ca bệnh UTMBHCDN: 15,79%, có khác biệt so với một số nghiên cứu khác trên thế giới: Andrew C. và cs. (25,66%); Yori T. và cs. (31%); Moslem A. và cs. (45,8%); C. Ribeiro và cs. (32,56%); Meredith S. và cs. (29,4%) với $P = 0,00491 - 0,01853 < 0,05$. Tỉ lệ ca bệnh UTMBHCDN so với u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn: 19 ca/29 ca tương đương 65%. Tương đương với các nghiên cứu khác trên thế giới: Andrew C. và cs. (66,8%); E. Handan Z. và cs. (70,11%); Giovan G G. và cs. (63,7%); Yori T. và cs. (61%); C. Ribeiro và cs. (69,16%)^[2,3,4,5,6] với $P = 0,0933 - 0,1754 > 0,05$.

Về mặt giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch: Các dấu ấn có tỉ lệ dương tính cao nhất lần lượt: D2-40, WT-1, BAP1, Calretinin, L1CAM, MTAP. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn đặc hiệu như D2-40, Calretinin, WT-1 cao giúp khẳng định chẩn đoán. Điều này cũng cho thấy các dấu ấn này hữu ích nhiều trong chẩn đoán và phân loại các u trung mạc màng phổi^[2,7,9]. trong kết quả nghiên cứu đã có 4 ca u dạng tuyến thay đổi thành UTMBHCDN (tỉ lệ

40%); 1 ca u trung mạc ác tính dạng biểu mô thay đổi thành UTMBHCDN (tỉ lệ 0,06%); 14 ca u trung mạc ác tính biệt hóa cao dạng nhú thay đổi thành UTMBHCDN (tỉ lệ 100%); 4 ca UTMBHCDN chuyển thành u trung mạc ác tính tại chỗ (tỉ lệ 17,39%). Khi thực hiện nghiên cứu, chúng tôi tham khảo ý kiến của nhiều chuyên gia: Các chuyên gia giải phẫu bệnh về u trung mạc, các chuyên gia về hình ảnh học, hồi cứu lại bệnh án khoa lâm sàng và kết quả phẫu thuật của khoa phẫu thuật lồng ngực. Như vậy, nghiên cứu hồi cứu này của chúng tôi đã kiểm tra lại các dấu hiệu về lâm sàng, phẫu thuật lồng ngực, hình ảnh học, giải phẫu bệnh và hội chẩn đa chuyên khoa để đưa đến chẩn đoán cuối cùng. Qua kết quả này, UTMBHCDN cần chẩn đoán phân biệt với: U dạng tuyến, u trung mạc ác tính tại chỗ, u trung mạc ác tính dạng biểu mô (khu trú & lan tỏa)^[10].

Về các dấu hiệu lâm sàng, các dấu hiệu không đặc hiệu cho UTMBHCDN, đó là các dấu hiệu chung cho các bệnh lý đường hô hấp: Ho khạc đàm, sốt, đau ngực, sụt ký; nhiều nhất vẫn là ho khạc đàm 94,74%; đặc biệt dấu hiệu sụt ký rất ít, chỉ có 1 ca (5,26%). Các dấu hiệu lâm sàng này cũng không gợi ý được độ ác tính hay lan rộng của các u màng phổi^[1,6].

Các dấu hiệu hình ảnh học, chụp CT-Scan: Khối u màng phổi, đơn độc, có hình ảnh góc khối u nhọn (nhiều nhất 42,11%), dày màng phổi khu trú, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng phổi kết hợp với tràn khí màng phổi. Các dấu hiệu hình ảnh học này cũng không phản ánh được độ ác tính của khối u màng phổi. Tuy nhiên, phần nào giúp đánh giá độ lan rộng của khối u^[5,8].

Các phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm gồm: Sinh thiết u màng phổi dưới hướng dẫn CT-Scan, sinh thiết u màng phổi bằng VATs,

sinh thiết u màng phổi qua nội soi màng phổi và dày dính màng phổi, bóc vỏ màng phổi (lấy mẫu mô sinh thiết). Tỉ lệ các cách lấy mẫu bệnh phẩm tương đương nhau, khoảng hơn 30%. Do đó, phản ánh các mẫu bệnh phẩm của tổn thương màng phổi thường nhỏ, khó chẩn đoán, cần thận trọng khi xử lý và thực hiện các qui trình kỹ thuật chẩn đoán^[4,9].

Về điều trị: Tất cả các ca bệnh đều được hóa trị bộ đôi platinum và epotocide (19 ca). Phổi hợp: Bóc vỏ màng phổi và hóa trị: 8 ca. Diễn tiến bệnh: Đa số có tiên lượng tốt: khởi bệnh hoặc tái phát nhưng đáp ứng hóa trị lần hai tốt (9 ca). Mười ca bệnh tái phát tiến triển thành u trung mạc ác tính dạng biểu mô, được xử trí với hóa trị liệu bộ đôi platinum - epotocide: có OS: $73,69 \pm 8,52$ tháng, không có ca bệnh được điều trị thuốc chống tăng sinh mạch hay miễn dịch sau khi tái phát tiến triển. Kết quả điều trị tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới: C. Ribeiro và cs. (OS: 75,45 tháng); Moslem A và cs. (OS: 70,5 tháng); Yuri T và cs. (OS: 76,3 tháng); Sarita P và cs. (OS: 69,72 tháng); Andrew C và cs. (OS: 71,8 tháng); Giovan G G and Oscar N (OS: 77,5 tháng)^[3,5,6,8,10] với $P = 0,0839 - 0,1793 > 0,05$. Tham khảo các phác đồ điều trị của IMIG về điều trị u trung mạc màng phổi, nhóm u trung mạc lành tính và tiền xâm nhập (UTMBHCDN và u trung mạc ác tính tại chỗ) đều được điều trị khởi đầu bằng hóa trị bộ đôi platinum và epotocide. Nếu sau đó bệnh tiến triển tái phát trở lại họ sẽ phối hợp hóa trị và điều trị miễn dịch hay thuốc chống tăng sinh mạch^[5,9]. Trong các ca tái phát tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân vẫn được hóa trị bước 2. Tuy nhiên, đáp ứng thuốc của các bệnh nhân vẫn tốt với kết quả thời gian sống còn toàn bộ cho nhóm bệnh lý này cho kết quả như trên.

V. KẾT LUẬN

U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú là loại bướu giáp biên ác của màng phổi, không xâm lấn vào mô đệm màng phổi hay mô phổi lân cận. Hiện nay được xếp vô nhóm u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn. Cần chẩn đoán phân biệt với các loại u khác của màng phổi: U dạng tuyến, u trung mạc ác tính tại chỗ và u trung mạc ác tính dạng biểu mô (khu trú & lan tỏa). Hiện nay, trong hoàn cảnh lâm sàng của Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, điều trị được lựa chọn vẫn là kết hợp bóc vỏ màng phổi và hóa trị bộ đôi platinum - epotocide.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Christopher R, Savier C, Cancelo S.M, Javier C.M, Alexova J & Beatric P.** (2013). Well-differentiated papillary mesothelioma: clustering in a Portuguese family with a germline BAP1 mutation. *Annals of Oncology* 24: 2147-2150.
2. **Andrew C, Timothy A, Alain C B, Philip T C, Francoise G-S, Harry H, Bruno M, Vundavalli V M, Nelson O, Henry D T and Mark W.** (2014) Well-differentiated Papillary Mesothelioma With Invasive Foci. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:990-998.
3. **Giovan G G and Oscar N.** (2017). Chapter 30: Benign Mesotheliomas, Mesothelial Proliferations, and Their Possible Association with Asbestos Exposure. In: *Mesothelial Lesions and Tumors*. Elsevier Inc. 2017, Edition 2, p.231-247.
4. **Luka B, Izidor K.** (2020). Clinical significance of histologic subtyping of malignant pleural mesothelioma. Review Article on Selected Highlights of the 2019 Pulmonary Pathology Society Biennial Meeting. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(3):924-933.
5. **Sarita P, Matthew H, Kenneth J O'B and Sonja K.** (2021). Progression of Well-Differentiated Papillary Mesothelial Tumour to Mesothelioma in a Patient with Ehlers Danlos Syndrome. *Journal of Molecular Pathology*, 2021, 2, 306-311.
6. **Nada S, Douglas W, Abdul M A.** (2022). Cytology of malignant pleural mesothelioma: Diagnostic criteria, WHO classification updates, and immunohistochemical staining markers diagnostic value. *Diagnostic Cytopathology*. 2022; 50: 532-537.
7. **Julia R F, Mark S, Jefree J S.** (2022). Updates on the pathologic diagnosis and classification of mesothelioma. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 2022; 8: 37.
8. **Andrew C and Francoise G-S.** (2022). Well differentiated papillary mesothelial tumor: a new name and new problems. *Modern Pathology* (2022) 35:1327-1333.
9. **Jennifer L S, Sanja D, Francoise G-S, Richard L A, Kelly J B, Andrew C, Aliya N H, Kyuichi K, Andras K, Andrew G N, Victor R, Fernando S, Ming-Sound T, William D T.** (2022). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, October 2022, Vol. 17 No. 5, p.608-622.
10. **Moslem A, Krishna A, Antonio P-C, Elaine P S, Francoise G S, Vijay J.** (2023). Well-Differentiated Papillary Mesothelial Tumor: An Unusual Radiologic Presentation: A Case Report. *J Chest Surg*. 2023; 56(3):220-223.

U CƠ MỠ MẠCH MÁU Ở THANH QUẢN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hoàng Hạnh Dung¹, Phạm Hiếu²,
Lê Hồ Ngọc Trâm¹, Thái Anh Tú²

TÓM TẮT.

U cơ mỡ mạch máu là u trung mô lành tính thuộc nhóm u tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu, chủ yếu gặp ở thận và rất hiếm gặp ở thanh quản. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 56 tuổi, nhập viện vì khó thở và khàn tiếng kéo dài do khối u ở thanh quản, được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u với biên phẫu thuật an toàn. Trên vi thể, mô u gồm ba thành phần chính: Mạch máu thành dày, mô mỡ trưởng thành và mô cơ trơn bao quanh mạch máu. So sánh với các ca bệnh trong y văn cho thấy sự khác biệt đáng kể trong kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch của loại u này ở thận và ở thanh quản. Từ đó, chúng tôi nhận thấy đặc điểm vi thể của mô u là đặc điểm quan trọng để chẩn đoán và kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch giúp hỗ trợ xác định chẩn đoán u cơ mỡ mạch máu khi thực thể này nằm ở vị trí hiếm gặp.

Từ khóa: U cơ mỡ mạch máu, thanh quản.

SUMMARY

ANGIOMYOLIPOMA IN THE LARYNX: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Angiomyolipoma is a benign mesenchymal tumor classified within the group of perivascular epithelioid cell tumors. It primarily occurs in the kidney and is exceedingly rare in the larynx. We report the case of a 56-year-old male patient who presented with persistent dyspnea and hoarseness caused by a laryngeal tumor, which was completely excised with a safety margin. The histopathological characteristics of the tumor revealed three main components: thick-walled blood vessels, mature adipose tissue, and smooth muscle tissue surrounding the blood vessels. Compared with previously reported cases, we observed differences in immunohistochemical staining results between angiomyolipomas in the kidney and those in the head and neck region. We find that the microscopic features of the tumor remain a critical aspect in suggesting a diagnosis. Additionally, immunohistochemical staining results provide valuable support in confirming this diagnosis, particularly when the tumor is located in rare sites.

Keywords: Angiomyolipoma, larynx.

I. GIỚI THIỆU

U cơ mỡ mạch máu là u trung mô lành tính thuộc nhóm bệnh u tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu. Bệnh thường xuất hiện ngẫu nhiên, gặp nhiều hơn ở phụ nữ với độ tuổi trung bình là 50 tuổi^[3]. Thận là cơ quan thường gặp nhất của u. Các vị trí hiếm gặp cũng đã được báo cáo trong y văn như thanh quản, tử cung^[5-7]. Đặc điểm mô bệnh học đặc

¹Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. HCM

²Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hiếu

Email: drphieu512@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

trung gồm 3 thành phần: Mạch máu thành dày, mô mỡ trưởng thành và mô cơ trơn bao quanh mạch máu với tỉ lệ các thành phần thay đổi tùy theo từng trường hợp bệnh^[3,4]. Lâm sàng, hình ảnh học và đặc điểm mô bệnh học có thể gây khó khăn trong chẩn đoán, đòi hỏi phải thận trọng để tránh bỏ sót một số loại u ác tính. Trong báo cáo này, chúng tôi bàn luận một ca bệnh u cơ mỡ mạch máu ở thanh quản. Từ đó, nhấn mạnh một số chẩn đoán phân biệt cần chú ý khi tiếp cận chẩn đoán thực thể này ở vị trí hiếm gặp.

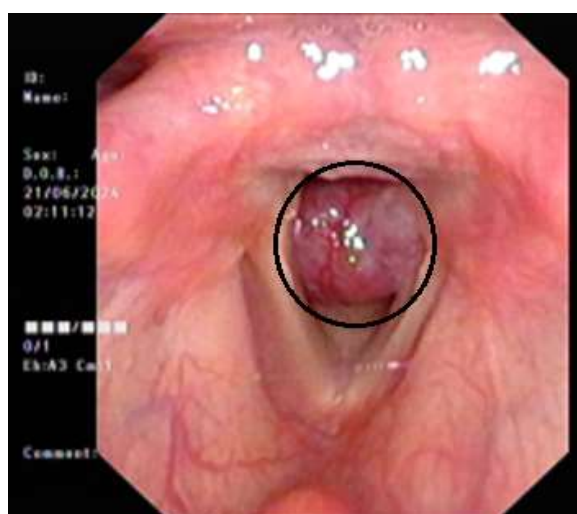
Y đức: Bài báo đã được sự đồng ý của bệnh nhân.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nam, 56 tuổi, đến khám vì khó thở tăng dần trong vòng 1 tháng và khàn tiếng kéo dài trong vòng 6 tháng trước nhập viện.

Trên chụp cắt lớp vi tính, tổn thương có dạng nốt kích thước 15 x 11mm, nằm ngay giữa khe thanh môn, khả năng xuất phát từ dây thanh bên trái, bờ tương đối rõ, không có hình ảnh xâm nhập lan ra mô xung quanh.

Trên nội soi vùng tai - mũi - họng, thanh quản có khối u gồ lên dạng polyp ở vùng hạ thanh môn bên trái, kích thước 2,5 x 1,5 x 1cm, giới hạn rõ, bề mặt trơn láng, có các mạch máu sung huyết nhìn thấy rõ trên bề mặt. Khối u di động khi bệnh nhân phát âm. Hai dây thanh cử động bình thường (hình 1).

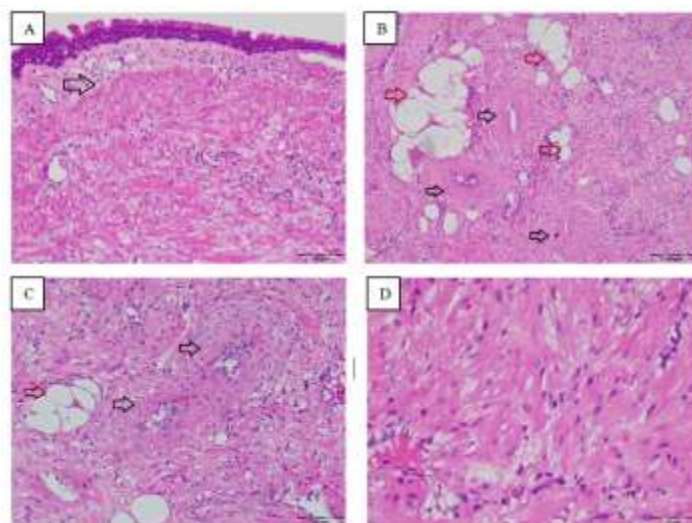


Hình 1. Nội soi tai - mũi - họng

Khối u gồ lên dạng polyp ở vùng hạ thanh môn bên trái, bề mặt trơn láng, giới hạn rõ, có mạch máu sung huyết thấy rõ trên bề mặt (vòng tròn màu đen)

Bệnh nhân được phẫu thuật mở khí quản, cắt bỏ hoàn toàn khối u với biên phẫu thuật an toàn bằng phương pháp nội soi qua thanh quản. Mô u sau phẫu thuật có dạng polyp, kích thước 2 x 1,5 x 1cm, bề mặt trơn láng,

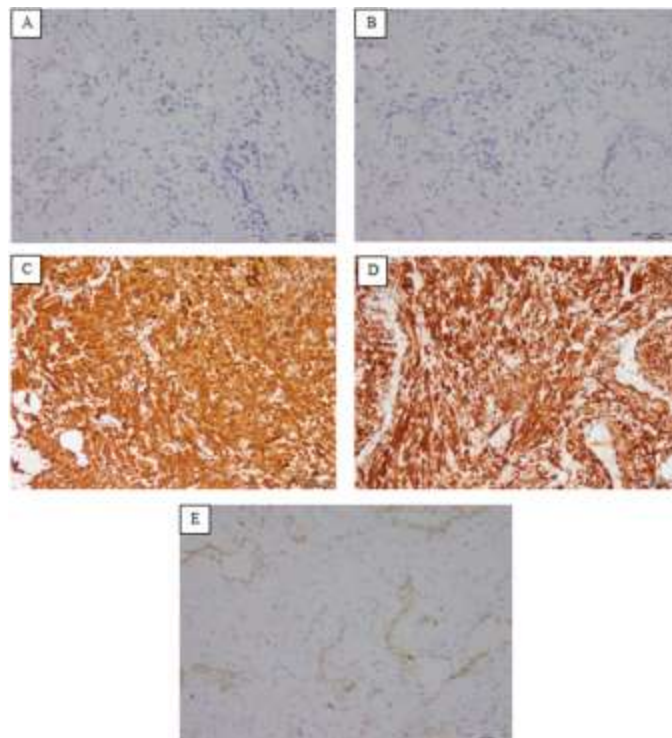
mật độ chắc, mặt cắt trắng vàng, đặc, có dạng lóc xoáy. Trong lần tái khám 1 tháng sau phẫu thuật, triệu chứng của bệnh nhân đã cải thiện. Bệnh nhân không còn cảm thấy khó thở và giọng nói đã trở về bình thường. Nội soi tai - mũi - họng cho thấy thanh quản không thấy hiện tượng phù nề và không có khối u sót lại.



Hình 2. Hình ảnh vi thể của mô u

Biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển phù hợp với biểu mô thanh quản. Mô u có giới hạn rõ với mô đệm bên dưới lớp biểu mô (mũi tên). (A) (độ phóng đại 200x). Mạch máu thành dày có kích thước trung bình (mũi tên đen) và mô mỡ trưởng thành (mũi tên đỏ)

nằm xen lẫn với mô cơ trơn. (B, C) (lần lượt ở độ phóng đại 100x và 200x). Các tế bào cơ trơn hình thoi, nhân hình bầu dục với hai đầu tù, chất nhuộm sắc mịn, có một hạt nhân nhỏ; tế bào sắp xếp thành các bó đan chéo nhau. (D) (độ phóng đại 400x)



Hình 3. Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch

Các tế bào u âm tính hoàn toàn với dấu ấn HMB45 (A) và MELAN A (B) (độ phóng đại 200x). Các tế bào u biệt hóa theo hướng cơ trơn dương tính ở bào tương với dấu ấn SMA (C) và dấu ấn CALDESMON (D) (độ phóng đại 200x). Tế bào nội mô mạch máu dương tính ở màng bào tương với dấu ấn CD31 (E) (độ phóng đại 200x)

Trên vi thể, mẫu mô được lát bởi lớp biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển, phù hợp với đặc điểm của biểu mô thanh quản. Mô u được phân cách rõ ràng với mô đệm bên dưới biểu mô, không có vỏ bao bao quanh (hình 2A). Thành phần chủ yếu của mô u là các tế bào cơ trơn, chiếm ưu thế trong mẫu quan sát. Các tế bào cơ trơn này có hình thoi, bào tương ái toan, nhân hình bầu dục thuôn dài với hai đầu tù, chất nhiễm sắc mịn và một hạt nhân nhỏ nằm ở trung tâm (hình 2D). Các tế bào này sắp xếp thành các bó đan chéo nhau, xen kẽ với các cụm tế bào mỡ trưởng thành có kích thước không đồng nhất và các mạch máu thành dày có kích thước trung bình phân bố rải rác (hình 2B, C). Đáng chú ý, mô u không có hiện diện của phân bào bất thường và không có dấu hiệu hoại tử u. Cũng không thấy sự xâm nhập của tế bào u vào mạch máu, mạch lymphô, hoặc các cấu trúc thần kinh lân cận. Mô đệm có thâm nhập một lượng nhỏ tế bào lymphô và tương bào, cho thấy phản ứng viêm nhẹ.

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cung cấp thông tin bổ sung quan trọng cho chẩn đoán. Các tế bào trong mô u cho thấy âm tính hoàn toàn với các dấu ấn HMB45 và MELAN A (hình 3A-B), kết quả âm tính với HMB-45 không nhất thiết loại trừ chẩn đoán u cơ mỡ mạch máu, và việc kết hợp các dấu ấn khác cùng với các đặc điểm mô học là cần thiết để đưa ra chẩn đoán chính xác. Ngược lại, các tế bào u hình thoi dương tính mạnh

với dấu ấn cơ trơn SMA và CALDESMON trong bào tương (hình 3C-D), xác nhận sự biệt hóa theo hướng cơ trơn. Các tế bào nội mô mạch máu trong mô u dương tính với dấu ấn CD31, thể hiện rõ trên màng bào tương (hình 3E), xác định bản chất mạch máu của khối u. Tổng hợp các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học, và các kết quả mô bệnh học, bao gồm cả phân tích hóa mô miễn dịch, khối u được chẩn đoán xác định là u cơ mỡ mạch máu ở thanh quản.

III. BÀN LUẬN

U cơ mỡ mạch máu là u trung mô lành tính thuộc nhóm bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh của các tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu, xảy ra do đột biến gen TSC1 hoặc TSC2 là hai gen ức chế khối u nằm trên nhiễm sắc thể thường^[3,4]. Bệnh thường xuất hiện ngẫu nhiên, gặp nhiều hơn ở phụ nữ và có độ tuổi trung bình là 50 tuổi^[4]. Bệnh nhân của chúng tôi ở độ tuổi trung niên (56 tuổi), phù hợp với độ tuổi thường gặp của loại u này. Tuy nhiên, bệnh nhân là nam, tương tự với các ca bệnh đã được báo cáo trước đây, cho thấy sự khác biệt so với y văn^[6,7]. Trong một số ít trường hợp, bệnh cũng xuất hiện ở bệnh nhân mắc bệnh hệ thống như hội chứng xơ cứng củ với độ tuổi trẻ hơn^[4]. Trong trường hợp bệnh được báo cáo này, bệnh nhân ở độ tuổi trung niên, không ghi nhận bất kỳ biểu hiện nào của hội chứng xơ cứng củ như co giật, chậm phát triển trí tuệ, đốm nhạt màu ở da; tương tự như các ca bệnh u cơ mỡ mạch máu ở thanh quản đã được báo cáo^[6,7]. Vị trí thường gặp nhất của u là ở thận (vùng vỏ hoặc vùng tủy), chiếm khoảng 1% số khối u thận đã được phẫu thuật cắt bỏ nhưng là loại u lành tính thường gặp nhất ở cơ quan này^[4]. Các vị trí hiếm gặp cũng đã được báo cáo trong y văn như thanh quản, tử

cung^[5-7]. Trong đó, bệnh u cơ mỡ mạch ở thanh quản chỉ ghi nhận được rải rác vài ca trên thế giới và chưa được báo cáo ở Việt Nam^[6].

Thanh quản đóng vai trò quan trọng trong việc dẫn khí và phát âm. U cơ mỡ mạch máu ở thanh quản có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện của triệu chứng tùy theo kích thước và vị trí khối u^[6,7]. U thường gây tắc nghẽn đường thở, có thể dẫn đến khó thở, khó phát âm, khàn tiếng. Một số ca bệnh ghi nhận thêm triệu chứng khó nuốt, đau khi nuốt^[7]. Ở trường hợp của chúng tôi, nội soi vùng tai - mũi - họng cho thấy khối u ở vị trí hạ thanh môn khiến bệnh nhân bị khàn tiếng và khó thở kéo dài, mức độ tăng dần. Vì vậy, can thiệp điều trị sớm đối với u thanh quản là vô cùng cần thiết, ngay cả đối với khối u lành tính như u cơ mỡ mạch máu.

Niêm mạc thanh quản được lót bởi biểu mô trụ giả tầng có lông chuyên; riêng đối với dây thanh âm thật thì được lót bởi biểu mô lát tầng không sừng hóa. Carcinôm tế bào gai là loại u ác tính thường gặp nhất ở thanh quản, chiếm đến 95% các trường hợp u thanh quản^[1]. Hình ảnh học không thể phân biệt hoàn toàn giữa tổn thương lành tính và ác tính của thanh quản vì trên nội soi, carcinôm tế bào gai có thể cho thấy khối gồ, sung huyết, phù nề tương đồng với các khối u cơ mỡ mạch máu đã được mô tả trong y văn^[1,6,7]. Khi carcinôm tế bào gai tiến triển mới có thể thấy đặc điểm của khối u ác tính trên chụp cắt lớp vi tính như xâm lấn các cấu trúc xung quanh, gây tiêu xương, xơ hóa sụn. Vì vậy, với dịch tễ thường gặp và đặc điểm không đặc hiệu trên hình ảnh học, chúng tôi không loại trừ chẩn đoán carcinôm tế bào gai khi tiếp cận khối u ở thanh quản^[1]. Ngoài ra, các u lành tính khác có nguồn gốc từ trung

mô, thần kinh, mạch máu vẫn có thể xuất hiện dù với tỉ lệ nhỏ.

Đại thể cho thấy u cơ mỡ mạch máu thường xuất hiện với một khối u đơn độc. U có giới hạn rõ nhưng không có vỏ bao. Mặt cắt u màu vàng nếu thành phần mỡ chiếm ưu thế hoặc màu trắng, chắc, có dạng lóc xoáy nếu thành phần nổi bật là cơ trơn; có thể có vị trí xuất huyết^[3,4]. Trên vi thể, mô u được đặc trưng bởi 3 thành phần chính: các mạch máu thành dày, vặn xoắn, kích thước trung bình; các tế bào dạng biểu mô hoặc hình thoi quanh mạch máu biệt hóa ra dạng tế bào cơ trơn và các tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu chứa lipid biệt hóa ra dạng tế bào mỡ trưởng thành. Tỉ lệ các thành phần này thay đổi tùy theo ca bệnh. Thành mạch máu mất đi các sợi chun đàn hồi dẫn đến mạch máu thường bị vỡ, gây xuất huyết. Các tế bào cơ trơn thường có dạng hình thoi, cũng có thể bắt gặp dạng tế bào hình tròn hoặc tế bào dạng biểu mô với bào tương ái toan có thể chứa không bào. Mô mỡ gồm các tế bào mỡ trưởng thành, đôi khi bắt gặp tế bào mỡ có nhiều không bào tương tự với nguyên bào mỡ^[3,4]. Các đặc điểm về đại thể và vi thể vừa nêu trên đều phù hợp với ca bệnh của chúng tôi: Khối u đơn độc, giới hạn rõ, mặt cắt màu trắng có dạng lóc xoáy, mô u gồm cả ba thành phần là mạch máu thành dày, tế bào cơ trơn hình thoi bao quanh mạch và mô mỡ trưởng thành. Tuy nhiên, với thành phần tế bào cơ trơn chiếm ưu thế trong mô u của bệnh nhân, cần thiết phải chẩn đoán phân biệt với khối u ác tính là sarcôm cơ trơn dù thực thể này chỉ gặp ở 0,01% khối u vùng đầu – mặt – cổ và rất hiếm gặp ở thanh quản nhưng lại cho tiên lượng rất xấu, tỉ lệ tái phát và di căn cao^[2]. Chúng tôi ít nghĩ đến chẩn đoán này vì trên hình ảnh học cho thấy mô u

không xâm lấn, phá hủy cấu trúc xung quanh và tuy rằng sarcom cơ trơn có một số đặc điểm đại thể tương đồng như u không có vỏ bao, mật độ chắc đến cứng, mặt cắt màu trắng, dạng lồi xoáy nhưng u thường có vị trí hoại tử, xuất huyết, biến đổi dạng nang và có giới hạn không rõ ràng. Đồng thời, trên vi thể, dù thành phần chính yếu của mô u là cơ trơn nhưng nhân tế bào không lớn, không dị dạng, không tăng sắc, mô u không có hoại tử u, số lượng phân bào không nhiều và không có phân bào bất thường^[2]. Nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn của tế bào hắc tố có thể cho thấy sự khác biệt giữa hai loại u này: U cơ mỡ mạch máu biểu hiện dấu ấn còn sarcôm cơ trơn thì không biểu hiện^[3]. Chúng tôi ít nghĩ u cơ trơn lành tính do một số lý do sau: Đầu tiên, u cơ trơn lành tính thường thể hiện sự thiếu xâm lấn và không có tăng sinh bất thường của các tế bào cơ trơn, điều này khác với u cơ mỡ mạch máu, nơi có sự hiện diện nổi bật của tế bào mỡ và tăng sinh mạch máu. Mặc dù u cơ trơn lành tính có thể có chuyển sản mỡ, hiện tượng này không thường gặp và không rõ ràng. Hơn nữa, các đặc điểm hình ảnh trên siêu âm hoặc chụp CT/MRI không nổi bật như ở u cơ mỡ mạch máu. Cuối cùng, u cơ trơn lành tính có tiên lượng tốt và không có nguy cơ xâm lấn hay di căn, điều này càng củng cố việc loại trừ chẩn đoán này trong trường hợp của chúng tôi. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy cần xem xét chẩn đoán phân biệt thêm với carcinôm tế bào gai biệt hóa rõ, đặc biệt là khi có các đặc điểm hình thái chủ yếu là tế bào dạng biểu mô hoặc tế bào hình thoi trong carcinôm tế bào gai biệt hóa kém. Tuy nhiên, khối u thiếu các đặc điểm quan trọng của carcinôm tế bào gai như cầu sừng hoặc tế bào hình cầu, đa diện, mô u không có thành phần tế bào gai và

nằm hoàn toàn trong mô đệm, giới hạn rõ với lớp biểu mô phía trên. Hơn nữa, cần các dấu ấn hóa mô miễn dịch điển hình như p63 và CK5/6 giúp loại trừ khả năng đây là carcinôm tế bào gai.

Để chẩn đoán u cơ mỡ mạch máu ở thận, cần thiết phải nhận diện các mạch máu thành dày; các tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu biệt hóa thành tế bào cơ trơn và tế bào mỡ có sự đồng biểu hiện với loại dấu ấn của cơ trơn (SMA, CALPONIN, CALDESMON, DESMIN) và loại dấu ấn của tế bào hắc tố (MELAN A, HMB45, TYROSINASE, MITF, CD63)^[3,4]. Trong đó, các dấu ấn HMB45, MELAN A, CD63, SMA, CALPONIN biểu hiện ở > 90% các trường hợp^[8]. Tế bào u dạng hình thoi thường biểu hiện mạnh với dấu ấn của cơ trơn và tế bào u dạng biểu mô thường biểu hiện mạnh với dấu ấn của tế bào hắc tố^[4,5,7]. Đối với ca bệnh được báo cáo này, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch so với u cơ mỡ mạch máu ở thận: Các tế bào u dương tính với dấu ấn của cơ trơn (SMA(+), CALDESMON (+)) và âm tính với dấu ấn của tế bào hắc tố (MELAN A(-), HMB45 (-)). HMB45 và MELAN A là hai loại dấu ấn quan trọng trong việc chẩn đoán u cơ mỡ mạch máu. HMB45, một dấu ấn đặc hiệu cho tế bào mỡ, thường dương tính trong u cơ mỡ mạch máu, giúp xác định sự hiện diện của các tế bào mô mỡ trong khối u. Khi sử dụng các dấu ấn này, mục tiêu không chỉ là xác định nguồn gốc tế bào hắc tố mà còn hỗ trợ chẩn đoán phân biệt với các loại u khác có nguồn gốc từ tế bào hắc tố. HMB45 và MELAN A thường dương tính trong u tế bào hắc tố, vì vậy kết quả âm tính với hai dấu ấn này giúp loại trừ khả năng hiện diện của

các khối u liên quan đến tế bào hắc tố, đồng thời xác nhận bản chất của khối u thuộc nhóm PEComa (tumors of perivascular epithelioid cell origin). U cơ mỡ mạch máu ở vùng đầu cổ có thể không biểu hiện các dấu ấn HMB45 và MELAN A như thường thấy ở các vị trí khác. Sự khác biệt này có thể do yếu tố vi mô đặc thù của vùng đầu cổ hoặc sự biến đổi mô học. Mặc dù vậy, y văn vẫn xác định chẩn đoán dựa trên các đặc điểm mô học điển hình như sự hiện diện của các cấu trúc cơ trơn, mạch máu dày thành, và mô mỡ, hỗ trợ bởi các phương pháp nhuộm khác để loại trừ các chẩn đoán khác. Một số ca u cơ mỡ mạch máu ở thanh quản đã được báo cáo trong các y văn trước đây cũng cho kết quả tương đồng với trường hợp của chúng tôi^[6,7]. Điều này có thể được giải thích là do các tế bào u ở ca bệnh của chúng tôi và các ca bệnh tương tự chủ yếu là tế bào dạng hình thoi, ưu thế biểu hiện với loại dấu ấn của cơ trơn và ít hoặc không biểu hiện với dấu ấn của tế bào hắc tố. Nghiên cứu của tác giả Shigeto Kawauchi và cộng sự đã cho thấy những vị trí bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể của các ca bệnh u cơ mỡ mạch máu ở tử cung âm tính với HMB-45 tương đồng với những vị trí bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể của nhóm bệnh u tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu, trong đó có u cơ mỡ mạch máu ở thận^[5]. Vì vậy, việc xác định liệu u cơ mỡ mạch ở thanh quản âm tính với loại dấu ấn của tế bào hắc tố có phải là một biến thể mới của nhóm bệnh u tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu hay không cũng cần được nghiên cứu thêm trong tương lai. Ngoài ra, u cơ mỡ mạch máu ở thanh quản thường có kích thước nhỏ với đường kính từ 1 – 3cm,

trong khi thực thể này ở thận có kích thước lớn hơn từ vài cm đến 20cm với kích thước trung bình là 9cm nên có thể bắt gặp cả hai dân số tế bào hình thoi và tế bào dạng biểu mô cho biểu hiện của cả hai loại dấu ấn^[2,3,6,7]. Tuy mô u không biểu hiện với dấu ấn của tế bào hắc tố, chúng tôi vẫn loại trừ chẩn đoán sarcôm cơ trơn vì theo Tổ chức Y tế Thế giới, không nên chỉ dựa vào kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch mà không có đặc điểm trên vi thể phù hợp để chẩn đoán xác định thực thể này^[2]. Kết hợp các đặc điểm về đại thể, vi thể và hóa mô miễn dịch, chúng tôi nhận thấy rằng đặc điểm vi thể của mô u là yếu tố quan trọng để chẩn đoán và kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch giúp hỗ trợ xác định chẩn đoán này khi u cơ mỡ mạch máu nằm ở vị trí hiếm gặp.

U cơ mỡ mạch máu ở thận là u lành tính, thường phát triển chậm và được điều trị hiệu quả bằng phương pháp phẫu thuật cắt thận một phần hoặc toàn bộ tùy vào triệu chứng và kích thước của khối u, cho tiên lượng tốt^[3]. Đối với loại thực thể này ở thanh quản, các trường hợp đã báo cáo và ca bệnh của chúng tôi sau thời gian phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u qua nội soi khoảng từ 1 – 14 tháng đều cho thấy niêm mạc thanh quản không phù nề và không có sự tái phát của mô u; bệnh nhân không còn khó thở và khàn tiếng^[6,7].

IV. KẾT LUẬN

U cơ mỡ mạch máu ở thanh quản là một trường hợp u trung mô lành tính nằm ở vị trí hiếm gặp. Chúng tôi báo cáo ca bệnh này nhằm nêu lên sự khác biệt về kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch giữa u cơ mỡ mạch máu

thận và thanh quản. Từ đó, chúng tôi nhận thấy tầm quan trọng của việc kết hợp các đặc điểm trên hình ảnh học, đại thể và vi thể của mô u để chẩn đoán thực thể này cũng như loại trừ chẩn đoán có tiên lượng xấu là sarcôm cơ trơn. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch giúp hỗ trợ xác định chẩn đoán khi u cơ mỡ mạch máu nằm ở vị trí hiếm gặp. Nhận diện và chẩn đoán chính xác thực thể này ở thanh quản giúp lựa chọn điều trị hiệu quả bằng phương pháp cắt bỏ hoàn toàn khối u, cải thiện triệu chứng cho bệnh nhân.

V. THUẬT NGỮ VIỆT – ANH

Bệnh u cơ mỡ mạch máu: Angiomyolipoma (AML).

Bệnh u tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu: Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ash L, Srinivasan A, Mukherj SK. Radiological Reasoning: submucosal laryngeal mass. American Journal of Roentgenology. 2008;191 pp. S18-S21.
2. Dry SM, Frohling S. Leiomyosarcoma. WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours: Elsevier; 2020. pp. 195-7.
3. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Perivascular Epithelioid Cell Family of Tumours. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumours: Elsevier; 2020. pp. 1027-33.
4. Hes O, Raspollini MR, Martignoni G, Calio. A. Classic Angiomyolipoma: PEComa of the kidney. WHO Classification of Tumours: Urinary and Male Genital Tumours: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2022. pp. 98-104.
5. Kawauchi S, Nawata H, Yamagata Y, Yaegashi H, Fukunaga M, Moriya T, et al. Chromosomal imbalances detected by comparative genomic hybridization provide evidence that HMB-45-negative uterine angiomyolipomas belong to the PEComa family. Histopathology. 2010;56(7) pp. 974-7.
6. McCampbell L, Williams M, Panella N. A rare case of a laryngeal angiomyolipoma. Clinical case reports. 2023;11(1) pp. e6777.
7. Nakamura H, Tada Y, Ogawa T, Nakaegawa Y, Muroso S, Fujimoto Y. Rare case of angiomyolipoma of the larynx. Clinical Case Reports. 2021;9(12) pp. e05244.
8. Tuffaha M, Guski H, Kristiansen G. Immunohisto-chemistry in Tumour Diagnostics: Springer International Publishing; 2018. pp 99-100.

XẠ TRỊ - KỸ THUẬT PHÓNG XẠ

ẢNH HƯỞNG CỦA YẾU TỐ CHẠY NGÀM TRONG VIỆC LẬP KẾ HOẠCH
XẠ PHẪU LẬP THỂ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DI CĂN NÃONgô Trung Nghĩa¹, Liêng Triết Bằng Đình²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá sự ảnh hưởng của yếu tố chạy ngầm trong việc điều trị ung thư di căn não đa ổ bằng kỹ thuật xạ trị lập thể (xạ phẫu) trên máy gia tốc TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. So sánh kết quả của kế hoạch điều trị giữa kế hoạch có và không thực hiện chạy ngầm, đồng thời đánh giá mức độ cần thiết khi có và không thực hiện chạy ngầm đối với các bệnh nhân khác nhau.

Đối tượng, phương pháp: Tiến hành thực nghiệm so sánh kế hoạch xạ trị có thực hiện chạy ngầm và không thực hiện chạy ngầm để đánh giá độ tối ưu giữa hai loại kế hoạch, thống kê hồi cứu 15 ca bệnh (36 ổ di căn đa ổ) rút ra kết luận về sự ảnh hưởng của việc chạy ngầm trong điều trị đồng thời đánh giá mức độ cần thiết của việc thực hiện chạy ngầm đối với các nhóm bệnh nhân khác nhau.

Kết quả: Kế hoạch thực hiện chạy ngầm và không chạy ngầm không ảnh hưởng đáng kể về mặt liều lượng đổ vào bướu và cơ quan quý. Tuy nhiên, ở thể tích não lành thì việc chạy ngầm giúp cho thể tích não nhận liều thấp (12 Gy, 10%

và 25% liều chỉ định) luôn giảm so với không chạy ngầm. Nếu những PTV ở gần nhau, kế hoạch chạy ngầm giúp giảm “cầu liều”. Nếu cơ quan quý như thân não ở gần PTV, việc chạy ngầm cũng giúp cho giảm liều vào thân não. Thời gian phát tia có giảm nhưng không đáng kể.

Kết luận: Kế hoạch thực hiện chạy ngầm cho kết quả tốt hơn đối với những trường hợp bệnh có các PTV gần nhau giúp giảm “cầu liều”. Đồng thời việc thực hiện chạy ngầm cũng giúp giảm liều vào cơ quan quý từ đó bảo vệ được cơ quan quý tốt hơn.

Từ khóa: Xạ trị lập thể, chạy ngầm - không chạy ngầm, ung thư di căn não.

SUMMARY

THE IMPACT OF JAW TRACKING ON
STEREOTACTIC RADIOSURGERY
PLANNING FOR THE TREATMENT
OF BRAIN METASTASES

Objective: To evaluate the influence of jaw tracking in the treatment of multiple brain metastases using stereotactic radiosurgery (SRS) on the TrueBeam Linac at HCMC Oncology Hospital. The study compares the outcomes of treatment plans with and without jaw tracking and assesses the necessity of using jaw tracking for different patients.

Materials and methods: An experiment was conducted to compare radiotherapy plans with and without jaw tracking to determine which is more optimal. Retrospective data from 15 cases (with 36 tumors) were analyzed to conclude the

¹Khoa Kỹ thuật phóng xạ – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Bệnh viện Triều An, TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Trung Nghĩa

Email: ngtrngh@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

influence of jaw tracking on treatment and evaluate the necessity of jaw tracking for different patient groups.

Results: The results showed that jaw tracking does not significantly impact the dose delivered to the tumor and organs at risk (OARs). However, jaw tracking consistently helps reduce the low dose exposure (12Gy, 10% and 25% of the prescribed dose) to healthy brain tissue compared to plans without jaw tracking. When planning for patients whose planning target volumes (PTVs) are close to each other, using jaw tracking helps reduce the "dose bridge". Additionally, if an OAR such as the brainstem is near the PTV, implementing jaw tracking helps reduce the dose to the brainstem. The beam-on time is slightly reduced but not significantly compared to plans without jaw tracking.

Conclusion: Treatment plans that incorporate jaw tracking yield better results, particularly in cases where the PTVs are close to each other, as jaw tracking helps reduce the "dose bridge". Furthermore, jaw tracking reduces the dose to organs at risk, thereby offering better protection.

Keywords: Stereotactic radiosurgery, jaw tracking, non-jaw tracking, brain metastases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ phẫu lập thể để điều trị ung thư di căn não đang được áp dụng rộng rãi trên thế giới và Việt Nam. Xạ phẫu lập thể bằng máy xạ

trị gia tốc, sử dụng bộ chuẩn trực đa lá MLC hiện nay là một trong những kỹ thuật xạ phẫu điều trị di căn não được áp dụng ngày càng nhiều do có nhiều ưu điểm, tiện lợi so với các thiết bị xạ trị trước đó như Gamma Knife, Cyber Knife, Linac dùng cone.... Việc điều biến liều sao cho một lượng liều rất cao đổ vào các ổ di căn thể tích nhỏ nhưng vẫn bảo vệ được những cơ quan quý là mục tiêu của kỹ thuật này. Một trong những phương pháp đó, jaw tracking (chạy ngàm) sẽ giúp giảm rò tia giữa những lá MLC, hạn chế liều vào những mô lành xung quanh bướu. Tuy nhiên, việc chạy ngàm cùng MLC trong quá trình xạ trị không phải lúc nào cũng cho kết quả phân bố liều tối ưu. Vì thế của nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá sự ảnh hưởng của việc thực hiện chạy ngàm và không chạy ngàm đến kết quả lập kế hoạch xạ trị bướu đa ổ di căn não.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nhóm nghiên cứu tiến hành hồi cứu trên 15 ca bệnh ung thư di căn não đa ổ (từ 2 - 4 ổ) với tổng cộng 36 ổ di căn tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tất cả 15 bệnh nhân này được xạ phẫu lập thể trên máy xạ trị gia tốc TrueBeam bằng kỹ thuật VMAT, dùng bộ chuẩn trực đa lá bao quanh bướu (MLC HD 120 lá với độ rộng vùng trung tâm mỗi lá chỉ 2,5mm). Dữ liệu thống kê bệnh nhân được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Thống kê dữ liệu của 15 ca bệnh được chọn nghiên cứu

STT	Mã bệnh nhân	Số ổ di căn	Thể tích PTV trung bình (cc)	Khoảng thể tích PTV (cc)	Tổng liều (Gy)	Số phân liều
1	BN1	2	3,65	1,75 - 5,55	27	3
2	BN2	4	1,42	0,52 - 3,04	27	3
3	BN3	3	3,38	1,29 - 4,31	27	3
4	BN4	2	1,42	1,02 - 1,82	27	3
5	BN5	2	6,73	3,80 - 9,65	27	3

6	BN6	2	13,60	5,64 – 21,55	27	3
7	BN7	2	3,74	0,39 – 7,09	27	3
8	BN8	2	15,83	0,60 – 31,05	27	3
9	BN9	3	2,21	1,31 – 5,35	30	5
10	BN10	2	8,13	4,06 – 12,19	30	5
11	BN11	2	15,63	4,88 – 26,38	30	5
12	BN12	2	18,37	16,31 – 20,43	30	5
13	BN13	4	5,50	0,54 – 16,68	30	5
14	BN14	2	12,11	1,22 – 22,99	30	5
15	BN15	2	19,12	4,26 – 33,98	30	5

Tất cả 15 ca bệnh trên đều được lập kế hoạch trên phần mềm Eclipse 13.6 của hãng Varian. Mỗi bệnh nhân sẽ được lập 2 kế hoạch khác nhau:

- Không thực hiện chạy ngầm đồng thời với MLC.

- Có thực hiện chạy ngầm đồng thời với MLC.

Tất cả những kế hoạch này đều đồng nhất về thông số cung xạ, thông số tối ưu hóa thông lượng, thông số tính liều...

Thu thập số liệu: Nhóm nghiên cứu đã tiến hành thu thập những số liệu trên 36 ổ di căn như dưới đây:

- Liều lượng vào bướu: Liều nhận được trên 2% và 98% thể tích (D2 và D98), liều trung bình Dmean trên mỗi thể tích của mỗi ổ, liều cực đại Dmax bướu nhận được^{[1],[5]}.

- Liều vào não lành (thể tích não sau khi trừ đi thể tích PTV): So sánh thể tích não lành nhận 12Gy, 10% và 25% liều chỉ định với tiêu chí càng thấp càng tốt.

- Những chỉ số đánh giá kế hoạch: CI (chỉ số phù hợp thể tích nhận liều), HI (chỉ số đồng nhất liều), GI (chỉ số suy giảm liều)^{[3],[4]}.

- Số MU mỗi kế hoạch tính ra được.

Công thức tính và ý nghĩa những chỉ số trên được trình bày trong bảng 2 dưới đây:

Bảng 2. Chỉ số đánh giá liều vào thể tích đích

Chỉ số	Mô tả	Cách tính	Tiêu chuẩn	Chấp nhận
D2%	Liều vào 2% thể tích đích	DVH	107 – 130% liều chỉ định	
D98%	Liều vào 98% thể tích đích	DVH	> 95% liều chỉ định	
Dmean	Liều trung bình vào thể tích đích	DVH	≥ 100% liều chỉ định	
CI	Mức độ phù hợp của vùng liều 100% so với thể tích đích	$\frac{\text{Thể tích isodose 100\%}}{\text{Thể tích PTV}}$	1 - 1,2	0,9 - 1 hoặc 1,2 - 2
CI50	Mức độ phù hợp của vùng liều 50% so với thể tích đích	$\frac{\text{Thể tích isodose 50\%}}{\text{Thể tích PTV}}$	3 – 7,5	Càng thấp càng tốt
HI	Độ đồng nhất về phân bố liều trên thể tích đích	$\frac{\text{Giá trị liều cực đại}}{\text{Giá trị liều cực tiểu}}$	≤ 1,25	≤ 2
GI	Mức độ suy giảm liều khi ra khỏi thể tích đích	$\frac{\text{Thể tích isodose 50\%}}{\text{Thể tích isodose 100\%}}$	3 – 5	≤ 3

Xử lý số liệu: Nhóm nghiên cứu sẽ so sánh mức độ thay đổi giữa kế hoạch có thực hiện chạy ngầm và không thực hiện chạy ngầm bằng cách so sánh các cặp trị trung bình, rút ra nhận xét.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Liều vào PTV: Trị trung bình của giá trị liều vào 2%, 98% thể tích PTV, liều trung bình của PTV... ở kế hoạch có và không thực hiện chạy ngầm được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Giá trị trung bình liều vào PTV của các bệnh nhân

Kế hoạch		Không chạy ngầm	Có chạy ngầm
Tiêu chí			
D2	Giá trị (%)	128,16 ± 4,21	127,76 ± 4,23
D98	Giá trị (%)	107,44 ± 2,41	107,50 ± 1,85
Dmean	Giá trị (%)	118,27 ± 3,79	118,39 ± 3,14
CI	Giá trị	1,521 ± 0,264	1,525 ± 0,285
CI50	Giá trị	5,649 ± 0,432	5,623 ± 0,433
HI	Giá trị	1,301 ± 0,051	1,295 ± 0,049
GI	Giá trị	3,586 ± 0,964	3,559 ± 0,959

Theo tiêu chuẩn RTOG 90-05 và RTOG 90-03, 6 tiêu chí D2%, D98%, CI, CI50, GI, HI của hai loại kế hoạch (có và không thực hiện chạy ngầm) đều có giá trị trung bình gần như là như nhau, không có sự thay đổi đáng kể.

Liều vào não lành được xét ở ba tiêu chí V12Gy, V10%, V25% được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Thể tích não lành nhận 12Gy, 10% và 25% liều chỉ định

Tiêu chí	Loại kế hoạch	Trung bình
V12Gy (cc)	Không chạy ngầm	64,76 ± 38,19
	Có chạy ngầm	61,99 ± 37,74
	Khác biệt (%)	-5,78 ± 3,30
V10% (cc)	Không chạy ngầm	674,47 ± 287,35
	Có chạy ngầm	627,82 ± 283,38
	Khác biệt (%)	-7,40 ± 1,51
V25% (cc)	Không chạy ngầm	179,18 ± 92,44
	Có chạy ngầm	168,48 ± 85,54
	Khác biệt (%)	-4,56 ± 1,78

Kết quả cho thấy khi xét các tiêu chí V12Gy, V10% và V25% nhận liều của não lành thì việc chạy ngầm đã giảm liều nhân vào não lành đáng kể so với khi không thực hiện chạy ngầm. Đối với tiêu chí V12Gy và V10%, bệnh nhân số 7 (BN7) có sự thay đổi rất đáng kể về phần trăm thể tích, giảm đến 52,32% và 19,63%. Đối với tiêu chí V25%,

bệnh nhân BN6 có sự thay đổi đáng kể lớn nhất: giảm 18,49%.

Trị trung bình của số MU của 2 loại kế hoạch không chạy ngầm và có chạy ngầm lần lượt là 3304,76 ± 805,15 và 3356,37 ± 902,85, hầu như không có sự thay đổi đáng kể dẫn đến thời gian phát tia không có sự khác biệt lớn.

IV. BÀN LUẬN

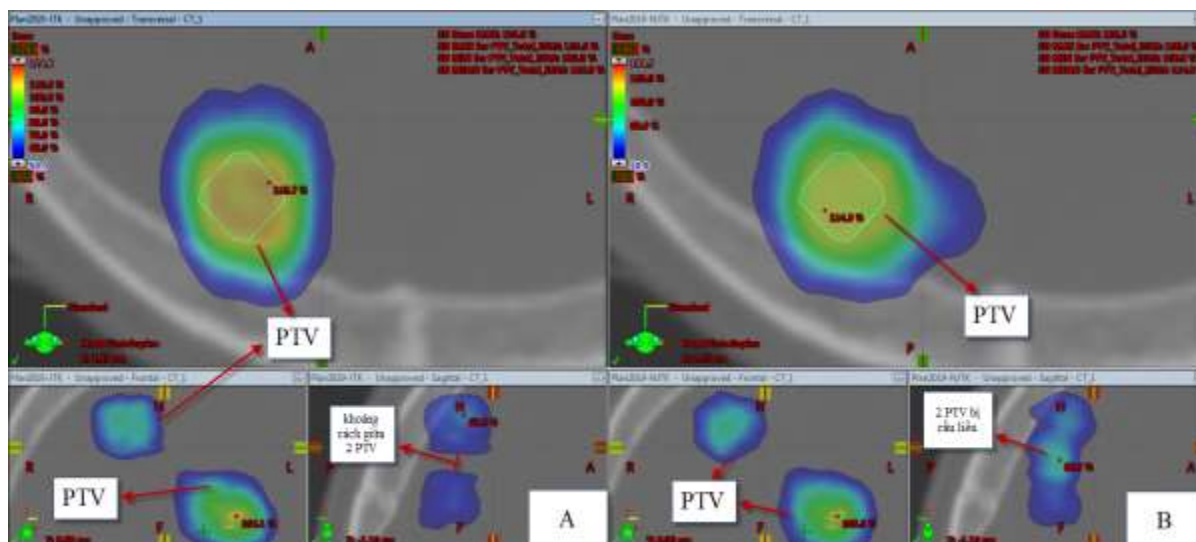
Giá trị trung bình của những tiêu chí D2, D98, Dmean, CI, CI50, HI, GI về liều lượng trên PTV đối với cả hai loại kế hoạch không thực hiện và có thực hiện chạy ngầm đều gần như nhau, không có sự khác biệt đáng kể. Do đó, khi có hay không có chạy ngầm, không có sự thay đổi về tiêu chí đánh giá liều lượng vào bướu.

Riêng về tiêu chí D2, có nhiều kế hoạch vượt quá ngưỡng trên của tiêu chuẩn ($D2 > 130\%$ liều chỉ định). Tuy nhiên, vùng nóng đều nằm trong lõi của GTV, có tác dụng tăng hiệu quả làm tắc nghẽn mạch máu nuôi khối u.

Đối với các tiêu chí CI, CI50, GI ở vài kế hoạch có những chỉ số của những PTV cao. Những khối u PTV có thể tích nhỏ muốn

“ép” liều ra khỏi bướu đổ vào não lành ít rất khó thực hiện do thể tích nhỏ, lá MLC 2.5mm vẫn khó điều biến đúng ý người lập kế hoạch.

Ngoài ra, nếu hai ổ di căn quá gần nhau (rìa mép PTV này cách rìa mép PTV kia dưới 6cm) thì kế hoạch dùng không chạy ngầm sẽ có hiện tượng cầu liều (lớn hơn 30% liều chỉ định nối giữa hai ổ). Việc này làm phần não lành giữa hai ổ sẽ bị tổn thương nên phải hạn chế tối đa việc đó. Kỹ thuật chạy ngầm giúp giảm điều này rất hữu hiệu. Minh họa cho điều này là bệnh nhân BN10, có hai ổ, khoảng cách giữa hai biên PTV là 4.2cm, nếu không chạy ngầm, cầu liều 50% đã xuất hiện, khi tiến hành chạy ngầm, cầu liều này đã biến mất.



Hình 1. Vùng liều 50% liều chỉ định của 2 loại kế hoạch có thực hiện chạy ngầm (A) và không chạy ngầm (B)

Kế hoạch chạy ngầm giúp giảm thể tích não lành nhận liều thấp (V10% và V25%) so với không chạy ngầm. Điều này hoàn toàn

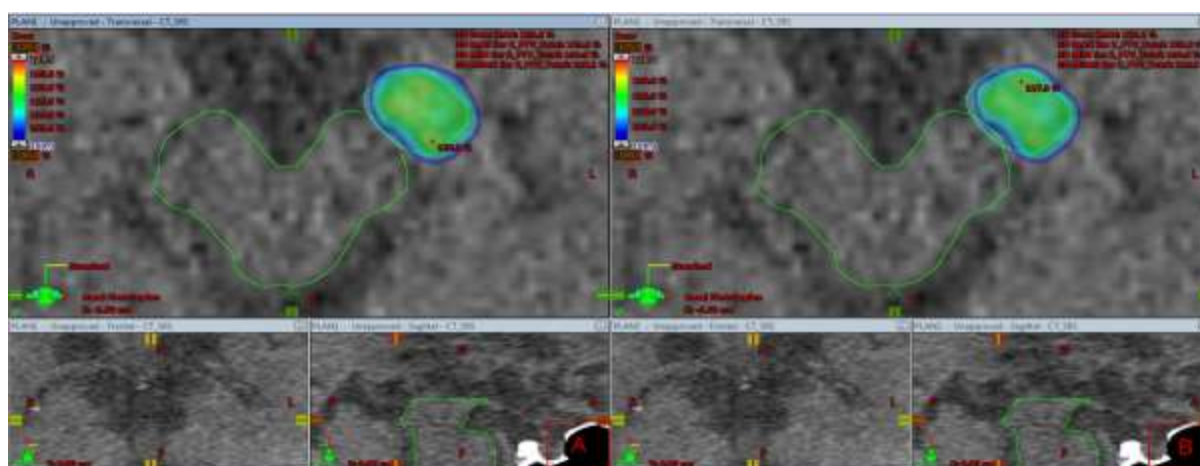
phù hợp với nghiên cứu của Lauren Pudsey và các cộng sự thực hiện tại Australia năm 2021 trên 10 bệnh nhân^[6]. Pudsey gộp tất cả

các nhóm có phân liều khác nhau vào một nhóm để đánh giá. Đối với tiêu chí V10%, Pudsey đã có trị trung bình giảm từ $718,64 \pm 302,22$ xuống còn $610,68 \pm 279,21$. Nhóm nghiên cứu đạt được là $674,47 \pm 287,35$ giảm còn $627,52 \pm 283,38$. Tương tự cho tiêu chí V25%, Pudsey đã làm giảm trị trung bình từ $159,31 \pm 112,39$ xuống còn $145,04 \pm 101,35$. Nhóm nghiên cứu đạt được là từ $179,18 \pm 92,44$ giảm còn $168,48 \pm 85,54$. Nếu tiến hành kiểm định giả thiết thống kê cho ba tiêu chí này, ta điều được giá trị $p < 0,01$ phù hợp với kết quả mà nhóm Pudsey đã thực hiện.

Thời gian phát tia một số kế hoạch có chạy ngầm có giảm nhưng không đáng kể gì

so với không chạy ngầm.

Đối với kế hoạch mà các cơ quan quý nằm quá gần PTV nên chúng phải chịu liều khá cao. Trường hợp ở những kế hoạch mà thân não nằm quá gần với PTV, ví dụ ở bệnh nhân BN3, liều chỉ định vào PTV là 27Gy thì liều cực đại mà thân não phải nhận là 26,296Gy đối với kế hoạch không chạy ngầm và 25,990Gy đối với kế hoạch có chạy ngầm... Từ đó, việc chạy ngầm đã giúp liều vào thân não giảm hơn so với khi không chạy ngầm nhưng trường hợp này không cải thiện được do bướu quá sát thân não (PTV “ăn” vào thân não).



(A) Có chạy ngầm

(B) Không chạy ngầm

Hình 2. Vùng liều 100% liều chỉ định trên 2 loại kế hoạch có thân não sát với PTV

V. KẾT LUẬN

Khi lập kế hoạch xạ phẫu ung thư di căn não đa ổ, việc áp dụng kỹ thuật chạy ngầm đồng thời với MLC (jaw tracking) là cần thiết. Kỹ thuật này tỏ ra rất hữu hiệu trong việc giảm cầu liều, giảm liều vào cơ quan lành khi chúng ở sát ngay bướu. Đồng thời,

não lành cũng được bảo vệ tốt hơn do giảm được những thể tích nhận liều thấp V12, V10%, V25%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Orit Kaidar-Person et. al. (2018). Hypofractionated and Stereotactic Radiation

- Therapy - A Practical Guide, Springer International Publishing AG.
2. **M.Gérard et. al.** (2017). Contraintes de dose en radiothérapie conformationnelle fractionnée et en radiothérapie stéréotaxique dans les hippocampes, le tronc cérébral et l'encéphale: limites et perspectives, *Cancer Radiothérapie: Journal de la Société Française de Radiothérapie Oncologique*, 21(6-7):636-647.
 3. **Edward Shaw et. al.** (2000). Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 47(2), 291-298.
 4. **Souhami, et. al.** (2004). Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(3), 853-860.
 5. **Redmond et. al.** (2021). Tumor control probability of radiosurgery and fractionated stereotactic radiosurgery for brain metastases, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 110(1), 53-67.
 6. **Lauren Pudsey et. al.** "The use of collimator angle optimization and jaw tracking for VMAT-based single-isocenter multiple-target stereotactic radiosurgery for up to six targets in the Varian Eclipse treatment planning system," *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 5, no. 1, pp. 1-12, 2021.

KHẢO SÁT CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ HẠ NATRI MÁU TRONG THỜI GIAN XẠ TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẦU CỔ TẠI KHOA XẠ TRỊ ĐẦU CỔ, TAI MŨI HỌNG, HÀM MẶT

Nguyễn Châu Hiệu¹, Nguyễn Thị Kim Ngân^{1,2}, Nguyễn Thị Vân Khanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát tỷ lệ và mức độ hạ natri máu đối với bệnh nhân (BN) ung thư đầu cổ có xạ trị triệt để hoặc hóa xạ trị đồng thời với Cisplatin.

- Đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan đến tình trạng hạ natri máu trong điều trị BN ung thư đầu cổ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ được chỉ định xạ trị triệt để hoặc hóa xạ đồng thời triệt để, đang điều trị tại Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM).

Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2024 đến hết 01/09/2024.

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

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu.

Kết quả: Nghiên cứu đã thu nhận 229 bệnh nhân mắc các loại ung thư vùng đầu và cổ, với độ tuổi trung bình 56. Trong đó, 76% là nam và

24% là nữ. Tỷ lệ bệnh nhân bị hạ natri máu trong quá trình điều trị tăng dần từ tuần 1 (3,5%) đến tuần 7 (33,2%). Hạ natri máu ở mức độ nhẹ chiếm phần lớn, trong khi hạ natri máu độ 3 (nặng) chiếm tỷ lệ thấp hơn nhưng có liên quan đến các triệu chứng nghiêm trọng về thần kinh như co giật và yếu cơ. Các yếu tố như ung thư vòm hầu, hạ hầu, thanh quản và việc sử dụng Cisplatin có liên quan chặt chẽ đến tình trạng hạ natri máu. Ung thư khẩu hầu, hốc miệng, vòm hầu và hạ hầu - thanh quản có tỷ lệ hạ natri máu lần lượt là 27%, 21%, 18% và 11,7%. Có 44,2% bệnh nhân phải nhập viện do hạ natri máu, trong đó hạ natri máu độ 1, độ 2, độ 3 có tỷ lệ lần lượt là: 9,1%; 2,2%; 5,2%.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ hạ natri máu ở bệnh nhân điều trị ung thư đầu cổ là đáng kể, đặc biệt là ở những tuần điều trị sau và ở các bệnh nhân điều trị bằng Cisplatin. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi nồng độ natri trong suốt quá trình điều trị để phát hiện sớm và can thiệp kịp thời sẽ giúp giảm thiểu các biến chứng liên quan và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

Từ khóa: Hạ natri máu, các yếu tố nguy cơ, ung thư vùng đầu cổ, cân nặng, chế độ dinh dưỡng, xạ trị, hóa xạ trị đồng thời.

SUMMARY

SURVEY OF RISK FACTORS FOR HYPONATREMIA DURING RADIOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS AT THE HEAD AND NECK RADIOTHERAPY

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

²Khoa Dinh dưỡng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Ngân
Email: ngannguyendr07@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

DEPARTMENT - ENT - MAXILLOFACIAL DEPARTMENT

Objective of the study:

To investigate the incidence and severity of hyponatremia in head and neck cancer patients undergoing definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy with Cisplatin.

To assess the risk factors associated with hyponatremia during the treatment of head and neck cancer patients.

Study subjects and methods

Subjects: Head and neck cancer patients indicated for definitive radiotherapy or concurrent definitive chemoradiotherapy, currently being treated at the Department of Head, Neck, Ear, Nose, and Throat Radiotherapy, Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Study period: From January 1, 2024, to September 1, 2024.

Location: Department of Head, Neck, Ear, Nose, and Throat Radiotherapy, Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Research methodology: A prospective study.

Results: The study recruited 229 patients with various types of head and neck cancers, with an average age of 56. Among them, 76% were male and 24% were female. The incidence of hyponatremia during treatment gradually increased from week 1 (3.5%) to week 7 (33.2%). Mild hyponatremia was the most prevalent, while grade 3 (severe) hyponatremia accounted for a lower percentage but was associated with severe neurological symptoms such as seizures and muscle weakness. Factors such as nasopharyngeal cancer, hypopharyngeal cancer, laryngeal cancer, and the use of Cisplatin were closely related to the occurrence of hyponatremia. The rates of hyponatremia for oropharyngeal, oral cavity, nasopharyngeal, and hypopharyngeal - laryngeal cancers were 27%,

21%, 18%, and 11.7%, respectively. Approximately 44.2% of patients required hospitalization due to hyponatremia, with the rates for grade 1, grade 2, and grade 3 being 9.1%, 2.2%, and 5.2%, respectively.

Conclusion: The study demonstrates a significant incidence of hyponatremia in head and neck cancer patients undergoing treatment, particularly in later treatment weeks and in those treated with Cisplatin. This highlights the importance of monitoring sodium levels throughout the treatment process to enable early detection and timely intervention, thereby reducing complications and improving patient quality of life.

Keywords: Hyponatremia, risk factors, head and neck cancer, weight, nutrition, radiotherapy, concurrent chemoradiotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đầu cổ là nhóm bệnh ác tính phổ biến, chiếm tỷ lệ đáng kể trong các loại ung thư trên toàn cầu và ở Việt Nam. Phương pháp điều trị chính cho ung thư đầu cổ bao gồm phẫu thuật, hóa trị và xạ trị, trong đó xạ trị đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát khối u, cải thiện tiên lượng sống còn và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên, xạ trị cũng tiềm ẩn nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng, trong đó hạ natri máu là một biến chứng quan trọng cần được quan tâm.

Hạ natri máu là tình trạng giảm nồng độ natri trong huyết thanh dưới mức bình thường, có thể gây ra các triệu chứng từ nhẹ đến nặng như buồn nôn, mệt mỏi, lú lẫn, co giật và thậm chí hôn mê. Trong quá trình xạ trị, bệnh nhân ung thư đầu cổ dễ bị hạ natri máu do nhiều yếu tố, bao gồm mất nước qua da và niêm mạc do viêm niêm mạc, giảm hấp thụ dinh dưỡng, cũng như ảnh hưởng từ các cơ quan gần khu vực điều trị. Các nghiên cứu

trước đây đã chỉ ra mối liên hệ giữa xạ trị và nguy cơ hạ natri máu, nhưng các yếu tố nguy cơ cụ thể và cơ chế sinh lý học vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ và rõ ràng.

Tại Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt, việc điều trị bệnh nhân ung thư đầu cổ thường xuyên đối mặt với các thách thức liên quan đến hạ natri máu. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu được thực hiện để khảo sát cụ thể các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến chứng này trong quá trình xạ trị. Việc xác định rõ các yếu tố nguy cơ sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng có thể dự phòng, phát hiện sớm và điều trị hiệu quả tình trạng hạ natri máu, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu khảo sát các yếu tố nguy cơ hạ natri máu ở bệnh nhân ung thư đầu cổ trong thời gian xạ trị tại Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt. Kết quả của nghiên cứu có thể đóng góp vào việc nâng cao chất lượng điều trị và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân ung thư đầu cổ, đồng thời cung cấp cơ sở khoa học cho việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân trong thời gian xạ trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiền cứu.

2.1. Dân số chọn mẫu: Dân số chọn mẫu là bệnh nhân ung thư vòm hầu, khẩu hầu, hốc miệng, hạ hầu thanh quản, hốc mũi, tuyến nước bọt phụ, da, tuyến giáp, hạch cổ di căn chưa rõ nguyên phát đang điều trị tại Khoa xạ trị đầu cổ tai mũi họng hàm mặt, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.2. Cơ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh.

2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân trong độ tuổi từ 18 đến 80 tuổi.

- Ung thư biểu mô nguyên phát vùng vòm hầu, khẩu hầu, hạ hầu thanh quản, hốc miệng, giáp, hạch cổ di căn chưa rõ nguyên phát, da, hốc mũi tuyến nước bọt phụ có chỉ định xạ triệt để, hóa xạ trị đồng thời triệt để với Cisplatin.

- Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 0 - 2.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân xạ trị tạm bợ.
- Bệnh nhân xạ trị bỏ túc.
- Bệnh nhân đã hay đang mắc ung thư khác.

- Bệnh nhân từng được điều trị về ung thư trước đó.

- Bệnh nhân có thai hay đang nuôi con bằng sữa mẹ.

- Bệnh nhân có các bệnh lý nội khoa như: Suy tim, suy gan, suy thận, tăng đường huyết,...

2.5. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2024 đến tháng 09/2024.

2.6. Quy trình tiến hành:

- B1: Thăm khám bệnh nhân, đánh giá giai đoạn.

- B2: Bilan chẩn đoán sau đó hội chẩn khoa.

- B3: Những ca sau hội chẩn ung thư vòm hầu, khẩu hầu, hốc miệng, hạ hầu thanh quản, da, hốc mũi, hạch cổ di căn chưa rõ nguyên phát có chỉ định điều trị thỏa tiêu chuẩn lấy vào mẫu nghiên cứu.

- B4: Sau hội chẩn, trước khi BN xạ trị triệt để hay hóa xạ đồng thời triệt để BN sẽ được lấy máu làm XN ion đồ.

- B5: Theo dõi tình trạng ion đồ của tất cả BN trong nghiên cứu qua mỗi tuần điều trị cho đến khi BN kết thúc quá trình điều trị.

- B7: Sau khi BN hoàn thành điều trị xuất viện thì ghi nhận, tổng kết số liệu nghiên cứu.

2.7. Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 20,0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu nhận được 229 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh của

nghiên cứu, kết quả nghiên cứu như sau:

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**3.1.1. Một số đặc điểm chung:****Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu**

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 229)	Tỉ lệ (%)
Tuổi: Trung bình: 55,8 ± 6,3; Khoảng tuổi: 18 - 79		
< 70 tuổi	200	87
≥ 70 tuổi	29	13
BMI: Trung bình: 20,86 ± 0,95; khoảng BMI: 13,17 - 30,44		
SDD nặng (< 16,0)	13	6
SDD vừa (16 - 17,0)	7	3
SDD nhẹ (17 - 18,5)	32	14
Bình thường (18,5 - 24,9)	160	70
Thừa cân (25,0 - 29,9)	17	7

Bệnh nhân có độ tuổi trung bình 56 tuổi, trong đó lớn tuổi nhất là 79 tuổi và nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, chủ yếu nhóm tuổi < 70 tuổi chiếm 87%. Phần lớn bệnh nhân là giới tính nam chiếm 76%; nữ chiếm 24%. Chỉ số khối cơ thể (BMI) của bệnh nhân trước điều trị trung bình là 20,86. Trong đó, đa số bệnh nhân có BMI bình thường (70%), bệnh nhân suy dinh dưỡng BMI < 18,5 chiếm 23%.

Hầu hết bệnh nhân đi lại tương đối bình thường, chỉ số hoạt động cơ thể tốt, ECOG 0 chiếm 83,4% và ECOG 2 là 1,8%. Phần lớn

bệnh nhân không có khó nuốt chiếm tỷ lệ cao nhất 71%. Bệnh nhân ăn được cháo hay cơm nhão, khó nuốt độ 2 chiếm tỷ lệ 7,4%. Có 99 bệnh nhân (chiếm 43,3%) được can thiệp dinh dưỡng qua sonde. Trong đó, số ca ăn qua sonde mở dạ dày là 41 ca. Trong những ca ăn qua sonde mở dạ dày thì số bệnh nhân mở dạ dày với kỹ thuật mở hờ là 26 ca (chiếm 11,3%), số ca mở dạ dày với kỹ thuật nội soi 15 ca (chiếm 6,7%), còn lại là bệnh nhân được đặt sonde mũi dạ dày dài ngày nuôi ăn chiếm 25,3%.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh lý ung thư của mẫu

Vị trí ung thư	Tần số (n = 229)	Tỉ lệ (%)	Tần số hạ natri máu	Tỉ lệ (%)
Vòm hầu	71	31	37	16,2
Khẩu hầu	22	9,6	10	4,4
Hốc miệng	42	18,3	23	10,0
Hạ hầu-Thanh quản	60	26,2	27	11,8
Tuyến nước bọt	15	6,6	7	3,1
Hốc mũi	4	1,7	0	0
Hạch cổ di căn CRNP	8	3,5	4	1,8
Da	5	2,2	2	0,9
Hốc mắt	1	0,4	0	0
Ống tai ngoài	1	0,4	1	0,4

Giai đoạn bệnh				
I	0	0	0	0
II	16	7	7	3,1
III	110	48	47	20,5
IV	103	45	57	24,9

Vòm hầu có tỷ lệ cao nhất về số ca hạ natri máu, với 16.2% trong tổng số 229 bệnh nhân. Hạ hầu - thanh quản là vị trí thứ hai có tỷ lệ hạ natri máu cao với 11.8%, nhưng lại có tỷ lệ chiếm tổng số ca ung thư thấp hơn một chút so với vòm hầu (26.2%). Điều này cho thấy rằng, mặc dù số bệnh nhân hạ natri máu cao, tỷ lệ này không phải là cao nhất khi tính trên tổng số ca ung thư. Hốc miệng chiếm vị trí thứ ba với 10% bệnh nhân có hạ natri máu.

Giai đoạn III có 48% tổng số ca ung thư, trong đó 20.5% bệnh nhân có hạ natri máu. Giai đoạn IV chiếm 45% tổng số ca, và

24.9% trong số đó có hạ natri máu, đây là tỷ lệ cao nhất so với tất cả các giai đoạn khác.

Kết luận: Tỷ lệ hạ natri máu có xu hướng cao hơn ở các giai đoạn bệnh nặng (Giai đoạn III và IV). Điều này có thể do mức độ bệnh nặng hơn ảnh hưởng đến chức năng của cơ thể và làm tăng nguy cơ rối loạn điện giải. Vòm hầu và hạ hầu - thanh quản là hai vị trí ung thư có tỷ lệ hạ natri máu cao nhất, có thể liên quan đến bản chất của khối u và phương pháp điều trị được áp dụng, chẳng hạn như các phương pháp điều trị hóa trị/ xạ trị mạnh mẽ hơn.

3.1.2. Một số đặc điểm liên quan điều trị:

Bảng 3. Đặc điểm điều trị của mẫu

Đặc điểm điều trị	Số bệnh nhân N=229	Tỷ lệ (%)
Điều trị		
Hóa dẫn đầu	31	13,6
Hóa xạ đồng thời	121	52,8
Xạ triệt để	77	33,6
Liệu xạ		
70Gy/ 33 phân liều	145	63,3
70Gy/ 35 phân liều	71	31,0
66Gy/ 33 phân liều	13	5,7
Liệu hóa trị		
Cisplatin mỗi 3 tuần	32	13,9
Cisplatin mỗi tuần	54	23,7
Không hóa với Cisplatin	143	62,4

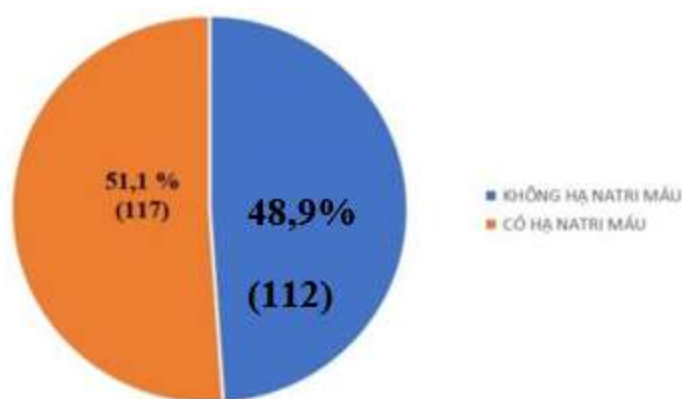
Bệnh nhân hóa xạ đồng thời chiếm đa số tỷ lệ 52,8%; tiếp đến là bệnh nhân xạ triệt để chiếm tỷ lệ 33,6%, phần lớn nhận tổng liều xạ là 70Gy/ 33 phân liều chiếm hơn ½ tổng

số mẫu, tiếp đến là 70Gy/ 35 phân liều chiếm 31%, còn lại là liều xạ 66Gy/ 30 phân liều chiếm 5,7%, hóa trị với Cisplatin chiếm 37,6%, trong đó hóa mỗi tuần chiếm tỷ lệ

23,7%; kế đến là hóa liệu cao với Cisplatin mỗi 3 tuần chiếm tỷ lệ 13,9%, còn lại không hóa với Cisplatin chiếm tỷ lệ 62,4%.

3.2. Tình trạng bệnh nhân hạ natri máu

3.2.1. Tỷ lệ bệnh nhân hạ natri máu trong quá trình điều trị:



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân hạ Natri máu

3.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân phải nhập viện nội trú:

Bảng 4. Đặc điểm bệnh nhân nhập viện nội trú

Nhập viện	Tần số (n = 229)	Tỷ lệ (%)
Hạ natri máu độ 1	21	9,1
Hạ natri máu độ 2	5	2,2
Hạ natri máu độ 3	12	5,2
Các nguyên nhân khác	48	21

Trong số bệnh nhân đang điều trị có 86 ca phải nhập điều trị nội trú do hạ natri máu, và các nguyên nhân khác như: Nôn ói, sụt cân nhanh, ăn uống không được, sốt, chảy máu, suy kiệt, nhiễm trùng...v.v. chiếm tỷ lệ

37,6%. Trong số bệnh nhân đang điều trị có 38 ca nhập viện do hạ natri máu > 1/3 tổng số ca nhập nội trú điều trị (86 ca) chiếm tỷ lệ 44,2%.

3.2.3. Triệu chứng nặng hạ natri máu:

Bảng 5. Đặc điểm BN hạ natri máu có triệu chứng nặng

Mức độ hạ natri	Hạ natri máu (N = 117)		Tỷ lệ (%) Có triệu chứng
	Không triệu chứng	Có triệu chứng	
1	101	0	0
2	4	0	0
3	5	7	6

Có 7 ca trong 12 ca hạ natri máu độ 3 có triệu chứng nặng liên quan thần kinh như: Lơ mơ ngủ li bì, yếu cơ, co thắt hoặc chuột rút, co giật.

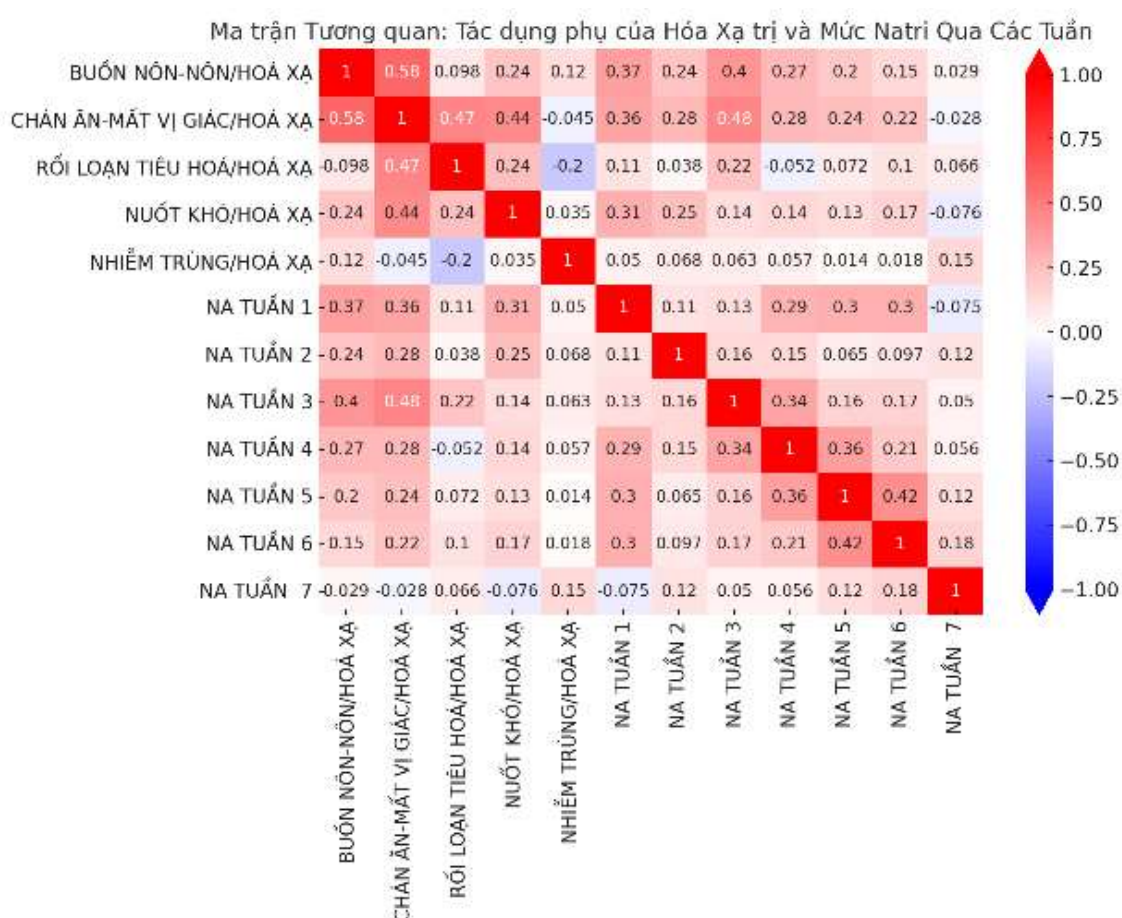
3.2.4. Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ do độc tính hóa xạ trị và mối liên hệ giữa hạ natri máu và tác dụng phụ:

Các tác dụng phụ do độc tính hóa xạ trị bao gồm: Buồn nôn - nôn có 60,3% bệnh

nhân gặp phải, trong đó có 34,1% có mức độ nhẹ (độ 1). Chán ăn - mất vị giác chủ yếu là ở mức độ nhẹ (độ 1) với 89,1% trường hợp, không có trường hợp nào không bị ảnh hưởng. Rối loạn tiêu hóa - tiêu chảy phần lớn không xảy ra (94,3%), chỉ có 4,4% ở mức độ nhẹ. Nuốt khó - nuốt nghẹn - nuốt đau tương tự, với 32,8% có vấn đề về nuốt, 29,3% ở

mức độ nhẹ. Đối với nhiễm trùng, đa phần bệnh nhân phải sử dụng kháng sinh, trong đó 75,1% cần dùng 2 loại kháng sinh uống và 24,5% dùng 1 loại kháng sinh.

Khi phân tích tác động của nhiều yếu tố đồng thời (chán ăn, mất vị giác, nôn, buồn nôn) lên khả năng xảy ra hạ natri máu chúng tôi nhận thấy như sau:



Biểu đồ 2. Heatmap này thể hiện mối quan hệ giữa các yếu tố: "chán ăn", "nôn ói" và mức độ "hạ natri" qua các tuần

Biểu đồ cho thấy buồn nôn - nôn và chán ăn - mất vị giác có mối tương quan mạnh với mức natri máu, đặc biệt vào tuần 3 của điều trị, với hệ số tương quan lần lượt là 0.40 và 0.48. Các triệu chứng như rối loạn tiêu hóa, nuốt khó và nhiễm trùng có mối tương quan yếu hơn, ít ảnh hưởng đến mức natri. Nhìn

chung, buồn nôn - nôn và chán ăn là những yếu tố chính liên quan đến sự biến đổi nồng độ natri trong quá trình hóa xạ trị.

3.3. Khảo sát các yếu tố liên quan đến hạ natri máu

3.3.1. Mối tương quan tuổi và tình trạng hạ natri máu:

Tuần	r (< 70 tuổi)	p (< 70 tuổi)	r (>= 70 tuổi)	p (>= 70 tuổi)
Tuần 1	-0,04	0,59		
Tuần 2	-0,03	0,71	-0,11	0,56
Tuần 3	0,07	0,34	-0,05	0,82
Tuần 4	-0,05	0,45	-0,23	0,23
Tuần 5	-0,19	0,01	-0,11	0,56
Tuần 6	-0,13	0,07	-0,09	0,62
Tuần 7	0,04	0,54	0,09	0,61

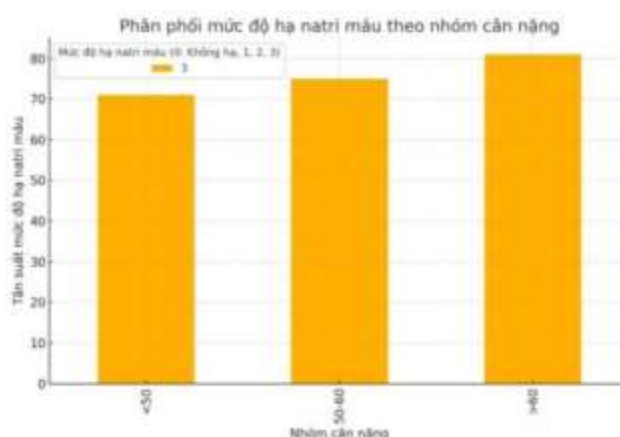
Hệ số tương quan Pearson.

Hầu hết các tuần không cho thấy mối tương quan mạnh mẽ giữa tuổi tác và tình trạng hạ natri máu. Trong nhóm bệnh nhân dưới 70 tuổi, chỉ có tuần 5 cho thấy một mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($r = -0.186$, $p = 0.008$). Điều này gợi

ý rằng ở tuần thứ 5, khi tuổi tăng lên, tình trạng hạ natri máu có thể tăng hơn.

3.3.2. Mối tương quan dinh dưỡng và tình trạng hạ natri máu:

a. Tình trạng cân nặng của bệnh nhân và tình trạng hạ natri máu qua các tuần xạ trị



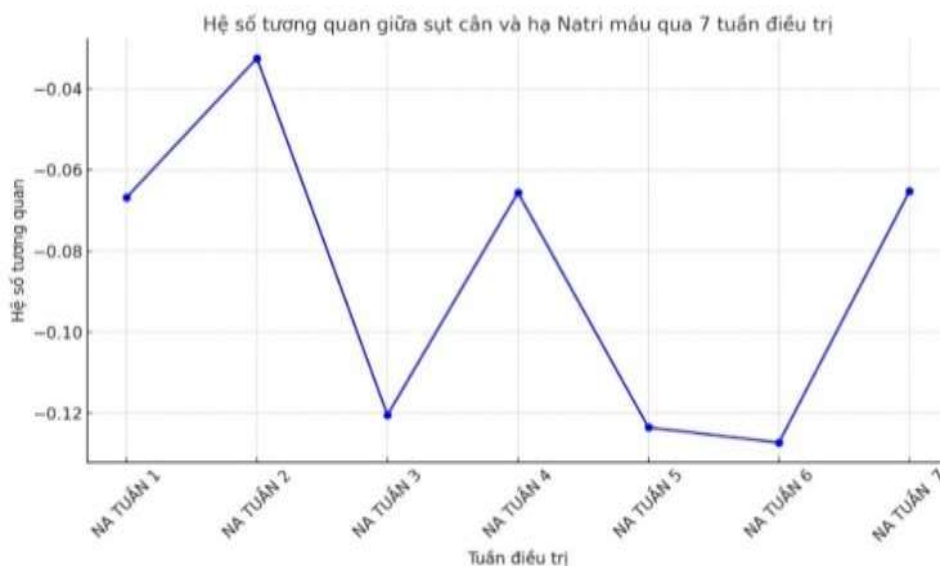
Biểu đồ trên hiển thị phân phối mức độ hạ natri máu theo nhóm cân nặng, sự phân phối của các mức natri trong từng nhóm cân nặng, tuy nhiên tất cả các nhóm đều có mức độ hạ natri máu giống nhau (độ 3), không có sự khác biệt rõ ràng về mức độ hạ natri máu giữa các nhóm cân nặng trong dữ liệu này.

b. Tình trạng sụt cân của bệnh nhân và tình trạng hạ natri máu qua các tuần

Quá trình sụt cân của bệnh nhân qua các tuần điều trị, trung bình bệnh nhân mất khoảng 2,3kg với độ lệch chuẩn là $\pm 0,25$ kg trong suốt quá trình điều trị. Vào tuần đầu tiên, sự sụt cân là rất nhỏ, chỉ 0,05kg, cho

thấy tác động của điều trị chưa đáng kể hoặc cơ thể bệnh nhân chưa phản ứng rõ rệt. Tuy nhiên, vào tuần 2, sự sụt cân tăng lên đáng kể, với mức giảm trung bình 0,74kg, cho thấy giai đoạn này có thể là lúc cơ thể bắt đầu đáp ứng mạnh mẽ với điều trị. Sau tuần 2, tốc độ sụt cân chậm lại với mức giảm lần lượt là 0,33kg ở tuần 3 và 0,39kg ở tuần 4. Từ tuần 5 trở đi, tốc độ sụt cân tiếp tục giảm, với mức giảm trung bình 0,42kg ở tuần 5, 0,25kg ở tuần 6 và chỉ 0,12kg vào tuần 7.

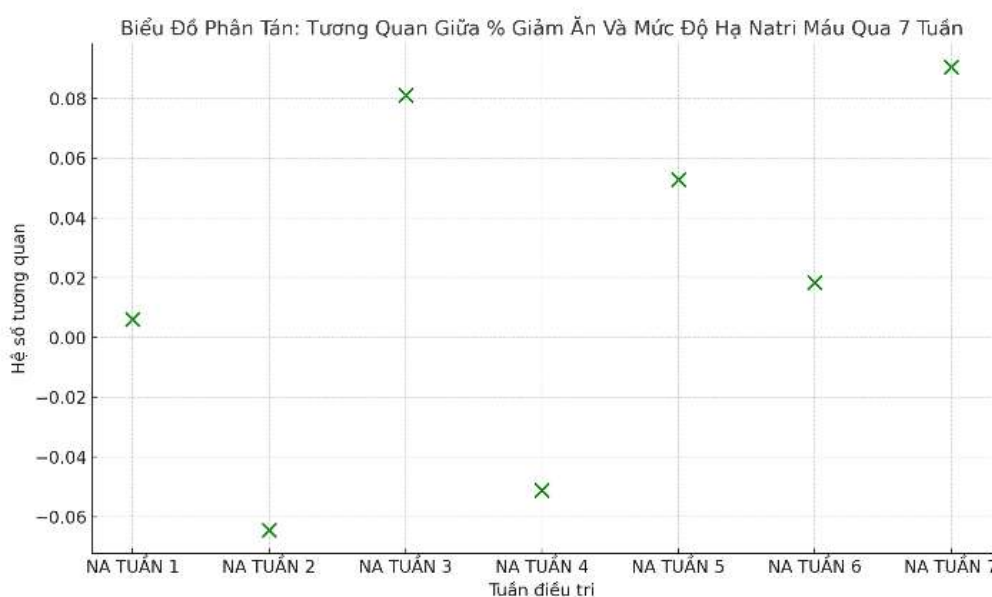
c. Mối tương quan giữa tỷ lệ sụt cân và mức độ hạ natri máu



Hệ số tương quan Pearson giữa tình trạng sụt cân và mức độ hạ natri máu qua từng tuần cho thấy mối liên hệ giữa sụt cân và hạ natri máu là rất yếu. Giá trị hệ số dao động từ -0.032 đến -0.123, cho thấy không có mối liên

hệ mạnh giữa sụt cân và hạ natri máu trong bất kỳ tuần nào.

d. Mối tương quan giữa % giảm ăn và mức độ hạ natri máu

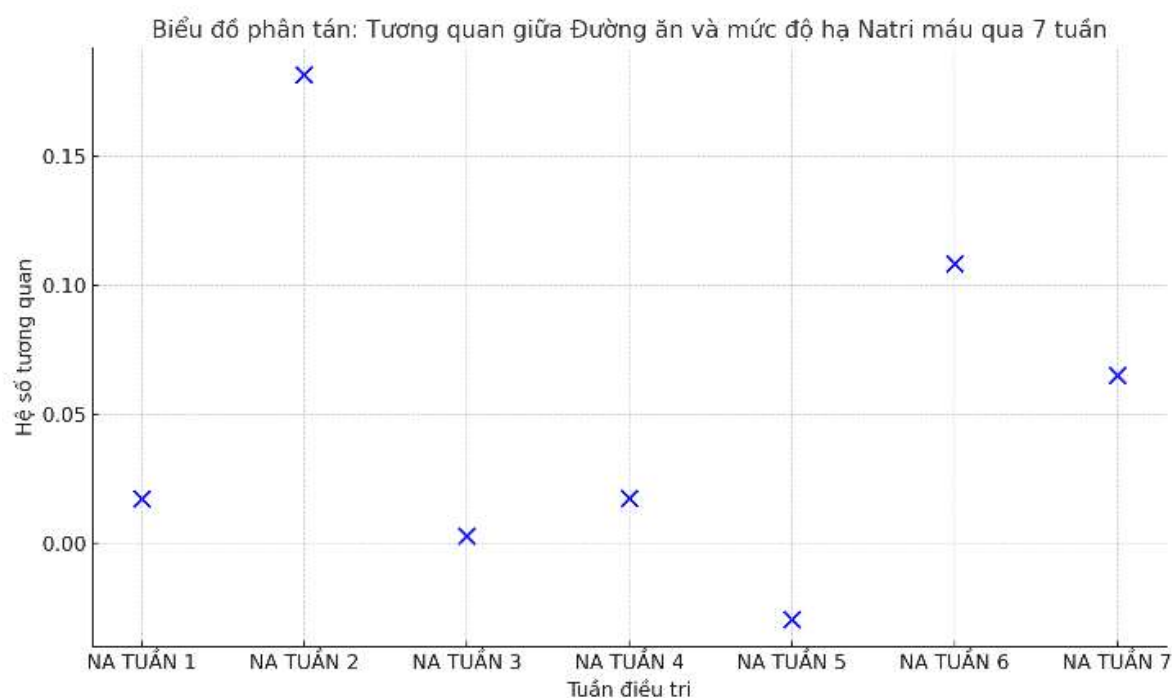


Biểu đồ 5. Mối tương quan giữa % giảm ăn qua các tuần và mức độ hạ natri máu

Mối tương quan giữa % giảm ăn và mức độ hạ natri máu qua các tuần nhìn chung là yếu, với mức ảnh hưởng cao nhất ở tuần 3. Điều này có thể cho thấy rằng sự thay đổi về ăn uống có tác động rõ rệt đến mức natri vào

thời điểm giữa quá trình điều trị, nhưng sau đó mối tương quan này dần trở nên yếu hơn.

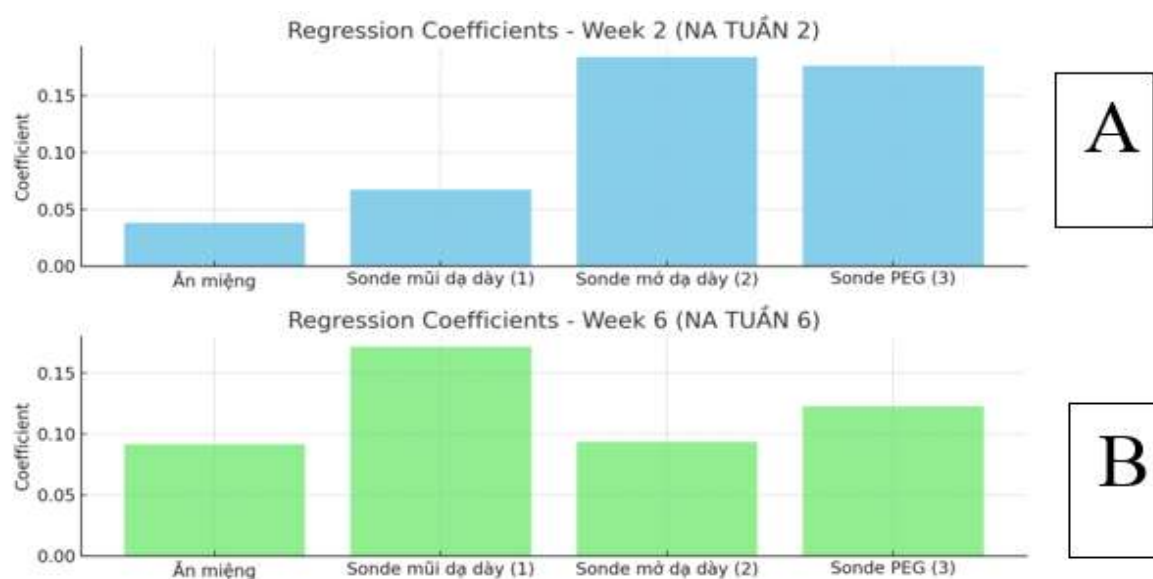
e. Mối tương quan giữa đường nuôi ăn và mức độ hạ natri máu



Biểu đồ 6. Đường nuôi ăn sau 6 tuần và mức độ hạ natri máu qua các tuần

Dựa trên biểu đồ trên chúng tôi nhận thấy rằng mức độ hạ natri máu ở tuần 2 và tuần 6 so với đường nuôi ăn có hệ số tương quan lần lượt là 0,18; 0,16 với giá trị p lần lượt là 0,0058; 0,0155 < 0,05 tuy có một mối tương quan yếu nhưng có ý nghĩa thống kê.

Từ đó chúng tôi đã chọn tuần 2 và tuần 6 để phân tích sâu hơn về mối tương quan giữa hạ natri máu và từng loại đường nuôi ăn của bệnh nhân như sau:



Tuần 2: Sonde mở dạ dày có hệ số hồi quy dương và có ý nghĩa thống kê, cho thấy sử dụng phương pháp này có thể liên quan đến việc giảm mức độ natri trong tuần 2. Sonde PEG có hệ số hồi quy gần đạt ý nghĩa thống kê, cũng có thể liên quan đến việc giảm mức độ natri.

Tuần 6: Sonde mũi dạ dày có hệ số hồi quy dương và có ý nghĩa thống kê, cho thấy có thể liên quan đến việc giảm mức độ natri

trong tuần 6. Ăn miệng có ý nghĩa thống kê, nhưng hệ số hồi quy không cao.

Kết luận: Tuần 2, sonde mở dạ dày có ảnh hưởng đáng kể đến mức natri, có thể là lựa chọn tốt hơn để giảm tỷ lệ hạ natri máu. Tuần 6, sonde mũi dạ dày có ảnh hưởng rõ rệt đến mức natri.

3.3.3. Mối tương quan giữa sử dụng Cisplatin và tình trạng hạ natri máu:

a. Mối tương quan giữa hóa trị với Cisplatin

Tuần	Hệ số tương quan giữa có/không hóa với Cisplatin và hạ natri máu qua 7 tuần	p
Tuần 1	0,15	0,03
Tuần 2	0,05	0,46
Tuần 3	0,18	0,01
Tuần 4	0,11	0,08
Tuần 5	0,14	0,04
Tuần 6	0,13	0,06
Tuần 7	0,09	0,16

Nhận xét: Có mối tương quan dương giữa việc hóa trị với Cisplatin và tình trạng hạ natri máu, đặc biệt là ở tuần 1, 3, và 5 ($p < 0.05$). Tuần 3 có hệ số tương quan cao nhất (0.176) và có ý nghĩa thống kê, cho thấy hóa

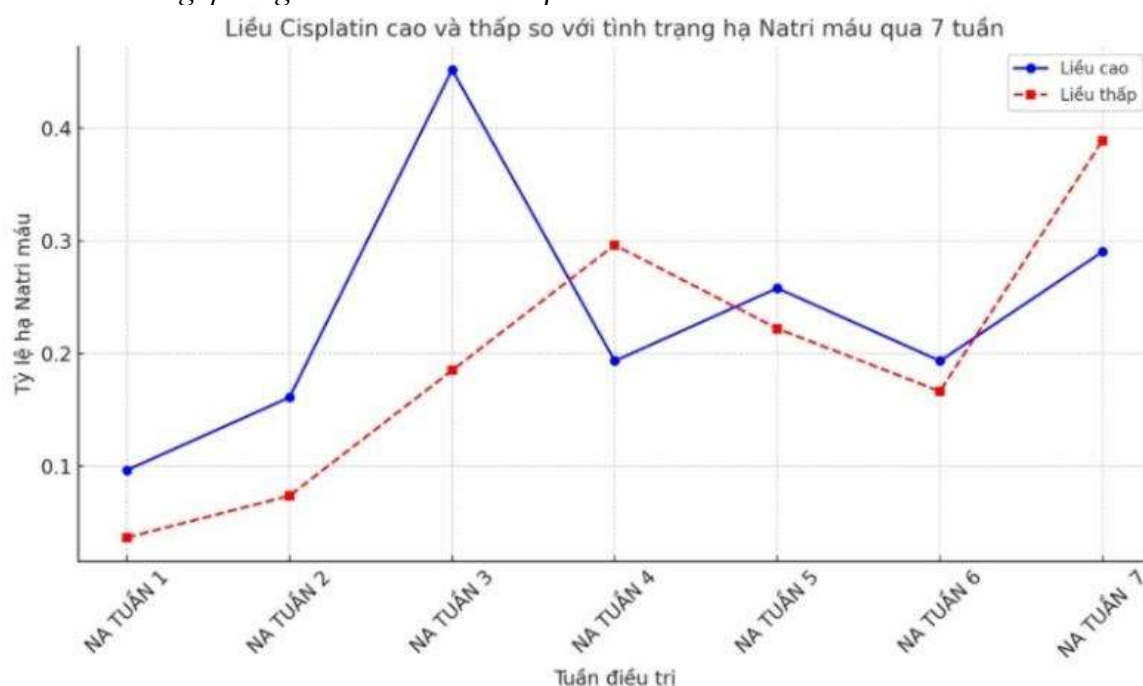
trị với Cisplatin có thể liên quan đến tình trạng hạ natri máu trong tuần này. Ở các tuần còn lại (tuần 2 và tuần 4) mối liên hệ này không rõ rệt về mặt thống kê.



Biểu đồ 7. Tương quan giữa hóa trị với Cisplatin và tình trạng hạ natri máu qua 7 tuần

Kết luận: Hóa trị với Cisplatin có mối liên hệ với việc tăng nguy cơ hạ natri máu, đặc biệt trong các tuần 3, 5, và 6 của quá trình điều trị. Việc theo dõi tình trạng hạ natri máu cho các bệnh nhân đang điều trị với Cisplatin là cần thiết để kiểm soát các nguy cơ liên quan.

b. Mối tương quan giữa liều hóa với Cisplatin



Biểu đồ 8. Liều Cisplatin liều cao và thấp so với tình trạng hạ natri máu qua 7 tuần

Dựa trên biểu đồ trên so sánh mức độ hạ natri máu giữa hai nhóm hóa trị Cisplatin liều cao và liều thấp qua 7 tuần điều trị: Tuần 3: Nhóm liều cao có tỷ lệ hạ natri máu cao hơn rõ rệt (45%) so với nhóm liều thấp (19%). Tuần 1 và 2: Nhóm liều cao cũng có tỷ lệ hạ natri máu cao hơn ở cả hai tuần này, nhưng mức chênh lệch không lớn. Tuần 4 và 5: Tỷ lệ hạ natri máu trong hai nhóm gần như tương đồng, với mức hạ natri ở nhóm liều thấp cao hơn một chút ở tuần 4.

Kết luận: Nhóm hóa trị Cisplatin liều cao có ảnh hưởng mạnh hơn đến tình trạng hạ natri máu, đặc biệt là ở tuần 3, với mức hạ natri máu cao hơn đáng kể so với nhóm liều thấp. Điều này cho thấy liều cao có khả năng làm tăng nguy cơ hạ natri máu, đặc biệt ở các giai đoạn giữa của quá trình điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hạ natri máu là một biến chứng phổ biến ở bệnh nhân ung thư đầu cổ, đặc biệt là những bệnh nhân trải qua điều trị hóa xạ trị. Tỷ lệ hạ natri máu cao nhất được ghi nhận ở bệnh nhân ung thư vòm hầu (16,2%) và hạ hầu - thanh quản (11,8%). Điều này có thể giải thích bằng sự phức tạp của các vị trí ung thư này cũng như tính chất mạnh mẽ của các phương pháp điều trị, dẫn đến rối loạn điện giải. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Sung và cộng sự (2019), trong đó tỷ lệ hạ natri máu ở bệnh nhân ung thư vòm hầu và thanh quản sau hóa xạ trị dao động từ 15 - 20%. Sự tương đồng này có thể do ảnh

hưởng của hóa xạ trị lên cơ chế điều hòa điện giải.

Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hạ natri máu tăng cao ở các giai đoạn bệnh tiến triển (giai đoạn III và IV), với tỷ lệ lần lượt là 20,5% và 24,9%. Điều này phản ánh mối liên quan giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh và suy giảm chức năng cơ thể, từ đó dẫn đến rối loạn cân bằng điện giải. Nghiên cứu của Languillon et al. (2020) cũng chỉ ra tỷ lệ hạ natri máu cao ở bệnh nhân giai đoạn III và IV, đặc biệt là ở giai đoạn IV, nơi tỷ lệ hạ natri máu có thể lên đến 25%. Các kết quả này cho thấy mức độ tiến triển của bệnh là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tình trạng điện giải.

Một phát hiện đáng chú ý khác trong nghiên cứu của chúng tôi là mối liên quan giữa hóa trị với Cisplatin và hạ natri máu, đặc biệt trong tuần 3 và 5 của quá trình điều trị. Nhóm bệnh nhân hóa trị với Cisplatin liều cao có tỷ lệ hạ natri máu cao hơn đáng kể so với nhóm liều thấp (45% so với 19% ở tuần 3). Điều này phù hợp với nghiên cứu của Jin và cộng sự (2018), trong đó họ cũng ghi nhận rằng bệnh nhân sử dụng Cisplatin có nguy cơ cao bị hạ natri máu do tác dụng phụ của thuốc lên thận và cơ chế tái hấp thu natri. Việc này nhấn mạnh sự cần thiết của việc theo dõi sát sao nồng độ natri trong máu ở các bệnh nhân sử dụng Cisplatin, đặc biệt khi dùng liều cao.

Mặc dù các kết quả trên phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế, nghiên cứu của chúng tôi lại không tìm thấy mối tương quan mạnh giữa tình trạng sụt cân và hạ natri máu. Trong khi một số nghiên cứu, chẳng hạn như của Chen et al. (2021), chỉ ra rằng sụt cân

nhẹ chóng có thể làm tăng nguy cơ rối loạn điện giải, kết quả của chúng tôi cho thấy mối tương quan giữa hai yếu tố này rất yếu. Điều này có thể do các khác biệt về dân số nghiên cứu hoặc cách thức can thiệp dinh dưỡng trong quá trình điều trị.

Ngoài ra, các triệu chứng buồn nôn, nôn và chán ăn được ghi nhận là có mối liên quan đáng kể với tình trạng hạ natri máu trong tuần 3 của điều trị. Mức độ buồn nôn và chán ăn có mối tương quan với sự suy giảm nồng độ natri, điều này phù hợp với một số nghiên cứu khác về tác động của dinh dưỡng đối với cân bằng điện giải trong quá trình hóa xạ trị. Tuy nhiên, các yếu tố khác như rối loạn tiêu hóa hoặc nhiễm trùng có mối tương quan yếu hơn với tình trạng hạ natri máu.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra hạ natri máu là một biến chứng phổ biến và quan trọng ở các bệnh nhân ung thư đầu cổ, đặc biệt trong các giai đoạn tiến triển và trong quá trình điều trị với Cisplatin liều cao. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu quốc tế, tuy nhiên cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn để xác định rõ ràng hơn mối liên quan giữa các yếu tố dinh dưỡng và hạ natri máu. Các biện pháp can thiệp sớm và theo dõi chặt chẽ tình trạng điện giải là cần thiết để giảm thiểu các biến chứng liên quan và cải thiện hiệu quả điều trị.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chỉ ra hạ natri máu là một biến chứng phổ biến ở bệnh nhân ung thư đầu cổ trong quá trình xạ trị với tỷ lệ tăng cao theo thời gian điều trị. Đặc biệt, bệnh nhân hóa xạ đồng thời với Cisplatin ở liều cao có nguy cơ cao bị hạ natri máu. Mặc dù

các yếu tố như tuổi tác, giới tính, và loại ung thư không có mối liên hệ mạnh với hạ natri máu, nhưng qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy bệnh nhân ở giai đoạn bệnh muộn có nguy cơ cao hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi nồng độ natri máu trong suốt quá trình điều trị để cải thiện hiệu quả lâm sàng và hạn chế biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, et al.** Hyponatremia in cancer patients: time for a new approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 102:15–25.
2. **Castillo JJ, Glezerman IG, Boklage SH, et al.** The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients. *BMC Cancer* 2016; 16:564.
3. **Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238:97–110.
4. **Liao H, Zhu Z, Rong X, et al.** Hyponatremia is a potential predictor of progression in radiation-induced brain necrosis: a retrospective study. *BMC Neurol*. 2018;18(1):130.
5. **Yaxuan Pi, Yi Li, Zhongshan Shi, Yamei Tang.** Risk factors and causes of hyponatremia in patients after radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective study, *Radiation Medicine and Protection*, Volume 2, Issue 1, 2021, Pages 13-16, ISSN 2666.
6. **Hoorn EJ, Zietse R.** Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5): 1340-1349. doi:10.1681/ASN.2016101139
7. **Phác đồ điều trị Cấp cứu – Hồi sức cấp cứu** (2018), Bệnh viện Chợ Rẫy
8. **Đặng Huy Quốc Thịnh, Lâm Đức Hoàng, Nguyễn Châu Hiệu, và cộng sự.** Phác đồ điều trị ung thư vùng đầu cổ tại khoa Xạ 2, Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, 2023.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BASEDOW BẰNG IOD PHÓNG XẠ (I-131)

Phan Tuấn Anh¹, Nguyễn Lê Thanh Hải¹, Hà Quốc Long¹

TÓM TẮT.

I-131 là một trong ba phương pháp điều trị hiệu quả bệnh Basedow (nội khoa, phẫu thuật, I-131). Để đánh giá hiệu quả điều trị bệnh Basedow bằng I-131, chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 39 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Basedow từ tháng 01/2022 đến tháng 8/2024 tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng với hai mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh Basedow bằng I-131 và xác định một số yếu tố liên quan tới kết quả điều trị.

Kết quả: Liều điều trị I-131 trung bình là $9,08 \pm 1,55\text{mCi}$. Hiệu quả điều trị đạt được ở 29/39 bệnh nhân (74,4%) với 18 bệnh nhân suy giáp (46,2%) và 11 bệnh nhân bình giáp (28,2%), có 10/39 bệnh nhân (25,6%) vẫn còn cường giáp. Các yếu tố có liên quan tới kết quả điều trị bao gồm thể tích tuyến giáp và liều điều trị I-131.

Kết luận: Hiệu quả điều trị bệnh Basedow cao nhất khi dùng liều 10mCi (370mBq) có ý nghĩa về mặt thống kê. Nghiên cứu cho thấy với những trường hợp thể tích tuyến giáp trên 30ml mang lại hiệu quả kém hơn, trong khi tuổi bệnh nhân không có mối liên quan tới hiệu quả điều trị.

Từ khóa: I-131, Basedow, suy giáp.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR GRAVES' DISEASE WITH RADIOACTIVE IODINE (I-131)

Radioactive Iodine is one of the three effective treatment methods for Graves' disease (Medical therapy, Surgery, I-131). To evaluate the effectiveness of I-131 treatment for Graves' disease, we conducted a cross-sectional descriptive study on 39 patients diagnosed with Graves' disease from January 2022 to August 2024 at the Department of Nuclear Medicine, Da Nang Oncology Hospital, with two objectives: to assess the effectiveness of I-131 treatment for Graves' disease and to identify factors related to treatment outcomes.

Results: The average I-131 treatment dose was $9,08 \pm 1,55\text{mCi}$. Treatment effectiveness was achieved in 29/39 patients (74.4%), with 18 patients developing hypothyroidism (46,2%) and 11 patients achieving euthyroidism (28,2%), while 10/39 patients (25.6%) still had hyperthyroidism. Factors related to treatment outcomes included thyroid gland volume and I-131 treatment dose.

Conclusion: The highest treatment effect for Graves' disease was achieved with a dose of 10mCi (370mBq) which was statistically significant. The study showed that cases with thyroid volume above 30ml had lower effectiveness, while patient age had no relation to treatment effectiveness.

Keywords: I-131, Graves' disease, hypothyroidism.

¹Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phan Tuấn Anh
Email: phantuananh22031993@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Basedow là một tình trạng tự miễn được định nghĩa bằng sự tăng lên của kháng hormone kích thích tuyến giáp (Thyroid Stimulating Hormone receptor antibodies) và tăng các sản phẩm của hormone giáp. Đây là nguyên nhân phổ biến nhất gây cường giáp, chiếm 60% đến 80% các trường hợp cường giáp. Tần suất mắc bệnh Basedow ở nữ cao hơn nam giới, trong đó tần suất mắc bệnh trong suốt cuộc đời ở phụ nữ và nam giới lần lượt là 3% và 0,5%^[1].

Hiện nay, có ba phương pháp điều trị Basedow là: Điều trị nội khoa bằng thuốc kháng giáp tổng hợp, phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp và điều trị bằng Iod phóng xạ. Mỗi phương pháp điều trị đều có những ưu, nhược điểm khác nhau^[2].

Iod phóng xạ lần đầu tiên được sử dụng để điều trị Basedow vào năm 1946. Đây là phương pháp sử dụng đồng vị phóng xạ I-131 phát tia beta để phá hủy các tế bào nang tuyến giáp. Mục tiêu của điều trị chính là sử dụng lượng phóng xạ vừa đủ để làm cho tình trạng cường giáp của bệnh nhân trở về bình giáp hoặc suy giáp. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị I-131 trên bệnh nhân Basedow, nhằm đánh giá hiệu quả và tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị Iod phóng xạ ở bệnh nhân Basedow trong giai đoạn hiện nay chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh Basedow bằng Iod phóng xạ sử dụng liều cố định” với các mục tiêu:

1. Đánh giá hiệu quả điều trị của I-131 trên bệnh nhân Basedow.
2. Xác định một số yếu tố liên quan tới kết quả điều trị Basedow bằng I-131.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Basedow được điều trị bằng I-131 tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

* *Tiêu chuẩn chọn bệnh:*

- Bệnh nhân Basedow mà điều trị nội khoa bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp tái phát hoặc không thể điều trị tiếp do dị ứng thuốc, viêm gan, giảm bạch cầu...
- Bệnh nhân Basedow mà không đồng ý phẫu thuật, không có chỉ định điều trị phẫu thuật hoặc tái phát sau phẫu thuật.

2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2022 đến tháng 8/2024.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Chọn mẫu thuận tiện.

2.4. Biến số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của nhóm tham gia nghiên cứu gồm tuổi, giới tính.
- Các biến số về đặc điểm cận lâm sàng: Kết quả xét nghiệm T3, FT4, TSH của bệnh nhân.
- Các biến số về đặc điểm hình ảnh: Là hình ảnh trên kết quả siêu âm, xạ hình tuyến giáp.

* Thẻ tích tuyến giáp tính theo công thức của Gutekunst. R:

$$V = 0,479 \times a \times b \times c$$

Trong đó:

V: ml.

a: Chiều dài.

b: Chiều rộng.

c: Chiều dày của một thùy.

- Các biến số về điều trị: Liều I-131.

* Dùng liều cố định, có hiệu chỉnh theo các dấu hiệu lâm sàng và kinh nghiệm như: Tăng khi bướu giáp kích thước lớn, giảm liều khi bệnh nhẹ, tuổi của bệnh nhân...

- Các biến số về hiệu quả can thiệp: Điều trị hiệu quả, chưa hiệu quả.

2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm lâm sàng cần thiết để điều trị I-131. Bệnh nhân tái khám sau 03 - 06 tháng, đánh giá hiệu quả điều trị sau 06 tháng theo tiêu chuẩn của Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ: Tình trạng của bệnh nhân trở về trạng thái

bình giáp hoặc suy giáp thì được đánh giá là thành công.

- Bình giáp được định nghĩa khi TSH huyết tương nằm trong khoảng bình thường (0.5 - 4.5 uIU/mL).

- Suy giáp được định nghĩa khi TSH huyết tương lớn hơn 4.5 uIU/mL.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập vào Exel 2020 và được phân tích bởi phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm nhóm nghiên cứu		Số lượng(n)	Tỷ lệ %
Tuổi	< 40	12	30,8
	≥ 40	27	69,2
Giới	Nam	5	12,8
	Nữ	34	87,2

Kết quả nghiên cứu cho thấy: nữ giới chiếm tỉ lệ đa số so với nam giới với tỉ lệ nữ/nam là 6,8/1, tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là $40,49 \pm 1,18$, tuổi thấp nhất là 20 tuổi, cao nhất là 62 tuổi.

Bảng 2. Kích thước tuyến giáp trước điều trị

Cận lâm sàng	Phân nhóm thể tích tuyến giáp	Số ca (n)	Tỉ lệ (%)
Kích thước tuyến giáp trước điều trị	< 30ml	28	71,8
	≥ 30ml	11	28,2

Thể tích tuyến giáp trung bình trước điều trị $22,23 \pm 14,43$, thể tích nhỏ nhất là 5,77ml, lớn nhất là 65,32ml.

Bảng 3. Phân nhóm liều điều trị

	Phân nhóm liều	Số ca (n)	Tỉ lệ (%)
Liều điều trị	< 10mCi	10	25,6
	10mCi	29	74,4

Liều điều trị I-131 trung bình cho một bệnh nhân là $9,08 \pm 1,55$. Liều cao nhất là 10mCi và thấp nhất là 5mCi. Chúng tôi sử dụng liều cố định 10mCi cho phần lớn bệnh nhân nhóm nghiên cứu, hiệu chỉnh liều theo kích thước tuyến giáp, nồng độ hormone tuyến giáp, tuổi của bệnh nhân...

Bảng 4. Thay đổi nồng độ hormone tuyến giáp ở bệnh nhân Basedow sau điều trị với I-131

Nồng độ hormone tuyến giáp	Trước điều trị	Sau điều trị 03 tháng	Sau điều trị 06 tháng
FT4 (ng/dL)	$1,61 \pm 0,80$	$1,19 \pm 0,92$	$1 \pm 0,58$
T3 (ng/mL)	$1,91 \pm 1,12$	$1,47 \pm 1,17$	$1,22 \pm 1,02$
TSH (μ UI/mL)	$0,26 \pm 0,74$	$11,39 \pm 2,19$	$10,9 \pm 1,42$

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ T3 trước điều trị là $1,91 \pm 1,12$ (ng/mL), sau 03 tháng điều trị I-131 là $1,47 \pm 1,17$, sau 06 tháng là $1,22 \pm 1,02$ (ng/mL). Nồng độ FT4 trước điều trị có trị số trung bình là $1,61 \pm 0,80$ (ng/dL), sau 3 tháng điều trị là $1,19 \pm 0,92$, sau 6 tháng là $1 \pm 0,58$ (ng/dL). Nồng độ TSH tăng từ $0,26 \pm 0,74$ (μ UI/mL) trước điều trị lên $11,39 \pm 2,19$ và $10,9 \pm 1,42$ (μ UI/mL) lần lượt tại thời điểm 3, 6 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Đào Thị Dừa và cs cũng như nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới, với sự giảm nồng độ FT4,

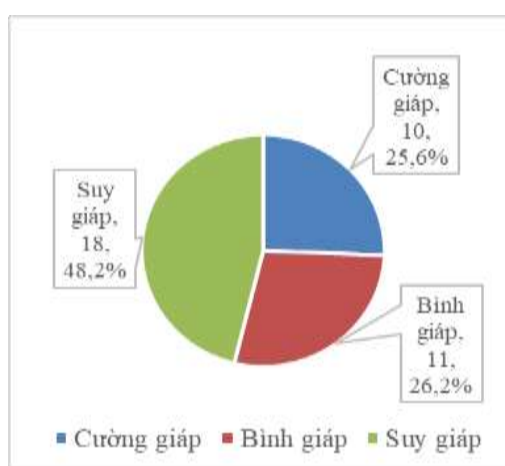
T3, thể tích tuyến giáp và sự tăng nồng độ TSH. Nghiên cứu của Trương Quang Xuân, Lê Hữu Tâm và cs trên bệnh nhân Basedow được điều trị với I-131, tại thời điểm theo dõi sau 3 tháng và 6 tháng ghi nhận bệnh nhân có nồng độ T3 và FT4 cải thiện rõ so với trước điều trị và có một số trường hợp thấp hơn giá trị bình thường^[3]. Phan Sĩ An, Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà và CS nghiên cứu trên 98 bệnh nhân Basedow được điều trị với I-131 và theo dõi 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng điều trị cho thấy bệnh nhân có nồng độ T3 và FT4 giảm rõ^[4].

Bảng 5. Sự thay đổi thể tích tuyến giáp trước và sau điều trị I-131

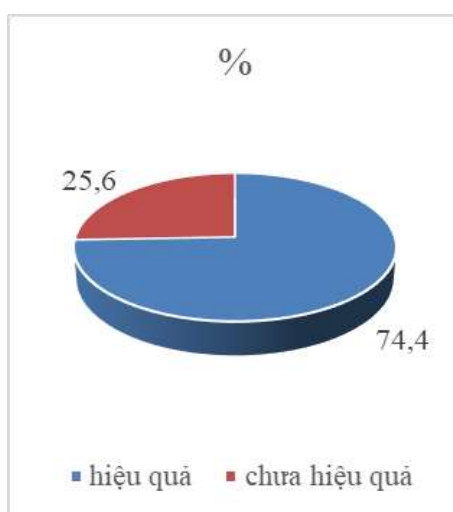
Chỉ số cận lâm sàng	Trước điều trị	Sau điều trị 03 tháng	Sau điều trị 06 tháng
Thể tích tuyến giáp (mL)	$22,23 \pm 14,43$	$14,97 \pm 1,13$	$10,96 \pm 1,04$

Thể tích tuyến giáp cũng ghi nhận giảm kích thước với trị số trung bình trước điều trị là $22,23 \pm 14,43$ (mL), sau 06 tháng là $10,96 \pm 1,04$ (mL). Mai Trọng Khoa, Phan Sĩ An, Nguyễn Văn Phòng và cs, thể tích tuyến giáp xác định bằng siêu âm của bệnh nhân Basedow sau điều trị I-131 sớm nhất là 3 tháng, dài nhất là 6 tháng, tỷ lệ % giảm thể tích trung bình trước và sau điều trị là trên

50%. Điều này cho thấy I-131 có khả năng làm giảm thể tích bướu rất rõ rệt do tác dụng làm giảm mức tưới máu cho tuyến, làm giảm mức sinh sản tế bào tuyến của tia β của I-131. Mức độ làm nhỏ tuyến có xu hướng tăng theo thời gian. Chính vì vậy, điều trị bằng I-131 là phương pháp điều trị làm nhỏ tuyến giáp không cần dao, ít biến chứng và có tính thẩm mỹ^[5].



Biểu đồ 1. Đánh giá tình trạng tuyến giáp bệnh nhân sau 6 tháng điều trị



Biểu đồ 2. Đánh giá hiệu quả sau 6 tháng điều trị

Tỉ lệ bệnh nhân điều trị hiệu quả là 29/39 (74,4%), chưa hiệu quả là 10/39 (25,6%), trong đó 11 bệnh nhân trở về bình giáp và 18 bệnh nhân diễn tiến tới suy giáp, không có trường hợp nào biểu hiện cường giáp trở lại. Tỉ lệ suy giáp sau 06 tháng điều trị của chúng tôi (48,2%) thấp hơn so với nghiên cứu của Đỗ Hoa Quỳnh và cs trên 180 bệnh nhân (53,3%), lý giải điều này có thể do số lượng

bệnh nhân tham gia nghiên cứu ít hơn nhiều so với tác giả trên^[6]. Hiệu quả điều trị ghi nhận được tương đồng với tác giả Mai Trọng Khoa và cs nghiên cứu trên 98 bệnh nhân tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, bệnh viện Bạch Mai^[7]. Cho tới thời điểm hiện tại chưa ghi nhận trường hợp nào tái phát cường giáp sau điều trị I-131.

Bảng 6. Mối tương quan giữa hiệu quả điều trị và nhóm tuổi

Hiệu quả điều trị \ Nhóm tuổi	Hiệu quả	Chưa hiệu quả	p
Dưới 40 tuổi	14	6	p > 0,05
≥40 tuổi	15	4	
Tổng	29	10	

Nhận xét: Nhóm tuổi trên 40 có hiệu quả điều trị cao hơn nhưng không có ý nghĩa về mặt thống kê với $p > 0,05$. Quan điểm về chọn độ tuổi khi điều trị phóng xạ I-131 đến nay đã có nhiều thay đổi căn bản, trước đây do lo ngại về những biến chứng nặng như ung thư hoặc các đột biến về di truyền trên

những cơ thể còn trẻ, nên chỉ định điều trị ở độ tuổi > 40. Tuy nhiên, theo kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả, tỷ lệ bệnh nhân ung thư hoặc có các đột biến di truyền sau xạ trị so với nhóm không xạ trị là xấp xỉ như nhau^[8].

Bảng 7. Mối tương quan giữa hiệu quả điều trị và liều điều trị

Liều điều trị \ Hiệu quả điều trị	Hiệu quả	Chưa hiệu quả	p
10mCi	23	4	p < 0,05
< 10mCi	6	6	
Tổng	29	10	

Nhận xét: Hiệu quả điều trị cao hơn ở nhóm sử dụng liều 10mCi so với nhóm còn lại có ý nghĩa về mặt thống kê với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu, chúng tôi dùng liều I-131 trung bình là $9,08 \pm 1,55$, thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Huy Hùng tại Bệnh viện Đa khoa Thái Nguyên ($10,09 \pm 3,74$ mCi, hiệu quả điều trị đạt được 88,7%), nhưng cao hơn hẳn so với một số tác giả

khác^[8]. Trong nghiên cứu của Saeed Mueed Al-Qahtani và cs, tỉ lệ thành công đạt cao nhất ở nhóm liều 10mCi (84,4% so với liều 5mCi, 15mCi). Xu hướng sử dụng liều I-131 cố định (10mCi) đang tăng lên do dễ dàng áp dụng, hiệu quả điều trị cao trong khi biến chứng, tác dụng phụ gặp phải là tương đồng với các nhóm liều khác^[9].

Bảng 8. Mối tương quan giữa hiệu quả điều trị và thể tích tuyến giáp

Thể tích tuyến giáp \ Hiệu quả điều trị	Hiệu quả	Chưa hiệu quả	p
< 30ml	24	4	p < 0,05
≥ 30 ml	5	6	
Tổng	29	10	

Nhận xét: Chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân có thể tích tuyến giáp dưới 30ml có tỷ lệ điều trị cao hơn nhóm thể tích trên hoặc bằng 30ml, có ý nghĩa về mặt thống kê với $p < 0,05$. Có nhiều phương pháp xác định thể tích tuyến giáp như siêu âm, xạ hình tuyến giáp, chụp CT kết hợp thăm khám lâm sàng. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng siêu âm là công cụ để xác định thể tích tuyến giáp.

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 39 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Basedow tại khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, trong đó tỉ lệ nữ/nam là 6,8/1, tuổi trung bình $40,49 \pm 1,18$, (thấp nhất 20 tuổi,

cao nhất 62 tuổi), chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Hiệu quả điều trị đạt được ở 29/39 bệnh nhân (74,4%). Nồng độ T3 trước điều trị là $1,91 \pm 1,12$ (ng/mL), sau 03 tháng điều trị I-131 là $1,47 \pm 1,17$, sau 06 tháng là $1,22 \pm 1,02$ (ng/mL). Nồng độ FT4 trước điều trị là $1,61 \pm 0,80$ (ng/dL), sau 3 tháng điều trị là $1,19 \pm 0,92$, sau 6 tháng là $1 \pm 0,58$ (ng/dL). Nồng độ TSH tăng từ $0,26 \pm 0,74$ (μ UI/mL) trước điều trị lên $11,39 \pm 2,19$ và $10,9 \pm 1,42$ (μ UI/mL) lần lượt tại thời điểm 3, 6 tháng.

2. Một số yếu tố như độ tuổi, thể tích tuyến giáp có ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị có ý nghĩa thống kê, trong khi tuổi bệnh nhân có ảnh hưởng tới kết quả điều trị nhưng không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tạ Văn Bình** (2004), “Bệnh Grave - Basedow”, Chuyên đề Nội tiết Chuyển hóa, NXB Y học, Hà Nội, tr. 52 - 88.
2. **Bùi Thanh Huyền** (2004), “Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng xét nghiệm, kháng thể kháng thụ thể TSH ở bệnh nhân basedow trước và sau điều trị I-131”, Hội nghị khoa học toàn quốc, chuyên ngành “Nội tiết và Chuyển hóa” lần thứ 2, NXB Y học, Hà Nội, tr. 65 - 74.
3. **Trương Quang Xuân và CS** (1999), “Kết quả điều trị bệnh Basedow bằng I131 ở khoa Y học hạt nhân Bệnh viện Chợ Rẫy từ 1992 - 1997”, Tạp chí Y học Việt Nam (số 8-9), tr. 71-76.
4. **Phan Sĩ An, Mai Trọng Khoa, Phan Văn Duyệt, Trần Đình Hà, Hoàng Thủy Hồ** (2000), “Đánh giá tình trạng chức năng tuyến giáp ở bệnh nhân Basedow được điều trị bằng một số kỹ thuật Y học hạt nhân”, Kỷ yếu toàn văn công trình nghiên cứu khoa học, tr. 156-161.
5. **Trần Thừa Nguyên, Đào Thị Dừa**: “Nghiên cứu hiệu quả điều trị Iod phóng xạ (I-131) ở bệnh nhân Basedow tại Bệnh viện Trung ương Huế, Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology”, 2020, Trang 11-44.
6. **Đỗ Hoa Quỳnh và cs**: “Tỷ lệ suy giáp ở bệnh nhân Basedow sau điều trị I-131 tại Bệnh viện Nội tiết Trung Ương”, tạp chí Y học Việt Nam, tháng 11, 2020, Trang 3-6.
7. **Mai Trọng Khoa và cs**: “Tỷ lệ suy giáp trạng ở bệnh nhân Basedow sau điều trị I-131 tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu – Bệnh viện Bạch Mai”, tạp chí Y học Việt Nam, tháng 10, 2012, Trang 3-6.
8. **Nguyễn Huy Hùng**, “Đánh giá kết quả Bệnh Basedow bằng I-131 tại Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên năm 2009”, trang 11-40.
9. **Saeed Mueed Al-Qahtani, Maram Bandar Al-osaimi, Mahmoud Abdelalim, Marwan Ahmed Althomali, Ali Hamed Alomari, Omemh Abdullah Bawazeer, Asaad H. Ismail, Abdul-Wali Ajlouni**, “Evaluating the effectiveness of a fixed little dose of radioactive iodine (I131) in treatment for Graves’ disease”, Journal of Radiation Research and Applied Sciences, Volume 16, Issue 3, 2023.

XẠ TRỊ NGOÀI UNG THƯ VÚ TRÁI PHỐI HỢP HÍT SÂU NÍN THỞ SỬ DỤNG HỆ THỐNG QUANG HỌC THEO DÕI BỀ MẶT

Nguyễn Công Mỹ Hà¹, Võ Hoàng Thuận²,
Nguyễn Thái Hưởng², Trần Thị Xuân¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xạ trị phổi hợp hít sâu nín thở (DIBH) đã được chứng minh giúp giảm liều xạ lên tim hiệu quả mà vẫn đảm bảo liều vào thể tích đích, từ đó giảm được tác dụng phụ tim mạch đối với bệnh nhân ung thư vú trái. Hệ thống quang học theo dõi bề mặt (OSMS) cho phép thực hiện xạ trị DIBH với nhiều ưu điểm và độ chính xác cao. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của xạ trị DIBH bằng hệ thống OSMS về liều trên các thể tích đích và tim; đánh giá thời gian xạ trị và sai số đặt bệnh xạ trị DIBH bằng hệ thống OSMS.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu thực hiện từ tháng 11/2023 - 8/2024. Mười tám bệnh nhân ung thư vú trái xạ trị DIBH sử dụng phần mềm AlignRT phiên bản 5.1 trên máy TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Tất cả bệnh nhân được xạ trị bổ túc với liều xạ 42,56Gy/16 phân liều, có hoặc không xạ tăng cường nền bướu 10Gy/4 lần, bằng kỹ thuật 3D tiêu chuẩn (3D-CRT).

Kết quả nghiên cứu: Kế hoạch xạ trị phổi hợp DIBH đạt liều vào thể tích đích thành ngực/ tuyến vú và hạch vùng với V95% lần lượt là 95,2% và 98,0%; liều trung bình trên tim là 2,4Gy và liều trung bình động mạch gian thất trước (LAD) là 16,8Gy. Trung vị thời gian xạ trị DIBH bằng hệ thống OSMS là 6,0 phút (2,1 - 19,5 phút). Trung vị sai số đặt bệnh xạ trị DIBH bằng OSMS là 1 - 2mm cho các chiều thẳng; 0,6 - 0,8° cho các chiều xoay.

Kết luận: Xạ trị phổi hợp hít sâu nín thở (DIBH) có sự hỗ trợ của OSMS trên ung thư vú trái giúp giảm liều tim; đặt bệnh xạ trị nhanh và chính xác; giảm thời gian xạ trị.

Từ khóa: Ung thư vú trái; xạ trị; hít sâu nín thở; DIBH; OSMS; AlignRT.

SUMMARY

OSMS-BASED DEEP INSPIRATION BREATH-HOLD RADIATION THERAPY FOR LEFT-SIDED BREAST CANCER

Objective: The deep inspiration breath hold (DIBH) radiation technique is proven to effectively reduce radiation dose to the heart while maintaining an adequate dose to the target volumes, thereby mitigating cardiovascular side effects for patients with left-sided breast cancer. The Optical Surface Monitoring System (OSMS) is a precise and time-saving system that helps to apply the DIBH technique. This study aims to evaluate the effectiveness of OSMS-based DIBH

¹Khoa Xạ trị tổng quát – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Khoa Vận hành máy xạ – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Mỹ Hà
Email: bsnguyencongmyha@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

radiation therapy in terms of targeted doses and evaluate the radiation time and setup errors using the OSMS system.

Subjects and methods: This prospective study was conducted from November 2023 to August 2024. Eighteen left-sided breast cancer patients underwent DIBH radiotherapy using AlignRT version 5.1 software on the TrueBeam machine at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. All patients received adjuvant radiotherapy with the dose of 42.56Gy in 16 fractions, with or without a boost of 10Gy/4 fraction to the tumor bed, using standard 3D conformal radiotherapy (3D-CRT).

Results: The DIBH treatment plan achieved targeted radiation doses of $V95\% = 95.2\%$ to chest wall/breast and $V95\% = 98.0\%$ to regional lymph nodes. The mean heart dose was 2.4Gy, and the mean dose to the LAD was 16.8Gy. The median treatment time for OSMS-based DIBH was 6.0 minutes (2.1 to 19.5 minutes). The median setup errors for DIBH radiotherapy using OSMS were 1mm, 2mm, and 1mm for the vertical, longitudinal, and lateral directions respectively. The median rotational errors were 0.8° for pitch, 0.6° for roll, and 0.6° for rotation directions.

Conclusion: The OSMS-based DIBH radiation therapy in left-sided breast cancer significantly reduces the heart dose, allows quick and accurate patient setup, and shortens treatment time.

Keywords: Left-side breast cancer; radiation therapy; deep inspiration breath hold; DIBH; OSMS; AlignRT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lợi ích của xạ trị bổ tức cho bệnh nhân ung thư vú đã được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu, giúp giảm tái phát tại chỗ tại vùng và gia tăng sống còn toàn bộ. Khi thời gian sống còn lâu dài, các tác dụng phụ của điều trị là vấn đề cần được quan tâm, đặc biệt là biến chứng tim mạch. Nghiên cứu của Darby và cộng sự năm 2013 đánh giá nguy cơ tai biến mạch vành và tỉ lệ tử vong do tim mạch trên bệnh nhân UTV trái, với liều trung bình tim là 4,6Gy, ước tính nguy cơ này tăng 4 - 7,4% cho mỗi 1Gy gia tăng liều xạ trung bình lên tim và không có liều tối thiểu^[3].

Có nhiều phương pháp giúp giảm liều xạ lên tim, trong đó xạ trị phối hợp hít sâu nín thở (DIBH – Deep Inspiration Breath-hold) là một phương pháp giúp giảm liều tim hiệu quả mà không ảnh hưởng đến thể tích đích. DIBH có thể được thực hiện với sự hỗ trợ của nhiều hệ thống khác nhau, như hệ thống theo dõi vị trí theo thời gian thực (RPM - Real-time Position Management), hệ thống quang học theo dõi bề mặt (OSMS - Optical Surface Monitoring System), còn gọi là xạ trị dưới hướng dẫn bề mặt (SGRT - Surface Guided Radiation Therapy), hệ thống hỗ trợ nín thở có điều khiển (ABC - Active Breathing Coordination).

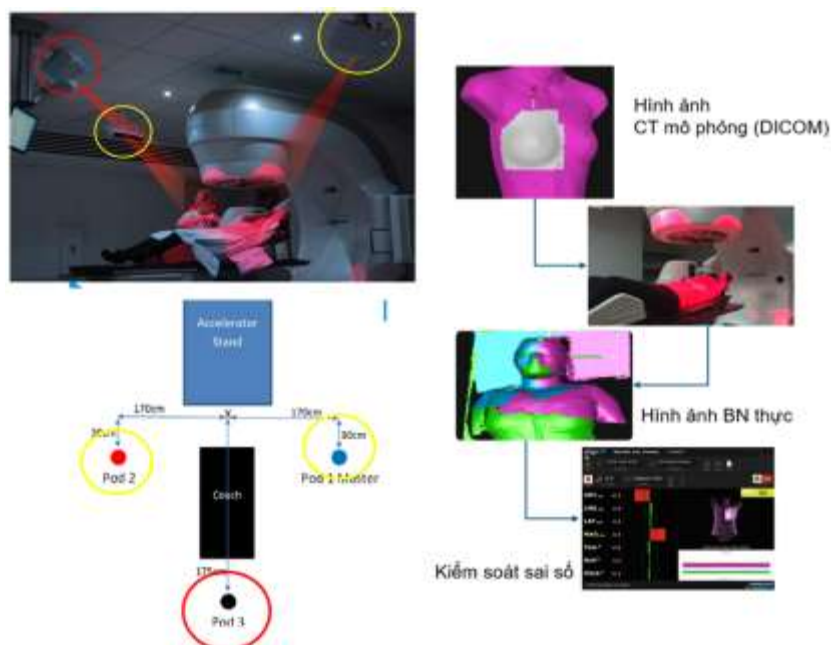
Năm 2019, tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu xạ trị phối hợp DIBH bằng hệ thống RPM trên 30 bệnh nhân ung thư vú trái cho thấy giảm 46.3% liều trung bình tim so với xạ trị thở tự do (FB - free breathing) với trung vị thời gian xạ trị là 9,2 phút^[2].



Hình 1. Hệ thống RPM trong xạ trị ung thư vú

Hệ thống theo dõi vị trí theo thời gian thực (RPM) (hình 1) hoạt động theo nguyên lý ghi nhận chuyển động hô hấp theo chiều trước – sau thông qua marker block đặt trên thành bụng bệnh nhân; từ thông tin chuyển động hô hấp suy ra chuyển động bướu, do chuyển động hô hấp có tương quan với chuyển động bướu.

Đối với xạ trị ung thư vú, vùng xạ thực tế là thành ngực hoặc tuyến vú và vùng được theo dõi là vùng bụng. Nhược điểm của hệ thống RPM khi xạ trị DIBH là sự không đồng bộ giữa vùng xạ (vùng ngực) và vùng theo dõi (bụng). Bên cạnh đó, vị trí đặt marker cũng có thể ảnh hưởng đến sự ghi nhận tín hiệu chuyển động hô hấp.



Hình 2. Cấu tạo và nguyên tắc hoạt động của hệ thống OSMS^[6,8]

Hệ thống quang học theo dõi bề mặt (OSMS) gồm 3 camera được cố định ở phòng máy xạ. Hệ thống này hoạt động trên nguyên lý tái tạo hình ảnh bề mặt bệnh nhân bằng tia hồng ngoại theo thời gian thực và so sánh với hình ảnh CT mô phỏng đã có (hình 2). OSMS dùng để kiểm soát sai lệch trước và trong quá trình xạ trị theo không gian 6 chiều, với độ chính xác dưới 1mm chiều thẳng và dưới 1 độ chiều xoay. Ngoài ra OSMS có thể điều khiển máy xạ tự động ngắt tia (gating) với độ chính xác cao khi sai số vượt ngưỡng cho phép. Hiện nay có nhiều hệ thống quang học đang được sử dụng để hỗ trợ trong xạ trị, như: AlignRT (VisionRT), C-RAD và Sentinel (Catalyst), Identify (Varian). Đối với xạ trị ung thư vú, OSMS cho phép theo dõi trực tiếp vùng xạ trị và điều khiển tia xạ mà không cần cố định thêm thiết bị ngoài trên cơ thể bệnh nhân, giúp cho OSMS phù hợp để thực hiện kỹ thuật xạ trị phối hợp hít sâu nín thở cho bệnh nhân ung thư vú^[7,9].

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá lợi ích của xạ trị hít sâu nín thở phối hợp với hệ thống quang học theo dõi bề mặt.

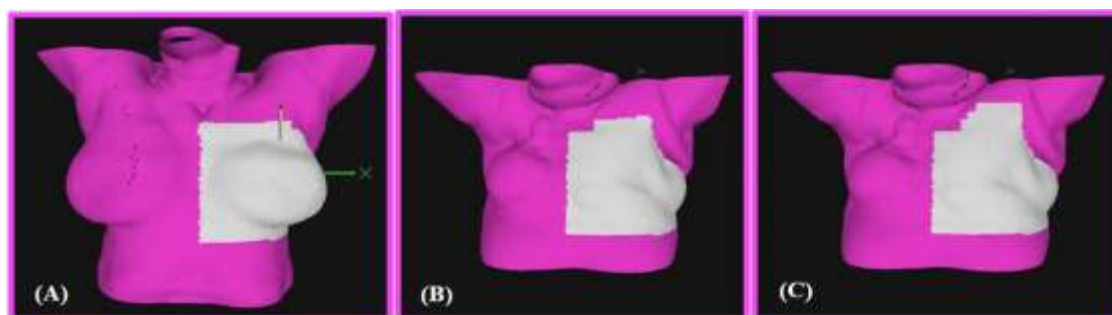
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Xạ trị DIBH được thực hiện thường quy đối với ung thư vú trái ở một số trung

tâm^[4,6]. Tuy nhiên, với điều kiện thực tế tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi thực hiện xạ trị DIBH khi bệnh nhân thỏa tiêu chí sau: tiền căn bệnh lý tim mạch; bệnh nội khoa liên quan nguy cơ tim mạch cao; điều trị toàn thân với thuốc hóa trị có độc tính tim; BN trẻ tuổi, giai đoạn sớm; hoặc BN đã được lập kế hoạch điều trị thở tự do có liều trung bình tim vượt quá ngưỡng giới hạn.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện trên các bệnh nhân ung thư vú trái có chỉ định xạ trị bổ túc phổi hợp hít sâu nín thở bằng máy xạ TrueBeam (Varian), từ tháng 11/2023 - tháng 8/2024. Bệnh nhân được hướng dẫn tập thở và tiến hành xạ trị theo quy trình DIBH đã có. Bệnh nhân vẫn được chụp 2 hình ảnh CT mô phỏng là thì thở tự do (FB - Free Breathing) và thì hít sâu nín thở (DIBH), tuy nhiên chỉ thực hiện lập kế hoạch xạ trị trên CT-DIBH. Kế hoạch xạ trị thở tự do sẽ được thực hiện thêm nếu bệnh nhân không thể tiếp tục hợp tác thực hiện DIBH. Khi tiến hành xạ trị chúng tôi sử dụng phần mềm AlignRT (VisionRT) phiên bản 5.1 để quản lý xạ trị và nhịp thở bệnh nhân, thay cho hệ thống RPM.

Quy trình xạ trị phổi hợp hít sâu nín thở bằng phần mềm AlignRT 5.1 tại phòng máy^[5,7,9]:



Hình 3. Vẽ vùng quan tâm ROI (Region of interest) trên phần mềm AlignRT:
(A) chỉ xạ tuyến vú, (B) chỉ xạ thành ngực, (B) có xạ hạch vùng^[8]

1. Đặt bệnh nhân theo template mô phỏng, dời bàn vào tâm xạ trị, xác định vùng quan tâm (ROI) (hình 3).

2. Điều chỉnh bàn để sai số đặt bệnh so với CT-FB về gần 0 nhất trên phần mềm AlignRT.

3. Điều khiển bệnh nhân hít sâu và nín thở theo ngưỡng đã thiết lập lúc mô phỏng, điều chỉnh bàn để sai số về gần 0 nhất so với hình ảnh CT-DIBH.

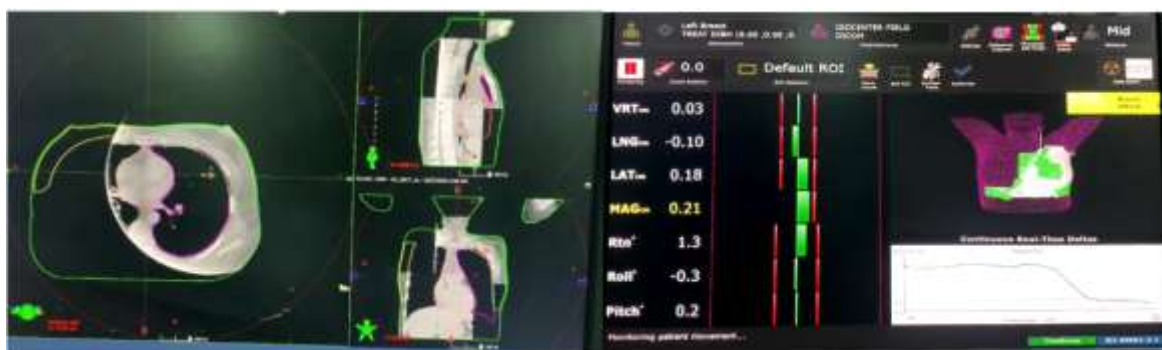
4. Khi bệnh nhân hít sâu và nín thở, chụp CBCT tại tâm xạ trị DIBH, đồng thời quan

sát màn hình AlignRT. Điều chỉnh để hình ảnh CBCT và DICOM khớp với nhau, ghi nhận sai số trên CBCT.

5. Kiểm tra sai số đặt bệnh:

- Nếu sai số CBCT đạt $\leq 2\text{mm}$ chiều thẳng và $\leq 2^\circ$ chiều xoay, sử dụng hình ảnh DICOM CT-DIBH để theo dõi trong xạ.

- Nếu sai số vượt ngưỡng đặt bệnh, dời bàn theo CBCT. Chụp lại hình tham chiếu, sử dụng hình ảnh tham chiếu để theo dõi trong xạ trị (hình 4).



Hình 4. Quét CBCT Spotlight tại tâm xạ trị, đồng thời quan sát màn hình OSMS đảm bảo các chiều trong ngưỡng giới hạn.

6. Phát tia (hình 5).



Hình 5. Theo dõi bệnh nhân trong lúc xạ bằng phần mềm AlignRT

(A) Bệnh nhân xạ trị DIBH không cần gắn thêm dụng cụ theo dõi. (B) Máy phát tia khi vùng quan tâm ở trong ngưỡng giới hạn. (C) Khi bệnh nhân hít thở ngoài ngưỡng giới hạn, máy tự động ngừng phát tia

Mục tiêu nghiên cứu gồm:

- Đánh giá liều xạ lên thể tích đích và cơ quan lành của kế hoạch xạ trị DIBH.

- Khảo sát thời gian xạ trị khi thực hiện DIBH phối hợp OSMS.

- Khảo sát sai số đặt bệnh khi thực hiện DIBH phối hợp OSMS.

- Các chỉ số về liều xạ được phân tích và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Dân số nghiên cứu

Từ tháng 11/2023 đến tháng 8/2024, có 18 bệnh nhân ung thư vú trái xạ trị phối hợp DIBH bằng phần mềm AlignRT 5.1 tại máy TrueBeam. Các bệnh nhân có tuổi trung bình là 39 (28 – 55 tuổi), 66,7% bệnh giai đoạn II, 22,2% bệnh giai đoạn 0. Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật ngay từ đầu, trong đó 10 bệnh nhân (55,6%) được sinh thiết hạch nách gác và 8 bệnh nhân (44,4%) có nạo hạch nách (bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân xạ trị DIBH bằng OSMS trong nghiên cứu (N=18)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Tuổi trung bình: 39 (28 – 53)		
Giai đoạn bệnh		
0	4	22,2
I	0	0,0
II	12	66,7
III	2	11,1
Loại phẫu thuật		
Bảo tồn / Đoạn nhũ + Sinh thiết hạch nách gác	10	55,6
Đoạn nhũ + Nạo hạch nách	8	44,4
Điều trị toàn thân		
Không hóa trị	4	22,2
Hóa trị	14	77,8
Thể tích xạ		
Toàn bộ vú + boost nền bướu	2	11,2
Thành ngực	8	44,4
Thành ngực + Hạch đỉnh nách / nách trên đòn	8	44,4
Liều xạ/Phân liều (Gy)		
42,56/2,66	18	100,0
Liều xạ tăng cường (Gy)		
10,00/2,50	2	11,2
Kỹ thuật xạ		
3D-CRT	18	100,0

3.2. Liệu xạ và thể tích xạ

Có 8 bệnh nhân được xạ trị bổ túc vào thành ngực (44,4%), 2 bệnh nhân xạ trị vào toàn bộ tuyến vú và xạ tăng cường nền bướu sau phẫu thuật bảo tồn (11,2%) và 8 bệnh nhân có chỉ định xạ trị vào thành ngực và hạch đỉnh nách/ nách trên đòn (44,4%).

Liều xạ là 42,56Gy/16 phân liều, xạ tăng cường nền bướu 10Gy/4 phân liều đối với điều trị bảo tồn. Tất cả bệnh nhân đều được xạ trị bằng kỹ thuật 3D tiêu chuẩn (3D-CRT) (bảng 1).

3.3. Kết quả lập kế hoạch xạ trị

Đối với thể tích đích là thành ngực hoặc tuyến vú và hạch vùng, kế hoạch xạ trị DIBH đạt liều V95% lần lượt là 95,2% và 98,0%. Đối với cơ quan lành, tim nhận liều trung bình (Dmean) 2,4Gy, liều tối đa (Dmax) là

41,1Gy; động mạch gian thất trước (LAD) nhận liều trung bình 16,8Gy và liều tối đa là 34Gy. Bảng 2 trình bày chi tiết liều đạt được của các thể tích xạ trị (bảng 2).

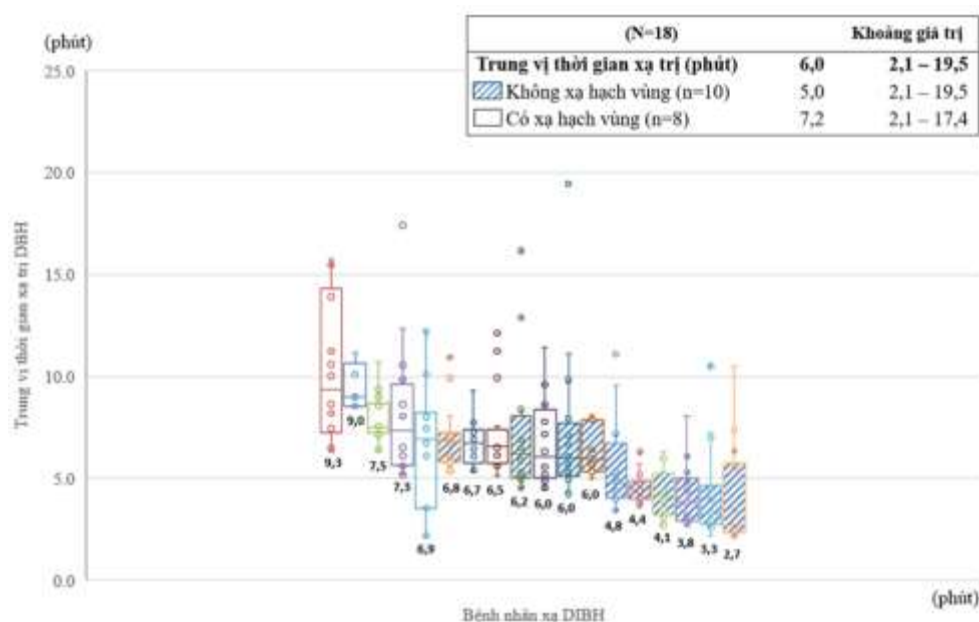
3.4. Thời gian xạ trị DIBH bằng OSMS

Tất cả bệnh nhân đều có thể thực hiện kỹ thuật DIBH khi xạ trị thực tế. Tính đến tháng 8/2024, có 16/18 bệnh nhân (88,9%) đã hoàn thành điều trị.

Trung vị thời gian xạ trị được ghi nhận trên phần mềm ARIA (ARIA Oncology Information System) là 6,0 phút (2,1 - 19,5 phút). Nhóm bệnh nhân không xạ hạch vùng và có xạ hạch vùng có trung vị thời gian xạ trị lần lượt là 5,0 phút (2,1 - 19,5 phút) và 7,2 phút (2,1 - 17,4 phút). Trung vị thời gian xạ trị của từng bệnh nhân được thể hiện trong biểu đồ 1.

Bảng 2. Kết quả lập kế hoạch xạ trị hít sâu nín thở (DIBH) bằng kỹ thuật 3D-CRT (N=18)

Cơ quan	Chỉ số	Liều xạ DIBH (trung bình và độ lệch chuẩn)
Thành ngực/ tuyến vú	V95% (%)	95,2 ± 2,4
Nền bướu xạ tăng cường	V95% (%)	98,8 ± 0,4
Hạch vùng	V95% (%)	98,0 ± 0,9
Tim	Dmean (Gy)	2,4 ± 0,9
	Dmax (Gy)	41,1 ± 4,9
	D5% (Gy)	10,9 ± 9,5
	V8Gy (%)	4,4 ± 3,0
	V20,8Gy (%)	2,7 ± 2,3
Động mạch gian thất trước (LAD)	Dmean (Gy)	16,8 ± 10,2
	Dmax (Gy)	34,0 ± 14,0
Phổi cùng bên	V16Gy (%)	23,9 ± 5,4
	V8Gy (%)	30,5 ± 6,3
	V4Gy (%)	42,0 ± 7,7
	Dmean (Gy)	10,8 ± 2,0
Phổi đối bên	V4Gy (%)	0,0 ± 0,1
Vú đối bên	Dmax (Gy)	6,2 ± 5,1
	D5% (Gy)	1,2 ± 0,5



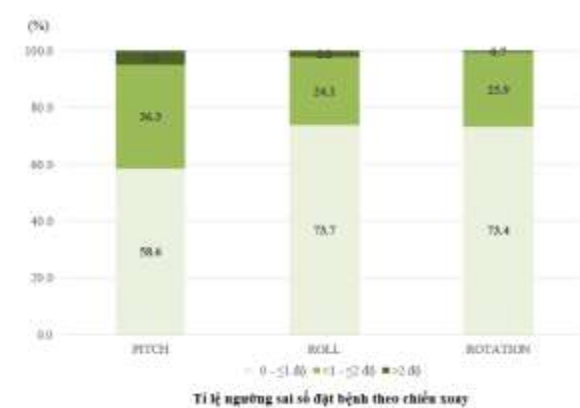
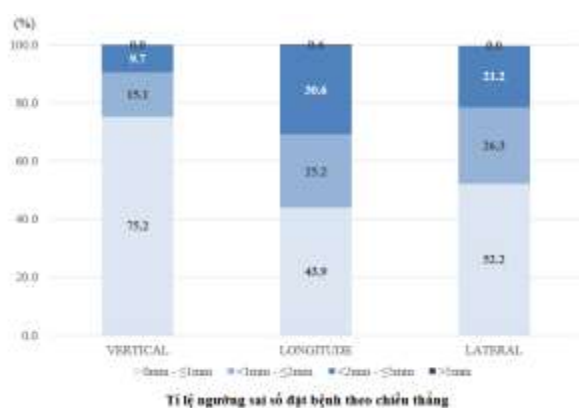
Biểu đồ 1. Trung vị thời gian xạ trị của 18 bệnh nhân xạ trị DIBH bằng hệ thống OSMS (phút)

3.5. Sai số đặt bệnh xạ trị DIBH bằng hệ thống OSMS

Đến tháng 8/2024, có 16 bệnh nhân đã hoàn thành xạ trị: trong đó 14 bệnh nhân nhận xạ 16 phân liều, 2 bệnh nhân nhận xạ 20 phân liều; và 2 bệnh nhân đang xạ trị đã nhận xạ 7 phân liều, chúng tôi ghi nhận tổng

278 lượt đặt bệnh xạ trị DIBH bằng hệ thống OSMS.

Ghi nhận thêm bằng CBCT sau khi điều chỉnh bàn xạ theo OSMS, trung vị sai số đặt bệnh phần lớn nằm trong ngưỡng từ 0 đến 2mm ở các chiều thẳng và 0o đến 2o đối với chiều xoay (biểu đồ 2).



Chiều thẳng (mm)	Trung vị	Khoảng giá trị	Chiều xoay (độ)	Trung vị	Khoảng giá trị
Vertical	1,0	0,0 – 5,0	Pitch	0,8	0,0 – 2,9
Longitude	2,0	0,0 – 6,0	Roll	0,6	0,0 – 2,9
Lateral	1,0	0,0 – 6,0	Rotation	0,6	0,0 – 2,6

Biểu đồ 2. Sai số đặt bệnh theo các chiều thẳng và chiều xoay theo ngưỡng sai số (n=278)

IV. BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM năm 2019^[2], trong 30 bệnh nhân được lập kế hoạch xạ trị có 25 bệnh nhân xạ trị thực tế với kế hoạch DIBH, chỉ có 1/25 bệnh nhân (4%) phải sử dụng kế hoạch FB dự phòng do không thể tiếp tục thực hiện DIBH. Nhận thấy tỉ lệ bệnh nhân không thể hoàn thành kế hoạch DIBH rất thấp, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ thực

hiện lập kế hoạch xạ trị trên CT-DIBH, và trong thực tế điều trị 16/18 bệnh nhân đã hoàn thành liệu trình xạ trị và 2/18 bệnh nhân đang xạ trị 50% tổng số phân liều, tất cả bệnh nhân đều thực hiện hít sâu nín thở ổn định.

Về kết quả lập kế hoạch, xạ trị phối hợp DIBH với các hệ thống khác nhau đều đạt liều trung bình lên tim trong ngưỡng tối ưu < 3Gy và liều trung bình trên LAD thấp.

Bảng 3. So sánh liều trung bình trên tim và LAD khi xạ trị DIBH bằng các hệ thống khác nhau

Nghiên cứu	DIBH	Số BN	Dmean tim (Gy)	Dmean LAD (Gy)
Nissen và Appelt (2013)	ABC	227	2,7	-
Hjelstuen (2012)	vDIBH (RPM)	17	3,1	10,9
Lee (2013)	vDIBH (RPM)	25	2,5	16,0
Joo (2015)	vDIBH (RPM)	32	2,8	23,7
N.C.M.Hà (2019) ^[2]	vDIBH (RPM)	30	3,0	24,6
Tanguturi (2015)	vDIBH (AlignRT)	146	1,4	-
Sakyanun (2020)	vDIBH (AlignRT)	25	3,0	-
Falco (2021) ^[4]	vDIBH (AlignRT)	252	2,1	-
Nghiên cứu này (2024)	vDIBH (AlignRT)	18	2,4	16,8

Nghiên cứu tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM năm 2019, xạ trị DIBH bằng hệ thống RPM có trung vị thời gian xạ trị là 9,2 phút (3,9 - 127,0 phút). Nghiên cứu này chúng tôi thực hiện DIBH bằng OSMS với trung vị thời gian xạ trị là 6,0 phút (2,1 - 19,5 phút), giúp giảm 32,6% thời gian điều trị ở cả nhóm bệnh nhân có và không xạ trị hạch vùng (bảng 4).

Bảng 4. So sánh thời gian xạ trị hít sâu nín thở (DIBH) bằng hệ thống OSMS và hệ thống RPM^[2] tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

(phút)	OSMS (Nghiên cứu này)		RPM ^[2]		% thời gian giảm
	Trung vị	Khoảng giá trị	Trung vị	Khoảng giá trị	
Thời gian xạ DIBH	6,0	2,1 – 19,5	8,9	3,9 – 127,0	32,6
Không xạ hạch vùng	5,0	2,1 – 19,5	6,1	3,9 – 10,2	18,0
Có xạ hạch vùng	7,2	2,1 – 17,4	9,6	5,2 – 127,0	25,0

Theo nghiên cứu của tác giả Bùi Lê Phước Thu Thảo năm 2023, sai số đặt bệnh xạ trị đối với ung thư vú bằng OSMS là: 1,4mm chiều trước – sau; 2,1mm chiều đầu – chân; 1,8mm chiều trái – phải^[1]. Nghiên cứu của chúng tôi với 278 lượt đặt bệnh có trung

vị sai lệch khi đặt bệnh bằng OSMS theo các chiều trước – sau, đầu – chân và trái – phải lần lượt là 1,0mm; 2,0mm và 1,0mm. Trong đó 90,3% sai số chiều trước – sau; 69,1% sai số chiều đầu – chân và 78,5% sai số chiều trái – phải nằm trong ngưỡng 0 – 2mm; đối

với các chiều xoay, 58,6% sai số chiều pitch, 73,7% chiều roll và 73,4% chiều rotation nằm trong ngưỡng 0 – 2°. Với hai ngưỡng sai số này, theo phác đồ xạ trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, có thể sử dụng vị trí bàn đã điều chỉnh bằng OSMS và hình ảnh DICOM để theo dõi trong xạ, không cần di chuyển bàn thêm bằng CBCT. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy 20 – 30% lượt đặt bệnh vẫn cần điều chỉnh bàn. Ngoài ra, tác giả Penninkhof vẫn khuyến cáo thực hiện kiểm tra hình ảnh hàng ngày và phối hợp với OSMS theo dõi trước - trong xạ trị^[7]. Do đó, việc sử dụng hoàn toàn OSMS để đặt bệnh thay cho CBCT vẫn cần được nghiên cứu thêm.

V. KẾT LUẬN

Xạ trị phổi hợp hít sâu nín thở (DIBH) giúp giảm liều tim trong xạ trị. Hệ thống quang học theo dõi bề mặt (OSMS) giúp việc đặt bệnh khi xạ trị thêm chính xác, thuận tiện và nhanh chóng để thực hiện DIBH cho bệnh nhân ung thư vú trái. Sử dụng hệ thống OSMS trong xạ trị DIBH cho phép giảm thời gian điều trị, từ đó có thể tăng số bệnh nhân được áp dụng kỹ thuật này để mang lại nhiều lợi ích về mặt tim mạch cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Lê Phước Thu Thảo và cs**, Đánh giá kỹ thuật thiết lập tư thế bệnh nhân bằng hệ thống xạ trị có hướng dẫn bề mặt SGRT trong xạ trị ung thư vùng ngực tại bệnh viện Vinmec Central Park. Tạp chí Y học Việt Nam. Số đặc biệt, 653 – 664 (12.2023).
2. **Nguyễn Công Mỹ Hà và cs**, Xạ trị ngoài ung thư vú trái phổi hợp hít sâu nín thở: Bước đầu thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. Số 5, 442-451 (2019).
3. **Darby, S.C., et al.**, Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 368(11): p. 987-98 (2013).
4. **Falco, et al.**, Deep inspiration breath hold reduces the mean heart dose in left breast cancer radiotherapy. *Radiol Oncol*; 55(2): 212-220, (2021).
5. **Freislederer, P. et al.**, ESTRO-ACROP guideline on surface guided radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology.* Volume 173, 188 – 196 (2022).
6. **Huijskens Sophie et al.**, Clinical practicality and patient performance for surface-guided automated VMAT gating for DIBH breast cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* Volume 195, 110229 (2024).
7. **Jeremy D. P. Hoisak et al.**, Surface Guided Radiation Therapy. CRC Press; 1st edition (Sept. 2021), 209 – 226.
8. **Penninkhof, Joan et al.**, Evaluation of image-guided and surface-guided radiotherapy for breast cancer patients treated in deep inspiration breath-hold: A single institution experience. *Technical Innovations and Patient Support in Radiation Oncology.* Volume 21, 51 – 57 (2021).
9. **VisionRT**, Treatment Workflows Issue 1.4 19 Feb 2019 – Breast Workflows Issue. visionrt.com, (2019).

XÁC ĐỊNH GIÁ TRỊ BIÊN TỪ CTV RA PTV DỰA TRÊN SAI SỐ HỆ THỐNG VÀ SAI SỐ NGẪU NHIÊN KHI ĐẶT BỆNH Ở BỆNH NHÂN XẠ TRỊ UNG THƯ VÚ SỬ DỤNG HỆ THỐNG XẠ TRỊ KIỂM SOÁT BỀ MẶT SGRT

Bùi Lê Phước Thu Thảo¹, Châu Ngọc Thuần²,
Sĩ Minh Chiến³, Cao Hữu Vinh³, Mai Ngọc Vũ²

TÓM TẮT

Mục tiêu:

- Đánh giá sai số đặt bệnh ở bệnh nhân xạ trị ung thư vú phải khi sử dụng hệ thống kiểm soát quang học bề mặt OSMS để thiết lập tư thế bệnh nhân trên bàn điều trị.

- Xác định biên tối ưu từ CTV ra PTV ở bệnh nhân xạ trị ung thư vú bên phải được xạ trị bằng hệ thống xạ trị có kiểm soát bề mặt SGRT.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nhóm gồm 31 bệnh nhân ung thư vú phải được xạ trị với tổng cộng 551 lần xạ đã điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Vinmec Central Park từ 01/8/2023 đến 01/8/2024. Các bệnh nhân này khi xạ trị được sử dụng hệ thống kiểm soát quang học bề mặt OSMS để đặt bệnh trong 551 lần xạ trị.

Sau khi thiết lập tư thế bệnh nhân trên bàn điều trị sử dụng hệ thống OSMS, bệnh nhân được chụp CBCT và đối chiếu với hình ảnh CT của kế hoạch điều trị để xác định sai số do đặt bệnh theo

các chiều. Từ đó tính toán sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ), khoảng cách từ CTV đến PTV là hàm được tính dựa trên hai giá trị sai số này.

Kết quả: Độ lệch giữa các lần xạ theo các chiều trên dưới (vertical), đầu chân (longitudinal) trái phải (lateral) khi đặt bệnh bằng OSMS lần lượt là 0.15cm (0 - 0.48mm), 0.16cm (0 - 0.51mm) và 0.13cm (0 - 0.50mm).

Sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ) theo từng chiều vertical, longitudinal và lateral lần lượt là 0.1, 0.14 và 0.11. Rìa tối ưu từ CTV ra đến PTV theo các chiều tính theo công thức van Herk lần lượt là 0.34cm (vertical) 0.46cm (longitudinal) và 0.38cm (lateral).

Kết luận: Đặt bệnh bằng hệ thống theo dõi quang học bề mặt OSMS cho độ chính xác cao. Tính toán được sai số khi đặt bệnh giúp tính được rìa tối ưu từ CTV ra đến PTV phù hợp với trang thiết bị và qui trình xạ trị tại trung tâm. Giá trị rìa từ CTV ra đến PTV vừa tính được nhỏ hơn giá trị lý thuyết được dùng để xác định PTV dựa trên CTV, đó đó tương lai có thể sử dụng hệ thống theo dõi quang học bề mặt OSMS để đặt bệnh, hạn chế bớt số lần chụp CBCT, giúp tiết kiệm cho phí, thời gian điều trị, tối ưu hóa và đơn giản hóa qui trình đặt bệnh.

SUMMARY

CALCULATE MARGIN VALUE FROM CTV TO PTV BASED ON SYSTEMIC ERROR AND RANDOM ERROR OF BREAST CANCER RADIOTHERAPY USING SURFACE GUIDED RADIOTHERAPY (SGRT)

¹Bác sĩ xạ trị Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park

²Kỹ thuật viên xạ trị Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park

³Kỹ sư kỹ thuật phóng xạ Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Phước Thu Thảo
Email: v.thaoblpt@vinmec.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Aim:

- Evaluate position setting - up errors in patients receiving radiation therapy for right breast cancer when using the OSMS surface optical control system to set the patient's position on the treatment table.

- Determining the optimal margin from the CTV to the PTV in patients undergoing radiotherapy for right-sided breast cancer receiving radiotherapy using the SGRT (surface guided radiation therapy).

Research subjects and methods of research: Group of 31 right breast cancer patients undergoing radiation therapy with 551 fractions at Vinmec Central Park Hospital Oncology Center from August 1, 2023 to August 1, 2024. We applied the Optical Surface Monitor System (OSMS) for position setting up.

After setting the patient's position on the treatment couch using the OSMS system, the patient is scanned with CBCT and compared with the CT simulation images of the treatment plan to determine errors due to dimensional placement of the disease. From there, calculate the systematic error (Σ) and random error (σ), the distance from CTV to PTV is a function calculated based on these two error values.

Results: The deviation between fractions in the vertical, longitudinal, left and right (lateral) directions when placing the disease with OSMS is 0.15cm (0 - 0.48mm), 0.16cm (0 - 0.48mm), respectively. 0.51mm) and 0.13cm (0 - 0.50mm).

The systematic error (Σ) and random error (σ) in each direction including vertical, longitudinal and lateral are 0.1, 0.14 and 0.11, respectively. The optimal margin from the CTV to the PTV in each direction calculated according to van Herk's formula is 0.34cm (vertical), 0.46cm (longitudinal) and 0.38cm (lateral), respectively.

Conclusion: Position setting up using the optical surface monitor system OSMS has high accuracy and precision. Calculating the error of setting up helps calculate the optimal margins from the CTV to the PTV in accordance with the equipment and radiotherapy process/ protocols of the center. The calculated margins value from CTV to PTV is smaller than the theoretical value used to determine PTV from CTV, so in the future it is possible to use the OSMS surface optical monitoring system to diagnose and limit diseases. Reduce the number of CBCT scans, help save costs, treatment time, optimize and simplify the treatment processes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mục tiêu của xạ trị là đưa được liều xạ cần thiết đến thể tích đích (khối bướu) cần điều trị và hạn chế tối đa độc tính đến các cơ quan lành lân cận. Vì thế, hạn chế tối đa các sai số, đảm bảo sự chính xác khi thực hành xạ trị là tiêu chí quan trọng mà các trung tâm xạ trị, khi trang bị máy móc, xây dựng qui trình, đào tạo nhân lực xạ trị luôn nhắm tới. Đối với xạ trị ung thư vú, xạ trị giảm số phân liều đang được áp dụng phổ biến. Việc giảm số phân liều xạ, tăng liều xạ mỗi lần xạ yêu cầu sự chính xác nhiều hơn khi thực hành, do đó vận dụng các kỹ thuật xạ trị mới như xạ trị có hướng dẫn hình ảnh (IGRT) hay xạ trị có kiểm soát bề mặt (SGRT) đang dần trở nên phổ biến hơn trong xạ trị vùng này.

Các kỹ thuật xạ trị có kiểm soát bề mặt (gọi là Surface Guided Radiation Therapy SGRT) có thể giúp tăng sự thuận lợi và tính chính xác khi thiết lập vị trí bệnh nhân trên bàn xạ. Sai số khi đặt bệnh nhân luôn xảy ra, mục tiêu của các kỹ thuật mới là giảm các sai

số này. Ngoài ra việc cộng rìa từ CTV ra đến PTV cũng nhằm bù trừ cho các sai số có thể xảy ra khi đặt bệnh và các sai số do sự di động của các thể tích trong quá trình xạ trị.

Xạ trị có kiểm soát bề mặt SGRT đã được áp dụng tại Đơn vị Xạ trị Trung tâm Ung Bướu từ năm 2021. Trong một tổng kết thực hiện và báo cáo vào năm 2023, chúng tôi cũng đã thực hiện so sánh việc thiết lập tư thế điều trị bằng cả hai kỹ thuật, kỹ thuật dấu xăm và kỹ thuật sử dụng hệ thống theo dõi quang học bề mặt da bệnh nhân (OSMS) ^[1]. Từ tổng kết này cho thấy với kỹ thuật sử dụng hệ thống OSMS việc đặt bệnh trở nên chính xác và thuận tiện hơn. Cũng từ tổng kết này, chúng tôi cũng tính toán được sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên ảnh hưởng đến việc thiết lập tư thế điều trị, và từ đó tính toán được độ mở biên từ CTV ra đến PTV phù hợp với qui trình và phương tiện tại trung tâm chúng tôi.

Nghiên cứu này thực hiện khu trú vào nhóm bệnh nhân xạ trị ung thư vú phải, nhằm đánh giá tính chính xác của kỹ thuật đặt bệnh bằng hệ thống kiểm soát bề mặt OSMS. Nghiên cứu cũng mong muốn tính được biên mở rộng từ CTV ra đến PTV cần thiết phù hợp với qui trình, thiết bị áp dụng tại Trung tâm Xạ trị Bệnh viện Vinmec Central Park. Từ giá trị sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên được tính ra, xác định được biên mở rộng thực tế và so sánh với giá trị biên lý thuyết đang áp dụng dựa trên các hướng dẫn lâm sàng. Khi giá trị thực tế tính toán được

nhỏ hơn giá trị biên lý thuyết, điều đó có thể giúp (1) thu hẹp biên lý thuyết (từ đó giảm độc tính lên mô lành), (2) tăng độ tự tin của nhân viên xạ trị khi thực hành hằng ngày (nhưng không được phép tự mãn và làm ẩu, có thể gây sai sót), (3) tối ưu hóa qui trình vận hành giảm chi phí, tiết kiệm thời gian và tăng sự hài lòng cho bệnh nhân.

II. PROTOCOL THỰC HIỆN

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả được thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park Thành phố Hồ Chí Minh. Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được chỉ định xạ trị ung thư vú bên phải sử dụng hệ thống OSMS để đặt bệnh. Sở dĩ chúng tôi chọn mẫu là nhóm bệnh này là vì chúng tôi muốn tang tính đồng nhất của mẫu, khi các bệnh nhân có cùng vùng điều trị và cùng kỹ thuật xạ trị. Việc chọn lựa này sẽ giúp kết quả có tính tin cậy cao hơn, và là tiền đề để chúng tôi mở rộng cho những nhóm bệnh nhân khác.

2.1. Qui trình nghiên cứu

2.1.1. Mô phỏng xạ trị: Thời điểm mô phỏng xạ trị, tư thế bệnh nhân được kỹ thuật viên xạ trị đặt dưới sự giám sát của bác sĩ xạ trị, đảm bảo bệnh nhân được đặt ở tư thế thoải mái, dễ tái lập, cố định tốt, không lệch không nghiêng. Máy CT sử dụng mô phỏng là máy CT 16 lát, bệnh nhân được cắt CT với các lát cắt có bề dày 2,5mm. Nhóm bệnh nhân xạ vú bên phải được mô phỏng xạ trị thở tự do.



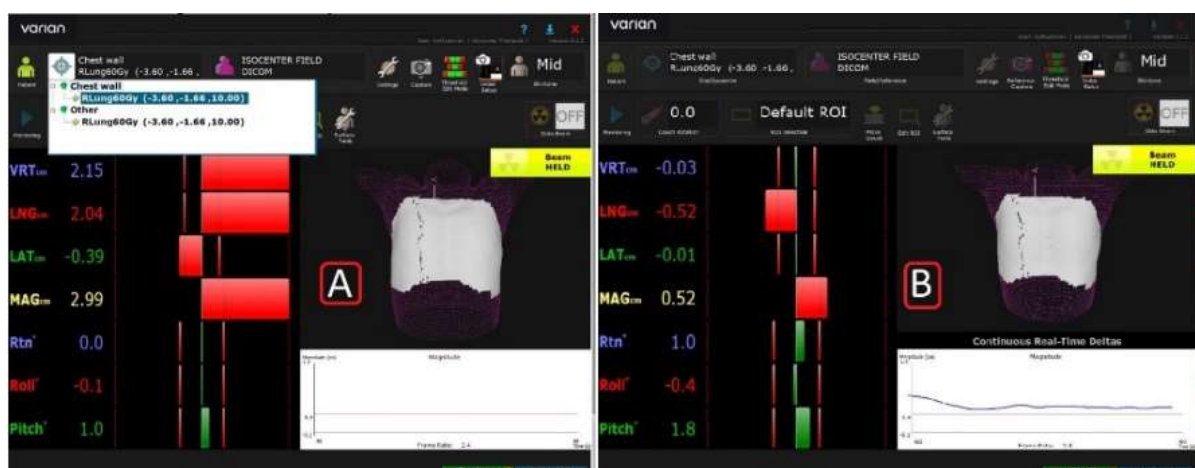
Hình 1. Hệ thống máy CT mô phỏng và dụng cụ cố định tư thế người bệnh trên bàn CT mô phỏng

Từ hình ảnh CT scan mô phỏng, sẽ thu thập dữ liệu bề mặt da của bệnh nhân, đây sẽ là dữ liệu tham chiếu cho việc thiết lập tư thế điều trị sau đó bằng hệ thống OSMS.

2.1.2. Thiết lập tư thế bệnh nhân trên bàn xạ:

Đặt bệnh bằng OSMS cho xạ trị thở tự do: Đặt bệnh bằng cách đối chiếu hình ảnh bề mặt da bệnh nhân tại thời điểm đang nằm

trên bàn xạ trị với hình ảnh bề mặt da tham chiếu của bệnh nhân (được thu thập và tạo dựng dựa theo hình ảnh chụp CT mô phỏng). KTV xạ trị sẽ điều chỉnh tư thế người bệnh đang nằm trên bàn xạ sao cho thông số 6 hướng (3 chiều và 3 góc quay) của người bệnh hiển thị trên màn hình hướng dẫn của OSMS về 0 hoặc nhỏ nhất có thể được.



Hình 2. Điều chỉnh tư thế người bệnh trên bàn điều trị dựa vào hình ảnh tham chiếu lúc CT mô phỏng khi người bệnh thở bình thường

Khi vừa đặt người bệnh lên bàn chưa tinh chỉnh nhiều (A). Sau khi tinh chỉnh chỉ còn lệch chiều long (B)

2.1.3. Chụp CBCT kiểm tra trước mỗi lần xạ:

Hình ảnh CBCT sẽ được tham chiếu với CT mô phỏng, các mốc xương được ưu tiên chọn lựa để chồng khớp hai hình ảnh với nhau (matching). Sau khi thực hiện việc matching, hệ thống sẽ ghi nhận các di lệch theo 6 chiều (3 chiều trong tọa độ và 3 góc quay) và bản được dời đến vị trí điều trị mới sau khi matching dựa vào 6 thông này. Các thông số di lệch này phải nhỏ hơn 0.5cm đối với các chiều tọa độ và nhỏ hơn 3 độ với các góc quay. Nếu vượt ngoài ngưỡng này, phải vào kiểm tra lại tư thế bệnh nhân và lặp lại qui trình đặt bệnh.

2.2. Phương pháp thống kê

Các số liệu được thu thập và phân tích:

- **Tọa độ bàn:** Giá trị tọa độ thực tế vị trí bàn ban đầu khi thiết lập tư thế bệnh nhân sử dụng hệ thống OSMS so với vị trí điều trị thực tế đã dời bàn sau khi matching hình ảnh CBCT với hình ảnh CT mô phỏng (tọa độ này có giá trị âm và giá trị dương).

- **Độ di lệch** ghi nhận mỗi lần điều trị là giá trị tuyệt đối của tọa độ bàn. Dữ liệu về độ di lệch theo các chiều được thể hiện bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

- **Sai số** khi điều trị liên quan đến tư thế bệnh nhân là sai số giữa tư thế thực tế của bệnh nhân và tư thế lúc lập kế hoạch điều trị, gồm 2 thành phần là sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ) trên mỗi bệnh nhân

được tính theo công thức tương ứng theo từng chiều.

+ Trong đó, sai số hệ thống được định nghĩa là sự khác biệt giữa giá trị trung bình vị trí của bệnh nhân (theo các chiều) trong lúc điều trị so với vị trí trong kế hoạch điều trị. Để tính được sai số hệ thống, cần tính vị trí trung bình (theo các chiều) của từng bệnh nhân trong tất cả các lần xạ trị. Sai số hệ thống của nhóm gồm p bệnh nhân chính là độ lệch chuẩn của p giá trị trung bình này.

+ Sai số ngẫu nhiên là sự khác biệt vị trí bệnh nhân giữa mỗi lần xạ trị so với trung bình độ lệch chuẩn. Giá trị này được tính bằng căn bậc hai của trung bình bình phương độ lệch chuẩn của mỗi bệnh nhân.

Độ mở biên từ CTV ra đến PTV theo các công thức:

- Theo ICRU 62^[5]: $M = \sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$

- Theo Stroom^[6]: $M = 2\Sigma + 0,7\sigma$

- Theo Van Herk^[7]: $M = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Có tổng cộng 31 bệnh nhân xạ trị ung thư vú phải với 551 phân liều điều trị tại trung tâm chúng tôi từ 01/8/2023 đến 01/8/2024 được đưa vào nghiên cứu này. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân được mô tả trong bảng dưới:

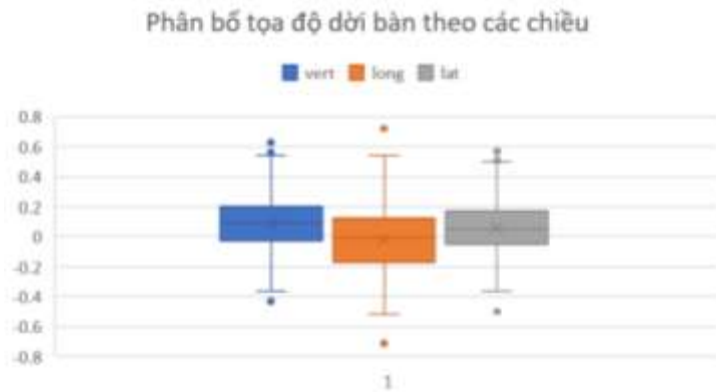
Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ nhóm bệnh nhân

Tuổi		49 (29 - 83)
Giai đoạn bệnh	I	39% (12/31)
	II	22% (7/31)
	III	39% (12/31)
Kỹ thuật xạ	IMRT	81% (25/31)
	VMAT	19% (6/31)
Có xạ hạch không?	Có	84% (26/31)
	Không	16% (5/31)

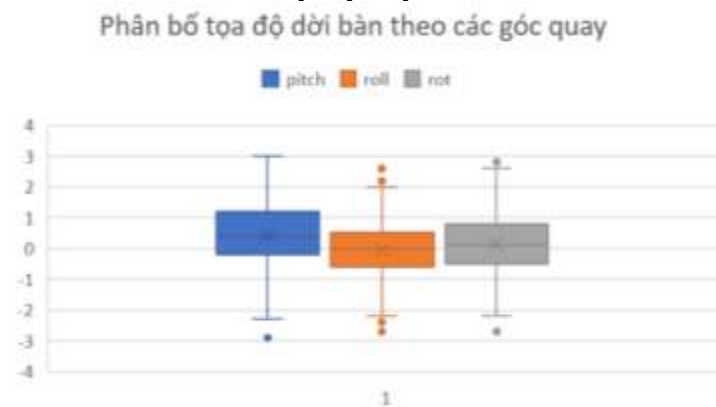
Phác đồ xạ trị	42,56Gy/16 lần 50Gy/25 lần	90% (28/31) 10% (3/31)
Boost nền bướu	Có Không	32% (10/31) 68% (21/31)

3.2. Sự phân bố tọa độ dời bàn theo các trục tọa độ và theo các góc xoay:

Biểu đồ bên dưới mô tả sự phân bố các giá trị dời bàn theo các trục tọa độ và theo các góc xoay.

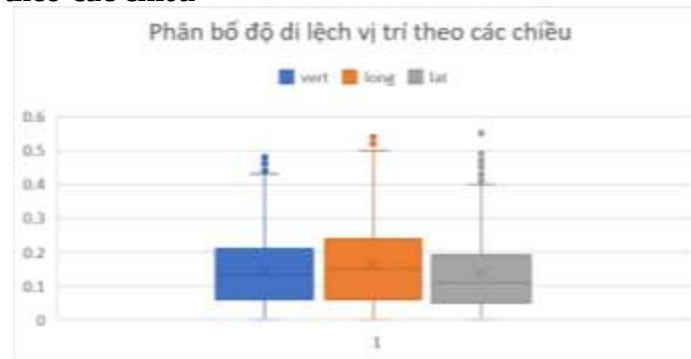


Hình 3. Phân số dữ liệu tọa độ dời bàn theo các chiều



Hình 4. Phân số dữ liệu tọa độ dời bàn theo các góc quay

3.3. Độ di lệch theo các chiều



Hình 5. Phân bố dữ liệu độ di lệch theo các chiều không gian



Hình 6. Tỷ lệ % di lệch theo 3 chiều khi đặt bệnh bằng hệ thống OSMS

Bảng 2. Trung bình độ di lệch theo các chiều với kỹ thuật đặt bệnh bằng OSMS

		N	Mean	Std. Deviation
Vertical	OSMS	551	0.15	0.1
Long	OSMS	551	0.16	0.12
Lat	OSMS	551	0.13	0.11

Như hình 4, khi đặt bệnh bằng OSMS hầu hết các di lệch theo các chiều < 2mm, số lần đặt bệnh có di lệch theo các chiều vertical, longitudinal và lateral < 2mm lần lượt chiếm 73%, 65% và 78%.

3.4. Các sai số và độ mở biên từ CTV ra đến PTV:

Có tổng cộng 551 lần đặt bệnh bằng OSMS thực hiện ở 31 bệnh nhân xạ trị vú bên phải. Chúng tôi đã tính sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên khi đặt bệnh của kỹ thuật. Sai số hệ thống khi đặt bệnh bằng

OSMS trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 0.1cm, 0.14cm và 0.11cm so theo từng chiều vertical, long và lateral. Sai số ngẫu nhiên theo các chiều vert, long và lat khi đặt bệnh bằng OSMS là 0.12cm, 0.14cm và 0.13cm.

Từ hai giá trị sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên tính được qua 551 lần đặt bệnh bằng hệ thống OSMS chúng tôi đã tính được giá trị biên cần thiết từ CTC ra đến PTV cho 3 chiều theo các công thức của ICRU, Stroom và van Herk như bảng dưới đây.

Bảng 3. Giá trị sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên từ đó tính ra độ mở biên từ CTV ra PTV

	Sai số hệ thống (Σ)	Sai số ngẫu nhiên (σ)	Giá trị biên từ CTV ra đến PTV (cm)		
			Công thức ICRU 62	Theo Stroom	Theo van Herk
Vert	0.1	0.12	0.16	0.28	0.34
Long	0.14	0.14	0.20	0.38	0.45
Lat	0.11	0.13	0.17	0.31	0.38

IV. BÀN LUẬN

Về tọa độ dời bàn theo các trục không gian và theo các góc quay, có thể thấy giá trị trung bình vị trí dời bàn theo các trục và các góc quay sẽ về gần 0, và các giá trị còn lại sẽ tập trung quanh trên và dưới giá trị trung bình này. Dựa trên biểu đồ này có thể thấy 50% giá trị (tương ứng với 50% số lần đặt bệnh) được phân bố rất gần quanh giá trị trung bình, điều này cho thấy đa số các lần đặt bệnh độ di lệch quanh giá trị trung bình rất ít, các giá trị có tính tập trung cao, gợi ý việc đặt bệnh bằng hệ thống OSMS có độ chụm (precision) khá tốt.

Một điểm nữa có thể ghi nhận, theo biểu đồ hình 3 và 4 vị trí dời bàn theo chiều vertical (độ cao bàn) và theo góc pitch có xu hướng ở trên số 0 (chiều dương), đây có thể là sai số hệ thống của hệ thống thiết bị tại Trung tâm Xạ trị Vinmec Central Park. Một trong những nguyên nhân lý giải cho sai số này đó là sự võng của bàn điều trị, khi vị trí bệnh nhân được dời ra xa trục của bàn, vì thế bị trí bệnh nhân sẽ lệch theo chiều vertical và ảnh hưởng đến góc pitch.

Về độ di lệch vị trí khi đặt bệnh, hầu hết các lần đặt bệnh đều có độ di lệch $< 2\text{mm}$, chiếm 65% đến 78% theo các trục không gian. Điều này cho thấy OSMS hỗ trợ việc thiết lập tư thế điều trị cho bệnh nhân rất tốt. Ngoài tính tập trung đạt được như ở phần bàn luận trên, thì kỹ thuật này còn cho được tính chính xác cao (accuracy). Khi so sánh với nhóm bệnh nhân xạ trị ung thư vú đặt bệnh bằng kỹ thuật dấu xăm, chúng tôi nhận thấy hệ thống OSMS giảm đáng kể độ di lệch khi đặt bệnh, trung bình độ di lệch khi đặt bệnh theo các chiều vertical, longitudinal và lateral giữa kỹ thuật đặt bệnh bằng OSMS so với đặt bệnh bằng dấu xăm lần lượt là 0.15cm so với 0.33cm ($p < 0.005$), 0.16cm so

với 0.45cm ($p < 0.005$) và 0.13cm so với 0.2cm ($p = 0.013$).

So sánh với báo cáo trước đây khi chúng tôi bắt đầu sử dụng OSMS thiết lập tư thế điều trị cho bệnh nhân xạ trị ung thư vú, các số liệu này đang có xu hướng cải thiện, kết quả của thống kê này cho thấy giá trị trung bình độ lệch ở tất cả các chiều đều nằm trong khoảng từ $0.1 - 0.2\text{cm}$, khoảng tin cậy 95% của các giá trị này đều nhỏ 0.4cm khi đặt bệnh bằng OSMS. Độ lệch tính được từ tổng kết cũng cải thiện đáng kể ở chiều longitudinal và chiều lateral 0.16cm so với 0.21cm và 0.13cm so với 0.18cm , riêng chiều vertical thì chưa ghi nhận sự khác biệt (0.15cm so với 0.14cm), được lý giải do độ võng xuống của bàn điều trị khi đưa bệnh nhân vào sát đầu máy và xa trục của bàn^[1]. Vì chủ ý là không so sánh giữa 2 nhóm này, do không giống nhau về kỹ thuật, đặc điểm mặt bệnh, tuy nhiên việc đưa ra các giá trị đó ở đây để cho chúng tôi ghi nhận sự cải thiện về sự thuận thực của nhóm kỹ thuật viên xạ trị khi thiết lập tư thế điều trị cho bệnh nhân. Tuy nhiên, độ lệch của tổng kết này có cải thiện nhưng vẫn còn cao so với các tác giả khác. Theo tổng kết của tác giả Zhao Ma^[2], trên 20 bệnh nhân xạ trị vú, trung bình sự di lệch theo các chiều vertical, longitudinal và lateral lần lượt là 0.05cm , 0.04cm và 0.02cm . Điều này cho thấy chúng tôi cần chuẩn xác hơn nữa trong quy trình của mình.

Về tính toán sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên giữa các lần điều trị, chúng tôi dựa theo công thức của ICRU 62, Stroom và van Herk^[3]. Kết quả tính toán như bảng 3. Tổng kết này tại trung tâm chúng tôi cho thấy sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên có kết quả tương tự các báo cáo của các tác giả khác^[4,5].

Có một số mô hình tính toán được dựng lên để tính biên mở rộng từ CTV ra đến PTV. Hầu hết các mô hình này đều tính toán để đạt mục tiêu PTV bao gồm được CTV khi nó di động hay thay đổi vị trí trong quá trình xạ trị và như vậy CTV mới nhận đủ liều xạ trị. Về các công thức tính độ mở biên từ CTV ra đến PTV chúng tôi đã bàn luận trong báo cáo trước đây của mình. Riêng công thức của van Herk là công thức được áp dụng nhiều tại trung tâm xạ trị trên thế giới. Ở bài báo cáo lần này, chúng tôi xin phép chỉ đưa ra kết quả sau khi áp dụng các mô hình tính toán nêu trên ở bảng số 3.

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi, dựa theo 3 công thức gợi ý, biên mở từ CTV ra đến PTV đối với xạ trị ung thư vú, tính toán từ số liệu thực tế tại trung tâm, giao động từ 0.16cm - 0.34cm với chiều vertical, 0.20cm - 0.45cm với chiều long và từ 0.17cm - 0.38cm với chiều lateral. Báo cáo của Maija khi sử dụng hệ thống SGRT cũng cho kết quả tương tự với giá trị biên giao động từ 0.28 - 0.43cm [6]. Một tổng kết khác do các tác giả Trung Quốc khi sử dụng hệ thống SGRT xạ trị ung thư vú giá trị biên tính được lần lượt là 0.4, 0.6 và 0.4 tương ứng với các chiều vertical, longitudinal và lateral [7]. Đối với ung thư vú, các khuyến cáo hiện tại (từ RTOG hay ESTRO) đề nghị mở biên CTV ra PTV là 0.5cm - 1cm. Với kết quả tính toán từ số liệu của trung tâm chúng tôi, các giá trị biên này đều nhỏ hơn 0.5cm, khi số liệu ghi nhận càng nhiều, thống kê càng có tính chính xác và đại diện hơn, thì đây sẽ là số liệu để chúng tôi xây dựng độ mở biên của riêng chúng tôi, áp dụng dựa trên các phương tiện máy móc, qui trình tại Đơn vị Xạ trị Bệnh viện Vinmec Central Park. Hiện tại chúng tôi vẫn áp dụng giá trị mở biên từ CTV ra PTV là 0.4 - 0.5cm đối với xạ trị ung thư vú.

Trong tương lai, chúng tôi cũng có thể xây dựng độ mở biên chi tiết hơn theo từng chiều không gian mà theo chúng tôi việc này sẽ giúp hạn chế thêm phần mô lành không cần thiết nằm trong thể tích điều trị PTV.

V. KẾT LUẬN

Tiếp theo tổng kết báo cáo năm 2023 khi ban đầu áp dụng kỹ thuật xạ trị có hướng dẫn bề mặt SGRT với hệ thống kiểm soát quang học bề mặt OSMS, trong tổng kết này, chúng tôi tiếp tục tổng kết dữ liệu khi thiết lập tư thế điều trị cho bệnh nhân xạ trị ung thư vú bên phải. Phân tích các dữ liệu này giúp chúng tôi đánh giá được hiệu quả của hệ thống OSMS giúp giảm di lệch khi đặt bệnh, từ đó giảm sai sót xảy ra trong quá trình điều trị. Việc phân tích này cũng giúp đánh giá được qui trình làm việc và vận hành tại đơn vị chúng tôi, đánh giá được cả sự thay đổi về chất lượng điều trị và cải thiện về sự thành thạo (competence) của nhân viên xạ trị.

Với các kết quả tính toán được, giúp chúng tôi cải tiến qui trình điều trị, giúp việc xạ trị càng ngày càng chính xác hơn, hạn chế tác dụng phụ khi giảm thể tích mô lành không cần thiết nằm trong thể tích tích tích (do thu nhỏ biên mở từ CTV ra PTV) và tăng sự hài lòng và trải nghiệm của bệnh nhân (không phải xăm dấu trên da, giảm số lần chụp CBCT, giảm thời gian điều trị).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Lê Phước Thu Thảo, Châu Ngọc Thuận và cs.** Đánh giá kỹ thuật thiết lập tư thế bệnh nhân bằng hệ thống xạ trị có hướng dẫn bề mặt SGRT trong xạ trị ung thư vùng ngực tại Bệnh viện Vinmec Central Park. Tạp chí Y học Việt Nam, 2023, tập 533, tháng 12; trang 653-664.

2. **Ma Z, Zhang W, Su Y, Liu P, Pan Y, Zhang G, Song Y.** Optical Surface Management System for Patient Positioning in Interfractional Breast Cancer Radiotherapy. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 9; 2018: 6415497. doi: 10.1155/2018/6415497. PMID: 29511688; PMCID: PMC5817315.
3. **van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV.** The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1121–1135.
4. **Joep Stroom, Ben Heijmen.** Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 64: 75–83.
5. **Cravo S, et al.** Radiotherapy setup displacements in breast cancer patients: 3D surface imaging experience. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018; 23(1):61–7.
6. **Rossi, Maija et al.** Patient setup accuracy in DIBH radiotherapy of breast cancer with lymph node inclusion using surface tracking and image guidance, *Medical Dosimetry* 2022, Vol 47, Issue 2: 146 – 150.
7. **Rudat V, Shi Y, Zhao R, Yu W.** Setup margins based on the inter- and intrafractional setup error of left-sided breast cancer radiotherapy using deep inspiration breath-hold technique (DIBH) and surface guided radiotherapy (SGRT). *J Appl Clin*

Med Phys. 2024; 25:e14271. <https://doi.org/10.1002/acm2.14271>.

PHỤ LỤC

Cách tính sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ).

Số mẫu khảo sát có n bệnh nhân, có đánh số lần lượt từ p1 đến pn.

Lần lượt mỗi bệnh nhân có số lần xạ trị là f1 đến fm.

Sai số khi đặt bệnh mỗi lần xạ theo 1 chiều lần lượt là x1 đến xi.

Đầu tiên, tính trung bình sai số đặt bệnh của từng bệnh nhân:

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_{i=1}^m x_i}{m}$$

Và độ lệch chuẩn của sai số đặt bệnh của từng bệnh nhân:

$$SD_i = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x}_i)^2}{m - 1}}$$

Sai số hệ thống (Σ) là độ lệch chuẩn của tất cả các giá trị $\bar{x}_i$

$$\Sigma = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x}_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Sai số ngẫu nhiên (σ) là căn bậc 2 của trung bình các bình phương độ lệch chuẩn của từng bệnh nhân:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum SD_i^2}{n}}$$

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU BỆNH NHÂN UNG THƯ DI CĂN XƯƠNG BẰNG XẠ TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

Đoàn Trung Hiệp¹, Lê Đức Anh², Dương Văn Nghĩa²,
Bồ Thị Minh Châm³, Phạm Thị Quỳnh³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị giảm đau bằng xạ trị ở bệnh nhân ung thư di căn xương tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế (ĐKQT) Vinmec Times City.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi mô tả hồi cứu trên 22 bệnh nhân ung thư có di căn xương được điều trị bằng phương pháp xạ trị tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City trong khoảng thời gian từ tháng 01 năm 2022 đến tháng 01 năm 2024.

Kết quả: 22 bệnh nhân phù hợp tiêu chí lựa chọn với tuổi trung bình là $59,5 \pm 15,1$, tỷ lệ nam/nữ = 1. Đa số là di căn xương từ ung thư phổi và vú chiếm 64%. Số lượng tổn thương di căn chủ yếu là đa ổ, chiếm 81,8%. Mức liều - phân liều điều trị là từ 8Gy/1 phân liều - 30Gy/10 phân liều. Có 2 bệnh nhân sử dụng kỹ thuật SBRT với mức liều - phân liều 24Gy/3 phân liều. Các bệnh nhân được sử dụng thuốc giảm đau chủ yếu bậc 2, chiếm 95,4%, chỉ có 1 bệnh nhân phải sử dụng morphin, chiếm 4,6%. Điểm đau theo

thang điểm cường độ đau dạng nhìn (VAS-visual analog scale) và thang điểm khách quan được điều chỉnh dựa trên bộ câu hỏi Wisconsin (Wilconsin BPQ- Brief Pain Questionnaire) trước điều trị trung bình lần lượt là $4,6 \pm 1,2$ và $4,3 \pm 1,5$. Tại thời điểm 1 tháng sau xạ trị, có sự khác biệt về mức độ đau theo cả hai thang điểm so với trước xạ trị với giá trị $p < 0,05$. Tuy nhiên không có sự khác biệt về mức độ đau ở cả hai thang điểm so giữa thời điểm 3 tháng và 1 tháng sau xạ trị với $p > 0,05$. Tại thời điểm 1 - 3 tháng, có 90,1% bệnh nhân có đáp ứng giảm đau. Trong 20/22 bệnh nhân có đáp ứng giảm đau, chủ yếu các bệnh nhân bắt đầu có đáp ứng giảm đau tại thời điểm 7 - 14 ngày sau xạ trị. Đa số các bệnh nhân duy trì được đáp ứng giảm đau trong 3 - 6 tháng, chiếm 71,4%.

Kết luận: Tỷ lệ đáp ứng giảm đau của xạ trị cao là 90,1%. Thời gian bắt đầu giảm đau thường gặp là sau xạ 7 - 14 ngày. Thời gian duy trì đáp ứng thường gặp là 3-6 tháng. Từ những kết quả thu được cho thấy xạ trị là phương pháp điều trị giảm đau hiệu quả cao cho ung thư di căn xương.

Từ khóa: Di căn xương, xạ trị giảm đau di căn xương.

SUMMARY

RESULT OF PAIN RELIEF FOR PATIENTS WITH BONE METASTASIS CANCER BY RADIOTHERAPY AT VINMEC TIMES CITY INTERNATIONAL HOSPITAL

Objective: To describe the result of radiotherapy for pain relief in patients with bone

¹Bác sĩ Trưởng khoa Xạ trị – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

²Bác sĩ Khoa Xạ trị – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³Điều dưỡng Khoa Xạ trị – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trung Hiệp

Email: ro.dthiep2009@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

metastases at Vinmec Times City International Hospital.

Methods and subjects: We retrospectively described 22 cancer patients with bone metastases treated with radiotherapy at Vinmec Times City International General Hospital from January 2022 to January 2024.

Results: 22 patients met the selection criteria with an average age of 59.5 ± 15.1 , male/female ratio = 1. The majority had bone metastases from lung and breast cancer, accounting for 64%. The number of metastatic lesions was mainly multifocal, accounting for 81.8%. The treatment dose-fractionation ranged from 8Gy/1 fraction to 30Gy/10 fractions. There were 2 patients using SBRT technique with a dose-fractionation of 24Gy/3 fractions. Before radiotherapy, patients used analgesic mainly at level 2, accounting for 95.4%, and level 3 accounting for only 4.6%. The mean VAS and BPQ pain scores before treatment were 4.6 ± 1.2 and 4.3 ± 1.5 , respectively. At 1 month after radiotherapy, there was a difference in pain levels according to both scales compared to before radiotherapy with $p < 0.05$. However, there was no difference in pain levels according to both scales between 3 months and 1 month after radiotherapy with $p > 0.05$. At 1 - 3 months, 90.1% of patients had pain relief response. Among 20/22 patients responded, the majority began at 7 - 14 days after radiotherapy. Most of the patients maintained pain relief response for 3 - 6 months, accounting for 71.4%.

Conclusion: The rate of pain relief response to radiotherapy is high at 90.1%. The common time to start analgesia is 7 - 14 days after radiotherapy. The common time to onset of pain relief was 7 - 14 days after radiotherapy. The common time to maintain response was 3 - 6 months. The results obtained showed that radiotherapy is a highly effective pain relief treatment for bone metastases.

Keywords: Bone metastases, radiotherapy for pain relief of bone metastases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ gặp di căn xương từ khối u đặc rất cao, có đến 80% các bệnh nhân ung thư khối u đặc nguyên phát sẽ tiến triển hoặc tái phát di căn xương trong quá trình mắc bệnh^[1]. Di căn xương thường gây đau cho bệnh nhân, làm giảm chất lượng cuộc sống. Mục tiêu điều trị giảm nhẹ di căn xương bao gồm kiểm soát đau, bảo tồn giải phẫu và cơ năng của xương, và duy trì chất lượng cuộc sống. Hiện nay, điều trị tổn thương di căn xương là điều trị đa mô thức bao gồm nội khoa, ngoại khoa, xạ trị và chăm sóc giảm nhẹ (bao gồm cả thuốc giảm đau). Tuy nhiên, mỗi phương pháp sẽ có tác dụng trong những trường hợp nhất định. Sử dụng thuốc giảm đau có tác dụng trong thời gian ngắn, nhiều tác dụng không mong muốn, tình trạng nhờn thuốc khiến người bệnh phải tăng liều,... Xạ trị ngoài là phương pháp điều trị thường được áp dụng ở Việt Nam cũng như trên thế giới và được chứng minh là có tỷ lệ đáp ứng giảm đau cao^[2]. Tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City, chưa có nghiên cứu về đáp ứng giảm đau của phương pháp này, do vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu để đánh giá kết quả giảm đau của phương pháp xạ trị ở bệnh nhân ung thư có di căn xương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Gồm 22 bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định ung thư bằng giải phẫu bệnh và có triệu chứng đau do tổn thương di căn gây ra (điểm đau theo thang điểm VAS ít nhất là 2 điểm) và được điều trị xạ trị tại Bệnh viện VMTC. Có bằng chứng rõ ràng di căn xương

trên chẩn đoán hình ảnh (PET/CT hoặc xạ hình xương). Bệnh nhân đồng ý điều trị bằng xạ trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư xương nguyên phát, tuân thủ kém không tự chấm được thang điểm đau, đang sử dụng liệu pháp toàn thân (hóa chất, nội tiết, thuốc ức chế hủy cốt bào) trong vòng 1 tháng, tiên lượng sống dưới 1 tháng.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

2.2. Các bước tiến hành

- Mô tả các biến số chung: Tuổi, giới, u nguyên phát, vị trí u.

- Mô tả về điều trị xạ trị: Liều, phân liều, kỹ thuật xạ trị (VMAT, 3D-CRT, SBRT).

- Mô tả kết quả lâm sàng trước và sau điều trị xạ trị hàng ngày trong 2 tuần đầu và tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau xạ trị:

+ Đánh giá đau chủ quan bằng thang điểm cường độ đau dạng nhìn (VAS- visual analog scale)^[3] và thang điểm khách quan được điều chỉnh dựa trên bộ câu hỏi Wisconsin (Wilconsin BPQ- Brief Pain Questionnaire)^[4] tại thời điểm chưa dùng thuốc giảm đau (nếu có): Cả 2 thang điểm đều có điểm số thấp nhất là 0 và cao nhất là 10 và đều được phân thành 4 mức độ: Không đau (0 điểm), đau nhẹ (1 - 3 điểm), đau vừa (4 - 6 điểm) và đau nặng (7 - 10 điểm). Đây là 2 thang điểm được chúng tôi sử dụng thường quy để đánh giá cho tất cả những bệnh nhân di căn có đau (bao gồm cả di căn xương, phần mềm,...), theo protocol tại khoa xạ trị vẫn áp dụng trong thực hành hàng ngày.

Bảng 1. Thang điểm đánh giá đau khách quan dựa trên bộ câu hỏi BPQ^[5]

Điểm số Yếu tố đánh giá	0	1	2
Cảm xúc	Thư giãn	Trung tính	Khó chịu
Khả năng đi lại	Bình thường	Hạn chế một phần do đau	Hạn chế nhiều, chủ yếu phải ngồi hoặc nằm do đau
Khả năng làm việc	Bình thường	Hạn chế một phần do đau	Hạn chế nhiều, không thể tập trung để làm việc do đau
Giấc ngủ	Ngủ ngon	Ngủ bị ảnh hưởng do đau, nhưng tỉnh dậy không bị mệt	Mất ngủ hoặc ngủ ít do đau, mệt mỗi khi tỉnh dậy
Hoạt động thường ngày	Bình thường	Hạn chế một phần do đau	Cần sự hỗ trợ về các hoạt động thường ngày do đau

+ Thuốc giảm đau đang sử dụng: Bậc thuốc (1, 2, 3), liều sử dụng:

•Thuốc giảm đau được chia thành 3 bậc theo Tổ chức Y tế thế giới: Bậc 1 - Giảm đau không opioid như paracetamol, NSAIDs; bậc 2 - Opioid yếu như codein, tramadol; bậc 3 -

Opioid mạnh như morphin, fentanyl.

- Mô tả thời gian bắt đầu có đáp ứng giảm đau.

- Đánh giá đáp ứng giảm đau với xạ trị tại thời điểm 1 đến 3 tháng: Hoàn toàn, một phần, không đáp ứng.

Bảng 2. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng giảm đau^[6]

Hoàn toàn	Điểm VAS và BPS đạt 0 điểm và không phải sử dụng thuốc giảm đau
Một phần	Điểm VAS và/ hoặc BPS giảm tối thiểu 2 điểm mà không phải tăng liều hoặc bậc giảm đau HOẶC Giảm bậc hoặc liều ít nhất 25% mà không tăng điểm VAS và BPS
Không đáp ứng	Không đạt được 2 tiêu chí trên

- Đánh giá thời gian duy trì đáp ứng giảm đau: Là thời gian bắt đầu có đáp ứng giảm đau đến khi đau tái phát tại vị trí cũ hoặc phải tăng liều giảm đau. Nếu bệnh nhân tử vong mà chưa đau lại thì tính đến thời điểm tử vong. Nếu hiện tại bệnh nhân chưa đau lại thì tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

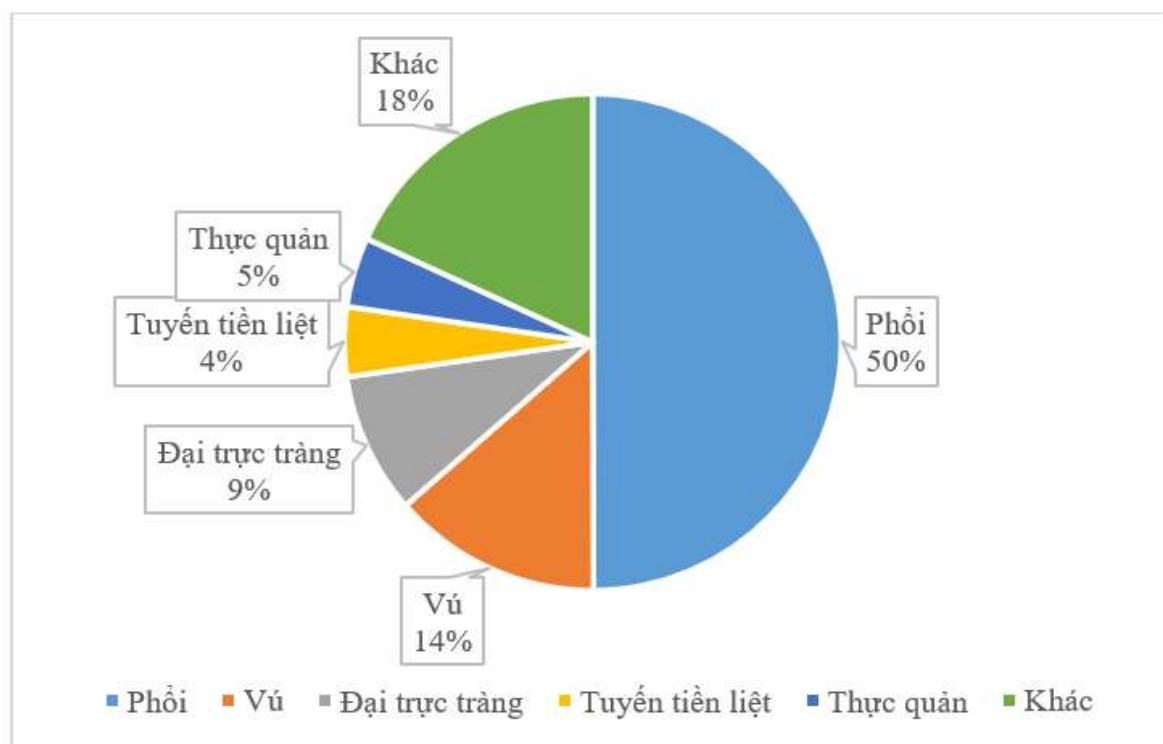
2.3. Thu thập, xử lý số liệu:

Số liệu thu thập được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS v.22.0. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn) và biến định tính được biểu

diễn dưới dạng tần số (tỷ lệ phần trăm). So sánh ghép cặp bằng t-test ghép cặp nếu biến theo quy luật chuẩn, hoặc Wilcoxon signed rank test nếu biến không theo quy luật chuẩn. Giá trị $p \leq 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

22 bệnh nhân phù hợp tiêu chí lựa chọn với tuổi trung bình là $59,5 \pm 15,1$ (từ 27 đến 86 tuổi), tỷ lệ nam/nữ = 1.

**Biểu đồ 1. Vị trí u nguyên phát**

Nhận xét: Đa số là di căn xương từ ung thư phổi chiếm 50%, theo sau là ung thư vú với 14%.

Bảng 2. Các thông số lâm sàng chung về tổn thương di căn xương

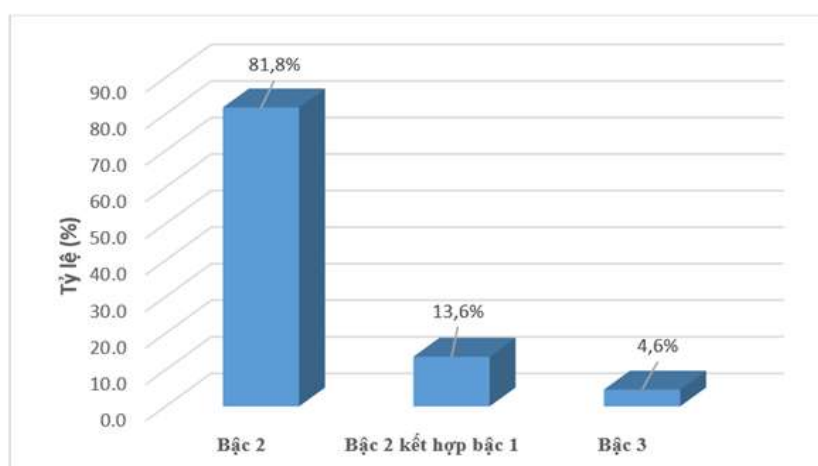
Các thông số		Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Số lượng	Đơn ổ	4	18,2
	Đa ổ	18	81,8
Vị trí di căn	Xương trục	9	40,9
	Xương chi	2	9,1
	Xương trục + xương chi	11	50,0
Di căn tạng kèm theo	Có	7	31,8
	Không	15	68,2

Nhận xét: Số lượng tổn thương di căn chủ yếu là đa ổ, chiếm 81,8%, tổn thương đơn ổ chỉ chiếm 18,2%. Vị trí di căn ở xương trục chiếm tỷ lệ cao với 20 bệnh nhân, chiếm 90,1% và ở xương chi chiếm 9,1%, trong đó di căn cả xương trục và xương chi chiếm 50,0%. Di căn tạng kèm theo 7 bệnh nhân, chiếm 31,8%.

Bảng 3. Kỹ thuật và liều - phân liều xạ trị

Các thông số		Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Kỹ thuật	3D-CRT	5	22,7
	VMAT	15	68,2
	SBRT	2	9,1
Liều - phân liều	8Gy/1 phân liều	2	9,1
	20Gy/5 phân liều	6	27,3
	20Gy/4 phân liều	2	9,1
	30Gy/10 phân liều	10	45,4
	24Gy/3 phân liều (SBRT)	2	9,1

Nhận xét: Các bệnh nhân được sử dụng kỹ thuật 3D-CRT là 5, chiếm 22,7%, VMAT là 15, chiếm 68,2%. Có 2 bệnh nhân được sử dụng kỹ thuật SBRT, chiếm 9,1%. Liều - phân liều điều trị của 2 bệnh nhân SBRT là 24Gy/3 phân liều. Với các bệnh nhân còn lại, mức liều - phân liều điều trị là từ 8Gy/1 phân liều (2 BN, chiếm 9,1%) cho đến 20Gy/4 - 5 phân liều (8 BN, 36,4%) và 30Gy/10 phân liều (10BN, 45,5%).

**Biểu đồ 2. Bậc thuốc giảm đau bệnh nhân được sử dụng trước xạ trị**

Nhận xét: Các bệnh nhân được sử dụng thuốc giảm đau chủ yếu bậc 2, chiếm 95,4%, trong đó có 13,6% số bệnh nhân phải sử dụng kèm thêm giảm đau bậc 1. Trong nghiên cứu chỉ có 1 bệnh nhân phải sử dụng morphin, chiếm 4,6%.

Bảng 4. Điểm theo thang điểm VAS trước và sau điều trị xạ trị

Thời điểm	$\bar{X} \pm SD$	p
Trước xạ trị (T0)	$4,6 \pm 1,2$	T30 – T0: p = 0,000a T90 – T30: p = 0,102a
Sau xạ trị 1 tháng (T30)	$1,7 \pm 1,2$	
Sau xạ trị 3 tháng (T90)	$1,5 \pm 1,2$	

a: Sử dụng Wilcoxon signed rank test

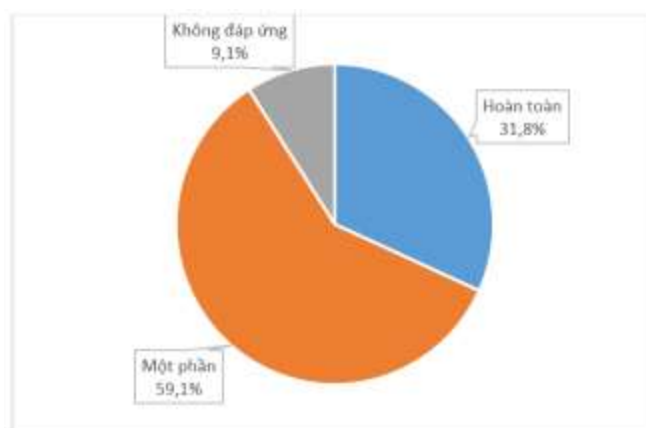
Nhận xét: Điểm đau theo thang điểm VAS trước điều trị trung bình là $4,6 \pm 1,2$. Sau 1 tháng, điểm đau giảm còn $1,7 \pm 1,2$ và sau 3 tháng là $1,5 \pm 1,2$. Có sự khác biệt về mức độ đau theo thang điểm VAS giữa thời điểm 1 tháng sau và trước xạ trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau xạ trị với $p > 0,05$.

Bảng 5. Điểm theo thang điểm BPQ trước và sau điều trị xạ trị

Thời điểm	$\bar{X} \pm SD$	p
Trước xạ trị (T0)	$4,3 \pm 1,5$	T30 – T0: p = 0,000a T90 – T30: p = 0,157a
Sau xạ trị 1 tháng (T30)	$1,6 \pm 1,1$	
Sau xạ trị 3 tháng (T90)	$1,5 \pm 1,1$	

a: Sử dụng Wilcoxon signed rank test

Nhận xét: Điểm đau theo thang điểm BPQ trước điều trị trung bình là $4,3 \pm 1,5$. Sau 1 tháng, điểm đau giảm còn $1,6 \pm 1,1$ và sau 3 tháng là $1,5 \pm 1,1$. Tương tự thang điểm VAS, có sự khác biệt về mức độ đau theo thang điểm BPQ giữa thời điểm 1 tháng sau và trước xạ trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau xạ trị với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3. Đánh giá đáp ứng giảm đau tại thời điểm 1 - 3 tháng sau xạ trị

Nhận xét: Tại thời điểm 3 tháng, có 7 bệnh nhân đáp ứng giảm đau hoàn toàn, chiếm 31,8%. Còn lại chủ yếu đáp ứng một phần chiếm 59,1%. Có 2 bệnh nhân không đáp ứng với xạ trị, chiếm 9,1%.

Bảng 6. Thời gian bắt đầu có đáp ứng giảm đau

Thời gian	Số bệnh nhân (N = 20)	Tỷ lệ (%)
< 7 ngày	4	20,0
7 - 14 ngày	14	70,0
> 14 ngày	2	10,0
TB ± SD (ngày)	9,6 ± 4,8	

Nhận xét: Trong 20/22 bệnh nhân có đáp ứng giảm đau (hoàn toàn hoặc một phần), thời điểm trung bình bắt đầu có giảm đau sau xạ trị là $9,6 \pm 4,8$ ngày, trong đó chủ yếu các bệnh nhân bắt đầu có đáp ứng giảm đau tại thời điểm 7-14 ngày sau xạ trị, chiếm 70,0%.

Bảng 7. Thời gian duy trì giảm đau

Thời gian	Số bệnh nhân (N = 20)	Tỷ lệ (%)
< 3 tháng	5	25,0
3 - 6 tháng	11	55,0
> 6 tháng	4	20,0
TB ± SD (tháng)	5,1 ± 2,8	

Nhận xét: Trong 20/22 bệnh nhân có đáp ứng giảm đau (hoàn toàn hoặc một phần), thời gian duy trì giảm đau trung bình là $5,1 \pm 2,8$ tháng (2 - 12 tháng), trong đó đa số các bệnh nhân duy trì được đáp ứng giảm đau trong 3-6 tháng, chiếm 55%.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi mô tả hồi cứu trên 22 bệnh nhân ung thư di căn xương được điều trị giảm đau bằng phương pháp xạ trị tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City. Tương tự các dữ liệu lớn về ung thư di căn xương, vị trí nguyên phát hay gặp là phổi, tuyến vú và tuyến tiền liệt^[7], nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ cao u nguyên phát là ung thư phổi và vú, chiếm 64%. Số lượng tổn thương di căn chủ yếu là đa ổ, chiếm hơn 80%, tuy nhiên các bệnh nhân đều chỉ đau một vùng và chúng tôi chỉ xạ vào tổn thương hoặc các tổn thương gần nhau tương ứng điểm đau của

bệnh nhân. Vị trí di căn ở xương trục chiếm tỷ lệ cao với 20 bệnh nhân, chiếm 90,1% và ở xương chi chiếm 59,1%. Các mức liều - phân liều chúng tôi sử dụng cũng tương tự với nhiều trung tâm khác tại Việt Nam và trên thế giới, từ 8Gy/1 phân liều cho đến 30Gy/10 phân liều. Riêng với kỹ thuật SBRT, 1 bệnh nhân có di căn ở vị trí đốt sống L2 chưa chèn ép tủy và cột sống còn vững, 1 bệnh nhân có di căn ở vị trí xương vai, đều được sử dụng mức liều - phân liều 24Gy/3 phân liều theo IRCU91 (Ủy ban Quốc tế về Đo lường và Đơn vị Bức xạ báo cáo số 91)^[8]. Điểm đau trung bình trước xạ trị theo thang điểm VAS của nghiên cứu là $4,6 \pm 1,2$, thấp hơn một vài nghiên cứu tại Việt Nam như của tác giả Đoàn Lực với điểm VAS trung bình là $7,4 \pm 1,4,9$ tuy nhiên theo tác giả Kirou-Mauro A nghiên cứu trên hơn 1000 bệnh nhân di căn xương điều trị xạ trị cho thấy tỷ lệ đáp ứng xạ trị không liên

quan đến mức độ đau trước xạ của người bệnh và khuyến cáo nên bắt đầu xạ trị sớm cho người bệnh có mức độ đau trung bình^[10]. Đây cũng là lí do mà trước điều trị, các bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng thuốc giảm đau chủ yếu bậc 2, chiếm 95,4%. Chỉ có 1 bệnh nhân phải sử dụng morphin, chiếm 4,6%, so với 10,3% phải sử dụng giảm đau bậc 3 trong nghiên cứu của tác giả Đoàn Lực^[9].

Thang điểm VAS được sử dụng rất nhiều để đánh giá mức độ đau của người bệnh do tính thuận tiện dễ áp dụng và nhanh chóng, tuy nhiên là đánh giá chủ quan của người bệnh và do đó tại trung tâm chúng tôi, một thang điểm khách quan sẽ được đánh giá song song với thang điểm VAS để tăng tính chính xác. Chúng tôi dựa trên bộ câu hỏi Wisconsin^[4] (Wilconsin BPQ - Brief Pain Questionnaire) với các yếu tố khách quan bao gồm: Cảm xúc bệnh nhân, khả năng đi lại, khả năng làm việc, giấc ngủ và hoạt động thường ngày, điều chỉnh để thang điểm chấm từ 0 – 10 giống với thang điểm VAS, giúp thuận tiện hơn trong việc so sánh với thang điểm VAS. Khi đánh giá đáp ứng giảm đau, chúng tôi chọn các thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau xạ trị tương tự tác giả Kirou-Mauro A (1 tháng, 2 tháng và 3 tháng)^[10]. Theo tác giả, tỷ lệ đáp ứng giảm đau với xạ trị không có sự khác biệt giữa thời điểm 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng. Cụ thể, khi theo dõi dọc, các tỷ lệ này lần lượt là 52,8%, 51,7%, và 54,0%^[10]. Tuy nhiên trên thực tế có một số ít bệnh nhân bắt đầu có đáp ứng giảm đau muộn sau 01 tháng và cũng có các

bệnh nhân tiếp tục giảm đau tại thời điểm 3 tháng so với 1 tháng, do vậy chúng tôi chọn khoảng thời gian 1 - 3 tháng thay vì một mốc cụ thể để kết luận tình trạng đáp ứng đau. Đây cũng là 2 mốc thời gian bệnh nhân thường quay lại với chúng tôi nhất.

Khi đánh giá đáp ứng giảm đau, chúng tôi so sánh mức độ đau theo hai thang điểm VAS và BPQ có điều chỉnh sau điều trị và trước điều trị, cho thấy tại thời điểm sau xạ trị 1 tháng, điểm đau giảm lần lượt từ $4,6 \pm 1,2$ và $4,3 \pm 1,5$ xuống $1,7 \pm 1,2$ và $1,6 \pm 1,1$ tương ứng, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau xạ trị với $p > 0,05$. Khoa Xạ trị của Trung tâm khoa học sức khỏe Synnybrook, Canada cũng nghiên cứu hiệu quả giảm đau của xạ trị trên 109 bệnh nhân ung thư di căn xương và đánh giá đáp ứng dựa trên cả thang điểm VAS và thang điểm theo BPQ^[11]. Tại thời điểm 3 tháng sau xạ trị, điểm VAS trung bình là $2,22 \pm 2,39$ so với trước điều trị là $5,22 \pm 1,97$, giảm 3 điểm. Nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự trung tâm này, với điểm VAS giảm trung bình 2,9 - 3 điểm tương ứng tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau xạ trị. Tuy nhiên khác với với nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Kirou-Mauro A đã trình bày ở trên^[10], mức độ đau của bệnh nhân trung tâm này có giảm tiếp sau 3 tháng so với 1 tháng là $2,86 \pm 2,35$. Khi so sánh về thang điểm khách quan, ngoài 5 tiêu chí của thang điểm được thực hiện ở trung tâm chúng tôi, trung tâm khoa học sức khỏe Synnybrook khoa xạ trị có thêm 2 tiêu

chỉ nữa về mối quan hệ với người khác và yêu thích cuộc sống. Kết quả cho thấy tại thời điểm 3 tháng so với trước điều trị, tất cả các tiêu chí đều cải thiện với các giá trị $p < 0,0001$. Nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự khi thang điểm đau điều chỉnh theo BPP cải thiện so với trước điều trị với $p = 0,000$. Còn khi so sánh giữa thời điểm 3 tháng và 1 tháng ở những bệnh nhân có đáp ứng giảm đau, chỉ có tiêu chí hoạt động thường ngày, cảm xúc, khả năng làm việc là tiếp tục cải thiện, còn tiêu chí về khả năng đi lại, mối quan hệ với người khác, giấc ngủ và yêu thích cuộc sống không thay đổi giữa 2 thời điểm trên^[10]. Kết quả nghiên cứu chúng tôi không thấy có sự khác biệt về cả 5 tiêu chí giữa 2 thời điểm 1 tháng và 3 tháng, tuy nhiên do số lượng bệnh nhân khá hạn chế với 22 bệnh nhân nên trong tương lai sẽ cần mẫu lớn hơn để có thể kết luận.

Khi đánh giá về tỷ lệ đáp ứng điều trị, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 90,9% số bệnh nhân có đáp ứng, trong đó có 31,8% đáp ứng hoàn toàn. Tác giả M N Gaze đã nghiên cứu tiến cứu trên 280 bệnh nhân di căn xương được điều trị xạ trị cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao từ 83,7% đến 89,2%, trong đó đáp ứng toàn bộ từ 38,8% đến 42,3%^[12]. Trong khuyến cáo của ASTRO về xạ trị ngoài cho di căn xương gần đây, tỷ lệ đáp ứng tổng kết qua các thử nghiệm lâm sàng lớn từ 52% - 86%^[13]. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở tổn thương di căn xương cột sống và xương chậu với tỷ lệ 91 - 93% và thấp hơn ở xương chi với 73%^[14]. Có 1 thử nghiệm lâm sàng đánh giá đáp ứng ở những bệnh nhân di

căn xương có liên quan đến đau do thần kinh (chèn ép hoặc xâm lấn), tỷ lệ đáp ứng thấp hơn nhiều, chỉ đạt 58%. Trong nghiên cứu chúng tôi như đã nói ở trên, chỉ định xạ trị được chỉ định sớm hơn và các bệnh nhân chủ yếu có vị trí xạ là tổn thương di căn xương chưa chèn ép hoặc xâm lấn vào thần kinh, chỉ có 2 bệnh nhân (9,1%) có nghi ngờ chèn ép vào thần kinh, đồng thời chủ yếu các di căn xương được xạ trị là tổn thương vị trí xương trục cột sống giải thích tỷ lệ đáp ứng cao 90,9%.

Nghiên cứu chúng tôi cũng đánh giá cả thời gian bắt đầu có đáp ứng giảm đau và thời gian duy trì giảm đau. Dữ liệu từ Trục sở Ung thư Quốc gia Canada trên 298 bệnh nhân ung thư di căn xương cho thấy 41% bắt đầu có đáp ứng giảm đau trong vòng 10 ngày sau điều trị và tỷ lệ này là 80% trong vòng 42 ngày. Tuy nhiên dữ liệu này chỉ đánh giá tại 2 mốc thời điểm là ngày thứ 10 và ngày thứ 42 và không nói rõ về ngày cụ thể bắt đầu có đáp ứng giảm đau. Trong 20/22 bệnh nhân có đáp ứng giảm đau trong nghiên cứu của chúng tôi, thời điểm trung bình bắt đầu có giảm đau sau xạ trị là $9,6 \pm 4,8$ ngày, trong đó chủ yếu các bệnh nhân bắt đầu có đáp ứng giảm đau tại thời điểm 7 - 14 ngày sau xạ trị, chiếm 70,0%. Tác dụng của xạ trị thường sẽ không thấy ngay mà cần thời gian một đến vài tuần để thấy tác dụng nếu có, do cơ chế xạ trị trong giảm đau di căn xương là giảm quá trình hoạt động tế bào hủy xương và tái cấu trúc mô xương là các quá trình từ từ cần thời gian, đồng thời quá trình viêm ban đầu do xạ trị có thể gây ra một phản ứng viêm

cấp tính tăng cảm giác đau trong vài ngày hoặc tuần đầu sau xạ. Đây là lí do các bệnh nhân nếu có đáp ứng thường sẽ bắt đầu cảm nhận giảm đau trong vài tuần sau điều trị xạ trị. Khi đánh giá về thời gian duy trì giảm đau sau khi có đáp ứng cao nhất, kết quả này trung bình trong nghiên cứu chúng tôi $5,1 \pm 2,8$ tháng (2 - 12 tháng), trong đó đa số các bệnh nhân duy trì được đáp ứng giảm đau trong 3 - 6 tháng, chiếm 55% và duy trì > 3 tháng với tỷ lệ 75%. Tác giả Đoàn Lực ghi nhận 67,8% số bệnh nhân có duy trì đáp ứng > 3 tháng. Tình trạng duy trì đáp ứng giảm đau phụ thuộc nhiều yếu tố như khối u nguyên phát, kỹ thuật xạ SBRT hay xạ trải liều thông thường,...^[13]. Với số lượng bệnh nhân hạn chế, chúng tôi chưa thể phân tích các dưới nhóm để đánh giá thời gian duy trì giảm đau cho từng mặt bệnh, vị trí xương di căn và kỹ thuật xạ. Trong tương lai, khi số lượng bệnh nhân đủ lớn, chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu về kết quả này.

V. KẾT LUẬN

Qua mô tả hồi cứu trên 22 bệnh nhân ung thư di căn xương được điều trị giảm đau bằng phương pháp xạ trị tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City, chúng tôi có các kết luận sau:

- Tại thời điểm 1 tháng sau xạ trị, có sự khác biệt về mức độ đau theo cả hai thang điểm chủ quan và khách quan so với trước xạ trị với giá trị $p < 0,05$.

- Tỷ lệ đáp ứng giảm đau của xạ trị cao là 90,1%, trong đó có 31,8% đáp ứng hoàn toàn.

- Thời gian bắt đầu giảm đau thường gặp là sau xạ 7 - 14 ngày, chiếm 70%. Thời gian duy trì đáp ứng thường gặp là 3 - 6 tháng, chiếm 55%.

Từ những kết quả thu được cho thấy xạ trị là phương pháp điều trị giảm đau hiệu quả cao cho ung thư di căn xương. Trong tương lai, khi số lượng bệnh nhân đủ lớn, chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu và phân tích các dưới nhóm cụ thể như đã bàn luận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nielsen OS.** Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol.* 1999;52(2): 95-96. doi:10.1016/s0167-8140(99)00109-7.
2. **van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al.** Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):528-537. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.006.
3. **Langley GB, Sheppard H.** The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int.* 1985;5(4):145-148. doi:10.1007/BF00541514.
4. **Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC.** Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain.* 1983;17(2):197-210. doi:10.1016/0304-3959(83)90143-4.
5. **Pace AK, Bruceta M, Donovan J, Vaida SJ, Eckert JM.** An Objective Pain Score for Chronic Pain Clinic Patients. *Pain Res Manag.* 2021;2021:6695741. doi:10.1155/2021/6695741.

6. **Chow E, Wu JSY, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH.** International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol.* 2002;64(3): 275-280. doi:10.1016/s0167-8140(02)00170-6.
7. **Ryan C, Stoltzfus KC, Horn S, et al.** Epidemiology of bone metastases. *Bone.* 2022;158: 115783. doi:10.1016/j.bone.2020.115783.
8. **Wilke L, Andratschke N, Blanck O, et al.** ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams : Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(3): 193-198. doi:10.1007/s00066-018-1416-x.
9. **Đoàn Lực.** Đánh giá hiệu quả điều trị di căn xương bằng xạ trị ngoài, Acid Zoledronic và Thuốc Giảm Đau. Luận văn Tiến sĩ. Đại học Y Hà Nội; 2012.
10. **Kirou-Mauro A, Hird A, Wong J, et al.** Is response to radiotherapy in patients related to the severity of pretreatment pain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(4):1208-1212. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.062.
11. **Nguyen J, Chow E, Zeng L, et al.** Palliative response and functional interference outcomes using the Brief Pain Inventory for spinal bony metastases treated with conventional radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(7):485-491. doi:10.1016/j.clon.2011.01.507.
12. **Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al.** Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol.* 1997;45(2):109-116. doi:10.1016/s0167-8140(97)00101-1.
13. **Alcorn S, Cortés AA, Bradfield L, et al.** External Beam Radiation Therapy for Palliation of Symptomatic Bone Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology.* 2024;14(5): 377-397. doi:10.1016/j.prro.2024.04.018.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM 5 NĂM VÀ ĐỘC TÍNH ĐIỀU TRỊ TRONG XẠ TRỊ TRIỆT CĂN UNG THƯ Vòm SỬ DỤNG KỸ THUẬT ĐIỀU BIẾN THỂ TÍCH CUNG TRÒN (VMAT) TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

Đoàn Trung Hiệp¹, Dương Văn Nghĩa²,
Trần Bá Bách³, Nguyễn Đình Long³, Lê Đức Anh²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hồi cứu các kết quả tính liều và lâm sàng của kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT) kết hợp tăng liều tích hợp đồng thời (SIB) cho ung thư vòm họng.

Phương pháp: Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vòm họng từ tháng 4 năm 2015 đến tháng 12 năm 2023 được chọn vào. Xạ trị sử dụng kỹ thuật VMAT-SIB với liều triệt căn 70Gy, có hoặc không kèm hóa chất. Thể tích điều trị bao gồm khối u nguyên phát, hạch bạch huyết di căn, và các vùng hạch nguy cơ. Nghiên cứu thu thập các đặc điểm lâm sàng, thông số tính liều, sống thêm, và các độc tính sớm và muộn liên quan đến điều trị.

Kết quả: 33 bệnh nhân, với độ tuổi trung bình 52 (16 - 75), đáp ứng các tiêu chí chọn lựa. Tỷ lệ nam/nữ là 1.54. Đa số (66.7%) được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng (III - IVa). 97% bệnh nhân hoàn thành liệu trình xạ trị.

Tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 97% (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần lần lượt là 69.7% và 27,3%). Với thời gian theo dõi trung bình 48.1 tháng, tỷ lệ sống còn tổng thể (OS) sau 3 năm và 5 năm lần lượt là 95.2% và 77.4%, tỷ lệ sống không bệnh tiến triển (PFS) sau 3 năm và 5 năm lần lượt là 85.5% và 68.4%. Các tác dụng phụ sớm liên quan đến điều trị chủ yếu là độ 1 - 2, với các tác dụng phụ độ 3 bao gồm viêm niêm mạc (15.2%) và viêm da (12.1%). Các tác dụng phụ lâu dài phổ biến nhất bao gồm khô miệng (90.9%), thay đổi vị giác (66.7%), tất cả đều ở mức độ 1 - 2.

Kết luận: Xạ trị VMAT và SIB cho ung thư vòm mũi họng mang lại kết quả sống thêm khả quan với khả năng dung nạp tốt.

Từ khóa: Ung thư vòm họng (NPC), xạ trị xác định, Xạ trị cung điều biến thể tích (VMAT).

SUMMARY

FIVE-YEAR SURVIVAL OUTCOMES AND TREATMENT TOXICITY OF DEFINITIVE RADIOTHERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CANCER USING VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY (VMAT) AT VINMEC TIMES CITY INTERNATIONAL HOSPITAL

Background/Purpose: To retrospectively evaluate the dosimetric and clinical outcomes of volumetric modulated arc therapy (VMAT)

¹Trưởng khoa Xạ trị – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

²Bác sĩ khoa Xạ trị – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

³Kỹ sư khoa Xạ trị – Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trung Hiệp

Email: ro.dthiep2009@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

combined with simultaneous integrated boost (SIB) for nasopharyngeal carcinoma.

Methods: Patients diagnosed with nasopharyngeal carcinoma between April 2015 and January 2024 were included. Radiotherapy was delivered using the VMAT-SIB technique with a curative dose of 70Gy, with or without concurrent chemotherapy. The treatment volume included the primary tumor, metastatic lymph nodes, and regional lymphatic areas at risk. The study collected clinical characteristics, dosimetric parameters, survival, and early and late treatment-related toxicities.

Results: A total of 33 patients, with a median age of 52 (range 16 - 75), met the inclusion criteria. The male - to - female ratio was 1.54. The majority (66.7%) were diagnosed at a locally advanced stage (III - IVa). A total of 97% of patients completed the radiotherapy regimen. The overall response rate was 97%, with complete and partial response rates of 69.7% and 27.3%, respectively. With a median follow-up time of 48.1 months, the 3-year and 5-year overall survival (OS) rates were 95.2% and 77.4%, respectively. The 3-year and 5-year progression-free survival (PFS) rates were 85.5% and 68.4%, respectively. Early treatment-related toxicities were primarily grade 1-2, with grade 3 toxicities including mucositis (15.2%) and dermatitis (12.1%). The most common long-term side effects were xerostomia (90.9%) and taste alteration (66.7%), all of which were grade 1 - 2.

Conclusion: Definitive radiotherapy using VMAT and SIB technique for head and neck cancer yields favorable survival outcomes and great tolerability.

Keywords: Nasopharyngeal cancer (NPC), definitive radiotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là các khối u ác tính có nguồn gốc từ biểu mô vùng họng mũi. Đây là bệnh có đặc điểm phân bố đặc biệt theo địa lý, với 80% số ca bệnh tập trung ở những khu vực dịch tễ như phía Đông Nam Trung Quốc và Đông Nam Á. Điều trị triệt căn ung thư vòm thường bao gồm xạ trị kết hợp hóa trị, trong đó xạ trị đóng vai trò chủ đạo trong kiểm soát bệnh tại chỗ. Các tiến bộ trong xạ trị đã mở ra nhiều cơ hội cải thiện hiệu quả và hạn chế tác dụng phụ, trong đó kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT) đã chứng tỏ ưu thế đáng kể nhờ khả năng tối ưu hóa phân bố liều, giảm phơi nhiễm bức xạ đến các cơ quan lành và rút ngắn thời gian xạ trị.

Mặc dù VMAT đã được chứng minh hiệu quả trong nhiều loại ung thư khác nhau, dữ liệu về ứng dụng kỹ thuật này trong điều trị ung thư vòm tại Việt Nam còn hạn chế. Việc đánh giá kết quả lâm sàng, đáp ứng điều trị và hồ sơ độc tính sau điều trị là rất cần thiết để làm rõ hiệu quả và mức độ an toàn của phương pháp này. Tại trung tâm của chúng tôi, VMAT đã được ứng dụng trong điều trị triệt căn ung thư vòm từ năm 2015.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá hiệu quả xạ trị sử dụng kỹ thuật VMAT-SIB trong điều trị triệt căn ung thư vòm tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn tại chỗ - tại vùng được xạ trị triệt căn với kỹ thuật VMAT tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City giai đoạn 01/2015 - 12/2023. Tất cả bệnh nhân được hội chẩn tại Hội đồng đa

chuyên khoa Ung Bướu (Multidisciplinary Tumor Board) của bệnh viện và được chỉ định xạ trị triệt căn (có hoặc không có hóa chất đồng thời). Những trường hợp bị loại trừ khỏi nghiên cứu bao gồm: Bệnh nhân giai đoạn di căn xa, xạ lại khi u tái phát hoặc có ung thư khác ở thời điểm chẩn đoán.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, sử dụng số liệu hồi cứu kết hợp theo dõi dọc.

2.2.1. Quy trình kỹ thuật xạ trị VMAT trong nghiên cứu:

a. Mô phỏng

Sử dụng bộ đặt tư thế và bắt động NB theo tiêu chuẩn, có mặt nạ nhiệt cố định đầu - vai vào bàn máy. Chụp mô phỏng từ đỉnh đầu tới đến chạc 3 khí quản, lát cắt dày 2.5mm, có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch. Ảnh chụp MRI và PET/CT gần nhất được khuyến cáo dung để kết hợp với hình ảnh CT mô phỏng.

b. Kế liều và trải liều

Sử dụng kỹ thuật tăng liều đồng thời (SIB), 70Gy/35 phân liều (2Gy/phân liều) tới thể tích u nguyên phát và hạch di căn, 63Gy/35 phân liều (1.8Gy/phân liều) cho nhóm hạch bạch huyết có nguy cơ cao. 56Gy/35 phân liều (1.6Gy/ phân liều) vào nhóm hạch bạch huyết nguy cơ thấp hơn.

c. Xác định các thể tích điều trị và cơ quan nguy cơ

GTVp và GTVn: Xác định bằng dữ liệu ảnh CT mô phỏng, kết hợp với MRI, PET/CT.

CTVp = GTVp + 5mm và bao gồm vùng vòm họng. Đảm bảo bao phủ thành sau xoang hàm trên, vùng hầu, hố châm bướm khẩu cái, dốc nền và hố sau được xác định tùy theo mức độ xâm lấn.

CTVn = GTVn + 5mm, không vượt ra ranh giới cơ, mạc xung quanh nếu không có bằng chứng xâm lấn.

CTV70 = CTVp + CTVn. CTV63: Vùng hạch nguy cơ di căn cao, cạnh CTVn. CTV 56: vùng hạch nguy cơ di căn thấp hơn, không bao gồm CTV70, CTV63.

PTV70 = CTV70 + 5mm, vùng biên có thể giảm xuống 1mm nếu sát các cơ quan trọng như thân não. PTV63 = CTV63 + 5mm. PTV 56 = CTV56 + 5mm.

d. Kế hoạch xạ trị: Kế hoạch xạ trị VMAT, được tối ưu hóa trên nền tảng Eclipse v13.0, Varian Medical System.

e. Khám, theo dõi bệnh nhân

Bệnh nhân được khám đánh giá điều dưỡng hàng ngày, bác sĩ xạ trị khám tối thiểu 1 tuần/lần. Người bệnh gặp độc tính độ 3 - 4 được tạm dừng xạ trị và cân nhắc tiếp tục khi độc tính giảm về dưới độ 3. Sau kết thúc xạ trị được khám theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng trong 3 năm đầu, sau đó mỗi 6 tháng trong 2 - 5 năm tiếp theo và hàng năm sau đó.

2.2.2. Thu thập, xử lý số liệu:

Số liệu được thu thập theo phiếu nghiên cứu. Độc tính cấp và muộn được đánh giá theo phân độ của RTOG và CTCAE v5.0. Đáp ứng với điều trị được đánh giá tại thời điểm 4 - 12 tuần sau kết thúc xạ trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, sử dụng cộng hưởng từ đầu cổ kết hợp Cắt lớp vi tính toàn thân, và/hoặc PET/CT với 18-FDG. Sống thêm (OS và PFS) được tính từ thời điểm người bệnh bắt đầu xạ trị, khai thác qua hồ sơ bệnh án, theo dõi tái khám và liên lạc với người bệnh.

Số liệu được xử lý và phân tích sử dụng phần mềm SPSS v.22.0 (IBM Inc, USA). Phân tích có ý nghĩa thống kê nếu giá trị $p < 0.05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua hồi cứu có 33 người bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu. Chúng tôi ghi nhận được các kết quả như sau:

Bảng 1. Một số đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n (tỉ lệ % hoặc khoảng)
Giới tính	Nam	20 (60.6%)
	Nữ	13 (39.4%)
Tuổi, năm (trung bình)		52.0 (16 ÷ 75)
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô không biệt hóa	30 (90.9%)
	Ung thư biểu mô vảy, không sừng hóa	3 (9.1%)
Toàn trạng	ECOG PS – 0	25 (75.8%)
	ECOG PS – 1	8 (24.2%)
	ECOG PS – 2	0 (0%)
EBV huyết thanh	Âm tính	7 (46.7%)
	Dương tính	8 (53.3%)
Giai đoạn u tại chỗ	T1	9 (27.3%)
	T2	11 (33.3%)
	T3	8 (24.2%)
	T4	5 (15.2%)
Giai đoạn hạch vùng	N1	14 (42.4%)
	N2	11 (33.3%)
	N3	2 (6.1%)
	N1	14 (42.4%)
Giai đoạn bệnh	I	4 (12.1%)
	II	7 (21.2%)
	III	15 (45.5%)
	IV (IVa)	7 (21.2%)

Nhận xét: Tỉ lệ người bệnh nam/nữ là 1.54:1. Đa số ở toàn trạng tốt tại thời điểm bắt đầu điều trị (ECOG PS 0 - 1: 100%). Các đối tượng nghiên cứu đa số được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tiến triển xâm lấn rộng tại chỗ, di căn nhiều hạch vùng (giai đoạn III - IVa: 66.7%).

Bảng 2. Phương pháp điều trị

		n (tỉ lệ %)
Chiến lược điều trị	Xạ trị triệt căn	6 (18.2%)
	HXĐT triệt căn	27 (81.8%)
Phác đồ hóa chất (HXĐT) (n = 27)	Cisplatin hàng tuần	16 (59.3%)
	Cisplatin 3 tuần	11 (40.7%)
Hóa chất cảm ứng-bổ trợ	Hóa chất cảm ứng	5 (15.2%)
	Hóa chất bổ trợ	5 (15.2%)
Tỉ lệ xạ trị adaptive		13 (39.4%)
Lý do xạ trị adaptive (n = 13)	Thay đổi giải phẫu	10 (76.9%)
	Đáp ứng tại u và hạch	3 (23.1%)

Chú thích: HXĐT: Hóa xạ trị đồng thời;
XTĐT: Xạ trị đơn thuần

Nhận xét: Phần lớn BN trong nhóm nghiên cứu có điều trị hóa chất đồng thời với

xạ trị (81.8%). 37% NB hóa xạ trị đồng thời được điều trị hóa chất cảm ứng hoặc hóa chất hỗ trợ. 39.4% số NB được lập kế hoạch điều trị adaptive với lý do thường gặp nhất là thay đổi giải phẫu (76.9%).

Bảng 3. Các thông số tính liều xạ trị (Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn)

Thể tích	Thông số	Kết quả tính liều
PTV70	D2% (%)	102.82 $\pm$ 1.57
	D98% (%)	96.37 $\pm$ 0.87
PTV63	D2% (Gy)	106.03 $\pm$ 0.4
	D98% (Gy)	101.65 $\pm$ 1.91
PTV56	D2% (Gy)	107.63 $\pm$ 0.52
	D98% (Gy)	102.50 $\pm$ 2.58
SpinalCord	Dmax	35 $\pm$ 1.88
BrainStem_PRV	Dmax	48.1 $\pm$ 2.99
OralCavity	Mean (Gy)	30.59 $\pm$ 3.67
Parotid_LT	Mean (Gy)	14.1 $\pm$ 5.86
Parotid_RT	Mean (Gy)	11 $\pm$ 2.36
Larynx	Mean (Gy)	36.9 $\pm$ 3.33
Thyroid	Mean (Gy)	19.74 $\pm$ 7.94
Mandible	D1cc (Gy)	20.23 $\pm$ 9.45
Pituitary	D0.03cc (Gy)	54.67 $\pm$ 3.45

Nhận xét: Tất cả thông số tính liều đều đạt tiêu chuẩn tối ưu và chấp nhận được theo các thử nghiệm lâm sàng chuẩn.

Bảng 4. Tuân thủ điều trị và đánh giá đáp ứng

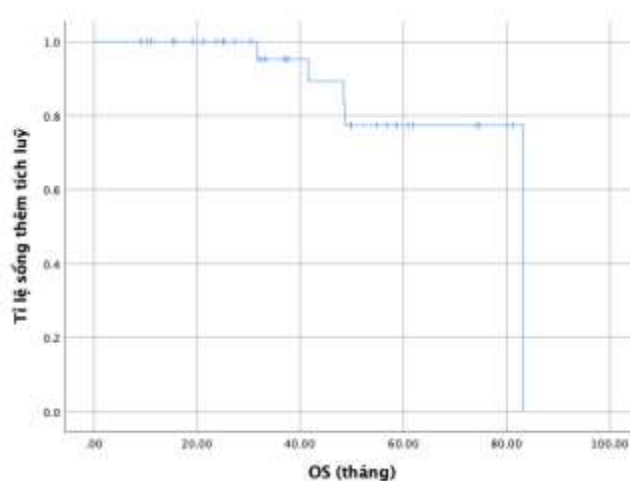
		NC của chúng tôi n (tỉ lệ %)	J.W.Kim ^[1] Tỉ lệ % (p-value)
Tỉ lệ NB nhận liều hóa chất đủ 200mg/m²		31 (92.5%)	-
Tuân thủ điều trị	Hoàn thành điều trị	32 (97%)	94% (0.986)
	Ngắt quãng điều trị (>5 ngày)	5 (15.2%)	-
Đánh giá đáp ứng sau HXDT	Đáp ứng hoàn toàn	23 (69.7%)	72% (0.783)
	Đáp ứng một phần	9 (27.3%)	26% (0.525)
	Bệnh ổn định	1 (3%)	0% (0.653)
	Bệnh tiến triển	0 (0%)	2% (0.404)

Nhận xét: Phần lớn người bệnh (97%) hoàn thành kế hoạch xạ trị. 1 người bệnh kết thúc ở 33/35 phân liều, khi đã đạt đáp ứng hoàn toàn sau hóa chất cảm ứng. Đánh giá đáp ứng tại thời điểm 4 - 12 tuần sau kết thúc xạ trị, 97% BN có đáp ứng với điều trị trong đó, phần lớn là đáp ứng hoàn toàn (69.7%).

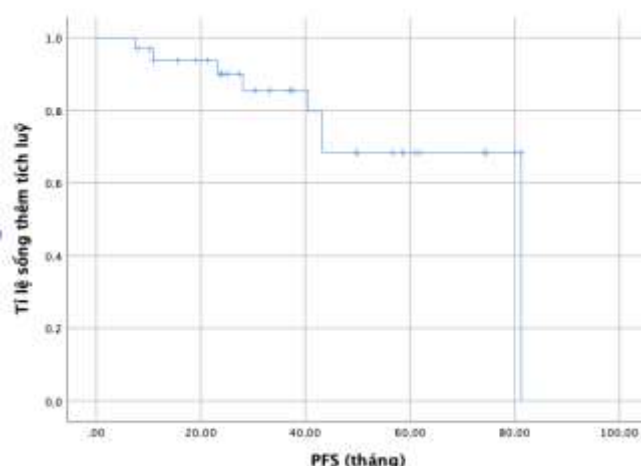
Khi so sánh với thử nghiệm của J.W.Kim và cộng sự, sử dụng kỹ thuật IMRT, không có khác biệt về khả năng tuân thủ của người bệnh và tỉ lệ đáp ứng với điều trị.

Các BN trong nghiên cứu được theo dõi với thời gian trung bình 48.1 tháng (từ 12.1 - 83 tháng). Có 8 BN trong nghiên cứu xuất

hiện bệnh tiến triển sau điều trị, bao gồm 2 NB (25%) tái phát tại chỗ, 3 NB (37.5%) tái phát tại hạch cổ và 6 NB (75%) di căn xa. Vị trí di căn xa thường gặp nhất là tại gan (67%). 5 người bệnh tử vong, toàn bộ do tái phát và di căn.



Hình 1. Sống thêm toàn bộ-OS của nhóm đối tượng nghiên cứu



Hình 2. Sống thêm không tiến triển (PFS) của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 5. Thời gian sống thêm

Sống thêm theo Kaplan-Meier	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Tỷ lệ OS (%)	100%	100%	95.2%	89.3%	77.4 %
Tỷ lệ PFS (%)	93.7%	90%	85.5%	68.4%	68.4%
Thời gian sống trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (tháng)	OS: 74.2 ± 4.5 PFS: 65.5 ± 5.4				
Trung vị sống thêm (tháng)	OS: 83.3 PFS: 81.2				

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không tiến triển 5 năm lần lượt là 77.4%, 68.4%.

Bảng 6. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng sống thêm

Biến độc lập		OS (tháng)	p-value	PFS (tháng)	p-value
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn I - II	73.9 ± 5.2	0.045	65.5 ± 6.7	0.79
	GD III - IV	58.6 ± 2.8		51.9 ± 5.0	
Giai đoạn u	T1 - 3	83.3 ± 4.33	0.336	81.2 ± 5.4	0,217
	T4	69.3 ± 4.3		61.9 ± 3.2	
Giai đoạn hạch	N0 - 1	78.9 ± 5.7	0.299	68.0 ± 7.6	0.571
	N2 - 3	67.9 ± 5.9		62 ± 7.5	
Đáp ứng điều trị	CR	80.1 ± 4.2	0.001	71.2 ± 6.0	0.044
	PR	66.7 ± 8.0		58.4 ± 10.4	
	SD	31.7		28.0	
EBV huyết thanh	EBV âm tính	74.9 ± 10.5	0.911	70.7 ± 13.8	0.581
	EBV dương tính	71.6 ± 4.2		62.9 ± 5.7	

Chú thích: CR: Đáp ứng hoàn toàn, PR: Đáp ứng một phần, SD: Bệnh ổn định, EBV Epstein-Barr Virus

Nhận xét: Đáp ứng hoàn toàn với điều trị và bệnh giai đoạn I - II là yếu tố tiên lượng thuận lợi của sống thêm toàn bộ (OS).

Bảng 7. Độc tính sớm và muộn xạ trị

		Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Tác dụng phụ sớm	Thiếu máu	5 (15.2%)	22 (66.7%)	6 (18.2%)	0 (0%)
	Giảm bạch cầu TT	7 (21.2%)	18 (54.4%)	3 (9.1%)	2 (4.3%)
	Sốt hạ BC TT	-	-	-	1 (3%)
	Giảm tiểu cầu	24 (72.7%)	7 (21.2%)	1 (3%)	1 (3%)
	Gan	32 (97%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Thận	28 (84.8%)	5 (15.2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Giảm cân	25 (75.8%)	6 (18.2%)	2 (6.1%)	0 (0%)
	Viêm da xạ trị	0 (0%)	13 (39.4%)	16 (48.5%)	4 (12.1%)
	Viêm niêm mạc miệng	1 (3%)	10 (30.3%)	17 (51.5%)	5 (15.2%)
	Khô miệng(sớm)	1 (3%)	11 (33.3%)	21 (63.6%)	0 (0%)
	Mệt mỏi	5 (20.8%)	12 (50%)	7 (21.2%)	0 (0%)
Độc tính muộn	Biến chứng muộn trên da, dưới da	21 (63.6%)	11 (33.3%)	1 (3%)	0 (0%)
	Thay đổi vị giác	11 (33.3%)	21 (63.6%)	1 (3%)	0 (0%)
	Khô miệng kéo dài	3 (9.1%)	27 (81.8%)	3 (9.1%)	0 (0%)
	Rối loạn nuốt	22 (66.7%)	10 (30.3%)	1 (3%)	1 (2.2%)
	Khác	-	8 (24.2%)	5 (15.2%)	3 (9.1%)

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều gặp tác dụng phụ cấp của xạ trị, đa số là độc tính độ 1 - 2. Các độc tính độ 3 cấp bao gồm: Viêm niêm mạc miệng (15.2%), viêm da (12.1%), độc tính huyết học (12.1%). Các tác dụng phụ muộn sau xạ thường gặp nhất bao gồm: Khô miệng kéo dài (91%) và thay đổi vị giác (66.7%), đa số

ở độ nhẹ (độ 1). Các độc tính muộn nặng (độ 3) bao gồm giảm thính lực (6.1%), rối loạn nuốt và suy nội tiết (3%). Nghiên cứu không ghi nhận được độc tính độ 4.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm người bệnh

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi mắc bệnh trung bình là 52 (16 - 75 tuổi) phân bố này tương tự với các thống kê trước đây về tuổi mắc ung thư vòm trong khu vực dịch tễ của bệnh^[2]. Phần lớn người bệnh trong nghiên cứu được chẩn đoán khi bệnh ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn III và IVa lần lượt là 45.5% và 21.2%), tương tự các nghiên cứu trước đó về phân bố tỉ lệ mắc theo giai đoạn^{[2],[3]}. Điều này có thể giải thích do đặc điểm giải phẫu của vùng vòm họng, các triệu chứng giai đoạn sớm không rõ ràng và dễ nhầm lẫn với các bệnh lý lành tính của vùng tai mũi họng; triệu chứng đặc hiệu như nổi hạch cổ, ngạt mũi hoặc ù tai một bên chỉ rõ khi bệnh đã lan rộng tại chỗ.

4.2. Kết quả điều trị

Đánh giá sau xạ trị, 97% bệnh nhân đạt đáp ứng với điều trị (ORR), với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (cCR) là 69,7%. Những kết quả này là tương đương khi chúng tôi thực hiện so sánh với đáp ứng xạ trị kỹ thuật IMRT trong nghiên cứu của J.W.Kim^[1]. Các báo cáo trước đó có sự khác nhau đáng kể về tỉ lệ đáp ứng toàn bộ, dao động trong khoảng 46.5 - 89.1%^{[4],[5]}. Khác biệt này có thể xuất phát từ sự không đồng nhất của đặc điểm bệnh nhân, phương pháp can thiệp, thời điểm cũng như phương tiện đánh giá đáp ứng.

Về kết quả sống thêm, tỷ lệ sống toàn bộ (OS) sau 3 năm và 5 năm lần lượt là 95,2% và 77,4%, trong khi tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) tương ứng là 91,2% và 79%. Các kết quả này tương đồng với các báo cáo

trước đây về hóa xạ trị đồng thời trong điều trị ung thư vòm họng của các tác giả như C. Franzese và Y. Nishimura^{[6],[7]}. Các nghiên cứu so sánh VMAT với IMRT, kỹ thuật hiện được coi là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư vùng đầu cổ, xạ trị VMAT cho kết quả tương đương về tỷ lệ sống toàn bộ (OS), sống không bệnh (DFS), sống không tái phát tại chỗ - tại vùng (LRRFS) và chất lượng cuộc sống^{[8],[9]}.

4.3. Yếu tố tiên lượng

Khi phân tích sống thêm, chúng tôi nhận thấy giai đoạn bệnh I - II và đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là những yếu tố tiên lượng thuận lợi đối với OS và PFS ($p < 0.05$). Đây có thể là cơ sở để xác định nhóm bệnh nhân nguy cơ cao, có khả năng hưởng lợi từ các biện pháp điều trị bổ trợ.

Nhiễm virus Epstein-Bar (EBV) đã được chứng minh là yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của ung thư vòm. Xét nghiệm EBV huyết thanh đã được ứng dụng trong sàng lọc, tiên lượng và đánh giá đáp ứng điều trị cho bệnh nhân ung thư vòm. Người bệnh có EBV DNA huyết thanh dương tính trước điều trị có thời gian sống thêm không tiến triển ngắn hơn đáng kể so với nhóm EBV DNA huyết thanh âm tính^[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 53.3% người bệnh có EBV DNA dương tính trước điều trị, thời gian sống thêm trung bình (OS và PFS) của nhóm bệnh nhân này thấp hơn so với người bệnh EBV DNA huyết thanh âm tính, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$), lý do có thể do hạn chế về cỡ mẫu và tỉ lệ người bệnh được đánh giá EBV trước điều trị thấp. Các nghiên cứu gần đây đang thử nghiệm sử dụng nồng độ EBV huyết thanh trong cá thể hóa chiến lược điều trị, như không sử dụng hóa chất cảm ứng với nhóm bệnh nhân EBV thấp (< 4000 copies/mL) hoặc giảm

liều xạ trị triệt căn với bệnh nhân có nồng độ EBV thấp và chuyển âm tính sau hóa chất cảm ứng^{[4],[5]}.

4.4. Độc tính điều trị

Về độc tính liên quan đến điều trị, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều gặp phải các tác dụng phụ sớm trong và sau quá trình xạ trị, tuy nhiên phần lớn chỉ ở mức độ nhẹ (độ 1 - 2). Tỷ lệ gặp độc tính nặng (độ 3) là 21,2%, bao gồm viêm niêm mạc (15,2%), viêm da do xạ trị (12,1%), giảm bạch cầu trung tính (6,1%) và sốt giảm bạch cầu hạt (3%). Tỷ lệ này thấp hơn so với một số báo cáo trước đây^{[5],[6],[7]}. Điều này có thể liên quan đến sự khác biệt trong thực hành chăm sóc giữa các cơ sở. Tại Vinmec Times City, tất cả bệnh nhân đều được hướng dẫn chăm sóc da vùng xạ trị và niêm mạc miệng một cách hệ thống trước khi bắt đầu điều trị. Kể từ năm 2020, chúng tôi cũng đã triển khai phác đồ chăm sóc da dự phòng bao gồm thuốc bôi corticoid, kem dưỡng ẩm và gel silicon tạo màng bảo vệ, nhờ đó không có trường hợp viêm da độ 3 nào được ghi nhận trong giai đoạn này. Khô miệng là tác dụng phụ sớm xảy ra ở 97% bệnh nhân, và thường kéo dài trở thành mạn tính, với tỷ lệ 90,9% trong các độc tính muộn, tuy nhiên phần lớn ở mức độ nhẹ (độ 1, chiếm 90%). Các tác dụng phụ muộn khác được ghi nhận bao gồm giảm thính lực (6,1%), rối loạn nuốt và suy chức năng nội tiết (3%).

So với xạ trị 3D-CRT truyền thống, kỹ thuật VMAT đã được chứng minh có lợi thế rõ rệt về khả năng bảo tồn các cơ quan nguy cấp, cả trên các thông số tính liều và kết quả độc tính lâm sàng. Theo báo cáo của C. Franzese và cộng sự, tỷ lệ độc tính cấp độ ≥ 2 , bao gồm viêm niêm mạc, khô miệng, khó nuốt và viêm da, lần lượt là 61%, 67%, 19%, và 39% ở nhóm xạ trị 3D-CRT, trong khi con

số tương ứng ở nhóm điều trị VMAT là 38%, 42%, 12%, và 18%, giảm ước tính 68% nguy cơ gặp các biến chứng này^[6]. So với IMRT, VMAT-SIB cũng cho kết quả độc tính điều trị ít nhất là tương đương hoặc tốt hơn trong các báo cáo. Ling H. và cộng sự đã phát hiện rằng VMAT có tỷ lệ gặp thấp hơn đáng kể so với IMRT ở các biến chứng liên quan đến tai, khí hàm và tổn thương thùy thái dương ($p < 0.05$)^[11].

Bên cạnh đó, VMAT cũng có ưu điểm nổi bật nhất là khả năng giảm số MUs (monitor units) và thời gian điều trị trên mỗi phân liều so với IMRT. Nghiên cứu của B.B. Chen cho thấy, kế hoạch xạ trị VMAT có thể giảm số MU trên mỗi phân liều xuống khoảng một nửa ($698,06 \pm 147,07$ với VMAT và $1397,01 \pm 329,38$ với IMRT; $p = 0.001$), đồng thời giảm được 69% thời gian điều trị^[8]. Việc giảm số MU liên quan đến việc giảm liều phơi nhiễm và nguy cơ mắc ung thư thứ phát do tia xạ, trong khi giảm thời gian điều trị cũng cải thiện sự thoải mái của bệnh nhân và giảm nguy cơ sai số trong quá trình điều trị.

V. KẾT LUẬN

Xạ trị triệt căn cho ung thư vòm sử dụng kỹ thuật VMAT là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị đạt 97%, trong đó 69.7% đạt được đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm và 5 năm lần lượt là 95.2% và 77.4%, tỷ lệ này cho PFS là 85.5% và 68.4%. Đây đồng thời là kỹ thuật điều trị tiên tiến với ưu điểm cải thiện độc tính, an toàn và dễ dung nạp.

VI. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Có một số điều hạn chế cần được cân nhắc trước khi độc giả quyết định tham khảo kết quả từ nghiên cứu này. Trước hết, đây là

một nghiên cứu mô tả hồi cứu với cỡ mẫu hạn chế. Thứ hai, nghiên cứu này dựa trên dữ liệu từ một trung tâm duy nhất, những kết luận ở trên cần được củng cố thêm qua dữ liệu từ nhiều trung tâm khác. Cuối cùng là thời gian quan sát hạn chế, các sự kiện về sống thêm và một số độc tính muộn có thể chưa đủ thời gian xuất hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kim J.W., Cho J.H., Keum K.C. và cộng sự.** (2012). IMRT with Simultaneous Integrated Boost and Concurrent Chemotherapy for Nasopharyngeal Cancer: Plan Evaluation and Treatment Outcome. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 42(12), 1152–1160.
2. **Chang E.T. và Adami H.-O.** (2006). The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(10), 1765–1777.
3. **Jen C.-W., Tsai Y.-C., Wu J.-S. và cộng sự.** (2020). Prognostic classification for patients with nasopharyngeal carcinoma based on American Joint Committee on cancer staging system T and N categories. *Therapeutic Radiology and Oncology*, 4(0).
4. **Guo S.-S., Yang J.-H., Sun X.-S. và cộng sự.** (2023). Reduced-dose radiotherapy for Epstein-Barr virus DNA selected staged III nasopharyngeal carcinoma: A single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer*, 194, 113336.
5. **Zhang Y., Chen L., Hu G.-Q. và cộng sự.** (2022). Final Overall Survival Analysis of Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 40(22), 2420–2425.
6. **Franzese C., Fogliata A., Clerici E. và cộng sự.** (2015). Toxicity profile and early clinical outcome for advanced head and neck cancer patients treated with simultaneous integrated boost and volumetric modulated arc therapy. *Radiation Oncology*, 10(1), 224.
7. **Nishimura Y., Ishikura S., Shibata T. và cộng sự.** (2020). A phase II study of adaptive two-step intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal cancer (JCOG1015). *Int J Clin Oncol*, 25(7), 1250–1259.
8. **Chen D., Cai S.B., Soon Y.Y. và cộng sự.** (2023). Dosimetric comparison between Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) vs dual arc Volumetric Arc Therapy (VMAT) for nasopharyngeal cancer (NPC): Systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Sci*, 54(1), 167–177.
9. **Huang T.-L., Tsai M.-H., Chuang H.-C. và cộng sự.** (2020). Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by volumetric-modulated arc therapy versus intensity-modulated radiotherapy. *Radiation Oncology*, 15(1), 84.
10. **Prayongrat A., Chakkabat C., Kannarunimit D. và cộng sự.** (2017). Prevalence and significance of plasma Epstein-Barr Virus DNA level in nasopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res*, 58(4), 509–516.
11. (2020). Toxicity and dosimetric analysis of nasopharyngeal carcinoma patients undergoing radiotherapy with IMRT or VMAT: A regional center's experience. *Oral Oncology*, 109, 104978.

ĐIỀU DƯỠNG - DINH DƯỠNG - CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN SAU PHẪU THUẬT
NỘI SOI TUYẾN GIÁP QUA NGÃ TIỀN ĐÌNH MIỆNGTrần Minh Tuấn¹, Hà Hiếu Trung^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá biến chứng phẫu thuật, kết quả thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật nội soi qua ngã tiền đình miệng (TOETVA).

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiền cứu 50 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được phẫu thuật cắt thùy giáp tháng 10/2023 đến tháng 9/2024 tại Khoa Điều trị tổng hợp, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng bảng câu hỏi SF-36 tại thời điểm 1, 2 và 3 tháng sau mổ.

Kết quả: Tất cả đều là bệnh nhân nữ với độ tuổi trung bình là $29,7 \pm 8,5$. Chỉ có 3 bệnh nhân (6%) bị khàn tiếng và 1 bệnh nhân (2%) tê bì cảm môi dưới tạm thời. Mức độ thẩm mỹ và hài lòng của bệnh nhân tại thời điểm 1 tháng lần lượt là 4,7 và 4,8/5 điểm. Các lĩnh vực về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đều cải thiện đáng kể qua thời gian. Sức khỏe tinh thần là yếu tố bị ảnh hưởng nhiều nhất.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua đường miệng rất ít biến chứng, thẩm mỹ cao và chất lượng cuộc sống tốt. Đây là một lựa chọn

điều trị tốt cho bệnh nhân cắt thùy giáp, đặc biệt là phụ nữ trẻ.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua ngã tiền đình miệng, chất lượng cuộc sống, sự hài lòng.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS
AFTER TRANSORAL ENDOSCOPIC
THYROIDECTOMY VESTIBULAR
APPROACH (TOETVA)

Background: This study aimed to evaluate the surgical complications, aesthetic outcomes, and quality of life (QoL) in patients with thyroid cancer undergoing transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA).

Methods: We conducted a prospective descriptive study on 50 patients diagnosed with differentiated thyroid cancer who underwent TOETVA at the Oncology General Department, Ho Chi Minh City Oncology Hospital, from October 2023 to September 2024. Quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire at 1, 2, and 3 months postoperatively.

Results: The mean age of patients was 29.7 ± 8.5 years. Three patients (6%) experienced transient hoarseness, and 1 patient (2%) reported temporary subcutaneous numbness. The average satisfaction and cosmetic outcome score at 1 month post-operation was 4.7 and 4.8 out of 5, respectively. Quality of life in various parameters significantly improved over time, with physical fatigue being the most affected.

Conclusion: TOETVA offers favorable cosmetic results, minimal complications, and

¹Khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Phòng Quản lý chất lượng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Minh Tuấn

Email: minhhtuanpte@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

improved quality of life for thyroid cancer patients. This approach appears to be a viable treatment option, especially for young female patients.

Keywords: transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA), Thyroidectomy, quality of life (QoL), satisfaction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, tỷ lệ mắc hạt giáp đã tăng lên trên toàn cầu, trong đó phát hiện thông qua siêu âm chiếm 68% các trường hợp trong dân số^[5]. Trong đó, ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt chiếm 5% đến 10%^[4]. Dựa trên dữ liệu từ GLOBOCAN 2020, đây là bệnh ung thư đứng thứ chín ở cả hai giới, với 586.202 trường hợp mới được chẩn đoán được báo cáo trên toàn cầu^[7]. Carcinôm dạng nang và dạng nhú, hai loại mô học chính, chiếm hơn 90% các loại ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt. Nhìn chung, ung thư tuyến giáp biệt hóa tốt cho thấy tiên lượng tốt, tỷ lệ sống còn là 20 năm^[1].

Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân ung thư tuyến giáp và bướu giáp^[4]. Trong hai thập kỷ qua, một số kỹ thuật tiếp cận từ xa đã được áp dụng để cắt bỏ tuyến giáp^[2]. Trong số đó, phương pháp phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua ngã tiền đình miệng (TOETVA) đã được thực hiện rộng rãi trên thế giới do hiệu quả phẫu thuật, lợi ích thẩm mỹ và tỷ lệ biến chứng thấp^[6]. Kỹ thuật này phù hợp để điều trị cả ung thư tuyến giáp và bướu giáp lành tính^[3].

Bên cạnh kết quả điều trị, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau mổ cũng cần được quan tâm, do phần lớn bệnh nhân trẻ tuổi, có mong muốn đạt được yếu tố thẩm mỹ tốt, bên cạnh khả năng chữa khỏi bệnh. Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã thực hiện phương pháp TOETVA từ năm 2019 Chúng

tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá biến chứng phẫu thuật, kết quả thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được phẫu thuật bằng kỹ thuật nêu trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu tiền cứu báo cáo loạt ca trên bệnh nhân có hoặc nghi ngờ ung thư tuyến giáp được phẫu thuật nội soi cắt thùy qua ngã tiền đình miệng (TOETVA) từ tháng 10/2023 đến tháng 9/2024 tại Khoa Điều trị tổng hợp, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Y đức của bệnh viện thông qua vào tháng 9/2023.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn tuyển chọn vào nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân có nhân giáp có kích thước < 4cm, kết quả FNA là carcinôm tuyến giáp thể biệt hóa hoặc nghi ngờ ung thư tuyến giáp đồng ý phẫu thuật TOETVA. Bệnh nhân được loại khỏi nghiên cứu nếu có tiền sử phẫu thuật hoặc xạ trị vùng cổ, bướu cổ dưới xương ức, có bệnh ung thư khác hoặc các bệnh lý nội khoa nặng kèm theo. Bệnh nhân không hoàn tất bảng câu hỏi hoặc mất dấu trong thời gian theo dõi cũng sẽ loại khỏi nghiên cứu.

2.3. Quy trình nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân đều được giải thích mục đích của nghiên cứu, có ký giấy đồng thuận. Bệnh nhân có khả năng trả lời các câu hỏi thông qua hình thức phỏng vấn trực tiếp. Phẫu thuật TOETVA được một ekip cố định thực hiện. Trước mổ, chúng tôi thu thập các thông tin về đặc điểm dịch tễ và bệnh học. Chúng tôi ghi nhận các biến chứng trong và sau phẫu thuật bao gồm chảy máu, hạ calci máu, khàn tiếng, tê bì cằm và môi dưới. Bệnh nhân được theo dõi thông qua các lần

tái khám. Kết quả thẩm mỹ và sự hài lòng của bệnh nhân được đánh giá sau phẫu thuật 4 tuần, theo thang điểm từ 0 đến 5. Điểm số càng cao thì kết quả càng khả quan.

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) được đánh giá bằng bảng câu hỏi SF-36, đã được sử dụng phổ biến trong nhiều nghiên cứu và dịch ra các ngôn ngữ khác nhau. Bảng SF-36 có 36 câu hỏi chia làm 8 hạng mục chính, bao gồm: Hoạt động thể lực (PF) 10 câu hỏi, chức năng thể lực (RP) 4 câu hỏi, cảm giác đau (BP) 2 câu hỏi, sức khỏe tổng quát (GH) 5 câu hỏi, sức sống (VT) 4 câu hỏi, chức năng xã hội (SF) 2 câu hỏi, vai trò cảm xúc (RE) 3 câu hỏi và sức khỏe tinh thần (MH) 5 câu hỏi. Điểm số cho mỗi hạng mục được tính từ 0 đến 100, với

điểm càng cao tương ứng với chất lượng cuộc sống càng tốt. Bệnh nhân sẽ trả lời bảng câu hỏi bằng hình thức phỏng vấn trực tiếp tại thời điểm tái khám 1, 2 và 3 tháng.

2.4. Phân tích số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS. Các kết quả định lượng được trình bày dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Chúng tôi tuyển chọn được 50 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu. Tất cả đều là bệnh nhân nữ với trung bình 29,7 tuổi. Kích thước bướu tương đối nhỏ, trung bình 7,1mm. Tất cả bệnh nhân đều được phẫu thuật cắt thùy và eo giáp.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và kết quả phẫu thuật

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi trung bình (tuổi)	29, 7 $\pm$ 8, 5
Kích thước bướu trung bình (mm)	7,1 $\pm$ 3,2
Cắt thùy và eo giáp, n (%)	50 (100%)
Lượng máu mất (ml)	7,2 $\pm$ 2,9
Thời gian nằm viện (ngày)	2,6 $\pm$ 0,6
Thời gian phẫu thuật trung bình	66,8 $\pm$ 17,0
Biến chứng, n (%)	
Khàn tiếng tạm thời	3 (6%)
Hạ canxi mau tạm thời	0 (0%)
Tê bì cảm, môi dưới tạm thời	1 (2%)

Thời gian phẫu thuật trung bình trong khoảng 1 giờ. Lượng máu mất không đáng kể (7,2ml). Các biến chứng tạm thời sau phẫu thuật cũng ít xảy ra, chỉ có 3 bệnh nhân (6%) bị khàn tiếng và 1 bệnh nhân (2%) tê bì cảm môi dưới tạm thời.

3.2. Kết quả thẩm mỹ và mức độ hài lòng

Bảng 2. Kết quả thẩm mỹ và mức độ hài lòng của bệnh nhân sau 4 tuần

Đặc điểm	Kết quả
Thẩm mỹ	4,8 $\pm$ 0,6
Mức độ hài lòng	4,7 $\pm$ 0,5

Mức độ thẩm mỹ và hài lòng của bệnh nhân tại thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật đều ở mức cao, trung bình 4,8 - 4,7/5 điểm.

3.3. Chất lượng cuộc sống

Bảng 3. Chất lượng cuộc sống theo thang điểm SF36

Các lĩnh vực	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Hoạt động thể lực (Physical function)	87,3 ± 17,9	92,1 ± 18,1	94,7 ± 20,2
Chức năng thể lực (Role physic)	76,1 ± 23,7	89,3 ± 19,2	94,7 ± 20,5
Cảm giác đau (Body Pain)	74,2 ± 17,8	93,3 ± 22,3	94,9 ± 19,4
Sức khỏe tổng quát General health)	85,3 ± 19,9	89,9 ± 19,1	92,5 ± 20,7
Sức sống (Vitality)	83,6 ± 19,8	91,6 ± 22,4	93,0 ± 20,4
Chức năng xã hội (Social function)	79,5 ± 17,3	85,8 ± 17,7	94,1 ± 21,9
Vai trò cảm xúc (Role emotional)	88,0 ± 20,1	93,5 ± 22,7	95,6 ± 23,8
Sức khỏe tinh thần (Mental health)	72,3 ± 18,8	76,0 ± 18,5	88,6 ± 21,4

Chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo từng hạng mục đều tiến triển tốt theo từng tháng. Cụ thể trong tháng đầu tiên, điểm số dao động từ 72,3 - 88 cho đến tháng thứ 3 các điểm số đều tăng trên 90, ngoại trừ có điểm sức khỏe tinh thần thì thấp hơn đôi chút (88,6 điểm).

Tại thời điểm sau phẫu thuật 1 tháng, hai điểm số thấp nhất lần lượt là sức khỏe tinh thần (72,3 điểm) và cảm giác đau (74,2 điểm). Sau đó 3 tháng, cảm giác đau lại được cải thiện nhiều nhất trong 8 hạng mục (94,9 điểm).

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng phẫu thuật TOETVA đối với cắt thùy tuyến giáp có kết quả phẫu thuật tốt, với các biến chứng sau mổ rất ít xảy ra và đạt được độ thẩm mỹ cao. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu, đều là phụ nữ trẻ, đạt được điểm số hài lòng rất tốt. Điểm số chất lượng cuộc sống ở các hạng mục đều có sự cải thiện theo thời gian và đạt đến ngưỡng gần tuyệt đối.

Phẫu thuật cắt tuyến giáp nội soi tiền đình miệng là một kỹ thuật mổ nội soi tuyến giáp ra đời sau cùng nhất. Kỹ thuật này đạt độ thẩm mỹ tối ưu và ít xâm lấn, khắc phục được những vấn đề gặp phải ở các phương pháp mổ nội soi trước đó. Ngoài ra

TOETVA cũng giảm thiểu tối đa biến chứng phẫu thuật và đem lại hiệu quả điều trị cao.

Bệnh nhân trong nghiên cứu có kết quả thẩm mỹ và sự hài lòng rất tốt về kết quả phẫu thuật. Nghiên cứu của Chae JK^[8] vào 2016 cho thấy trong năm đầu tiên sau phẫu thuật, sẹo mổ là nguyên nhân chính làm cho bệnh nhân lo lắng về mặt thẩm mỹ. Vì vậy, phương pháp phẫu thuật tuyến giáp hoàn toàn không để lại sẹo sẽ cải thiện tâm lý lo âu của bệnh nhân một cách đáng kể.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được phẫu thuật TOETVA và mổ mở ở thời điểm 1, 2 và 3 tháng có sự cải thiện rõ rệt ở tất cả các lĩnh vực theo bảng câu hỏi SF-36. Kết quả này cũng tương đồng với báo cáo của Kasemsimi P.^[9] và cộng sự năm 2020. Dân số nghiên cứu của chúng tôi bao gồm toàn bộ các trường hợp đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ ung thư tuyến giáp trước mổ, đặc biệt ở phụ nữ trẻ. Điều này có thể là yếu tố làm gia tăng sự lo lắng từ phía bệnh nhân, dẫn đến sức khỏe về điểm số tinh thần không được khả quan bằng các lĩnh vực khác. Hedman C.^[10] và cộng sự cũng cho thấy, 48% bệnh nhân ung thư tuyến giáp e ngại về bệnh tái phát trong khi thực tế, tỉ lệ tái phát chỉ có 7%.

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu nhỏ và không có nhóm chứng (các phương pháp phẫu thuật khác). Tuy vậy, kết quả đạt được của bệnh nhân về mặt thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống cũng rất khả quan.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua đường miệng rất ít biến chứng, đạt được yếu tố thẩm mỹ cao. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng tốt dần lên theo thời gian. Do đó đây là một lựa chọn điều trị tốt cho bệnh nhân cắt thùy giáp, đặc biệt là phụ nữ trẻ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ajani JA và các cộng sự.** (2016), "Gastric cancer, Version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology.", Natl Compr Canc Netw. 14, tr. 1286–1312.
2. **Anuwong A** (2016), "Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases.", World J Surg. 40, tr. 491–497.
3. **Anuwong A và các cộng sự.** (2018), "Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach", JAMA Surg. 153, tr. 21–27.
4. **Iyer NG và Shaha AR** (2010), "Management of thyroid nodules and surgery for differentiated thyroid cancer", Clin Oncol (R Coll Radiol) 22, tr. 405–412.
5. **Kant R, Davis A và Verma V** (2020), "Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management", Am Fam Physician. 102, tr. 298–304.
6. **Kim SY và các cộng sự.** (2020), "Transoral endoscopic thyroidectomy using the vestibular approach with an endoscopic retractor in thyroid cancer: experience with the first 132 patients", Surg Endosc. . 34, tr. 5414–5420.
7. **Sung H và các cộng sự.** (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA Cancer J Clin. 71, tr. 209–249.
8. **Chae JK. và các cộng sự.** (2016). "Values of a Patient and Observer Scar Assessment Scale to Evaluate the Facial Skin Graft Scar". Ann Dermatol. 28(5), tr. 615–623.
9. **Kasemsiri P. và các cộng sự.** (2020) "Comparison of quality of life between patients undergoing trans-oral endoscopic thyroid surgery and conventional open surgery". BMC Surg. 20(1), tr18.
10. **Hedman C. và các cộng sự.** (2016). "Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma – a population-based cohort study in Sweden". Acta Oncol Stockh Swed. tr 55(3), tr365–369.

NHU CẦU VÀ KHẢ NĂNG TỰ CHĂM SÓC HẬU MÔN NHÂN TẠO Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Hà Thị Thanh Xuân^{1,3}, Nguyễn Khoa Anh Chi^{2,3},
Nguyễn Thị Cẩm Tuyền¹, Nguyễn Thị Kim Lài¹, Nguyễn Thị Ngọc Trinh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát các nhu cầu chăm sóc và khả năng tự chăm sóc hậu môn nhân tạo ở người bệnh ung thư đại trực tràng.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang trên 84 người bệnh ung thư đại trực tràng có hậu môn nhân tạo.

Kết quả: Nhu cầu chăm sóc của NB cao với 82,1%, trong đó cao nhất là chăm sóc thể chất 95,2%, tiếp theo là cung cấp thông tin 80,9% và chăm sóc tâm lý là 71,4%. Khả năng tự chăm sóc của người bệnh đạt mức trung bình, với tỷ lệ 52,4%. Người bệnh có trình độ học vấn dưới cấp 2 có nhu cầu chăm sóc cao hơn so với nhóm còn lại ($p < 0.05$).

Kết luận: Các nhu cầu của người bệnh ung thư rất cao và khả năng tự chăm sóc hậu môn nhân tạo chưa đạt ở mức cao do đó cần chú trọng đáp ứng các nhu cầu cho người bệnh và tăng cường giáo dục, hướng dẫn về cách tự chăm sóc và quản lý hậu môn nhân tạo cho người bệnh.

Từ khóa: Nhu cầu chăm sóc, khả năng tự chăm sóc, hậu môn nhân tạo, ung thư đại trực tràng.

SUMMARY

NEEDS AND SELF-CARE CAPACITY FOR COLOSTOMY AMONG COLORECTAL CANCER PATIENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Objective: This study aims to assess the care needs and self-care capacity for colostomy among colorectal cancer patients.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 84 colorectal cancer patients with colostomies.

Results: The patients exhibited a high level of care needs, with 82.1% of them reporting significant care requirements. The highest need was for physical care at 95.2%, followed by the need for information provision at 80.9%, and psychological care at 71.4%. The patients' self-care capacity was rated at a moderate level, with 52.4% of them achieving average self-care ability. Notably, patients with an education level below secondary school demonstrated higher care needs compared to other groups.

Conclusion: The care needs of colorectal cancer patients are very high, and their self-care capacity for colostomy management is not optimal. Therefore, it is essential to focus on addressing these needs and enhancing education and guidance on self-care and colostomy management for patients.

Keywords: Care needs, self-care capacity, colostomy, colorectal cancer.

¹Trường Cao đẳng Y tế Huế

²Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Trung ương Huế

³Đồng tác giả

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khoa Anh Chi
Email: nkachi@cdythue.edu.vn

Ngày nhận bài: 26/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc ung thư đang gia tăng nhanh chóng ở Việt Nam và trên thế giới, trong đó có ung thư đại trực tràng. Nhiều người bệnh (NB) ung thư đại trực tràng phải sử dụng hậu môn nhân tạo (HMNT) sau phẫu thuật. Việc có HMNT ảnh hưởng rất lớn đến vấn đề sinh hoạt và tâm lý của người bệnh. Do đó người điều dưỡng cần xác định và đánh giá những nhu cầu cần chăm sóc ở NB có HMNT để kiểm soát và chăm sóc tốt hơn cho NB giúp họ vượt qua được giai đoạn khó khăn trong tiến trình điều trị. Ngoài ra, HMNT có thể gắn liền với NB trong suốt thời gian dài hoặc vĩnh viễn do đó đòi hỏi NB phải có khả năng tự chăm sóc HMNT không chỉ trong quá trình nằm viện mà kể cả sau khi xuất viện về nhà. Khả năng tự chăm sóc tốt có thể giảm thiểu các biến chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân vẫn gặp khó khăn trong việc này, ảnh hưởng không nhỏ đến sức khỏe và tinh thần. Vì vậy, nghiên cứu nhu cầu và khả năng tự chăm sóc HMNT là rất cần thiết nhằm nâng cao chất lượng điều trị và hỗ trợ người bệnh một cách tốt nhất.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát các nhu cầu chăm sóc ở NB ung thư đại tràng có HMNT.
- Đánh giá khả năng tự chăm sóc HMNT ở NB ung thư đại trực tràng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chí chọn bệnh

- Người bệnh mắc ung thư đại trực tràng có HMNT.
- Thời gian đặt hậu môn nhân tạo từ 2 tuần trở lên.
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Tiêu chí loại trừ

- Người bệnh quá yếu, không đủ sức khỏe để tham gia khảo sát.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 9/2023 đến hết tháng 7/2024 tại Trung tâm Ung Bướu và khoa Ngoại Nhi cấp cứu bụng, Bệnh viện Trung ương Huế.

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

2.5. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: Chọn tất cả bệnh nhân phù hợp với tiêu chí chọn mẫu. Có 84 người bệnh tham gia vào nghiên cứu.

2.6. Công cụ thu thập số liệu

2.6.1. Công cụ khảo sát nhu cầu:

- Chúng tôi sử dụng bộ công cụ “Patients’ Needs Assessment Tools in Cancer Care” bao gồm 28 câu^[1]. Mỗi câu dưới dạng thang đo Likert 5 mức độ với số điểm từ 0 đến 4 tương ứng với: không, hiếm khi, vừa phải, nhiều, rất nhiều được phân thành 3 nhóm nhu cầu:

+ Nhóm 1 – Nhu cầu chăm sóc thể chất: Gồm 9 câu hỏi, tối đa 32 điểm.

+ Nhóm 2 – Nhu cầu chăm sóc tâm lý: 10 câu tối đa 40 điểm.

+ Nhóm 3 – Nhu cầu cung cấp thông tin: 9 câu tối đa 36 điểm.

- Khi phân tích các mức độ nhu cầu được quy định như sau:

+ “Không có nhu cầu” được tính là 0 điểm.

+ Các mức độ nhu cầu “một ít”, “vừa phải”, “nhiều”, “rất nhiều” số điểm lần lượt là 1, 2, 3, 4.

- Sau đó tính tổng điểm và chia cho tổng số câu hỏi trong từng lĩnh vực để có điểm trung bình. Nếu số điểm lớn hơn 1 thì được xác định là có nhu cầu.

2.6.2. Công cụ đánh giá khả năng tự chăm sóc:

- Chúng tôi sử dụng thang đo OSCI (Ostomy Self-Care Index)^[2] với tổng cộng 32 câu. Mỗi câu hỏi dưới dạng thang đo Likert 5 mức độ với số điểm từ 0 đến 4 tương ứng với: không, hiếm khi, vừa phải, nhiều, rất nhiều được phân thành 4 nhóm khả năng, với tổng số điểm là 128.

+ Nhóm 1 – Khả năng tự duy trì: Gồm 9 câu tối đa 36 điểm.

+ Nhóm 2 – Khả năng theo dõi: Gồm 8 câu tối đa 32 điểm.

+ Nhóm 3 – Khả năng quản lý: Gồm 5 câu tối đa 20 điểm.

+ Nhóm 4 – Khả năng tự tin: Gồm 10 câu tối đa 40 điểm.

- Chúng tôi quy định bệnh nhân có khả năng tự chăm sóc HMNT khi đạt 65% tổng số điểm tương ứng 83,2 điểm.

2.7. Phân tích và xử lý số liệu

- Nhập và quản lý số liệu bằng phần mềm Epidata 3.1.

- Phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 16.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	n	%
Tuổi		
< 40	9	10.7
40 - 60	26	31
≥ 60	49	58.3
Tuổi trung bình	57,5 ± 15	
Giới		
Nam	51	60.7
Nữ	33	39.3
Nơi cư trú		
Nông thôn	46	54.8
Thành thị	38	45.2
Trình độ văn hóa		
Cấp 1	27	32.1
Cấp 2 - 3	41	48.8
Trên cấp 3	16	19.1
Nghề nghiệp		
Làm nông	36	42.9
Lao động/ buôn bán	21	25
CBVC, hưu trí	11	13
Mất sức lao động (tuổi già)	16	19.1

Nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất với 58,3%, tuổi trung bình của NB là 57,5 ± 15, tỷ lệ NB nam cao hơn nữ với 60,7%, NB sống ở nông thôn cao hơn thành thị với 54,8%, nghề nghiệp chính làm nông (42,9%).

Bảng 2. Tỷ lệ phân bố nhu cầu chăm sóc ở bệnh nhân

Nhu cầu	Có		Không	
	n	%	n	%
Chăm sóc thể chất	80	95,2	4	4,8
Chăm sóc tâm lý	60	71,4	24	28,6
Cung cấp thông tin	68	80,9	16	19,1
Chung	69	82,1	15	17,9

Tỷ lệ NB có nhu cầu chăm sóc cao. Trong đó nhu cầu chăm sóc về thể chất chiếm tỷ lệ cao nhất với 95,2%, tiếp đến là cung cấp thông tin 80,9% và chăm sóc tâm lý (71,4%).

Bảng 3. Mười nhu cầu chăm sóc cao nhất

STT	Nhu cầu	Không n (%)	Có			
			Thấp n (%)	TB n (%)	Cao n (%)	Tổng n (%)
1	Vệ sinh cá nhân hàng ngày	6 (7,1)	3 (3,6)	27 (32,1)	48 (57,1)	78 (92,9)
2	Biết về nguyên nhân ra phân lỏng	8 (9,5)	26 (30,9)	9 (10,7)	41 (48,8)	76 (90,5)
3	Mệt mỏi	9 (10,7)	27 (32,1)	18 (21,4)	30 (35,7)	75 (89,3)
4	Hỗ trợ sinh hoạt	9 (10,7)	17 (20,2)	21 (25)	37 (44,0)	75 (89,3)
5	Triệu chứng bất thường 28	9 (10,7)	22 (26,9)	9 (10,7)	44 (52,4)	75 (89,3)
6	Lo lắng về bệnh	10 (11,9)	18 (21,4)	16 (19,0)	40 (47,6)	74 (88,1)
7	Quan tâm của điều dưỡng	10 (11,9)	15 (17,9)	14 (16,8)	45 (53,6)	74 (88,1)
8	Biết về chế độ dinh dưỡng	12 (14,3)	13 (15,5)	8 (9,5)	51 (60,7)	72 (85,7)
9	Biết vì sao không ra phân 24	13 (15,5)	21 (25)	12 (14,3)	38 (45,2)	71 (84,5)
10	Sút cân, suy nhược	14 (16,7)	24 (28,6)	26 (30,9)	20 (23,8)	70 (83,3)

Tất cả các nhu cầu đều có tỷ lệ cao trên 80%, trong đó nhu cầu vệ sinh cá nhân hàng ngày chiếm tỷ lệ cao nhất (92,9%).

Bảng 4. Tỷ lệ phân bố khả năng tự chăm sóc của NB

Khả năng tự chăm sóc	n	%
Đạt	44	52,4
Chưa đạt	40	47,6
Nhóm khả năng	Điểm số cao nhất	TB $\pm$ DLC
Duy trì	36	25,9 $\pm$ 5,9
Theo dõi	32	21,8 $\pm$ 5,6
Quản lý	20	10,8 $\pm$ 4,1
Tự tin	40	23,0 $\pm$ 7,7
Điểm tự chăm sóc chung	128	81,5 $\pm$ 19,3

Có 52,4% NB đạt được khả năng chăm sóc HMNT, điểm số về khả năng tự chăm sóc của bệnh nhân ở mức trung bình, trong đó khả năng "Duy trì" và "Tự tin" có điểm số cao hơn so với khả năng "Quản lý".

Bảng 5. Mười khả năng tự chăm sóc chưa đạt cao nhất

STT	Nhu cầu	TB ± DLC
1	Đánh giá được các sự cố liên quan đến HMNT và vùng da xung quanh	1,77 + 1,09
2	Làm gì đó để giảm bớt các biến chứng liên quan đến HMNT và vùng da xung quanh	1,99 + 1,10
3	Nếu gặp vấn đề về HMNT hoặc vùng da xung quanh, ông/bà có nhận ra nhanh chóng đó là các tổn thương không?	2,06 + 1,16
4	Thay đổi cách quản lý HMNT và vùng da xung quanh	2,09 + 1,08
5	Gọi cho bác sĩ/ điều dưỡng để được hướng dẫn	2,11 + 1,26
6	Đánh giá hiệu quả của biện pháp khắc phục các biến chứng đối với HMNT và vùng da xung quanh	2,13 + 1,12
7	Ông/ bà có nhận ra những thay đổi ở HMNT và vùng da xung quanh không?	2,19 + 1,08
8	Thay đổi chế độ ăn uống hoặc lượng nước đưa vào để giảm hoặc ngăn chặn các biến chứng liên quan đến HMNT	2,19 + 1,10
9	Tự tin trong việc theo dõi HMNT và vùng da xung quanh	2,26 + 0,98
10	Theo dõi cân nặng	2,33 + 1,0

Người bệnh ít có khả năng “Đánh giá được các sự cố liên quan đến HMNT và vùng da xung quanh”, “Làm gì đó để giảm bớt các biến chứng liên quan đến HMNT và vùng da xung quanh” với điểm số thấp lần lượt là 1,77 + 1,09 và 1,99 + 1,10.

Bảng 6. Mọi liên quan giữa đặc điểm chung với nhu cầu và khả năng tự chăm sóc HMNT

Đặc điểm chung	Không		P	Khả năng tự chăm sóc		P
	Không	Có		Chưa đạt	Đạt	
Tuổi						
<60	9 (25,7)	26 (74,3)	0,1	14 (40)	21 (60)	0,2
≥ 60	6 (12,2)	43 (87,8)		26 (53,1)	23 (46,9)	
Giới						
Nam	11 (21,6)	40 (78,4)	0,3	23 (45,1)	28 (54,9)	0,6
Nữ	4 (12,1)	29 (87,9)		17 (51,5)	16 (48,5)	
Nơi cư trú						
Nông thôn	8 (17,4)	38 (82,6)	0,9	24 (52,2)	22 (47,8)	0,4
Thành thị	7 (18,4)	31 (81,6)		16 (42,1)	22 (57,9)	
Trình độ văn hóa						
Dưới cấp 2	0 (0)	27 (100)	0,001	14 (51,9)	13 (48,1)	0,6
≥ Cấp 2	15 (26,3)	42 (73,7)		26 (41,9)	36 (58,1)	

Người bệnh có trình độ văn hóa dưới cấp 2 có nhu cầu chăm sóc cao hơn nhóm NB còn lại, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa khả năng tự chăm sóc và

đặc điểm chung. Đối với nhu cầu tự chăm sóc, các yếu tố tuổi, giới, nơi cư trú không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nhu cầu chăm sóc.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nhu cầu chăm sóc HMNT

Tỷ lệ NB có nhu cầu về chăm sóc thể chất, tâm lý và cung cấp thông tin rất cao. Trong đó nhu cầu chăm sóc thể chất cao nhất với 95,2%, tiếp đến là nhu cầu cung cấp thông tin với 80,9% và cuối cùng là nhu cầu chăm sóc tâm lý với 71,4%. Nhu cầu chăm sóc thể chất cao nhất phản ánh sự quan trọng của việc duy trì sức khỏe và quản lý các vấn đề thể chất liên quan đến HMNT. Việc chăm sóc này không những hỗ trợ cho NB về mặt thể chất mà còn góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Trong nhu cầu về thể chất, vấn đề mà nhiều NB quan tâm nhất đó là vệ sinh cá nhân hàng ngày (92,9%), tiếp theo là mệt mỏi và hỗ trợ sinh hoạt cùng chiếm tỷ lệ 89,3%. Hậu môn nhân tạo có thể gây cảm giác vướng víu, làm khó khăn trong việc vệ sinh cá nhân và sinh hoạt. Ngoài ra ung thư và các tác dụng phụ của liệu pháp điều trị khiến NB mệt mỏi. Tác giả Lò Thị Nga và cộng sự đã chỉ ra có 82,5% NB gặp khó khăn về sinh hoạt do HMNT gây ra^[3]. Trong nghiên cứu của Ola và cộng sự nhu cầu chăm sóc về tư thế ngủ đúng chiếm tỷ lệ cao nhất với 100% bệnh nhân có nhu cầu^[4].

Trong các nhu cầu về cung cấp thông tin, các nhu cầu có tỷ lệ cao là “Muốn biết về nguyên nhân ra phân lỏng” (90,5%), “Biết các triệu chứng bất thường ở HMNT” (89,3%), “Biết về chế độ dinh dưỡng” (85,7%). Tùy theo vị trí HMNT có thể ảnh hưởng đến quá trình hấp thu nước dẫn đến tình trạng phân lỏng. Phân lỏng ảnh hưởng lớn đến vấn đề sinh hoạt, và dễ dẫn đến viêm da quanh hậu môn. Đây chính là lý do khiến

người bệnh cần sự hỗ trợ. Nghiên cứu của Ola nội dung nhu cầu về cung cấp thông tin có tỷ lệ cao nhất là: “Biết cách đối phó với các biến chứng của HMNT với 100%^[4]. Các nhu cầu cung cấp thông tin cao chứng tỏ NB vẫn chưa được tiếp cận thông tin đầy đủ. Do đó cần tăng cường giáo dục sức khỏe và cung cấp những thông tin liên quan để giúp NB chủ động hơn trong vấn đề chăm sóc và quản lý HMNT.

“Lo lắng về bệnh” và “Cần sự quan tâm của điều dưỡng” là hai nhu cầu chăm sóc tâm lý có tỷ lệ cao nhất với 88,1%. Lo lắng về bệnh là một phản ứng tự nhiên của tất cả NB đặc biệt là NB có HMNT với sự thay đổi lớn về ngoại hình. Nghiên cứu của Lò Thị Nga cũng cho thấy có 90% NB cảm thấy tiêu cực sau khi đặt HMNT^[3]. Do đó việc giúp người bệnh giảm lo lắng là rất cần thiết. Ngoài ra, sự quan tâm chăm sóc hỗ trợ từ điều dưỡng có thể giúp NB giảm bớt cảm giác lo lắng. Người bệnh cần sự quan tâm của điều dưỡng chiếm tỷ lệ cao đã chứng tỏ vai trò quan trọng của điều dưỡng trong việc chăm sóc hỗ trợ tinh thần cho NB, làm giảm bớt sự lo lắng trong quá trình điều trị. Trong nghiên cứu của Ola các nhu cầu có tỷ lệ cao là: “lo lắng hình ảnh cơ thể, lo lắng hơi và mùi từ túi HMNT với tỷ lệ lần lượt là 98% và 96 %^[4].

Chúng tôi thấy rằng có mối liên quan giữa trình độ học vấn và nhu cầu chăm sóc với $p < 0,05$. Người bệnh có trình độ học vấn từ cấp 2 trở xuống có nhu cầu chăm sóc cao hơn so với những NB có trình độ học vấn từ cấp 2 trở lên. Người bệnh có trình độ học vấn thấp hơn thường có ít kiến thức về chăm sóc sức khỏe hơn. Mặt khác, NB có thể gặp khó

khẩn trong việc hiểu và tiếp cận thông tin y tế. Sự thiếu hụt kiến thức có thể dẫn đến việc họ cần nhiều sự hỗ trợ và tư vấn từ nhân viên y tế hơn. Do đó, việc chú trọng hỗ trợ chăm sóc cho nhóm đối tượng này là rất cần thiết.

4.2. Khả năng tự chăm sóc HMNT

Kết quả nghiên cứu cho thấy khả năng có 52,4% NB có khả năng tự chăm sóc ở mức đạt trong đó và 47,6% NB chưa đạt, điểm số chung về khả năng tự chăm sóc ở mức trung bình. Trong các nhóm khả năng tự chăm sóc thì khả năng tự "Quản lý" HMNT có điểm số thấp nhất với $10,8 \pm 4,1$. Trong nhóm "Tự tin" hai nội dung "Đánh giá được các sự cố liên quan đến HMNT và vùng da xung quanh", "Làm gì đó để giảm bớt các biến chứng liên quan đến HMNT và vùng da xung quanh" người bệnh ít có khả năng đạt được nhất với điểm số thấp nhất lần lượt là $1,77 + 1,09$ và $1,99 + 1,10$. Một trong những vấn đề cơ bản trong khả năng tự quản lý HMNT là nhận ra nhanh chóng các tổn thương ở HMNT và vùng da xung quanh nhưng số điểm tự đánh giá của NB chưa cao ($2,06 \pm 1,16$). Khả năng chủ động "Gọi cho bác sĩ/ điều dưỡng để được hướng dẫn có kết quả điểm số chưa cao với $2,11 \pm 1,26$, điều này cho thấy nhân viên y tế cần khuyến khích bệnh nhân chủ động liên hệ trong những trường hợp cần thiết, giúp NB hiểu rõ quyền lợi và trách nhiệm của mình trong việc tự chăm sóc và quản lý HMNT, đồng thời tăng cường hơn nữa sự chủ động kết nối giữa NB với NVYT. Trong nhóm khả năng "Theo dõi", "Theo dõi cân nặng" là nội dung có điểm số thấp nhất với $2,33 \pm 1,0$. Cân nặng là yếu tố rất quan trọng trong việc đánh giá tình trạng dinh dưỡng của NB. Do đó việc theo

dõi cân nặng định kỳ là rất quan trọng. Liên quan đến dinh dưỡng, NB có khả năng thấp trong việc "Thay đổi chế độ ăn uống hoặc lượng nước đưa vào để giảm hoặc ngăn chặn các biến chứng liên quan đến HMNT". Điều này cho thấy sự cần thiết phải tăng cường tư vấn và giáo dục về chế độ dinh dưỡng cho NB. Chuyên gia dinh dưỡng cần cung cấp thông tin cụ thể về các nhóm thực phẩm nên ăn, cũng như các loại thực phẩm cần tránh để NB biết và thực hiện. Khả năng tự chăm sóc của NB có HMNT chưa cao, điều này cho thấy sự cần thiết phải tăng cường hướng dẫn và giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân, nhằm nâng cao khả năng tự chăm sóc và quản lý HMNT. Đối với bệnh nhân ung thư, HMNT có thể là vĩnh viễn hoặc kéo dài trong thời gian dài, do đó việc tự thực hiện chăm sóc và quản lý HMNT là rất quan trọng và cần thiết. Tác giả Võ Thị Thanh Tuyền nghiên cứu trên 118 NB có HMNT cho thấy kiến thức, thái độ và thực hành đúng về chăm sóc HMNT của NB còn rất thấp khi chỉ số lần lượt là 26,3%, 28,8% và 16,1%^[5]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Phạm Thị Huế, tỷ lệ NB hiểu biết về kiến thức chung và thực hành cao hơn với con số lần lượt là 73,2% và 61% do NB đã được nhân viên y tế giải thích kỹ và có chương trình hướng dẫn chăm sóc HMNT cụ thể^[6]. Nghiên cứu của Walaa cũng cho thấy tỷ lệ NB chưa đạt được khả năng tự chăm sóc rất cao với 86,7% trước khi được tư vấn và giáo dục sức khỏe. Tác giả cũng kết luận rằng việc thực hiện các hướng dẫn điều dưỡng có tác động tích cực đáng kể về mặt thống kê đối với kiến thức và thực hành tự chăm sóc ở bệnh nhân HMNT^[7].

V. KẾT LUẬN

- Nhu cầu chăm sóc của NB rất cao với 82,1% NB có nhu cầu, trong đó cao nhất là chăm sóc thể chất 95,2%, tiếp theo là cung cấp thông tin 80,9% và chăm sóc tâm lý là 71,4%.

- Khả năng tự chăm sóc của người bệnh đạt mức trung bình, với tỷ lệ 52,4%, trong đó khả năng tự Quản lý hậu môn nhân tạo vẫn còn thấp.

VI. KIẾN NGHỊ

- Cần tăng cường hơn nữa chương trình GDSK cho NB có HMNT và gia đình định kỳ.

- Xây dựng các tài liệu phát tay để cung cấp kiến thức về chăm sóc và quản lý HMNT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A. Richardson, J. Medina, V. Brown, J. Sitzia**, "Patients' needs assessment in cancer care: a review of assessment tools". Support Care Cancer, 15(10), 2007, pp.1125-1144.
2. **Villa G., Vellone E., Sciara S., Stievano A., Proietti M., Manara D., & Pantaleo G.**,

Two new tools for self-care in ostomy patients and their informal caregivers: Psychosocial, clinical, and operative aspects. International Journal of Urological Nursing, 13(1), 2018, pp. 23-30.

3. **Lò Thị Nga**. "Mô tả chất lượng cuộc sống của người bệnh có hậu môn nhân tạo tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức năm 2023." Khoa luận tốt nghiệp trường Đại học Phenika, 2023.
4. **Ola Sh. Tobeek**, Assessment of Health Needs and Self-Efficacy for Patients with Colostomy, Port Said Scientific Journal of Nursing, 3(20), 2016, tr.132-145.
5. **Võ Thị Thanh Tuyền**, Đo lường kiến thức, thái độ và thực hành tự chăm sóc của người bệnh có hậu môn nhân tạo tại bệnh viện miền Nam Việt Nam, Tạp chí Nghiên cứu Y học số 5 tập 23, 2019, tr.218-223.
6. **Phạm Thị Huế và cộng sự**, Đánh giá thực trạng người bệnh tự chăm sóc hậu môn nhân tạo, Tạp chí Y dược học lâm sàng 108, tr.259-264.
7. **Walaa Ali Abd El-Rahman et al**, Effect of Nursing Instructions on Self Care for Colostomy Patients, Assiut Scientific Nursing Journal, 23(8), 2020, pp 96 -105.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG TRƯỚC VÀ SAU CAN THIỆP TÂM LÝ CỦA NGƯỜI BỆNH NỮ UNG THƯ SINH DỤC THEO THANG ĐO EORTC-QLQ30 TẠI BỆNH VIỆN K TRUNG ƯƠNG NĂM 2020 – 2021

Nguyễn Xuân Thành¹, Nguyễn Đức Khoa¹,
Nguyễn Thị Lụa², Nguyễn Văn Khải³, Phạm Minh Khuê³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng cuộc sống trước và sau can thiệp tâm lý của người bệnh nữ ung thư sinh dục theo thang đo EORTC-QLQ30 tại Bệnh viện K Trung ương năm 2020 - 2021.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp hỗ trợ tâm lý trên 350 bệnh nhân nữ ung thư sinh dục tham gia nghiên cứu ít nhất 06 tháng từ 3/2021 - 12/2021, sử dụng thang đo EORTC-QLQ30 để đánh giá chất lượng cuộc sống trước và sau can thiệp.

Kết quả: Điểm trung bình CLCS tăng từ $60,8 \pm 18,4$ trước can thiệp lên $72,7 \pm 16,5$ sau can thiệp ($p < 0,05$); chỉ số chức năng “Hoạt động” (trước can thiệp: $69 \pm 26,3$; sau can thiệp: 81 ± 21), và chỉ số “Triệu chứng” (trước can thiệp: $23,4 \pm 21$; sau can thiệp: $18,2 \pm 17,7$) được cải thiện rõ ràng nhất. Giai đoạn bệnh và chẩn đoán bệnh có ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Kết luận: Hiệu quả của can thiệp hỗ trợ tâm lý cải thiện CLCS trên bệnh nhân ung thư sinh dục là cơ sở để triển khai các hoạt động can thiệp

nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống và tâm lý cho bệnh nhân.

Từ khóa: ung thư sinh dục, chất lượng cuộc sống, can thiệp hỗ trợ tâm lý.

SUMMARY

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN FEMALE GENITAL CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER PSYCHOLOGICAL INTERVENTION USING THE EORTC-QLQ30 SCALE AT CENTRAL K HOSPITAL, 2020-2021

Objective: To evaluate the quality of life before and after a psychological intervention in female patients with genital cancer using the EORTC-QLQ30 scale at K Hospital from 2020 to 2021.

Method: A study was conducted involving over 350 female genital cancer patients who received psychological support interventions. These patients participated in the study for at least 6 months, from March 2021 to December 2021. The EORTC-QLQ30 scale was used to assess their quality of life before and after the intervention.

Results: The mean QOL score improved significantly from 60.8 ± 18.4 before the intervention to 72.7 ± 16.5 after the intervention ($p < 0.05$). Notable improvements were observed in the "Functioning" index (before: 69 ± 26.3 ; after: 81 ± 21) and the "Symptom" index (before: 23.4 ± 21 ; after: 18.2 ± 17.7). Additionally, the

¹Bệnh viện K Trung ương

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương Hà Nội

³Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Thành

Email: nguyensexuanthanhvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/8/2024

Ngày phản biện: 30/8/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

stage and diagnosis of the disease impacted the patients' quality of life.

Conclusion: The psychological support intervention effectively improved the quality of life in female genital cancer patients. These findings support the implementation of intervention activities to enhance the quality of life and psychological well-being of these patients.

Keywords: genital cancer, quality of life, psychological support intervention.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là căn bệnh nan y nguy hiểm với số ca mắc mới và số ca tử vong ngày càng gia tăng. Theo Globocan 2020, tại Việt Nam mỗi năm có khoảng 182.563 ca ung thư mắc mới và với khoảng 122.690 ca tử vong do ung thư^[1].

Hiện nay, chất lượng cuộc sống (CLCS) của người bệnh ung thư ngày càng được quan tâm, bởi họ có thể gặp nhiều vấn đề liên quan đến thể chất, tinh thần và cả vấn đề kinh tế. Mong muốn cải thiện CLCS được coi như một phần quan trọng trong chiến lược điều trị ung thư. Tuy nhiên việc đo lường CLCS lại không hề đơn giản. Có nhiều công cụ đo lường CLCS đã được phát triển, trong đó có bộ câu hỏi EORTC-C30 là bộ câu hỏi cốt lõi dùng chung cho tất cả các người bệnh ung thư, do Tổ chức Nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu (EORTC) xây dựng và phát triển theo một quy trình được chuẩn hóa nghiêm ngặt^[2-4].

Điều trị ung thư đã được chứng minh có ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống của bản thân của người bệnh. Do đó việc hỗ trợ tâm lý cho BNUT là điều vô cùng cần thiết giúp họ nâng cao CLCS cũng như lạc quan trong suốt quá trình chiến đấu với bệnh tật^[5]. Hàng năm, Bệnh viện K Trung ương

tiếp đón gần nửa triệu lượt bệnh nhân đến khám và điều trị với nhiều mặt bệnh khác nhau, do đó cần thiết phải có những chiến lược hỗ trợ tâm lý cho người bệnh. Với mục đích xây dựng chương trình thí điểm cho hoạt động này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: ***“Đánh giá chất lượng cuộc sống trước và sau can thiệp tâm lý của người bệnh nữ ung thư sinh dục theo thang đo EORTC-QLQ30 tại Bệnh viện K Trung ương năm 2020 - 2021”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nữ mắc ung thư sinh dục bao gồm: Ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư âm đạo, âm hộ.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

Đồng ý tham gia nghiên cứu và đồng ý tham gia can thiệp hỗ trợ của nhóm nghiên cứu.

Bệnh nhân nữ chuẩn đoán xác định ung thư sinh dục có đầy đủ hồ sơ bệnh án với các thông tin hành chính, bệnh sử, tiền sử, thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm mô bệnh học. Duy trì can thiệp đủ 6 tháng và trả lời đầy đủ bộ câu hỏi ở các thời điểm trước và sau can thiệp.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân có nguy cơ không duy trì đủ 6 tháng theo dõi, bao gồm các bệnh nhân nặng có nguy cơ tử vong cao (di căn xa hoặc có đồng thời khối ung thư nguyên phát thứ hai, có kèm theo ung thư khác).

Bệnh nhân quá mệt mỏi suy kiệt, không đủ khả năng hiểu và tự trả lời.

2.2. Cán bộ can thiệp

Can thiệp tâm lý bằng phương pháp “Nhóm Hỗ trợ Ung thư” là các bác sĩ có chuyên môn về ung bướu và được tập huấn bởi chuyên gia có trình độ chuyên ngành về tâm lý học lâm sàng và y khoa, Giáo viên rèn luyện vận động và thể chất của Khoa Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội.

Chương trình can thiệp tâm lý trải qua 4 giai đoạn: Đánh giá chất lượng cuộc sống trong vòng 1 tháng kể từ khi được chẩn đoán, tư vấn và rèn luyện thể chất sau khi đánh giá chất lượng cuộc sống được mô tả, đánh giá lại kết quả sau khi hoàn thành can thiệp trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi hoàn thành giai đoạn tư vấn, 6 tháng sau đánh giá tư vấn những phụ nữ đã đồng ý tham gia cuộc phỏng vấn đánh giá tâm lý xã hội lần thứ ba.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp có so sánh trước sau, không nhóm đối chứng.

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Nghiên cứu được tiến hành trên 350 người bệnh nữ ung thư sinh dục để so sánh chất lượng cuộc sống của người bệnh trước và sau can thiệp tâm lý.

2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Địa điểm: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện K Trung ương, cơ sở 3 (Số 30 Cầu Bươu – Tân Triều – Thanh Trì – Hà Nội).

- Thời gian: Từ tháng 3/2021 đến tháng 12/2021.

2.6. Công cụ và phương pháp thu thập số liệu

2.6.1. Công cụ thu thập số liệu: Bộ câu hỏi gồm 3 phần: (i) Thông tin chung đối

tượng nghiên cứu; (ii) Thang đo đánh giá chất lượng cuộc sống EORTC-QLQ C-30; (iii) Thang đo đánh giá căng thẳng của bệnh nhân. Thang đo đánh giá chất lượng cuộc sống của tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu EORTC-QLQ C-30 gồm 30 câu bao gồm 4 lĩnh vực: Sức khỏe tổng quát, lĩnh vực chức năng, triệu chứng và tài chính. Mỗi câu được quy ước từ 0 - 4 điểm, sau đó được quy đổi ra thang điểm 100, điểm chức năng càng cao càng tốt. Bộ công cụ đã được chuẩn hóa tại Việt Nam và đã được sử dụng trong nhiều nghiên cứu đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư^[6].

2.6.2. Phương pháp thu thập số liệu:

Người bệnh tự điền vào bộ câu hỏi được phát sau khi đã được nghiên cứu viên giải thích. Người bệnh cần thực hiện 02 lần phỏng vấn với nội dung câu hỏi tương tự nhau; lần thứ 2 cách lần đầu tiên 06 tháng sau khi được can thiệp hỗ trợ tư vấn tâm lý.

2.7. Xử lý số liệu: Số liệu được nhập bằng excel và xử lý theo phần mềm SPSS 22.0. Đặc điểm nhân khẩu của quần thể được mô tả qua tần số, tỷ lệ. Thống kê suy luận bao gồm cho biến định lượng (t-test ghép cặp) và biến định tính (χ^2 test) được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Được thông qua Hội đồng nghiên cứu Trường Đại học Y Hải Phòng theo Quyết định số 2756/QĐ-YDHP ngày 29 tháng 12 năm 2023. Các thông tin của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo bí mật, chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Thông tin về đặc điểm cá nhân của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 40	34	9,7
	40 -< 50	65	18,6
	50 -< 60	111	31,7
	≥60	140	40,0
	TB ± SD	55,9 ± 11,6	
Loại ung thư	UT cổ tử cung	202	57,7
	UT buồng trứng	83	23,7
	UT nội mạc tử cung	15	4,3
	Khác	50	14,3
Giai đoạn ung thư	Giai đoạn 1	3	0,9
	Giai đoạn 2	141	40,3
	Giai đoạn 3	163	46,6
	Giai đoạn 4	43	12,3
Chung		350	100

Nhận xét: Nghiên cứu tiến hành trên 350 bệnh nhân UTSD có độ tuổi trung bình là 55,9 ± 11,6 tuổi. Ung thư SD gặp phải chủ yếu là ung thư cổ tử cung và ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ lần lượt là 57,7% và 23,7%. Trên 80% bệnh nhân UTSD giai đoạn II và III.

Bảng 2. Điểm trung bình CLCS lĩnh vực chức năng theo thang đo EORTC-QLQ C30 của người bệnh trước và sau can thiệp (n = 700)

Chỉ số	Trước can thiệp	Sau can thiệp	p
	TB ± SD	TB ± SD	
CLCS chung	60,8 ± 18,4	72,7 ± 16,5	< 0,001
Lĩnh vực chức năng			
Thể chất	88,1 ± 17	90,3 ± 13,7	< 0,001
Hoạt động	69 ± 26,3	81 ± 21	< 0,001
Cảm xúc	79 ± 19,7	87,4 ± 14	< 0,001
Nhận thức	72 ± 26,3	83,8 ± 18,9	< 0,001
Xã hội	64,3 ± 28,3	73,8 ± 24,6	< 0,001

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa điểm CLCS chung, lĩnh vực chức năng trước và sau khi can thiệp (với p < 0,001).

Bảng 3. Điểm trung bình CLCS lĩnh vực triệu chứng theo thang đo EORTC-QLQ C30 của người bệnh trước và sau can thiệp (n = 350)

Chỉ số	Trước can thiệp	Sau can thiệp	p
	TB ± SD	TB ± SD	
CLCS chung	60,8 ± 18,4	72,7 ± 16,5	< 0,001
Lĩnh vực triệu chứng			
Mệt mỏi	23,4 ± 21	18,2 ± 17,7	< 0,001

Nôn - buồn nôn	35,4 ± 27,1	28,6 ± 23,6	< 0,001
Cảm giác đau	16 ± 19	14,8 ± 17,6	< 0,001
Khó thở	29,7 ± 28,7	23 ± 26,7	< 0,001
Mất ngủ	34,5 ± 31,4	24,2 ± 29,1	< 0,001
Chán ăn	22 ± 25,4	26,5 ± 23,8	0,061 ^a
Táo bón	32,1 ± 29,5	32,2 ± 25,1	0,962 ^b
Tiêu chảy	33,2 ± 30,2	30,6 ± 26,9	0,295 ^b
Khó khăn tài chính	48,9 ± 27,6	48,1 ± 28,3	0,294^b

^b Giá trị p của kiểm định t-test ghép cặp

^a Giá trị p của kiểm định Wilcoxon test

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các triệu chứng mệt mỏi, nôn - buồn nôn, cảm giác đau, khó thở, và mất ngủ. Tuy nhiên, sự khác biệt về khó khăn tài chính, và một số các triệu chứng lâm sàng như: tiêu chảy, táo bón, chán ăn là không có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$; t-test ghép cặp).

Bảng 4. Sự thay đổi điểm CLCS ở các loại ung thư

Chỉ số	Trước can thiệp	Sau can thiệp	p
	TB ± SD	TB ± SD	
Ung thư CTC	62,5 ± 18,2	74,0 ± 16,0	< 0,001
Ung thư buồng trứng	56,3 ± 18,8	69,3 ± 17,5	< 0,001
Ung thư Nội mạc tử cung	61,4 ± 18,2	73,9 ± 14,3	< 0,001
Ung thư khác	57,0 ± 17,5	69,3 ± 18,7	< 0,001

*Giá trị p của kiểm định t-test

Nhận xét: Điểm chất lượng cuộc sống ở tất cả các loại ung thư có sự khác biệt tại hai thời điểm trước và sau can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,001$).

Bảng 5. Điểm CLCS (bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30) theo giai đoạn bệnh

Chỉ số	Trước can thiệp	Sau can thiệp	t	p
	TB ± SD	TB ± SD		
Giai đoạn I	83,3 ± 0	86,1 ± 4,8	-1,00	>0,05
Giai đoạn II	68,6 ± 14,8	78,7 ± 11,2	-12,51	< 0,001
Giai đoạn III	59,1 ± 16,5	72,4 ± 15,5	-14,80	< 0,001
Giai đoạn IV	39,9 ± 18,3	53,3 ± 19,8	-7,18	< 0,001

Nhận xét: Nhìn chung, điểm chất lượng cuộc sống sau can thiệp có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,001$; t-test ghép cặp) so với trước can thiệp ở ba giai đoạn II, III, IV của ung thư.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư sinh dục tham gia nghiên cứu có độ

tuổi trung bình là 58,7 ± 12,5 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất trong nghiên cứu là từ 60 tuổi trở lên với 31,3%. Cũng theo kết quả nghiên cứu tại bảng 1, chủ yếu đối tượng được chẩn đoán UT cổ tử cung với 60,9% và ở giai đoạn II (39,9%) và giai đoạn III (43,7%). Nghiên cứu cho thấy ung thư buồng trứng chủ yếu là ung thư biểu mô, ung thư nội mạc tử cung chủ yếu là ung thư tuyến, ung thư cổ

tử cung hay gặp nhất là ung thư biểu mô vảy...

Nghiên cứu đánh giá chất lượng cuộc sống trước và sau can thiệp bằng thang đo EORTC - QLQ C30 cho thấy can thiệp hỗ trợ tâm lý có hiệu quả trong cải thiện chỉ số chất lượng cuộc sống chung và các lĩnh vực chức năng của bệnh nhân ung thư sinh dục. Các chỉ số cải thiện rõ rệt với chỉ số hoạt động (từ $69 \pm 26,3$ điểm tăng lên 81 ± 21 điểm), hay chỉ số nhận thức (từ $72 \pm 26,3$ điểm tăng lên $83,8 \pm 18,9$) các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhìn chung so với trước can thiệp, chỉ có chỉ số về xã hội là có ảnh hưởng đến CLCS của người bệnh ($73,8 \pm 24,6$ điểm sau can thiệp < 80 điểm). Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Zhen Guo và cộng sự đánh giá hiệu quả của can thiệp tâm lý xã hội cho người bệnh ung thư^[7]. Điểm chỉ số thể chất của bệnh nhân trước can thiệp ở nhóm can thiệp là $77,23 \pm 10,19$ và nhóm so sánh là $78,91 \pm 10,81$; sau can thiệp điểm lĩnh vực thể chất ở nhóm can thiệp đã tăng lên là $79,70 \pm 9,80$ trong khi đó nhóm so sánh chỉ số này giảm xuống $75,36 \pm 9,71$ ($p < 0,05$); tương tự hiệu quả của can thiệp hỗ trợ tâm lý cũng được tác giả Zhen Guo chỉ ra trong các chỉ số lĩnh vực chất lượng cuộc sống chung ($p < 0,001$), lĩnh vực hoạt động ($p > 0,05$), cảm xúc ($p < 0,001$), nhận thức và xã hội ($p > 0,05$)^[7].

Kết quả nghiên cứu còn cho thấy hiệu quả của can thiệp trong cải thiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân ($p < 0,05$). Các chỉ số thay đổi được đánh giá là đem lại hiệu quả cho CLCS của người bệnh là chỉ số “Mệt mỏi” ($23,4 \pm 21$ điểm giảm còn $18,2 \pm 17,7$ điểm sau can thiệp), hay “Cảm giác đau” (16 ± 19 điểm giảm còn $14,8 \pm 17,6$). Mặc dù có một số chỉ số thay đổi có ý nghĩa

thống kê, tuy nhiên, nó vẫn có ảnh hưởng đến CLCS của người bệnh (> 20 điểm).

Như vậy, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi khác nghiên cứu của Zhen Guo và cộng sự khi kết luận nghiên cứu không cho thấy sự khác biệt về các triệu chứng (mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, cảm giác đau, khó thở,...) của bệnh nhân ung thư ở nhóm có can thiệp tâm lý so với nhóm không can thiệp ($p > 0,05$); nhưng nhìn chung, sự ảnh hưởng của chỉ số triệu chứng đến CLCS của người bệnh khá rõ nét^[4]. Nghiên cứu của của Neha Dahiya và cộng sự đánh giá hiệu quả của can thiệp CLCS có một số tương đồng so với nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra hiệu quả cải thiện các triệu chứng mệt mỏi, đau đớn, chán ăn và tiêu chảy ($p < 0,05$); các triệu chứng buồn nôn, khó thở, táo bón chưa được cải thiện ($p > 0,05$)^[8]. Điều này có thể được lý giải do đặc điểm đối tượng giữa các nghiên cứu có sự khác biệt và các can thiệp được sử dụng trong các nghiên cứu là khác nhau. Nghiên cứu của Jolyn Hersch và cộng sự đánh giá tất cả các phương pháp can thiệp tâm lý xã hội, nghiên cứu của Neha Dahiya và cộng sự là can thiệp điều trị; trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi sử dụng các biện pháp can thiệp cải thiện CLCS gồm tư vấn chuyên đề và hướng dẫn các hướng dẫn hoạt động, điều này có thể dẫn đến sự khác biệt về hiệu quả của can thiệp trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu khác^[8-9]. Lĩnh vực tài chính cũng được đánh giá trong nghiên cứu, tuy nhiên nghiên cứu này tương đồng so với các nghiên cứu khác khi cho thấy hiệu quả của can thiệp tâm lý xã hội không có hiệu quả trong cải thiện về lĩnh vực tài chính của bệnh nhân.

Điểm CLCS nhìn chung tăng ở cả 4 giai đoạn bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy vậy, giai đoạn IV, người bệnh trước và

sau can thiệp đều có điểm CLCS thấp hơn rất nhiều so với các giai đoạn I, II. Chính vì vậy, cần phân loại người bệnh để có chiến lược can thiệp tâm lý phù hợp với từng tình trạng bệnh của đối tượng.

V. KẾT LUẬN

Thực hiện nghiên cứu can thiệp tâm lý cho 350 người bệnh nữ ung thư sinh dục tại Bệnh viện K Trung ương từ tháng 3/2021 – 12/2021 cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về CLCS của người bệnh trước và sau can thiệp CLCS chung của bệnh nhân tăng từ $60,8 \pm 18,4$ trước can thiệp lên $72,7 \pm 16,5$ sau can thiệp ($p < 0,05$); chỉ số chức năng “Hoạt động” (trước can thiệp: $69 \pm 26,3$; sau can thiệp: 81 ± 21), và chỉ số “Triệu chứng” (trước can thiệp: $23,4 \pm 21$; sau can thiệp: $18,2 \pm 17,7$) được cải thiện rõ ràng nhất. Cần phân loại người bệnh theo giai đoạn bệnh và chẩn đoán để có chiến lược can thiệp tâm lý phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **F. Bray, M. Laversanne, H. Sung và cộng sự** (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74 (3), 229-263.
2. **J. F. Carrillo, L. C. Carrillo, M. C. Ramirez-Ortega và cộng sự** (2016). The impact of treatment on quality of life of patients with head and neck cancer and its association with prognosis. *Eur J Surg Oncol*, 42 (10), 1614-1621.
3. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al** (1993). The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85: 365-376.
4. **N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman và cộng sự** (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85 (5), 365-376.
5. **F. Haj Hashemi, F. Atashzadeh-Shoorideh, P. Oujian và cộng sự** (2021). Relationship between perceived social support and psychological hardiness with family communication patterns and quality of life of oncology patients. *Nurs Open*, 8 (4), 1704-1711.
6. **P. Fayers và A. Bottomley** (2002). Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer*, 38 Suppl 4, S125-133.
7. **Z. Guo, H. Y. Tang, H. Li và cộng sự** (2013). The benefits of psychosocial interventions for cancer patients undergoing radiotherapy. *Health Qual Life Outcomes*, 11, 121.
8. **N. Dahiya, A. S. Acharya, D. Bachani và cộng sự** (2016). Quality of Life of Patients with Advanced Cervical Cancer before and after Chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17 (7), 3095-3099.
9. **J. Hersch, I. Juraskova, M. Price và cộng sự** (2009). Psychosocial interventions and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*, 18 (8), 795-810.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ DỰ PHÒNG VIÊM TĨNH MẠCH NGOẠI VI DO HÓA TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BẰNG PHƯƠNG PHÁP DÙNG MIẾNG GEL LẠNH

Nguyễn Hữu Thiện¹, Vũ Huy Bôn¹, Trần Thị Nhật Lệ¹,
Hồ Thị Thanh Dung¹, Nghiêm Thị Minh Châu¹, Phạm Khánh Hưng¹

TÓM TẮT.

Viêm tĩnh mạch do hóa trị (CIP) là một tác dụng không mong muốn của hóa trị. Dự phòng nhằm giảm viêm tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư sau hóa trị là rất quan trọng.

Mục đích: Đánh giá tác dụng của việc dùng miếng gel lạnh dự phòng CIP do hóa trị ở bệnh nhân ung thư.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu trên 60 bệnh nhân được chia thành 2 nhóm có và không dùng gel lạnh trong khi truyền hóa chất.

Kết quả: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ viêm tĩnh mạch do hóa trị ($p < 0,01$).

Kết luận: Sử dụng miếng gel lạnh có tác dụng phòng ngừa viêm tĩnh mạch do hóa trị.

Từ khóa: Viêm tĩnh mạch do hóa trị - CIP, miếng gel lạnh.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COLD GEL PATCHES IN THE PREVENTING PERIPHERAL PHLEBITIS CAUSED BY CHEMOTHERAPY IN CANCER PATIENTS

¹Khoa Hóa trị – Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện
Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Thiện

Email: huuthienk71@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Chemotherapy Induced Phlebitis (CIP) is side effect after chemotherapy. Preventive Measures on CIP among Patients with Cancer is very important.

Purpose: Evaluation of the effectiveness of cold gel pads in preventing CIP in cancer patients.

Subjects and methods: A sample of 60 patients with cancer who were receiving chemotherapy treatment, divided into 2 groups with and without cold gel pads during chemotherapy.

Results: There was a statistical significant difference between both groups related to CIP post chemotherapy treatment ($p < 0,01$).

Conclusion: Applying cold gel pads have positive significant effect on preventing CIP.

Keywords: Chemotherapy Induced Phlebitis - CIP, cold gel pads.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay có nhiều phương pháp điều trị bệnh ung thư, nhưng hóa trị vẫn là một phương pháp cơ bản, hiệu quả. Đối với hóa trị thì truyền hóa chất tĩnh mạch ngoại vi là phổ biến và được áp dụng rộng rãi nhất.

Hầu hết các loại thuốc hóa trị đều được đưa trực tiếp vào tĩnh mạch qua ống thông tĩnh mạch ngoại vi^[1]. Trong quá trình truyền hóa chất nhiều yếu tố như: kích thước của tĩnh mạch, vị trí cắm kim truyền, tư thế khi truyền, vận động, cử động của người bệnh có thể dẫn đến thoát mạch hóa chất ở các mức

độ khác nhau. Nồng độ các thuốc hóa chất tại nơi thoát mạch cao, một số thuốc hóa chất có tác dụng kích thích gây ra các phản ứng quá mẫn, một số thuốc khác có thể gây hoại tử.

Viêm tĩnh mạch do hóa trị (Chemotherapy Induced Phlebitis-CIP) là tình trạng phản ứng của thuốc hóa chất với nội mạc mạch và được tạo thuận bởi nhiều yếu tố như độ pH, áp suất thẩm thấu của thuốc hóa chất, đường kính tĩnh mạch, kích thước và loại ống thông tĩnh mạch và thời gian truyền dịch...

Tỷ lệ viêm tĩnh mạch do hóa trị ở bệnh nhân ung thư dao động từ 35 - 56% tùy nghiên cứu và cơ sở. CIP không chỉ gây ra các biến chứng cho bệnh nhân, mà còn làm tăng khó khăn khi chọc tĩnh mạch lần tiếp theo, ảnh hưởng đến tĩnh mạch trong quá trình thực hiện hóa trị^[1].

Các thuốc có khả năng gây hoại tử mô như: Dactinomycin, Famorubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Epirubicin, Vincristin. Nhóm thuốc anthracycline vừa được sử dụng rộng rãi vừa gây hoại tử mô nặng trong các chất độc tế bào gây tổn thương thoát mạch. Các thuốc có thể là tác nhân gây ra đau âm ỉ, căng da và viêm tĩnh mạch ở ngay vị trí tiêm như 5FU, Cisplatin, Etoposide, Taxol^{[2],[3]}.

Do tỷ lệ mắc CIP cao ở những bệnh nhân ung thư được hóa trị, cần thiết phải có biện pháp dự phòng, nhận biết phát hiện sớm và xử trí kịp thời thoát mạch, nhằm hạn chế tối đa tổn thương, biến chứng cho người bệnh.

Có một số biện pháp giảm biến chứng thoát mạch đã được đề cập như tiêm nhanh, pha loãng thuốc khi truyền, dùng corticosteroid tại chỗ hoặc thuốc chống viêm và chườm lạnh ướt, mỗi lần chườm 15 - 20 phút, cách 4 giờ chườm một lần trong 24 - 48 giờ^{[1][3]}...

Trên thế giới, các nhà khoa học ở Iran, Ai Cập, Trung Quốc, Đài Loan... đã đề cập đến những phương pháp dự phòng như: dùng một số được phẩm dạng gel bôi, dầu mè, nhiệt lạnh... Trong đó phương pháp nhiệt lạnh đã được chứng minh làm giảm phản ứng viêm và co thắt, làm giảm đau thông qua co mạch máu cục bộ và làm giảm hấp thụ thuốc vào tế bào do giảm nhiệt độ mô. Kết quả là giảm tỷ lệ viêm tĩnh mạch, giảm biểu hiện của viêm tắc tĩnh mạch do đặt ống thông, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cũng như chất lượng điều trị cho người bệnh ung thư...^[1,4,5].

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích: “Đánh giá tác dụng của biện pháp sử dụng miếng gel lạnh phòng ngừa viêm tĩnh mạch do hóa trị ở bệnh nhân ung thư”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cả 2 giới nam và nữ mắc bệnh ung thư, điều trị tại Khoa Hóa trị - Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Quân Y 103. Thời gian từ tháng 7 - 2023 đến tháng 5 - 2024.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân ung thư được truyền hóa chất tĩnh mạch ngoại vi phác đồ có 5-FU, có dùng bơm truyền áp lực tự động, theo dõi 6 chu kỳ.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân có mắc các bệnh: Rối loạn chuyển hóa lipid, protid, glucid; viêm mao mạch dị ứng; giảm tiểu cầu; bệnh lý thành mạch; dị ứng với lạnh.

+ Bệnh nhân có tổn thương ngoài da tại vùng dự kiến đắp lạnh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm có nhóm chứng.

- Cỡ mẫu: Tổng số mẫu gồm 60 bệnh nhân trưởng thành.

Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

- Nhóm 1: 30 bệnh nhân, có dùng gel lạnh (nhóm nghiên cứu).
- Nhóm 2: 30 bệnh nhân, không dùng gel lạnh (nhóm đối chứng).

- Phương pháp thu thập số liệu:

Sử dụng miếng gel lạnh (nhiệt độ 13 - 15⁰C) áp trên vùng tĩnh mạch ngoại vi được truyền hóa chất (cách vị trí cắm ống thông tĩnh mạch 2 - 2,5cm) trong và sau khi kết thúc quá trình truyền hóa chất 30 phút.



Miếng gel lạnh và cách đặt miếng gel lạnh ở bệnh nhân truyền hóa chất

- Các bước tiến hành:

Bước 1: Kiểm tra bệnh nhân, tư vấn, giải thích tác dụng của phương pháp cũng như một số tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Bước 2: Khám toàn trạng, kiểm tra vị trí đặt kim, đánh giá tình trạng tĩnh mạch trước truyền.

Bước 3: Đặt kim truyền với dung dịch huyết thanh đẳng trương.

Bước 4: Sau khi đảm bảo chắc chắn kim đã nằm trong tĩnh mạch, thực hiện áp tấm gel lạnh dọc tĩnh mạch ngoại vi truyền hóa chất,

cách vị trí đặt kim 2 - 2,5cm. Cố định chắc chắn.

Bước 5: Đổi sang bơm truyền có pha hóa chất.

Bước 6: Theo dõi trong và sau khi kết thúc truyền. Có thể thay miếng gel lạnh nhiều lần trong quá trình truyền (sau khi kiểm tra nhiệt độ).

Bước 7: Kết thúc truyền, tháo kim, có thể lưu lại miếng gel lạnh khoảng 30 phút. Đánh giá tình trạng viêm tĩnh mạch ngoại vi theo thang điểm VIP.

Thang điểm vip

Không triệu chứng	0	Không có viêm tĩnh mạch
1 trong 2 dấu hiệu + Đau tại chỗ tiêm + Đỏ nhẹ tại chỗ tiêm	1	Có thể là dấu hiệu sớm

2 trong 3 dấu hiệu: + Đau tại chỗ + Đỏ da tại chỗ + Sưng nề tại chỗ tiêm	2	Viêm tĩnh mạch giai đoạn sớm
3 dấu hiệu + Đau dọc đường đi của kim lườn + Đỏ da + Sưng nề cứng	3	Viêm tĩnh mạch giai đoạn trung gian
3 dấu hiệu trên kèm theo tĩnh mạch viêm cứng, sờ được	4	Viêm tĩnh mạch tiến triển hoặc Viêm huyết khối tĩnh mạch
Tất cả các dấu hiệu trên kèm theo sốt	5	Viêm huyết khối tĩnh mạch tiến triển

- Phương pháp xử lý số liệu:

Số liệu được ghi nhận tỷ lệ viêm tĩnh mạch sau các lần truyền hóa chất của 2 nhóm bệnh nhân, xử lý thống kê, so sánh t-test bằng phần mềm SPSS.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Dùng gel lạnh dự phòng nhằm giảm biến chứng viêm tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư truyền hóa chất, nâng cao hiệu quả điều trị. Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện

103 - Học viện Quân Y, chỉ được tiến hành khi người bệnh có đủ điều kiện, tiêu chí tham gia nghiên cứu. Đảm bảo quyền “Người bệnh tự nguyện đồng ý tham gia”.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bệnh nhân truyền hóa chất có sử dụng bơm truyền áp lực tự động, được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm có và không dùng gel lạnh.

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân

Đặc điểm		Nhóm I: Có gel lạnh (n = 30)		Nhóm II: Không gel lạnh (n = 30)		p
		Số lượng	%	Số lượng	%	
Tuổi		50,1 ± 4,1		48,7 ± 4,0		> 0,05
Giới	Nam	18	60	18	60	> 0,05
	Nữ	12	40	12	40	> 0,05

Tuổi và giới ở 2 nhóm có và không dùng gel lạnh dự phòng là tương đương nhau (p > 0,05).

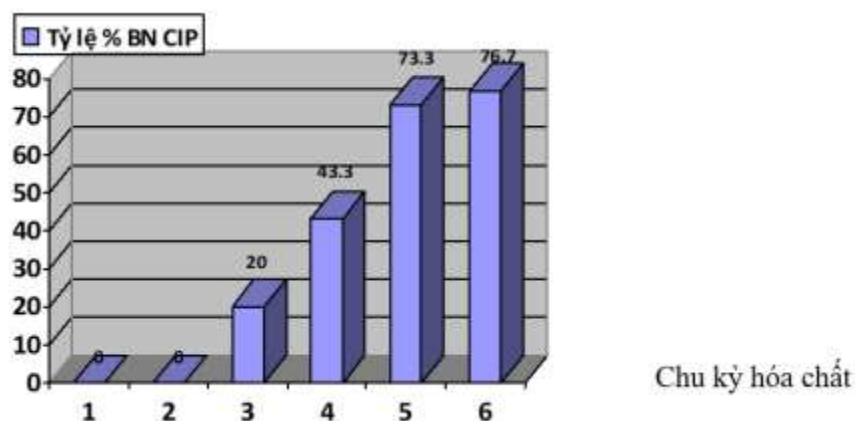
Bảng 2. Tỷ lệ viêm tĩnh mạch sau truyền hóa chất ở nhóm không dùng gel lạnh

Chu kỳ hóa chất	Viêm tĩnh mạch sau truyền hóa chất (CIP)								
	Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV		Tổng
	n	%	n	%	n	%	n	%	N (%)
1 (n = 30)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 (n = 30)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 (n = 30)	4	13,3	2	6,7	0	0	0	0	6 (20,0%)
4 (n = 30)	8	26,7	4	13,3	1	3,3	0	0	13 (43,3%)

5 (n = 30)	16	53,3	5	16,7	1	3,3	0	0	22 (73,3%)
6 (n = 30)	17	56,7	5	16,7	1	3,3	0	0	23 (76,7%)
180 lần truyền	45	25,0	16	8,9	3	1,7	0	0	64/180 (35,5%)

Mặc dù dùng bơm truyền áp lực tự động, không chế được tốc độ truyền, đã giảm được số bệnh nhân viêm tĩnh mạch CIP song tỷ lệ vẫn còn cao ở nhóm không áp dụng dự phòng bằng gel lạnh. Đánh giá theo số lần truyền: Viêm độ I 45/180 (25%); độ II 16/180 (8,9%); độ III 3/180 (1,7%). Không có viêm độ IV. Tính chung tỷ lệ viêm tĩnh mạch sau 6 chu kỳ hóa chất là 64/180 (35,5%).

Viêm tĩnh mạch bắt đầu xảy ra sau chu kỳ thứ 2. Càng ở những chu kỳ tiếp theo tỷ lệ bệnh nhân viêm tĩnh mạch càng cao: Sau chu kỳ hóa chất thứ 3 có 6/30 bệnh nhân CIP (20%) sau chu kỳ 4 có 13/30 bệnh nhân CIP (43,3%), sau chu kỳ 5 có 22/30 bệnh nhân CIP (73,3%) và sau chu kỳ 6 có 23/30 bệnh nhân CIP (76,7%).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ CIP ở nhóm không dùng gel lạnh sau các chu kỳ hóa chất

Theo công bố của El-Sayad, Hanaa E., Samira E. Aboalizm^[1], tỷ lệ mắc CIP khoảng 70% đến 90% ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng hóa chất. Viêm tĩnh mạch liên quan đến nhiều yếu tố, ảnh hưởng đến hơn một nửa số bệnh nhân, có thể là nguyên nhân tử vong. CIP ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, hiệu quả điều trị. Do đó, để giảm biến chứng, giúp bệnh nhân có thể thực hiện đầy đủ các chu kỳ hóa chất theo kế hoạch, nhằm nâng cao chất lượng điều trị là hết sức cần thiết.

Trên thế giới, kết quả của một số nghiên cứu trên cho thấy dự phòng viêm tĩnh mạch ngoại vi bằng phương pháp nhiệt lạnh, dùng

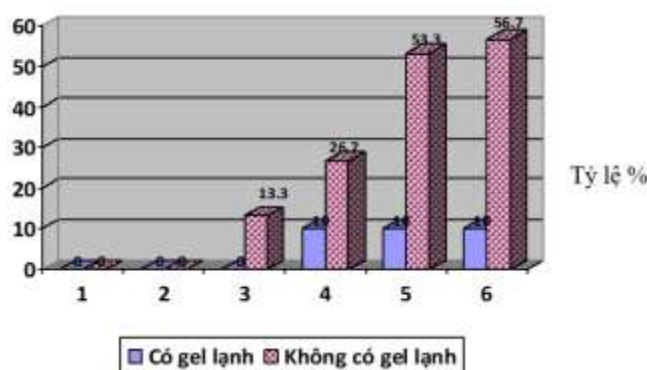
thiết bị nén lạnh chuyên biệt để đảm bảo duy trì nhiệt độ ổn định đã đem lại hiệu quả tốt, giảm đáng kể tình trạng viêm tĩnh mạch ngoại vi ở các mức độ khác nhau. Tuy nhiên, giá của 1 bộ thiết bị nén lạnh khá cao, khó áp dụng cho bệnh nhân ung thư với điều kiện như hiện nay.

Chúng tôi đã sử dụng miếng gel lạnh để dự phòng viêm tĩnh mạch ngoại vi ở bệnh nhân truyền hóa chất qua đường tĩnh mạch ngoại vi. Phương pháp khá đơn giản, dễ thực hiện, miếng gel lạnh có sẵn trên thị trường, chi phí thấp có thể áp dụng ở mọi cơ sở y tế và kết quả thu được (bảng 3) như vậy là rất khả quan.

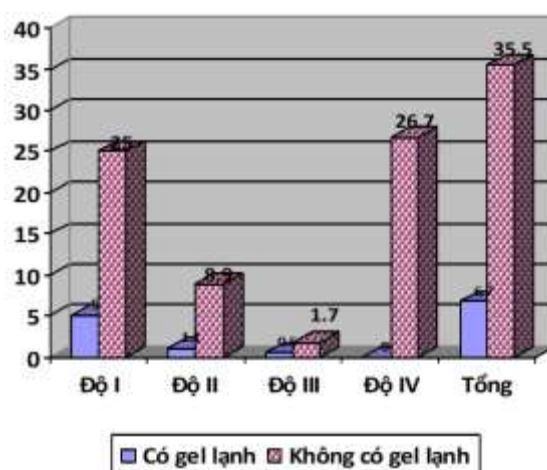
Bảng 3. Tỷ lệ viêm tĩnh mạch sau truyền hóa chất ở nhóm dùng gel lạnh

Chu kỳ hóa chất	Viêm tĩnh mạch sau truyền hóa chất (CIP)								
	Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV		Tổng
	n	%	n	%	n	n	%	n	N %
1 (n = 30)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 (n = 30)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 (n = 30)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 (n = 30)	3	10,0	0	0	0	0	0	0	3 (10,0%)
5 (n = 30)	3	10,0	1	3,3	0	0	0	0	4 (13,3%)
6 (n = 30)	3	10,0	1	3,3	1	3,3	0	0	5 (16,7%)
180 lần truyền	9	5,0	2	1,1	1	0,5	0	0	12/180 (6,7%)

Ở nhóm bệnh nhân được dùng gel lạnh dự phòng CIP, đến chu kỳ 4 hóa chất mới có 3 bệnh nhân (10%) bị viêm tĩnh mạch. Sau chu kỳ 6 gặp 5 bệnh nhân viêm tĩnh mạch (16,7%). Tính chung cả 6 chu kỳ hóa chất, tỷ lệ viêm tĩnh mạch gặp sau 180 lần truyền là 12/180 (6,7%).

**Biểu đồ 2. Tỷ lệ viêm tĩnh mạch ở 2 nhóm BN sau các chu kỳ hóa chất**

Trên biểu đồ 2 thấy ở nhóm BN được dự phòng bằng gel lạnh, tỷ lệ viêm tĩnh mạch đều thấp hơn rõ rệt ($p < 0,01$) sau các chu kỳ truyền hóa chất.

**Biểu đồ 3. Độ viêm tĩnh mạch ở 2 nhóm BN sau truyền hóa chất**

Biểu đồ 3 cho thấy tỷ lệ viêm tĩnh mạch ở nhóm được dùng gel lạnh thấp hơn rõ rệt ở cả các mức độ I, II, III và IV ($p < 0,01$). Tính chung cả 4 độ sau 180 lần truyền hóa chất (6 chu kỳ), tỷ lệ viêm tĩnh mạch ở nhóm không dùng gel lạnh là 35,5%, còn ở nhóm được dùng gel lạnh thấp hơn rõ rệt, chỉ 6,7% ($p < 0,01$).

Bước đầu nhận thấy áp gel lạnh có tác dụng tốt, làm giảm đáng kể tình trạng viêm tĩnh mạch ngoại vi ở 30 bệnh nhân với 180 chu kỳ truyền hóa chất. Chi phí thấp, có thể áp dụng cho bệnh nhân ung thư được truyền hóa chất ở các cơ sở y tế, phù hợp với điều kiện kinh tế tại Việt Nam. Chưa thấy các tác dụng không mong muốn hoặc không hài lòng của người bệnh.

El-Sayad, Hanaa E., Samira E^[1] sử dụng dầu mè và chườm lạnh để dự phòng, thấy có hiệu quả tốt trong việc ngăn ngừa viêm tĩnh mạch do hóa trị. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giai đoạn viêm tĩnh mạch giữa cả hai nhóm có áp dụng và không áp dụng dự phòng.

Một kết quả khác của Mosayebi và cộng sự, (2017)^[6] đã nghiên cứu hiệu quả của dầu mè trong việc ngăn ngừa viêm tĩnh mạch do hóa trị liệu ở bệnh nhân bạch cầu cấp. Kết quả cho thấy việc sử dụng dầu mè có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh viêm tĩnh mạch và cải thiện chất lượng tĩnh mạch. Nguy cơ mắc bệnh viêm tĩnh mạch tương đối cao gấp hai lần ở nhóm đối chứng so với nhóm can thiệp.

IV. KẾT LUẬN

Ở nhóm bệnh nhân được dùng gel lạnh dự phòng, tỷ lệ viêm tĩnh mạch thấp hơn rõ rệt ở cả các mức độ I, II, III và IV ($p < 0,01$). Với 180 lần truyền hóa chất (6 chu kỳ), tỷ lệ viêm tĩnh mạch ở nhóm không dùng gel lạnh

là 35,5%, còn ở nhóm được dùng gel lạnh thấp hơn rõ rệt, chỉ 6,7% ($p < 0,01$).

Dùng gel lạnh dự phòng viêm tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư truyền hóa chất có chi phí thấp, hiệu quả tốt. Chưa thấy các tác dụng không mong muốn hoặc sự không hài lòng của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **El-Sayad, Hanaa E., Samira E. Aboalzim, and Asmaa Hamed Abd Elhy.** "Effect of preventive measures on chemotherapy induced phlebitis among patients with cancer". *Menoufia Nursing Journal* 8.1 (2023): 189-202.
2. **Fidalgo J. A., Cervantes A., et al** (2012). Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 23 (7).
3. **Kim JT, Park JY, Lee HJ, Cheon YJ.** Guidelines for the management of extravasation. *J Educ Eval Health Prof.* 2020;17:21. doi: 10.3352/jeehp.2020.17.21. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32668826; PMCID: PMC7431942.
4. **Daud, Azlina, and Fatimah Mohamad.** "Patient characteristics related to phlebitis in the east coast of peninsular Malaysia hospital". *Jurnal Keperawatan Indonesia* 24.1 (2021): 25-31.
5. **Brørs, Gunhild, et al.** "Amiodarone-induced phlebitis: incidence and adherence to a clinical practice guideline". *European journal of cardiovascular nursing* (2023): zvad003.
6. **Mosayebi, N., Shafipour S., Asgari F., Atrkarroushan, Z., & Pasdaran A** (2017). The efficacy and safety of sesame oil in prevention chemotherapy induced phlebitis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*; 7 (4): 198-200.

Kiến thức, Thái độ và Thực hành dựa vào bằng chứng của điều dưỡng trong chăm sóc người bệnh ung thư

Đào Hoàng Thanh Lan¹, Đặng Trần Ngọc Thanh², Phạm Minh Thanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát kiến thức, thái độ và thực hành dựa vào bằng chứng trong chăm sóc của điều dưỡng Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 194 Điều dưỡng viên đang công tác tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ 01/2022 đến 5/2022. Sử dụng bộ câu hỏi để thu thập số liệu. Thống kê mô tả và thống kê phân tích: T-test, ANOVA, Pearson, Spearman.

Kết quả: Điểm kiến thức của điều dưỡng về THDVBC là $5,12 (\pm 0,95)$, kể đến là THDVBC ($4,90 \pm 0,99$) và thái độ ($4,80 \pm 0,95$). Có mối tương quan giữa THDVBC với văn bằng chuyên môn cao nhất ($\rho = 0,14, p = 0,03$) và kiến thức ($r = 0,64, p < 0,05$) và thái độ ($r = 0,43, p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa THDVBC với tuổi, giới tính, kinh nghiệm trong công việc, tình trạng hôn nhân ($p > 0,05$).

Kết luận: Kiến thức, thái độ và thực hành dựa vào bằng chứng của Điều dưỡng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh ở mức tích cực. Các nhà quản lý bệnh viện nên tạo môi trường hỗ trợ và hướng dẫn một cách có hệ thống các chiến lược thực hành cho các điều dưỡng,

bằng cách mở các khoa tập huấn cho điều dưỡng về THDVBC và đánh giá lại khóa tập huấn.

Từ khóa: Kiến thức, thái độ, thực hành dựa vào bằng chứng, Điều dưỡng.

SUMMARY

KNOWLEDGE, ATTITUDE ABOUT EVIDENCE - BASED PRACTICE AMONG NURSES AT HO CHI MINH ONCOLOGICAL HOSPITAL

Objective: To assess the knowledge, attitudes, and evidence-based practices in the care provided by nurses at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Subjects and research method: A cross-sectional descriptive study was conducted on 194 nurses working at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 2022 to May 2022. Data was collected using a questionnaire. Descriptive and analytical statistics were performed, including T-tests, ANOVA, Pearson, and Spearman correlation tests.

Results: The mean knowledge score of nurses regarding EBP was $5.12 (\pm 0.95)$, followed by EBP (4.90 ± 0.99) and attitudes (4.80 ± 0.95). There was a correlation between evidence-based practices and the highest professional qualification ($\rho = 0.14, p = 0.03$), knowledge ($r = 0.64, p < 0.05$), and attitude ($r = 0.43, p < 0.05$). No significant differences in evidence-based practices were found based on age, gender, work experience, or marital status ($p > 0.05$).

Conclusion: The study highlights the current state of knowledge, attitudes, and evidence-based

¹Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Trần Ngọc Thanh
Email: dangtranngocthanh@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

practices among nurses at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Recommendations for further research and interventions to improve these areas are suggested.

Keywords: Knowledge, attitude, evidence-based practice, Oncology hospital nursing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

David Sackett nói rằng thực hành dựa vào bằng chứng (THDVBC) là sự lồng ghép tốt nhất giữa bằng chứng khoa học với kinh nghiệm lâm sàng, đồng thời mong muốn và đòi hỏi thực tế của bệnh nhân^[3]. THDVBC nhằm mục đích đưa kiến thức hiện tại vào các quyết định chăm sóc thông thường để cải thiện quy trình chăm sóc và kết quả của bệnh nhân. Cũng như cung cấp cho điều dưỡng (ĐD) những bằng chứng thông qua nghiên cứu khoa học để đưa ra các quyết định có cơ sở. Thông qua THDVBC, ĐD có thể được cập nhật về các quy trình y tế mới để chăm sóc bệnh nhân^[4]. Hơn thế nữa với mục tiêu “Khảo sát kiến thức, thái độ và thực hành dựa vào bằng chứng trong chăm sóc của điều dưỡng Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Tìm ra một số yếu tố liên quan về THDVBC.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Điều dưỡng viên đang công tác ở các Khoa lâm sàng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian nghiên cứu (NC).

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Điều dưỡng viên trực tiếp chăm người bệnh tại các Khoa lâm sàng Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.
- Tham niên công tác tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 1 năm trở lên.

- Điều dưỡng viên đồng ý tham gia.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Điều dưỡng không tiếp cận được bộ câu hỏi khảo sát trong thời gian nghiên cứu như: Nghỉ ốm, hậu sản, học tập trung, công tác.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại 15 khoa lâm sàng (Nội phụ khoa, phổi; Nội huyết học, hạch; Ung Bướu nhĩ; Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan niệu; Chăm sóc giảm nhẹ, Ngoại phụ khoa; Ngoại ngực, bụng; Ngoại đầu cổ, tai mũi họng; Ngoại tuyến vú; Ngoại đầu cổ, hàm mặt, Ngoại tuyến giáp; Điều trị tổng hợp; Xạ trị phụ khoa; Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt; Xạ trị tổng quát) tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả.
- Cỡ mẫu: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu theo Krejcie và Morgan (1970), như sau:

$$n = \frac{X^2 * N * P(1-P)}{(d^2 * (N-1)) + (X^2 * P(1-P))} = \frac{3,841 * 325 * 0,5(1-0,5)}{(0,05^2 * (325-1)) + (3,841 * 0,5(1-0,5))} = 176$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu cần thiết.

X²: Giá trị bảng Chi bình phương cho một mức độ tự do ở mức độ tin cậy mong muốn (3,841).

N: Quy mô dân.

P: Tỷ lệ dân số (giá trị giả định 0,50).

d: Mức độ chính xác (0,05).

- Cỡ mẫu tối thiểu để tiến hành nghiên cứu là 176 điều dưỡng. Nhóm nghiên cứu tăng thêm 10% cỡ mẫu mục đích dự trừ trường hợp người tham gia ngưng tham gia giữa chừng hoặc người tham gia không hoàn thành hết bộ câu hỏi. Do đó, cỡ mẫu tiến hành nghiên cứu là 194.

2.4. Công cụ nghiên cứu:

Dữ liệu được thu thập bằng bảng câu hỏi gồm hai phần qua sự tự đánh giá của ĐD đồng ý tham gia nghiên cứu. Phần đầu tiên là nhân khẩu học bao gồm 6 mục, và phần thứ hai là bộ câu hỏi THDVBC của Upton đã được dịch sang tiếng Việt cộng sự bởi chính tác giả^[5], và tác giả Nguyễn Thị Bích Trâm^[1] cũng đã dịch bộ câu hỏi qua tiếng Việt, bao gồm 24 mục trong đó có ba lĩnh vực: kiến thức (14 mục), thái độ (4 mục) và thực hành (6 mục) liên quan đến THDVBC. Tất cả các mục đều được cho điểm trên thang điểm từ 1 - 7, với điểm số cao hơn cho thấy thái độ tích cực về THDVBC. Về THDVBC chọn 1 đến 7 với 1 là “không bao giờ thực hiện” và 7 là “luôn luôn”, các phản hồi của mỗi mục được coi là tích cực nếu điểm lớn hơn 4^[5]. Sau khi nghiên cứu thí điểm trên 30 Điều dưỡng không nằm trong mẫu nghiên cứu, hệ số

Cronbach's α bộ câu hỏi lần lượt là: 0,91 (kiến thức), 0,80 (thái độ) và 0,92 (thực hành).

2.6. Phương pháp phân tích dữ liệu:

Sử dụng phần mềm SPSS 16.00 để xử lý số liệu. Thống kê mô tả bao gồm: Số lượng, tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình và độ lệch chuẩn được dùng để phân tích thông tin của đối tượng tham gia nghiên cứu, thái độ và thực hành dựa vào bằng chứng. Phép kiểm Pearson's r , Spearman ρ , T-test, Anova được dùng để kiểm tra các mối tương quan với THDVBC.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 194 Điều dưỡng cho kết quả sau:

3.1. Thông tin đối tượng tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm dân số học (n = 194)

Nội dung	Giá trị trung bình	Độ lệch chuẩn	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính				
Nam			33	17,0
Nữ			161	83,0
Tuổi	34,46 min = 23 max = 56	6,60		
Tình trạng hôn nhân				
Độc thân			57	29,4
Kết hôn			130	67,0
Ly dị/ góa bụa			07	3,6
Số năm kinh nghiệm trong công việc	11,77 min = 01 max = 35	6,47		
Văn bằng chuyên môn cao nhất				
Trung học			59	30,4
Cao đẳng			07	3,6
Đại học			128	66,0

Đa số đối tượng tham gia NC là nữ chiếm 83% (161/194). Độ tuổi trung bình là 34,46 tuổi và dao động từ 23 tới 56 tuổi. Đa phần đối tượng tham gia NC đã kết hôn 67% (130/194). Số năm kinh nghiệm trong công việc trung bình của điều dưỡng là 11,77 năm

và dao động từ 1 tới 35 năm. Văn bằng chuyên môn cao nhất là đại học chiếm nhiều nhất là 66,0% (128/194).

3.2. Đánh giá kiến thức, thái độ và thực hành dựa vào bằng chứng của Điều dưỡng trong chăm sóc người bệnh ung thư

Bảng 2. Kiến thức/kỹ năng về thực hành dựa vào bằng chứng của Điều dưỡng (N = 194)

Nội dung	Điểm ($\bar{X} \pm SD$)
Kỹ năng nghiên cứu	3,71 $\pm$ 1,37
Kỹ năng tin học	4,37 $\pm$ 1,14
Khả năng theo dõi và đánh giá các kỹ năng thực hành chăm sóc	5,06 $\pm$ 0,99
Khả năng chuyển đổi nhu cầu thông tin của bạn thành một câu hỏi NC	4,20 $\pm$ 1,13
Khả năng nhận thức được các loại thông tin và nguồn thông tin chính	5,03 $\pm$ 0,99
Khả năng xác định được những lỗ hổng trong thực hành nghề nghiệp	5,03 $\pm$ 0,95
Biết cách tìm kiếm được các bằng chứng liên quan đến công việc	5,04 $\pm$ 1,04
Khả năng phân tích các bằng chứng có được dựa vào các tiêu chuẩn đặt ra	4,69 $\pm$ 1,05
Khả năng xác định tính thực tiễn của tài liệu được tìm thấy	4,58 $\pm$ 1,14
Khả năng xác định mức độ hữu ích của tài liệu được tìm thấy	4,72 $\pm$ 1,12
Khả năng áp dụng các thông tin thu được cho từng trường hợp	4,72 $\pm$ 1,15
Khả năng chia sẻ ý tưởng và thông tin với đồng nghiệp	5,09 $\pm$ 1,01
Khả năng phổ biến các ý tưởng mới trong chăm sóc với đồng nghiệp	5,08 $\pm$ 1,04
Khả năng tự đánh giá/ lượng giá việc thực hành chăm sóc của bản thân	5,05 $\pm$ 1,01
Tổng	5,12 $\pm$ 0,74

Bảng 2 cho thấy kiến thức/ kỹ năng của điều dưỡng về THDVBC là tích cực và điểm trung bình là 5,12 $\pm$ 0,74. “Kỹ năng nghiên cứu” có điểm thấp nhất (3,71 $\pm$ 1,37) và “Khả năng chia sẻ ý tưởng và thông tin với đồng nghiệp” được đánh giá là cao nhất (5,09 $\pm$ 1,01).

Bảng 3. Thái độ về thực hành dựa vào bằng chứng của điều dưỡng (n = 194)

Nội dung	Điểm ($\bar{X} \pm SD$)	Mức độ
Dành thời gian trong lịch trình làm việc để tìm các bằng chứng mới liên quan đến công việc	4,54 $\pm$ 1,09	Tích cực
Đón nhận các câu hỏi quan đến việc thực hành lâm sàng của mình	4,84 $\pm$ 1,08	Tích cực
Thay đổi thực hành dựa trên bằng chứng tìm thấy	4,95 $\pm$ 1,19	Tích cực
Việc thực hành chăm sóc thay đổi dựa trên bằng chứng tìm thấy	4,91 $\pm$ 1,15	Tích cực
Tổng	4,80 $\pm$ 0,95	Tích cực

Bảng 3 cho thấy điểm trung bình của thái độ $4,80 \pm 0,95$ và được cho là tích cực khi sử dụng bằng chứng trong chăm sóc. Trong đó “thay đổi THDVBC tìm thấy” $4,95 \pm 1,19$, “việc thực hành chăm sóc thay đổi dựa trên bằng chứng tìm thấy” $4,91 \pm 1,15$, “đón nhận

các câu hỏi quan đến việc thực hành lâm sàng của mình” $4,84 \pm 1,87$, “dành thời gian trong lịch trình làm việc để tìm các bằng chứng mới liên quan đến công việc” $4,54 \pm 1,32$.

Bảng 4. Thực hành dựa vào bằng chứng của Điều dưỡng (n = 194)

Nội dung	Điểm ($\bar{X} \pm SD$)
Đặt câu hỏi về vấn đề bằng chứng quan tâm	$4,89 \pm 1,09$
Tìm bằng chứng liên quan	$4,76 \pm 1,08$
Đánh giá bằng chứng tìm được	$4,92 \pm 1,17$
Tích hợp bằng chứng với kiến thức chuyên môn	$4,86 \pm 1,14$
Đánh giá kết quả thực hành của chính mình	$4,96 \pm 1,05$
Chia sẻ thông tin với đồng nghiệp	$5,03 \pm 1,08$
Tổng	$4,90 \pm 0,99$

Bảng 4 cho thấy Điều dưỡng tham gia tích cực về THDVBC với điểm trung bình thực hành là $4,90 (\pm 0,99)$. Cao nhất là “Chia sẻ thông tin với đồng nghiệp” ($5,03 \pm 1,08$) và thấp nhất là “Tìm bằng chứng liên quan” ($4,76 \pm 1,08$).

3.3. Mối liên quan với thực hành dựa vào bằng chứng:

	THDVBC	
	r/rho	p
Kiến thức về THDVBC	0,64	< 0,05
Thái độ về THDVBC	0,43	< 0,05
Văn bằng chuyên môn cao nhất	0,14	0,03
Tuổi	-0,02	0,78
Số năm kinh nghiệm	0,36	0,61

Có mối tương quan giữa THDVBC với văn bằng chuyên môn cao nhất ($\rho = 0,14$, $p = 0,03$) và kiến thức ($r = 0,64$, $p < 0,05$) và thái độ ($r = 0,43$, $p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa THDVBC với tuổi, giới tính, kinh nghiệm trong công việc, tình trạng hôn nhân ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Điểm trung bình về kiến thức/ kỹ năng của điều dưỡng đối với THDVBC là cao nhất, với hầu hết các mục trong bộ câu hỏi đều đạt điểm trên 4. Điều này cho thấy điều

dưỡng đã nhận thức và quan tâm đến việc áp dụng THDVBC trong công việc của họ, đồng thời đánh giá THDVBC một cách tích cực. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Trâm chỉ ra rằng việc áp dụng THDVBC trong chăm sóc điều dưỡng còn mang tính thụ động. Các điều dưỡng chưa thực sự nắm rõ các khái niệm liên quan đến THDVBC và chưa hiểu hết những lợi ích mà THDVBC có thể mang lại trong quá trình chăm sóc bệnh nhân^[1]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các điều dưỡng đã nhận thức được tầm quan trọng của THDVBC và sự cần thiết phải áp dụng bằng

chứng vào quy trình chăm sóc. Tuy nhiên, trong phần đánh giá về kiến thức và kỹ năng, đặc biệt là ở mục “kỹ năng nghiên cứu,” kết quả lại cho thấy sự thiếu tích cực với điểm trung bình là $3,71 \pm 1,37$. Việc thực hiện các bước của nghiên cứu khoa học giúp điều dưỡng thu thập thêm kiến thức mới và đáng tin cậy, từ đó nhận thức rõ hơn về tầm quan trọng của THDVBC trong thực hành nghề nghiệp. Do đó, cần có giải pháp phù hợp để khuyến khích Điều dưỡng tích cực thực hiện các đề tài nghiên cứu qua đó giúp nâng cao kiến thức và thực hành THDVBC của điều dưỡng.

Thái độ của điều dưỡng đối với THDVBC có điểm trung bình là $4,84 \pm 0,95$, cho thấy sự tích cực trong việc sử dụng bằng chứng để cải thiện chăm sóc. Trong các mục đánh giá, "thay đổi thực hành dựa trên bằng chứng tìm thấy" có giá trị cao nhất với điểm trung bình là $4,95 \pm 1,19$, trong khi "dành thời gian trong lịch trình làm việc để tìm các bằng chứng mới liên quan đến công việc" có giá trị thấp nhất với điểm trung bình là $4,54 \pm 1,32$. Bên cạnh đó, các mục "đón nhận các câu hỏi liên quan đến việc thực hành lâm sàng của mình" và "thực hành chăm sóc thay đổi dựa trên bằng chứng tìm thấy" cũng được đánh giá tích cực, lần lượt với điểm trung bình là $4,84 \pm 1,08$ và $4,91 \pm 1,15$. Tác giả Alqahtani cho kết quả tương tự với $4,82 \pm 1,49$ cho phần thái độ của đối tượng tham gia nghiên cứu về THDVBC^[11] và Phạm Thị Oanh cho điều dưỡng có thái độ tích cực THDVBC $5,08 \pm 1,34$ ^[2]. Kết quả nghiên cứu cho thấy điều dưỡng đã dần thể hiện sự quan tâm và có thái độ tích cực đối với THDVBC. Các bằng chứng và kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cùng với tài liệu hiện có, chỉ ra rằng thái độ tích cực là yếu tố quan trọng trong việc thay đổi thực hành của điều dưỡng

và có thể nâng cao chất lượng chăm sóc. Vì vậy, chúng tôi khuyến nghị điều dưỡng nên sắp xếp lại lịch trình làm việc để có thời gian tìm kiếm các bằng chứng liên quan đến công việc. Để thực hiện điều này hiệu quả, cần tổ chức các khóa tập huấn và hướng dẫn để giúp điều dưỡng hiểu rõ hơn về THDVBC.

Thực hành dựa vào bằng chứng của trong nghiên cứu này được đánh giá là tốt ($4,90 \pm 0,99$). Như với tác giả và Li^[8] cho rằng THDVBC kém. Có thể đưa ra giả thiết rằng THDVBC đối với các còn mới, và các chưa ý thức thực hiện nghiên cứu liên quan đến công tác chăm sóc. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng tác giả Zewdu thực hành dựa trên bằng chứng của điều dưỡng đạt mức độ tốt là 55%^[9]. Dựa trên học thuyết "khuếch tán đổi mới", các nghiên cứu này được tiến hành tại các tỉnh thành, đất nước và điều dưỡng chăm sóc các mặt bệnh khác nhau, dẫn đến sự khác biệt trong việc chăm sóc bệnh nhân. Trong khi đó, địa điểm nghiên cứu của chúng tôi là bệnh viện chuyên khoa. Phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy bên cạnh lợi ích điều dưỡng có thể gắn kết với nhau, nhưng còn tồn tại mặt tiêu cực là điều dưỡng không tự giác tìm kiếm cái họ muốn biết và chuyển sang cách học thụ động hoặc nếu dựa vào ý kiến đồng nghiệp vậy thông tin đó có xác thực hay không. Do đó, chúng tôi đề xuất cần có một cuộc khảo sát sâu hơn để xác định liệu khi điều dưỡng tham khảo ý kiến đồng nghiệp, họ có kiểm chứng lại thông tin đó hay không, bằng cách thêm một câu hỏi định tính vào bộ khảo sát.

Dựa trên những kết quả nghiên cứu này chúng tôi thấy có mối tương quan thuận giữa thái độ với THDVBC và kiến thức với THDVBC. Điều này có thể hiểu càng có kiến thức và thái độ tích cực thì việc áp dụng

các bằng chứng vào chăm sóc càng cao. Điều này phù hợp với kết quả của Alqahtani cho rằng có mối tương quan tích cực vừa phải giữa thái độ và THDVBC ($r = 0,46$, $p < 0,001$)^[6], của Li^[8], cũng đã cho rằng có mối quan hệ đáng kể giữa kiến thức và THDVBC và Brown chỉ ra rằng kiến thức hoặc kỹ năng liên quan đến thực hành dựa trên bằng chứng ($r = -0,126$, $p < 0,05$), mặc dù sự ảnh hưởng tương đối nhỏ ($r^2 = 4,67\%$). Đồng thời càng cảm thấy khó tìm nghiên cứu và khó hiểu nó, thì kiến thức và kỹ năng của họ liên quan đến thực hành dựa trên bằng chứng càng thấp^[10].

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kiến thức, thái độ và THDVBC của tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh là tích cực. Có mối liên quan giữa thực hành bằng chứng và văn bằng chuyên môn cao nhất ($\rho = 0.14$, $p = 0.03$), kiến thức ($r = 0.64$, $p < 0.05$) và thái độ ($r = 0.43$, $p < 0.05$). Vì thế chúng tôi đưa ra kiến nghị sau: Mặc dù thái độ và THDVBC được cho là tích cực tuy nhiên thuật ngữ về THDVBC đối với điều dưỡng khá mới chính vì vậy nên có buổi tập huấn và lượng giá sau buổi tập huấn, để từ đó có thể hiểu rõ được thái độ ảnh hưởng đến THDVBC như thế nào và làm gì để nâng cao việc dành thời gian của điều dưỡng trong việc nghiên cứu tìm ra những bằng chứng hữu ích để áp dụng trong quá trình chăm sóc người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Bích Trâm, Trần Thị Hoàng Oanh, Bùi Thị Diệu. Nhận thức của về thực hành dựa vào bằng chứng. Tạp chí Khoa học Điều dưỡng. 2020;3(5):148-57.
2. Oanh PT, Hoa LT, Kiên HT. Kiến thức, thái độ và kỹ năng của điều dưỡng về thực hành dựa trên bằng chứng (EBP). khoa học và công nghệ. 2018;187(11):157-62.
3. Luckmann R. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM, 2nd Edition: By David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, William Rosenberg, and R. Brian Haynes, Churchill Livingstone, 2000. Journal of Intensive Care Medicine. 2001;16(3):155-6. 5
4. StudyCorgi. The Evidence-Based Practice Importance in Health Care Services 2022 [3]. Available from: <https://studycorgi.com/the-evidence-based-practice-importance-in-health-care-services/>.
5. Upton D, Upton P. Development of an evidence-based practice questionnaire for nurses. J Adv Nurs. 2006;53(4):454-8.
6. Alqahtani N, Oh KM, Kitsantas P, Rodan M. Nurses' evidence-based practice knowledge, attitudes and implementation: A cross-sectional study. J Clin Nurs. 2020;29(1-2):274-83. 11
7. Aburuz Mohammad, Abu Hayeah Haneen, Dweik Ghadeer, Alakash Hekmat. Knowledge, Attitudes, and Practice about Evidence-Based Practice: A Jordanian Study. 2017.
8. Li Ce, Li Liyu, Wang Zhiwen. Knowledge, attitude and behaviour to evidence-based practice among psychiatric nurses: A cross-sectional survey. International Journal of Nursing Sciences. 2022;9(3):343-9.
9. Aynalem ZB, Yazew KG, Gebrie MH. Evidence-based practice utilization and associated factors among nurses working in Amhara Region Referral Hospitals, Ethiopia. PLoS One. 2021;16(3):e0248834.
10. Brown Caroline E, Wickline Mary A, Ecoff Laurie, Glaser Dale. Nursing practice, knowledge, attitudes and perceived barriers to evidence-based practice at an academic medical center. Journal of advanced nursing. 2009;65(2):371-81.

KHẨU PHẦN ĂN VÀ TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚI TP. CẦN THƠ

Phạm Thị Thanh Hoa¹, Lê Thị Hương², Đỗ Nam Khánh²,
Võ Văn Kha¹, Mai Văn Nhã¹, Đặng Chí Nguyên¹, Chiêm Ngọc Bình²

TÓM TẮT.

Bệnh nhân ung thư cần cung cấp đủ dinh dưỡng để tham gia quá trình điều trị. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá tình trạng dinh dưỡng cũng như khẩu phần ăn của người bệnh ung thư vòm mũi họng đang điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ năm 2024.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang được tiến hành trên 50 người bệnh ung thư vòm mũi họng. Kết quả có 48% người bệnh ung thư vòm mũi họng có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA và 22% theo BMI, năng lượng trung bình trong khẩu phần ăn hằng ngày là $1246,3 \pm 452,7$ kcal/ngày. Nghiên cứu tìm thấy khác biệt trung bình giữa ở những người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA với năng lượng và hàm lượng glucid trung bình trong khẩu phần ăn hằng ngày.

Kết luận: Bệnh nhân ung thư vòm mũi họng có tỷ lệ suy dinh dưỡng đang ở mức cao, năng lượng khẩu phần ăn hằng ngày còn thấp chưa đáp ứng được nhu cầu, có sự khác biệt về năng lượng là hàm lượng glucid trung bình ở các phân nhóm suy dinh dưỡng theo PG-SGA. Vì vậy, cần phải

can thiệp dinh dưỡng sớm để cải thiện tình trạng dinh dưỡng cho người bệnh có thể hoàn thành liệu trình điều trị không bị trì hoãn kéo dài thời gian nằm viện.

Từ khóa: Khẩu phần ăn, tình trạng dinh dưỡng, ung thư vòm mũi họng, BMI, PG-SGA, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ.

SUMMARY

DIET AND NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CANCER AT THE CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

Cancer patients need to be provided with adequate nutrition to undergo treatment. Therefore, the objective of the study is to assess the nutritional status as well as dietary intake of patients with nasopharyngeal cancer being treated at Can Tho Oncology Hospital in 2024. A cross-sectional descriptive study was conducted on 50 patients with nasopharyngeal cancer.

The results showed that 48% of patients with nasopharyngeal cancer were at risk of malnutrition according to PG-SGA and 22% according to BMI; the average energy in the daily diet was $1246,34 \pm 452,71$ kcal. The study found a mean difference between patients at risk of malnutrition according to PG-SGA and the average energy and carbohydrate content in the daily diet.

Conclusion: Patients with nasopharyngeal cancer have a high rate of malnutrition; the daily energy intake is still low and does not meet their needs. Therefore, early nutritional intervention is

¹Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ

²Viện Đào tạo Y học Dự phòng và Y tế Công Cộng – Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thanh Hoa
Email: phamhoa9892@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

needed to improve the nutritional status of patients so that they can complete the treatment without delay and prolong the hospital stay.

Keywords: Diet, nutritional status, nasopharyngeal cancer, BMI, PG-SGA, Can Tho Oncology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Người bệnh ung thư vòm mũi họng có chỉ định điều trị đã có tình trạng suy dinh dưỡng do tình trạng thiếu cơ, suy kiệt liên quan đến ung thư là một hội chứng đa yếu tố đặc trưng bởi tình trạng viêm, chán ăn, sụt cân và mất cơ, mờ qua trung gian các cytokine tiền viêm, bên cạnh đó vị trí khối u nằm gần đường ăn gây nuốt khó, đau làm giảm lượng thức ăn hằng ngày. Một số người bệnh trong quá trình điều trị phải đặt ống thông để nuôi ăn nhưng chế độ ăn qua ống thông của bệnh nhân thường là cháo xay do gia đình tự chuẩn bị hoặc mua của căn tin bệnh viện. Chế độ cháo xay thông thường sẽ dễ làm nghẹt ống thông, nếu muốn cháo qua được ống thông người nhà thường pha loãng cháo xay làm cho đậm độ năng lượng thường rất thấp nhưng bệnh nhân cần năng lượng rất cao (30 - 35Kcal/kg/ngày theo khuyến cáo của Viện Dinh dưỡng) dẫn đến thiếu năng lượng gây suy dinh dưỡng có thể ảnh hưởng đến thời gian hoàn thành quá trình điều trị. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá tình trạng dinh dưỡng, mô tả khẩu phần thực tế và mối liên quan giữa khẩu phần ăn với tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố (TP) Cần Thơ năm 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh ung thư vòm họng đang điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ từ 02/2024 - 8/2024.

- Tiêu chuẩn chọn: Người bệnh ung thư vòm mũi họng, đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh không trả lời đủ 95% bộ câu hỏi.

2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu:

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ
- Thời gian thu thập số liệu: Tháng 02/2024 - 8/2024.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả.

- Kỹ thuật chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.4. Công thức: Công thức tính cỡ mẫu ước lượng 1 trung bình với cỡ mẫu dân số:

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

Trong đó:

α : Sai lầm loại 1, $\alpha = 0,05$.

Z: Giá trị của phân phối chuẩn.

$Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ (tương đương với độ tin cậy 95%).

ε : Sai số ước tính tương đối, $\varepsilon = 0,2$. Theo nghiên cứu của Phạm Hồng Chiên người bệnh ung thư vòm mũi họng điều trị hóa xạ trị tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương năm 2023 có 86,7% người bệnh mắc suy dinh dưỡng^[1]. Thay vào công thức tính được cỡ mẫu $n = 15$. Thực tế nghiên cứu thu thập được 50 người bệnh.

2.5. Phương pháp thu thập số liệu

2.5.1. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng:

Cân đo cân nặng và chiều cao tại chỗ theo kỹ thuật do Viện Dinh dưỡng hướng dẫn và phân loại tình trạng dinh dưỡng bằng chỉ số BMI theo chuẩn WHO. Đánh giá dinh dưỡng theo PG-SGA (Patient – Generated

Subjective Global Assessment: Đánh giá tổng thể chủ quan). Công cụ bao gồm thay đổi cân nặng, thay đổi lượng, đặc điểm thức ăn, khả năng hoạt động, nhu cầu chuyển hóa và thăm khám thực thể. Tình trạng dinh dưỡng được phân loại thành 3 mức độ: Dinh dưỡng tốt, không có nguy cơ SDD (A), Nguy cơ SDD hoặc SDD vừa (B), SDD nặng (C).

2.5.2. Đánh giá khẩu phần ăn:

Số liệu lượng thực phẩm người bệnh đã tiêu thụ được quy đổi thành lượng thực phẩm ăn được thông qua hệ số sống chín, tỷ lệ phần ăn được theo Viện Dinh dưỡng Việt Nam năm 2017. Số liệu lượng chất dinh dưỡng đã tiêu thụ được xác định theo Bảng Thành phần Dinh dưỡng Việt Nam năm 2017, Nhật Bản năm 2015, quyền 400 món ăn thông dụng Việt Nam và hệ số giữ lại (retention factor) theo Nhật Bản năm 2015. Xác định nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị theo Bộ Y tế Việt Nam năm 2016^[2].

2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Phần mềm hỗ trợ nhập, quản lý dữ liệu Excel, phần mềm thống kê SPSS 20.0. Mô tả

bằng tần số và tỷ lệ các biến số về thông tin đặc tính gồm giới tính, tình trạng dinh dưỡng. Dùng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn để mô tả các biến số định lượng gồm: Năng lượng trung bình, protein, lipid, glucid, vitamin A, C, B1, B6, B12, canxi và sắt. Kiểm định Anova test để xác định sự khác biệt giữa tình trạng dinh dưỡng và biến số định lượng chất dinh dưỡng trong khẩu phần ăn.

2.7. Vấn đề đạo đức

Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ ràng về mục đích, ý nghĩa của việc nghiên cứu và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Các thông tin thu thập được từ đối tượng nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu ghi nhận người bệnh có độ tuổi trung bình $51,50 \pm 13,27$, chủ yếu là trên 40 tuổi chiếm 86%. Nam chiếm 74% và nhiều hơn nữ là 26%.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn	I	0	0
	II	6	12
	III	16	32
	IV	28	56
Phương pháp điều trị	Hóa trị	24	48
	Xạ trị đơn thuần	12	24
	Hoá xạ trị đồng thời	9	18
	Chưa điều trị	5	10
Tình trạng nuôi dưỡng	Miệng	43	86
	Ống thông	5	10
	Dinh dưỡng tĩnh mạch phối hợp	2	4

Nhận xét: Tỷ lệ người bệnh trong nghiên cứu ở giai đoạn IV (56%), đang điều trị hóa trị và ăn qua đường miệng là chủ yếu.

Bảng 2. Chỉ số nhân trắc của đối tượng nghiên cứu

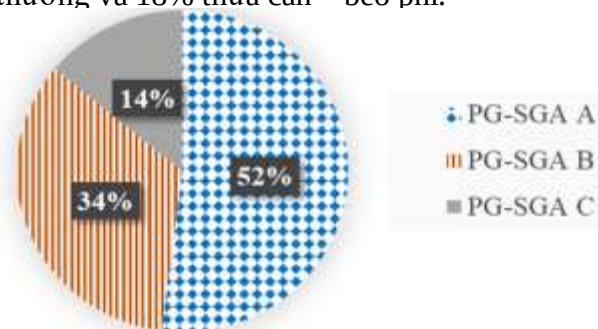
Chỉ số nhân trắc	Nam $\bar{X} \pm SD$	Nữ $\bar{X} \pm SD$	Chung $\bar{X} \pm SD$
Cân nặng (kg)	57,1 $\pm$ 9,6	52,9 $\pm$ 15,8	56 $\pm$ 11,5
Chiều cao (m)	1,6 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,04	1,61 $\pm$ 0,8
BMI (kg/m ²)	21,5 $\pm$ 3,3	22,2 $\pm$ 5,9	21,64 $\pm$ 4,1

Nhận xét: Người bệnh ung thư vòm mũi họng có chiều cao, cân nặng và BMI trung bình lần lượt là 1,6 $\pm$ 0,8m, 56 $\pm$ 11,5kg và 21,6 $\pm$ 4,1 (kg/m²)

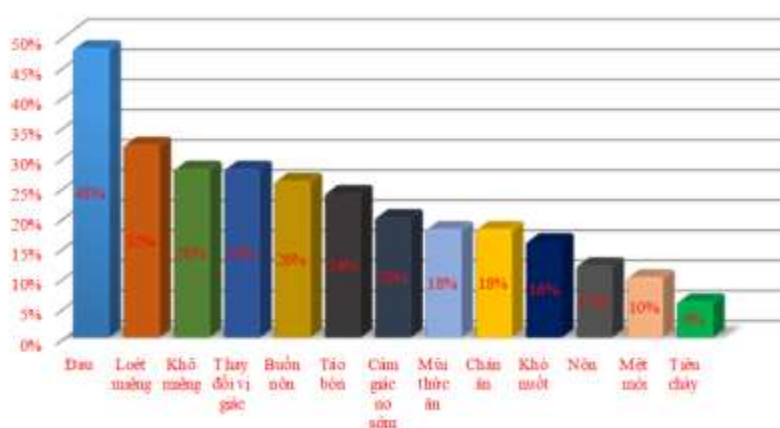
Bảng 3. Tình trạng dinh dưỡng theo BMI

Tình trạng dinh dưỡng theo BMI (kg/m ²)	Tần số	Tỷ lệ (%)
Thiếu cân (< 18,5)	11	22
Bình thường (18,5 - 24,99)	30	60
Thừa cân - Béo phì ($\geq$ 25)	9	18

Nhận xét: Đánh giá dinh dưỡng theo BMI có 18% người bệnh thiếu cân, 64% có tình trạng dinh dưỡng bình thường và 18% thừa cân – béo phì.

**Biểu đồ 1. Tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA**

Nhận xét: Tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA có 48% người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng và 52% người bệnh có dinh dưỡng tốt, không có nguy cơ SDD.

**Biểu đồ 2. Các triệu chứng ảnh hưởng ăn uống**

Nhận xét: Triệu chứng ảnh hưởng đến ăn uống của người bệnh nhiều nhất là đau (48%), loét miệng (32%), khô miệng và thay đổi vị giác (28%).

Bảng 4. Đặc tính khẩu phần ăn

Khẩu phần ăn	$\bar{X} \pm SD$	Đạt nhu cầu khuyến nghị		Không đạt nhu cầu khuyến nghị	
		n	%	n	%
Năng lượng (Kcal/ngày)	1246,3 $\pm$ 452,7	8	16%	42	84
Năng lượng (Kcal/kg/24h)	22,2 $\pm$ 8,5				
Protein (g/ngày)	56,09 $\pm$ 27,72	8	16%	42	84
Lipid (g/ngày)	34,22 $\pm$ 15,43	10	20%	40	80
Glucid (g/ngày)	193,83 $\pm$ 72,05	13	26%	37	74

Nhận xét: Năng lượng trung bình trong 24 giờ của đối tượng nghiên cứu là 1246,3 $\pm$ 452,7 Kcal/ngày, tỷ lệ người bệnh đạt đủ khẩu phần ăn thấp chiếm 16%. Protein, lipid, glucid trung bình lần lượt là 56,1 $\pm$ 27,7 g/ngày, 34,22 $\pm$ 15,4 g/ngày và 193,83 $\pm$ 72,1 g/ngày.

Bảng 5. Giá trị dinh dưỡng một số vitamin và chất khoáng trong khẩu phần

Giá trị dinh dưỡng	$\bar{X} \pm SD$	Đạt nhu cầu khuyến nghị	Nhu cầu KN theo VDD 2016
Vitamin A (mcg)	330,05 $\pm$ 339,82	8%	650 - 700
Vitamin C (mg)	84,4 $\pm$ 69,46	34%	100
Vitamin B1(mg)	1,21 $\pm$ 0,79	40%	1,1
Vitamin B12(mcg)	1,41 $\pm$ 2,06	10%	2,4
Sắt (mg)	12,52 $\pm$ 9,3	18%	17,4 - 26,1
Canxi (mg)	528,29 $\pm$ 303,04	22%	800 - 1000

Nhận xét: Tỷ lệ các vitamin và khoáng chất đạt đủ nhu cầu còn thấp, vitamin A là đạt nhu cầu khuyến nghị thấp nhất chiếm 8%.

Bảng 6. Mối liên quan giữa khẩu phần ăn với tình trạng dinh dưỡng

Năng lượng và chất dinh dưỡng	PG-SGA A $\bar{X} \pm SD$	PG-SGA B $\bar{X} \pm SD$	PG-SGA C $\bar{X} \pm SD$	p*
Năng lượng (Kcal)	1456,16 $\pm$ 346,17	1073,64 $\pm$ 497,71	886,46 $\pm$ 295,74	0,001
Protein tổng số (g)	62,13 $\pm$ 26,16	53,19 $\pm$ 31,63	40,69 $\pm$ 17,19	0,059
Lipid tổng số (g)	38,52 $\pm$ 12,91	28,84 $\pm$ 17,52	31,29 $\pm$ 16,1	0,157
Glucid (g)	221,96 $\pm$ 57,18	179,94 $\pm$ 79,78	123,09 $\pm$ 44,63	0,001

*Anova test

Nhận xét: Có sự khác biệt về năng lượng và glucid giữa các nhóm phân loại tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA ($p < 0,05$). Nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng suy dinh dưỡng theo PG-SGA (PG-SGA B & C) và đặc điểm lâm sàng, triệu chứng ảnh hưởng đến ăn uống ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 50 người bệnh ung thư vòm mũi họng đang điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ có tỷ lệ suy dinh dưỡng theo PG-SGA là 48% và theo BMI là 22%. So sánh với bộ công cụ PG-SGA, tỷ lệ bệnh nhân bị SDD theo BMI

thấp hơn nhiều so với tỷ lệ bệnh nhân có SDD theo PG-SGA (22% so với 48%). Điều này có thể lý giải do SDD là quá trình động, đi kèm với mất trọng lượng ổn định ngay cả ở những người thừa cân. Thêm vào đó, các chỉ số thăm khám lâm sàng bao gồm 3 triệu chứng: Giảm lớp mỡ dưới da, dấu hiệu giữ nước và giảm khối cơ. Vì vậy ngưỡng BMI $18,5\text{kg/m}^2$ là chỉ số đánh giá SDD rất chậm và không nên được sử dụng như là chỉ số duy nhất để đánh giá dinh dưỡng. Trong khi, bộ công cụ PG-SGA bên cạnh việc sử dụng các chỉ số nhân trắc còn lượng giá tình trạng sụt cân trong 6 tháng và 1 tháng qua, cùng sự xuất hiện các triệu chứng thay đổi trong khẩu phần ăn và đánh giá các dấu hiệu lâm sàng. Do đó, trong quá trình đánh giá TTDD cho bệnh nhân ung thư nên phối hợp chỉ số nhân trắc với các thông số/ dấu hiệu khác (đặc biệt sụt cân và thay đổi trong khẩu phần ăn) để đánh giá đúng toàn diện. Mặt khác, khi so sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thúy Lương trên người bệnh ung thư thực quản theo PG - SGA có 73,2% bệnh nhân bị suy dinh dưỡng nhẹ hoặc vừa hoặc nặng (PG-SGA B và C) và BMI $< 18,5\text{kg/m}^2$ là 37,7%^[3]. Chúng tôi giải thích sự khác biệt này là do về loại ung thư khác nhau nên kết quả suy dinh dưỡng khác nhau, nghiên cứu của chúng tôi đối tượng là người bệnh ung thư vòm mũi họng, bệnh nhân vẫn còn có thể ăn qua đường miệng. Khi người bệnh được điều trị xạ trị từ tia thứ 10 trở đi tác dụng phụ xạ trị mới bắt đầu ảnh hưởng nhiều đến việc nhai nuốt. Mặt khác, khi người bệnh hóa trị thì tác dụng phụ hóa trị chỉ ảnh hưởng trong khoảng 1 tuần sau hóa nên người bệnh có thể cải thiện dinh dưỡng. Do vậy, việc cải thiện dinh dưỡng sẽ tốt hơn những người bệnh mắc ung thư thực quản có vấn đề ngay từ khi u bắt đầu phát triển sẽ ảnh hưởng khả năng

nuốt gây nuốt khó, nuốt nghẹn, một số trường hợp phải mở dạ dày ra da nuôi ăn nên tình trạng suy dinh dưỡng sẽ kém hơn nhiều.

Các triệu chứng như chán ăn, khô miệng, thay đổi vị giác, thay đổi cảm nhận về hương vị, cảm giác no sớm, táo bón, buồn nôn, nôn, đau là những yếu tố chính gây nên giảm khối lượng thực phẩm ăn vào thường gặp ở nhóm bệnh nhân hóa trị, xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng ảnh hưởng đến ăn uống của người bệnh nhiều nhất là đau (48%), loét miệng (32%), khô miệng và thay đổi vị giác (28%). Người bệnh khi được phỏng vấn trả lời triệu chứng đau do u, đau điều trị do viêm da, niêm mạc, loét miệng, đau rất hòng gây khó khăn khi ăn, uống làm cho người bệnh không muốn ăn. Vì vậy, chúng ta cần kiểm soát đau ngoài hỗ trợ điều trị còn có thể giúp người bệnh cung cấp đủ chất dinh dưỡng.

Về khẩu phần ăn thực tế của người bệnh ung thư vòm mũi họng: khẩu phần 24h có giá trị năng lượng trung bình là $1246,3 \pm 452,7$ kcal/ngày. Kết quả của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Đào Thị Thu Hoài là 1327 kcal/ngày và khá tương đồng với và Nguyễn Thị Thu Liễu là $1234,917 \pm 461,38$ kcal/ngày^{[4],[5]}. Tỷ lệ người bệnh đạt nhu cầu khuyến nghị từ năng lượng, hàm lượng protein, lipid và protid đều rất thấp. Hàm lượng Protein trong khẩu phần là $56,09 \pm 27,72$ g/ngày, chỉ có 16% đối tượng nghiên cứu đáp ứng đủ nhu cầu khuyến nghị, thấp nhất trong các chất sinh năng lượng. Bên cạnh đó, khẩu phần ăn của bệnh nhân vẫn còn thiếu hụt nhiều nhóm vitamin và chất khoáng đặc biệt với vitamin A, B1 và B12 với tỷ lệ đạt nhu cầu khuyến nghị thấp lần lượt là 8%, 10% và 18%.

Mối liên quan giữa đặc tính khẩu phần ăn và tình trạng dinh dưỡng: Nghiên cứu có sự khác biệt trung bình năng lượng khẩu phần và hàm lượng glucid giữa các nhóm phân loại tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA ($p < 0,05$) nhưng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa lượng năng lượng, chất dinh dưỡng trong khẩu phần ăn và tình trạng dinh dưỡng theo BMI.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Gần một nửa người bệnh ung thư vòm mũi họng có tình trạng suy dinh dưỡng và khẩu phần ăn còn chưa cung cấp đủ nhu cầu khuyến nghị. Vì vậy, bệnh nhân ung thư vòm mũi họng cần được sàng lọc và hỗ trợ dinh dưỡng ngay từ đầu để cải thiện tình trạng suy dinh dưỡng và đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị.

VI. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Người bệnh ung thư vòm mũi họng được thu thập trong nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ, đang điều trị bằng nhiều phương pháp khác nhau nên chưa tìm ra được nhiều mối liên quan có ý nghĩa giữa các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng suy dinh dưỡng. Vì vậy, chúng tôi sẽ tiến hành các nghiên cứu tiếp theo với thời gian thu thập dài và cỡ mẫu đủ lớn để đưa ra các kết luận có ý nghĩa thực tiễn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Thị Hồng Chiên, Thành Linh Phạm, và Hoàng Thị Vân Anh** (2024). “Tình trạng dinh dưỡng và thói quen ăn uống của người bệnh ung thư vòm mũi họng điều trị hóa – xạ trị tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương năm 2023”. Tạp Chí Y học Việt Nam 536 (1B). <https://doi.org/10.51298/vmj.v536i1B.8774>.
2. **Bộ Y tế - Viện Dinh Dưỡng** (2016), "Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam", Nhà xuất bản Y học.
3. **Nguyễn Thị Thúy Lương, Nguyễn Thị Thanh Hòa, và Lê Thị Hương** (2021). “Tình trạng Dinh dưỡng Và khẩu phần thực Tế của bệnh nhân Ung Thư thực quản tại Bệnh viện K năm 2021”. Tạp Chí Nghiên cứu Y học 146 (10): 185 - 91. <https://doi.org/10.52852/tcncyh.v146i10.318>.
4. **Đào Thị Thu Hoài** (2015). Tình trạng dinh dưỡng và khẩu phần ăn của bệnh nhân ung thư tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu Bệnh viện Bạch Mai năm 2015.
5. **Nguyễn Thị Thu Liễu, Nguyễn Thị Vân Anh, Lê Thị Hương, và Đỗ Nam Khánh**. (2020). “Tình trạng dinh dưỡng và khẩu phần thực tế của bệnh nhân ung thư có điều trị bằng hóa chất tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2019-2020”. Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm 16 (6):36-46. <https://tapchi.dinhduongthucpham.org.vn/index.php/jfns/article/view/93>.

KIẾN THỨC, THÁI ĐỘ, THỰC HÀNH VỀ DINH DƯỠNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ KHÁM TẠI KHOA DINH DƯỠNG BỆNH VIỆN UNG BƯỞU TP. HCM NĂM 2024

Huỳnh Phạm Thanh Trà¹, Nguyễn Thanh Liêm¹,
Lê Hoàng Quốc Bảo¹, Trần Thị Anh Tường¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nghiên cứu khảo sát sự thay đổi kiến thức, thái độ, thực hành của bệnh nhân ung thư sau khi khám và được tư vấn dinh dưỡng tại Khoa Dinh dưỡng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Đối tượng - Phương pháp: Nghiên cứu theo dõi dọc, trên 232 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư và đường nuôi dưỡng dinh dưỡng là đường miệng, đến khám và tư vấn dinh dưỡng tại Khoa Dinh dưỡng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $55,8 \pm 12,4$; phần lớn bệnh nhân mắc bệnh ung thư tại đường tiêu hóa (44%) và phương pháp điều trị chủ yếu là hóa trị (31%). Trong 232 đối tượng nghiên cứu, có 37,1% bệnh nhân suy dinh dưỡng tính theo BMI trong khi đến 65,1% suy dinh dưỡng theo PG-SGA. Tỷ lệ bệnh nhân có kiến thức, thái độ, thực hành tốt trước tư vấn lần lượt là 49,6%; 80,6% và 27,6%. Sau tư vấn, tỷ lệ kiến thức tốt là 66,8%; tỷ lệ thái độ tốt là 90,1% và tỷ lệ thực hành tốt là 66,4%.

Kết luận: Tư vấn dinh dưỡng có hiệu quả trong thay đổi kiến thức, thái độ, thực hành của

bệnh nhân ung thư, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Từ khóa: Tư vấn dinh dưỡng, kiến thức, thái độ, thực hành, dinh dưỡng, ung thư, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

SUMMARY

KNOWLEDGE, ATTITUDES, AND PRACTICES ON NUTRITION OF CANCER PATIENTS CONSULTED AT NUTRITION DEPARTMENT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL IN 2024

Aim: To survey changes in knowledge, attitudes, and practices of cancer patients after examination and nutritional consultation at the Department of Nutrition, Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Subjects - methods: Longitudinal follow-up study, over 232 patients who were diagnosed with cancer and oral nutrition, who got examination and nutritional consultation at the Department of Nutrition, Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Results: The average age of the study subjects was 55.8 ± 12.4 years; the majority of patients have gastrointestinal cancers (44%) and the major treatment method is chemotherapy (31%). In 232 patients, 37.1% of them were malnourished according to BMI while 65.1% were malnourished according to PG-SGA. The proportion of patients with good knowledge, attitudes, and practices before consultation was

¹Khoa Dinh dưỡng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Phạm Thanh Trà
Email: huynhphamthanhttra@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

49.6%; 80.6% and 27.6%, respectively. After consultation, the rate of good knowledge was 66.8%; the rate of good attitude was 90.1% and the rate of good practice was 66.4%.

Conclusion: Nutritional consultation is effective in changing the knowledge, attitude, and practice of cancer patients, the change is statistically significant with $p < 0.001$.

Keywords: Nutritional consultation, knowledge, attitude, practice, nutrition, cancer, Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những bệnh lý có tỷ lệ mắc mới và tử vong hàng đầu thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Theo GLOBOCAN năm 2022, tỷ lệ mắc mới ung thư của thế giới và Việt Nam lần lượt là 20 triệu và 180 nghìn ca, tỷ lệ tử vong là 9,7 triệu và 120 nghìn ca^[4]. Trong đó có từ 50% đến 80% bệnh nhân ung thư bị suy dinh dưỡng tùy vào loại ung thư và giai đoạn bệnh^[5]. Suy dinh dưỡng là một yếu tố ảnh hưởng tiêu cực đến hiệu quả điều trị cũng như tiên lượng tử vong, từ đó thấy được sự cần thiết của can thiệp dinh dưỡng lên đối tượng bệnh nhân ung thư bị suy dinh dưỡng. Trong đó, theo Hiệp hội Dinh dưỡng lâm sàng và chuyển hóa châu Âu (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) đã chỉ ra tư vấn dinh dưỡng là phương pháp can thiệp đầu tay và không xâm lấn giúp bệnh nhân ung thư cũng như người nhà có cái nhìn đúng về dinh dưỡng để áp dụng trước - trong - sau quá trình điều trị với mục đích ngăn ngừa tình trạng suy dinh dưỡng, làm giảm độc tính liên quan đến điều trị và tăng hiệu quả can thiệp điều trị cũng như chất lượng cuộc sống^[2]. Tuy nhiên các nghiên cứu để đánh giá sự thay đổi tích cực về dinh dưỡng của bệnh

nhân và người nhà sau khi được tư vấn còn khá ít. Vì vậy chúng tôi muốn thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát sự thay đổi về kiến thức, thái độ, thực hành của các bệnh nhân ung thư sau khi khám và được tư vấn dinh dưỡng tại Khoa Dinh dưỡng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Khoa Dinh Dưỡng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Thời gian: Tháng 01/2024 – tháng 6/2024.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư ăn qua miệng đến khám và tư vấn tại khoa Dinh dưỡng Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM tại thời điểm thực hiện nghiên cứu và không có các tiêu chuẩn loại trừ sau:

- Bệnh nhân ăn qua ống thông: Ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông mở dạ dày hoặc hồng tràng ra da.
- Bệnh nhân được nuôi dưỡng tĩnh mạch toàn phần hoặc bán phần.
- Bệnh nhân không có khả năng nói, nghe.
- Bệnh nhân suy giảm trí nhớ, không hợp tác, mắc các vấn đề về tâm thần, không có khả năng nhận thức.
- Phụ nữ có thai.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Theo dõi dọc.

2.3.2. Phương pháp thu thập dữ liệu:

Bệnh nhân được cử nhân dinh dưỡng phỏng vấn dựa trên bảng câu hỏi soạn sẵn về kiến thức, thái độ, thực hành dinh dưỡng tại hai thời điểm:

Thời điểm 1: Trước khi được bác sĩ khám và tư vấn dinh dưỡng. Bệnh nhân được phỏng vấn trực tiếp.

Thời điểm 2: 1 tuần sau khi nhận được tư vấn từ bác sĩ về dinh dưỡng. Bệnh nhân được phỏng vấn qua điện thoại.

2.4. Bảng câu hỏi dùng trong nghiên cứu:

Sử dụng bộ câu hỏi tự soạn, tham khảo từ nghiên cứu của Vũ Văn Đầu^[1] và hướng dẫn dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư của Hiệp hội Dinh dưỡng Lâm sàng và Chuyển hóa Châu Âu – ESPEN^[6], được sắp xếp và hiệu chỉnh để dễ hiểu cho đối tượng tham gia.

Bộ câu hỏi được chia làm 7 phần:

Phần A: Thông tin hành chính – 19 câu hỏi.

Phần B và E: Kiến thức về dinh dưỡng trước và sau tư vấn – 8 câu hỏi cho mỗi lần.

Phần C và F: Thái độ về dinh dưỡng trước và sau tư vấn – 6 câu hỏi cho mỗi lần.

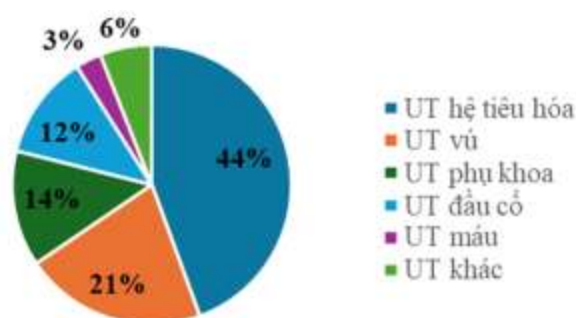
Phần D và G: Thực hành về dinh dưỡng trước và sau tư vấn – 8 câu hỏi cho mỗi lần và 7 câu hỏi tần suất tiêu thụ thực phẩm.

Bộ câu hỏi được kiểm định hệ số Cronbach's Alpha, mô hình có 3 thang đo với 23 biến đặc trưng. Kiểm định hệ số của kiến thức chung, thái độ chung, thực hành chung trước và sau tư vấn lần lượt là: 0,84 và 0,88; 0,88 và 0,85; 0,65 và 0,56. Kết quả cho thấy bảng câu hỏi có độ tin cậy cao, thích hợp cho dữ liệu thực tế.

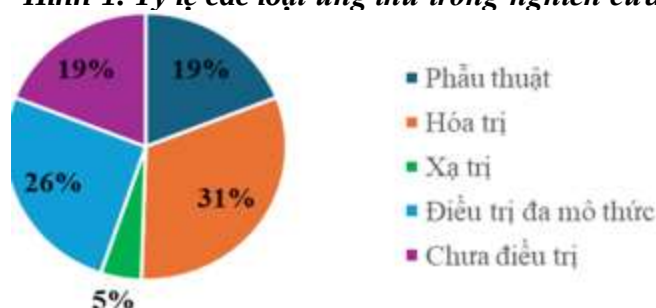
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 232 bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư, có độ tuổi trung bình là $55,8 \pm 12,4$ với độ tuổi nhỏ nhất là 19 tuổi và cao nhất là 82 tuổi. Nữ giới chiếm 60%, đa số bệnh nhân là dân tộc Kinh với trình độ học vấn từ cấp II trở lên chiếm 78,5%.



Hình 1. Tỷ lệ các loại ung thư trong nghiên cứu



Hình 2. Tỷ lệ các phương pháp điều trị trong nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ %
Tình trạng theo PG -SGA		
PG – SGA A	81	34,9
PG – SGA B	92	39,7
PG – SGA C	59	25,4
Tình trạng dinh dưỡng theo BMI		
Suy dinh dưỡng	86	37,1
Bình thường	100	43,1
Thừa cân – Béo phì	46	19,8
Số lần khám dinh dưỡng		
Lần đầu	210	90,5
Tái khám	22	9,5

3.2. Kiến thức của đối tượng nghiên cứu trước và sau tư vấn:**Bảng 2. Tỷ lệ kiến thức chung trước và sau tư vấn dinh dưỡng**

Kiến thức trước tư vấn	Tần số Tỷ lệ (%)	Kiến thức sau tư vấn		p
		Tốt	Chưa tốt	
		Tần số Tỷ lệ (%)	Tần số Tỷ lệ (%)	
Tốt	115 (49,6)	105 (67,7)	10 (13)	< 0,001
Chưa tốt	117 (50,4)	50 (32,3)	67 (87)	

Tổng số bệnh nhân có kiến thức tốt trước và sau tư vấn lần lượt là 49,6 và 66,8. Trong đó có 32,3% bệnh nhân thay đổi kiến thức từ chưa tốt trước tư vấn sang tốt sau tư vấn.

3.3. Thái độ của đối tượng nghiên cứu trước và sau tư vấn:**Bảng 3. Tỷ lệ thái độ chung trước và sau tư vấn dinh dưỡng**

Thái độ trước tư vấn	Tần số Tỷ lệ (%)	Thái độ sau tư vấn		p
		Tốt	Chưa tốt	
		Tần số Tỷ lệ (%)	Tần số Tỷ lệ (%)	
Tốt	187 (80,6)	185 (88,5)	2 (8,7)	< 0,001
Chưa tốt	45 (19,4)	24 (11,5)	21 (91,3)	

Bệnh nhân có thái độ tốt trước và sau tư vấn đều cao trên 80%. Chỉ có 8,7% bệnh nhân thay đổi thái độ theo hướng tiêu cực từ tốt sang không tốt.

3.4. Thực hành của đối tượng nghiên cứu trước và sau tư vấn**Bảng 4. Tỷ lệ thực hành chung trước và sau tư vấn dinh dưỡng**

Thực hành trước tư vấn	Tần số Tỷ lệ (%)	Thực hành sau tư vấn		P
		Tốt	Chưa tốt	
		Tần số Tỷ lệ (%)	Tần số Tỷ lệ (%)	
Tốt	64 (27,6)	58 (37,7)	6 (7,7)	< 0,001
Chưa tốt	168 (72,4)	96 (62,3)	72 (92,3)	

Bệnh nhân thực hành tốt trước tư vấn là 64 người chiếm 27,6% và sau tư vấn là 154 người chiếm 66,4%.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu thực hiện trên 232 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đến khám và tư vấn dinh dưỡng trong 6 tháng đầu năm 2024, với tỷ lệ ung thư hệ tiêu hóa chiếm tỷ lệ cao nhất đến 44,4%, tiếp đến là ung thư vú với 21%. Điều này phù hợp với “Mô hình bệnh tật Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM năm 2022” và phù hợp với tính chất bệnh lý tại đường tiêu hóa sẽ ảnh hưởng đến dinh dưỡng nhiều hơn các bệnh lý tại cơ quan khác. Hình thức điều trị chủ yếu trong nghiên cứu là phương pháp hóa trị và điều trị đa mô thức với tỷ lệ lần lượt là 31% và 26%.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn 2 công cụ để đánh giá tình trạng dinh dưỡng là BMI và PG-SGA. Bệnh nhân được chẩn đoán suy dinh dưỡng khi BMI < 18,5 hoặc phân loại PG-SGA loại B hoặc C. Kết quả cho thấy, khi sử dụng công cụ là BMI, tỷ lệ suy dinh dưỡng chỉ là 37,1%, trong khi sử dụng bộ công cụ PG-SGA tỷ lệ suy dinh dưỡng được chẩn đoán lên đến 65,1%. Từ đó cho thấy không nên dùng chỉ số BMI đơn độc để chẩn đoán suy dinh dưỡng trên đối tượng bệnh nhân ung thư do nhiều yếu tố ảnh hưởng đến cân nặng như phù, báng bụng...

Thay vào đó, PG-SGA đã được xem là bộ công cụ tiêu chuẩn để đánh giá tình trạng dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư với độ nhạy lên đến 98% và độ đặc hiệu là 82% theo báo cáo của Bauer và cộng sự vào năm 2002^[3].

4.2. Sự thay đổi về kiến thức, thái độ, thực hành của đối tượng nghiên cứu sau tư vấn

Kết quả về thay đổi kiến thức chung trước và sau tư vấn cho thấy bệnh nhân có sự gia tăng kiến thức đúng sau tư vấn dinh dưỡng từ 49,6% lên 66,8%, trong đó có 50 người bệnh thay đổi theo chiều hướng tích cực từ kiến thức chưa tốt thành kiến thức tốt chiếm 32,3% trong tổng số bệnh nhân có kiến thức tốt sau tư vấn. Tuy nhiên vẫn có 67 bệnh nhân còn kiến thức chưa tốt dù đã nhận được sự tư vấn của bác sĩ. Điều này có thể lý giải do bệnh nhân chỉ mới nhận được tư vấn 1 lần và thời gian khảo sát lại bằng câu hỏi khá nhanh chỉ trong 1 tuần. Từ đó cho thấy, sự cần thiết của việc tái khám dinh dưỡng để đánh giá lại những kiến thức còn chưa tốt để điều chỉnh kịp thời giúp bệnh hiểu và áp dụng tốt trong thực hành. Ngoài ra cần có nhiều buổi tuyên truyền với cộng đồng để nhắc nhở các kiến thức thường thức về dinh dưỡng giúp bệnh nhân có cái nhìn đúng đắn, tránh bị tác động bởi những kiến thức sai lệch làm ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng cũng như quá trình điều trị ung thư.

Về thái độ đối với dinh dưỡng, đây là biến số đạt tỷ lệ tốt cao nhất trong 3 biến số khảo sát, cả trước và sau nghiên cứu, điều này tương tự với kết quả của tác giả Neama Fosdok William và cộng sự thực hiện tại Ai Cập năm 2018 với đối tượng là bệnh nhân hóa trị^[7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng có thái độ tốt với dinh dưỡng có tỷ lệ trước tư vấn là 80,6% và sau tư vấn là 90,1%. Điều này cho thấy bệnh nhân phần lớn đều nhận ra được sự quan trọng và cần thiết của dinh dưỡng trong suốt quá trình điều trị. Đồng thời bệnh nhân mong muốn bản thân và người nhà được tiếp cận với dinh dưỡng từ những ngày đầu phát hiện bệnh hoặc khi bắt đầu điều trị và có thái độ rất tích cực trong việc cố gắng duy trì tình trạng dinh dưỡng dù có thể bị ảnh hưởng bởi các tác dụng phụ bởi các phương pháp điều trị. Tuy nhiên vẫn có 21 bệnh nhân chưa có sự thay đổi thái độ tốt hơn từ sau tư vấn. Từ đó lại 1 lần nữa cho thấy việc tái khám, nhắc nhở và động viên bệnh nhân là cần thiết trong quá trình điều trị.

Kết quả khảo sát về thực hành dinh dưỡng cho chúng tôi nhiều sự chú ý nhất về thay đổi trước và sau khi nhận được lời khuyên tư vấn từ khoa Dinh dưỡng. Trước khi được tư vấn dinh dưỡng, chỉ có 64 bệnh nhân thực hành tốt chiếm 27,6%, và sau tư vấn con số đã tăng lên thành 154 người chiếm 66,4%, trong đó có 96 người thay đổi hành vi từ chưa tốt thành tốt và 58 người vẫn duy trì được hành vi tốt từ trước khi tư vấn. Theo phân tích, những hành vi có sự thay đổi nhiều nhất bao gồm: Lượng thức ăn ăn vào mỗi ngày, tăng từ 16,8% lên 71,1%; lượng sữa tiêu thụ đúng theo hướng dẫn, tăng từ 37,1% lên 75,1 và cuối cùng là loại thực phẩm đang kiêng cử. Thịt đỏ và đậu nành là

hai loại thực phẩm được kiêng cử nhiều nhất trước khi tư vấn với tỷ lệ lần lượt là 41,8% và 31%, sau tư vấn tỷ lệ kiêng thịt bò và đậu nành vẫn là cao nhất trong các nhóm thực phẩm nhưng tỷ lệ đã giảm dưới 30%. Điều này là hợp lý vì trước khi được tư vấn bệnh nhân nhận được quá nhiều nguồn thông tin không chính thống về các loại thực phẩm nên có sự kiêng cử không cần thiết, từ sau tư vấn các bệnh nhân đã có sự cải thiện, nhưng chúng tôi thấy rằng thời gian tái đánh giá là một tuần và số lần được tư vấn dinh dưỡng là một lần là khá khiêm tốn để làm cho tỷ lệ này thay đổi tốt hơn nữa. Từ đó lại một lần củng cố sự cần thiết của việc tái khám dinh dưỡng và tuyên truyền về dinh dưỡng tại cộng đồng để nâng cao kiến thức lẫn nhận thức của bệnh nhân và người nhà.

Giá trị thay đổi của 3 biến số kiến thức, thái độ và thực hành dinh dưỡng của bệnh nhân trước và sau tư vấn đều có ý nghĩa thống kê với chỉ số $p < 0,001$.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ung thư trước khi tư vấn có kiến thức và thực hành về dinh dưỡng chưa cao. Sau tư vấn tỷ lệ này đã có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy hiệu quả của việc tư vấn dinh dưỡng trong bước đầu can thiệp dinh dưỡng ở bệnh nhân nói chung và bệnh nhân ung thư nói riêng. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi sau tư vấn ngắn nên chưa thể phản ánh kết quả toàn diện. Trong tương lai cần có thêm các nghiên cứu mới với thời gian theo dõi dài hơn để có cái nhìn khách quan giúp cải thiện hiệu quả tư vấn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đầu Vũ Văn, Hiền Phạm Thị Thu.** Kiến thức, thái độ, thực hành về dinh dưỡng trong điều trị ung thư của người bệnh tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Nam Định năm 2020. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023;527(1).
2. **Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al.** ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2006;25(2):245-59.
3. **Bauer J, Capra S, Ferguson M.** Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. European journal of clinical nutrition. 2002;56(8):779-85.
4. **Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2024;74(3):229-63.
5. **Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, Markman M, Vashi PG.** Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature. Nutrition journal. 2012; 11: 27.
6. **Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al.** ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2021;40(5):2898-913.
7. **William NF, Mekrawy MM, Azer SZ, Saleh MA, Khallaf SM.** Knowledge, Attitude, and Practices Regarding Nutrition for Patients With Chemotherapy % J Assiut Scientific Nursing Journal. 2018;6(15):119-25.

GIÁ TRỊ CỦA CHỈ SỐ TIỀN LƯỢNG GIẢM NHẹ TRONG DỰ ĐOÁN THỜI GIAN SỐNG THÊM BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐIỀU TRỊ CHĂM SÓC GIẢM NHẹ ĐƠN THUẦN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Văn Vinh¹, Nguyễn Văn Công¹,
Tô Thị Linh¹, Vi Anh Tuấn¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả một số đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An và đánh giá giá trị của chỉ số tiên lượng giảm nhẹ (PPI) trong dự đoán thời gian sống thêm ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang theo dõi tiến cứu trên 136 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần từ tháng 1/2024 đến tháng 6/2024 tại Khoa Điều trị Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An. Công cụ sử dụng là chỉ số tiên lượng giảm nhẹ PPI.

Kết quả: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 63,7 (25 - 95), tỉ lệ nam/nữ: 3,12/1. Ung thư phổi chiếm tỉ lệ cao nhất 30,1%. Phần lớn bệnh nhân mắc ung thư giai đoạn 4 (79,4%). 77,9% bệnh nhân đã tử vong. Trung vị thời gian sống thêm ở nhóm $PPI \leq 4$ là 92 ngày, nhóm $4 < PPI \leq 6$ là 50 ngày và nhóm $PPI > 6$ là 21 ngày. 55,8% và 86,5% bệnh nhân có chỉ số $PPI > 6$ tử vong trong 3 tuần và 6 tuần. Tương ứng ở nhóm $PPI \leq 4$ là 24,1% và 37,9%. $PPI > 6$ tiên lượng thời gian sống thêm dưới 3 tuần với giá trị tiên lượng dương tính (PPV) là 69% và giá trị tiên lượng âm

tính (NPV) là 64% với độ nhạy 56%, độ đặc hiệu 76%. $PPI > 4$ tiên lượng khả năng sống sót dưới 6 tuần với PPV là 74% và NPV là 62% với độ nhạy 84%, độ đặc hiệu 53%. $PPI < 5,5$ dự đoán tốt nhất về khả năng sống sót sau 6 tuần với độ nhạy 75,0% và độ đặc hiệu 76,3% với $AUC = 0,759$. $PPI \geq 6,25$ dự đoán tốt nhất về khả năng tử vong trong 3 tuần với độ nhạy 69,0% và độ đặc hiệu 64,1% với $AUC = 0,667$.

Kết luận: Chỉ số tiên lượng giảm nhẹ (PPI) có giá trị trong việc dự đoán thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư được điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần và có thể được sử dụng để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc tư vấn chăm sóc giảm nhẹ.

Từ khóa: Ung thư, chăm sóc giảm nhẹ, chỉ số tiên lượng giảm nhẹ (PPI).

SUMMARY

VALUE OF PALLIATIVE PROGNOSTIC INDEX IN PROGNOSTIC OF SURVIVAL PREDICTION IN PATIENTS PALLIATIVE CARE AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: The study aims to describe some general characteristics of cancer patients receiving exclusive palliative care at Nghe An Oncology Hospital and assess the value of the PPI scale in predicting survival time in the studied population.

Materials and methods: This is a prospective cross-sectional study conducted on

¹Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Vinh
Email: drvinh.oncology@gmail.com
Ngày nhận bài: 28/8/2024
Ngày phản biện: 30/8/2024
Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

136 patients diagnosed with cancer and receiving exclusive palliative care from January 2024 to June 2024 at the Palliative Care Department - Nghe An Oncology Hospital. The Palliative Prognostic Index (PPI) was used as the research tool.

Results: The average age of the study group was 63.7 years (range 25 - 95 years), with a male/ female ratio of 3.12/1. Lung cancer was the most prevalent at 30.1%. Most patients were in stage 4 cancer (79.4%). 77.9% of the patients had passed away. The median survival time for the $PPI \leq 4$ group was 92 days, the $4 < PPI \leq 6$ group was 50 days, and the $PPI > 6$ group was 21 days. 55.8% and 86.5% of patients with $PPI > 6$ died within 3 weeks and 6 weeks, respectively. In the $PPI \leq 4$ group, the corresponding rates were 24.1% and 37.9%. A $PPI > 6$ predicted a survival time of less than 3 weeks with a positive predictive value (PPV) of 69% and a negative predictive value (NPV) of 64%, with a sensitivity of 84% and specificity of 53%. A $PPI > 4$ predicted survival of less than 6 weeks with a PPV of 74% and an NPV of 62%, with a sensitivity of 84% and specificity of 53%. A $PPI < 5.5$ best predicted survival beyond 6 weeks with a sensitivity of 75.0% and specificity of 76.3% (AUC = 0.759). A $PPI \geq 6.25$ best predicted mortality within 3 weeks with a sensitivity of 69.0% and specificity of 64.1% (AUC = 0.667).

Conclusions: The Palliative Prognostic Index (PPI) is valuable in predicting the survival time of cancer patients receiving exclusive palliative care and can assist clinicians in counseling for palliative care.

Keywords: Cancer, palliative care, palliative prognostic index (PPI).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là nguyên nhân gây gánh nặng bệnh tật và tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2022, thế giới ghi nhận gần 20 triệu ca mắc ung thư và hơn 9,7 triệu ca tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, ung thư là một trong các vấn đề sức khỏe tạo ra gánh nặng bệnh tật rất lớn. Năm 2022, ước tính Việt Nam có 180.480 ca mắc mới và 120.184 ca tử vong do ung thư^[1].

Chăm sóc giảm nhẹ là một chuyên ngành giúp cải thiện các triệu chứng, tối ưu hiệu quả điều trị, tăng chất lượng cuộc sống, đặc biệt kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn^[2]. Ước tính được thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần rất quan trọng đối với việc chăm sóc, cải thiện giao tiếp với bệnh nhân và gia đình bệnh nhân. Ngoài ra, nó còn hỗ trợ nhân viên y tế trong việc đưa ra lựa chọn môi trường chăm sóc phù hợp, quyết định can thiệp một cách tối ưu^[3].

Đã có nhiều mô hình được thiết lập để hỗ trợ bác sĩ lâm sàng ước tính tiên lượng ở bệnh nhân chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần dựa vào các triệu chứng lâm sàng và hoặc các chỉ số sinh hóa như tăng bạch cầu, giảm bạch cầu lympho và protein phản ứng C – CRP như chỉ số toàn trạng PS, điểm tiên lượng Glasgow (GPS), thang điểm chức năng giảm nhẹ (PPS), điểm tiên lượng giảm nhẹ (PaP), điểm Barbot (hoặc Pronopall) chỉ số tiên lượng giảm nhẹ (PPI)...^{[4],[5]} PPI được phát triển bởi Morita và cộng sự vào năm 1999 và dựa trên năm thông số lâm sàng: Thang điểm chức năng giảm nhẹ (PPS), lượng thức ăn và đồ uống, tình trạng phù, khó thở khi nghỉ ngơi và mê sảng. Đây là một chỉ số đơn giản không bao gồm các thông số sinh hóa và việc sử dụng nó để dự đoán thời gian sống thêm

có giá trị hơn ở giai đoạn cận tử nhằm khắc phục tình trạng tiên lượng không chính xác khi sử dụng các yếu tố riêng lẻ^[6]. Chỉ số tiên lượng giảm nhẹ (PPI) là chỉ số được sử dụng phổ biến cho bệnh nhân trong các đơn vị chăm sóc giảm nhẹ và được Hiệp hội Chăm sóc Giảm nhẹ Châu Âu khuyến cáo^{[3],[7]}.

Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về vấn đề này, vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.*

2. *Đánh giá giá trị của thang điểm PPI trong tiên lượng thời gian sống thêm trong nhóm đối tượng nghiên cứu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 136 bệnh nhân đến điều trị nội trú tại khoa Điều trị giảm nhẹ, Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 1/2024 đến hết tháng 6/2024, thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định là ung thư (có bằng chứng mô bệnh học) điều trị nội trú Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.
- Từ 18 tuổi trở lên.

- Được chỉ định điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần (Điều trị chăm sóc triệu chứng) – tại thời điểm lựa chọn không được điều trị đặc hiệu.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia phỏng vấn, nghe và hiểu tiếng Việt, không mắc bệnh tâm thần (phỏng vấn thân nhân chăm sóc khi bệnh nhân không thể hoàn thành bảng hỏi).

- Hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.
- Bệnh nhân đang điều trị xâm lấn hỗ trợ sự sống (thở máy...).
- Bệnh nhân không theo dõi được hoặc dữ liệu không đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang theo dõi tiến cứu.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.3. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

- Khám, phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân, người nhà bệnh nhân và thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án, liên lạc với đối tượng nghiên cứu sau ra viện.

- Công cụ: Bệnh án nghiên cứu.

Bảng 1. Chỉ số tiên lượng giảm nhẹ - PPI

Lâm sàng	Giá trị	Điểm
PPS	10 – 20	4
	30 – 50	2.5
	≥ 60	0
Lượng thức ăn và đồ uống	Gần như không (vài thìa) hoặc số lượng sụt giảm nhiều	2.5
	Có giảm sút so với bình thường	1
	Bình thường	0
Phù	Có	1
	Không	0
Khó thở khi nghỉ ngơi	Có	3.5
	Không	0

Mê sảng	Có	4
	Không	0
Nhóm nguy cơ	Thời gian sống thêm	Tổng điểm
1	< 3 tuần	PPI > 6
2	3 – 6 tuần	$4 < \text{PPI} \leq 6$
3	≥ 6 tuần	$\text{PPI} \leq 4$

2.4. Thu thập và xử lý số liệu

Các bệnh nhân nhập viện điều trị nội trú thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được thu thập các đặc điểm chung trong vòng 24 giờ kể từ lần đầu tiên được chỉ định điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần bao gồm độ tuổi, giới, ngày vào viện, bệnh lý mạn tính, vị trí u nguyên phát, giai đoạn bệnh, vị trí di căn, phương pháp điều trị trước đó, thang điểm PPS, tình trạng ăn uống, phù, khó thở, mê sảng, thời gian điều trị nội trú, kết quả sau điều trị nội trú...

Theo dõi tình trạng sống trong quá trình điều trị nội trú và liên lạc với bệnh nhân, người nhà bệnh nhân đối với những bệnh nhân xuất viện điều trị ngoại trú.

Ghi nhận lại ngày tử vong (nếu có) bao gồm tử vong tại viện và tử vong trong quá trình điều trị ngoại trú và cố gắng xác định nguyên nhân tử vong (nếu có thể). Thời gian sống thêm được xác định từ lần đầu tiên đánh giá cho đến khi tử vong.

Kết thúc theo dõi khi bệnh nhân tử vong hoặc tối thiểu 6 tuần với bệnh nhân được xác định là đối tượng nghiên cứu cuối cùng.

Các số liệu thu thập được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê Y học SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung:

Bảng 2. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n = 136)

Đang ở Đặc điểm lâm sàng bệnh của (n = 156)

Đặc điểm	Số BN	Tỉ lệ (%)
Tuổi		
≥ 60	91	66,9
< 60	45	33,1
Trung bình	63,7 ± 12,9 (25 - 95)	
Giới tính		
Nam	103	75,7
Nữ	33	24,3
U nguyên phát		
UT đầu cổ	14	10,3
UT phổi	41	30,1
UT gan, mật, tụy	22	16,2
UT ống tiêu hóa cao	28	20,6
UT đại trực tràng	17	12,5
UT vú, phụ khoa	7	5,1
UT khác	7	5,1

Giai đoạn bệnh		
1	1	0,7
2	2	1,5
3	7	5,1
4	108	79,4
Chưa xác định	18	13,2
Vị trí di căn		
Não	19	14,0
Gan	32	23,5
Phổi	31	22,8
Xương	19	14,0
Khác	57	41,9
Phương pháp điều trị đã dùng		
Đặc hiệu	91	66,9
Triệu chứng	22	16,2
Mới chẩn đoán	23	16,9
Tình trạng sống		
Tử vong	106	77,9
Còn sống	30	22,1

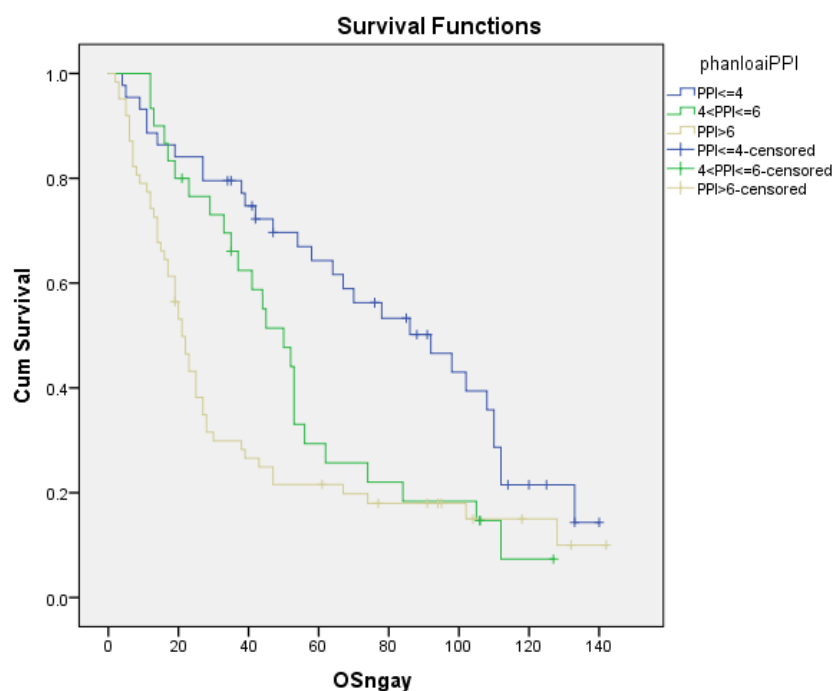
Nhận xét: Độ tuổi trung bình là 63,7 ± 12,9, với độ tuổi thấp nhất là 25, cao nhất là 95. Phần lớn bệnh nhân có độ tuổi ≥ 60 (66,9%). Tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ: 3,12/1. Vị trí u nguyên phát thường gặp nhất là ung thư phổi (30,1%), ung thư ống tiêu hóa cao (20,6%), ung thư gan – mật – tụy (16,2%). Có 16,9% bệnh nhân mới được chẩn đoán

ung thư. Phần lớn bệnh nhân mắc ung thư giai đoạn 4 (79,4%), đã từng được điều trị đặc hiệu trước đây chiếm 66,9%. Tỷ lệ bệnh nhân có di căn não, gan, phổi, xương lần lượt chiếm 14,0%; 23,5%; 22,8%; 14%. Số lượng bệnh nhân đã tử vong trong quá trình theo dõi là 77,9%.

3.1.2. Thời gian sống thêm:

Bảng 3. Thời gian sống thêm trung bình của các nhóm PPI

Chỉ số PPI	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Trung vị thời gian sống thêm (Khoảng tin cậy - KTC 95%) (ngày)	HR (Khoảng tin cậy 95%)	p
PPI ≤ 4	44	32,4	92 (57,7 - 126,2)		
4 < PPI ≤ 6	30	22,1	50 (36,6 - 64,4)	1,18 (0,69 - 2,02)	0,550
PPI > 6	62	45,6	21 (17,2 - 24,8)	1,86 (1,17 - 2,96)	0,008



Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống thêm theo ngày ở các nhóm điểm PPI

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân có điểm PPI > 6 (45,6%). Còn lại PPI ≤ 4 chiếm 32,4%, 4 < PPI ≤ 6 chiếm 22,1%. Trung vị thời gian sống thêm của nhóm PPI ≤ 4, 4 < PPI ≤ 6 và PPI > 6 lần lượt là 92 ngày (KTC 95% từ 57,7 - 126,2), 50 ngày (KTC 95% từ

36,6 - 64,4) với HR (so với nhóm PPI ≤ 4) là 1,18 (p = 0,550) và 21 ngày (KTC 95% từ 17,2 - 24,8) với HR (so với nhóm PPI ≤ 4) là 1,86 (p = 0,008).

3.2. Tính chính xác của thang điểm PPI trong dự đoán thời gian sống thêm

Bảng 4. Tỷ lệ tử vong trong 3 tuần và 6 tuần theo các ngưỡng PPI

Chỉ số PPI	Tử vong dưới 3 tuần			Tử vong dưới 6 tuần		
	Tỷ lệ (%)	RR (KTC 95%)	p	Tỷ lệ (%)	RR (KTC 95%)	p
PPI > 6	55,8	1,72 (KTC 95%: 1,22 - 2,41)	0,001	86,5	4,27 (KTC 95%: 2,06 - 8,82)	< 0,001
PPI ≤ 6	27,6			42,6		
PPI > 4	45,5	1,39 (KTC 95%: 1,04 - 1,86)	0,049	74,0	2,39 (KTC 95%: 1,49 - 3,83)	0,001
PPI ≤ 4	24,1			37,9		

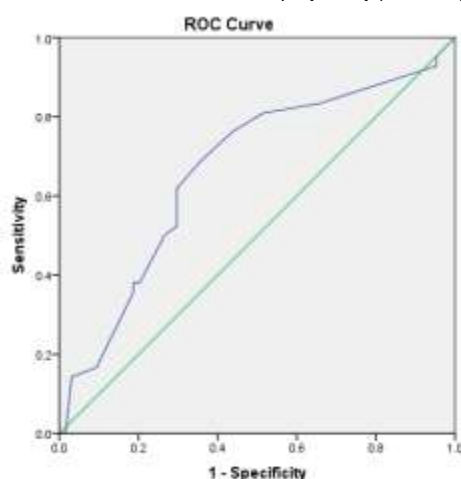
Nhận xét: Với PPI > 6, tỷ lệ tử vong trong 3 tuần là 55,8% với RR (so với PPI ≤ 6) là 1,72 (KTC 95%: 1,22 - 2,41; p = 0,001) và tỷ lệ tử vong trong 6 tuần là 86,5% với RR (so với PPI ≤ 6) là 4,27 (KTC 95%: 2,06 - 8,82; p < 0,001). Với PPI > 4, tỷ lệ tử vong

trong 3 tuần là 24,1% với RR (so với PPI ≤ 4) là 1,39 (KTC 95%: 1,04 - 1,86; p = 0,049) và tỷ lệ tử vong trong 6 tuần là 74,0% với RR (so với PPI ≤ 4) là 2,39 (KTC 95%: 1,49 - 3,83; p = 0,001).

Bảng 5. Độ chính xác dự đoán PPI của tỉ lệ sống thêm dưới 3 tuần với PPI > 6 và dưới 6 tuần với PPI > 4

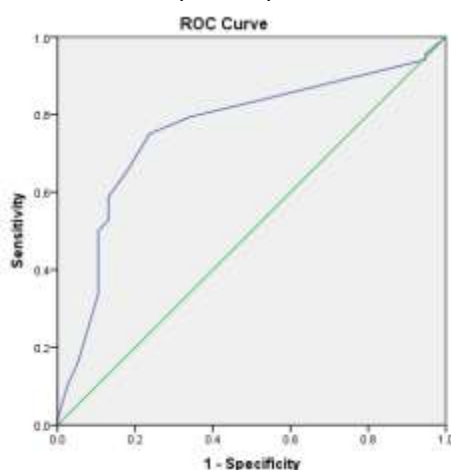
PPI	Thời gian sống thêm	PPV	NPV	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
PPI >4	Dưới 6 tuần	74%	62%	84%	53%
PPI >6	Dưới 3 tuần	69%	64%	56%	76%

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, PPI >6 dự đoán khả năng sống sót < 3 tuần với PPV là 74% và NPV là 62% (độ nhạy 84%, độ đặc hiệu 53%). PPI >4 dự đoán khả năng sống sót < 6 tuần với PPV là 69% và NPV là 64% (độ nhạy 56%, độ đặc hiệu 76%).



Diagonal segments are produced by ties.

(3 tuần)



Diagonal segments are produced by ties.

(6 tuần)

Biểu đồ 2. Độ chính xác của PPI trong dự đoán khả năng sống sót trong vòng 3, 6 tuần

Nhận xét: Sử dụng đường cong ROC, cho ta thấy PPI < 5,5 dự đoán tốt nhất về khả năng sống sót sau 6 tuần với độ nhạy 75,0% và độ đặc hiệu 76,3% với AUC = 0,759. PPI ≥ 6,25 dự đoán tốt nhất về khả năng tử vong trong 3 tuần với độ nhạy 69,0% và độ đặc hiệu 64,1% với AUC = 0,667.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm chung:

Độ tuổi và giới tính: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 63 (từ 25 - 95 tuổi), với nhóm tuổi từ 60 trở lên chiếm phần lớn (66,9%), nhóm dưới 60 tuổi chiếm 33,1%. Nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của H.Shatri và CS (2021)^[5] với độ tuổi trung bình là 50, nhóm tuổi dưới 60 chiếm 70,4% và thấp hơn so với M.Fernandes và CS (2021)^[8] với độ tuổi trung bình 68 tuổi (21 - 100)^[8]. Điều này thể hiện được một phần xu hướng trẻ hóa bệnh ung thư trên ở các nước đang phát triển, nguyên nhân có thể giải thích do bệnh nhân trẻ tuổi chưa tiếp cận với các dịch vụ sàng lọc, chăm sóc sức khỏe. Đa số là bệnh nhân của chúng tôi là nam giới (75,7%), tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ: 3,12/1. Kết quả này khác với các kết quả H.Shatri và CS (2021)^[5] với tỉ lệ nam/nữ: 1/2,14 cũng như M.Fernandes và CS (2021)^[8] là 1,06/1. Điều này là phù hợp với lối sống của người Việt Nam với tình trạng nam giới phơi nhiễm với nhiều nguy cơ gây bệnh như uống rượu bia, hút thuốc lá, lao động nặng...

Vị trí u nguyên phát: Vị trí u nguyên phát thường gặp nhất là ung thư phổi (30,1%), tiếp theo là ung thư ống tiêu hóa cao (20,6%), ung thư gan – mật – tụy (16,2%). Kết quả này cũng tương đồng với mô hình bệnh ung thư của Việt Nam theo thống kê của GLOBOCAN 2022^[1], Fernandes và CS (2021)^[8]. Tuy nhiên, kết quả này khác với H.Shatri và CS (2021)^[5] ở Indonesia với ung thư cổ tử cung và ung thư vú phổ biến nhất lần lượt là 26,9% và 16,9%. Điều này có thể là do tỉ lệ nữ giới ở trong nghiên cứu này cao hơn so với nam giới.

Giai đoạn bệnh, vị trí di căn: Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân mắc ung thư giai đoạn 4 (79,4%). Trong khi đó, một phần nhỏ bệnh nhân ở giai đoạn sớm hơn (0,7% giai đoạn I, 1,5% giai đoạn II, 5,1% giai đoạn III) nhưng được quyết định điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần, không đảm bảo để điều trị đặc hiệu vì một số nguyên nhân như: Bệnh kết hợp phức tạp, chỉ số toàn trạng kém, điều kiện chăm sóc hạn chế, tuổi cao, nguyện vọng điều trị của bệnh nhân và người nhà... Tỷ lệ bệnh nhân có di căn não, gan, phổi, xương lần lượt chiếm 14,0%; 23,5%; 22,8%; 14%. Đây là những đặc điểm thường gặp trong nhóm đối tượng nghiên cứu và tác động trực tiếp đến các yếu tố cấu thành nên thang điểm PPI.

Điều trị trước đó và tình trạng sống: Độc tính lâu dài và ngay cả độc tính cấp sau điều trị đặc hiệu có thể ảnh hưởng đến các đặc điểm lâm sàng và đáp ứng với điều trị ở thời điểm này và ảnh hưởng đến tiên lượng sống của bệnh nhân. 66,9% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã từng được điều trị đặc hiệu (phẫu thuật, hóa xạ trị, điều trị đích, miễn dịch, nội tiết) và chỉ 16,9% bệnh nhân vừa mới được chẩn đoán xác định ung thư. Phần lớn các bệnh nhân đã tử vong (77,9%). Kết quả này tương đương với kết quả của Fernandes và CS (2021)^[8] với 75,4% bệnh nhân tử vong. Trong khi H.Shatri và CS (2021)^[5] theo dõi thấy 51,9% bệnh nhân tử vong tại bệnh viện và 48,1% bệnh nhân còn sống khi rời khỏi bệnh viện.

Thời gian sống thêm: Trung vị thời gian sống thêm ở nhóm có PPI ≤ 4 là 92 ngày (KTC 95%: 57,7 - 126,2), ở nhóm $4 < \text{PPI} \leq 6$ là 50 ngày (KTC 95% từ 36,6 - 64,4) và

nhóm $PPI > 6$ là 21 ngày (KTC 95% từ 17,2 - 24,8). Tỉ suất nguy cơ (HR) của các nhóm $4 < PPI \leq 6$ và nhóm $PPI > 6$ so với nhóm $PPI \leq 4$ lần lượt là 1,18 ($p = 0,550$) và 1,86 ($p = 0,008$). Như vậy, ở nhóm $4 < PPI \leq 6$ có tiên lượng thời gian sống thêm nhiều hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm $PPI \leq 4$. Nhóm $PPI > 6$ có tiên lượng thời gian sống thêm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm $PPI \leq 4$. Trung vị thời gian sống thêm ở các nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn thống kê của H.Shatri và CS (2021)^[5] và Fernandes và CS (2021)^[8]. Tỉ suất chênh giữa các nhóm trong nghiên cứu của H.Shatri và CS (2021)^[5] cũng rõ ràng hơn so với các kết quả của chúng tôi với các HR lần lượt là 2,02 và 4,22 ($p < 0,05$). Sự khác nhau này có thể là do bệnh nhân của chúng tôi chỉ điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần và chưa điều trị gì cao hơn các nghiên cứu khác và tỉ lệ bệnh nhân ở các nhóm PPI của các nghiên cứu là khác nhau. Có một số đặc điểm có thể đưa ra cần có kiểm chứng thêm như sự khác nhau về mặt truyền thống văn hóa, khát vọng sống, nguyện vọng kéo dài sự sống của bệnh nhân từ người nhà bệnh nhân... Trong quá trình điều trị chăm sóc bệnh nhân, đội ngũ nhân viên y tế chúng tôi cố gắng theo dõi sát, nắm bắt nguyện vọng bệnh nhân và người nhà bệnh nhân, điều chỉnh kịp thời các rối loạn thực thể, tăng chất lượng cuộc sống tối đa hóa thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

4.2. Tính chính xác của thang điểm PPI trong dự đoán thời gian sống thêm

Khi đánh giá về tỷ lệ bệnh nhân tử vong dưới 3 tuần, tỉ lệ này ở nhóm có $PPI > 6$ là

55,8% so với nhóm $PPI \leq 6$ (có 27,6% bệnh nhân) với RR là 1,72 (KTC 95%: 1,22 - 2,41). Trong số các bệnh nhân tử vong dưới 6 tuần, tỉ lệ bệnh nhân có $PPI > 6$ là 86,5% và $PPI \leq 6$ là 42,6% với RR: 4,27 (KTC 95%: 2,06 - 8,82). Trong khi đó, tỷ lệ tử vong dưới 3 tuần ở những bệnh nhân có $PPI > 4$ và $PPI \leq 4$ lần lượt là 45,5 và 24,1% (RR giữa 2 nhóm 1,39 với KTC 95%: 1,04 - 1,86) và ở nhóm bệnh nhân tử vong dưới 6 tuần các tỉ lệ ấy lần lượt là 74,0% và 37,9%, RR giữa 2 nhóm là 2,39 với KTC 95%: 1,49 - 3,83. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của và Fernandes và CS (2021)^[8] đặc biệt ở các nhóm bệnh nhân có chỉ số $PPI < 4$ và $PPI < 6$. Như vậy dự báo rằng $PPI < 4$ (kể cả $PPI < 6$) có thể được coi là một yếu tố tiên lượng tốt. Ngược lại với nhóm đối tượng $PPI > 6$ có tỉ lệ tử vong ở 2 khoảng thời gian 3 tuần, 6 tuần tương đối cao. Như vậy, bệnh nhân ở nhóm PPI thấp có thể được hưởng lợi từ giá trị của thang điểm PPI, nó cung cấp thêm thông tin cho bác sĩ lâm sàng đưa ra chiến lược và quan điểm điều trị, quyết định liên quan đến kế hoạch chăm sóc (lựa chọn điều trị nội trú hay ngoại trú) cho bệnh nhân. Kết quả này cũng giúp các bác sĩ lâm sàng cung cấp các dịch vụ chăm sóc hỗ trợ tốt nhất cho bệnh nhân với điểm số PPI cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, $PPI > 6$ tiên lượng thời gian sống thêm dưới 3 tuần với giá trị tiên lượng dương tính (PPV) là 69% và giá trị tiên lượng dương tính (NPV) là 64% (độ nhạy 56%, độ đặc hiệu 76%). $PPI > 4$ dự đoán khả năng sống thêm dưới 6 tuần với PPV là 74% và NPV là 62% (độ nhạy 84%, độ đặc hiệu 53%).

Bảng 6. So sánh tính chính xác của thang điểm PPI qua các nghiên cứu

	Chỉ số (%)	PPI > 4 Tỷ vong < 6 tuần	PPI > 6 Tỷ vong < 3 tuần
NC chúng tôi	PPV	74	69
	NPV	62	64
	Độ nhạy	84	56
	Độ đặc hiệu	53	76
Morita 1999^[6]	PPV	83	80
	NPV	71	87
	Độ nhạy	79	83
	Độ đặc hiệu	77	85
H.Shatri và CS (2021)^[5]	PPV	86	85
	NPV	67	70
	Độ nhạy	85	66
	Độ đặc hiệu	70	88
Fernandes và CS (2021)^[8]	PPV	65	72
	NPV	76	68
	Độ nhạy	74	67
	Độ đặc hiệu	59	72

Ở cả 2 nhóm PPI > 4 tiên lượng sống thêm dưới 6 tuần và PPI > 6 tiên lượng sống thêm dưới 3 tuần, kết quả của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu gần đây H.Shatri và CS (2021)^[5] và Fernandes và CS (2021)^[8] và khác hơn so với nghiên cứu gốc của Morita 1999^[6] về độ nhạy và độ đặc hiệu. Các giá trị PPV, NPV của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Fernandes và CS (2021)^[8] và tương đối khác với H.Shatri và CS (2021)^[5], đặc biệt khác với kết quả của phiên bản gốc Morita 1999^[6]. Điều này giúp khẳng định về sự phát triển của y học hiện đại cùng với sự quan tâm đúng mức trong chuyên ngành chăm sóc giảm nhẹ đã tạo nên xu hướng sống thêm dài hơn so với trước đây.

Khi thực hiện phân tích đường cong ROC để tìm một ngưỡng PPI chính xác nhằm tiên lượng tốt hơn về thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư điều trị chăm sóc giảm

nhẹ đơn thuần, chúng tôi thu được kết quả cho thấy PPI < 5,5 dự đoán tốt nhất về khả năng sống sót sau 6 tuần với độ nhạy 75,0% và độ đặc hiệu 76,3% với AUC = 0,759. PPI ≥ 6,25 dự đoán tốt nhất về khả năng tử vong trong 3 tuần với độ nhạy 69,0% và độ đặc hiệu 64,1% với AUC = 0,667.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Chỉ số tiên lượng giảm nhẹ (PPI) là thang điểm dựa vào các yếu tố lâm sàng, không bao gồm các thông số sinh hóa và sử dụng đơn giản. Kết quả nghiên cứu chứng minh giá trị của PPI trong việc dự đoán thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư được điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần và có thể được sử dụng để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc tư vấn chăm sóc giảm nhẹ và đưa ra quyết định can thiệp điều trị trong một số trường hợp nhất định.

Cần có những phân tích đầy đủ, toàn diện hơn trên cỡ mẫu lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn để củng cố thêm giá trị của thang điểm PPI trong tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư điều trị chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần, qua đó có thể bổ sung phát triển thêm một số yếu tố khác ảnh hưởng đến tiên lượng sống thêm phù hợp với đặc trưng của từng nhóm đối tượng bệnh nhân ung thư cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F., Laversanne M., Sung H. và cộng sự.** (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 74(3), 229–263.
2. **Greer J.A., Applebaum A.J., Jacobsen J.C. và cộng sự.** (2020). Understanding and Addressing the Role of Coping in Palliative Care for Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 38(9), 915–925.
3. **Stone P., Buckle P., Dolan R. và cộng sự.** (2023). Prognostic evaluation in patients with advanced cancer in the last months of life: ESMO Clinical Practice Guideline. *ESMO Open*, 8(2), 101195.
4. **Yoong S.Q., Porock D., Whitty D. và cộng sự.** (2023). Performance of the Palliative Prognostic Index for cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*, 37(8), 1144–1167.
5. **Shatri H., Prasetyaningtyas A., Putranto R. và cộng sự.** (2021). Palliative Prognostic Index Validation in Hospitalized Advanced Cancer Patients in Indonesia Tertiary Hospitals. *Acta Medica Indones*, 53(4), 442–449.
6. **Morita T., Tsunoda J., Inoue S. và cộng sự.** (1999). The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*, 7(3), 128–133.
7. **Hamano J., Morita T., Ozawa T. và cộng sự.** (2015). Validation of the Simplified Palliative Prognostic Index Using a Single Item From the Communication Capacity Scale. *J Pain Symptom Manage*, 50(4), 542–547.e4.
8. **Fernandes M., Branco T.P., Fernandez M.C.N. và cộng sự.** (2021). Palliative Prognostic Index accuracy of survival prediction in an inpatient palliative care service at a Brazilian tertiary hospital. *ecancermedicallscience*, 15, 1228.

KHẢO SÁT NHU CẦU CHĂM SÓC GIẢM NHẸ CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐANG ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TẠI KHOA UNG BƯỚU BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG VÀ TÌM HIỂU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Lê Quốc Tuấn¹, Võ Lê Uyên¹, Trần Thụy Diệu Thùy¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư đang điều trị hóa chất tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng và tìm hiểu một số yếu tố liên quan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 150 người bệnh ung thư đang điều trị nội trú sử dụng hóa chất gây độc tế bào tại Khoa Ung Bướu – Bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 02/2023 đến tháng 8/2023.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là $58,5 \pm 10,3$, tỷ lệ nam/nữ là 1,38. Có đến 68,7% người bệnh sức khỏe còn khá tốt (với chỉ số hoạt động Karnofsky 80 - 100 điểm). Chiếm đa số là giai đoạn IV (di căn và tái phát) (58,7%). Phần lớn điều trị hóa chất đường tiêm truyền chiếm tỷ lệ 84,7%. Hầu hết người bệnh có vấn đề sức khỏe (93,3%) và 78,7% có nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ. Điểm trung bình vấn đề sức khỏe chung là $54 \pm 16,1$, lớn hơn điểm trung bình nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ chung là $46,3 \pm 17,2$ và có mối tương quan thuận chặt chẽ với hệ số tương quan r là 0,907, có ý nghĩa thống kê. Những yếu tố liên quan ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ chung của người bệnh ung thư đang điều trị hóa chất là

giới tính, đặc điểm tài chính, tình trạng lao động, nhóm chỉ số Karnofsky, đường dùng thuốc.

Kết luận: Hầu hết người bệnh tham gia nghiên cứu đều có vấn đề sức khỏe (93,3%) và phần lớn đều có nhu cầu cần nhân viên y tế quan tâm chăm sóc giảm nhẹ (78,7%). Việc đánh giá các vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư (có tương quan thuận chặt chẽ có ý nghĩa với hệ số r là 0,907) sẽ giúp nhóm chăm sóc đưa ra các can thiệp và quản lý các vấn đề cũng như đáp ứng những nhu cầu cụ thể của người bệnh qua đó cung cấp dịch vụ chăm sóc toàn diện và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Từ khóa: Chăm sóc giảm nhẹ, ung thư, PNPC.

SUMMARY

SURVEY OF PALLIATIVE CARE NEEDS OF CANCER PATIENTS UNDER GOING CHEMOTHERAPY TREATMENT AT THE ONCOLOGY DEPARTMENT OF DA NANG HOSPITAL AND IDENTIFYING RELATED FACTORS

Background: Survey of palliative care needs of cancer patients undergoing chemotherapy treatment at the Oncology department of Da Nang hospital and identifying related factors.

Materials and method: The cross-sectional descriptive study of 150 cancer patients undergoing inpatient treatment using cytotoxic chemicals at Oncology department of Da Nang Hospital from 02/2023 to 8/2023.

¹Bệnh viện Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Võ Lê Uyên

Email: voleuyen17041997@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/8/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Results: The average age was $58,5 \pm 10,3$, with the ratio of male to female is 1,38. Up to 68,7% of patients were in good status (with Karnofsky index 80 - 100 points). The majority were at stage IV (metastasis and recurrence) (58,7%). Most patients received intravenous chemotherapy, accounting for 84,7%. Most of the patients had health problems (93,3%) and 78,7% had a need for palliative care. The average score for general health problem was $54 \pm 16,1$, was higher than the average score for general the need for palliative care, which was $46,3 \pm 17,2$ and had a fairly close positive correlation with a correction coefficient (r) is 0,907, which was statistically significant. Related factors that have a statistically significant impact on the general health problems and the general palliative care needs of cancer patients undergoing chemotherapy treatment were gender, financial characteristics, labor status, and Karnofsky index group and route of medication administration.

Conclusion: Most of the patients participating in the study had health problems (93,3%) and most of them had a need for palliative care attention from medical staff (78,7%). Assessing the health problems and palliative care needs of cancer patients (had a fairly close positive correlation with a correction coefficient (r) is 0,907) will help the care team provide interventions and manage problems as well as meet the specific needs of the patient, thereby providing comprehensive care and improving the quality of life for patients.

Keywords: Palliative care, cancer, PNPC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong trên thế giới và cả Việt Nam. Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới, “Chăm sóc giảm nhẹ là nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống của

người bệnh và gia đình người bệnh, những người đang phải đối mặt với những vấn đề liên quan đến sự ốm đau đe dọa tính mạng, thông qua sự ngăn ngừa và làm giảm gánh nặng họ phải chịu đựng bằng cách nhận biết sớm, đánh giá toàn diện, điều trị đau và các vấn đề khác như thể chất, tâm lý xã hội và tinh thần”^[12]. Hóa trị là phương pháp điều trị toàn thân, sử dụng các hóa chất nhằm tiêu diệt các tế bào ác tính trong cơ thể, các hóa chất này gây độc tế bào, tác động lên sự phân chia của tế bào hoặc phá hủy cấu trúc tế bào. Ngoài tác dụng tích cực của phương pháp hóa trị thì người bệnh cũng chịu nhiều tác động bởi chính căn bệnh và phương pháp điều trị này gây ra như các triệu chứng đau, khó thở, buồn nôn, nôn,... và tổn thất về tâm lý, xã hội, kinh tế cho cả người bệnh, gia đình, xã hội. Vì vậy, kết hợp chăm sóc giảm nhẹ trong chăm sóc người bệnh ung thư đang điều trị hóa chất và đánh giá đúng đủ vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc tương ứng của người bệnh sẽ góp phần tìm ra các giải pháp hỗ trợ làm giảm tất cả các loại thương tổn về thực thể, tâm lý, xã hội, tinh thần với mục đích là nâng cao sự hài lòng, chất lượng cuộc sống của người bệnh cũng như gia đình người bệnh^[4]. Từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Khảo sát nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư đang điều trị hóa chất tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Đà Nẵng và tìm hiểu một số yếu tố liên quan*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh ung thư đang điều trị nội trú sử dụng hóa chất gây độc tế bào tại Khoa Ung Bướu – Bệnh viện Đà Nẵng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt

ngang loạt trường hợp.

2.2.2. Chọn mẫu:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Các người bệnh (NB) ung thư đang điều trị nội trú sử dụng hóa chất gây độc tế bào tại Khoa Ung Bướu – Bệnh viện Đà Nẵng. Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu. Có khả năng nghe, nói, đọc, viết bằng tiếng Việt.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh quá yếu, không đủ khả năng thực hiện bộ câu hỏi phỏng vấn, cùng lúc kết hợp nhiều phương pháp điều trị khác (xạ trị, phẫu thuật). Những người mắc và hoặc tiền sử bệnh lý về tâm thần, đang có tình trạng suy giảm hoặc rối loạn ý thức hành vi.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu:

Phỏng vấn trực tiếp bằng bộ câu hỏi.

2.2.4. Công cụ thu thập số liệu:

Bảng 1. Bộ câu hỏi đánh giá vấn đề sức khỏe và nhu cầu CSGN

STT	Nhóm nội dung	Số lượng nội dung
1	Vấn đề về các hoạt động thường ngày và vận động/ Nhu cầu hỗ trợ	7
2	Vấn đề về triệu chứng thể chất/ Nhu cầu hỗ trợ	17
3	Vấn đề về các hoạt động theo vai trò cá nhân/ Nhu cầu hỗ trợ	4
4	Vấn đề về tài chính và thủ tục hành chính/ Nhu cầu hỗ trợ	4
5	Vấn đề về tâm lý, tinh thần/ Nhu cầu hỗ trợ	13
6	Vấn đề về thông tin y tế/ Nhu cầu hỗ trợ	12
7	Vấn đề về quyền tự chủ/ Nhu cầu hỗ trợ	8
8	Vấn đề về giao tiếp xã hội/ Nhu cầu hỗ trợ	16
Tổng số nội dung		81

- Mỗi nhóm nội dung sẽ bao gồm nhiều nội dung câu hỏi cụ thể chi tiết các vấn đề sức khỏe (SK) và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ.

- Với mỗi nội dung, NB sẽ trả lời 2 câu hỏi:

A. Đây có phải là vấn đề ông/ bà đang gặp?

B. Ông/ Bà có cần nhân viên y tế (NVYT) quan tâm/ chú ý đến vấn đề này không?

- Thông tin hành chính (thông tin ghi nhận từ bệnh án, tình trạng bệnh lý, điều trị,...).

- Bộ câu hỏi được xây dựng dựa trên bộ công cụ vấn đề (VĐ) và nhu cầu (NC) trong chăm sóc giảm nhẹ (Problems and needs in Palliative care questionnaire - PNPC)^[5] - đây là bộ công cụ đánh giá các nhu cầu rõ ràng và phù hợp với các khía cạnh đánh giá của Tổ chức Y tế thế giới nên được lựa chọn tham khảo^[12] và các nghiên cứu đánh giá nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) của một số tác giả khác như: Nghiên cứu của tác giả Vũ Đình Sơn (2021)^[11], tác giả Phạm Thu Diệu (2020)^[7], tác giả Trần Thị Liên (2019)^[10].

- Bố cục bộ câu hỏi được phân theo các mục cụ thể trong bảng sau:

- Nếu NB trả lời câu A là “Có” và “Thỉnh thoảng” thì tiếp tục trả lời câu B tương ứng; nếu trả lời là “Không” thì chuyển qua nội dung câu tiếp theo.

- Quy định:

• “Không” và “Không muốn” = 0 điểm

• “Thỉnh thoảng” và “Nhiều đầy đủ như bây giờ” = 1 điểm.

• “Có” và “Có, muốn nhiều hơn” = 2 điểm.

2.2.5. Tiêu chuẩn đánh giá:

a. *Đánh giá vấn đề SK và nhu cầu CSGN của NB trong mỗi nhóm nội dung:*

$$\text{Điểm từng nhóm nội dung (ĐTNND)} = \frac{\text{Tổng điểm của nhóm nội dung thu được gửi nhận}}{\text{Tổng số điểm tối đa của mỗi nhóm nội dung đã xây dựng}}$$

- Không có VĐ/ NC: < 20% tổng điểm tối đa của mục đánh giá và ĐTNND < 0,2.
- Thỉnh thoảng có VĐ/ NC “Nhiều đầy đủ như bây giờ”: Từ 20% đến 50% tổng điểm tối đa của mục đánh giá và $0,2 \leq \text{ĐTNND} < 0,5$.
- Thường xuyên có VĐ/ NC “Có, muốn nhiều hơn”: > 50% tổng điểm tối đa của mục đánh giá và $0,5 \leq \text{ĐTNND} \leq 1$.

b. *Đánh giá vấn đề SK và nhu cầu CSGN chung của NB*

$$\text{Điểm chung (ĐC)} = \frac{\text{Tổng số điểm của các nhóm nội dung}}{\text{Tổng số điểm tối đa các nhóm nội dung}}$$

- Không có VĐ/ NC: ĐC < 0,2.
- Thỉnh thoảng có VĐ/ NC “Nhiều đầy đủ như bây giờ”: $0,2 \leq \text{ĐC} < 0,5$.
- Thường xuyên có VĐ/ NC “Có, muốn nhiều hơn”: $0,5 \leq \text{ĐC} \leq 1$.

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm người bệnh

Bảng 2. Đặc điểm nhóm người bệnh

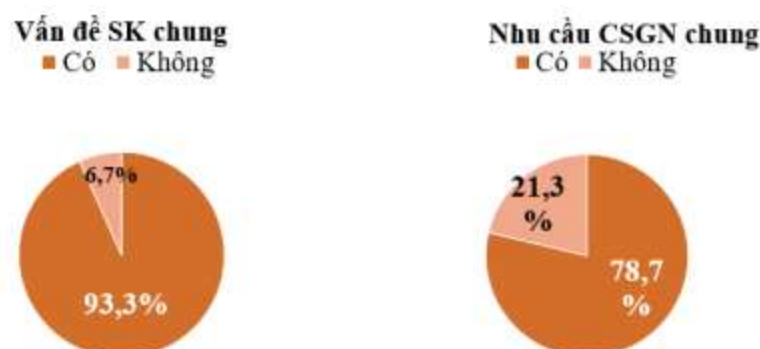
Đặc điểm		Số NB	Tỷ lệ (%)
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$	$58,5 \pm 10,3$	
Giới	Nam	87	58
	Nữ	63	42
Khó khăn tài chính	Có	108	72
	Không	42	28
Phân nhóm chỉ số Karnofsky	50 - 70 điểm	47	31,3
	80 - 100 điểm	103	68,7
Giai đoạn	I - III	62	43,3
	IV	88	58,7
Mục đích điều trị	Triệt để đơn thuần	4	2,7
	Hỗ trợ trước hoặc sau	58	38,7
	Triệu chứng kiểm soát lui bệnh	65	43,3
	Triệu chứng giảm nhẹ	23	15,3
Đường dùng hóa chất	Uống	23	15,3
	Tiêm truyền	127	84,7

Nhận xét: Tuổi trung bình (TB) của NB trong nhóm nghiên cứu là $58,5 \pm 10,3$. Nam chiếm đa số với 58% và tỷ lệ nam/nữ là 1,38. Phần lớn NB có khó khăn tài chính chiếm 72%. Phân nhóm Karnofsky từ 80 - 100% chiếm đa số so với 50 - 70% với tỷ lệ lần lượt là 68,7% và 31,3%. Chiếm phần lớn là giai đoạn IV (58,7%). Phần lớn mục tiêu điều trị của nhóm NB nghiên cứu là hóa trị triệu

chứng (Kiểm soát lui bệnh và giảm nhẹ) với 58,7%. Tỷ lệ NB điều trị hóa chất đường tiêm truyền chiếm đa số (84,7%).

3.2. Vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của nhóm người bệnh nghiên cứu

3.2.1. Thực trạng vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ chung:

**Biểu đồ 1. Vấn đề SK và nhu cầu CSGN chung**

Nhận xét: Hầu hết NB đang điều trị hóa chất đều có vấn đề SK (thỉnh thoảng hoặc thường xuyên) chiếm tỷ lệ 93,3% và phần lớn có nhu cầu cần NVYT chăm sóc giảm nhẹ (nhiều đầy đủ như bây giờ hoặc có muốn nhiều hơn) với 78,7%.

3.2.2. Điểm trung bình vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ chung:

Bảng 3. Điểm trung bình vấn đề SK và nhu cầu CSGN chung

Điểm TB vấn đề SK	Nhóm nội dung	Điểm TB nhu cầu CSGN	p
3,4 ± 3,6	Hoạt động thường ngày và vận động	1,8 ± 2,3	0,000
8,4 ± 3,8	Triệu chứng thể chất	6,9 ± 4,0	0,000
2,8 ± 1,7	Hoạt động theo vai trò cá nhân	2,6 ± 1,8	0,020
5,6 ± 3,8	Tài chính và thủ tục hành chính	5,4 ± 4,3	0,054
8,6 ± 2,4	Tâm lý, tinh thần	6,7 ± 2,9	0,084
16,4 ± 5,7	Thông tin y tế	15,1 ± 5,6	0,000
3,7 ± 2,9	Quyền tự chủ	3,0 ± 2,8	0,000
5,2 ± 1,4	Giao tiếp xã hội	5,0 ± 1,6	0,000
54 ± 16,1	Điểm TB chung	46,3 ± 17,2	0,000

Nhận xét: Điểm trung bình vấn đề sức khỏe chung là 54 ± 16,1 lớn hơn điểm trung bình nhu cầu CSGN chung là 46,3 ± 17,2, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.2.3. Phân loại mức độ vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ chung:

Bảng 4. Phân loại mức độ vấn đề SK và nhu cầu CSGN chung

Vấn đề SK (%)			Nhóm nội dung	Nhu cầu CSGN (%)		
Không	Thỉnh thoảng	Thường xuyên		Không muốn	Nhiều đầy đủ như bây giờ	Có, muốn nhiều hơn
53,3	27,3	19,3	Hoạt động thường ngày và vận động	72	21,3	6,7
36	64	0	Triệu chứng thể chất	47,3	52,7	0
28,7	35,3	36	Hoạt động theo vai trò cá nhân	31,3	34,7	34
2,7	7,3	90	Tài chính và thủ tục hành chính	6	6	88
52,7	42,7	4,7	Tâm lý, tinh thần	55,3	36,7	8
0,7	17,3	82	Thông tin y tế	0,7	23,3	76
54,7	31,3	14	Quyền tự chủ	65,3	24,7	10
12,7	85,3	2	Giao tiếp xã hội	58	39,3	2,7
6,7	88	5,3	Phân loại chung	21,3	76	2,7

Nhận xét: Hầu hết NB đều có vấn đề SK nhưng đa số chỉ xảy ra ở mức độ thỉnh thoảng (88%) và phần lớn nhu cầu CSGN ở mức độ nhiều đầy đủ như bây giờ (76%).

3.3. Mối liên quan tuyến tính giữa vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ

3.3.1. Phân tích tương quan bằng thuật toán Spearman:

Bảng 5. Phân tích tương quan giữa điểm TB vấn đề SK và điểm TB nhu cầu CSGN

			Điểm TB vấn đề SK	Điểm TB nhu cầu CSGN
Spearman's rho	Điểm TB vấn đề SK	Hệ số tương quan	1.000	0.907
		Giá trị Sig	.	0.000
		N	150	150
	Điểm TB nhu cầu CSGN	Hệ số tương quan	0.907	1.000
		Giá trị Sig	0.000	.
		N	150	150

Nhận xét: Điểm trung bình vấn đề SK và điểm trung bình nhu cầu CSGN có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với hệ số tương quan r là 0,907 và p = 0,000 có ý nghĩa thống kê.

3.3.2. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến:

Bảng 6. Phân tích hồi quy giữa điểm TB vấn đề SK và điểm TB nhu cầu CSGN (Coefficients)

Mô hình		Hệ số hồi quy chưa chuẩn hóa		Hệ số hồi quy chuẩn hóa	t	Sig.
		B	Sai số chuẩn	Beta		
1	(Hằng số)	-6,116	2,078		-2,943	0,004
	Điểm TB vấn đề SK	0,971	0,037	0,908	26,297	0,000

Nhận xét: Ta có phương trình liên quan tuyến tính giữa điểm TB vấn đề SK và điểm TB nhu cầu CSGN: Điểm TB nhu cầu CSGN = -6,116 + 0,971 * Điểm TB vấn đề SK.

3.4. Một số yếu tố liên quan đến vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ trên người bệnh ung thư đang điều trị hóa chất

Bảng 7. Một số yếu tố liên quan đến vấn đề SK và nhu cầu CSGN

Yếu tố liên quan		Vấn đề SK chung		Nhu cầu CSGN chung	
		Điểm TB	p	Điểm TB	p
Nhóm tuổi	Dưới 60 tuổi	55,3 ± 16,9	0,254	47,2 ± 18,0	0,452
	Từ 60 tuổi trở lên	52,2 ± 14,7		45,1 ± 16,0	
Giới tính	Nam	50,2 ± 14	0,001	42,2 ± 14,2	0,001
	Nữ	59,2 ± 17,4		51,9 ± 19,3	
Đặc điểm tài chính	Có khó khăn	56,7 ± 15,9	0,001	49,3 ± 16,6	0,000
	Không khó khăn	46,9 ± 14,5		38,4 ± 16,2	
Thu nhập hiện tại	Có	50,4 ± 17,6	0,034	43,3 ± 19,4	0,097
	Không	56,5 ± 14,7		48,5 ± 15,7	
Tình trạng lao động	Đang lao động	42,5 ± 15,6	0,000	36,2 ± 17,6	0,001
	Không tham gia lao động	56,4 ± 15,1		48,4 ± 16,4	

Nhóm chỉ số Karnofsky	50-70 điểm	$67,1 \pm 12,4$	0,000	$60,1 \pm 13,8$	0,000
	80-100 điểm	$48 \pm 13,8$		$40,0 \pm 14,7$	
Giai đoạn	I - III	$51,3 \pm 14,0$	0,079	$44,4 \pm 16,3$	0,268
	IV	$55,8 \pm 17,2$		$47,6 \pm 17,8$	
Đường dùng thuốc	Uống	$40,4 \pm 11,9$	0,000	$32,4 \pm 13,2$	0,000
	Tiêm truyền	$50,4 \pm 15,5$		$48,8 \pm 16,6$	

Nhận xét: Những yếu tố liên quan ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ chung của người bệnh ung thư đang điều trị hóa chất là giới tính, đặc điểm tài chính, tình trạng lao động, nhóm chỉ số Karnofsky, đường dùng thuốc.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 150 người bệnh tham gia nghiên cứu, độ tuổi trung bình là $58,5 \pm 10,3$ (bảng 2). Tỷ lệ nam/nữ là 1,38 với nam chiếm đa số là 58% (bảng 2). Tỷ lệ NB tham gia nghiên cứu chủ yếu là nam giới cũng tương tự với kết quả một số nghiên cứu của các tác giả trong nước^{[8],[7],[10]}. Phần lớn NB có khó khăn tài chính khá cao (72%) (bảng 2), điều này cho thấy mặc dù NB nhận được nhiều sự hỗ trợ nhưng vẫn chưa đáp ứng được nhu cầu tài chính của họ. Điều này cũng dễ hiểu vì ung thư là một căn bệnh mãn tính cần điều trị lâu dài, chi phí điều trị hóa chất và những thuốc đặc trị khác rất tốn kém vì vậy việc nhận được nhiều nguồn hỗ trợ tài chính sẽ giúp NB có thể tiếp tục đảm bảo duy trì quá trình chữa bệnh của mình. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phân nhóm chỉ số Karnofsky từ 80 - 100 điểm chiếm phần lớn với tỷ lệ là 68,7% (bảng 2). Nhìn chung nhóm người bệnh nghiên cứu có chỉ số hoạt động cơ thể tốt. Phần lớn mục tiêu điều trị của nhóm đối tượng nghiên cứu là hóa trị triệu chứng (kiểm soát lui bệnh và giảm nhẹ) với tỷ lệ 58,7% (bảng 2). Tỷ lệ này cũng phù hợp với đặc điểm phần lớn người bệnh ung

thư được chẩn đoán và điều trị ở giai đoạn đã muộn (giai đoạn IV chiếm 58,7% (bảng 2)). Quá trình điều trị thường sẽ kéo dài và phức tạp, trải qua nhiều bước và gánh nặng điều trị thường lớn và tốn kém chi phí gây nhiều khó khăn cho người bệnh và gia đình. Phần lớn NB điều trị hóa chất đường tiêm truyền chiếm tỷ lệ 84,7% (bảng 2). Điều này cũng ảnh hưởng đến sự thoải mái và thuận tiện trong quá trình nằm viện cũng như thời gian lưu trú tại khoa lâu hơn.

Biểu đồ cho thấy hầu hết NB tham gia nghiên cứu đều có vấn đề sức khỏe không ít thì nhiều (93,3%) và phần lớn đều có nhu cầu cần NVYT quan tâm chăm sóc giảm nhẹ ít nhất là nhiều đầy đủ như hiện tại hoặc là muốn nhiều hơn nữa (78,7%). Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Trần Thị Liên (2019) có 76,3% NB có nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ^[10] và nghiên cứu của tác giả Vũ Đình Sơn (2021) với tỷ lệ NB tham gia nghiên cứu có nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ chiếm 66,3%^[11]. Nhìn chung vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư tại Việt Nam hiện đang ở mức cao. Lý giải cho điều này có thể là đối với người bệnh ung thư, đặc biệt là đối với những NB điều trị hóa chất thì sẽ chịu nhiều tác động bởi bệnh tật và phương pháp điều trị này gây ra như các triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau, phù, ... Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Oanh năm 2017 trên nhóm đối tượng NB ung thư đang điều trị hóa chất cũng đã chỉ ra các triệu chứng điển hình do bệnh và phương pháp điều trị gây ra

như: Mệt mỏi (83%), buồn nôn/ nôn (51%), táo bón/ tiêu chảy (40%), đau (20%), khó thở (6%)^[6]. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của Health Bridge (2010) trên 410 người nhà chăm sóc người bệnh cho thấy, những diễn biến tâm trạng khá phổ biến của người bệnh trong quá trình mắc bệnh ung thư là: Sợ hãi bệnh tật và các can thiệp điều trị (50,5%), lo lắng cho tương lai của bản thân và gia đình (47,6%), sợ chết (31,5%), sợ mất thu nhập và nghèo đói (25,9%), suy giảm khao khát sống (15,6%),...^[2]. Do đó, những NB ung thư rất cần hỗ trợ về chăm sóc giảm nhẹ đi kèm trong quá trình điều trị bệnh. Đánh giá đúng đủ vấn đề sức khỏe và đáp ứng nhu cầu chăm sóc tương ứng của người bệnh là việc rất quan trọng.

Kết quả bảng 3 cho thấy, điểm trung bình vấn đề sức khỏe chung của nhóm NB nghiên cứu là $54 \pm 16,1$ và điểm trung bình nhu cầu CSGN chung là $46,3 \pm 17,2$. Qua quá trình nghiên cứu cho thấy các vấn đề sức khỏe rất đa dạng và không phải tất cả vấn đề được nghiên cứu nào NB cũng gặp phải. Và nhu cầu CSGN đối với các vấn đề sức khỏe cũng tương tự. Bên cạnh đó, điểm trung bình vấn đề sức khỏe chung lớn hơn điểm trung bình nhu cầu CSGN chung, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3). Điều này có thể luận giải rằng NB có thể có nhiều vấn đề nhưng nhu cầu lại không cao tương ứng, hay nói cách khác không phải lúc nào NB gặp vấn đề SK cũng có nhu cầu cần NVYT quan tâm CSGN. Qua kết quả này chúng tôi cho rằng cần đánh giá đúng đủ vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ tương ứng của NB để có thể giải quyết các vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc riêng biệt bởi vì NB có thể không muốn được chăm sóc chuyên nghiệp cho mọi vấn đề mà họ gặp phải.

Hầu hết NB được khảo sát đều có vấn đề SK không ít thì nhiều nhưng đa số chỉ xảy ra ở mức độ thỉnh thoảng (88%) và phần lớn nhu cầu CSGN ở mức độ nhiều đầy đủ như bây giờ (76%) (bảng 4). Từ đây có thể thấy xu hướng chung là đa số NB chỉ xảy ra vấn đề sức khỏe ở mức độ thỉnh thoảng và các nhu cầu CSGN hầu hết cũng ở mức độ nhiều đầy đủ như bây giờ. Điều này chứng tỏ NB tại cơ sở đã nhận được sự quan tâm, hỗ trợ khá tốt từ NVYT nên NB chỉ cần quan tâm như hiện tại và có rất ít NB mong muốn được quan tâm nhiều hơn. Theo thống kê của GLOBOCAN (Ghi nhận ung thư toàn cầu) năm 2020 cho thấy, tại Việt Nam ước tính có 182.563 ca mắc mới và dự kiến năm 2040, số ca mắc mới sẽ tăng khoảng 59,4% lên tới khoảng 291 nghìn ca^[13]. Với xu hướng ngày càng có nhiều người mắc ung thư dẫn đến số lượng NB có nhu cầu cần hỗ trợ chăm sóc giảm nhẹ sẽ tiếp tục gia tăng trong thời gian tới. Vì vậy đánh giá vấn đề sức khỏe và tìm hiểu nhu cầu CSGN của NB sẽ giúp NVYT đưa ra những biện pháp chăm sóc phù hợp cho NB và gia đình cũng như giúp các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ có những định hướng phát triển các dịch vụ y tế nhằm đáp ứng nhu cầu ngày càng tăng này.

Qua bảng 3 cho thấy, điểm trung bình vấn đề sức khỏe chung lớn hơn điểm trung bình nhu cầu CSGN chung, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Để làm rõ hơn sự tương quan giữa điểm trung bình vấn đề sức khỏe chung và điểm trung bình nhu cầu CSGN chung, chúng tôi đã sử dụng thuật toán Spearman cho thấy hệ số tương quan r là 0,907 và $p = 0,000$ (bảng 5). Hệ số này chứng tỏ điểm TB vấn đề SK chung và điểm TB nhu cầu CSGN chung có mối tương quan thuận chặt chẽ với nhau có ý nghĩa thống kê. Sau khi nhận thấy được sự tương quan của

hai biến định lượng này, chúng tôi tiếp tục sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến và lập được phương trình liên quan tuyến tính giữa điểm TB vấn đề SK chung và điểm TB nhu cầu CSGN chung là: Điểm TB nhu cầu CSGN chung = $-6,116 + 0,971 \times$ Điểm TB vấn đề SK chung (bảng 6). Từ đó có thể thấy, vấn đề sức khỏe của NB càng nhiều thì chắc chắn nhu cầu họ sẽ càng cao. Do đó khi chúng ta phát hiện những NB có nhiều vấn đề SK qua đánh giá thì chúng ta cũng phải cần quan tâm nhiều về nhu cầu CSGN của họ.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điểm trung bình vấn đề SK chung và nhu cầu CSGN chung của nhóm NB nữ lớn hơn nhóm NB nam, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ (bảng 7). Nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thắm (2018) chỉ ra rằng nữ giới có nhu cầu hỗ trợ tâm lý nhiều hơn nam giới (tỷ lệ tương ứng là 96,5% so với 86%)^[1]. Kết quả này khá tương đồng với một số nghiên cứu như nghiên cứu của tác giả Tabrizi và cộng sự trong nghiên cứu đánh giá nhu cầu chăm sóc hỗ trợ của người bệnh ung thư và các yếu tố ảnh hưởng ở Iran năm 2016^[9]. Lý giải điều này có thể do đặc điểm tâm lý cũng như vai trò nữ giới trong gia đình. Nữ giới thường dễ nhạy cảm hơn nam giới với các vấn đề tâm lý, họ thường gặp nhiều căng thẳng hơn nam giới sau khi chẩn đoán ung thư. Bên cạnh đó họ còn nhiều vấn đề khác còn phải lo lắng như con cái, gia đình, thậm chí nhiều người trong số họ có nguy cơ gặp rắc rối trong các vấn đề về hôn nhân, hạnh phúc gia đình sau khi mắc ung thư^[9]. Kết quả nghiên cứu của Lise Vilstrup Holm đã giải thích do đặc điểm ý thức giới tính, nữ giới thường có xu hướng bày tỏ nhu cầu phục hồi chức năng trong các lĩnh vực cảm xúc, thể chất, sinh hoạt hàng ngày thường xuyên hơn

nam giới, trong khi nam giới vì ý thức vai trò, trách nhiệm, muốn khẳng định mình do vậy có xu hướng ít bộc lộ những nhu cầu này^[3].

Qua bảng 7 cho thấy điểm trung bình vấn đề SK chung và nhu cầu CSGN chung của nhóm NB có khó khăn tài chính lớn hơn nhóm NB không có khó khăn tài chính, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Từ đây có thể thấy, tài chính có ảnh hưởng đến vấn đề SK và nhu cầu CSGN. Điều này cũng dễ hiểu vì đối với những NB có khó khăn tài chính sẽ khó có thể tiếp cận được với những phương pháp điều trị tối ưu, dẫn đến sẽ có gặp nhiều vấn đề về triệu chứng thể chất, ảnh hưởng đến các hoạt động thường ngày, tự chủ và vai trò cá nhân. Tỷ lệ NB sống tại các tỉnh thành khác đến điều trị tại khoa chúng tôi là khá cao cộng thêm nơi nghiên cứu của chúng tôi là một bệnh viện lớn ở một thành phố lớn, chi phí sinh hoạt đến chi phí điều trị cũng đều cao dẫn đến những NB đang khó khăn về tài chính sẽ gặp vấn đề tài chính nhiều hơn cũng một phần ảnh hưởng đến tâm lý, tinh thần của người bệnh. Đây có thể là những nguyên nhân dẫn đến với những NB có khó khăn tài chính sẽ có nhiều vấn đề và nhu cầu hơn những NB không khó khăn. Vì vậy việc hiểu về hoàn cảnh của người bệnh sẽ giúp NVYT biết được những khó khăn NB đang gặp phải và có thể đưa ra những giải pháp hỗ trợ về kinh tế cho NB.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tình trạng lao động có ảnh hưởng đến vấn đề SK và nhu cầu CSGN của người bệnh ung thư. Cụ thể điểm trung bình vấn đề SK chung và nhu cầu CSGN chung của NB không tham gia lao động lớn hơn nhóm NB đang lao động, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) (bảng 7). Điều này có thể lý giải rằng những NB không tham gia lao động phần lớn

do những tác động của bệnh tật và quá trình điều trị đã ảnh hưởng nhiều đến khả năng lao động của NB. Bởi vậy họ sẽ gặp nhiều vấn đề về thể chất hơn, khó khăn trong làm việc, các hoạt động xã hội bị hạn chế, ít nhiều bị phụ thuộc vào người khác dẫn đến tâm lý, tinh thần cũng bị ảnh hưởng và không lao động thì khó khăn về tài chính là điều đương nhiên, từ đây dẫn đến nhu cầu sẽ cao hơn nhóm NB đang lao động.

Qua bảng 7 cho thấy có sự liên quan giữa phân nhóm chỉ số Karnofsky với điểm trung bình vấn đề SK chung và điểm trung bình nhu cầu CSGN chung, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Với những người bệnh có chỉ số hoạt động Karnofsky từ 50 - 70 điểm thì gặp nhiều vấn đề SK và nhu cầu CSGN nhiều hơn những NB từ 80 - 100 điểm. Kết quả này cũng dễ hiểu vì ở những người bệnh thuộc phân nhóm chỉ số hoạt động Karnofsky từ 80 - 100 điểm là những NB có khả năng hoạt động và làm việc bình thường, thể trạng tốt nên các dấu hiệu và triệu chứng về bệnh sẽ ít hơn, NB không cần hỗ trợ chăm sóc. Ở những NB thuộc phân nhóm chỉ số hoạt động Karnofsky 50 - 70 điểm họ không có khả năng làm việc, có thể sống tại nhà nên các hoạt động sinh hoạt sẽ bị hạn chế, sẽ có nhiều các dấu hiệu và triệu chứng về bệnh hơn, các hoạt động xã hội bị hạn chế.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đường dùng thuốc hóa chất có ảnh hưởng đến vấn đề SK và nhu cầu CSGN của người bệnh ung thư. Cụ thể điểm trung bình vấn đề SK chung và nhu cầu CSGN chung của nhóm NB tiêm truyền hóa chất lớn hơn nhóm NB uống thuốc hóa chất, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 7). Những NB điều trị hóa chất bằng đường tiêm truyền sẽ có thời gian ở bệnh viện lâu hơn, không có

thời gian giao tiếp nhiều cũng như tham gia các hoạt động xã hội, việc quản lý tiêm truyền trong khi truyền hóa chất cũng như các tác dụng phụ kéo dài sau truyền dẫn đến mệt mỏi nhiều hơn, gây ra nhiều vấn đề sức khỏe và ảnh hưởng đến chất lượng sống của NB. Ngược lại, những NB dùng thuốc hóa chất đường uống thì họ ít mệt mỏi hơn về những vấn đề đó, họ có nhiều thời gian giao tiếp xã hội và tham gia những hoạt động mà họ muốn. Vì vậy, trong tương lai chúng ta nên cố gắng triển khai nhiều hơn nữa những thuốc hóa chất dạng đường uống để người bệnh ít gặp những vấn đề sức khỏe đồng thời tăng cường đánh giá và hỗ trợ những vấn đề khó khăn cũng như đáp ứng đầy đủ hơn nhu cầu CSGN đối với nhóm người bệnh tiêm truyền thuốc hóa chất.

Qua các kết quả này chúng ta có thể thấy bức tranh tổng quát về các vấn đề sức khỏe NB gặp phải và những gì NB mong muốn thay đổi, muốn được quan tâm nhiều hơn về mặt chuyên môn. Vì vậy chăm sóc lấy người bệnh làm trung tâm thì cần đánh giá toàn diện các vấn đề sức khỏe cụ thể cũng như các nhu cầu chăm sóc chưa được đáp ứng trước khi lên kế hoạch điều trị và can thiệp chăm sóc giảm nhẹ phù hợp từ đó nâng cao chất lượng chăm sóc và chất lượng sống cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Hầu hết người bệnh tham gia nghiên cứu (93,3%) đều có vấn đề sức khỏe và phần lớn đều có nhu cầu cần nhân viên y tế quan tâm chăm sóc giảm nhẹ (78,7%). Việc đánh giá các vấn đề sức khỏe và nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư (có tương quan thuận chặt chẽ có ý nghĩa với hệ số r là 0,907) sẽ giúp nhóm chăm sóc đưa ra các can thiệp và quản lý các vấn đề cũng như đáp

ứng những nhu cầu cụ thể của người bệnh qua đó cung cấp dịch vụ chăm sóc toàn diện và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Thị Thắm** (2018), Đánh giá nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ và các yếu tố liên quan của người bệnh sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K trung ương năm 2018, Luận văn Thạc sĩ, Đại học Điều dưỡng Nam Định.
2. **HealthBridge** (2010), Báo cáo đánh giá thực trạng cung cấp dịch vụ chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân ung thư tại Việt Nam”.
3. **Holm V.L, Hansen G.D, Kragstrup J et al** (2012). Participation in cancer rehabilitation and unmet needs: a population-based cohort study. *Support Care Cancer*, 20(7), pp. 2913 - 2924.
4. **Krakauer Eric L và cộng sự** (2007), “Tài liệu tập huấn cơ bản: Chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân HIV/ AIDS và ung thư ở Việt Nam”.
5. **Osse BH, Vernooij MJ, Schadé E, et al**, “Towards a new clinical tool for needs assessment in the palliative care of cancer patients: the PNPC instrument”, *J Pain Symptom Manag*. 2004; 28(4):329–41.
6. **Nguyễn Thị Oanh** (2017), “Thực hành chăm sóc giảm nhẹ trên bệnh nhân ung thư đang điều trị hóa chất tại khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, năm 2017”, Khóa luận tốt nghiệp cử nhân y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. **Phạm Thu Diệu** (2020), “Thực trạng nhu cầu và đáp ứng nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư điều trị nội trú tại bệnh viện tỉnh Nam Định năm 2020”, Luận văn Thạc sĩ, Đại học Điều dưỡng Nam Định.
8. **Phan Cảnh Duy** (2020), “Nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ tại nhà và ứng dụng công nghệ thông tin vào quá trình chăm sóc cho bệnh nhân ung thư tại khoa Ung Bướu – Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Trung ương Huế - Cơ sở II”, *Tạp chí Y học lâm sàng*, 65, tr. 89-95.
9. **Tabrizi J.F, Rahman A, Jafarabad A.M et al** (2016). Unmet supportive care needs of Iranian cancer patients and its related factors. *Journal of Caring Sciences*, 5(4), pp. 307 – 316.
10. **Trần Thị Liên và Lê Thanh Tùng** (2019), “Thực trạng nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư điều trị tại trung tâm ung bướu”, *Tạp chí khoa học điều dưỡng*. 03(2), tr. 13 – 21.
11. **Vũ Đình Sơn** (2021), “Nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ của người bệnh ung thư tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và một số yếu tố liên quan”, *Tạp chí khoa học điều dưỡng*. 05(2), tr. 31 – 40.
12. **World Health Organization** (2002), “Palliative Care Guidelines”, Geneva in Vietnam.
13. **World Health Organization** (2020), “Cancer Tomorrow”, Global Cancer Observatory.

KHẢO SÁT THỰC TRẠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN LO ÂU, TRẦM CẢM CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN NĂM 2024

Trần Thanh Tú¹, Nguyễn Văn Trường¹, Vũ Khánh Linh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm mô tả thực trạng lo âu, trầm cảm của bệnh nhân ung thư và phân tích một số yếu tố liên quan tại Khoa Ung Bướu, Bệnh viện Thanh Nhàn năm 2024.

Phương pháp & đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt trên 63 bệnh nhân ung thư nguyên phát đang điều trị nội trú tại Khoa Ung Bướu, Bệnh viện Thanh Nhàn. Thang đo HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) được sử dụng để đánh giá mức độ lo âu và trầm cảm. Dữ liệu thu thập được phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 26, hồi quy nhị phân đa biến được sử dụng để xác định mối liên quan của một số yếu tố với lo âu, trầm cảm với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân có lo âu là 44,4%, trong đó 30,2% lo âu nhẹ, 14,3% lo âu vừa và không có trường hợp lo âu nặng. Tỷ lệ bệnh nhân có trầm cảm là 25,4%, với 17,5% trầm cảm nhẹ, 6,3% trầm cảm vừa và 1,6% trầm cảm nặng. Nữ giới, người cao tuổi (trên 50 tuổi), và bệnh nhân có bệnh lý kèm theo có tỷ lệ lo âu và trầm cảm cao hơn đáng kể. Các yếu tố: Giới tính nữ, trầm cảm liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đến tình trạng lo âu. Ngược lại, tình trạng lo âu cũng

là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến trầm cảm.

Kết luận: Lo âu và trầm cảm là những rối loạn tâm lý phổ biến ở bệnh nhân ung thư, việc phát hiện sớm và can thiệp kịp thời là cần thiết để nâng cao chất lượng cuộc sống cũng như tăng hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Từ khóa: Lo âu; Trầm cảm; Bệnh nhân ung thư; HADS.

SUMMARY

SURVEY ON THE STATUS AND SOME RELATED FACTORS OF ANXIETY AND DEPRESSION IN CANCER INPATIENTS AT THANH NHAN HOSPITAL IN 2024

Objective: The study aims to describe the status of anxiety and depression among cancer patients and analyze related factors in the Oncology Department, Thanh Nhan Hospital in 2024.

Methods & study population: A cross-sectional descriptive study was conducted on 63 primary cancer patients undergoing inpatient treatment at the Oncology Department, Thanh Nhan Hospital. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to assess the levels of anxiety and depression. Data collected were analyzed using SPSS version 26, with multivariate binary regression used to determine the relationship of certain factors with anxiety and depression, with statistical significance set at $p < 0.05$.

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thanh Tú

Email: tranthanhtu78bvtm@mail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

Results: The prevalence of anxiety among patients was 44.4%, with 30.2% experiencing mild anxiety, 14.3% moderate anxiety, and no cases of severe anxiety. The prevalence of depression was 25.4%, with 17.5% having mild depression, 6.3% moderate depression, and 1.6% severe depression. Females, elderly patients (over 50 years old), and those with comorbidities had significantly higher rates of anxiety and depression. Factors such as female gender and related depression were statistically significant ($p < 0.05$) concerning anxiety. Conversely, anxiety was also a statistically significant factor related to depression.

Conclusion: Anxiety and depression are common psychological disorders among cancer patients; early detection and timely intervention are essential to improving quality of life and enhancing treatment effectiveness for patients.

Keywords: Anxiety; Depression; Cancer Patients; HADS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lo âu và trầm cảm là hai rối loạn tâm lý phổ biến, đặc trưng bởi cảm giác căng thẳng, lo lắng và sợ hãi, có thể trở nên nghiêm trọng khi kéo dài, dẫn đến các vấn đề về sức khỏe tâm thần và thể chất. Những rối loạn này không chỉ ảnh hưởng đến khả năng giao tiếp xã hội và năng suất làm việc mà còn làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý khác. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), khoảng 1/5 dân số thế giới mắc lo âu hoặc trầm cảm, và trầm cảm là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến hành vi tự tử^[1].

Ung thư là một trong những bệnh không lây nhiễm có tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt là ở các nước đang phát triển như Việt Nam. GLOBOCAN (2020) báo cáo rằng tỷ lệ mắc ung thư tại Việt Nam đang ngày càng tăng, với 159 trường hợp mắc mới và 106 ca tử

vong trên mỗi 100.000 dân^[2]. Người bệnh ung thư không chỉ đối mặt với đau đớn thể chất mà còn phải chịu đựng những gánh nặng tinh thần lớn, từ lúc nhận chẩn đoán cho đến suốt quá trình điều trị. Những cảm giác lo sợ, bi quan và trầm cảm thường xuyên xuất hiện do sự phức tạp và đau đớn của quá trình điều trị ung thư.

Nghiên cứu đã chỉ ra rằng lo âu, trầm cảm là những rối loạn tâm thần thường gặp ở người bệnh ung thư, ảnh hưởng tiêu cực đến quá trình điều trị và kiểm soát bệnh. Nghiên cứu của Peng (2019) cho thấy tỷ lệ lo âu và trầm cảm ở người bệnh ung thư đại tràng dao động từ 1,0% đến 57%^[3].

Mặc dù các phương pháp điều trị ung thư ngày càng tiên tiến, nhưng gánh nặng tâm lý vẫn là một thách thức lớn. Việc phát hiện sớm và can thiệp kịp thời các rối loạn tâm thần như lo âu, trầm cảm là cần thiết để cải thiện hiệu quả điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh ung thư. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kết hợp chăm sóc tâm lý bên cạnh điều trị thể chất cho người bệnh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả thực trạng lo âu, trầm cảm của người bệnh ung thư và phân tích một số yếu tố liên quan tại Khoa Ung Bướu, Bệnh viện Thanh Nhàn năm 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01 năm 2024 đến tháng 9 năm 2024.

2.3. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh ung thư đang điều trị nội trú tại Khoa Ung Bướu – Bệnh viện Thanh Nhàn.

2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh được chẩn đoán xác định là ung thư nguyên

phát đang điều trị nội trú tại Khoa Ung Bướu – Bệnh viện Thanh Nhàn; Người bệnh đủ 18 tuổi trở lên và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh được xác định không đủ thể lực và tinh thần để hoàn thành phỏng vấn bởi điều tra viên (mê sảng, mất trí nhớ,...).

2.4. Cỡ mẫu: Lấy mẫu toàn bộ tất cả người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư nguyên phát đang điều trị nội trú tại Khoa Ung Bướu – Bệnh viện Thanh Nhàn đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian khảo sát.

2.5. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu bằng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện.

Thực tế điều tra được 63 người bệnh.

2.6. Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu: Thông tin được thu thập bằng cách phỏng vấn và tham khảo hồ sơ bệnh án: Điều tra viên phỏng vấn trực tiếp người bệnh theo phiếu khảo sát có sẵn và ghi nhận thông tin trả lời vào phiếu. Phiếu khảo sát có sẵn do nhóm nghiên cứu tự thiết kế, có tham khảo bộ câu hỏi HADS, gồm 3 phần:

Phần A: Thông tin chung: gồm 6 câu hỏi (từ câu A1 đến câu A6) khai thác thông tin về đặc điểm cá nhân như: tuổi, giới tính, dân tộc,...

Phần B: Thang đánh giá lo âu và trầm cảm tại bệnh viện (HADS): Gồm 14 câu hỏi, được chia đều thành 2 phần: HADS-A (đánh giá mức độ lo âu, gồm 7 câu hỏi) và HADS-D (đánh giá mức độ trầm cảm, gồm 7 câu hỏi). Nội dung và đánh giá: Mỗi câu hỏi có 4 mức độ trả lời từ 0 đến 3, tổng điểm của mỗi phần dao động từ 0 đến 21, từ 8 điểm trở lên được đánh giá là có lo âu/ trầm cảm. Cụ thể:

0 – 7 điểm: Không lo âu/không trầm cảm.

8–10 điểm: Lo âu/trầm cảm mức độ nhẹ.

11–14 điểm: Lo âu/trầm cảm mức độ vừa.

15 – 21 điểm: Lo âu/ trầm cảm mức độ nặng.

Phần C: Tình trạng bệnh và một số yếu tố khác: gồm 15 câu hỏi (từ câu C1 đến câu C15) khai thác tình trạng bệnh (loại ung thư, giai đoạn, phương pháp điều trị,...), và các yếu tố liên quan đến lo âu, trầm cảm (tình trạng tâm lý, thói quen/ hành vi,...).

2.7. Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu khảo sát được nhập bằng phần mềm Excel phiên bản 2021 và phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 26; các biến định tính được xác định tần suất và tỷ lệ để mô tả phân bố các giá trị của đối tượng nghiên cứu. Sử dụng test χ^2 (Chi-square) để xác định sự khác biệt về tỷ lệ với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Hồi quy nhị phân đa biến được sử dụng để xác định mối liên quan của một số yếu tố với lo âu, trầm cảm với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

2.8. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được sự đồng ý của Ban Giám đốc Bệnh viện Thanh Nhàn. Người bệnh tham gia nghiên cứu trên tinh thần tự nguyện sau khi đã được giải thích rõ về mục đích và ý nghĩa của nghiên cứu. Mọi thông tin thu thập được trong nghiên cứu đều trung thực, khách quan, được bảo mật tuyệt đối và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Trong quá trình tiến hành nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu có quyền từ chối tham gia bất cứ lúc nào.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu: Phần lớn đối tượng nghiên cứu từ 50 tuổi trở lên (69,8%), trong đó nhóm từ 60 tuổi trở lên chiếm 46%. Nữ giới chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam giới với 54%. Đa số đối tượng đã kết hôn (88,9%) và 38,1% đang nghỉ hưu. Ung thư đại trực tràng (23,8%) và ung thư vú (14,3%) là hai loại ung thư có tỷ

lệ mắc nhiều nhất; phần lớn người bệnh đang ở giai đoạn I (49,2%) và giai đoạn II (31,7%) của bệnh, với 81% thời gian mắc bệnh dưới 1 năm. Đa số người bệnh (65,1%) đang được điều trị bằng từ 2 phương pháp trở lên và 81% có bệnh lý kèm theo.

3.1. Thực trạng lo âu, trầm cảm của người bệnh ung thư

Sử dụng thang điểm HADS để đánh giá tình trạng lo âu, trầm cảm của người bệnh kết quả cho thấy có 55,6% người bệnh không biểu hiện lo âu, 30,2% lo âu ở mức độ nhẹ và 14,3% lo âu ở mức độ vừa; phần lớn người bệnh (74,6%) không có dấu hiệu trầm cảm, trong khi 17,5% người bệnh trầm cảm mức độ nhẹ, 6,3% trầm cảm mức độ vừa và chỉ có 1,6% trầm cảm mức độ nặng.

Bảng 1. Phân bố lo âu, trầm cảm theo đặc điểm chung và tình trạng bệnh

		Lo âu				p	Trầm cảm				p
		Không		Có			Không		Có		
		SL	%	SL	%		SL	%	SL	%	
Giới tính	Nam	23	36,5	6	9,5	< 0,001	22	34,9	7	11,1	0,832
	Nữ	12	19,0	22	34,9		25	39,7	9	14,3	
Tình trạng việc làm	Toàn thời gian	7	11,1	4	6,3	0,007	8	12,7	3	4,8	0,516
	Bán thời gian	0	0	3	4,8		1	1,6	2	3,2	
	Nghỉ hưu	9	14,3	15	23,8		17	27,0	7	11,1	
	Thất nghiệp	1	1,6	0	0		1	1,6	0	0	
	Nội trợ	3	4,8	4	6,3		6	9,5	1	1,6	
	Khác	15	23,8	2	3,2		14	22,2	3	4,8	
Loại ung thư	UT phổi	4	6,3	4	6,3	0,254	4	6,3	4	6,3	0,411
	UT vú	4	6,3	5	7,9		8	12,7	1	1,6	
	UT dạ dày	6	9,5	2	3,2		7	11,1	1	1,6	
	UT gan	5	7,9	1	1,6		5	7,9	1	1,6	
	UT tuyến giáp	4	6,3	0	0		4	6,3	0	0	
	UT cổ tử cung	3	4,8	4	6,3		4	6,3	3	4,8	
	UT đại trực tràng	7	11,1	8	12,7		11	17,5	4	6,3	
	Khác	2	3,2	4	6,3		4	6,3	2	3,2	
Bệnh lý kèm theo	Không	7	11,1	5	7,9	0,830	12	19,0	0	0	0,025
	Có	28	44,4	23	36,5		35	55,6	16	25,4	

Nữ giới có tỷ lệ lo âu cao hơn đáng kể so với nam giới, với 34,9% nữ giới bị lo âu so với chỉ 9,5% ở nam giới, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; người nghỉ hưu có tỷ lệ lo âu cao nhất (23,8%), theo sau là nhóm nội trợ (6,3%) và làm việc toàn thời gian (6,3%), sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$; người mắc ung thư đại trực tràng có tỷ lệ lo âu (12,7%) và trầm cảm (6,3%) cao nhất, tuy

nhiên, sự khác biệt giữa các loại ung thư không đạt được mức ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); Người bệnh có bệnh lý kèm theo có tỷ lệ trầm cảm cao hơn đáng kể (25,4%) so với không có bệnh lý kèm theo, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$; Nghiên cứu cũng chỉ ra có mối liên hệ rõ ràng giữa lo âu và trầm cảm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 2. Phân bố lo âu, trầm cảm theo tình trạng tâm lý và một số hành vi

		Lo âu				p	Trầm cảm				p
		Không		Có			Không		Có		
		SL	%	SL	%		SL	%	SL	%	
Từng trải qua sự kiện ảnh hưởng nặng nề đến tâm lý	Không	21	33,3	11	17,5	0,102	28	44,4	4	6,3	0,017
	Có	14	22,2	17	27,0		19	30,2	12	19,0	
Lo lắng về tình trạng bệnh hiện tại	Không	31	49,2	7	11,1	<0,001	37	58,7	1	1,6	<0,001
	Nhẹ	4	6,3	7	11,1		7	11,1	4	6,3	
	Vừa phải	0	0	10	15,9		3	4,8	7	11,1	
	Rất nhiều	0	0	4	6,3		0	0	4	6,3	

Người bệnh từng trải qua sự kiện ảnh hưởng nặng nề đến tâm lý có tỷ lệ trầm cảm cao hơn đáng kể (19%) so với những người không trải qua sự kiện như vậy (6,3%) ($p = 0,017$); mức độ lo lắng về tình trạng bệnh hiện tại có mối liên hệ rõ ràng với tỷ lệ lo âu và trầm cảm. Cụ thể, những người lo lắng vừa phải có tỷ lệ lo âu (15,9%) và trầm cảm (11,1%) cao hơn so với những người không

lo lắng hoặc lo lắng nhẹ, giá trị $p < 0,001$ cho cả hai mối liên hệ này cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các yếu tố khác như thời gian ngủ, tập thể dục và hút thuốc lá không có mối liên hệ rõ ràng với lo âu và trầm cảm trong mẫu nghiên cứu này.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến lo âu, trầm cảm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan đến lo âu

		Lo âu		
		OR	95% CI	p
Giới tính	Nữ	9,914	2,798 – 36,018	0,005
	Nam	1		
Bệnh kèm theo	Có	0,309	0,042 – 2,268	0,248
	Không	1		
Trầm cảm	Có	11,035	1,896 – 88,245	0,018
	Không	1		
Chi trả điều trị khó khăn	Có	0,365	0,042 – 3,179	0,361
	Không	1		
Sự kiện ảnh hưởng tâm lý	Có	1,273	0,252 – 6,439	0,770
	Không	1		

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến trầm cảm

		Trầm cảm		
		OR	95% CI	p
Lo âu	Có	16,5	3,304 – 82,388	0,001
	Không	1		

Từ mô hình hồi quy nhị phân đa biến đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và dấu hiệu lo âu/trầm cảm đã chỉ ra: giới tính nữ và trầm cảm liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đến lo âu với OR (95% CI) lần lượt là 9,914 (2,798 – 36,018) và 11,035 (1,896 – 88,245); Bên cạnh đó, lo âu cũng liên quan có ý nghĩa thống kê đến trầm cảm với OR (95% CI) là 16,5 (3,304 – 82,388). Các yếu tố khác như bệnh kèm theo, khó khăn trong chi trả điều trị và sự kiện ảnh hưởng tâm lý không cho thấy mối liên hệ có ý nghĩa thống kê với lo âu trong mẫu nghiên cứu này.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ lo âu và trầm cảm ở người bệnh ung thư có sự phân bố đáng chú ý. Cụ thể, 44,4% người bệnh biểu hiện các mức độ lo âu, với 30,2% ở mức độ nhẹ và 14,3% ở mức độ vừa. Đồng thời, 25,4% người bệnh có dấu hiệu trầm cảm, trong đó trầm cảm mức độ nhẹ chiếm 17,5%, mức độ vừa là 6,3% và chỉ có 1,6% người bệnh trầm cảm mức độ nặng. Tuy nhiên, khi so sánh với nghiên cứu tại Bệnh viện Quân Y 175 (2019)^[4], tỷ lệ trầm cảm ở đó cao hơn đáng kể (36,6%), trong đó ghi nhận 48% mắc trầm cảm nhẹ, 14% mắc trầm cảm mức độ vừa, đáng chú ý là 38% mắc trầm cảm nặng, bao gồm 20% không có loạn thần và 18% có loạn thần. Một nghiên cứu mô tả cắt ngang khác trên 373 người bệnh ung thư vú đang điều trị tại Khoa Nội 5 – Bệnh viện K Tân Triều (2024) cũng cho kết quả đáng báo động: Có 56,3% người bệnh

ung thư vú có rối loạn lo âu thực sự, 56,0% có tình trạng trầm cảm thực sự và 41,6% vừa có rối loạn lo âu và vừa có rối loạn trầm cảm thực sự^[5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ rối loạn lo âu và trầm cảm thấp hơn các nghiên cứu khác tương tự, có thể do Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Thanh Nhàn thường nhận được sự hỗ trợ tinh thần từ các cá nhân, tổ chức từ thiện. Các hoạt động này bao gồm thăm hỏi, động viên tinh thần, quyên góp tài chính hoặc hỗ trợ nhu yếu phẩm, giúp giảm bớt một phần gánh nặng tài chính và tâm lý cho người bệnh. Ngoài ra, sự khác biệt về cỡ mẫu, phương pháp đánh giá lo âu/trầm cảm, cách tiếp cận trong chọn mẫu, và thời điểm thu thập dữ liệu cũng có thể dẫn đến sự không đồng nhất trong các kết quả nghiên cứu.

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể nhận thấy rằng nữ giới có tỷ lệ mắc lo âu cao hơn đáng kể so với nam giới (34,9% so với 9,5%). Tương tự, tỷ lệ mắc trầm cảm ở nữ giới cũng cao hơn, với 14,3% so với 11,1% ở nam giới, mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê đáng kể ($p = 0,832$). Tuy nhiên, giá trị p cho sự khác biệt về tỷ lệ lo âu theo giới tính là $< 0,001$, cho thấy sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê rất cao. Sự khác biệt về tỷ lệ lo âu và trầm cảm giữa nam và nữ có thể do các yếu tố sinh học, áp lực xã hội, và các thay đổi về nội tiết tố, khiến nữ giới dễ bị ảnh hưởng bởi các rối loạn tâm lý hơn so với nam giới. Nghiên cứu của Habimana và cộng sự (2023) tại Trung tâm Ung thư Butaro, Rwanda cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ trầm cảm ở nữ giới là

44%, cao hơn đáng kể so với nam giới (20,7%)^[6]. Điều này cho thấy nữ giới có xu hướng nhạy cảm hơn với các yếu tố tâm lý và xã hội, dẫn đến nguy cơ cao hơn bị lo âu, trầm cảm trong quá trình đối mặt với bệnh tật và các tình huống căng thẳng.

Về tình trạng việc làm, nhóm người bệnh đã nghỉ hưu trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ mắc lo âu và trầm cảm cao nhất, lần lượt là 23,8% và 11,1%. Giá trị $p = 0,007$ cho mối liên quan giữa lo âu và tình trạng việc làm, cho thấy sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Năm 2017, Mehnert cũng có phát hiện tương tự rằng những người đã nghỉ hưu có tỷ lệ mắc trầm cảm và lo âu cao hơn, đặc biệt là những người không có sự chuẩn bị tốt cho quá trình nghỉ hưu^[7].

Phân bố tỷ lệ lo âu và trầm cảm dựa trên sự hiện diện của bệnh lý kèm theo, kết quả cho thấy rằng những người bệnh có bệnh lý kèm theo có tỷ lệ mắc lo âu và trầm cảm cao hơn so với những người không có bệnh lý kèm theo, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$.

Khó khăn trong việc chi trả chi phí điều trị bệnh có thể là một yếu tố nguy cơ lớn dẫn đến cả lo âu và trầm cảm, với mức độ ảnh hưởng rõ ràng và có ý nghĩa thống kê, $p = 0,018$ cho lo âu và $p < 0,001$ cho trầm cảm. Khó khăn tài chính khiến người bệnh phải lo lắng về việc duy trì các chi phí sinh hoạt cơ bản, trả nợ hoặc trang trải cho các chi phí y tế đắt đỏ. Áp lực tài chính này có thể dẫn đến căng thẳng kéo dài, dễ dẫn đến lo âu và trầm cảm.

Có 27% người bệnh từng trải qua sự kiện ảnh hưởng nặng nề đến tâm lý (mất người thân, ly hôn/chia tay, tai nạn nghiêm trọng, khủng hoảng tài chính, bạo hành/ xâm hại,...) có lo âu. Tỷ lệ trầm cảm ở những người từng trải qua sự kiện nặng nề là 19%,

cao hơn so với 6,3% ở những người không trải qua sự kiện này. Kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, điều này gợi ý rằng những sự kiện tâm lý tiêu cực có thể là yếu tố nguy cơ quan trọng góp phần làm tăng nguy cơ lo âu và trầm cảm ở người bệnh. Điều này có thể được lý giải bởi việc những sự kiện tiêu cực này tạo ra cảm giác mất mát, bất an, và thậm chí là cảm giác tuyệt vọng, khiến người bệnh khó vượt qua và dễ rơi vào trạng thái lo âu hoặc trầm cảm.

Người bệnh mắc trầm cảm có nguy cơ bị lo âu cao hơn đáng kể so với những người không mắc trầm cảm, với tỷ lệ nguy cơ OR là 11,035 (khoảng tin cậy 95% CI: 1,896 – 88,245). Điều này có nghĩa là những người mắc trầm cảm có nguy cơ lo âu cao hơn gấp 11,035 lần so với những người không bị trầm cảm, kết quả này có ý nghĩa thống kê với giá trị $p = 0,018$. Lo âu cũng là một yếu tố dự báo mạnh mẽ cho trầm cảm, với OR = 16,5 (95% CI: 3,304 – 82,388, $p = 0,001$): Những người lo âu có nguy cơ mắc trầm cảm cao hơn gấp 16,5 lần so với những người không lo âu. Các kết quả trên cho thấy rằng mối liên hệ giữa trầm cảm và lo âu trong nghiên cứu của chúng tôi không phải là ngẫu nhiên mà có thể do mối quan hệ nhân quả giữa hai yếu tố này.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ người bệnh không lo âu là 55,6%; có lo âu là 44,4%, trong đó 30,2% lo âu mức độ nhẹ và 14,3% lo âu mức độ vừa; phần lớn người bệnh (74,6%) không có dấu hiệu trầm cảm, trong khi 17,5% mắc trầm cảm mức độ nhẹ, 6,3% mắc trầm cảm mức độ vừa và chỉ có 1,6% trầm cảm mức độ nặng. Các yếu tố: giới tính nữ và trầm cảm liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đến lo âu với OR (95% CI) lần lượt là 9,914 (2,798 – 36,018) và

11,035 (1,896 – 88,245). Yếu tố lo âu liên quan có ý nghĩa thống kê đến trầm cảm với OR (95% CI) là 16,5 (3,304 – 82,388).

Dựa trên kết quả nghiên cứu về tình trạng lo âu và trầm cảm ở người bệnh ung thư, chúng tôi đưa ra một số khuyến nghị nhằm cải thiện tình trạng sức khỏe tâm thần cho người bệnh như sau: Bệnh viện cần phối hợp với các tổ chức xã hội để cung cấp hỗ trợ tâm lý và tài chính cho người bệnh ung thư, giúp giảm bớt gánh nặng tài chính và tâm lý; khuyến khích người bệnh tham gia các hoạt động thể chất và xã hội; tổ chức các buổi tư vấn hoặc khóa học ngắn về quản lý căng thẳng cho người bệnh và người thân của họ; xây dựng một hệ thống theo dõi tâm lý định kỳ cho người bệnh ung thư nhằm phát hiện sớm các dấu hiệu lo âu và trầm cảm để có thể can thiệp kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mangolini, V. I., Andrade, L. H., Lotufo-Neto, F., & Wang, Y. P.** (2019). Treatment of anxiety disorders in clinical practice: A critical overview of recent systematic evidence. *Clinics (Sao Paulo)*, 74, e1316.
2. **Bộ Y tế Việt Nam.** (2022). Tỷ lệ tử vong do ung thư tại Việt Nam xếp thứ 50/185 quốc gia. Retrieved from https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-dia-phuong/-/asset_publisher/gHbla8vOQDuS/content/ty-le-tu-vong-do-ung-thu-tai-viet-nam-xep-thu-50-185-quoc-gia.
3. **Peng, Y. N., Huang, M. L., & Kao, C. H.** (2019). Prevalence of depression and anxiety in colorectal cancer patients: A literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16(411). <https://doi.org/10.3390/ijerph16030411>.
4. **Vũ Sơn Giang, Võ Thị Kim Anh** (2019). Thực trạng trầm cảm, lo âu của người mắc bệnh ung thư điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân Y 175 năm 2019. *Tạp chí Y học cộng đồng*, 1(54).
5. **Tuấn, V. M., Thịnh, V. X., Sơn, P. T., Hưng, H. V., Châm, H. T. T., & Sinh, Đ. M., & Hoài, T. T.** (2024). Thực trạng lo âu, trầm cảm của người bệnh ung thư vú tại Khoa Nội 5 bệnh viện K cơ sở Tân Triều Hà Nội. *Tạp chí Khoa học Điều dưỡng*, 07(03), 86-93. <https://doi.org/10.54436/jns.2024.03.805>.
6. **Habimana, S., Biracyaza, E., Mpunga, T., Nsabimana, E., Kayitesi, F., Nzamwita, P., & Jansen, S.** (2023). Prevalence and associated factors of depression and anxiety among patients with cancer seeking treatment at the Butaro Cancer Center of Excellence in Rwanda. *Frontiers in Public Health*, 11, 972360. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.972360>.
7. **Mehnert, A., Hartung, T. J., Friedrich, M., Vehling, S., Brähler, E., Härter, M.,... & Koch, U.** (2017). One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. *Psycho-Oncology*, 27(1), 75-82. <https://doi.org/10.1002/pon.4464>.

KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ BỆNH NHÂN UNG THƯ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯƠU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH NĂM 2024

Đặng Thị Thu Trâm¹, Phạm Minh Thanh¹,
Trần Thị Yến Nhi¹, Nguyễn Thị Thu Vân²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Chất lượng giấc ngủ rất quan trọng và cần thiết đối với mọi người, đặc biệt là đối tượng trẻ em đang mắc bệnh ung thư, những vấn đề phổ biến nhất là chất lượng giấc ngủ không tốt và rối loạn giấc ngủ. Các rối loạn về giấc ngủ: Thời gian khi đi vào giấc ngủ chậm, có dấu hiệu phản kháng trước khi ngủ, có rối loạn hành vi trong giấc ngủ, thức giấc trong đêm, thời gian ngủ kém, dậy sớm và ngủ ban ngày quá nhiều ảnh hưởng chất lượng giấc ngủ.

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng giấc ngủ và tìm hiểu các yếu tố liên quan đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhi ung thư đang được điều trị nội trú tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang trên 190 bệnh nhi ung thư tại Khoa Ung Bướu Nhi, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh. Sử dụng thang đo CSHQ, PSQI và PedsQLTM để đánh giá rối loạn giấc ngủ, chất lượng giấc ngủ, yếu tố ảnh hưởng giấc ngủ. Phân tích hồi quy tuyến tính dùng để

kiểm định mối tương quan giữa chất lượng giấc ngủ và các yếu tố liên quan.

Kết quả: Bệnh nhi nội trú, nam chiếm tỷ lệ cao hơn 58% (110/190) và nữ 42.1% (80/190) và độ tuổi trung bình 8.24 ± 4.23 . Điểm về rối loạn giấc ngủ (CSHQ) của các nhóm tuổi đều có rối loạn giấc ngủ mức trung bình. Trong đó “Rối loạn hành vi trong giấc ngủ” và “Buồn ngủ vào ban ngày” chiếm tỷ lệ cao nhất. Nhóm bệnh nhi 2 - 4 tuổi đạt điểm cao nhất 55.67 ± 22.27 , nhóm 5 - 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao thứ hai 48.84 ± 22.6 và sau cùng nhóm 11 - 15 tuổi 44.04 ± 21.39 . Điểm PSQI trung bình chất lượng giấc ngủ là 8.28 ± 3.36 . Phần lớn bệnh nhi có chất lượng giấc ngủ khá (46.76%); rất tốt (30.97%); trong đó 50% bệnh nhi gặp trở ngại lớn là các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ: Đau, buồn nôn, ho, lo lắng,... chiếm 95.8%, thời gian đầu để đi vào giấc ngủ 66.85%; rối loạn chức năng ban ngày xảy ra ít hơn 1 lần /1 tuần 95.8%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chất lượng giấc ngủ với tuổi, các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ: Ho, khó thở, đau, nóng, lạnh, buồn nôn, lo lắng, thời gian ngủ, thức giấc về đêm ($p < 0,05$).

Kết luận: Bệnh nhi ung thư có rối loạn giấc ngủ mức trung bình và chất lượng giấc ngủ đạt trung bình - khá, tuy nhiên cũng có một số yếu tố ảnh hưởng chất lượng giấc ngủ bệnh nhi. Điều này cho thấy giấc ngủ của bệnh nhân cũng cần được quan tâm đúng mức và chăm sóc điều dưỡng giấc ngủ cho bệnh nhi.

Từ khóa: Chất lượng giấc ngủ, rối loạn giấc ngủ bệnh nhi ung thư.

¹Phòng Điều dưỡng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

²Khoa Ung Bướu Nhi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Thu Trâm

Email: tramdt71@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện: 11/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2024

SUMMARY**SLEEP QUALITY SURVEY IN PEDIATRIC CANCER PATIENTS AND RELATED FACTORS AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL IN 2024**

Introduction: Sleep quality is crucial and essential for everyone, especially for children with cancer. The most common issues are poor sleep quality and sleep disorders. Sleep disturbances include delayed sleep onset, resistance to bedtime, sleep behavior disorders, nighttime awakenings, poor sleep duration, early awakenings, and excessive daytime sleepiness, all of which affect sleep quality.

Objective: To assess sleep quality and explore factors related to sleep quality in pediatric cancer patients receiving treatment at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Method: A retrospective cross-sectional study was conducted on 190 pediatric cancer patients at the Pediatric Oncology Department, Ho Chi Minh City Oncology Hospital. The Child's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the Pediatric Quality of Life (PedsQLTM) scales were used to assess sleep disorders, sleep quality, and factors influencing sleep. Linear regression analysis was used to examine the correlation between sleep quality and related factors.

Results: Male pediatric patients accounted for a higher percentage (58% or 110/190) compared to females (42.1% or 80/190), with an average age of 8.24 ± 4.23 years. All age groups showed moderate levels of sleep disorder scores (CSHQ). "Sleep behavior disorders" and "Daytime sleepiness" had the highest prevalence. The 2 - 4 year old group had the highest score of 55.67 ± 22.27 , followed by the 5 - 10 year old group with 48.84 ± 22.6 , and lastly the 11 - 15 year old group with 44.04 ± 21.39 . The average PSQI score for sleep quality was 8.28 ± 3.36 .

Most patients had good (46.76%) or very good (30.97%) sleep quality. Notably, 50% of patients experienced significant obstacles related to sleep, with factors such as pain, nausea, coughing, and anxiety accounting for 95.8%. The average time to fall asleep was 66.85 minutes. Daytime dysfunction occurred less than once a week in 95.8% of patients. A statistically significant association was found between sleep quality and age, as well as factors affecting sleep: coughing, dyspnea, pain, hot/cold sensations, nausea, anxiety, sleep duration, nighttime awakenings, and daytime dysfunction ($p < 0.05$).

Conclusion: Pediatric cancer patients exhibit moderate levels of sleep disorders and average-to - good sleep quality. However, certain factors influence their sleep quality. This highlights the importance of addressing sleep concerns in patients and sleep nursing care for pediatric patients.

Keywords: Sleep quality, sleep disorders, pediatric cancer patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất lượng giấc ngủ (CLGN) rất quan trọng và cần thiết đối với mọi người, đặc biệt đối tượng trẻ em (TE) đang mắc bệnh ung thư (UT). Bệnh nhi (BN) ung thư (UT) với thời gian sống điều trị kéo dài, các bé thường phải đối mặt với tác dụng phụ lâu dài của việc điều trị. Một trong những vấn đề phổ biến nhất là CLGN không tốt^[1] và rối loạn giấc ngủ^[9]. Rối loạn giấc ngủ ở TE mọi lứa tuổi, dao động từ 20 - 30%, ảnh hưởng đến nhận thức, cảm xúc và hành vi của trẻ^[9]. Đối với bệnh nhi UT, rối loạn giấc ngủ thường tác động thể chất, tinh thần, cảm xúc liên quan rối loạn giấc ngủ, làm trầm trọng thêm các tình trạng bệnh và triệu chứng liên quan đến bệnh UT chẳng hạn đau, mệt mỏi, trầm cảm hoặc lo lắng, rối loạn cảm xúc, đau khổ,

rối loạn ruột, ăn không ngon, khó ngủ, thức dậy lúc nửa đêm, thao thức, cảm thấy buồn ngủ vào ban ngày, mất ngủ và có thể ảnh hưởng không nhỏ tới các vấn đề về học tập, trí nhớ và sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhi, cha mẹ, người thân chăm sóc trẻ mà còn tác động lớn tới quá trình chăm sóc, điều trị bệnh, gây suy giảm sức khỏe nặng nề hơn^[7]. Ngoài ra mất ngủ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của BN, tăng thêm các triệu chứng của bệnh UT^[6], làm tổn thương DNA và làm giảm khả năng sửa chữa DNA của cơ thể, có thể làm tăng nguy cơ UT^[6].

Do đó mong muốn cải thiện CLGN UT TE là một phần quan trọng trong chiến lược điều trị, chăm sóc BN UT hiện nay. Tuy nhiên, NC về CLGN ở BN UT vẫn còn rất hạn chế ở Việt Nam nói chung và Bệnh viện Ung Bướu (BVUB) Thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM). Vì vậy, nhóm chúng tôi thực hiện NC này và qua kết quả NC, chúng tôi biết được CLGN BN và các yếu tố liên quan để có thể đưa ra kế hoạch chăm sóc phù hợp.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Khảo sát rối loạn giấc ngủ và CLGN của BN đang điều trị nội trú tại khoa Ung Bướu Nhi, BVUB.

2. Mối tương quan giữa một số yếu tố liên quan với CLGN BN đang điều trị nội trú tại khoa Ung Bướu Nhi, BVUB.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 190 BN bị mắc bệnh UT đang điều trị nội trú tại khoa Ung Bướu Nhi, BVUB, TP. HCM.

2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn: BN từ 2 đến 15 tuổi, được chẩn đoán xác định UT, đang điều trị nội trú tại khoa trong thời gian 02/01/2024

đến 31/10/2024. Đã hóa trị ≥ 1 lần tại khoa Ung Bướu Nhi, BVUB. Cha mẹ và BN đồng ý tham gia NC và giai đoạn bệnh từ 1 đến 3 và loại trừ giai đoạn tái.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đáp ứng tiêu chí chọn.

2.4. Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ p:

$$n = \frac{Z^2 \cdot \alpha \cdot P(1-P)}{d^2}$$

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần.

α : Xác suất sai lầm loại I: 0,05.

d: Sai số cho phép: 0,075.

p: Trị số mong muốn của tỷ lệ.

Chọn p = 0,5 để cỡ mẫu đạt lớn nhất.

Thay số liệu vào công thức trên chúng tôi tính được n = 171.

N = 171 + 10% sai số trong quá trình chọn mẫu = 188.

Như vậy, số bệnh nhi tham gia NC ước lượng là 190 BN.

$Z_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy, chọn độ tin cậy 95% $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

2.5. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.6. Công cụ thu thập số liệu: Bộ câu hỏi (BCH) gồm 3 phần:

2.6.1. Phần 1: Thông tin chung bệnh nhi: Gồm 06 câu hỏi: Tuổi, giới tính, chẩn đoán lúc nhập viện, thời gian điều trị bệnh, bệnh có bị tái phát không và phương pháp điều trị.

2.6.2. Phần 2: Sử dụng BCH khảo sát giấc ngủ (CSHQ) cho BN từ 2 - 15 tuổi của Owens (2000)^[9]; BCH gồm 35 câu, với 8 phân nhóm, có 02 câu xuất hiện ở 2 phân nhóm là “phản kháng trước khi ngủ và lo âu liên quan đến giấc ngủ” nên chỉ có 33 câu được tính điểm. Tám phân nhóm gồm: 1) Kháng giờ đi ngủ: 6 câu; 2) Bắt đầu đi ngủ chậm: 1 câu; 3) Thời gian ngủ: 3 câu; 4) Lo lắng về giấc ngủ: 4 câu; 5) Thức giấc ban

đêm: 3 câu; 6) Rối loạn hành vi trong lúc ngủ: 7 câu; 7) Rối loạn nhịp thở khi ngủ: 3 câu; 8) Buồn ngủ ban ngày: 8 câu. BCH cũng được dịch ra nhiều thứ tiếng, đối tượng tham gia NC được yêu cầu đánh giá những thói quen giấc ngủ trẻ UT. Thang điểm Likert gồm ba mức độ được chỉ ra tần số xuất hiện và được tính điểm như sau: 3 điểm = hành vi ngủ thường xuyên xuất hiện 5 - 7 lần/tuần; 2 điểm = thỉnh thoảng xuất hiện 2 - 4 lần/tuần; 1 điểm = hiếm khi xuất hiện 0 - 1 lần/tuần. Các câu trong phần 8 buồn ngủ vào ban ngày và trong hoạt động (câu 7 và 8) được tính điểm như sau: không buồn ngủ = 0; rất buồn ngủ = 1; ngủ gật = 2. Các câu 1, 2 trong phần 1; câu 1 trong phần 2; câu 2, 3 trong phần 3; câu 3 trong phần 7 được chuyển đổi như sau: (3 = 1); (2 = 2) và (1 = 3). Sau đó tất cả các điểm được cộng lại, tổng số điểm từ 31 đến 97, điểm cao hơn cho thấy trẻ có nhiều vấn

đề về giấc ngủ hơn. Cronbach'Alpha = 0,83^[9].

2.6.3. Phần 3: Đánh giá chất lượng giấc ngủ dựa trên thang đo chỉ số chất lượng giấc ngủ (The Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI).

Sử dụng thang điểm PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) để đánh giá CLGN đối tượng NC. Bộ công cụ này được phát triển vào năm 1989 là thang đo thông dụng và được sử dụng phổ biến nhất với độ tin cậy cao, được sử dụng để sàng lọc cộng đồng, đã được kiểm định và chuyển dịch xuôi tiếng Việt tại Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh năm 2014, PSQI phiên bản tiếng Việt là một công cụ đáng tin cậy và có thể được sử dụng để sàng lọc cộng đồng^[12]. Có 9 câu hỏi đầu tiên tương đương với 19 câu hỏi chia thành 7 phần đánh giá các khía cạnh khác nhau của giấc ngủ.

Bảng 1. Thang điểm PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)

Thành phần		Câu hỏi	Điểm
1	Chất lượng giấc ngủ chủ quan	6	0 - 3 điểm.
2	Thời gian để đi vào giấc ngủ	2 và 5a	Điểm mục 2 (15p = 0, 16 - 30p = 1, 31 - 60p = 2, > 60p = 3) + Điểm mục 5a. Tổng điểm: 0đ = 0 điểm, 1 - 2đ = 1 điểm, 3 - 4đ = 2 điểm, 5 - 6đ = 3 điểm
3	Số giờ ngủ mỗi đêm	4	Điểm: > 7 = 0 điểm, 6 - 7 = 1 điểm, 5 - 6 = 2 điểm, < 5 = 3 điểm.
4	Hiệu quả giấc ngủ theo thói quen	1, 3 và 4	Tổng số giờ ngủ được/ Tổng số giờ đi ngủ x 100%. Điểm: ≥ 85% = 0 điểm, 75% - <85% = 1 điểm, 65% - <75% = 2 điểm, < 65% = 3 điểm.
5	Các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ	5b - 5j	Tổng điểm: 0 = 0 điểm, 1 - 9 = 1 điểm, 10 - 18 = 2 điểm, 19 - 27 = 3 điểm
6	Sử dụng thuốc ngủ	7	Điểm: 0 - 3 điểm
7	Rối loạn chức năng ban ngày	8 và 9	Tổng điểm: 0đ = 0 điểm, 1 - 2đ = 1 điểm, 3 - 4đ = 2 điểm, 5 - 6đ = 3 điểm.

Tổng điểm bảy thành phần: 0 - 21 điểm, điểm càng cao thì chất lượng giấc ngủ càng kém.

Phân loại điểm PSQI: Giấc ngủ tốt (PSQI ≤ 5); Giấc ngủ kém (PSQI > 5), (điểm cắt: 5 điểm)^[12].

2.6.4. Phần 4: BCH các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến CLGN dựa vào khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhi: Sử dụng BCH PedsQLTM để đo lường chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (CLCSK) dành cho BN UT, (phiên bản 3.0 do Varni và cộng sự (2002). BCH gồm 17 câu với 5 phân nhóm: Đau (2 câu) và đánh giá thang điểm đau (1 câu), buồn nôn (5 câu), lo sợ về thủ thuật (3 câu), lo sợ về điều trị (3 câu), lo lắng (3 câu). BCH đã được dịch ra nhiều thứ tiếng và khảo sát trên đối tượng cha mẹ BN và được yêu cầu đánh giá mức độ tâm lý trong thời gian điều trị hóa trị cho BN dựa trên thang điểm Likert với 5 mức độ: 1 = Không bao giờ xuất hiện; 2 = Hầu như không bao giờ xuất hiện; 3 = thỉnh thoảng xuất hiện; 4 = Thường xuyên xuất hiện; 5 = Hầu như luôn luôn xuất hiện với Cronbach's alpha dao động từ 0.89 - 0.92. Giá trị của bộ công cụ đã được chứng minh bằng cách sử dụng phương pháp Known group trong NC của Varni và cộng sự (2002)^[10].

2.7. Qui trình thu thập số liệu

Nhóm NC giải thích mục tiêu NC và đề nghị Ban Lãnh đạo khoa Ung Bướu Nhi hỗ trợ.

Tập huấn cho NCV: 2 ĐD trong khoa phụ trách khám bệnh mỗi ngày, cách tiếp cận BN và cách thu thập thông tin trong bảng khảo sát.

BCH được phát từ ngày 02/01/2024 đến 31/7/2024 vào khoảng cuối giờ buổi sáng làm việc (từ 10h30 đến 11h30) vào các ngày trong tuần, từ thứ 2 đến thứ 6.

Tại phòng bệnh nội trú của khoa, NCV mời Cha mẹ BN tham gia NC. Nếu họ đồng ý tham gia, NCV phát BCH cho cha mẹ BN tự điền, thời gian dự kiến 45 phút/ BCH. NCV giải thích và hỗ trợ khi đối tượng NC có thắc mắc và NCV thu lại phiếu khảo sát sau khi hoàn tất và lưu giữ sau mỗi buổi thu thập số liệu.

2.8. Phương pháp xử lý số liệu và phân tích số liệu

Dữ liệu được mã hóa và nhập vào máy tính sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Kết quả trình bày theo dạng bảng tần số, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn cho biến định lượng, phân tích hồi quy tuyến tính tìm mối liên quan giữa rối loạn giấc ngủ ảnh hưởng đến CLCSK của BN UT.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương NC được thông qua hội đồng khoa học công nghệ của BV.

Đảm bảo độ an toàn và bảo mật cho người tham gia NC.

Người tham gia NC được giải thích kỹ về mục tiêu NC, hiểu và đồng ý tự nguyện tham gia.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1. Khảo sát giới tính bệnh nhi

Nhận xét: Giới tính nam chiếm tỷ lệ cao hơn đạt 58% (có 110 nam/190 và nữ 42.1% 80/190).

Bảng 2. Nhóm tuổi, phương pháp, thời gian điều trị; và tái phát bệnh của bệnh nhi

Biến số		Số bệnh nhi (n = 190)	Tỷ lệ %	$\bar{X}$	SD
Nhóm tuổi	2 đến 4	46	24.2	8.24	4.23
	5 đến 10	79	41.6		
	11 đến 15	65	34.2		
Phương pháp điều trị	Hóa trị	152	80	1.58	1.32
	Xạ trị	4	2.1		
	Hóa trị + xạ trị	9	4.7		
	Phẫu thuật + hóa trị	18	9.5		
	Hóa trị + phẫu thuật + xạ trị	7	3.7		
Thời gian điều trị	< 1 năm	36	18.94	1.88	0.78
	1 năm - 5 năm	49	25.78		
	>5 năm	105	55.26		
Tái phát bệnh	Tái phát	44	23.16	1.73	0.44
	Không tái phát	146	76.84		

Nhận xét: Tuổi TB của BN trên 8 tuổi (8.24 ± 4.23); nhóm tuổi từ 11 - 15 tuổi chiếm cao nhất 34.2 % (65/190), từ 5 - 10 tuổi 41.6% (79/190) và 2 - 4 tuổi thấp nhất 24.2 % (46/190). Tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 3 tuổi 10.5% (20/190) và 7 tuổi 10% (19/190) và thấp nhất 11 tuổi 3.2% (6/190). BN điều trị hóa trị tỷ lệ cao nhất 80% (152/190). Tiếp theo điều trị bằng phương pháp phẫu thuật + hóa trị chiếm tỷ lệ 9.5%

(18/190). Và thấp nhất xạ trị đạt 2.1% (4/190). Số lượng BN nhập viện điều trị bệnh cao nhất thời gian >5 năm 55.26% (105/190) và thấp nhất thời gian < 1 năm 18.94% (36/190). Số BN không tái phát chiếm tỷ lệ cao nhất 76.84% (146/190), có tái phát chiếm 23.16% (44/190).

3.2. Khảo sát rối loạn giấc ngủ và chất lượng giấc ngủ của bệnh nhi

Bảng 3. Khảo sát rối loạn giấc ngủ (CSHQ) của bệnh nhi

Vấn đề	2 - 4 tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	5 - 10 tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	11 - 15 tuổi ($\bar{X} \pm SD$)
Phản kháng trước khi ngủ	1.5 ± 0.84	8.54 ± 4.09	6.75 ± 3.25
Bắt đầu ngủ chậm	2.33 ± 0.87	1.97 ± 0.83	1.69 ± 0.81
Thời gian ngủ	4.34 ± 1.66	4.51 ± 2.11	4.29 ± 2.021
Lo lắng liên quan đến giấc ngủ	6.35 ± 3.13	7.45 ± 3.49	8.39 ± 2.77
Thức giấc về đêm	5.41 ± 2.49	4.47 ± 2.19	4.49 ± 2.33
Rối loạn hành vi trong giấc ngủ	8.58 ± 3.74	9.21 ± 4.05	9.10 ± 3.72
Rối loạn nhịp thở khi ngủ	3.71 ± 1.70	3.75 ± 1.57	3.60 ± 1.70
Buồn ngủ vào ban ngày	9.39 ± 4.68	8.94 ± 4.27	8.29 ± 4.41
Tổng điểm CSHQ	50.11 ± 21.75	48.84 ± 22.6	46.60 ± 21.03

Nhận xét: Tổng điểm CSHQ có số điểm từ 31 đến 97, điểm cao hơn cho thấy trẻ có nhiều vấn đề về giấc ngủ hơn. Kết quả khảo sát các nhóm tuổi đều có vấn đề rối loạn giấc ngủ mức TB. Trong đó “Rối loạn hành vi trong giấc ngủ” và “Buồn ngủ vào ban ngày” chiếm tỷ lệ cao nhất. Tổng điểm TB nhóm BN 2 - 4 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 50.11 ± 21.75 , nhóm 5 - 10 tuổi chiếm tỷ lệ cao thứ hai 48.84 ± 22.6 và sau cùng nhóm 11 - 15 tuổi 46.60 ± 21.03 .

Bảng 4. Chất lượng giấc ngủ chủ quan; thời gian để đi vào giấc ngủ; thời gian ngủ BN

STT	Vấn đề	Thang điểm	n = 190	n (%)	$\bar{X}$	SD
1	Đánh giá về chất lượng giấc ngủ	1. Rất tốt (0 điểm)	4	2.1	2.02	0.29
		2. Khá tốt (1 điểm)	180	94.7		
		3. Khá tệ (2 điểm)	4	2.1		
		4. Rất tệ (3 điểm)	2	1.1		
2	Thường đi ngủ	1. Trước 10 giờ tối (0 điểm)	77	40.5	0.59	0.49
		2. 10 - 12 giờ tối (1 điểm)	113	59.5		
		3. Sau 12 giờ trở đi (2 điểm)	0	0		
3	Thời gian để đi vào giấc ngủ (phút)	1. ≤ 15 phút (0 điểm)	13	6.8	1.02	0.42
		2. 16 - 30 phút (1 điểm)	162	85.3		
		3. 31 - 60 phút (2 điểm)	13	6.8		
		4. > 60 phút (3 điểm)	2	1.1		
4	Thường thức giấc buổi sáng	1. 5 - 6 giờ (0 điểm)	175	92.1	0.11	0.38
		2. 7 - 8 giờ (1 điểm)	10	5.3		
		3. 9 - 10 giờ (2 điểm)	5	2.6		
		4. 11 - 12 giờ (3 điểm)	0	0		
5	Hiệu quả giấc ngủ theo thói quen	1. $\geq 85\%$ (0 điểm)	147	77.4	0.22	0.41
		2. 75 - 84% (1 điểm)	43	22.6		
		3. 65 - 74% (2 điểm)	0	0		
		4. $< 65\%$ (3 điểm)	0	0		

6	Tần suất không thể ngủ trong vòng 30 Phút (câu 5a)	1.Không (0 điểm)	59	31.1	2.02	0.86
		2. Ít hơn 1 lần /tuần (1 điểm)	78	41.1		
		3.1 hoặc 2 lần /tuần (2 điểm)	43	22.6		
		4.3 hoặc hơn 3 lần/tuần (3 điểm)	10	5.3		
Chung			190	100	6.94	2.45

Nhận xét: Chất lượng giấc ngủ của BN có 96.8% giấc ngủ khá tốt và rất tốt; có 3.2% BN có giấc ngủ khá tệ và rất tệ. Số lượng BN ngủ trước 10 giờ tối có 40.5%, đa số gần (60%) BN đi ngủ từ 10 - 12 giờ tối. Có 85.5% BN thường mất 16 - 30 phút để chợp mắt; có 7.9% BN mất đến 60 phút và trên 60 phút để chợp mắt. Tỷ lệ BN thường dậy trước 7h sáng đạt tỷ lệ cao 92.1%. Tỷ lệ BN

có hiệu quả giấc ngủ theo thói quen trên 85% đạt 77.4% và hiệu quả giấc ngủ từ 75 - 84% đạt 22.6%, không có BN có CLGN từ 65% đến dưới 65%. Tần suất BN không thể ngủ được trong vòng 30 phút cao nhất là ít hơn 1 lần/tuần 41.1% và BN nằm xuống ngủ liền đạt 31.1%, còn lại 1 hoặc 2 lần/tuần hoặc hơn đạt 27.9%.

Bảng 5. Các thành phần Chất lượng giấc ngủ trong PSQI

STT	Nội dung	Thang điểm	n = 190	n (%)	$\bar{X}$	Min	Max	SD
1	Chất lượng giấc ngủ	1. Rất tốt (0 điểm)	4	2.1	2.02	1	4	0.29
		2. Khá tốt (1 điểm)	180	94.7				
		3. Khá tệ (2 điểm)	4	2.1				
		4. Rất tệ (3 điểm)	2	1.1				
2	Thời gian để đi vào giấc ngủ	1. ≤ 15 phút (0 điểm)	5	2.6	1.31	0	3	0.58
		2. 16 - 30 phút (1 điểm)	127	66.8				
		3. 31 - 60 phút (2 điểm)	51	26.8				
		4. > 60 phút (3 điểm)	7	3.7				
3	Số giờ ngủ mỗi đêm	1. > 7 giờ (0 điểm)	66	34.7	1.09	0	3	1.1
		2. 6 - 7 giờ (1 điểm)	82	43.2				
		3. 5 - 6 giờ (2 điểm)	21	11.05				
		4. < 5 giờ (3 điểm)	21	11.05				
4	Hiệu quả giấc ngủ	1. $> 85\%$ (0 điểm)	147	77.4	0.22	0	1	0.41
		2. 75 - 84% (1 điểm)	43	22.6				
		3. 65 - 74% (2 điểm)	0	0				
		4. $< 65\%$ (3 điểm)	0	0				
5	Các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ	1. Không có trong tháng qua (0 điểm)	0	0.0	1.58	1	3	0.67
		2. Ít hơn 1 lần/tuần (1 điểm)	8	4.2				
		3. 1 hoặc 2 lần/tuần (2 điểm)	176	92.6				
		4. 3 hoặc hơn 3 lần/tuần (3 điểm)	6	3.2				
6	Sử dụng thuốc ngủ	1. Không có trong tháng qua (0 điểm)	190	100	1.0	1	1	0.0
		2. Ít hơn 1 lần/tuần (1 điểm)	0	0				
		3. 1 hoặc 2 lần/tuần (2 điểm)	0	0				
		4. 3 hoặc hơn 3 lần/tuần 3 điểm)	0	0				

7	Rối loạn chức năng ban ngày	1. 0 điểm	0	0	1.06	1	3	0.31
		2. 1 điểm	182	95.8				
		3. 2 điểm	4	2.1				
		4. 3 điểm	4	2.1				
Tổng điểm TB bảy thành phần PSQI		1. Rất tốt (0 điểm)	59	30.97	2.11	2	3	0.32
		2. Khá tốt (1 điểm)	89	46.76				
		3. Khá tệ (2 điểm)	37	19.24				
		4. Rất tệ (3 điểm)	6	3.02				
Tổng điểm chất lượng giấc ngủ PSQI					8.28			3.36
Giấc ngủ tốt (PSQI ≤ 5): 8.28 -3.36 = 4.92								
Giấc ngủ kém (PSQI > 5): 8.28 +3.36 = 11.64								

Nhận xét: Tổng điểm PSQI bảy thành phần TB của 190 BN là 8.28 ± 3.36 ; Giấc ngủ tốt khi $PSQI \leq 5$: $8.28 - 3.36$; và Giấc ngủ kém khi $PSQI > 5$: $8.28 + 3.36$. Kết quả tổng điểm TB bảy thành phần cho thấy, CLGN BN đạt rất tốt 59/190 (30.97%) và khá tốt 89/190 (46.76%). Điểm đánh giá CLGN chủ quan là 2.02 ± 0.29 ; thời gian để đi vào giấc ngủ của BN 1.31 ± 0.58 ; số giờ ngủ TB BN ngủ được mỗi đêm 1.09 ± 1.1 ; hiệu quả giấc ngủ TB của 190 BN $0.22 \pm$

0.41; các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ 1.58 ± 0.67 ; BN sử dụng thuốc ngủ điểm TB 1.0 ± 0.0 ; BN có rối loạn chức năng ban ngày 1.06 ± 0.31 . Tổng điểm PSQI 8.28 ± 3.36 ; Điểm (PSQI ≤ 5): $8.28 - 3.36 = 4.92$ cho biết chất lượng giấc ngủ tốt và điểm (PSQI > 5): $8.28 + 3.36 = 11.64$ cho biết chất lượng giấc ngủ kém.

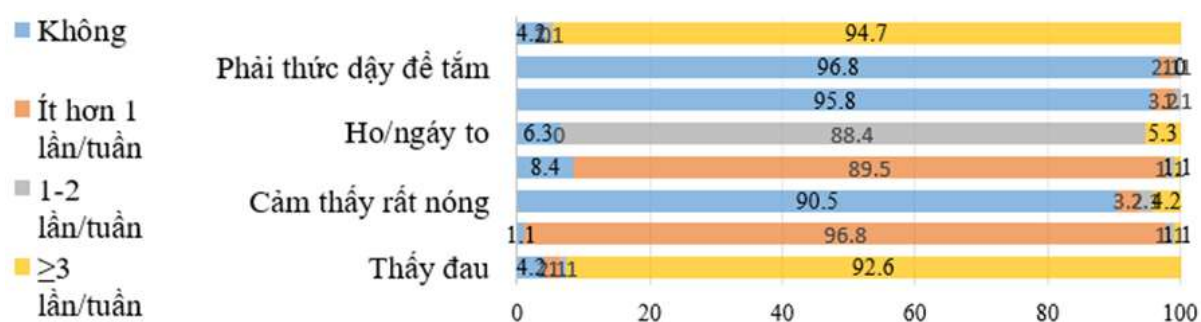
3.3. Khảo sát một số đặc điểm ảnh hưởng đến CLGN của BN

Bảng 6. Một số yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN

Vấn đề	Không bao giờ xuất hiện	Hầu như không bao giờ xuất hiện	Thỉnh thoảng xuất hiện	Thường xuyên xuất hiện	Hầu như luôn luôn xuất hiện	$\bar{X}$	SD
	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)		
	(n = 190) – n (%)						
1. Cảm giác đau	2; 1.1	0; 0	184; 96.8	4; 2.1	0; 0	2.0	0.25
2. Buồn nôn	8; 4.2	4; 2.1	166; 87.4	6; 3.2	6; 3.2	0.32	0.93
3. Lo sợ các thủ thuật	1; 0.5	2; 1.1	7; 3.7	10; 5.3	170; 89.5	3.8	0.59
4. Lo sợ về điều trị	8; 4.2	6; 3.2	4; 2.1	6; 3.2	66; 87.4	3.66	0.98
5. Lo lắng	4; 2.1	167; 87.9	7; 3.7	8; 4.2	4; 2.1	1.16	0.62

Nhận xét: Yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN chiếm tỷ lệ cao nhất “Hầu như luôn luôn xuất hiện” là “Lo sợ các thủ thuật” 89.5% (170/190), 3.8 ± 0.59 và “Lo sợ về điều trị” 87.4% (166/190), 3.66 ± 0.98 . Tiếp theo đặc điểm “Thỉnh thoảng xuất hiện” yếu

tố tỷ lệ cao nhất là “Cảm giác đau” 96.8% (184/190), 2 ± 0.25 và “Buồn nôn” chiếm tỷ lệ 87.4% (166/190), 0.32 ± 0.93 và đặc điểm “Hầu như không bao giờ xuất hiện” yếu tố “Lo lắng” chiếm tỷ lệ 87.9% (167/190), 1.16 ± 0.62 .



Biểu đồ 2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN

Nhận xét: BN có thức giấc vào nửa đêm hoặc quá sớm vào buổi sáng 94.7% và BN thấy đau gây mất ngủ 92.6% chiếm tỷ lệ cao nhất xuất hiện 3 hoặc hơn 3 lần/tuần; tỷ lệ BN ho/ ngáy to 1 hoặc 2 lần/tuần (khiến mất ngủ hoặc không ngủ được thoải mái trong

đêm) 88.4%. BN cảm thấy lạnh khi đang ngủ xảy ra ít hơn 1 lần/tuần 89.5%. Còn lại các yếu tố khác xảy ra ít hơn.

3.4. Mối tương quan yếu tố ảnh hưởng giấc ngủ BN UT với tổng 7 thành phần CLGN

Bảng 7. Mối tương quan yếu tố ảnh hưởng giấc ngủ BN UT với tổng 7 thành phần CLGN

Yếu tố ảnh hưởng CLGN	Tổng 7 thành phần CLGN		p-value	95% CI	VIF
	Tốt	Kém			
Tuổi	76.26	23.73	0.009	0.61 - 0.192	1.028
Đau nhức	95.72	4.28	0.045	0.821 - 0.154	1.541
Buồn nôn	97.60	2.39	0.001	0.781 - 0.546	2.785
Lo lắng về điều trị	91.18	8.81	0.002	0.503 - 0.235	1.207
Thức giấc về đêm	95.16	3.39	0.031	0.364 - 0.198	1.809
Thường thức giấc buổi sáng	99.0	1.0	0.008	0.430 - 0.123	2.051
Thời gian ngủ	97.26	2.73	0.00	0.656 - 0.208	1.319
Các yếu tố ảnh hưởng: Ho, khó thở, đau, nóng, lạnh	95.72	4.38	0.00	0.947 - 0.192	2.222
Rối loạn chức năng ban ngày	97.39	2.60	0.00	0.729 - 0.174	1.986

Nhận xét: Phân tích hồi quy tuyến tính để xem xét các yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN. Các yếu tố tuổi; đau nhức; buồn nôn; lo lắng về điều trị; thức giấc về đêm; thường thức giấc buổi sáng; thời gian ngủ; các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ: Ho, khó thở, đau, nóng, lạnh; rối loạn chức năng ban ngày, tất cả đều có mối liên quan ảnh hưởng đến CLGN của BN UT nhưng mức độ tương đối ít, CLGN BN đa số đều có CLGN tốt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhi điều trị nội trú tại khoa Nội 3, BVUB

Giới tính nam chiếm tỷ lệ cao 58% (110 nam/190 và nữ 42.1% 80/190). NC chúng tôi tỷ lệ bé trai chiếm cao hơn NC của Judith A Owens^[9] 51.2% và NC của Ky Ho (2021) là 55.7%^[4].

Nhóm tuổi từ 11 - 15 tuổi chiếm cao nhất 34.2 % (65/190), từ 5 - 10 tuổi TB 41.6% (79/190) và 2 - 4 tuổi thấp nhất 24.2 % (46/190). Tuổi TB của BN 8.24 ± 4.23 ; tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 3 tuổi 10.5% (20/190), 7 tuổi 10% (19/190) và thấp nhất 11 tuổi 3.2% (6/190). NC chúng tôi tương đồng NC của Michelle Darezzo Rodrigues (2018)^[5] có tuổi TB $12,1 \pm 2,9$ tuổi và cao Judith A. Owens MD (2000) có tuổi TB của TE là $7,6 \pm 1,5$ tuổi^[9].

Phương pháp điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất là hóa trị 80% (152/190); điều trị bằng phương pháp phẫu thuật và hóa trị chiếm tỷ lệ 9.5% (18/190). Và thấp nhất xạ trị đạt 2.1% (4/190). NC chúng tôi tương đồng NC tác giả Shosha H (2022)^[8] phương pháp điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất là hóa trị 73.4%.

Số lượng BN nhập viện điều trị nội trú cao nhất thời gian >5 năm 55.26% (105/190), tương đồng NC Ky Ho và cộng sự (2021) đạt 57.3%^[4].

4.2. Rối loạn giấc ngủ của bệnh nhi

Kết quả khảo sát các nhóm tuổi đều có vấn đề rối loạn giấc ngủ và đạt tỷ lệ TB đến cao so với quy định từ 31 đến 97 điểm, điểm cao hơn cho thấy trẻ có nhiều vấn đề về giấc ngủ hơn. Trong đó “Rối loạn hành vi trong giấc ngủ” và “Buồn ngủ vào ban ngày” chiếm tỷ lệ cao nhất. Tổng điểm TB nhóm BN 2 - 4 tuổi đạt điểm cao nhất 55.67 ± 22.27 ; nhóm 5 - 10 tuổi tỷ lệ cao thứ hai 48.84 ± 22.6 và sau cùng nhóm 11 - 15 tuổi 44.04 ± 1.39 . NC chúng tôi tương đồng NC tác giả Shosha H (2022)^[8] có bệnh UT mắc chứng rối loạn giấc ngủ khá cao 42 - 72%.

4.3. CLGN của bệnh nhi

Chất lượng giấc ngủ của BN đạt 96.8% giấc ngủ khá tốt và rất tốt; chỉ có 3.2% BN có giấc ngủ khá tệ và rất tệ do một số BN bị ánh sáng của đèn do đi ngủ không tắt đèn. Số

lượng BN ngủ trước 10 giờ tối có 40.5%, đa số gần (60%) BN đi ngủ từ 10 - 12 giờ tối. Có 85.5% BN thường mất 16 - 30 phút để chợp mắt; có 7.9% BN mất đến 60 phút và trên 60 phút để chợp mắt. Tỷ lệ BN thường dậy trước 7h sáng đạt tỷ lệ cao 92.1%. Tỷ lệ BN có hiệu quả giấc ngủ theo thói quen trên 85% đạt 77.4% và hiệu quả giấc ngủ từ 75 - 84% đạt 22.6%, không có BN có CLGN từ 65% đến dưới 65%. Tần suất BN không thể ngủ được trong vòng 30 phút cao nhất là ít hơn 1 lần/tuần 41.1% và BN nằm xuống ngủ liền đạt 31.1%, còn lại 1 hoặc 2 lần/tuần hoặc hơn đạt 27.9%.

Kết quả NC của chúng tôi cho thấy điểm TB cao nhất là thành phần “các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ” 1.58 ± 0.67 ; kế đến là điểm “đánh giá CLGN chủ quan” là 2.02 ± 0.29 ; “Số giờ ngủ TB BN ngủ được mỗi đêm” 1.09 ± 1.1 ; “Thời gian để đi vào giấc ngủ” của BN 1.31 ± 0.58 ; “BN có Rối loạn chức năng ban ngày” 1.06 ± 0.31 ; về vấn đề “BN sử dụng thuốc ngủ” trong NC chúng tôi ghi nhận 100% không có BN nào sử dụng thuốc ngủ, điểm TB 1.0 ± 0.0 ; “Hiệu quả giấc ngủ” TB của 190 BN 0.22 ± 0.41 ; tổng điểm PSQI bảy thành phần TB của 190 BN là 8.28 ± 3.36 , CLGN đạt rất tốt 59/190 (30.97%) và khá tốt 89/190 (46.76%). Điểm (PSQI ≤ 5): $8.28 - 3.36 = 4.92$ cho biết chất lượng giấc ngủ tốt và điểm (PSQI > 5): $8.28 + 3.36 = 11.64$ cho biết chất lượng giấc ngủ kém. Điều này cho thấy trong 7 yếu tố đánh giá chất lượng giấc ngủ của BN, NC cho thấy các yếu tố (như khó thở, ho, gập ác mộng...) ảnh hưởng đến giấc ngủ và bất thường về thời gian ngủ trong ngày như gập khó khăn trong việc duy trì hứng thú trong công việc. Điều đó đồng nghĩa với việc các yếu tố này có chất lượng thấp nhất trong 7 thành phần và chứng tỏ tình trạng bệnh một phần nào đó

tác động đến tâm lý, chất lượng giấc ngủ của BN. NC chúng tôi có khác NC Shosha H (2022)^[8] có bệnh UT sử dụng thuốc ngủ 11,2%, trong khi đó NC chúng tôi BN không sử dụng thuốc ngủ do BN cũng hạn chế dùng thuốc ngủ. Có một số tài liệu NC, việc sử dụng tối thiểu thuốc ngủ giảm bớt đi, vì thuốc ngủ đã được chứng minh làm suy giảm cấu trúc giấc ngủ và sự lệ thuộc cả về thể chất lẫn tâm lý thường xảy ra sau khi sử dụng thuốc ngủ^[11].

4.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN

Nghiên cứu cắt ngang của Michelle Darezzo Rodrigues (2018)^[6] cho thấy, CLGN liên quan đến hoạt động thể chất kém hơn có ($p = 0.051$, $p < 0,01$) và chất lượng sức khỏe kém ($p = 0.051$, $p < 0,01$) và liên quan đến các khía cạnh tâm lý xã hội kém ($p < 0,01$ $r = 0.059$).

Kết quả NC chúng tôi có một số yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN chiếm tỷ lệ cao nhất “Hầu như luôn luôn xuất hiện” là “Lo sợ các thủ thuật” 89.5% (170/190), 3.8 ± 0.59 và “Lo sợ về điều trị” 87.4% (166/190), 3.66 ± 0.98 . Tiếp theo đặc điểm “Thỉnh thoảng xuất hiện” yếu tố tỷ lệ cao nhất là “Cảm giác đau” 96.8% (184/190), 2 ± 0.25 và “Buồn nôn” chiếm tỷ lệ 87.4% (166/190), 0.32 ± 0.93 và đặc điểm “Hầu như không bao giờ xuất hiện” yếu tố “Lo lắng” chiếm tỷ lệ 87.9% (167/190), 1.16 ± 0.62 .

Một số yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN chiếm tỷ lệ cao nhất có 3 hoặc hơn 3 lần/tuần là tỷ lệ BN có thức giấc vào nửa đêm hoặc quá sớm vào buổi sáng 94.7% và BN thấy đau gây mất ngủ 92.6%. BN có ho/ngáy to xuất hiện 1 hoặc 2 lần/tuần (khiến mất ngủ hoặc không ngủ được thoải mái trong đêm) 88.4%. BN cảm thấy lạnh xuất hiện khi đang ngủ xảy ra ít hơn 1 lần/tuần

89.5%. Còn lại các yếu tố khác xảy ra ít hơn. Đau là yếu tố làm cho BN mất ngủ, mức độ đau của BN đạt trong khoảng tin cậy 0.821 - 0.154 và $p = 0.045$; có mối liên hệ buồn nôn với CLGN đạt khoảng tin cậy cao 0.781 - 0.546 và $p = 0.001$.

Phân tích hồi quy tuyến tính được tiến hành để xem xét các yếu tố ảnh hưởng đến CLGN của BN. Các yếu tố tuổi; đau nhức; buồn nôn; lo lắng về điều trị; thức giấc về đêm; thường thức giấc buổi sáng; thời gian ngủ; các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ: Ho, khó thở, đau, nóng, lạnh; rối loạn chức năng ban ngày, tất cả đều có mối liên quan ảnh hưởng đến CLGN của BN UT nhưng mức độ tương đối ít, CLGN BN đa số đều có CLGN tốt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

NC chúng tôi đều cho thấy TE bị UT CLGN bị ảnh hưởng một phần do thời gian nằm viện dài ngày và tình trạng viêm do bướu, làm suy giảm về nhận thức^[2]. Gián đoạn giấc ngủ cũng có thể dẫn đến một mối^[3], làm hạn chế khả năng tham gia các hoạt động hàng ngày của BN, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống lâu dài của BN^[3].

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhi UT có rối loạn giấc ngủ mức TB và CLGN đạt trung bình-khá, tuy nhiên cũng có một số yếu tố ảnh hưởng CLGN BN nên cũng cần theo dõi, quan tâm và chăm sóc điều dưỡng giấc ngủ cho BN kịp thời.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần chú trọng đánh giá sớm CLGN ở những BN có các yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ xảy ra 1 hoặc 2 lần/tuần chiếm 92.6%

(176/190 BN) và những BN thời gian đi vào giấc ngủ lâu có 127/190.

BN chiếm 66.8%, nhằm đem lại cho BN giấc ngủ ngon, đồng thời, tư vấn áp dụng chăm sóc điều dưỡng về giấc ngủ, hỗ trợ cải thiện CLGN cho BN kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A M Berger.** Update on the State of the Science: Sleep-Wake Disturbances in Adult Patients with Cancer. 2005.
2. **Cheung YT, Lim SR, Ho HK, Chan A.** Cytokines as mediators of chemotherapy-associated cognitive changes: current evidence, limitations and directions for future research. PLoS ONE. 2013;8(12):e81234.
3. **Chung OKJ, Li HCW, Chiu SY, Ho KYE, Lopez V.** The impact of cancer and its treatment on physical activity levels and behavior in Hong Kong Chinese childhood cancer survivors. Cancer Nurs. 2014;37(3):E43–51.
4. **Ky Ho and Katherine KW Lam, et al.** (2021). Psychometric properties of the Chinese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) among Hong Kong Chinese childhood cancer survivors (2021) 19:176 <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01803-y>.
5. **Michelle Darezzo Rodrigues;** (2018); Fatigue and Health related Quality of Life in Children and Adolescents with Cancer.
6. **Otte JL, et al.** Systematic review of sleep disorders in cancer patients: Can the prevalence of sleep disorders be ascertained? Cancer Med 2015;4:183-200.
7. **Savard J, et al.,** (2015), Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. Cancer 2015; 121: 1703 11.
8. **Shosha H** (2022). “Prevalence of Sleep Disorders, Risk Factors and Sleep Treatment Needs of Adolescents and Young Adult Childhood Cancer Patients in Follow-Up after Treatment”. Cancers 2022, 14, 926. <https://doi.org/10.3390/cancers14040926>.
9. **Judith A Owens, et al.,** (2000); “The Children’s Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): Psychometric Properties of A Survey Instrument for School-Aged Children”; Children’s Sleep Habits Questionnaire; Sleep, Vol. 23, No. 8: 1043-1051.
10. **James W Varni và các cộng sự** (2002 Apr 1); “The PedsQL in Pediatric Cancer: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module”; American Cancer Society; Doi: 10.1002/cncr.10428.
11. **Nguyễn Tuấn Anh.**(2023). “Đặc điểm chất lượng giấc ngủ ở sinh viên trường cao đẳng y tế lâm đồng trong năm học 2023 – 2024”. Tạp chí nghiên cứu y học. TCNCYH 178 (5) – 2024.
12. **Tô Minh Ngọc, Nguyễn Đỗ Nguyên, Phùng Khánh Lâm, và cs.** Thang đo chất lượng giấc ngủ PITTSBURGH phiên bản tiếng việt. Tạp chí Y học Tp. Hồ Chí Minh. 2014;18:664-670.