

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỠI Ở BỆNH NHÂN TRẺ TUỔI TẠI BỆNH VIỆN K

Trương Xuân Tiến¹, Hàn Thị Vân Thanh², Ngô Quốc Duy²,
Trần Đức Toàn², Ngô Xuân Quý²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư lưỡi ở bệnh nhân trẻ tuổi tại Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên 46 bệnh nhân được chẩn đoán UTL tại thời điểm chẩn đoán ≤40 tuổi và được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 5/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 34,09; tỷ lệ nam/ nữ: 0,84; BN giai đoạn sớm (I+II) chiếm 63,1%; BN được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần chiếm 43,5%. BN được điều trị bằng phẫu thuật + xạ/ hóa xạ bổ trợ sau chiếm 41,3%. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 82,6% với trung vị 51 tháng. Thời gian sống thêm không bệnh 5 năm đạt 73,9% với trung vị 48 tháng. **Kết luận:** Ung thư lưỡi ở người trẻ tuổi thường gặp ở nữ giới, được phát hiện ở giai đoạn sớm. Việc lựa chọn phác đồ điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân và kinh nghiệm của bác sĩ điều trị.

Từ khóa: ung thư lưỡi, bệnh nhân trẻ tuổi

SUMMARY

RESULTS OF ORAL TONGUE CANCER TREATMENT IN YOUNG PATIENTS AT K HOSPITAL

Objectives: to assess oral tongue cancer treatment in young patients at K hospital.

¹Bệnh viện Đa khoa Hợp Lực

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trương Xuân Tiến

Email: truongtientnhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 05.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Subjects and methods: A retrospective and prospective descriptive study was conducted on 46 young patients ≤40 years old diagnosed with oral tongue cancer treated at K hospital from January 2017 to May 2022. **Results:** Mean age was 34.09; male/female ratio: 0.84; Early stage (I+II) accounted for 63.1%; Patients treated by surgery alone accounted for 43.5%. Patients were treated by surgery followed by radiation / adjuvant chemotherapy accounted for 41.3%. Overall 5-year survival was 82.6% with a median 51 months. The 5-year disease-free survival was 73.9% with a median 48 months. **Conclusion:** Tongue cancer in young people is common in women, detected at an early stage. The choice of treatment regimen depends on the stage of the disease, the patient's condition and doctor's experience.

Keywords: tongue cancer, young patient

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư lưỡi di động (UTL) là u ác tính nguyên phát tại lưỡi, trong đó chủ yếu là ung thư biểu mô vảy và là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng khoang miệng, chiếm khoảng 40-50% các trường hợp ¹. Tại Việt Nam, ung thư khoang miệng có tỉ lệ mắc mới và tử vong ngày càng tăng. Theo GLOBOCAN năm 2020 ghi nhận có khoảng 2.152 ca mắc mới và 1.099 ca tử vong. Ung thư lưỡi thường gặp ở lứa tuổi trung niên, và người lớn tuổi, nam giới gặp nhiều hơn nữ giới, ít gặp ở người trẻ tuổi ².

Ung thư ở người trẻ tuổi được định nghĩa bởi Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ là chẩn đoán ung thư ở những người trong độ tuổi từ

15 đến 40 tuổi³. Trong đó UTL ở người trẻ tuổi chiếm tỉ lệ thấp < 5% tuy nhiên lại được nhiều tác giả xem là những thể lâm sàng đặc biệt ác tính, tiến triển nhanh, nguy cơ tái phát cao, sống thêm thấp hơn và cần quá trình điều trị tích cực hơn⁴. Trong điều trị ung thư lưỡi, phẫu thuật đóng vai trò chủ đạo, hóa trị và xạ trị có vai trò hỗ trợ.

Tại Việt Nam, trong thực hành lâm sàng chúng tôi nhận thấy tuổi mắc ung thư lưỡi ngày càng trẻ, tuy nhiên chưa có một nghiên cứu tổng kết nào về đối tượng này được ghi nhận. Vấn đề đặt ra là: ung thư lưỡi di động ở người trẻ tuổi có điều gì khác biệt về kết quả điều trị ung thư lưỡi ở nhóm đối tượng đặc biệt này. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư lưỡi di động ở người trẻ tuổi tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bao gồm 46 BN được chẩn đoán UTL di động tại thời điểm chẩn đoán ≤40 tuổi và được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 5/2022.

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô vảy của lưỡi di động.
- Tuổi thời điểm chẩn đoán xác định UTL : ≤ 40 tuổi.
- Được điều trị lần đầu.
- Có hồ sơ theo dõi đầy đủ và có thông tin sau điều trị.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Ung thư tái phát hoặc mắc ung thư thứ hai
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả.
- Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

2.4. Biến số, chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng:

- Tuổi: UT ở người trẻ tuổi được định nghĩa bởi Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ là chẩn đoán ung thư ở những người trong độ tuổi từ 15 đến 40 tuổi. Phân thành các nhóm tuổi <30, 30-35, >35.

- Giới: nam, nữ

Đặc điểm cận lâm sàng:

- Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm hạch cổ, siêu âm ổ bụng, xquang ngực thẳng, cộng hưởng từ hoặc cắt lớp vi tính hàm mặt.

- Mô bệnh học: độ mô học I, II, III. Độ xâm lấn sâu: DOI ≤5 mm, DOI > 5mm

Chẩn đoán giai đoạn bệnh: theo AJCC 2017

Phương pháp điều trị: phẫu thuật đơn thuần, phẫu thuật + xạ/ hóa xạ hỗ trợ sau, hóa xạ đồng thời, hóa chất hỗ trợ trước + phẫu thuật + hóa xạ trị sau, xạ trị đơn thuần

Các phương pháp phẫu thuật: cắt rộng u + vét hạch cổ, cắt bán phần lưỡi + vét hạch cổ, cắt bán phần lưỡi + tạo hình + vét hạch cổ.

Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật: xạ trị đơn thuần, hóa xạ hỗ trợ.

Theo dõi sau điều trị: Gọi điện theo số điện thoại trong hồ sơ bệnh án, thu thập thông tin và kết quả các lần khám định kỳ.

Kết quả nghiên cứu được đánh giá thông qua tình trạng tái phát, ước lượng thời gian sống thêm, so sánh đường cong sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm.

2.5. Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.6. Quản lý và phân tích số liệu

Số liệu nghiên cứu được mã hóa, xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0 và sử dụng các thuật toán phù hợp

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 30 tuổi	8	17,4
	30 – 35	18	39,1
	>35 tuổi	20	43,5
Giới tính	Nam	21	45,7
	Nữ	25	54,3

Nhận xét: Trong tổng số 46 BN nghiên cứu, BN có tuổi thấp nhất là 23, cao nhất là 40 tuổi. Tuổi trung bình là $34,09 \pm 4,99$. Số lượng BN tăng dần theo lứa tuổi, nhóm tuổi trên 30 tuổi chiếm đa số (82,6%), với nữ giới chiếm ưu thế (54,3%), tỷ lệ nam/nữ: 0,84.

Bảng 2. Đặc điểm giai đoạn bệnh trước điều trị

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn lâm sàng khối u	T1	22	47,8
	T2	16	34,8
	T3	7	15,2
	T4	1	2,2
Di căn hạch	N0	34	73,9
	N(+)	12	26,1
Giai đoạn	I	13	28,3
	II	16	34,8
	III	10	21,7
	IV	7	15,2

Nhận xét: Đa số BN được chẩn đoán ở giai đoạn lâm sàng khối u là T1 (47,8%) và có 12 BN di căn hạch (26,1%). Trong nghiên cứu có 29 BN ở giai đoạn sớm(I+II) chiếm 63,1%. Bệnh nhân ở giai đoạn muộn (III+IV) chỉ chiếm 36,9%.

Bảng 3. Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Độ mô học	I	3	6,5
	II	36	78,3
	III	7	15,2
Độ xâm lấn sâu (DOI)	$\leq 5\text{mm}$	17	43,6
	$> 5\text{ mm}$	22	56,4

Nhận xét: Mô bệnh học đa phần là ung thư biểu mô vảy độ II, chiếm 78,3%. Tiếp theo là độ III (chiếm 15,2%). Độ I chỉ chiếm 6,5%. Mức độ xâm lấn sâu khối u được xác định trên kết quả mô bệnh học của 39BN được phẫu thuật, trong đó DOI trung bình: $6,62 \pm 3,57$. Đa phần gặp DOI $> 5\text{mm}$ chiếm 56,4%. Tỷ lệ DOI $\leq 5\text{mm}$ chiếm 43,6%.

Bảng 4. Phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
PT đơn thuần	20	43,5
PT+ xạ/hóa xạ hỗ trợ	19	41,3
Hóa xạ đồng thời	3	6,5
Hóa chất trước+PT+hóa/xạ hỗ trợ	4	8,7
Tổng	46	100
Các phương pháp phẫu thuật		
Cắt rộng u+ VHC	7	16,3
Cắt 1/2 lưỡi+VHC	22	51,2
Cắt 1/2 lưỡi+VHC+tạo hình	14	32,5
Tổng	43	100

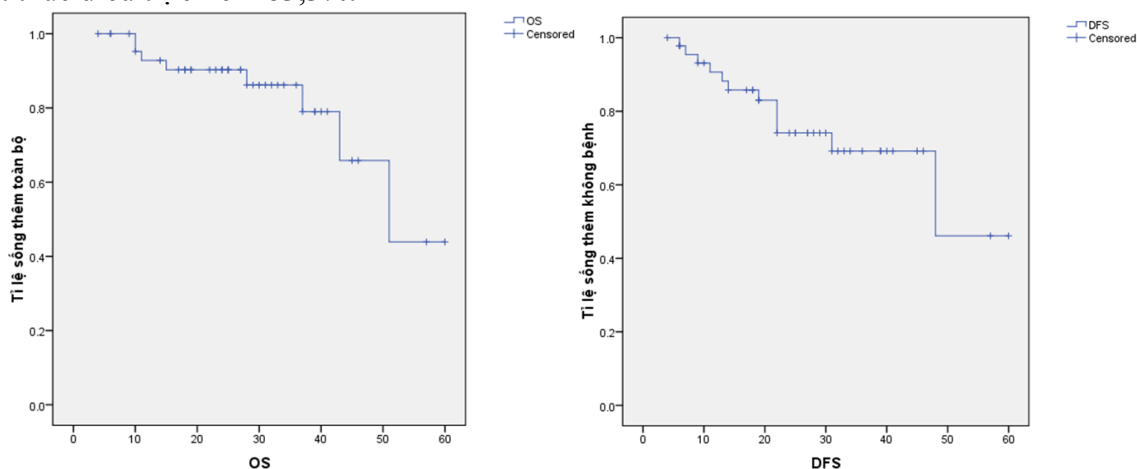
Nhận xét: BN được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần chiếm 43,5%. BN được điều trị bằng phẫu thuật + xạ/ hóa xạ hỗ trợ sau chiếm 41,3%.

- Phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu của bệnh nhân ung thư lưỡi, trong đó phẫu thuật cắt 1/2 lưỡi + vét hạch cổ chọn lọc chiếm 51,2%.

Bảng 5. Đặc điểm tái phát sau điều trị

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tái phát	Tái phát	12
	Không tái phát	34
Vị trí tái phát	Tại lưỡi	3
	Tại hạch	8
	Di căn xa	1
Thời gian tái phát	≤12 tháng	3
	12-24 tháng	7
	>24 tháng	2

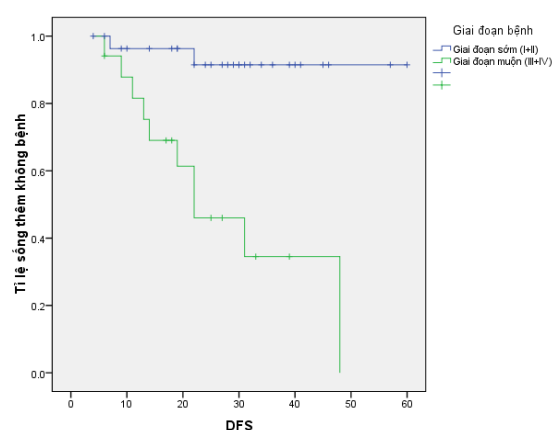
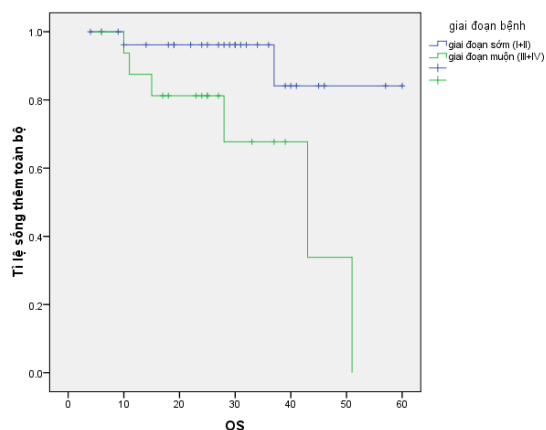
Nhận xét: chúng tôi ghi nhận 12 BN tái phát trong thời gian theo dõi (26,1%), trong đó chủ yếu là tái phát tại hạch cổ (chiếm 66,7%), tái phát tại lưỡi chiếm 25%. Chỉ có 01 BN di căn xa trong thời gian theo dõi, đó là di căn phổi. Tái phát chủ yếu trong vòng 24 tháng kể từ kết thúc điều trị chiếm 83,3%.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 82,6% với trung vị 51 tháng
- Thời gian sống thêm không bệnh 5 năm đạt 73,9% với trung vị 48 tháng

**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh****Nhận xét:**

- Tỷ lệ OS 5 năm ở nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm (I,II) và giai đoạn muộn (III,IV) lần lượt là 93,1% và 64,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$
- Tỷ lệ DFS 5 năm ở nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm (I,II) và giai đoạn muộn (III,IV) tương ứng là 93,1% và 41,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Tuổi và giới**

Ung thư lưỡi thường gặp ở lứa tuổi từ 50-70 tuổi, nam gặp nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ = 3/1. Tuy nhiên gần đây có xu hướng gia tăng ở người trẻ tuổi. Một số tác giả cho rằng ung thư lưỡi ở người trẻ thì tiên lượng xấu hơn người già. Tuy nhiên một số tác giả khác lại cho là ngược lại. Decroix cho rằng không có sự khác biệt về sống thêm giữa nam, nữ và tỷ lệ sống thêm giống nhau giữa nhóm tuổi 40. Nghiên cứu của Richard J và cộng sự về UTL giai đoạn pN₀, so sánh giữa nhóm ≤ 40 tuổi và > 40 tuổi cho thấy có sự khác biệt về OS ($p = 0,01$). Tuy nhiên nghiên cứu của Su

Jung Shim nhận ra OS và DFS 5 năm không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm ≤ 55 tuổi và > 55 tuổi ($p > 0,05$)^{5,6}.

Trong tổng số 46 BN nghiên cứu, BN có tuổi thấp nhất là 23, cao nhất là 40 tuổi. Tuổi trung bình là $34,09 \pm 4,99$. Số lượng BN tăng dần theo lứa tuổi, nhóm tuổi trên 30 tuổi chiếm đa số với 38/46 BN, chỉ có 8 BN nhỏ hơn 30 tuổi, với nữ giới chiếm ưu thế (54,3%), tỷ lệ nam/nữ: 0,84. Nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi thấp hơn các tác giả khác là do lựa chọn nhóm đối tượng trẻ tuổi và tỉ lệ mắc bệnh ở nhóm đối tượng trẻ ở nữ giới cao hơn.

4.2. Giai đoạn bệnh

Trong 46 BN nghiên cứu có 29 BN ở giai đoạn sớm (I+II) chiếm 63,1%. Bệnh nhân ở giai đoạn muộn (III+IV) chỉ chiếm 36,9%. Trong đó chủ yếu là giai đoạn II chiếm 34,8%, sau đó giai đoạn I chiếm 28,3%, giai đoạn III chiếm 21,7%. Giai đoạn IV chỉ chiếm 15,2%. Nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tác giả Mallet và cộng sự (2009) bệnh nhân ở giai đoạn sớm (giai đoạn I, II) chiếm 58%⁷; Miller và cộng sự (2019)

bệnh nhân giai đoạn sớm (I, II) chiếm 52%⁸

4.3. Mô bệnh học

Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán ung thư nói chung và UTL nói riêng. Trong đó độ mô học dùng để đánh giá mức độ giống với các tế bào bình thường cùng một loại mô của tế bào u và độ mô học có ảnh hưởng đến kết quả điều trị, độ mô học càng cao hay độ biệt hóa càng kém thì tiên lượng bệnh càng xấu. Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ năm 2017 đã thêm yếu tố DOI vào phân loại giai đoạn bệnh T (tumor) với ngưỡng cut-off 5mm cho thấy ý nghĩa vô cùng quan trọng của DOI trong đánh giá giai đoạn và tiên lượng UTL. Theo nghiên cứu của Chang và cộng sự: mức độ xâm lấn sâu (depth of invasion - DOI) >5mm có DFS và OS thấp hơn nhóm có DOI ≤5mm đồng thời tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn và tỷ lệ tái phát cũng cao hơn nhóm có DOI ≤5mm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy độ II (chiếm 78,3%), tiếp theo là độ III (chiếm 15,2%) và ung thư độ I chỉ chiếm 6,5%. Mức độ xâm lấn sâu khối u được xác định trên kết quả mô bệnh học của 39BN, trong đó DOI trung bình: $6,62 \pm 3,57\text{mm}$. Đa phần gặp DOI > 5mm chiếm 56,4%. Tỷ lệ DOI ≤5mm chiếm 43,6%. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác trên thế giới.

4.4. Phương pháp điều trị

Trong 46 BN nghiên cứu có 20 BN được điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần chiếm 43,5%. BN được điều trị bằng phẫu thuật + xạ trị/ hóa xạ bổ trợ sau chiếm 41,3%. BN được điều trị bằng hóa chất trước sau đó phẫu thuật chiếm 8,7%. Chỉ có 3 BN được điều trị bằng hóa xạ đồng thời triệt căn chiếm 6,5%.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu của bệnh nhân ung thư lưỡi, trong đó phẫu thuật cắt 1/2 lưỡi + vét hạch cổ chọn lọc chiếm 51,2%, chỉ có 7 BN được phẫu thuật cắt rộng u + vét hạch cổ chọn lọc chiếm 16,3%.

4.5. Tỷ lệ tái phát, di căn

Chúng tôi ghi nhận 12 BN tái phát trong thời gian theo dõi (26,1%), trong đó chủ yếu là tái phát tại hạch cổ (chiếm 66,7%), tái phát tại lưỡi chiếm 25%. Chỉ có 01 BN di căn xa trong thời gian theo dõi, đó là di căn phổi. Tái phát chủ yếu trong vòng 24 tháng kể từ khi kết thúc điều trị chiếm 83,3%. Kết quả của chúng tôi tương đương với các tác giả Mallet và cộng sự (2009)⁷; Miller và cộng sự (2019)⁸.

4.6. Thời gian sống thêm

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 46 bệnh nhân với thời gian theo dõi trung bình 27,3 tháng (ngắn nhất 4 tháng dài nhất 60 tháng), có 12 bệnh nhân bị tái phát và 8 bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 82,6% với trung vị 51 tháng. Trong đó tỷ lệ OS 5 năm ở nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm (I, II) và giai đoạn muộn (III, IV) lần lượt là 93,1% và 64,7% (với $p = 0,017$). Thời gian sống thêm không bệnh 5 năm đạt 73,9% với trung vị 48 tháng. Trong đó tỷ lệ DFS 5 năm ở nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm (I, II) và giai đoạn muộn (III, IV) tương ứng là 93,1% và 41,2%, với $p < 0,001$.

Kết quả sống thêm của chúng tôi có cải thiện hơn so với các tác giả khác có thể là do sự tiến bộ của các phương pháp điều trị hiện nay. Iype và cộng sự (2001) nghiên cứu hồi cứu trên 115 bệnh nhân UTL dưới 35 tuổi thấy tỷ lệ OS và DFS 3 năm, 5 năm lần lượt là 91%, 63% và 87%, 54,9%⁹. Garavello và cộng sự (2007) nghiên cứu so sánh giữa bệnh

nhân UTL dưới 40 tuổi và những bệnh nhân lớn hơn 40 tuổi cho thấy thời gian trung bình tái phát ở nhóm dưới 40 tuổi là 18 tháng so với nhóm lớn hơn 40 tuổi là 23 tháng. DFS 5 năm của nhóm dưới 40 tuổi là 34% so với nhóm lớn hơn 40 tuổi là 58% với $p=0.003^{10}$. Mallet và cộng sự (2009) nghiên cứu trên 52 bệnh nhân dưới 35 tuổi thấy tỷ lệ OS 2 năm và 5 năm lần lượt là 70% và 64%, trong khi đó DFS 2 năm và 5 năm lần lượt là 59% và 52%⁷. Miller và cộng sự (2019) đánh giá hồi cứu trên 23 bệnh nhân UTL tuổi từ 18-40 thấy: Tỷ lệ OS 5 năm là 66%, trong đó OS đối với nhóm bệnh nhân giai đoạn I và giai đoạn muộn (III, IV) lần lượt là 100% và 55%, với $p=0,012^8$.

V. KẾT LUẬN

Ung thư lưỡi ở người trẻ tuổi thường gặp ở nữ giới, được phát hiện ở giai đoạn sớm. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính. Điều trị hóa chất và xạ trị đóng vai trò hỗ trợ. Việc lựa chọn phác đồ điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân và kinh nghiệm của bác sĩ điều trị. Tỷ lệ OS 5 năm đạt 82,6%; DFS 5 năm đạt 73,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Văn Quảng.** Ung thư khoang miệng. Ung thư Đầu Cổ. Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. 2020:90–116.
2. **Sung H. FJ, and Siegel R.L. et al.,** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–249.
3. **Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL.** Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020;70(6):443–459.
4. **Sarkaria J.N. and Harari P.M.** Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. Head Neck. 1994;16(2):107–111.
5. **Shim S.J. CJ, and Koom W.S. et al.,** Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. Radiat Oncol. 2010;5:43.
6. **Cassidy R.J. SJM, and Jegadeesh N. et al.,** Association of Lymphovascular Space Invasion With Locoregional Failure and Survival in Patients With Node-Negative Oral Tongue Cancers. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;143(4):382–388.
7. **Mallet Y. AN, and Le Ridant A.-M. et al.,** Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. Acta Otolaryngol. 2009;129(12):1503–1508.
8. **Miller C. SA, and Tajudeen B. et al.,** Clinical features and outcomes in young adults with oral tongue cancer. Am J Otolaryngol. 2019;40(1):93–96.
9. **Iype E.M. PM, and Mathew A. et al.,** Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Among Young Indian Adults. Neoplasia. 2001;3(4):273–277.
10. **Garavello W. SR, and Gaini R.M. et al.,** Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. Oral Oncol. 2007; 43(9): 894–897.

VAI TRÒ CỦA KHÁNG EGFR TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẦU CỔ

Trần Lan Phương^{1,2}

TÓM TẮT

Ung thư đầu cổ là một trong những loại ung thư thường gặp trên thế giới, với đa phần giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào vảy. Đối với giai đoạn sớm có thể chỉ cần đơn trị liệu phẫu thuật hoặc xạ trị, đối với giai đoạn tiến xa hoặc di căn đòi hỏi phải phối hợp nhiều phương tiện điều trị. Biểu hiện EGFR có liên quan đến tình trạng kháng xạ và tiên lượng xấu, việc kết hợp chất chống EGFR cùng với xạ trị là một lựa chọn hợp lý. Nhiều thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III đã được thực hiện nhằm đánh giá vai trò xạ trị kết hợp kháng EGFR nhiều tình huống lâm sàng khác nhau với các giả thuyết khác nhau. Với các nghiên cứu vẫn đang được tiến hành và kết quả đang chờ đợi, việc sử dụng kháng EGFR vẫn được tiếp tục trong thực hành lâm sàng. Một vài nghiên cứu đã đưa ra những kết quả không ủng hộ kháng EGFR. Do đó, cần phải đánh giá lại và xác định vai trò hiện tại của kháng EGFR trong điều trị ung thư đầu cổ dựa trên các bằng chứng lâm sàng mới nhất.

SUMMARY

THE ROLE OF ANTI-EGFR IN TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

Head and neck cancer is one of the most common types of cancer in the world, with most of the pathology being squamous cell carcinoma.

Radiation therapy alone or surgery is generally used for an early-stage tumor, whereas in the locally advanced and recurrent or metastatic, multimodal treatment is required. EGFR is associated with radioresistance and poor prognosis, combining anti-EGFR agents with radiotherapy is a reasonable choice. Many phase III clinical trials have been performed to evaluate the role of combined anti-EGFR radiotherapy in various clinical scenarios with different hypothesis. In this scenario, anti-EGFR targeted agent cetuximab, introduced in clinical practice a decade ago, represents the only approved targeted therapy to date. With studies still ongoing and results awaited, the use of anti-EGFR continues in clinical practice. Several studies have reported results that do not support anti-EGFR. Therefore, there is a need to reevaluate and determine the current role of anti-EGFR in the treatment of head and neck cancer based on the latest clinical evidence.

I. MỞ ĐẦU

Điều trị ung thư đầu cổ, đặc biệt đối với giai đoạn tiến xa là một thách thức, đòi hỏi phải phối hợp nhiều phương tiện điều trị. Thông thường, điều trị tiêu chuẩn thường là phẫu thuật có hoặc không kết hợp với xạ trị bổ túc. Tuy nhiên, với quan niệm bảo tồn chức năng cơ quan, sự phát triển kết hợp hóa xạ trị đồng thời, bản chất sinh học bướu như biểu hiện EGFR, giúp nâng cao vai trò điều trị triệt để của xạ trị. Xạ trị với phân liều thay đổi, hoặc kết hợp với hóa trị, hoặc xạ trị kết hợp thuốc sinh học đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho ung thư đầu cổ không phải hóc miệng giai đoạn tiến xa ở một số quốc gia. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp vai trò

¹*Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch*

²*Bệnh viện Ung bướu TP.HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Lan Phương

Email: tranphuong20988@yahoo.com

Ngày nhận bài: 01.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

hóa trị đối với ung thư đầu cổ dựa trên 107 nghiên cứu ngẫu nhiên với 19.805 bệnh nhân vào năm 2021, tác giả Benjamin và cộng sự, đã khẳng định hóa xạ đồng thời đem lại nhiều lợi ích hơn và ưu việt hơn đối với điều trị ung thư đầu cổ.⁵ Do đó, vai trò của kháng thể đơn dòng kháng EGFR trong điều trị ung thư đầu cổ nên được xem xét.

II. CƠ CHẾ BỆNH HỌC CỦA EGFR ĐỐI VỚI UNG THƯ ĐẦU CỔ

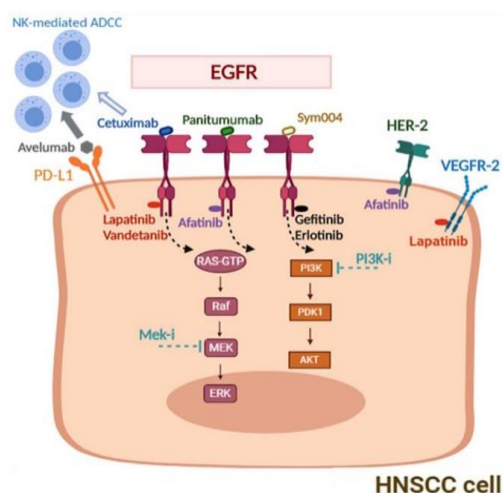
EGFR là một thụ thể protein xuyên màng thuộc họ ErbB của thụ thể tyrosine kinase (Hình 1). Bốn thụ thể ErbB khác nhau bao gồm EGFR (hoặc ErbB 1 hoặc Her-1), Her-2, Her-3 và Her-4, chúng giúp phát huy các chức năng sinh lý quan trọng trong các tế bào biểu mô bình thường. EGFR có thể được kích hoạt bằng các phối tử hòa tan (ví dụ: EGF hoặc yếu tố tăng trưởng biến đổi alpha, TGF- α) hoặc bằng cách đồng hóa hoặc dị hóa với các thụ thể họ HER khác (đặc biệt là ErbB 2). Kích hoạt EGFR dẫn đến việc kích thích tín hiệu nội bào tăng sinh và thúc đẩy sự sống sót tế bào, thông qua tăng protein kinase được hoạt hóa bằng mitogen

(MAPKs), con đường PI3K/AKT/mTOR và JAK/STAT (hình 1).

EGFR được biểu hiện quá mức ở 80 – 90% ung thư đầu cổ, đóng vai trò chính trong quá trình gây ung thư và phát triển khối u. Trên thực tế, biểu hiện EGFR ở niêm mạc bình thường của bệnh nhân ung thư đầu cổ cao hơn ở người khỏe mạnh và biểu hiện EGFR cũng tăng dần theo sự chuyển đổi ác tính của mô học, từ tăng sản sang ung thư biểu mô xâm lấn.

Ung thư đầu cổ có biểu hiện EGFR cao đáp ứng kém với xạ trị đơn thuần, trong khi đó lại không tìm thấy sự khác biệt khi hóa xạ trị đồng thời.

Hơn nữa, những nghiên cứu hiện nay đã ghi nhận mối tương quan nghịch giữa mức độ dương tính với HPV và biểu hiện EGFR ở bệnh nhân ung thư khẩu hầu có HPV dương tính. Nghiên cứu ước lượng có khoảng 5 – 20% HNSCC dương tính với HPV, riêng đối với ung thư khẩu hầu thì tỷ lệ có thể lên đến 40 – 90%. Ngoài ra, bệnh nhân dương tính với HPV ít có khả năng tái phát hoặc tiến triển bệnh hơn bệnh nhân âm tính với HPV, không phụ thuộc vào điều trị.²



Hình 1: Con đường tín hiệu EGFR và các thuốc nhắm trúng đích trong điều trị ung thư đầu cổ²

III. VAI TRÒ KHÁNG EGFR TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẦU CỔ

3.1. Xạ trị kết hợp với kháng EGFR

Cetuximab, một kháng thể đơn dòng khả năng giữ người và chuột, là loại kháng thể phổ biến nhất trong liệu pháp kháng EGFR được sử dụng rộng rãi ở ung thư đầu cổ. Vai trò của Cetuximab xác định lần đầu tiên vào năm 2006 qua nghiên cứu Bonner và cộng sự, nghiên cứu thử nghiệm pha III so sánh giữa xạ trị đơn thuần với xạ trị kết hợp Cetuximab mỗi tuần. Thời gian kiểm soát tại chỗ - tại vùng ở nhóm Cetuximab cao hơn đáng kể (24,4 tháng so với 14,9 tháng; HR= 0,68). Tỷ lệ sống còn toàn bộ trung bình (OS) (49,0 tháng so với 29,3 tháng; HR 0,73) cũng được cải thiện. Năm 2016, một phân tích phụ của thử nghiệm này đã so sánh kết quả của 182 bệnh nhân ung thư khẩu hầu và tình trạng p16 (protein có liên quan tình trạng nhiễm HPV), đã kết luận rằng việc kết hợp Cetuximab và xạ trị đã làm tăng LRC, OS và sống còn không bệnh (PFS) ở cả hai nhóm, lợi ích rõ ràng hơn nhiều đối với nhóm dương tính p16 (OS 3 năm: HR 0,38 so với 0,93). Dựa trên những dữ liệu này, xạ trị kết hợp Cetuximab được đưa vào hướng dẫn như một giải pháp thay thế cho hóa xạ trị đồng thời cho những bệnh nhân không phù hợp với Cisplatin.⁴

3.2. Hóa xạ trị đồng thời kết hợp với kháng EGFR

Việc kết hợp kháng EGFR và Cisplatin với xạ trị với hy vọng sẽ gia tăng hiệu quả điều trị hơn, được thực hiện qua nghiên cứu RTOG 0522. Bệnh nhân được chia 2 nhóm, một nhóm hóa xạ đồng thời với Cisplatin 100mg/m² 2 chu kỳ với nhóm kết hợp Cisplatin và Cetuximab với xạ trị. Kết quả cho thấy nhóm kết hợp thêm Cetuximab có tỷ lệ gián đoạn xạ trị cao hơn (29% so với

10%, p=0,001) và độc tính grad 3-4 cao hơn, nhưng lại không đem lại lợi ích về OS, LRC (OS 3 năm 72,9% sống còn 75,8%, p=0,32). Do đó, RTOG 0522 khuyến cáo mạnh mẽ không nên sử dụng phác đồ Cetuximab-Cisplatin- xạ trị.

GORTEC 2007-01 đã đánh giá liệu việc kết hợp Carboplatin /5FU, cetuximab và xạ trị đã không đem lại lợi ích khi so với xạ trị kết hợp đơn thuần cetuximab. Thử nghiệm này lựa chọn nhóm bệnh nhân N0-N2a và bệnh N2b không sờ thấy trên lâm sàng. PFS 3 năm là 53% so với 40% (p = 0,017) ở nhóm Carboplatin/5FU/Cetuximab với xạ trị nhưng không có sự khác biệt về sống còn toàn bộ. Độc tính cấp tính grad 3, mức độ ăn qua sonde và tỷ lệ nhập viện cao hơn (42% so với 22%, p = 0,001).²

3.3. Vai trò xạ trị kết hợp với kháng EGFR đối với nhóm bệnh nhân có thể sử dụng Cisplatin

Bệnh nhân ung thư đầu cổ có HPV dương tính thường có tiên lượng tốt hơn, các nhà nghiên cứu đã đặt ra câu hỏi liệu có thể có phác đồ điều trị ít độc tính hơn nhưng vẫn có tỷ lệ sống còn tương tự cho bệnh nhân hay không. Hai thử nghiệm quan trọng, RTOG 1016 và De-ESCALaTE, được thực hiện để sử dụng cetuximab thay thế Cisplatin trong điều trị triệt để như một phương pháp giảm bậc điều trị.

RTOG 1016 là một nghiên cứu ngẫu nhiên, không thua kém giai đoạn III quy mô lớn ở bệnh nhân ung thư khẩu hầu dương tính với HPV không được phẫu thuật. Kết cục chính là sống còn toàn bộ. Bệnh nhân được điều trị xạ trị kết hợp Cetuximab hoặc xạ trị kết hợp với Cisplatin (100 mg/m² mỗi 3 tuần, 2 chu kỳ). Kết cục chính đã không đạt được, OS 5 năm là 77,9% ở nhóm Cetuximab và 84,6% ở nhóm cisplatin (HR

1,45). Tất cả các kết cục phụ lợi thể đều nghiêng về Cisplatin. Dù mức độ độc tính cấp tính nhiều hơn ở nhóm Cisplatin nhưng không có sự khác biệt về độc tính muộn giữa 2 nhóm, ngoại trừ độc tính tại độ 3-4 ở nhóm Cisplatin.

De-ESCALaTE là một thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III ung thư đầu cổ dương tính với HPV không phẫu thuật. Bệnh nhân được chọn là nhóm nguy cơ thấp không hút thuốc hoặc có tiền sử hút thuốc trong đời dưới 10 gói/ năm. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để Cetuximab-Xạ trị hoặc Cisplatin-Xạ trị. Nhìn chung, không có sự khác biệt đáng kể về độc tính nghiêm trọng cấp tính hoặc muộn (cấp 3 đến 5) - kết cục chính của thử nghiệm. Ngoài ra, bệnh nhân ở nhóm dùng cisplatin đã cải thiện đáng kể OS 2 năm (97,5% so với 89,4%; HR 5,0) và tỷ lệ tái phát 2 năm đối với di căn tại chỗ hoặc di căn xa (6,0% so với 16,1%; HR 3,4).⁶ Nhìn chung, những kết quả này cho thấy Cisplatin ưu thế hơn Cetuximab. Qua thử nghiệm RTOG 1016 và DeESCALaTE đã xác nhận Cisplatin-Xạ trị là điều trị chuẩn cho nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ có HPV dương tính. Những thử nghiệm này cũng là lời nhắc nhở rằng Cetuximab-Xạ trị không nên được coi là chế độ điều trị “giảm leo thang” đối với ung thư đầu cổ liên quan đến HPV vì mức độ độc tính tương tự.

Thử nghiệm lâm sàng pha III ARTSCAN III ở bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn tiến triển, so sánh phác đồ Cisplatin-Xạ trị với Cetuximab-Xạ trị. Đối tượng nghiên cứu bệnh nhân ung thư đầu cổ, thanh quản và hạ họng giai đoạn tiến triển, bất kể tình trạng HPV. ARTSCAN III được thiết kế để chứng minh sự cải thiện OS 5 năm ở nhóm Cetuximab-Xạ trị so với Cisplatin hàng tuần (40 mg/m²)-Xạ trị. Nghiên cứu dự kiến thu

nhận khoảng 618 bệnh nhân, nhưng nghiên cứu đã kết thúc sớm khi đạt 298 bệnh nhân do ưu thế rõ rệt về kiểm soát tại chỗ ở nhóm Cisplatin. Trong nghiên cứu, gần 90% bệnh nhân có HPV dương tính, do đó nếu tiếp tục cũng khó có khả năng rút ra kết luận đối với nhóm HPV âm tính. Nhìn chung, ARTSCAN III càng thể hiện sự kém hiệu quả của Cetuximab-Xạ trị khi so với Cisplatin-Xạ trị, đặc biệt ở ung thư đầu cổ tiến triển tại chỗ liên quan đến HPV. Phân tích hậu kiểm ARTSCAN III cho thấy lợi ích OS của Cisplatin ở nhóm liên quan đến HPV HR= 5,7, đối với nhóm âm tính HPV HR=1,07. Phân tích này chỉ có thể được hiểu là tạo ra giả thuyết, nhưng nó đặt ra câu hỏi liệu kết quả có khác nhau không ở nhóm âm tính với HPV. Do đó, cần nhiều thêm thử nghiệm giai đoạn III so sánh cụ thể Cisplatin-Xạ trị so với Cetuximab-Xạ trị trong nhóm dân số âm tính với HPV để trả lời những câu trả lời này.^{2,3,7}

3.4. Vai trò xạ trị kết hợp với kháng EGFR đối với nhóm bệnh nhân không phù hợp sử dụng Cisplatin

Đối với những bệnh nhân ung thư đầu cổ tiến triển không đủ điều kiện dùng Cisplatin, việc lựa chọn điều trị hóa xạ đồng thời nên được cân nhắc. Ngoài ra định nghĩa về bệnh nhân không phù hợp Cisplatin đang tranh cãi, việc lựa chọn có sử dụng Cisplatin không thường tùy thuộc vào nhà lâm sàng. Đồng thuận ở nhóm các nước Trung Mỹ và vùng Caribe, nhóm chống chỉ định tuyệt đối Cisplatin nhóm bệnh nhân có ECOG 3-4, bệnh lý thần kinh độ 2, mang thai, đang cho con bú, HIV với CD4 <200, quá mẫn với Cisplatin, độ lọc cầu thận dưới 40 ml/phút, mất thính lực ù tai độ 2, sụt cân trên 30%, giảm tiểu cầu, giảm neutrophil, thiếu máu, cũng như bệnh lý đi kèm suy tim, xơ gan.¹

Khi bệnh nhân không đủ điều kiện sử dụng Cisplatin, thì có thể nhiều phương pháp điều trị toàn thân đồng thời khác bao gồm đơn trị liệu Carboplatin, bộ đôi Carboplatin/ 5FU, Cetuximab hoặc không điều trị toàn thân.

Nhìn chung, phác đồ có Carboplatin thường để thay thế cho nhóm bệnh nhân không phù hợp Cisplatin. Nhiều nghiên cứu hồi cứu đã so sánh phác đồ Carboplatin so với Cetuximab trong điều trị triệt để ở bệnh nhân ung thư đầu cổ tiến triển. Một phân tích hồi cứu quy mô lớn s2135 bệnh nhân (tuổi trung bình: 73 tuổi), 390 bệnh nhân dùng Cetuximab-Xạ trị, 578 bệnh nhân được hóa xạ trị, còn lại thì xạ trị đơn thuần. Nhóm bệnh nhân hóa xạ đồng thời với 52% nhận được Cisplatin và 36% Carboplatin. Bệnh nhân được điều trị với nhóm platin đã cải thiện đáng kể OS khi so sánh với Cetuximab-Xạ trị. Trong khi kết quả có thể bị nhầm lẫn do bao gồm những bệnh nhân dùng Cisplatin nhưng việc sử dụng phác đồ hóa xạ đồng thời với Carboplatin không làm mất đi những lợi ích đã biết của Cisplatin so với Cetuximab. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm Beckham và cộng sự, đánh giá các phác đồ Platin so với Cetuximab trong điều trị triệt để. Nghiên cứu kết luận rằng phác đồ với nhóm Platin, bất kể Carboplatin hay Cisplatin, đều có hiệu quả vượt trội về lâm sàng so với Cetuximab.

Liệu pháp miễn dịch vào ung thư đầu cổ tái phát/di căn đã được chứng minh hiệu quả, câu hỏi được đặt ra là liệu pháp miễn dịch có hiệu quả trong điều trị triệt để. Những bệnh nhân không phù hợp sử dụng Cisplatin, liệu pháp miễn dịch đã được chứng minh là không có lợi ích khi kết hợp với hóa xạ trị. HN-004 là thử nghiệm giai đoạn II ghi nhận những người không phù hợp với Cisplatin, bệnh nhân dùng Cetuximab-Xạ trị so với

Durvalumab-Xạ trị. Kết quả phân tích tạm thời cho thấy tỷ lệ thất bại tại chỗ của Durvalumab-Xạ trị cao hơn đáng kể so với Cetuximab-Xạ trị dẫn đến nghiên cứu này phải kết thúc sớm. Thử nghiệm ngẫu nhiên GORTEC 2015–01 đối với ung thư đầu cổ giai đoạn III/IV không thể phẫu thuật, bệnh nhân sử dụng Cetuximab-Xạ trị so với Pembrolizumab-Xạ trị với mục tiêu chính là kiểm soát tại chỗ (LRC). Tỷ lệ LRC tương tự giữa hai nhóm (lần lượt là 59% và 60%) và dường như có tỷ lệ độc tính thấp ở nhóm sử dụng liệu pháp miễn dịch. Thử nghiệm GORTEC-REACH đã nghiên cứu vai trò của cetuximab + avelumab (kháng PD-L1) đối với hai nhóm bệnh nhân, phù hợp với Cisplatin và không phù hợp Cisplatin. Trong nhóm không phù hợp với Cisplatin, điều trị chuẩn là Cetuximab-Xạ trị. Đối với những bệnh nhân không phù hợp với Cisplatin, việc bổ sung Avelumab vào Cetuximab không mang lại lợi ích PFS so với nhóm sử dụng Cetuximab đơn thuần.

Nói chung, những dữ liệu này gợi ý rằng phác đồ dựa trên Carboplatin được ưu tiên hơn Cetuximab đối với những bệnh nhân không phù hợp dùng Cisplatin. Cũng cần lưu ý rằng lợi ích ban đầu của Cetuximab-Xạ trị so với xạ trị đơn thuần đã được chứng minh ở nhóm bệnh nhân thể trạng tốt, đủ điều kiện dùng Cisplatin. Với suy nghĩ này, vẫn chưa rõ lợi ích thực sự của Cetuximab nằm trong nhóm không đủ điều kiện sử dụng Cisplatin. Với tỷ lệ thấp hơn về độc tính thận, độc tai và buồn nôn so với Cisplatin, phác đồ điều trị dựa trên Carboplatin được áp dụng tốt và được ưu tiên ở những bệnh nhân không thể điều trị Cisplatin. Kết quả của nghiên cứu GORTEC 2015 rất hứa hẹn nhưng cần các nghiên cứu lớn hơn để xác định xem liệu liệu pháp điều trị dựa trên miễn dịch có là phác

đề sẽ được ưu tiên hơn phác đồ dựa trên Carboplatin hoặc Cetuximab trong nhóm dân số không đủ điều kiện dùng Cisplatin.⁷

3.5. Vai trò xạ trị kết hợp với kháng EGFR đối với xạ trị bổ túc

Vai trò của kháng EGFR trong điều trị hỗ trợ cũng chưa có đủ bằng chứng. RTOG-0920 là thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III so sánh giữa nhóm Cetuximab - Xạ trị so với xạ trị đơn thuần ở bệnh nhân ung thư đầu cổ tiến triển với các yếu tố nguy cơ trung bình sau phẫu thuật. Nghiên cứu đang được phân tích và đang chờ đợi kết quả cuối cùng. Dựa trên phân tích tổng hợp EORTC 22931 và RTOG 9501, cho thấy rằng Cetuximab sẽ có lợi ích trong điều trị bổ túc nhóm nguy cơ trung bình.

Cetuximab cũng đang được tích cực nghiên cứu trong điều trị bổ túc ở nhóm có nguy cơ cao qua nghiên cứu RTOG 1216. Những bệnh nhân ung thư đầu cổ được phẫu thuật có nguy cơ cao được phân ngẫu nhiên để xạ trị phối hợp với Cisplatin, hoặc Docetaxel / cetuximab, hoặc Cisplatin /atezolizumab.^{2,7}

IV. KẾT LUẬN

Kết hợp kháng EGFR (Cetuximab) với xạ trị đã được chứng minh đem lại lợi ích sống còn hơn so với xạ trị đơn thuần. Những nghiên cứu phân tích hiện tại, vai trò xạ trị kết hợp với kháng EGFR không thể thay thế cho điều trị chuẩn hóa xạ đồng thời Cisplatin đối với ung thư đầu cổ đặc biệt ở nhóm HPV dương tính. Vai trò kháng EGFR kết hợp với xạ trị bổ túc đang chờ kết quả từ những nghiên cứu đang thực hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alvarado-Muñoz JF, Falco A, Morales AR, et al.** Platinum ineligibility in squamous cell carcinoma of the head and neck: consensus from Central America and the Caribbean. *Future Oncol.* 2021;17(15):1963-1971. doi:10.2217/fon-2020-0931
2. **Fasano M, Della Corte CM, Viscardi G, et al.** Head and neck cancer: the role of anti-EGFR agents in the era of immunotherapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13:1758835920949418.
3. **Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al.** ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(1):38-47. doi:10.1200/JCO.20.02072
4. **Krishnamurthy S, Ahmed I, Bhise R, Mohanti BK, Sharma A, Rieckmann T, Paterson C, Bonomo P.** The dogma of Cetuximab and Radiotherapy in head and neck cancer - A dawn to dusk journey. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022;34:75-81
5. **Lacas B, Carmel A, Landais C, et al.** Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021; 156: 281-293. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.013
6. **Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al.** Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51-60. doi:10.1016/S0140-6736(18)32752-1
7. **Tathineni, P., Joshi, N. & Jelinek, M.J.** Current State and Future Directions of EGFR-Directed Therapy in Head and Neck Cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 24, 680–692 (2023)

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN III-IVA BẰNG HÓA CHẤT DẪN ĐẦU PHÁC ĐỒ TCF

Phạm Hương Giang¹, Đỗ Hùng Kiên²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn trong điều trị hóa chất dẫn đầu phác đồ TCF ở nhóm bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 55 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (UTVMH) giai đoạn III-IVA điều trị phác đồ hóa chất dẫn đầu TCF tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 11/2020 đến 05/2023. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, độc tính được theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ là 92,72% trong đó: 5,45% đáp ứng hoàn toàn, 87,27% đáp ứng một phần. Tác dụng không mong muốn chủ yếu là buồn nôn, nôn; độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp là giảm huyết sắc tố (49,7 %), hạ bạch cầu hạt trung tính (3,6%), hạ tiểu cầu (2,7%), hầu hết ở độ 1. **Kết luận:** Phác đồ TCF dẫn đầu ở bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IVA có tỷ lệ đáp ứng cao, tạo thuận lợi cho hóa xạ đồng thời, dung nạp tốt, độc tính tối thiểu chủ yếu trên huyết học.

Từ khóa: hóa chất dẫn đầu, ung thư vòm mũi họng, TCF, giai đoạn III-IVA.

SUMMARY

TREATMENT RESULT OF TCF AS INDUCTION CHEMOTHERAPY IN LOCOREGIONALLY ADVANCED NASOPHARYNX CANCER

Objective: Evaluating treatment results and adverse effects of TCF induction chemotherapy on patients with locoregionally advanced nasopharynx cancer (stage III-IVA). **Subjects and methods:** Retrospective descriptive study on 55 patients with stage III-IVA nasopharynx cancer who received 3 cycles induction chemotherapy TCF at K Tan Trieu Hospital from November 2020 to May 2023. The primary endpoint was response rate and the second endpoints were adverse effects. **Results:** The overall response rate is 92,72%: 5,45% complete response, 87,27% partial response. The common toxicities were anemia (49,7%), neutropenia (3,6%), thrombopenia (2,7%), nausea, vomiting mainly grade I (CTCAE). **Conclusion:** Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil regimen induction chemotherapy of stage III-IVA nasopharynx cancer has a high response rate, well tolerance with the acceptable toxicities.

Keywords: locoregionally advanced nasopharynx cancer, induction chemotherapy, TCF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một trong những ung thư phổ biến vùng đầu cổ, ước tính năm 2020 có hơn 133.000 ca mắc mới và hơn 80.000 ca tử vong do UTVMH trên toàn thế giới, tập trung nhiều ở các nước

¹Trường Đại Học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Đông Á và Đông Nam Á¹. Việt Nam cũng là một trong số các quốc gia có tỷ lệ mắc ung thư vòm họng cao với tỷ lệ mắc mới năm 2020 khoảng 6.040 bệnh nhân, tỷ lệ tử vong 3.706 ca. Trong số các ca mắc mới, hơn 70% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III-IV, tiên lượng xấu, tỷ lệ tiến triển sau điều trị và tỷ lệ tái phát, di căn xa cao². Những năm gần đây, hóa chất dẫn đầu kết hợp với hóa xạ trị đồng thời đã trở thành lựa chọn đầu tiên cho bệnh nhân UTMH giai đoạn III - IVA³ vì cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống không tiến triển (PFS), thời gian sống không di căn xa (FDMS) và thời gian sống không tái phát tại chỗ (LRFS) so với điều trị hóa xạ trị đồng thời đơn thuần⁴. Có nhiều các phác đồ hóa chất được sử dụng trong điều trị UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ như phác đồ TCF (Docetaxel-Cisplatin-5FU), CF (Cisplatin - 5FU), GP (Gemcitabine -Cisplatin)... Nhiều nghiên cứu trên thế giới và khuyến cáo hiện hành cho thấy hiệu quả và độ an toàn của phác đồ hóa chất TCF dẫn đầu trên nhóm bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III - IVA. Năm 2016 Sun Y và cộng sự công bố nghiên cứu ngẫu nhiên, pha 3, đánh giá kết quả điều trị phác đồ dẫn đầu TCF cho các bệnh nhân UTMH giai đoạn III - IVA với sự tham gia của 10 trung tâm tại Trung Quốc, cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ lên đến 90% ở nhóm có điều trị hỗ trợ trước TCF và có lợi ích về sống thêm cao hơn nhóm chỉ có hóa xạ đơn thuần⁵. Tại Việt Nam hiện chưa có nhiều nghiên cứu về phác đồ này, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: **Đánh giá đáp ứng của hóa chất dẫn đầu phác đồ TCF trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn**

III và IVA và nhận xét 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 xác định ung thư vòm giai đoạn III (T1/T2-N2; T3-N0-2) và IVA (T4-N0-2; bất kỳ T-N3) và được điều trị hoá chất dẫn đầu phác đồ TCF tại Bệnh viện K từ tháng 11/2020 đến tháng 05/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN mới được chẩn đoán UTMH giai đoạn III hoặc IVA theo AJCC 2017, mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy sừng hóa và ung thư biểu mô vảy không sừng hóa theo WHO 2016. Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG 0 hoặc 1. Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI. Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị. BN tự nguyện tham gia nghiên cứu và hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc bệnh ung thư thứ 2 hoặc các bệnh lý nội khoa nặng chưa được kiểm soát (Tim mạch, hô hấp, ...), BN đã điều trị trước đó, phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu và cách chọn: Chọn mẫu thuận tiện, 55 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn từ tháng 11/2020 đến tháng 5/2023.

Phác đồ điều trị: Docetaxel 60mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, Cisplatin 60mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, Fluorouracil 600mg/m² mỗi ngày truyền tĩnh mạch ngày 1-5. Chu kỳ 21 ngày, trong 3 chu kỳ. Dự phòng G-CSF sau hoá chất

Đánh giá đáp ứng điều trị: đánh giá sau 3 chu kỳ hóa chất induction và sau hóa xạ

đồng thời theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 hoặc khi bệnh có dấu hiệu tiến triển trên lâm sàng. Đánh giá đáp ứng cơ năng qua thăm khám lâm sàng, đánh giá chủ quan của bệnh nhân, khai thác hồ sơ bệnh án.

Đánh giá độc tính của phác đồ: theo phân độ tiêu chuẩn CTCAE 5.0

Xử lý số liệu: Nhập số liệu, mã hóa số liệu, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 và các test thống kê y học

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

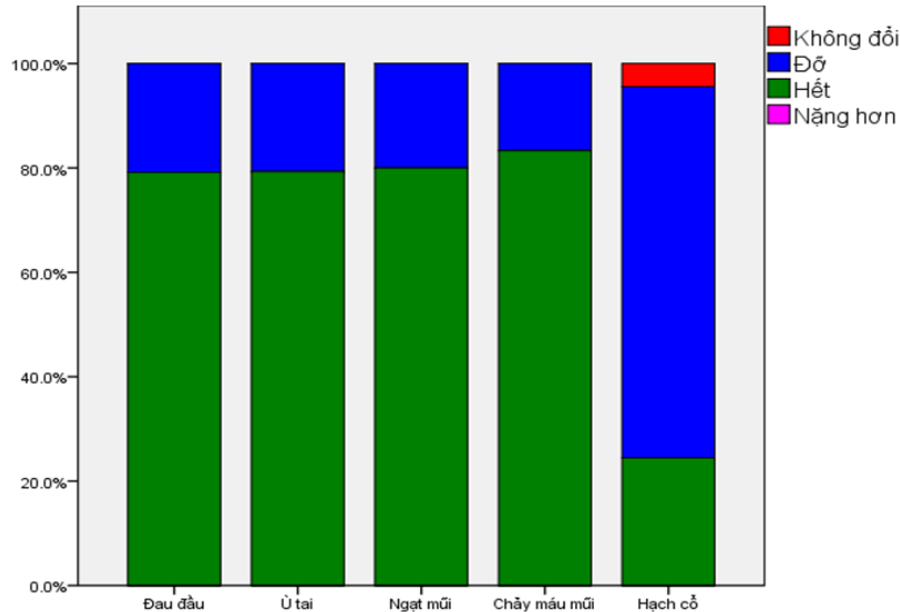
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

	Số BN (n =55)	Tỷ lệ %
Giới tính		
Nam	38	69,1
Nữ	17	30,9
ECOG		
0	35	63,6
1	20	36,4
Triệu chứng cơ năng		
Đau đầu	26	47,3
Ù tai	29	52,7
Ngạt mũi, chảy máu mũi	16	29,1
Khạc đờm/máu	10	18,2
Hạch cổ	45	81,8
Triệu chứng khác	9	16,4
Giai đoạn u		
T1-2	25	45,4
T3-4	30	54,6
Giai đoạn hạch		
N0-1	12	21,8
N2	32	58,2
N3	11	20
Giai đoạn bệnh		
III	36	65,5
IVA	19	34,5

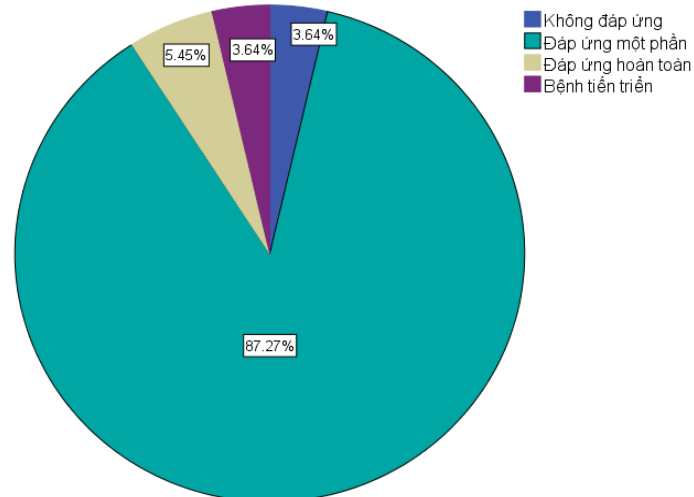
Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $41,13 \pm 11,92$. Tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1. Các triệu chứng khiến bệnh nhân vào viện thường là nổi hạch cổ (81,8%), ù tai (52,7%), đau đầu (47,3%), 16,4 % bệnh nhân có triệu chứng thần kinh khác (tê bì mặt, lác mắt, nhìn đôi...). Trong nhóm đối tượng nghiên cứu tỉ lệ giai đoạn III là 65,5%, giai đoạn IVA là 34,5%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị



Biểu đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng cơ năng

Nhận xét: Các triệu chứng cơ năng giảm dần sau các đợt điều trị, 98% bệnh nhân có đáp ứng cơ năng. Sau 3 đợt điều trị hóa chất dẫn đầu, các triệu chứng như đau đầu, ù tai, ngạt mũi không còn ở trên 75% bệnh nhân, hạch cổ khám trên lâm sàng giảm hơn 90%. Các triệu chứng khác như tê bì mặt, nhìn đôi,... cũng thuyên giảm gần như hoàn toàn.



Biểu đồ 2: Tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 92,72%, trong đó 48/55 BN (87,3%) đáp ứng một phần, 3/55 BN (5,5%) đáp ứng hoàn toàn. Sau 3 chu kỳ hóa chất dẫn đầu, có 2 bệnh nhân bệnh ổn định và 2 bệnh nhân bệnh tiến triển tại chỗ, tuy nhiên các bệnh nhân vẫn đủ điều kiện tiếp tục điều trị hóa xạ trị đồng thời. Tỷ lệ đáp ứng 1 phần/đáp ứng hoàn toàn tại u và hạch lần lượt là: 69,1/16,4 % và 63,6/12,7%.

3.3. Một số tác dụng không mong muốn**Bảng 2: Độc tính trên hệ tạo huyết**

TD không mong muốn		Độ 1 N(%)	Độ 2 N(%)	Độ 3 N(%)	Độ 4 N(%)
Hạ Hb	CK1	22 (40)	0	0	0
	CK2	29 (52,7)	0	0	0
	CK3	31 (56,4)	0	0	0
Hạ BCTT	CK1	2 (3,6)	1 (1,8)	0	0
	CK2	4 (7,3)	1 (1,8)	0	0
	CK3	2 (3,6)	3 (5,5)	1(1,8)	0
Hạ Tiểu cầu	CK1	2 (3,6)	0	0	0
	CK2	0	0	0	0
	CK3	1 (1,8)	0	0	0

Nhận xét: Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là trên hệ tạo huyết, đặc biệt là hạ huyết sắc tố và hạ bạch cầu hạt trung tính. Chủ yếu độc tính thường gặp ở độ 1 và độ 2. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3 là 1,8%, không có BN nào bị độc tính độ 4.

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng KMM		Độ 1 N(%)	Độ 2 N(%)	Độ 3 N(%)	Độ 4 N(%)
Tăng men gan (AST/ALT)	CK1	19 (34,5)	1(1,8)	0	0
	CK2	11 (20)	0	0	0
	CK3	11 (20)	0	0	0
Tăng Creatinin	CK1	1 (1,8)	0	0	0
	CK2	0	0	0	0
	CK3	2 (3,6)	0	0	0
Tiêu chảy	CK1	5 (9,1)	3 (5,5)	0	0
	CK2	0	0	0	0
	CK3	0	1 (1,8)	0	0
Nôn	CK1	6 (10,9)	0	0	0
	CK2	1(1,8)	0	0	0
	CK3	0	0	0	0
Buồn nôn	CK1	12 (21,8)	0	0	0
	CK2	5 (9,1)	0	0	0
	CK3	2 (3,6)	0	0	0

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp độc tính ngoài hệ huyết học độ 3-4. Độc tính độ 2 gặp ở tiêu chảy (7,3%) và tăng men gan (1,8%). Các tác dụng phụ chủ yếu khác là tăng men gan (34,5%), buồn nôn (21,8%), nôn (10,9%)

IV. BÀN LUẬN

Ung thư vòm giai đoạn III-IVA thường có tiên lượng xấu do tỉ lệ tái phát, di căn xa cao². Hiện nay có nhiều hướng tiếp cận trong điều trị như: hóa chất cảm ứng theo sau là

hóa xạ trị đồng thời hoặc hóa xạ đồng thời trước → hóa chất bổ trợ hoặc hóa xạ triệt căn đơn thuần. Phác đồ hóa chất cảm ứng phác đồ TCF trước hóa xạ trị đồng thời đã chứng minh được hiệu quả làm tăng thời gian sống thêm không bệnh so với hóa xạ đơn thuần, cũng như kéo dài thời gian sống còn toàn bộ và giảm tỷ lệ thất bại do di căn xa⁶. Theo giả thuyết khối u lớn, xâm lấn nhiều tổ chức lân cận ở giai đoạn T3-T4; hạch N2-3 thường có gánh nặng khối u lớn, nguy cơ vi di căn cao chưa phát hiện ra trên các xét nghiệm cận lâm sàng nên điều trị hóa chất dẫn đầu còn mục tiêu tiêu diệt các vi di căn, giảm thể tích u, thuận lợi cho điều trị tia xạ về sau cũng như đánh giá được nhạy cảm của hóa chất. Một hạn chế khi lựa chọn phác đồ TCF là lo ngại về độc tính, đặc biệt là độc tính về huyết học và sự tuân thủ điều trị, có hoàn thành được toàn bộ các chu kỳ điều trị không. Tuy nhiên, 1 số phân tích và nghiên cứu đã chứng minh tính an toàn của phác đồ này, đặc biệt nghiên cứu pha 3 của tác giả Sun Y và cộng sự sử dụng liệu hóa chất biến đổi (mTCF) vẫn đem lại kết quả tích cực và độc tính chấp nhận được^{5,7}.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi mắc bệnh khá trẻ: tuổi trung bình là 41, trong đó trẻ nhất là bệnh nhân 14 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ 2. Hạch cổ là triệu chứng thường gặp nhất ở 81,8% bệnh nhân. Đa phần bệnh nhân có u lớn T3-4 (54,6%) và hạch N2 (58,2%) – giai đoạn III 65,5 % và giai đoạn IVA 34,5%. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với nhiều tác giả khác. Ngô Thanh Tùng (2021) nghiên cứu nhóm bệnh nhân có độ tuổi 15-70, trung bình là 48 tuổi, tỉ lệ nam/ nữ 2,18⁸. Sun Y và cộng sự điều trị hóa chất cảm ứng phác đồ TCF trên nhóm bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 42, tỉ lệ nam/nữ là 4/1. Các kết quả này đều phù hợp

với dịch tễ học đặc biệt ở vùng dịch tễ như Việt Nam và Trung Quốc.

Về kết quả điều trị: trong nghiên cứu của chúng tôi, về mặt cơ năng, hầu hết các triệu chứng đều có sự cải thiện đáng kể sau điều trị. Chỉ có 2 bệnh nhân khám hạch cổ ít đáp ứng, tuy nhiên các triệu chứng kèm theo như đau đầu và ù tai của các bệnh nhân đều thuyên giảm. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 92,72%, bệnh giữ nguyên ở 3,64% trường hợp. Nghiên cứu ghi nhận 2/55 (3,64%) bệnh nhân bệnh tiến triển sau 3 chu trị hóa chất TCF. Các nghiên cứu khác có giai đoạn bệnh và điều trị hóa chất dẫn đầu tương tự cũng cho kết quả tương tự: Ngô Thanh Tùng và cộng sự (2021) tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 94,5%; Sun Y và cộng sự (2016) tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 90% (216/241 BN). Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi kết quả bước đầu cho thấy hiệu quả của phác đồ hóa chất dẫn đầu TCF ở bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA, tuy nhiên cần nghiên cứu thêm trong thời gian dài để đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh và tỷ lệ tái phát di căn xa.

Các tác dụng phụ thường gặp ở nghiên cứu chúng tôi là độc tính trên huyết học: 49% hạ huyết sắc tố độ 1, không có bệnh nhân nào hạ độ 2 trở nên do nguyên nhân hóa chất; hạ bạch cầu hạt trung tính chủ yếu độ 1-2, chỉ có 1 bệnh nhân (1,8%) hạ bạch cầu độ 3 cần điều trị kích cầu ở chu kỳ 3; 5,4% hạ tiểu cầu độ 1 và không có triệu chứng lâm sàng kèm theo như chảy máu chân răng, xuất huyết dưới da... Kết quả này thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của Sun Y với 35% hạ bạch cầu hạt trung tính độ 3-4. Sự chênh lệch này có lẽ một phần do chúng tôi dùng G-CSF dự phòng hàng ngày trong vòng 5 ngày sau hóa chất làm giảm tác dụng phụ hạ bạch cầu, ngoài ra cỡ mẫu của 2 nghiên cứu có sự

chênh lệch cao. Các tác dụng phụ khác ngoài hệ huyết học là tăng men gan (34,5%), buồn nôn (21,8%), nôn (10,9%), đa phần là độ 1, không ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe bệnh nhân và quá trình điều trị. Những chu kỳ sau tác dụng phụ giảm hơn do có sự bổ sung điều trị các triệu chứng gặp phải từ chu kỳ trước. Điều này cũng có thể lý giải cho kết quả 100% bệnh nhân điều trị hết 3 chu kỳ hóa chất dẫn đầu TCF, không bệnh nhân nào phải chỉnh liều, thời gian sai lệch giữa các lần điều trị chủ yếu do nguyên nhân khách quan bên ngoài như giãn cách hay mắc COVID19.

V. KẾT LUẬN

Điều trị hóa chất dẫn đầu phác đồ TCF bước đầu mang lại hiệu quả đáp ứng cao lên đến 97,72% và khả năng dung nạp tốt, tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp.

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. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
3. **Zhang B, Li MM, Chen WH, et al.** Association of Chemoradiotherapy Regimens and Survival Among Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(10): e1913619. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13619
4. **Xu G, Wang Q, Wu X, et al.** Comparison of Induction Chemotherapy Plus Concurrent Chemoradiotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2021; 20: 1533033821990017. doi: 10.1177/1533033821990017
5. **Sun Y, Li WF, Chen NY, et al.** Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1509-1520. doi:10.1016/S1470-2045(16)30410-7
6. **Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al.** Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Endemic Nasopharyngeal Carcinoma: Individual Patient Data Pooled Analysis of Four Randomized Trials. *Clin Cancer Res.* 2018;24(8):1824-1833. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2656
7. **Zhou R, Zhu J, Chen X, Liu Y, Wang Y, Zhang T.** The efficacy and safety of docetaxel, cisplatin and fluorouracil (TPF)-based induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2020;22(3):429-439. doi:10.1007/s12094-019-02142-7
8. **Ngô Thanh Tùng.** Đánh giá kết quả điều trị hóa xạ đồng thời theo sau hóa chất cảm ứng trên nhóm bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA.;2021.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI LỒNG NGỰC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP DI CĂN HẠCH TRUNG THẤT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Đặng Nguyên Kha¹, Hồ Minh Nhật¹, Dương Phước Tuấn¹,
Hoàng Văn Tùng¹, Nguyễn Vũ Khôi¹, Hà Thành Danh¹, Nguyễn Văn Thân¹

TÓM TẮT

Di căn hạch trung thất không hiếm gặp trong ung thư tuyến giáp, việc điều trị thường khó khăn cần sự phối hợp của nhiều chuyên khoa: đầu cổ, lồng ngực, y học hạt nhân. Ứng dụng kỹ thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (VATS) nạo hạch trung thất trong chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp có di căn những nhóm hạch này giúp lấy bỏ triệt để các nhóm hạch, tránh cura xương ức và hỗ trợ điều trị Iod phóng xạ. Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng đã áp dụng kỹ thuật VATS điều trị ung thư tuyến giáp di căn hạch trung thất từ năm 2021. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ trong điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp di căn hạch trung thất. **Đối tượng – phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu trên 22 bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật nạo hạch trung thất trong ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 01/2021 đến tháng 05/2023. **Kết quả:** 77,3% nữ giới và 22,7% nam giới; 59,1% tuổi ≥ 55 ; tuổi trung bình là $51,36 \pm 11,2$. Tỷ lệ di căn nhóm 2R chiếm phần lớn với 95,5% và 100% hạch nhóm 2R và 2L được nạo dương tính về mặt mô bệnh học sau phẫu thuật. Ung thư tuyến giáp thể nhú chiếm 86,4%, ung thư tuyến

giáp thể tủy có 3 trường hợp (13,6%). Thời gian nằm viện trung bình là $7,14 \pm 0,5$ ngày. Mức đau nhẹ chiếm phần lớn với 86,4%, mức đau vừa 13,6% và không có trường hợp nào đau nặng. 95,5% không xảy ra biến chứng, 1 trường hợp (4,5%) tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược tạm thời. Kết quả tốt chiếm tỷ lệ cao nhất với 95,5%. **Kết luận:** Phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ là phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị triệt căn ung thư biểu mô tuyến giáp có di căn hoặc nghi ngờ di căn hạch trung thất, tránh cura xương ức không cần thiết và hỗ trợ điều trị Iod phóng xạ, giúp kiểm soát tái phát tại chỗ.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến giáp, nội soi lồng ngực có video hỗ trợ, di căn hạch trung thất, Iod phóng xạ.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULT OF VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN THE TREATMENT OF THYROID CARCINOMA WITH MEDIASTINAL LYMPH NODES METASTASIS AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Mediastinal lymph node metastases are not rare in thyroid cancer, but the treatment is often difficult and requires the coordination of many specialties: head and neck, thoracic and nuclear medicine. Application of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) with mediastinal lymph node dissection in the diagnosis and

¹Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Minh Nhật

Email: minhnhathdy1994@gmail.com

Ngày nhận bài: 02.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

treatment of thyroid carcinoma with helps to thoroughly remove the lymph node stations, avoid sternotomy and support radioactive iodine treatment. Da Nang Oncology Hospital has applied VATS technique to treat thyroid cancer with mediastinal lymph node metastasis from 2021. **Objective:** Evaluation of the results of video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of thyroid carcinoma with mediastinal lymph node metastasis. **Method:** Retrospective study on 22 patients indicated for mediastinal lymphadenectomy in thyroid cancer at Da Nang Oncology Hospital from January 2021 to May 2023. **Results:** 77.3% female and 22.7% male; 59.1% age ≥ 55 ; mean age was 51.36 ± 11.2 . The rate of metastasis in group 2R accounted for the majority with 95.5% and 100% of lymph nodes in groups 2R and 2L were dissected were pathologically positive postoperation. Papillary thyroid cancer accounted for 86.4%, medullary thyroid cancer had 3 cases (13.6%). The average hospitalization time was 7.14 ± 0.5 days. Mild pain accounted for the majority with 86.4%, moderate pain 13.6% and no cases of severe pain. 95.5% had no complications, 1 case (4.5%) had temporary recurrent laryngeal nerve injury. Good results accounted for the highest rate with 95.5%. **Conclusions:** Video-assisted thoracoscopic surgery is a relatively safe and effective method in the treatment of thyroid carcinoma with metastases or suspected mediastinal lymph node metastasis, avoiding unnecessary sternotomy and supporting radioactive iodine treatment. This surgical approach can help control local recurrence in some cases.

Keywords: Thyroid carcinoma, Video-assisted thoracoscopic surgery, Mediastinal lymph node metastasis, Mediastinal lymphadenectomy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTĐ) là bệnh lý ác tính nội tiết phổ biến nhất và tỷ lệ mắc liên tục gia tăng trên toàn thế giới trong những thập kỷ qua. 30% bệnh nhân UTTĐ phát triển di căn xa trong suốt cuộc đời của họ và hầu hết trong số đó đều liên quan đến hạch bạch huyết. Tỷ lệ di căn hạch bạch huyết trung thất trên được ghi nhận lên đến 10% bệnh nhân UTTĐ⁴.

Hạch di căn thường biểu hiện đầu tiên ở hạch cổ trung tâm và di xuống dọc theo hạch bạch huyết vùng trung thất, phía sau các mạch máu lớn. Theo Sweet, hầu hết các hạch sau xương ức nằm ở khoang trước trên của trung thất, hiếm khi nằm sau khí quản hoặc trung thất sau. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị ưu tiên đối với di hạch trung thất trên và cải thiện đáng kể tiên lượng của bệnh nhân⁴.

Hạch trung thất được chia làm hai nhóm hạch: nhóm hạch trên tĩnh mạch vô danh và nhóm hạch dưới tĩnh mạch vô danh. Đối với nhóm hạch trung thất nằm trên tĩnh mạch vô danh, nạo hạch qua đường cổ là phương pháp nạo mở rộng của khoang hạch trung tâm thường được áp dụng. Trong khi những hạch trung thất nằm dưới tĩnh mạch vô danh đòi hỏi kỹ thuật của xương ức bán phần/toàn phần hoặc mở ngực nhằm tạo một trường mở rộng rãi hơn. Tuy nhiên, đây là những kỹ thuật xâm lấn rộng có thể khiến hậu phẫu bệnh nhân nặng nề, tăng tỷ lệ biến chứng và thời gian nằm viện⁵.

Hiện nay, với sự phát triển của VATS, việc ứng dụng phẫu thuật nội soi lồng ngực nạo hạch trung thất ít xâm lấn kết hợp đường mổ cổ khi cần thiết ở nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn hạch trung thất giúp giảm thiểu sang thương phẫu thuật, phục hồi nhanh chóng và hạn chế biến chứng xảy ra.

Phương pháp nội soi lồng ngực kết hợp đường mổ cổ đã được thực hiện ở một số trung tâm lớn và được chứng minh là một phẫu thuật có thể thực hiện an toàn, hiệu quả nhằm điều trị triệt căn ung thư tuyến giáp thể biệt hoá tốt và thể tuỷ có di căn hạch trung thất, kiểm soát tái phát tại chỗ và hỗ trợ điều trị Iod phóng xạ. Tuy nhiên, kỹ thuật này cần được thực hiện ở những trung tâm đầy đủ cơ sở vật chất và các phẫu thuật viên có kỹ năng thành thạo trong lĩnh vực đầu cổ và lồng ngực.

Tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi lồng ngực điều trị ung thư tuyến giáp di căn hạch trung thất” nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả của phương pháp này trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn hoặc nghi ngờ di căn hạch trung thất.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 22 bệnh nhân được có chỉ định phẫu thuật nạo hạch

trung thất bằng nội soi lồng ngực trong ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 01/2021 đến tháng 05/2023.

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

2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Ung thư tuyến giáp thể biệt hoá tốt hoặc thể tuỷ có di căn hạch trung thất phát hiện lần đầu hoặc tái phát được chẩn đoán sau phẫu thuật.

- Chẩn đoán chính xác hoặc nghi ngờ xác định qua chụp cắt lớp vi tính cổ - ngực (CTscan) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT). Các đặc điểm hạch gợi ý nghi ngờ di căn trên CTscan bao gồm: vôi hóa, hoại tử hạch hoặc thoái hóa nang, vùng vỏ hạch bắt thuốc không đồng nhất hoặc bắt thuốc mạnh hơn cấu trúc cơ lân cận. Các nhóm hạch di căn được phân loại theo phiên bản thứ 8 của AJCC.

- Bệnh nhân đủ điều kiện đảm bảo phẫu thuật nội soi lồng ngực.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)	< 55	9	40,9%
	≥ 55	13	59,1%
	Trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất)	51,36 ± 11,2 (22 - 66)	
Giới	Nam – nữ	5 - 17	22,7% - 77,3%

Bảng 2. Hạch trung thất

Hạch trung thất (nhóm)	Số lượng bệnh nhân nạo hạch	Số lượng bệnh nhân có hạch di căn
2R	21 (95,5%)	21 (95,5%)
2L	2 (9,1%)	2 (9,1%)
3A	6 (27,3%)	4 (18,2%)
4R	12 (54,5%)	10 (45,5%)
4L	2 (9,1%)	1 (4,5%)
7	1 (4,5%)	1 (4,5%)

Bảng 3. Số lượng nhóm hạch trung thất

Số lượng nhóm hạch trung thất được nạo	Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
1	8	36,4%
≥ 2	14	63,6%

Bảng 4. Tiền sử điều trị Iod phóng xạ

Tiền sử điều trị Iod phóng xạ	Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Có	16	72,7%
Không	6	27,3%

Bảng 5. Tiền sử phẫu thuật tuyến giáp

Tiền sử phẫu thuật ung thư tuyến giáp		Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Có	Cắt một thùy hoặc toàn bộ tuyến giáp đơn thuần	4	18,2%
	+ Nạo hạch nhóm VI	10	45,5%
	+ Nạo hạch cổ 1 bên	9	40,9%
	+ Nạo hạch cổ 2 bên	3	13,6%
Không		4	18,2%

Bảng 6. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật		Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (VATS)	Mở đường cổ	8	36,4%
	Không mở đường cổ	14	63,6%

Bảng 7. Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật

Giải phẫu bệnh	Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Ung thư tuyến giáp thể nhú	19	86,4%
Ung thư tuyến giáp thể tuỷ	3	13,6%

Bảng 8. Mức độ đau sau phẫu thuật (Thang điểm VAS)

Mức độ đau	Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	19	86,4%
Vừa	3	13,6%
Nặng	0	0%

Bảng 9. Thời gian nằm viện

	Trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất)
Thời gian nằm viện (ngày)	7,14 $\pm$ 0,5 (6 – 8)

Bảng 10. Biến chứng phẫu thuật nạo hạch trung thất bằng nội soi lồng ngực

Biến chứng		Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Có	Nhiễm trùng	0	0%
	Chảy máu		
	Tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản tạm thời	1	4,5%
	Tràn khí màng phổi	0	0%
	Tràn dịch dưỡng trấp màng phổi		
	Chuyển mô mỡ		
Không		21	95,5%

Bảng 11. Kết quả sớm sau phẫu thuật (30 ngày)

Kết quả sớm	Số lượng (n = 22)	Tỷ lệ (%)
Tốt	21	95,5%
Trung bình	1	4,5%
Xấu	0	0%

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 22 bệnh nhân phù hợp được đưa vào nghiên cứu, 17 bệnh nhân (77,3%) nữ giới và nam giới chiếm tỷ lệ 22,7%; 59,1% số bệnh nhân có tuổi ≥ 55 , tuổi trung bình là $51,36 \pm 11,2$. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của một số tác giả khác như Zhang (2017) với tỷ lệ nữ giới chiếm 53% và tuổi trung bình là 43 (nhỏ nhất 14 tuổi – lớn nhất 90 tuổi), Song Y (2021) với tuổi trung bình là 39 tuổi (nhỏ nhất 15 tuổi – lớn nhất 65 tuổi) ^{5,6}.

Di căn hạch bạch huyết thường gặp ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp với tỷ lệ cao trong cả di căn tiềm ẩn hoặc biểu hiện rõ trên lâm sàng và hình ảnh học. Hầu hết các nghiên cứu trước đây đều tập trung vào tình trạng di căn hạch cổ trung tâm hoặc hạch cổ bên, do đó, tỷ lệ di căn hạch trung thất và mức độ nạo vét hạch trung thất trong ung thư tuyến giáp vẫn chưa được xác định rõ ràng. Phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp kèm nạo vét hạch vẫn là chỉ định tối ưu trong ung thư tuyến giáp với triển vọng sống sót cao sau phẫu thuật. Di căn hạch trung thất cần được can thiệp bởi các nhà phẫu thuật lồng ngực nhằm đảm bảo tính an toàn và hiệu quả tối ưu cho bệnh nhân. Tương tự như nạo hạch cổ, việc cắt bỏ toàn bộ hạch thành một khối vẫn ưu tiên hơn so với nạo từng hạch riêng lẻ³.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn nhóm 2R chiếm phần lớn với 95,5% và 100% hạch nhóm 2R và 2L được nạo dương

tính về mặt mô bệnh học sau phẫu thuật. Ngoài ra, trong các nhóm 3A, 4R, 4L có sự thay đổi về mặt mô học với lần lượt là 4/6 (66,7%), 10/12 (83,3%) và 1/2 (50%) số bệnh nhân có hạch dương tính sau phẫu thuật. Trong đó, có 63,6% bệnh nhân được nạo từ 2 nhóm hạch trung thất trở lên. Có 1 trường hợp di căn hạch nhóm VII (góc carina) được nạo vét hạch trong ung thư tuyến giáp thể tủy, đây là nhóm hạch di căn hiếm gặp trong bệnh cảnh ung thư tuyến giáp. Tác giả Song Y (2021) cũng báo cáo một trường hợp di căn hạch trung thất nhóm VII (góc carina) trên 19 bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn hạch trung thất. Hầu hết các khuyến cáo cho rằng phẫu thuật nạo hạch trung thất nên được thực hiện ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú hoặc thể tủy khi có bằng chứng biểu hiện hạch bệnh lý trên hình ảnh học. Trong một nghiên cứu trên 94 bệnh nhân nghi ngờ di căn hạch trung thất trải qua phẫu thuật nạo vét hạch, 13 bệnh nhân (13,8%) âm tính về mặt mô bệnh học sau phẫu thuật. Ducic và cộng sự thực hiện phẫu thuật nạo hạch trung thất trên chọn lọc qua đường cổ ở một số bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú, thể tủy và thể không biệt hóa phát hiện 19/31 (61,3%) hạch dương tính ngay cả khi không có nghi ngờ hạch bệnh lý trong quá trình đánh giá trước phẫu thuật bằng hình ảnh học ⁵.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ung thư tuyến giáp thể nhú chiếm phần lớn với 86,4%, ung thư tuyến giáp thể tủy ghi nhận 3 trường hợp (13,6%). Trong đó, 4

bệnh nhân (18,2%) phẫu thuật lần đầu tiên và 18 bệnh nhân (81,8%) tiền căn phẫu thuật trước đó (cắt một thủy hoặc toàn bộ tuyến giáp đơn thuần có hoặc không nạo hạch nhóm VI, hạch cổ bên). Ngoài ra, 16 bệnh nhân (72,7%) tiền căn điều trị Iod phóng xạ theo dõi tái phát di căn hạch trung thất sau điều trị. Đây là một thách thức trong điều trị, ngoài di căn hạch trung thất, tình trạng tái phát di căn hạch cổ trung tâm (nhóm VI) vẫn thường xảy ra, đòi hỏi phẫu thuật viên có kinh nghiệm kết hợp phương pháp VATS và đường mổ cổ nhằm nạo vét triệt để hạch tái phát cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu chúng tôi, tỷ lệ kết hợp 2 cách tiếp cận này chiếm 36,4%.

Có hai phương pháp chính đã được thực hiện nhằm nạo hạch bạch huyết vùng trung thất: nạo hạch qua đường cổ và cửa xương ức bán phần/toàn phần. Kỹ thuật nạo hạch qua đường cổ thuận lợi hơn nhưng có phẫu trường hạn chế, đặc biệt trong những trường hợp nạo hạch tái phát hoặc hạch dính rất dễ gây ra tai biến phẫu thuật. Kỹ thuật cửa xương ức là một phương pháp kinh điển thường được sử dụng nạo hạch trung thất vì phẫu trường bộc lộ hạch rộng hơn và tiếp cận hạch an toàn hơn, nhưng rõ ràng đây là một kỹ thuật xâm lấn khiến hậu phẫu bệnh nhân nặng nề. Trong những năm gần đây, tác giả Song Y (2021) áp dụng kỹ thuật nội soi trung thất nạo hạch trung thất trên 19 bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn những nhóm hạch này cho kết quả an toàn và hiệu quả; Liu Jie (2022) báo cáo trường hợp lâm sàng sử dụng phương pháp nội soi lồng ngực 3 cổng dưới mũi ức nhằm tiếp cận nạo hạch trung thất trên trong ung thư tuyến giáp thể nhú di căn hạch trung thất dính chặt vào tĩnh mạch vô danh, thay thế phương pháp cửa xương ức truyền thống^{2,5}.

Hiện nay, với sự phát triển của phương pháp nội soi lồng ngực, nhóm nghiên cứu chúng tôi đã bước đầu tiến hành nạo hạch trung thất bằng nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (VATS) trên bệnh nhân di căn hạch trung thất phát hiện lần đầu hoặc tái phát di căn. Đây là phương pháp ít xâm lấn, đảm bảo phẫu trường rộng rãi, an toàn, tiếp cận tất cả các nhóm hạch trung thất một cách dễ dàng và có thể thay thế phẫu thuật cửa xương ức trong tương lai.

Chúng tôi áp dụng thang điểm đau VAS sau phẫu thuật trên 22 bệnh nhân cho thấy mức đau nhẹ chiếm phần lớn với 86,4%, mức đau vừa 13,6% và không có trường hợp nào đau nặng. Đây là một phương pháp ít xâm lấn, đường rạch da rất nhỏ, ít gây sang chấn như những kỹ thuật xâm lấn khác, giúp hạn chế đau sau phẫu thuật. Thời gian nằm viện trung bình trong nhóm nghiên cứu là $7,14 \pm 0,5$ (ít nhất là 6 ngày – nhiều nhất là 8 ngày). Thời gian này sớm hơn so với tác giả Zhang (2017) là $10,6 \pm 5,1$ ngày trên 73 bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn hạch trung thất được nạo hạch bằng phương pháp cửa xương ức kết hợp với đường cổ. Ngoài ra, Tác giả Kara (2019) áp dụng thang điểm đau VAS trên 30 bệnh nhân mổ tim hở với 2 phương pháp đường mổ xâm lấn tối thiểu và cửa xương ức cho thấy rằng ở nhóm đầu tiên, mức độ đau giảm rõ rệt theo từng ngày và trong tuần đầu tiên sau xuất viện (1,94 so với 5,8) so với nhóm phẫu thuật cửa xương ức; tác giả cho rằng phương pháp xâm lấn tối thiểu giúp hạn chế cơn đau tốt hơn, vận động sớm hơn trong giai đoạn hậu phẫu, giảm chi phí, rút ngắn thời gian nằm viện, cải thiện chất lượng sống, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi, béo phì, đái tháo đường, ...^{1,6}.

Một trong những khó khăn của phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ

(VATS) trong nạo hạch trung thất là nguy cơ biến chứng của phẫu thuật. Các biến chứng sớm và muộn thường gặp bao gồm chảy máu, tràn khí màng phổi, vỡ mạch máu lớn, rối loạn nhịp tim, chậm lành vết thương, tràn dịch đường trấp màng phổi hay chuyển mô mỡ. Tuy nhiên, phẫu thuật nạo hạch trung thất trong ung thư tuyến giáp có thể thực hiện an toàn hơn so với các phẫu thuật khối u trung thất khác nếu được thực hiện bởi các bác sĩ phẫu thuật lồng ngực có kinh nghiệm³. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 95,5% không xảy ra biến chứng, chảy máu không được ghi nhận ở bất kỳ bệnh nhân nào cũng như không có bệnh nhân nào chuyển mô mỡ trong quá trình phẫu thuật. Trên thực tế, các hạch bạch huyết di căn do ung thư tuyến giáp thường có vỏ nhẵn và tách biệt rõ ràng với các mô xung quanh. Tuy nhiên, cần hết sức thận trọng khi cầm nắm mô bạch huyết di căn này, sử dụng lực kéo nhẹ nhàng trong khi bóc tách các cấu trúc xung quanh nhằm hạn chế chảy máu xảy ra. Một trường hợp (4,5%) tổn thương thần kinh thanh quản ngược được ghi nhận trong nghiên cứu, đây là trường hợp di căn hạch trung thất kèm tái phát di căn hạch nhóm VI trung tâm, tổn thương thần kinh xảy ra trong quá trình bóc tách hạch nhóm VI do hạch dính chặt thần kinh sau phẫu thuật và Iod phóng xạ. Tổn thương ở bệnh nhân này là tạm thời và tự hồi phục sau khoảng 3 tháng tái khám kiểm tra. Đánh giá kết quả sớm sau phẫu thuật cho thấy kết quả tốt chiếm tỷ lệ cao nhất với 95,5%, 4,5% có kết quả trung bình và không có trường hợp nào có kết quả xấu sau phẫu thuật. Đây là kết quả bước đầu cho thấy tính an toàn và hiệu quả của phương pháp phẫu thuật nội soi lồng ngực trong điều trị ung thư tuyến giáp di căn hạch trung thất.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ là phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị triệt căn ung thư biểu mô tuyến giáp có di căn hoặc nghi ngờ di căn hạch trung thất dưới tĩnh mạch vô danh, tránh cửa xương ức không cần thiết và hỗ trợ điều trị Iod phóng xạ, giúp kiểm soát tái phát tại chỗ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kara K. A, Caner T**, Comparison of Pain in The Early Post-Operative Period Using VAS Score in Patients After Cardiac Surgery Who Had Minimally Invasive Incisions vs Full Median Sternotomy, *Ann Ital Chir*, 2019, 90 (1), pp. 3-9.
2. **Liu Jie, Wang Meng**, Thoracoscopy-Assisted Treatment for Mediastinal Metastasis of Thyroid Cancer: A Case Report, *Journal of International Medical Research*, 2022, 50(3), pp. 1-9.
3. **Liu J, Wang X, Liu S et al**, Superior Mediastinal Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma: Approaches and Outcomes, *S. Karger AG, Basel*, 2013, 75, pp. 228-239.
4. **Marrama E, Aprile V, Nesti A et al**, Mediastinal Lymph Node Metastases in Thyroid Cancer: Surgery Without Limits, *Curr Chall Thorac Surg*, 2019, vol 1 (26), pp. 1-7.
5. **Song Y, Dai L, Xu G et al**, Video Mediastinoscopy-Assisted Superior Mediastinal Dissection in The Treatment of Thyroid Carcinoma With Medistinal Lymphadenopathy: Preliminary Results, *BMC Surg*, 2021, 21:329, pp. 1-7.
6. **Zhang T. T, Ning Qu, Jia-qian Hu et al**, Mediastinal Lymph Node Metastases in Thyroid Cancer: Characteristics, Predictive Factors, and Prognosis, *International Journal of Endocrinology*, 2017, pp.1-10.

ĐIỀU TRỊ BIẾN CHỨNG RÒ DƯỠNG CHẤP SAU PHẪU THUẬT NẠO HẠCH CỔ BÊN TRONG UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA

Ngô Viết Thịnh¹, Phạm Huỳnh Anh Tú¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Xác định tỉ lệ rò dưỡng chấp theo các yếu tố giới tính, vị trí rò. (2) Đánh giá hiệu quả điều trị nội khoa các trường hợp rò dưỡng chấp sau phẫu thuật nạo hạch cổ bên trong ung thư tuyến giáp biệt hóa. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả hồi cứu. **Đối tượng:** Bệnh nhân được chẩn đoán rò dưỡng chấp sau phẫu thuật nạo hạch cổ bên trong ung thư tuyến giáp biệt hóa tại khoa Ngoại Tuyến Giáp bệnh viện Ung Bướu từ 01/2020 đến 1/2022. **Kết quả:** Khảo sát 46 bệnh nhân rò dưỡng chấp sau phẫu thuật nạo hạch cổ bên trong ung thư tuyến giáp biệt hóa, có 57% trường hợp là nam và 43% trường hợp là nữ, trong đó chiếm hơn 82% là rò dưỡng chấp khoang cổ bên trái. Tỉ lệ điều trị nội khoa thành công trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 98%, chỉ có 2% (1 trường hợp) phải can thiệp ngoại khoa. Từ đó cho thấy được vai trò của điều trị nội khoa đối với các trường hợp rò dưỡng chấp sau phẫu thuật nạo hạch cổ bên.

Từ khóa: rò dưỡng chấp, nạo hạch cổ bên, ung thư tuyến giáp biệt hóa

SUMMARY

TREATMENT OF CHYLOUS FISTULA AFTER LATERAL NECK DISSECTION IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER

¹Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Viết Thịnh

Email: ngovietthinh1966@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Objectives: (1) Determining the rate of chylous fistula according to factors such as gender, location of detection. (2) Evaluation of the effectiveness of medical therapy in cases of chylous fistula after lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. **Method:** retrospective cohort. **Subject:** The patient was diagnosed with chylous fistula after lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer at the Department of Thyroid Surgery, Oncology Hospital from January 2020 to January 2022. **Results:** Surveying 46 patients with chylous fistula after lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer, 57% of cases were male and 43% of cases were female, of which more than 82% were chylous fistula in the left neck of cavity. The success rate of medical therapy in our study reached 98%, only 2% (1 case) required surgical intervention. This shows the role of medical therapy for chylous fistulas after lateral neck dissection.

Keywords: chylous fistula, internal neck dissection, differentiated thyroid cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là loại ung thư thường gặp tại Việt Nam (hiện đang xếp thứ 10 theo GLOBOCAN 2020). Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong ung thư tuyến giáp biệt hóa. Cắt toàn bộ tuyến giáp kèm nạo vét hạch cổ bên trong ung thư tuyến giáp biệt hóa là loại phẫu thuật lớn, có nhiều biến chứng.

Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp kèm nạo vét hạch cổ bên trong ung thư tuyến giáp biệt hóa gồm 2 thì: cắt toàn bộ tuyến giáp và nạo vét hạch cổ bên (nhóm II, III, IV, VB).

Các biến chứng thường gặp khi tiến hành cắt giáp toàn phần kèm nạo vét hạch cổ bên: chảy máu, tổn thương thần kinh X, XI, thần kinh hoành, các nhánh giao cảm cổ bên và đặc biệt là rò đường chấp.

Rò đường chấp là tình trạng thoát dịch đường chấp ra khỏi hệ bạch huyết. Biến chứng ít gặp, nhưng rất nguy hiểm có thể gây ra tử vong cho bệnh nhân nếu điều trị không thành công. Tỷ lệ rò đường chấp sau phẫu thuật nạo hạch cổ bên theo y văn khoảng 2-10%.

Điều trị rò đường chấp gồm có điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa. Trong nghiên cứu của chúng tôi chú trọng đến điều trị nội khoa rò đường chấp gồm: băng ép có trọng điểm kết hợp dinh dưỡng tĩnh mạch (bệnh nhân nhịn ăn) và nghỉ ngơi tại giường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán rò đường chấp sau phẫu thuật nạo hạch cổ bên trong

ung thư tuyến giáp biệt hóa tại khoa Ngoại Tuyến Giáp bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ 01/2020 đến 1/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp có di căn hạch cổ bên.
- Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật tại khoa Ngoại Tuyến Giáp.
- Bệnh nhân có GPB sau mổ là ung thư tuyến giáp biệt hóa.
- Bệnh nhân có xét nghiệm Triglycerid dịch dẫn lưu sau mổ > 1,24 mmol/L

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu

2.3. Thu thập số liệu

Hồ sơ bệnh án có chẩn đoán ung thư tuyến giáp di căn hạch cổ bên được phẫu thuật tại khoa Ngoại Tuyến Giáp. Sử dụng bảng thu thập số liệu xác định các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị nội khoa rò đường chấp.

2.4. Xử lý số liệu: SPSS 20.0, Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu ghi nhận được 46 trường hợp rò đường chấp sau phẫu thuật nạo hạch cổ bên trong ung thư tuyến giáp biệt hóa.

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng (n = 46)

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)
Giới tính		
Nam	20	43,5
Nữ	26	56,5
Vị trí rò đường chấp		
Bên trái	38	82,6
Bên phải	8	17,4
Thời điểm phát hiện		
Lúc phẫu thuật	8	17,4
Hậu phẫu 1	38	82,6

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ rò đường chấp giữa nam và nữ khá tương đương nhau (43% và 56%). Trong đó phần lớn các trường hợp là rò đường chấp ở khoang cổ bên trái (82%) và được phát hiện rò đường chấp vào ngày hậu phẫu thứ nhất chiếm 82%

Bảng 2. Đặc điểm dịch dẫn lưu (n = 46)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Dịch dẫn lưu lúc phát hiện		
50-150ml/ngày	45	97,8
> 150ml/ngày	1	2,2
Dịch dẫn lưu sau băng ép		
0-15ml/ngày	45	97,8
> 15ml/ngày	1	2,2

Qua khảo sát chúng tôi ghi nhận dịch dẫn lưu lúc phát hiện 50-150ml có 45 trường hợp và chỉ có 1 trường hợp là dịch dẫn lưu > 150ml. Sau khi thực hiện băng ép có trọng điểm kết hợp bệnh nhân được dinh dưỡng tĩnh mạch thì hầu hết các trường hợp dịch dẫn lưu chỉ còn 0-15ml/ngày (gần 98%).

Bảng 3. Đặc điểm điều trị (n = 46)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Điều trị		
Nội khoa	45	97,8
Ngoại khoa	1	2,2
Thời gian điều trị		
7-10 ngày	45	97,8
11-28 ngày	1	2,2

Chúng tôi thực hiện điều trị nội khoa ban đầu gồm băng ép có trọng điểm kết hợp với dinh dưỡng tĩnh mạch cho cả 46 trường hợp, chỉ có duy nhất 1 trường hợp phải chuyển qua điều trị can thiệp phẫu thuật. Thời gian điều trị hầu hết từ 7-10 ngày. Thời gian điều trị là tổng khoảng thời gian từ lúc hậu phẫu xuống khoa đến khi kết thúc điều trị rò dưỡng chấp thành công, các trường hợp phát hiện rò dưỡng chấp chúng tôi băng ép sau khoảng 5 ngày không ra dịch sẽ khởi động chế độ dinh dưỡng kiêng chất béo cho bệnh nhân.

IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ rò dưỡng chấp sau khi nạo vét hạch cổ bên đối với nam và nữ hầu như không có sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi (43,5% so với 56,6%).

Đa số các trường hợp rò ở khoang cổ bên trái chiếm tỉ lệ 82,6%, điều này phù hợp với

cấu trúc giải phẫu, do ống ngực chủ yếu đi lên và đổ về phía thượng đòn bên trái.

Trong quá trình nạo vét hạch cổ bên, có 8 trường hợp chúng tôi phát hiện rò dưỡng chấp trong lúc mổ (chiếm tỉ lệ 17,3%).

Do bệnh nhân nhịn ăn trước phẫu thuật, nên dịch dưỡng chấp được chúng tôi phát hiện trong lúc phẫu thuật thông qua lượng dịch trong suốt chảy ra từ vị trí giải phẫu của ống ngực, điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác. Chúng tôi xử trí ngay khi phát hiện rò bằng cách khâu cột, hoặc vá cơ SCM vào vị trí rò. Ngay hậu phẫu đầu tiên chúng tôi theo dõi lượng dịch và thử Triglycerid sau mổ. Có 3 trường hợp tiếp tục rò sau mổ, chúng tôi tiếp tục điều trị nội khoa.

Lượng dịch chúng tôi phát hiện rò dưỡng chấp khoảng từ 50-150ml dịch sau ngày hậu phẫu đầu tiên, sau khi cho bệnh nhân ăn uống chế độ bình thường. Sau khi thử

Triglycerid xác định bệnh nhân bị rò dưỡng chấp, chúng tôi tiến hành điều trị nội khoa cho bệnh nhân: băng ép có trọng điểm, nhịn ăn, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch, nghỉ ngơi tại giường.

Các trường hợp chúng tôi điều trị nội khoa hầu hết thành công, lượng dịch giảm ngay ngày hôm sau (mỗi ngày lượng dịch chỉ khoảng từ 5-15ml). Có 1 trường hợp rò số lượng dịch từ 100-150ml/ ngày, chúng tôi băng ép không cải thiện, lượng dịch sau băng ép từ 50-100ml/ ngày và chúng tôi quyết định phẫu thuật vá đường rò vào ngày hậu phẫu thứ 18. Bệnh nhân này sau khi băng ép ổn định được 2-3 ngày thì lượng dịch lại tăng lên trở lại, sau nhiều lần thay đổi vị trí băng ép, tăng diện tích vùng băng ép có trọng điểm thì không cải thiện, nên chúng tôi quyết định phẫu thuật vá đường rò. Sau khi phẫu thuật chúng tôi tiếp tục điều trị nội khoa, và thành công vào ngày thứ 28.

Thời gian điều trị nội khoa thành công với hầu hết các trường hợp là 8 +/- 1 ngày. Chỉ có 1 trường hợp điều trị nội khoa thất bại chúng tôi phải phẫu thuật lại. Sau khi điều trị nội khoa thành công chúng tôi tiếp tục theo dõi bệnh nhân và tất cả đều ổn định sau 1 tháng.

V. KẾT LUẬN

Rò dưỡng chấp là biến chứng ít gặp khi nạo vét hạch cổ bên nhưng để lại nhiều di chứng cho bệnh nhân nếu không được điều trị đúng.

Các trường hợp rò dưỡng chấp tại khoa ngoại Tuyến giáp được phát hiện sớm và điều trị kịp thời.

Điều trị nội khoa là chủ yếu, bao gồm: nhịn ăn, dinh dưỡng tĩnh mạch, nghỉ ngơi tại giường và băng ép có trọng điểm.

Tỉ lệ điều trị nội khoa thành công cao (97,8%), làm cho các phẫu thuật viên tự tin hơn trong phẫu thuật triệt để cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1-133.
2. **Dhiwakar M, Nambi GI, Ramanikanth TV.** Drain removal and aspiration to treat low output chylous fistula. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(3):561-565.
3. **Crumley RL, Smith JD.** POSTOPERATIVE CHYLOUS FISTULA PREVENTION AND MANAGEMENT: The Laryngoscope. 1976; 86(6): 804-813.
4. **Lorenz K, Abuazab M, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Brauckhoff M, Dralle H.** Management of lymph fistulas in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(7):911-917.
5. **Roh JL, Kim DH, Park CI.** Prospective Identification of Chyle Leakage in Patients Undergoing Lateral Neck Dissection for Metastatic Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):424-429
6. **Park, Inhye, et al.** "Management of chyle leakage after thyroidectomy, cervical lymph node dissection, in patients with thyroid cancer." *Head & Neck* 40.1 (2018): 7-15.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT U DI CĂN CỘT SỐNG CÓ NGUỒN GỐC TỪ TUYẾN GIÁP TẠI KHOA NGOẠI THẦN KINH BỆNH VIỆN K

Nguyễn Đức Liên¹, Nguyễn Thái Học¹

TÓM TẮT

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu loạt ca bệnh. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư di căn cột sống từ tuyến giáp. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả 8 bệnh nhân được phẫu thuật u di căn cột sống có nguồn gốc từ tuyến giáp tại khoa ngoại thần kinh Bệnh viện K từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 05 năm 2023. Bao gồm: triệu chứng lâm sàng, mô bệnh học, biến chứng sau mổ. **Kết quả:** Giới 6 nữ, 2 nam; tuổi trung bình $60,5 \pm 7,2$. Điểm VAS trước mổ $8,1 \pm 0,6$; 6 tháng sau phẫu thuật $2,2 \pm 1$. Điểm Karnofsky trung bình trước phẫu thuật: $55 \pm 9,3$; Tại thời điểm cuối theo dõi 85 ± 10 . Mô bệnh học: 8 trường hợp đều là Ung thư tuyến giáp thể nang. 5 bệnh nhân lấy gần toàn bộ u và 3 bệnh nhân lấy một phần u. Biến chứng sau mổ: 1 bệnh nhân loét cùng cụt. **Kết luận:** phẫu thuật ung thư di căn cột sống có nguồn gốc từ tuyến giáp cải thiện triệu chứng lâm sàng sau mổ.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp biệt hoá, Ung thư tuyến giáp thể nhú, Di căn cột sống. Lấy gần toàn bộ u, Lấy toàn bộ khối u, điều trị Iod phóng xạ.

SUMMARY

THE RESULT OF SURGERY FOR METASTATIC SPINAL FROM THYROID CANCER AT DEPARTMENT OF NEUROSURGERY AT K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thái Học

Email: drnguyenthaihoc0310@gmail.com

Ngày nhận bài: 07.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Study design: A retrospective case.

Objective: To evaluate the result of surgery for metastatic spinal from thyroid cancer. **Methods:** A descriptive study of 8 patients undergoing surgery for spinal metastatic tumors of thyroid cancer at K Hospital neurosurgery department from January 2019 to May 2023. Including: clinical symptoms, histopathology study, postoperative complications. **Results:** Gender: 6 female, 2 male; average age $60,5 \pm 7,2$. VAS score before surgery $8,1 \pm 0,6$; 6 months after surgery $2,2 \pm 1$. Average Karnofsky score before surgery $57,5 \pm 12,8$; the last time 85 ± 10 . Histopathology: 8 cases were all follicular thyroid cancer. 5 patients had nearly all of the tumor removed and 3 patients had a subtotal tumor removed. Complications after surgery: 1 patient had ulceration of the sacrum.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, Follicular thyroid cancer, Spinal metastases. Removed nearly total tumor, Total En-block Surgery, Radioactive iodine.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là một bệnh ác tính nội tiết phổ biến, ước tính có khoảng 44.000 ca mắc mới mỗi năm tại Hoa Kỳ. Ung thư tuyến giáp biệt hóa (DTC) là loại u thường gặp nhất và kết quả điều trị của ung thư tuyến giáp nguyên phát thường cho tiên lượng tốt, với tỷ lệ sống sót sau 5 năm lên tới 98,3%¹. Ung thư tuyến giáp biệt hóa (DTC) chiếm phần lớn (90%) trong tất cả các bệnh ung thư tuyến giáp trong đó bao gồm: ung thư tuyến giáp thể nhú (70–75%) và ung thư tuyến giáp thể nang (15–20%). Di căn xương xảy ra ở khoảng 2–13% những người mắc

bệnh ung thư tuyến giáp; ung thư thể nang (7–28%) hay gặp hơn so với ung thư thể nhú (1,4–7%). Loại di căn này đặc biệt gây hậu quả nặng nề vì chúng thường gây đau, gãy xương, chèn ép tủy sống và ảnh hưởng đến khả năng vận động cũng như chất lượng cuộc sống. Hiện nay đã thống nhất rộng rãi rằng phẫu thuật cắt bỏ cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp, và cắt bỏ khối u di căn nên là bước đầu tiên trong điều trị hầu hết các bệnh ung thư tuyến giáp có di căn xương. Sau đó lựa chọn điều trị sau phẫu thuật thường là Iod 131 hoặc xạ trị triệu chứng. Đối với các khối u di căn cột sống từ tuyến giáp, phẫu thuật thường được chỉ định cho những bệnh nhân bị mất vững cột sống và chèn ép thần kinh tủy sống. Hiện nay ở Việt Nam chưa có báo cáo nào về phẫu thuật điều trị u di căn có nguồn gốc từ tuyến giáp. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Kết quả điều trị phẫu thuật u di căn cột sống có nguồn gốc từ tuyến giáp tại khoa Ngoại Thần kinh Bệnh viện K”**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bao gồm 8 bệnh nhân đã được phẫu thuật cột sống và có giải phẫu bệnh là ung thư di căn cột sống từ tuyến giáp từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 05 năm 2023 tại khoa Ngoại Thần kinh Bệnh viện K.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh, bao gồm 8 bệnh nhân đã được phẫu thuật tại cột sống đáp ứng các tiêu chí nghiên cứu: u tại cột sống và có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư di căn có nguồn gốc từ tuyến giáp. Được thăm khám và chụp chiếu lại phim theo khoảng thời gian lần lượt là 3 tháng, 6 tháng.

Chỉ định phẫu thuật: chúng tôi dựa vào thang điểm Tokuhashi và thang điểm SINS.

- Thang điểm Tokuhashi dựa vào các yếu tố: Tình trạng toàn thân, tình trạng u di căn và khả năng điều trị của khối u. Vị trí khối u nguyên phát và tình trạng thần kinh trước mổ. Tiên lượng tốt (Tokuhashi 12-15 điểm), khuyến cáo phẫu thuật cắt bỏ khối u di căn cột sống. Thời gian sống tiên lượng trên 12 tháng. Tiên lượng trung bình (Tokuhashi 9-11 điểm): phẫu thuật giảm nhẹ được đặt ra gồm giải ép, nẹp vít cột sống nếu bệnh nhân có biểu hiện chèn ép tủy sống, thời gian sống tiên lượng 6-12 tháng. Tiên lượng xấu (Tokuhashi dưới 8 điểm): điều trị triệu chứng, chăm sóc giảm nhẹ, thời gian sống dưới 6 tháng ⁵.

- Thang điểm SINS: dựa vào các yếu tố vị trí, đau, tổn thương huỷ hay đặc xương, cột sống có biến dạng hay không, tình trạng lún xẹp đốt sống và tường sau đốt sống. Nếu SINS < 7 điểm cột sống vững. Từ 7-12 điểm ranh giới giữa mất vững và vững. > 12 điểm cột sống mất vững ⁶.

Mô tả các triệu chứng trước và sau mổ: bao gồm toàn trạng (thang điểm Karnofsky), điểm đau tại cột sống (VAS), thang điểm Frankel

Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật lấy u và có cố định cột sống bằng nẹp vít. Các trường hợp có tổn thương tại thân đốt đều được lấy u tại thân đốt và đặt lồng nhân tạo kèm hàn xương. Về khả năng lấy u: chúng tôi chia làm 4 nhóm lấy toàn bộ khối u, lấy gần toàn bộ, lấy một phần khối u và sinh thiết u. Biến chứng sau mổ: chảy máu sau mổ, phù tủy sống, viêm màng não, viêm phổi, nhiễm trùng vết mổ, suy hô hấp, tử vong. Biến chứng xa: viêm cột sống, gãy rod và vít...

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Lâm sàng, phương pháp điều trị ung thư tuyến giáp di căn cột sống

STT	Tuổi	Giới	Đốt sống tổn thương	Thang điểm Tokuhashi	Thang điểm SINS	Mức độ cắt u	Cố định cột sống	GPB	Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp/ điều trị iode 131	Xạ trị cột sống
1	66	Nữ	D12	12	14	Lấy gần toàn bộ u	Đặt lồng, nẹp vít	thể nang	Có	Không
2	68	Nam	C5-C6	11	13	Lấy gần toàn bộ u	Đặt lồng, nẹp vít	thể nang	Có	Không
3	61	Nữ	C5	10	15	Lấy gần toàn bộ u	Đặt lồng, nẹp vít	thể nang	Có	Không
4	67	Nữ	L3	11	13	Lấy một phần u	Nẹp vít	thể nang	Có	Không
5	54	Nữ	C5	12	14	Lấy gần toàn bộ u	Đặt lồng, nẹp vít	thể nhú biến thể nang	Có	Không
6	47	Nữ	D11	10	12	Lấy gần toàn bộ u	Nẹp vít, hàn khớp sau bên	thể nang	Có	Không
7	60	Nam	L1	11	13	Lấy một phần u	Nẹp vít, hàn khớp sau bên	thể nang	Có	Không
8	57	Nữ	D11-D12	9	12	Lấy gần toàn bộ u	Đặt lồng, nẹp vít	thể nang	Không	Có

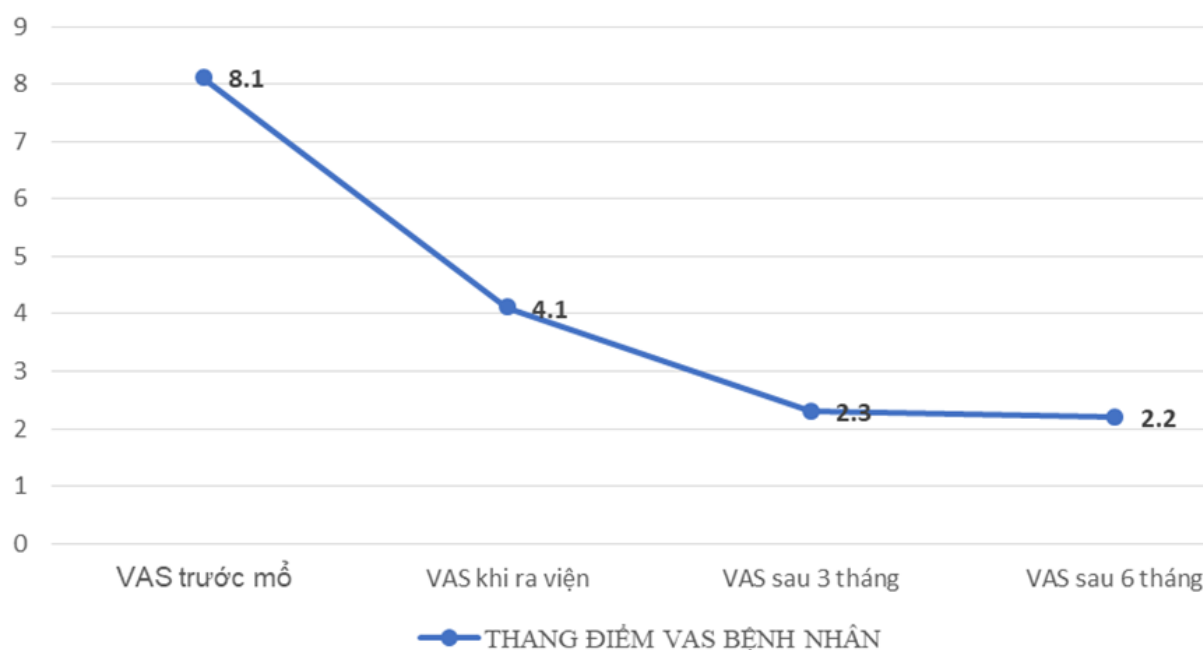
Kết quả: Tuổi trung bình: $60,5 \pm 7,2$. Cao nhất là 68 tuổi, thấp nhất là 47 tuổi

Bảng 2: Kết quả điều trị ung thư giáp di căn

STT	Toàn thân (Karnofsky)		Triệu chứng thần kinh (Frankel)		Thời điểm đánh giá lại	Thời điểm tử vong, lý do
1	50	90	C	E	47	Không
2	60	80	C	E	11	Chưa
3	60	90	D	E	18	Chưa
4	70	80	C	E	17	Chưa
5	50	80	C	E	13	Chưa
6	60	90	B	D	15	Chưa
7	50	90	B	D	5	Chưa
8	40	60	B	C	12	Viêm phổi, suy kiệt

Kết quả: Thời gian theo dõi trung bình: $17,3 \pm 12,6$ tháng. Karnofsky trước mổ $55 \pm 9,3$; karnofsky tại thời điểm cuối 85 ± 10

THANG ĐIỂM VAS BỆNH NHÂN



Biểu đồ 1: Điểm VAS của bệnh nhân trước và sau mổ

Điểm VAS trước mổ $8,1 \pm 0,6$. Điểm VAS tại thời điểm ra viện: $4,1 \pm 0,6$. Điểm VAS tại thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật: $2,3 \pm 0,7$. Điểm VAS tại thời điểm 6 tháng sau phẫu thuật $2,2 \pm 1$

Bệnh nhân số 8 sau khi phẫu thuật, gia đình từ chối tiếp tục điều trị. Mất sau 12 tháng. Các bệnh nhân còn lại đều được điều trị hỗ trợ bằng Iod¹³¹ từ 1 đến 3 lần. Chỉ có 1 bệnh nhân có tiền sử ung thư tuyến giáp từ trước đã cắt toàn bộ tuyến giáp. Còn lại 6 bệnh nhân được gửi đi phẫu thuật cắt tuyến giáp.

Biến chứng sau mổ: chỉ có bệnh nhân số 8 loét tỳ đè vùng cùng cụt độ 2 sau mổ. Bệnh nhân được chăm sóc tại chỗ và ra viện sau 2 tuần. Không có bệnh nhân nào tử vong trong thời gian nằm viện. Không có bệnh nhân nào vết và nẹp bị gãy hoặc bung khỏi vị trí bắt vít tại cột sống trong thời gian theo dõi.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm giải phẫu bệnh liên quan di căn xương, cột sống

Trong nghiên cứu của chúng tôi cả 8 bệnh nhân đều có kết quả giải phẫu bệnh tại cột sống là ung thư tuyến giáp thể nang. Theo Liu và cộng sự (2023) nghiên cứu 35 bệnh nhân đã được phẫu thuật u tuyến giáp di căn tại cột sống kết quả giải phẫu bệnh 27/35 (77,1%) là ung thư tuyến giáp thể nang, 8/35 (22,1%) ung thư tuyến giáp thể nhú⁴. Quan và cộng sự (2012) báo cáo 8 trường hợp, trong đó có 3 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nang, 4 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú và 1 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể tủy. Một báo cáo khác của Demura và cộng sự (2011) phẫu thuật cho 10 bệnh nhân: 6 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nang, 3 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú và chỉ có 1 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể tủy. Như vậy trong các báo cáo từ

trước đến nay, mặc dù ung thư tuyến giáp thể nhú hay gặp hơn (>70%) nhưng lại ít di căn vào xương hơn so với thể nang. Để giải thích cho việc hay di căn vào xương của ung thư tuyến giáp thể nang, Kushayeva (2014) nêu ra các nguyên nhân: thứ nhất là ung thư tuyến giáp thể nang hay di căn theo đường máu, thứ hai động mạch nuôi đốt sống đều tách trực tiếp từ động mạch chủ, lượng máu đến nuôi tủy và xương sống dồi dào.

4.2. Về kỹ thuật mổ ung thư di căn cột sống

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 ca lấy gần toàn bộ khối u và 3 ca chỉ lấy 1 phần khối u. Không có ca nào lấy được toàn bộ khối u. So sánh với các nghiên cứu công bố trên thế giới Liu và cộng sự (2023) tỷ lệ lấy toàn bộ khối u 4/35 ca, còn lại 31/35 ca là lấy gần toàn bộ và 1 phần khối u⁴. Selin và cộng sự (2016) nghiên cứu phẫu thuật 43/43 ca lấy tổn thương trong khối u, không có ca nào lấy toàn bộ khối u⁷. Matsumoto (2013) đã nghiên cứu trên loạt 8 trường hợp lấy toàn bộ khối u (Total En-block Surgery) cho các thông số trong mổ: lượng máu mất ít nhất là 826ml và nhiều nhất là 3079ml, thời gian ca mổ ngắn nhất là 375 phút và dài nhất là 636 phút, tất cả 8 ca đều được nút mạch trong mổ⁸. Bên cạnh đó, Liu và cộng sự đã thống kê 9 nghiên cứu ung thư tuyến giáp di căn cột sống từ năm 2011 đến nay, trong các nghiên cứu đã công bố chưa có nghiên cứu nào chỉ ra rằng việc yếu tố tiên lượng sống thêm có liên quan đến khả năng lấy toàn bộ khối u. Việc lấy toàn bộ khối u phụ thuộc vào nhất nhiều yếu tố: phân loại Tomita, thang điểm Tokuhashi, tình trạng toàn thân của bệnh nhân, đường mổ, trang thiết bị phẫu thuật, điều kiện cơ sở vật chất và nhân lực. Và việc lấy toàn bộ khối u không làm giảm tỉ lệ di căn xa vào xương và các tạng khác. Hơn

nữa việc điều trị ung thư giai đoạn muộn nên cao vai trò đa mô thức, không chỉ riêng của phẫu thuật.

4.3. Về điều trị sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp di căn cột sống

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7/8 bệnh nhân được điều trị bổ trợ Iod phóng xạ sau phẫu thuật và cắt toàn bộ tuyến giáp sau mổ cắt u cột sống. Bệnh nhân số 8 từ chối tiếp tục điều trị, nên được gửi về tuyến dưới và được xạ trị triệu chứng tại cột sống. Cả 8 bệnh nhân đều được điều trị Biphosphonat trước hoặc sau phẫu thuật. Theo nghiên cứu của Liu và cộng sự (2023) trong số 35 bệnh nhân được phẫu thuật u di căn cột sống từ tuyến giáp tỷ lệ điều trị bổ trợ bằng các phương pháp như sau: 25/35 (71,4%) điều trị Iod phóng xạ. 17/35 (48,6%) được xạ trị tại chỗ, 8/35 (22,9%) điều trị Biphosphonat, 6/36 (11,6%) không điều trị bổ trợ sau mổ. Theo Quan và cộng sự năm (2012) cả 8 bệnh nhân sau khi được phẫu thuật cột sống đều được bổ trợ bằng Iod phóng xạ và cắt toàn bộ tuyến giáp trước khi điều trị Iod phóng xạ. Đối với ung thư tuyến giáp di căn cột sống là ung thư giai đoạn muộn nên việc điều trị khối u trong giai đoạn này là điều trị đa mô thức, mục đích phục hồi chức năng thần kinh của bệnh nhân và tránh làm xuất hiện các tổn thương thứ phát do liệt như: loét, nhiễm trùng hô hấp - tiết niệu, trầm cảm ... Các biện pháp điều trị bổ trợ bao gồm sử dụng Iod phóng xạ, Biphosphonat, xạ trị tại cột sống hoặc điều trị đích như sorafenil, pazopanib, carbozopani⁹. Tuy nhiên việc sử dụng các thuốc đích hiện nay chỉ định còn hạn chế và chi phí lớn nên rất ít được sử dụng.

4.4. Đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu này

Trong nghiên cứu của chúng tôi cả 8 bệnh nhân triệu chứng lâm sàng đều cải thiện

sau mổ: biểu hiện qua các chỉ số điểm VAS, Frankel và thang điểm Karnofsky. Điều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân đối với khối u di căn cột sống: cả 8 bệnh nhân đều di căn dạng huỷ xương, làm cột sống mất vững và gây đau tại chỗ cũng như đau lan theo rễ rất nhiều. VAS trung bình trước mổ trong nghiên cứu của chúng tôi là $8,1 \pm 0,6$; điểm Karnofsky $57,5 \pm 12,8$. So sánh với nghiên cứu của Liu (2023) điểm VAS trước mổ và sau mổ lần lượt là: $5,97 \pm 1,72$ và $2,42 \pm 1,13$; Karnofsky trước mổ và sau mổ: $76 \pm 13,3$ và $89 \pm 9,5$. Tỷ lệ Frankel E (82,8%) và D (11,4%) đều cho thấy sự cải thiện so với trước mổ⁴. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, việc lấy tối đa tổn thương làm giảm thể tích khối u sẽ giúp cho việc đáp ứng với điều trị hỗ trợ I^{131} cũng như xạ trị sau này. Việc cố định cột sống giúp cho bệnh nhân giảm đau, cải thiện triệu chứng liệt tránh làm các thương tật thứ phát sau này như loét tỉ đè, nhiễm khuẩn tiết niệu hay viêm phổi. Do đó cũng cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau phẫu thuật. Hơn nữa, cơ chế gây đau do ung thư di căn là đa tác nhân, không chỉ là yếu tố mất vững tại cột sống nên sau khi điều trị phẫu thuật cần được gửi đi điều trị hỗ trợ để cải thiện hơn triệu chứng tại chỗ và toàn thân cũng như phòng tránh tái phát tại chỗ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 12 tháng tỷ lệ sống là 83,3% và thời gian theo dõi trung bình là 17,3 tháng; chỉ có một bệnh nhân mất do bỏ không điều trị duy trì sau mổ. Các nghiên cứu khác trên thế giới cho kết quả: Liu (2023) 60 tháng; Yin (2021) tỷ lệ sống sau 5 năm 44,7% với nhóm phẫu thuật và 11,1% với nhóm không phẫu thuật;

Lin (2020) 21,8 tháng; Zang (2019) 50,2 tháng; Quan (2012) 39 tháng. Các nghiên cứu chỉ ra rằng việc sống thêm phụ thuộc đầu tiên là bản chất u: ung thư thể nhú, thể nang tiên lượng tốt hơn rất nhiều so với thể tủy. Bên cạnh đó là điểm Frankel sau mổ và không có sự di căn vào các tạng của cơ thể, sự đáp ứng với việc điều trị Iod phóng xạ sau phẫu thuật⁴.

Về biến chứng sau phẫu thuật: chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân loét vùng cụt sau mổ, bệnh nhân ổn định và ra viện sau 2 tuần. Theo nghiên cứu của Matsumoto (2013) khi phẫu thuật lấy toàn bộ khối u cho 8 bệnh nhân: có 2 bệnh nhân gãy thanh Rod tại thời điểm 2,8 và 3,3 năm sau phẫu thuật; có 1 bệnh nhân bị nhiễm trùng lồng ngực tạo và phải thay thế lồng sau nửa năm⁸. Boriani (2010) chỉ ra rằng việc lấy toàn bộ khối u di căn tại cột sống làm mất máu nhiều hơn, thời gian mổ lâu hơn cũng như làm tăng tỷ lệ biến chứng trong và sau mổ⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy có biến chứng liên quan đến hệ thống kết xương, có lẽ do thời gian theo dõi còn ngắn.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình $60,5 \pm 7,2$. Điểm VAS trước mổ $8,1 \pm 0,6$; 6 tháng sau phẫu thuật $2,2 \pm 1$. Điểm Karnofsky trung bình trước phẫu thuật: $55 \pm 9,3$; Tại thời điểm cuối theo dõi 85 ± 10 . Mô bệnh học: 8 trường hợp đều là Ung thư tuyến giáp thể nang. 5 bệnh nhân lấy gần toàn bộ u và 3 bệnh nhân lấy một phần u. Biến chứng sau mổ: 1 bệnh nhân loét vùng cụt. Phẫu thuật u di căn cột sống từ tuyến giáp cải thiện triệu chứng lâm sàng và tình trạng toàn thân sau mổ, điều trị đa mô thức mang lại kết quả điều trị tốt cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al.** SEER cancer statistics review, 1975–2013. Bethesda: National Cancer Institute (2016)
2. **Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C.** Thyroid cancer. *Lancet*. (2016) 388(10061):2783–95. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6
3. **Ramadan S, Ugas MA, Berwick RJ, Notay M, Cho H, Jerjes W, et al.** Spinal metastasis in thyroid cancer. *Head Neck Oncol*. (2012) 4:39. doi: 10.1186/1758-3284-4-39.
4. **Liu X, Hu P, Zhai S, Liu X, Wang B, Zhou H, Liu X, Liu Z, Wei F.** Surgery for metastatic spinal differentiated thyroid cancer: feasibility, outcome, and prognostic factors. *Front Surg*. 2023 May 18;10:1140150.
5. **Zoccali C, Skoch J, Walter CM, Torabi M, Borgstrom M, Baaj AA.** The Tokuhashi score: effectiveness and pitfalls. *Eur Spine J*. 2016 Mar;25(3):673-8.
6. **Serratrice N, Faddoul J, Tarabay B, Attieh C, Chalah MA, Ayache SS, Abi Lahoud GN.** Ten Years After SINS: Role of Surgery and Radiotherapy in the Management of Patients With Vertebral Metastases. *Front Oncol*. 2022 Jan 27;12:802595.
7. **Bernstein MB, Chang EL, Amini B, Pan H, Cabanillas M, Wang XA, et al.** Spine stereotactic radiosurgery for patients with metastatic thyroid cancer: secondary analysis of phase I/II trials. *Thyroid*. (2016) 26(9):1269–75. doi: 10.1089/thy.2016.0046
8. **Matsumoto M, Tsuji T, Iwanami A, Watanabe K, Hosogane N, Ishii K, Nakamura M, Morioka H, Toyama Y.** Total en bloc spondylectomy for spinal metastasis of differentiated thyroid cancers: a long-term follow-up. *J Spinal Disord Tech*. 2013 Jun;26(4):E137-42.
9. **Pitoia F, Jerkovich F.** Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Mar 11;10:1119-31.

TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TUYẾN GIÁP SAU PHẪU THUẬT CẮT TOÀN BỘ TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2022

Nguyễn Thị Hồng Tiến¹, Hoàng Việt Bách¹, Đặng Thị Thu Hằng¹,
Đặng Bảo Ngọc¹, Dương Thị Yên¹, Nguyễn Thị Dung¹,
Nguyễn Đức Dịu¹, Lê Thị Hương^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 70 người bệnh ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp tại Bệnh viện K từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2022. **Kết quả:** theo BMI có 88,6% đối tượng nghiên cứu có tình trạng dinh dưỡng bình thường, tỷ lệ thừa cân béo phì là 10,0%; theo bộ công cụ PG – SGA có 40,0% đối tượng có nguy cơ suy dinh dưỡng mức độ vừa hoặc nhẹ và 60,0% đối tượng có tình trạng dinh dưỡng bình thường. Về chất lượng cuộc sống theo EORTC – QLQ C30 cho kết quả điểm sức khỏe toàn diện trung bình là $87,9 \pm 8,2$ điểm, chức năng chung điểm trung bình là $96,7 \pm 3,1$ điểm, triệu chứng chung điểm trung bình là $7,9 \pm 5,1$ điểm, mệt mỏi là triệu chứng bị ảnh hưởng nhiều nhất, điểm trung bình $23,9 \pm 13,2$ điểm. **Kết luận:** sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp phần lớn đối tượng có tình trạng dinh dưỡng bình thường, chất lượng cuộc sống của người

bệnh bị ảnh hưởng một phần, mệt mỏi là triệu chứng bị ảnh hưởng nhiều nhất.

Từ khóa: tình trạng dinh dưỡng, chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30, ung thư tuyến giáp, cắt toàn bộ tuyến giáp, Bệnh viện K.

SUMMARY

NUTRITIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE OF THYROID CANCER PATIENTS AFTER TOTAL THYROIDECTOMY AT THE VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL IN 2022

Objective: To assess the nutritional status and quality of life of thyroid cancer patients after total thyroidectomy at the Vietnam National Cancer Hospital in 2022. **Method:** A cross-sectional study was conducted on 70 thyroid cancer patients after total thyroidectomy in the Vietnam National Cancer Hospital from January 2022 to June 2022. **Results:** 88.6% of patients were diagnosed with well-nourish, 10.0% of overweight and obesity classified by Body Mass Index (BMI). According to PG-SGA (Patient – Generated Subjective Global Assessment), 40.0% of patients were at risk of malnutrition and 60.0% patients were not at risk of undernutrition. Regarding quality of life EORTC QLQ-C30, the global health status score were 87.9 ± 8.2 points, general functions score were 96.7 ± 3.1 points, general symptoms score were 7.9 ± 5.1 points. Fatigue was the most common

¹Bệnh viện K

²Viện Đào tạo YHDP & YTCC, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Tiến
Email: hongtien95.dd@gmail.com

Ngày nhận bài: 19.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

symptom, and affected after surgery with average score was 23.9 ± 13.2 points. **Conclusion:** Most of thyroid cancer patients who underwent total thyroidectomy surgery were diagnosed with well nutritional status, the quality of life was partly affected after surgery, of which fatigue was the most common symptom experienced by thyroid cancer.

Keywords: nutritional status, quality of life EORTC QLQ-C30, thyroid cancer, total thyroidectomy, Vietnam National Cancer Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN năm 2020 trên thế giới có 19,3 triệu ca mắc mới ung thư và gần 10 triệu người tử vong do ung thư¹. Tại Việt Nam, Ung thư tuyến giáp (UTTG) đứng thứ 10 trong tổng số ca mắc ung thư với khoảng 5471 ca mắc mới¹. UTTG là ung thư phổ biến nhất của hệ nội tiết, chiếm tới 90% và tỷ lệ tử vong chiếm 63% trong tổng số tử vong do ung thư tuyến nội tiết¹.

Nghiên cứu của Vũ Trung Nghĩa trên đối tượng người bệnh sau phẫu thuật tuyến giáp tại Bệnh viện K năm 2021-2022 cho kết quả có 76,4% đối tượng có tình trạng dinh dưỡng bình thường và 18,3% đối tượng thừa cân béo phì². Nghiên cứu của Wing-Lok Chen năm 2021 tại Hồng Kông sử dụng bộ chất lượng cuộc sống QLQ-C30 trên đối tượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp cho kết quả mệt mỏi và mất ngủ là 2 triệu chứng hay gặp nhất và bị ảnh hưởng nhiều nhất của bệnh nhân ung thư tuyến giáp³.

Ung thư tuyến giáp là bệnh có tiên lượng tốt, việc điều trị ung thư tuyến giáp hiện nay ngày càng cho kết quả tốt vì tỷ lệ phát hiện sớm ngày càng cao. Do đó, tình trạng dinh

dưỡng và chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp đang là vấn đề được quan tâm hiện nay. Tuy nhiên, tại Việt Nam các nghiên cứu, báo cáo về vấn đề này chưa có nhiều. Bệnh viện K là bệnh viện tuyến trung ương hàng đầu trong việc điều trị bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh nhân ung thư tuyến giáp nói riêng. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Tình trạng dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp tại Bệnh viện K năm 2022” với mục tiêu: ***Đánh giá tình trạng dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp tại Bệnh viện K năm 2022.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Y học hạt nhân – Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ 01/2022 đến 06/2022.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Người bệnh được chẩn đoán ung thư tuyến giáp đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp nhập khoa Y học hạt nhân để khám và hẹn lịch điều trị¹³¹.

Người bệnh đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh có các bệnh lý mạn tính kèm theo như suy thận, tăng huyết áp, suy tim, suy gan, đái tháo đường,... hoặc bệnh nhân bị rối loạn ý thức.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

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

Cách chọn mẫu: chọn mẫu chủ đích tất cả những người bệnh tại khoa Y học hạt nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

Cỡ mẫu: 70 người bệnh.

2.4. Phương pháp đánh giá nhận định kết quả

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng bằng chỉ số khối cơ thể - BMI: BMI= cân nặng/(chiều cao)². BMI phân loại theo 3 mức độ: thiếu năng lượng trường diễn BMI $\leq 18,5$ kg/m², bình thường $18,5 < \text{BMI} \leq 25$ kg/m², thừa cân béo phì BMI > 25 kg/m².

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng bằng bộ công cụ PG – SGA theo 3 mức độ: PG – SGA A: dinh dưỡng tốt; PG – SGA B: suy dinh dưỡng nhẹ hoặc vừa hay có nguy cơ suy dinh dưỡng; PG – SGA C: suy dinh dưỡng nặng. Theo điểm PG – SGA: từ 0 – 1 điểm không cần can thiệp ở thời điểm đó, thường xuyên đánh giá lại trong thời gian điều trị; từ 2 – 3 điểm giáo dục dinh dưỡng cho bệnh nhân và người nhà; từ 4 – 8 điểm cần can

thiệp dinh dưỡng theo hướng dẫn của chuyên gia dinh dưỡng kết hợp với bác sỹ điều trị và điều dưỡng; từ 9 điểm trở lên cần cải thiện triệu chứng và/hoặc có can thiệp về đường chất.

Đánh giá chất lượng cuộc sống theo thang đo EORTC QLQ-C30: các câu hỏi được đo lường theo 4 mức độ từ 1 (không có) đến 4 (rất nhiều). Quy sang thang điểm 100 và cách tính điểm, đánh giá điểm của nhóm nghiên cứu EORTC. Vấn đề chức năng và sức khỏe chung điểm càng cao chức năng và sức khỏe càng tốt. Vấn đề triệu chứng điểm càng cao triệu chứng càng nặng và xấu đi.

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu nghiên cứu được mã hoá, xử lý và phân tích bằng phần mềm STATA 14.0.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

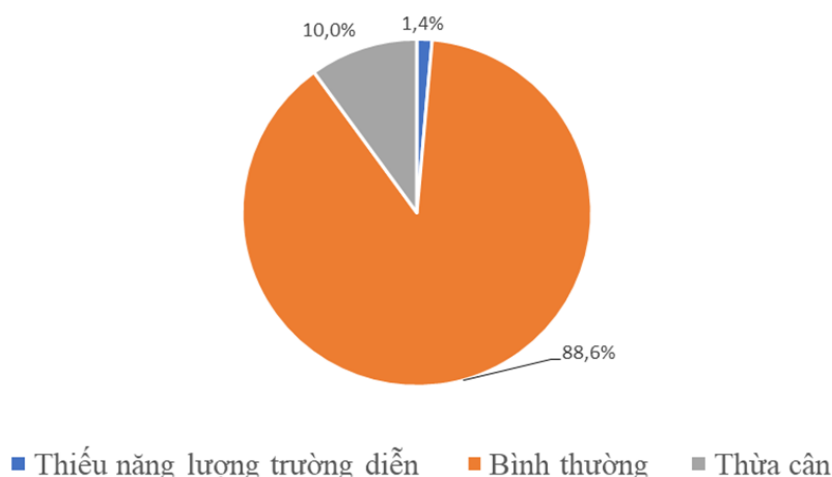
Nghiên cứu đã được Chứng nhận chấp thuận khía cạnh đạo đức đối với đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ của Hội đồng Nghiên cứu y sinh học – Trường Đại học Y Hà Nội số 386/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 03/5/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=70)

Thông tin chung		Tần số (n)	Tỷ lệ %
Tuổi	<40	24	34,3
	40-59	40	57,1
	≥ 60	6	8,6
	Trung bình	44,8 $\pm$ 10,4 tuổi	
Giới tính	Nam	11	15,7
	Nữ	59	84,3

Nghiên cứu tiến hành trên 70 người bệnh UTG với độ tuổi trung bình 44,8 $\pm$ 10,4 tuổi, trong đó tuổi từ 40 – 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 57,1%. Hầu hết đối tượng nghiên cứu là nữ giới 84,3%.

Tình trạng dinh dưỡng theo BMI**Biểu đồ 1. Tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số BMI**

Kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn đối tượng nghiên cứu có tình trạng dinh dưỡng bình thường tỷ lệ này chiếm 88,6%.

Bảng 2. Tình trạng dinh dưỡng theo bộ công cụ PG-SGA (n=70)

Tình trạng dinh dưỡng	Kết quả (n,%/X ±SD)
Tình trạng dinh dưỡng tốt (PG – SGA A)	42 (60,0)
Nguy cơ SDD mức độ nhẹ (PG – SGA B)	28 (40,0)
Điểm PG – SGA trung bình (điểm)	2,8 ± 2,1

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 40,0% đối tượng có nguy cơ suy dinh dưỡng theo bộ công cụ PG – SGA. Điểm PG – SGA trung bình là 2,8 ± 2,1 điểm.

Bảng 3. Tình trạng hạ canxi máu của đối tượng nghiên cứu (n=70)

Chỉ số	Phân loại	Kết quả (n,%/X±SD)
Canxi máu (mmol/l)	Bình thường	45 (64,3)
	Hạ canxi máu	25 (35,7)
	Canxi máu trung bình	2,2 ± 0,2

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đối tượng có hạ canxi máu chiếm 35,7%, canxi máu trung bình 2,2 ± 0,2 mmol/l.

Bảng 4. Điểm chất lượng cuộc sống theo các mặt chức năng và triệu chứng (n=70)

Các chỉ số	Điểm trung bình (X±SD)
Sức khỏe toàn diện	87,9 ± 8,2
Các mặt chức năng	
Chức năng chung	96,7 ± 3,1
Thể chất	97,5 ± 5,1
Hoạt động	97,1 ± 14,4
Nhận thức	99,8 ± 2,0
Cảm xúc	92,1 ± 4,5
Xã hội	100,0 ± 0,0

Tài chính	$0,0 \pm 0,0$
Các mặt triệu chứng	
Triệu chứng chung	$7,9 \pm 5,1$
Mệt mỏi	$23,9 \pm 13,2$
Buồn nôn, nôn	$0,0 \pm 0,0$
Đau	$2,1 \pm 6,3$
Khó thở	$2,9 \pm 9,4$
Rối loạn giấc ngủ	$9,5 \pm 15,2$
Mất cảm giác ngon miệng	$4,8 \pm 11,7$
Táo bón	$1,0 \pm 5,6$
Tiêu chảy	$0,5 \pm 4,0$

Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm sức khỏe toàn diện trung bình là $87,9 \pm 8,2$ điểm, chức năng chung điểm trung bình là $96,7 \pm 3,1$ điểm, triệu chứng chung điểm trung bình là $7,9 \pm 5,1$ điểm.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 70 người bệnh ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp tại Bệnh viện K năm 2022. Nghiên cứu của Hoàng Thị Hằng trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp cho kết quả tuổi trung bình là 45 ± 12 tuổi⁴. Nghiên cứu của Vũ Trung Nghĩa năm 2022 cho kết quả tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $46,1 \pm 11,5$ tuổi, có 80,1% đối tượng là nữ giới². Các kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và phù hợp với đặc điểm dịch tễ của người bệnh ung thư tuyến giáp.

Tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu theo BMI có 88,6% bình thường và 10,0% đối tượng thừa cân béo phì. Nghiên cứu của Vũ Trung Nghĩa trên đối tượng người bệnh sau phẫu thuật tuyến giáp cho kết quả có 76,4% BMI bình thường và 18,3% đối tượng thừa cân béo phì². Nghiên cứu của Hoàng Thị Hằng tại Bệnh viện Nội tiết Trung Ương năm 2020 – 2021 cho kết quả có 72,4% người bệnh ung thư tuyến giáp

có tình trạng dinh dưỡng bình thường, tỷ lệ thừa cân béo phì là 24,1%⁴. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể giải thích do sự khác nhau về cỡ mẫu, thời điểm nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là người bệnh cắt toàn bộ tuyến giáp còn 2 nghiên cứu trên là người phẫu thuật tuyến giáp nói chung. Có thể thấy phần lớn người bệnh ung thư tuyến giáp có tình trạng dinh dưỡng bình thường và thừa cân béo phì đang là vấn đề được quan tâm hiện nay của nhóm đối tượng này.

Nghiên cứu của Vũ Trung Nghĩa cho kết quả theo bộ công cụ PG – SGA có 93,1% đối tượng có tình trạng dinh dưỡng tốt và 6,9% đối tượng có nguy cơ SDD vừa hoặc nhẹ². Có thể thấy phần lớn người bệnh ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật có tình trạng dinh dưỡng tốt theo PG – SGA. Điểm PG – SGA trung bình là $2,8 \pm 2,1$ điểm này cho thấy cần phải giáo dục dinh dưỡng cho người bệnh và người nhà người bệnh nhằm nâng cao nhận thức, kiến thức về dinh dưỡng cho người bệnh sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.

Hạ canxi máu là một vấn đề rất được quan tâm ở bệnh nhân sau phẫu thuật tuyến giáp đặc biệt là đối với bệnh nhân cắt toàn bộ tuyến giáp. Triệu chứng của hạ canxi máu thường bắt đầu là tê và ngứa ran bắt đầu xung quanh miệng, sau đó tiến triển đến bàn

tay, ngón tay, bàn chân và ngón chân ⁵. Hạ canxi máu sau phẫu thuật thường 60-70% là thoáng qua và bổ sung canxi có thể phòng ngừa trong vòng 1 tháng sau phẫu thuật ⁶. Có thể thấy tỷ lệ người bệnh sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp bị hạ canxi máu khá cao, do đó việc hướng dẫn người bệnh ung thư tuyến giáp tăng cường sử dụng các thực phẩm giàu canxi là rất cần thiết để góp phần cải thiện tình trạng hạ canxi máu ở những bệnh nhân sau phẫu thuật đặc biệt là sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.

Về chất lượng cuộc sống, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả điểm sức khỏe toàn diện trung bình là $87,9 \pm 8,2$ điểm, chức năng chung điểm trung bình là $96,7 \pm 3,1$ điểm kết quả này cho thấy sức khỏe toàn diện và chức năng chung của đối tượng nghiên cứu không bị giảm quá nhiều so với trước. Triệu chứng chung điểm trung bình là $7,9 \pm 5,1$ điều này cho thấy các mặt triệu chứng của đối tượng nghiên cứu có bị ảnh hưởng sau phẫu thuật, đặc biệt triệu chứng mệt mỏi là triệu chứng bị ảnh hưởng nhiều nhất với điểm trung bình là $23,9 \pm 13,2$ điểm. Nghiên cứu của Wing-Lok Chen năm 2021 tại Hồng Kông sử dụng bộ chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 trên đối tượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp cho kết quả mệt mỏi và mất ngủ là 2 triệu chứng hay gặp nhất và bị ảnh hưởng nhiều nhất của bệnh nhân ung thư tuyến giáp, điểm trung bình mệt mỏi là $26,4 \pm 20,6$ điểm, mất ngủ là $26,2 \pm 27,6$ điểm ³. Nghiên cứu của Shijie Yang và cộng sự năm 2022 tại Trung Quốc cho kết quả điểm trung bình chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTTG sau phẫu thuật là $75,7 \pm 20,7$ điểm, khó thở và mất ngủ cũng là những triệu chứng hay gặp trên đối tượng này ⁷.

V. KẾT LUẬN

Sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp phần lớn người bệnh ung thư tuyến giáp có tình trạng dinh dưỡng bình thường. Chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp bị ảnh hưởng một phần, mệt mỏi là triệu chứng bị ảnh hưởng nhiều nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Feerlay J, Siegel RL, et al** (2020). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians. 2021.
2. **Vũ Trung Nghĩa**. Tình trạng dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư tuyến giáp sau phẫu thuật tại khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện K giai đoạn 2021-2022. Luận văn Thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội. 2022.
3. **Wing - Lok Chan, Hotace CheuK - Wai Choi, Brian Lang** (2021). Health-Related Quality of Life in Asian Differentiated Thyroid Cancer Survivors. PubMed Central, 28.
4. **Hoàng Thị Hằng, Nguyễn Trọng Hưng, Nguyễn Anh Tuấn** (2022). Tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư tuyến giáp trước điều trị I-131 tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương năm 2020-2021. Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm, 18(1), 72-79.
5. **Greene FL, Komorowski AL** (2012). Clinical approach to well-differentiated thyroid cancers. Springer.
6. **Lorente-Poch L, Sancho J.J, Munoz-Nova JL, et al** (2015). Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. Gland Surg, 4(1), 82-90.
7. **Shijie Yang, Xiequn Xu** (2022). Anxiety and quality of life among papillary thyroid cancer patients awaiting final pathology results after surgery. Endocrinology, 76, 377-384.

ỨNG DỤNG VẬT TỰ DO TRONG TẠO HÌNH KHUYẾT HỔNG SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ KHOANG MIỆNG TẠI BỆNH VIỆN K

Kim Thị Tiến¹, Hoàng Văn Nhạ¹, Nguyễn Tiến Hùng¹,
Trịnh Hùng Mạnh¹, Trần Trung Dũng¹

TÓM TẮT

Ung thư khoang miệng là bệnh lý phổ biến trong ung thư vùng đầu cổ. Phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị ung thư khoang miệng và có thể để lại những khuyết hổng. Việc ứng dụng phẫu thuật tái tạo là vô cùng cần thiết, giúp mở rộng chỉ định phẫu thuật, phục hồi các tổn khuyết, đem lại cơ hội sống và sống tốt hơn cho bệnh nhân.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sử dụng các vật tự do trong tạo hình khuyết hổng tổ chức sau phẫu thuật ung thư khoang miệng tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu trên 34 bệnh nhân được phẫu thuật ung thư khoang miệng và tạo hình khuyết hổng bằng vật tự do tại khoa Ngoại Tai Mũi Họng – Bệnh viện K từ năm 2020 đến năm 2023. Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả và kết luận: Các bệnh nhân trong độ tuổi từ 19 đến 66, 73,53% là nam giới. Giai đoạn III chiếm 82,35%, giai đoạn IV chiếm 17,65%. 7 vật xương mác, 12 vật xương bả vai, 15 vật đùi trước ngoài. Sau phẫu thuật có 2 ca chảy máu, 2 ca hoại tử vật, 1 ca thiếu dưỡng vật. Tỷ lệ vật thành công 32/34 ca.

Từ khóa: Ung thư khoang miệng, vật tự do, vật vi phẫu

SUMMARY

APPLICATION OF FREE FLAPS IN RECONSTRUCTION OF DEFECTS AFTER ORAL CANCER SURGERY AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Oral cancer is a common disease in head and neck cancer. Surgery plays a crucial role in its treatment and can lead to defects. The application of reconstructive surgery is essential, expanding the scope for surgery, repairing defects, and providing higher survival rates and better lives for patients.

Objective: To evaluate the outcomes of using free flaps in reconstructing defects after oral cancer resection at Vietnam National Cancer Hospital.

Materials and Methods: A study involving 34 patients who underwent oral cancer surgery and defect reconstruction using free flaps at ENT Surgery Department of Vietnam National Cancer Hospital from 2020 to 2023. Cross – sectional study.

Results and Conclusion: Patient's ages ranged from 19 to 66 years old, with 73,53% being male. Stage III accounted for 82,35% and Stage IV for 17,65%. 7 fibula flaps, 12 scapula flaps and 15 anterolateral thigh flaps. Postoperative complications were found as follows: 2 cases of bleeding, 2 case of flap

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Kim Thị Tiến

Email: kimthitien@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

necrosis and 1 case of partial flap failure. Success rate 32/34 cases.

Keywords: Oral cancer, free flaps, microsurgical flaps

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN năm 2020, ung thư khoang miệng đứng hàng thứ mười tám trong số các bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới với số ca mắc mới là 377.713 ca, chỉ đứng sau ung thư tuyến giáp trong ung thư đầu cổ ⁷. Điều trị ung thư khoang miệng là điều trị đa mô thức. Trong đó, phương pháp phẫu thuật là phương pháp được ưu tiên trong điều trị ung thư khoang miệng. Khoang miệng có giải phẫu phức tạp và chức năng quan trọng như ăn uống, nhai, phát âm, hỗ trợ hô hấp. Các triệu chứng thường gặp ban đầu dễ bị bệnh nhân bỏ qua, các khối u vùng khoang miệng thường ít phát hiện ở giai đoạn sớm. Chính vì vậy, phẫu thuật ung thư khoang miệng thường nặng nề gây tổn thương mất chất lớn sau phẫu thuật, từ đó có thể ảnh hưởng đến sự liền thương, chức năng hay thẩm mỹ tại vị trí phẫu thuật. Để cải thiện tình trạng khuyết hồng vùng khoang miệng sau phẫu thuật, các bác sĩ thường tiến hành tạo hình cho bệnh nhân. Việc sử dụng vật tự do nối mạch vi phẫu với nhiều ưu điểm như mỏng, gọn, có thể thay đổi kích thước tùy diện tích khuyết hồng, đạt được

hiệu quả cao về chức năng cũng như thẩm mỹ ⁴.

Từ năm 2020, khoa Ngoại Tai Mũi Họng – Bệnh viện K đã triển khai ứng dụng vật tự do trong tạo hình khuyết hồng sau phẫu thuật ung thư khoang miệng và đạt được nhiều kết quả tốt. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu **“Đánh giá kết quả sử dụng các vật tự do trong tạo hình khuyết hồng tổ chức sau phẫu thuật ung thư khoang miệng tại Bệnh viện K”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 34 bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật tại khoa Ngoại Tai Mũi Họng – Bệnh viện K từ năm 2020 đến năm 2023.

Các bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu được chẩn đoán xác định là ung thư khoang miệng, được phẫu thuật cắt khối u vùng khoang miệng gây tổn thương mất chất cần tạo hình và được tạo hình vùng mất chất bằng vật tự do tại khoa Ngoại Tai Mũi Họng – Bệnh viện K, thời điểm đánh giá trong mổ, sau mổ 1 tuần, 1 tháng. Chúng tôi loại trừ những bệnh nhân được tạo hình trước đó bằng các loại vật khác hoặc phẫu thuật cắt u tại các cơ sở khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

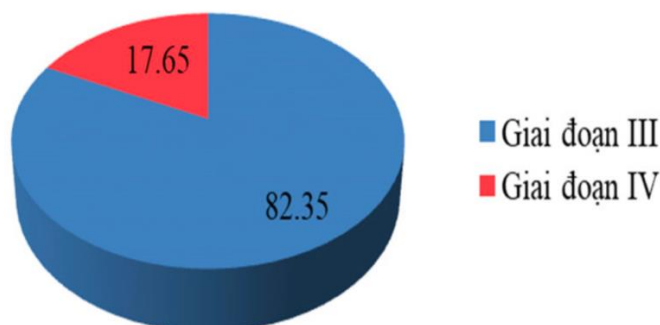
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố về tuổi và giới

		<30	31 – 40	41 – 50	51 – 60	> 60	Tổng	Tỷ lệ %
Số lượng BN	Nam	2	1	9	9	4	25	73,53
	Nữ	2	3	3	0	1	9	26,47
	Tổng	4	4	12	9	5	34	100
Tỷ lệ %		11,76	11,76	35,39	26,47	14,71	100	

Độ tuổi bệnh nhân từ 19 tuổi đến 66 tuổi, trong đó gặp nhiều nhất khoảng từ 41 đến 50 tuổi, độ tuổi trung bình là $47,18 \pm 12,24$. Nghiên cứu gặp chủ yếu ở nam với 73,53%.



Biểu đồ 1. Phân bố giai đoạn bệnh

Có 28/34 BN ung thư khoang miệng giai đoạn III chiếm 82,35%, còn lại 6/34 BN ở giai đoạn IV chiếm 17,65%.

3.2. Đặc điểm tổn thương và vật sử dụng

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương mất chất

Vị trí	Loại chất cần sử dụng	Số lượng BN	Tỷ lệ %
Lưỡi	Phần mềm	12	35,27
Khẩu cái cứng	Xương +/- phần mềm	7	20,59
Khe liên hàm	Phần mềm +/- xương	2	5,88
Má	Phần mềm	1	2,94
Lợi hàm trên	Xương +/- phần mềm	7	20,59
Lợi hàm dưới	Xương +/- phần mềm	1	2,94
Sàn miệng	Phần mềm +/- xương	4	11,76
Tổng		34	100

Các vị trí ung thư thường gặp ở vùng khoang miệng nhiều nhất là ung thư lưỡi với 35,27%, ung thư khẩu cái cứng và lợi hàm trên đều chiếm 20,59%. Các loại khác ít gặp hơn. Các tổn thương tương ứng vị trí mất chất cần tạo hình bao gồm xương và phần mềm.

Bảng 3. Các loại vật tự do được sử dụng

Vị trí	Số lượng BN	Loại vật
Xương hàm dưới + phần mềm	7	Vật (da) xương mác
Lợi hàm trên / Khẩu cái cứng + phần mềm	12	Vật (da) xương bả vai
	2	Vật da cơ đùi trước ngoài
Phần mềm khoang miệng	13	Vật da cơ đùi trước ngoài

Chúng tôi ưu tiên lựa chọn vật da cơ đùi trước ngoài cho phần lớn các ca có khuyết hổng phần mềm vùng khoang miệng, chiếm 15/34 ca. Trong đó có 2 ca có bao gồm xương thuộc về hàm trên của khoang miệng.

Với xương hàm dưới, chúng tôi có 7 ca sử dụng xương mác để thay thế và 12 ca sử dụng xương bả vai trong tạo hình xương hàm trên / khẩu cái của bệnh nhân.

3.3. Kết quả phẫu thuật

Bảng 4. Kết quả phẫu thuật

Biến chứng	Có		Không	
	Số lượng BN	Tỷ lệ %	Số lượng BN	Tỷ lệ %
Nơi nhận:				
- Trong mổ	0	0	34	100
- Chảy máu sau mổ	1	2,94	33	97,06
- Rò miệng nối mạch	1	2,94	33	97,06
- Thiếu dưỡng vật 1 phần	1	2,94	33	97,06
- Hoại tử / Hỏng vật	2	5,88	32	94,12
Nơi cho:				
- Trong mổ	0	0	34	100
- Chảy máu	1	2,94	33	97,06
- Viêm xương	0	0	34	100
- Hoại tử da ghép	1	2,94	33	97,06
Thời gian lấy vật	- Vật đùi: 2h12p ± 11p - Vật xương bả vai: 2h27p ± 17p - Vật xương mác: 2h16p ± 13p			
Thời gian nối mạch	1h19p ± 14p			
Thời gian tạo hình	- Vật đùi: 35p ± 12p - Vật xương bả vai: 48p ± 9p - Vật xương mác: 52p ± 14p			

Trong mổ của chúng tôi không ghi nhận biến chứng nào gặp phải. Tỷ lệ biến chứng sau mổ trong nghiên cứu thấp. Bao gồm 1 ca rò miệng nối mạch gây chảy máu nơi nhận, 1 ca chảy máu nơi cho. 2 ca hoại tử / hỏng vật cần tạo hình lại. 1 ca có thiếu dưỡng vật 1 phần. 1 ca ghép da vùng đùi sau khi lấy vật bị hoại tử. Không có ca nào gặp viêm xương.

Bảng 5. Kết quả tạo hình

Các yếu tố		Tốt	Trung bình	Kém	Tổng
Tình trạng vật	Số lượng BN	31	1	2	34
	Tỷ lệ %	91,18	2,94	5,88	100
Phục hồi chức năng nơi cho	Số lượng BN	32	2	0	34
	Tỷ lệ %	94,12	5,88	0	100
Phục hồi chức năng khoang miệng	Số lượng BN	26	8	0	34
	Tỷ lệ %	76,47	23,53	0	100

Tình trạng vật chủ yếu có kết quả tốt với màu sắc hồng, hồi lưu máu mao mạch tốt chiếm 91,18%; vật kết quả trung bình với tím nhẹ 1 phần vật đầu xa (< 30% diện tích vật), hồi lưu mao mạch giảm gặp 2,94%; có 2 ca

hoại tử vật với kết quả kém cần tạo hình lại. Hầu hết các ca chức năng nơi cho ổn định với kết quả tốt (không ảnh hưởng chức năng) gặp 94,12% và trung bình (hạn chế một phần chức năng, cơ lực 4/5) gặp 5,88%, không có

BN nào mất chức năng nơi cho. Phục hồi chức năng khoang miệng đạt 76,47% tốt (BN thực hiện được đầy đủ các chức năng: ăn uống được, phát âm rõ, tự thở qua đường tự

nhiên), còn lại 23,53% ở mức trung bình (hạn chế một số chức năng ở mức độ giảm: ăn mềm, phát âm chậm nghe được).



Hình 1. Vạt đùi trước bên và vạt xương mác



Hình 2. Sau tạo hình vạt đùi trước bên và vạt xương mác

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Độ tuổi các bệnh nhân ung thư khoang miệng khá dao động, từ 19 đến 66 tuổi, trung bình $47,18 \pm 12,24$. Trong đó, chủ yếu là nam giới với 73,53%. Điều này có thể được lý giải do liên quan đến thói quen ăn uống, đặc biệt là hút thuốc, uống rượu chủ yếu ở nam giới và đang dần trẻ hóa.

Ung thư khoang miệng thường phát hiện ở giai đoạn muộn. Đặc biệt, khối u càng to, diện tích khuyết hồng càng rộng, đòi hỏi diện tích che phủ vạt càng lớn và linh hoạt nhưng vẫn đảm bảo mức độ mỏng, gọn và thẩm mỹ, đây là ưu điểm mà vạt tự do mang lại. Vì thế,

trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% các bệnh nhân phẫu thuật ở giai đoạn muộn mà chủ yếu là giai đoạn III với 82,35%.

Tương tự với nghiên cứu của Chakrabarti S. và cộng sự về tình trạng ung thư khoang miệng gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới với nhiều lứa tuổi, chủ yếu ở trung niên và tỷ lệ bệnh gặp nhiều hơn ở giai đoạn muộn².

4.2. Đặc điểm tổn thương và loại vạt sử dụng

Phẫu thuật hiện nay vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư khoang miệng. Đặc biệt với giai đoạn muộn, bên cạnh việc phối hợp điều trị hóa xạ, việc phẫu thuật có tạo hình giúp bệnh nhân có thời gian

sống không u kéo dài cùng việc đảm bảo chức năng cũng như thẩm mỹ vùng khoang miệng. Do đó, với những bệnh nhân giai đoạn muộn, các khuyết hồng lớn sau phẫu thuật ung thư khoang miệng thường được chúng tôi ưu tiên tạo hình bằng vật tự do với các ưu điểm của từng loại vật.

Vật xương mác có kèm da, cơ. Ưu điểm là loại xương sợi, dẹt, hình thái và độ dài tương tự xương hàm dưới, phù hợp cấy răng và chịu lực bắt vis; mạch máu lớn, cuống mạch dài, mô mềm ít, da mỏng; ít ảnh hưởng chức năng vận động tại chỗ; có thể thực hiện 2 kíp mổ đồng thời. Phù hợp thay thế xương hàm dưới.

Vật xương bả vai có kèm da, cơ. Ưu điểm với mạch nuôi dài, đường kính mạch lớn, phần mềm rộng, mỏng giúp dễ tạo hình; xương dẹt, nhiều góc cạnh có thể phù hợp nhiều vị trí. Thường dùng thay thế khẩu cái, xương hàm trên cùng mô mềm.

Vật đùi trước ngoài là ưu tiên trong tạo hình mô mềm của chúng tôi cho nhiều vị trí khác nhau. Ưu điểm của vật với diện tích da rộng, độ dày mỏng của vật có thể thay đổi; cuống mạch dài, đường kính mạch lớn; có thần kinh đi cùng; có thể thực hiện 2 kíp mổ đồng thời ⁶.

4.3. Kết quả phẫu thuật

Hoại tử vật là một trong những biến chứng nặng nề nhất trong tạo hình. Nghiên cứu của chúng tôi gặp 2/34 ca có hoại tử vật hoàn toàn cần loại bỏ và tạo hình lại bằng vật mới; 1/34 ca có thiếu dưỡng vật đã được can thiệp ổn định. Biến chứng này thường gặp do tắc mạch, đặc biệt là hình thành huyết khối ở động mạch hoặc tĩnh mạch nuôi vật. Để hạn chế biến chứng này, chúng tôi tiến hành bơm rửa lòng mạch của vật với dung dịch có thuốc chống đông và tiêm dự phòng chống đông sau mổ. Nghiên cứu của Eckardt A. và

cộng sự gặp 27/532 ca (5,1%) cũng xảy ra biến chứng này ⁵.

Tỷ lệ nối mạch vi phẫu thành công của chúng tôi là 97,06%. Chỉ có 1 ca xuất hiện rò miệng nối được phát hiện sớm trong 6 giờ đầu và được tiến hành khâu tăng cường, kết quả sau đó ổn định. Tương tự, tỷ lệ thành công trong nghiên cứu của Nguyễn Hồng Nhung và cộng sự là 98,03%¹. Với sự giúp đỡ của các phương tiện kỹ thuật hiện đại, sự nâng cao, tích lũy kinh nghiệm của phẫu thuật viên, càng ngày tỷ lệ thành công của nối mạch vi phẫu càng cao, rút ngắn thời gian phẫu thuật bao gồm lấy vật, nối mạch vi phẫu và tạo hình. Nghiên cứu của Eckardt A. và cộng sự thời gian phẫu thuật trung bình 10h (<8h ở 14% bệnh nhân và >8h là 82%) ⁵.

Với việc lựa chọn vị trí cho vật như phần mềm đùi, xương bả vai, xương mác chức năng của nơi cho hầu như ổn định. Các bệnh nhân không bị ảnh hưởng lâu dài về chức năng tại nơi cho ⁶.

Hầu hết các bệnh nhân của chúng tôi có thể đạt được phục hồi chức năng tại khoang miệng ở mức độ tốt và trung bình. Bệnh nhân có thể ăn uống được qua miệng ở chế độ ăn mềm hoặc bình thường, phát âm ở trạng thái nghe rõ, bệnh nhân hô hấp tốt qua đường tự nhiên. Tương tự với kết quả của Dai X. và cộng sự, kết quả sau tạo hình u khoang miệng giúp bệnh nhân phục hồi chức năng đa số là tốt ³.

V. KẾT LUẬN

Ung thư khoang miệng là loại ung thư thường gặp trong các ung thư đầu cổ. Bệnh chủ yếu gặp ở nam giới, trung niên. Với giai đoạn muộn, phẫu thuật vẫn là điều trị ưu tiên, nhưng lại mang lại những khuyết hồng lớn ảnh hưởng chức năng và thẩm mỹ của bệnh

nhân. Tạo hình khuyết hồng sau phẫu thuật với vật tự do mang lại nhiều kết quả khả quan và giúp bệnh nhân có được hiệu quả điều trị tốt nhất cùng chất lượng cuộc sống ổn định. Phẫu thuật này càng ngày càng phát triển và được ứng dụng rộng rãi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hồng Nhung, Lê Đức Thành, Chu Minh Quang và cộng sự (2022)** Ứng dụng các vật tự do trong tạo hình khuyết hồng sau cắt ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương, Hà Nội. Tạp chí Y học lâm sàng, số 82, tr 41-45.
2. **Chakrabarti S., Chakrabarti R. P., Desai M. S. et al (2015)** Reconstruction in oral malignancy: Factors affecting morbidity of various procedures. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 5(2):191-197.
3. **Dai X., Li P. and Xu H. (2019)** Free flap transplantation on the repair of defects caused by oral and maxillofacial tumors resection. *Pak J Med Sci*, 35(5):1339-1343.
4. **Day A. T., Davis K. B., Gillespie B. M., et al. (2003)** Oral cancer treatment. *Current Treatment Options in Oncology*. Springer Nature, 4:27-41
5. **Eckardt A., Meyer A., Las U. et al (2007)** Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45:11-15.
6. **Hammer D., Vincent G. A., Williams F. et al (2021)** Considerations in free flap reconstruction of the midface. *Facial Plast Surg*, 37:759-770.
7. **Sung H., Ferlay J., Siegel L. R., et al. (2021)** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin.*, 71:209-249.

ĐÁNH GIÁ TỶ LỆ MÔ ĐỆM/U TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ THỂ ỐNG XÂM NHẬP

Nguyễn Văn Chủ¹, Lê Thị Uyên¹,
Ngô Thúy Hòa¹, Tạ Hồng Hải Đăng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ mô đệm/u trong ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và theo dõi dọc trên 186 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K. **Kết quả:** Tỷ lệ mô đệm/u cao và thấp lần lượt là 26.9% và 73.1%. Tỷ lệ mô đệm/u cao có mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm kích thước u lớn, độ mô học cao, chỉ số tiên lượng Nottingham xấu, xâm nhập mạch bạch huyết và di căn hạch ($p < 0,05$). Tỷ lệ mô đệm/u cao làm giảm OS trên cả phân tích đơn biến và đa biến. **Kết luận:** Tỷ lệ mô đệm/u là yếu tố tiên lượng xấu và cần được áp dụng trong chẩn đoán thực hành thường quy.

Từ khóa: Tỷ lệ mô đệm/u, ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE TUMOR-STROMA RATIO IN INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER

Objective: Determination the stoma-tumor ratio and its relation with pathological characteristics in invasive ductal breast carcinoma. **Subject and method:** Retrospective cross-sectional descriptive study and longitudinal follow-up on 186 patients with invasive ductal breast carcinoma who were surgically treated and pathologically diagnosed at the K hospital. **Result:** The high and low group of the tumor:stoma ratio were 26.9% and 73.1%, respectively. High tumor-stroma ratio was significantly associated with poor prognosis pathological factors, including larger tumor size, high histological grade, Nottingham prognostic index, lympho-vascular infiltration and lymph node metastasis. High tumor-stroma was decreased OS on both univariate and multivariate analyzes. **Conclusion:** Tumor-stroma ratio was a significantly adverse prognosis factor in invasive ductal breast carcinoma and should be applied in routine diagnostic practice.

Keywords: Tumor-stroma ratio, invasive ductal breast carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) xâm nhập là loại ung thư biểu mô (UTBM) hay gặp nhất ở nữ giới và là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở nữ. Theo Globocan năm 2020, ước tính trên toàn thế giới có khoảng 1,3 triệu ca mắc mới và 10 triệu ca tử vong do ung thư, trong đó số ca UTV mắc mới đạt tới gần 2,3 triệu ca (chiếm 11,7% tổng số trường hợp) và hơn 685.000 người tử vong trên toàn thế giới.¹ Mặc dù đã

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Uyên

Email: lethiuyen157@gmail.com

Ngày nhận bài: 31.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

có nhiều những tiến bộ đáng kể trong việc chẩn đoán và điều trị nhưng tỉ lệ mới mắc, tỉ lệ hiện mắc và tỉ lệ tử vong của bệnh nhân UTV hiện vẫn còn cao trong những thập kỉ qua.² Các yếu tố tiên lượng kinh điển như kích thước u, độ mô học, giai đoạn u, tình trạng hạch và xâm nhập mạch trong một số trường hợp không cho thấy sự khác biệt. Việc xác định các yếu tố tiên lượng mới để tối ưu hoá phân tầng rủi ro và cá thể hoá điều trị là cần thiết. Tỉ mô đệm/u (Tumor-stroma Ratio-TSR) là một phần của vi môi trường u, là thành phần mô đệm u trong mô u. TSR là tỉ lệ mô đệm liên quan tới mô u được tính theo tỉ lệ phần trăm, được đánh giá trên kính hiển vi, đây là việc đơn giản hoá của một quá trình tương tác sinh học phức tạp giữa tế bào u và vi môi trường u.³ Các nghiên cứu đa số chỉ ra rằng: TSR có tương quan với các yếu tố lâm sàng và tiên lượng, khối u có TSR cao có liên quan đến tiên lượng xấu hơn so với các khối u có TSR thấp.⁴ Ý nghĩa tiên lượng của TSR không chỉ thấy trong UTV mà còn ghi nhận ở nhiều loại ung thư khác như ung thư phổi, đại trực tràng, dạ dày, ung thư thực quản.^{5,6} Ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu đánh giá về các yếu tố tiên lượng trong UTV, tuy nhiên yếu tố TSR chưa được đánh giá trong nghiên cứu trước đó cũng như cách đánh giá TSR trên tiêu bản nhuộm HE chưa được thống nhất do đó chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: ***Xác định tỷ lệ mô đệm/u, đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ trong ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành trên 186 bệnh nhân UTBM tuyến vú thể ống xâm nhập

được phẫu thuật cắt tuyến vú, vét hạch nách và chưa điều trị hóa chất tân bổ trợ tại Bệnh viện K, cơ sở Quán sứ từ năm 2012 đến năm 2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và theo dõi dọc

Phương pháp chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu tính theo lý thuyết, áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỉ lệ $n=150$.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm chung: tuổi, vị trí u, kích thước u

- Đặc điểm giải phẫu bệnh (GPB): độ mô học, hoại tử u, tình trạng bộc lộ ER, PR, Her-2; Ki67; tỷ lệ tủy phân tử: theo St Gallen 2013; chỉ số Nottingham (NPI); tình trạng di căn hạch; xâm nhập mạch bạch huyết

- Tình trạng sống thêm

- Tỷ lệ mô đệm/u và nhóm tỷ lệ mô đệm/u (thấp, cao)

- Mối liên quan giữa đặc điểm tỷ lệ mô đệm/u và các đặc điểm GPB và thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Quy trình nghiên cứu:

- Tỷ lệ mô đệm/u là tỷ lệ thành phần mô đệm u trong mô u

Diện tích mô đệm vùng xâm nhập

- Tỷ lệ mô đệm = $\frac{\text{Tổng diện tích mô u vùng xâm nhập}}{\text{Diện tích mô đệm vùng xâm nhập}}$

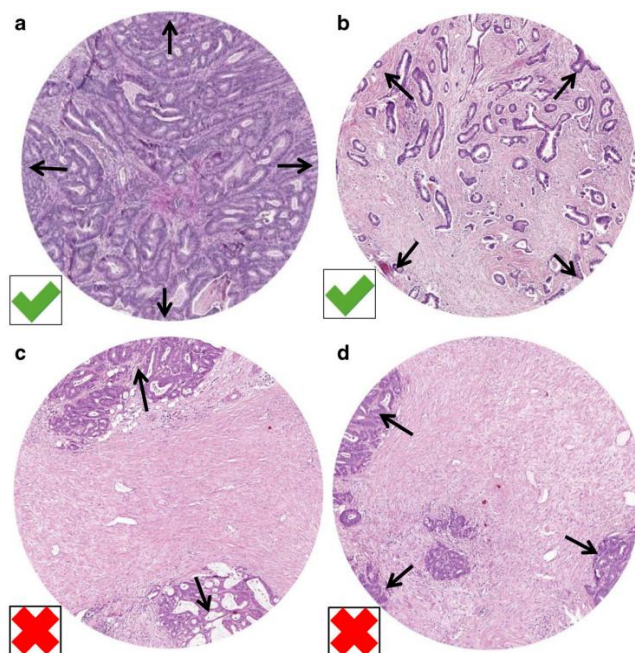
- Đánh giá TSR trên toàn bộ vùng xâm nhập của khối u đòi hỏi tốn nhiều thời gian và rất phức tạp. Nghiên cứu UNITED (Uniform Noting for International application of the Tumour-stroma ratio as Easy Diagnostic tool) đã đưa ra quy trình đánh giá tỷ lệ mô đệm trên kính hiển vi quang học đơn giản, dễ thực hành. Các bước tiến hành :

1. Chọn các mảnh cắt (tiêu bản) lấy từ phần xâm lấn sâu nhất của khối u
2. Dùng vật kính 5x tìm khu vực có thể thấy lượng mô đệm nhiều nhất.
3. Dùng vật kính 10x, tìm vùng có hiện diện cả tế bào u và mô đệm đảm bảo các tế

bào u phải hiện diện ở cả 4 phía của vi trường.

4. Ước tính tỷ lệ mô đệm:u mỗi 10% (ví dụ: 10%, 20%, 30%, 60%, 80%)

5. Giữa các khu vực có khả năng có tỷ lệ mô đệm cao, chọn vùng có tỷ lệ mô đệm cao nhất làm đại diện.



Hình 1. Đánh giá TSR

a,b: Vi trường đạt yêu cầu với các tế bào u hiện diện ở 4 phía của vi trường

c,d: Vi trường không đạt yêu cầu: Tế bào u hiện diện không đủ ở 4 phía của vi trường.

Phân loại tỷ lệ mô đệm/u vào 1 trong 2 nhóm: nhóm tỷ lệ mô đệm/u thấp ($\leq 50\%$) và nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao ($>50\%$).

Tiêu bản nhuộm HE được đọc bởi tác giả và giáo viên hướng dẫn sau đó nhập kết quả vào phiếu thu thập số liệu.

Thời gian sống thêm toàn bộ là khoảng thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi bệnh nhân tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng. Tình trạng người bệnh: sống hay chết, sống khỏe mạnh hay tái phát - di căn.

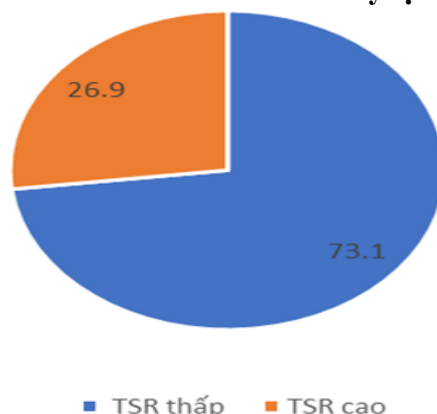
2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm IPSS 22.0, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm, số trung bình. Áp dụng test χ^2 để phân tích mối liên quan giữa các biến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Sử dụng phương pháp Kaplan – Meier để tính tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Kết quả được biểu diễn bằng đồ thị. So sánh phân bố sống thêm bằng kiểm định Logrank. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khi phân tích bệnh phẩm từ 186 bệnh nhân, thu được kết quả sau:

Tuổi trung bình của bệnh nhân là lớn tuổi nhất là 87. Tỷ lệ vú trái/vú phải là 52.7±11.2. Bệnh nhân ít tuổi nhất là 28 và 47.2/52.7%

3.1. Tỷ lệ mô đệm/u



Biểu đồ 1. Phân bố các nhóm tỷ lệ mô đệm/u của bệnh nhân

Nhóm tỷ lệ mô đệm/u thấp chiếm 73,1%, nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao chiếm 26,9%

3.2. Đối chiếu đặc điểm tỷ lệ mô đệm/u với các đặc điểm giải phẫu bệnh

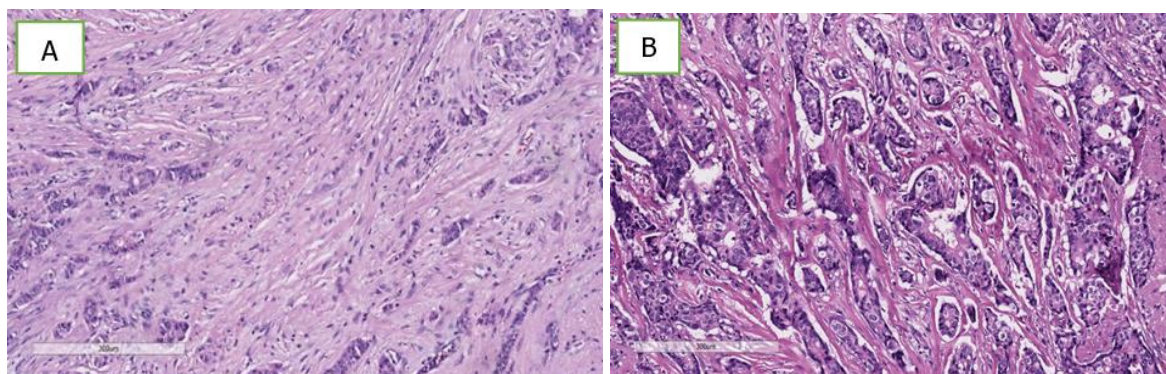
Bảng 1. Liên quan giữa tỷ lệ mô đệm/u với một số đặc điểm GPB

	n (%)	Tỷ lệ mô đệm/u		p
		Thấp ($\leq 50\%$) n=136 (73,1)	Cao ($> 50\%$) n=50 (26,9)	
Kích thước u (≤ 2 & $>2-5$, >5)	175(94,1)/11(5,9)	132/4	43/7	0,005
Hoại tử u (có/không)	41(22,0)/145(78,0)	29/107	12/38	0,696
Độ mô học (1&2, 3)	99(53,2)/87(46,8)	84/52	15/35	<0,001
ER(-/+)	81(43,5)/ 105(56,5)	54/82	27/23	0,081
PR(-/+)	87(46,8)/99(53,2)	59/77	28/22	0,126
HER2(-/+)	96(51,6)/90(48,4)	76/60	20/30	0,055
Ki67($<20/\geq 20\%$)	98(52,7)/88(47,3)	77/59	21/29	0,077
Týp phân tử (1,2,3,4,5)	45(24,2)/52(28,0)/19(10,2) /34(18,3)/36(19,4)	37/39/15/2/25	8/13/4/14/11	0,192
Di căn hạch (N0/N ≥ 1 hạch)	121(65,1)/65(34,9)	99/37	22/28	<0,001
Xâm nhập mạch bạch huyết (có/không)	67(36,0)/119(64,0)	41/95	26/24	0,006
NPI (tốt & trung bình/xấu)	151(81,2)/35(18,8)	124/12	27/23	<0,001

Tỷ lệ mô đệm/u cao chiếm tỷ lệ lớn ở nhóm bệnh nhân có kích thước u lớn ($>2-5$ và $>5\text{cm}$) và độ mô học cao (2&3) với $p=0,005$ và $p<0,001$. Tỷ lệ mô đệm/u cao ở nhóm bệnh nhân có xâm nhập mạch bạch huyết và di căn hạch cao hơn nhóm không có

xâm nhập mạch bạch huyết và di căn hạch với $p=0.006$ và $p<0,001$. Tương tự, tỷ lệ mô đệm/u cao ở nhóm bệnh nhân có chỉ số NPI

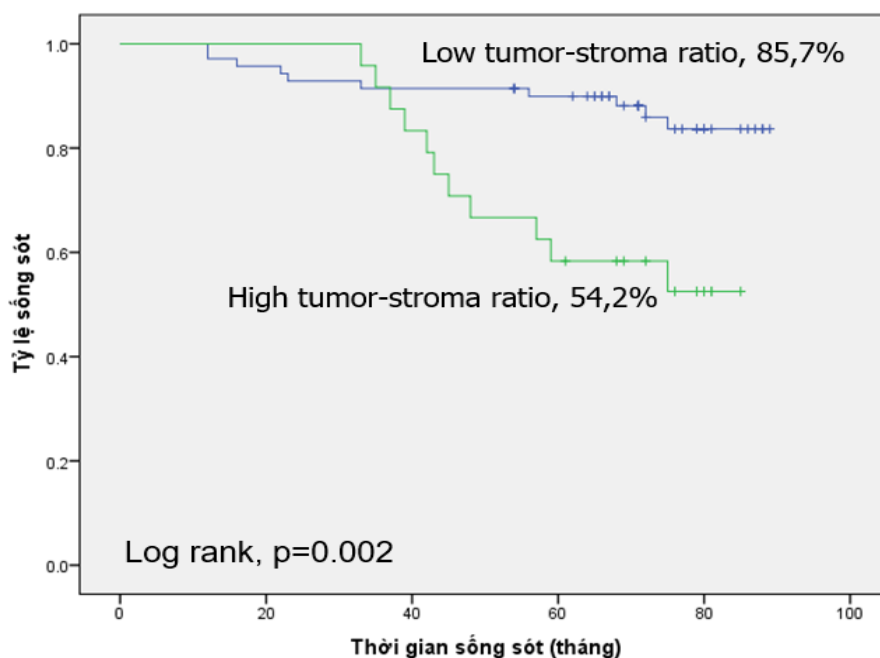
trung bình & xấu so với nhóm bệnh nhân có NPI tốt ($p<0,001$).



Ảnh 1. (A) Tỷ lệ mô đệm/u cao(70%), (B) tỷ lệ mô đệm/u thấp (40%) (HE, 100x)

Theo dõi 94 bệnh nhân trong thời gian theo dõi trung bình là 68,12 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ cộng gộp của bệnh nhân có tỷ lệ mô đệm/u cao là 54,2%, nhóm bệnh nhân có tỷ lệ mô đệm/u thấp là 85,7%, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê

với $p=0,002$. Khi xét có sự tác động của các yếu tố kích thước u, di căn hạch, ĐMH, xâm nhập mạch bạch huyết thì ảnh hưởng của TSR lên thời gian sống thêm vẫn có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. TSR là yếu tố tiên lượng độc lập với OS.



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu hiện sự tác động của các nhóm tỷ lệ mô đệm/u với thời gian sống thêm toàn bộ trên 94 bệnh nhân

IV. BÀN LUẬN

Mô đệm/u là yếu tố giúp các tế bào u tồn tại và tạo thuận lợi cho sự phát triển của chúng, đồng thời cũng là yếu tố thúc đẩy sự chuyển dạng biểu mô - trung mô. Thành phần mô đệm/u bao gồm các nguyên bào xơ, chất nền ngoại bào. Các nguyên bào xơ tác động đến sự phát triển của ung thư thông qua quá trình thu hút tế bào viêm, tăng sinh mạch máu. Bên cạnh đó, các nguyên bào xơ còn tiết ra rất nhiều yếu tố tăng trưởng và các chất kích thích sự xâm nhập và di căn.

Tỉ lệ diện tích mô đệm/u tổng diện tích mô u cao (TSR>50%) bệnh nhân có tiên lượng xấu, ngược lại khi thành phần tế bào u chiếm ưu thế (TSR <50%) đáp ứng điều trị sẽ tốt hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các kết quả nghiên cứu nước ngoài. Tỷ lệ mô đệm/u cao liên quan có ý nghĩa thống kê với các yếu tố tiên lượng xấu và thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân.

Theo Qian Xu và cộng sự nghiên cứu trên 234 bệnh nhân UTBM vú xâm nhập vào năm 2022 cho kết quả TSR thấp và TSR cao lần lượt là 43,6% và 56,4%. Phân tích sống sót theo đường cong Kaplan-Meier cho thấy những bệnh nhân TSR cao có liên quan đến thời gian sống không bệnh trong 5 năm (DFS) ngắn hơn so với bệnh nhân có TSR thấp ($p=0,007$).⁷ Nghiên cứu trên 363 bệnh nhân UTV, Çiğdem Öztürk và cộng sự chỉ ra rằng các khối u có TSR cao có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn ($p=0,002$). Tỷ lệ sống thêm không bệnh có xu hướng ngắn hơn ở các khối u có TSR cao ($p=0,082$) so với các khối u có TSR thấp. TSR và di căn hạch nách

có liên quan có ý nghĩa thống kê ($p=0,04$). Theo Liubov M Zakhartseva và cộng sự năm 2021 nghiên cứu trên 232 bệnh nhân TNBC giai đoạn I-III chưa được điều trị gì trước phẫu thuật chỉ ra rằng đường cong Kaplan-Meier với test Logrank cho thấy có mối quan hệ giữa tỉ lệ mô đệm/u với thời gian sống thêm không bệnh. Mối nguy cơ theo tỉ lệ Cox cho thấy TSR là yếu tố tiên lượng độc lập mạnh đối với TNBC với tỉ lệ là 2,11 ($p=0,002$) đối với thời gian sống thêm chung và 1,83 ($p=0,004$) đối với tỉ lệ sống thêm không bệnh trong phân tích đa biến.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá tỷ lệ mô đệm/u trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập, chúng tôi đưa một số nhận xét sau:

- Nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao chiếm 26,9%, nhóm tỷ lệ mô đệm/u thấp chiếm 73,1%.
- Có sự tương quan chặt chẽ giữa nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao với kích thước u lớn, độ mô học cao, xâm nhập mạch bạch huyết, di căn hạch và chỉ số NPI xấu và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. May 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM.

- Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet Global health*. Aug 2020; 8(8): e1027-e1037. doi: 10.1016/ s2214-109x(20)30215-1
3. **Hagenaars SC, Vangangelt KMH, Van Pelt GW, et al.** Standardization of the tumor-stroma ratio scoring method for breast cancer research. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2022; 193(3): 545-553. doi: 10.1007/ s10549-022-06587-3
 4. **Kramer CJH, Vangangelt KMH, van Pelt GW, Dekker TJA, Tollenaar R, Mesker WE.** The prognostic value of tumour-stroma ratio in primary breast cancer with special attention to triple-negative tumours: a review. *Breast cancer research and treatment*. Jan 2019;173(1):55-64. doi:10.1007/s10549-018-4987-4
 5. **Smit MA, Philipsen MW, Postmus PE, et al.** The prognostic value of the tumor-stroma ratio in squamous cell lung cancer, a cohort study. *Cancer treatment and research communications*. 2020; 25: 100247. doi: 10.1016/ j.ctarc.2020.100247
 6. **Ma M, Sun J, Liu Z, et al.** The Immune Microenvironment in Gastric Cancer: Prognostic Prediction. *Frontiers in oncology*. 2022; 12: 836389. doi: 10.3389/ fonc. 2022.836389
 7. **Xu Q, Chen YY, Luo YH, et al.** Proposal of an automated tumor-stromal ratio assessment algorithm and a nomogram for prognosis in early-stage invasive breast cancer. *Cancer medicine*. Jan 2023; 12(1): 131-145. doi: 10.1002/ cam4.4928

KẾT QUẢ UNG THƯ HỌC VÀ KẾT QUẢ THẨM MỸ TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM ĐƯỢC PHẪU THUẬT BẢO TỒN VÀ TẠO HÌNH VẬT TẠI CHỖ TẠI BỆNH VIỆN K

Hoàng Anh Dũng^{1,2}, Lê Hồng Quang¹, Lê Văn Quảng^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Kết quả ung thư học và kết quả thẩm mỹ ở nhóm bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được phẫu thuật bảo tồn và tạo hình bằng vật tại chỗ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không đối chứng theo dõi trên 257 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn 0, I, II được phẫu thuật bảo tồn từ T1/2017 đến T6/2021 tại Bệnh viện K.

Kết quả: Thời gian theo dõi trung bình là: 44,9 tháng, có 10 bệnh nhân tái phát và 6 bệnh nhân di căn, 5 trường hợp tử vong. Tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa lần lượt là 2,78%, 1,19% và 2,36%. Sống thêm không bệnh và toàn bộ sau 4 năm 95,3% và 98,3%. Kết quả thẩm mỹ đẹp chiếm 20,6%, tốt chiếm 60,5%.

Kết luận: Sử dụng kỹ thuật tạo hình vật tại chỗ trong phẫu thuật bảo tồn ung thư vú đảm bảo sự an toàn về ung thư học và kết quả thẩm mỹ ngay cả các khối u có kích thước lớn.

Từ khoá: Ung thư vú, phẫu thuật bảo tồn, kỹ thuật tạo hình vật tại chỗ, kết quả ung thư học, thẩm mỹ.

SUMMARY

ONCOLOGICAL AND COSMETIC RESULTS OF BREAST CONSERVATIVE TREATMENT WITH ONCOPLASTIC SURGERY IN EARLY BREAST CANCER AT K HOSPITAL

Objective: To describe oncological results and cosmetic results in a group of early-stage breast cancer patients undergoing conservative surgery and local flap reconstruction.

Research subjects and methods: An uncontrolled clinical trial followed 257 stage 0, I, and II breast cancer patients undergoing conservative surgery from January 2017 to June 2021 at K Hospital.

Results: Average follow-up time was 44,9 months, there were 10 patients with recurrence and 6 patients with metastasis, 5 deaths. The rates of local, regional, and distant recurrence were 2,78%, 1,19%, and 2,36%, respectively. 4 years overall and distant disease-free survival rate were 98,3% and 95,3%. Excellent aesthetic results accounted for 20,6%, good accounted for 60,5%.

Conclusion: Using the local flap shaping technique in breast cancer conservation surgery ensures oncological safety and aesthetic results even for large tumors.

Keywords: breast cancer, conservative surgery, local flap reconstruction technique, oncological results, cosmetic results.

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Anh Dũng

Email: dung1387@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú có lịch sử lâu đời và đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh ung thư vú. Tuy nhiên, phẫu thuật này để lại tổn thương tâm lý lớn cho bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân trẻ tuổi. Từ những năm 70 của thế kỷ XX, nhiều nghiên cứu đa trung tâm lớn được tiến hành nhằm so sánh phương pháp điều trị bảo tồn (bao gồm phẫu thuật bảo tồn và xạ trị sau phẫu thuật) với phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú. Kết quả của các nghiên cứu này đều khẳng định điều trị bảo tồn không kém hơn phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú về thời gian sống thêm¹.

Trước đây phẫu thuật bảo tồn thường được chỉ định với các khối u giai đoạn sớm kích thước dưới 2 cm. Đối với các khối u lớn hơn hoặc ở các vị trí khó việc cắt rộng u đơn thuần đem lại kết quả thẩm mỹ kém. Thuật ngữ Oncoplastic surgery (OPS) lần đầu tiên được giới thiệu bởi phẫu thuật viên Audretsch vào những năm 1990 đây là sự áp dụng các kỹ thuật tạo hình trong phẫu thuật vú nhằm đảm bảo diện cắt sạch và kết quả thẩm mỹ cao². Theo phân loại của Clough³, tùy vào phần trăm thể tích khối u cắt bỏ áp dụng các mức độ OPS khác nhau. Với u nhỏ, cắt dưới 20% thể tích thì áp dụng OPS cấp độ 1 tức là vùng cắt bỏ được khâu đóng và lấp đầy trực tiếp bằng các mô tuyến tại chỗ. Khi cắt bỏ 20% - 50% thể tích và một phần da tuyến thì phải áp dụng OPS cấp độ 2 tức là cần phải chuyển vạt tuyến tại chỗ để lấp đầy vùng cắt bỏ (vạt tại chỗ). Nhiều kỹ thuật OPS cấp độ 2 đã được mô tả cho đến nay tùy thuộc vào vị trí u và đặc điểm tuyến vú. Các kỹ thuật này khá nhẹ nhàng, an toàn và đạt kết quả cao về thẩm mỹ và ung thư học.

Ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ Việt Nam với số mới mắc năm 2020 là 21.555. Phần lớn các bệnh nhân ung

thư vú đến ở giai đoạn xâm nhập với kích thước khối u tương đối lớn, thêm vào đó thể tích tuyến vú của phụ nữ Việt Nam bé so với phụ nữ Châu Âu với thể tích trung bình chỉ vào khoảng 399ml⁴ dẫn tới phẫu thuật bảo tồn gặp nhiều khó khăn. Các kỹ thuật vạt tại chỗ được chúng tôi áp dụng góp phần làm tăng tỷ lệ và chất lượng của phẫu thuật bảo tồn.

Các nghiên cứu trước đây về phẫu thuật bảo tồn ung thư vú tại Việt Nam chủ yếu là sử dụng các kỹ thuật khâu đóng trực tiếp, chưa có nhiều nghiên cứu về sử dụng các kỹ thuật vạt tại chỗ. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả lâu dài về mặt ung thư học và về mặt thẩm mỹ của nhóm bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được phẫu thuật bảo tồn và tạo hình vạt tại chỗ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu đánh giá 257 trường hợp bệnh nhân ung thư vú giai đoạn 0, I, II được phẫu thuật bảo tồn với kỹ thuật vạt tại chỗ từ T1/2017 đến T6/2021 tại Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nữ chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng mô bệnh học
- Giai đoạn 0, I, II theo UICC 2017
- U đơn ổ hoặc nhiều ổ trên cùng một phần tư tuyến vú, canxi khu trú.
- Phẫu thuật bảo tồn sử dụng kỹ thuật tạo hình vạt tại chỗ.
- Được điều trị hóa chất và xạ trị bổ trợ theo đúng chỉ định
- Hồ sơ bệnh án, thông tin theo dõi đầy đủ sau điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ung thư vú thứ 2
- Bảo tồn đơn thuần.

- Tiền sử can thiệp phẫu thuật hoặc xạ trị bên vú điều trị

- Mặc các ung thư khác hoặc các bệnh lý mãn tính nặng nề khác: suy tim...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Từ T1/2017 đến 6/2021 tại Bệnh viện K.

2.3. Biến số, chỉ số và các bước tiến hành nghiên cứu

- Thông tin về lâm sàng và phẫu thuật: tuổi; chỉ số BMI; bệnh phổi hợp, đặc điểm u, giai đoạn bệnh; thể giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch; thời gian hậu phẫu; biến chứng.

- Kết quả ung thư học: tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa.

- Kết quả thẩm mỹ: phẫu thuật viên khám lại và đánh giá sau mổ, sau xạ và hai năm ra viện theo thang điểm Lowery⁵. Mức độ hài lòng về vú (BREAST-Q).

Bảng 1: Đánh giá kết quả thẩm mỹ theo Lowery⁵

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ đường cong	Biến dạng nhẹ đường cong	Đường cong tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

Xếp loại: Đẹp 7-8 điểm, tốt: 6 điểm, trung bình 5 điểm, kém <5 điểm.

• Mô tả kỹ thuật

Những tổn thương không sờ thấy sẽ được đánh dấu trước phẫu thuật bằng định vị kim dây dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh. Chụp x-quang bệnh phẩm trong trường hợp có canxi hóa để xác định mức độ rộng rãi của phẫu thuật.

Thiết kế đường mổ được thực hiện trước phẫu thuật với bệnh nhân ở tư thế đứng. Tùy vị trí u, đặc điểm tuyến vú mà chúng tôi lựa chọn các kỹ thuật tương ứng. Với các khối u ở ¼ trên ngoài áp dụng kỹ thuật bên. Khối u ¼ dưới ngoài sử dụng kỹ thuật chữ J, ¼ dưới trong kỹ thuật chữ V. Khối u ½ trên vú sa trễ nhưng không phì đại sử dụng kỹ thuật Round bloc. Với các khối u ở trung tâm chúng tôi sử dụng kỹ thuật Grisottie. Với các trường hợp sa trễ, phì đại nhiều sẽ áp dụng kỹ thuật T ngược, cuống dưới với các khối u ½ trên và cuống trên với các trường hợp khối u ½ dưới.

Sau khi phẫu thuật bảo tồn nếu dự báo có xảy ra sự bất cân xứng giữa 2 bên vú, cân chỉnh vú đối bên sẽ được tư vấn cho người bệnh. Việc cân chỉnh này có thể thực hiện ngay hoặc một thời gian sau khi điều trị ổn định.

Khối u được cắt bỏ rộng rãi theo toàn bộ chiều dày, từ da đến cân cơ ngực lớn. Phần rìa của khoang sẽ được cắt thêm, gửi đánh giá tức thì trong mổ và thực hiện việc cắt rộng tiếp ngay nếu diện cắt tức thì còn ung thư. Nếu diện cắt tức thì âm tính và thường quy dương tính bệnh nhân sẽ được mổ lại để cắt rộng diện cắt. 5 clip sẽ được đặt vào giường u để giúp ích cho xạ trị sau này. Các can thiệp hạch nách được thực hiện trên cùng một đường mổ hoặc trên đường mổ khác tùy thuộc vào kỹ thuật thực hiện. Bệnh phẩm sẽ được đánh dấu và phân tích kỹ sau phẫu thuật. Thể tích bệnh phẩm cắt bỏ được xác định bằng nhân 3 chiều của kích thước bệnh phẩm được nêu ra trong báo cáo bệnh lý.

Điều trị toàn thân (Hóa chất, đích, nội tiết) theo chỉ định và hướng dẫn điều trị hiện tại. Tất cả bệnh nhân đều được xạ trị hỗ trợ với liều tổng là 50 Grays, phân liều 2 grays/ngày và một liều tăng cường 10 Grays cho giường u.

Bệnh nhân được tái khám với lịch trình 3 tháng/1 lần trong vòng 2 năm đầu và 6 tháng/1 lần sau đó. Toàn bộ các biến chứng

và các sự kiện tái phát, di căn, tử vong, mất thông tin đều được ghi nhận. Đánh giá thẩm mỹ và sự hài lòng người bệnh được thực hiện sau khi kết thúc phẫu thuật và sau phẫu thuật 2 năm.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, các thông tin được mã hóa và được xử lý theo phần mềm SPSS 25.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

• Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2: Một số đặc điểm chung

Đặc điểm	N	%
Tuổi (Năm)	47.56 ± 9.39	
BMI (kg/m²)	23.68 ± 2.77	
Bệnh kèm theo		
Đái tháo đường	10	3.89
Không	247	96.11
Kích thước u sau mổ (cm)	2.00 ± 0.74	
Kích thước bệnh phẩm (cm³)	204.83±252.61	
Chỉ định		
Kích thước khối u lớn	170	66.15
Vị trí khối u	101	39.30
Tính đa ổ khối u	6	2.33
Cắt da trên u và mỡ lại	8	3.11
Vú phì đại, sa trễ	15	5.84
Phương pháp phẫu thuật		
Tạo hình bên (chữ B)	131	50.97
Round block	53	20.62
V	6	2.33
T dưới	29	11.28
T trên	12	4.67
Trung tâm	10	3.89
J	16	6.23
Thể giải phẫu bệnh		
Ống xâm nhập	212	82.49
Tiểu thùy xâm nhập	10	3.89
Tại chỗ	13	5.06
Thể nhầy	22	8.56

Độ mô học		
I	27	10.51
II	156	60.70
III	74	28.79
Hóa mô miễn dịch (Invasive)		
Luminal A	78	32
Luminal B Her2 negative	76	31.1
Luminal B Her2 positive	34	13.9
Her2 positive	24	9.8
Triple negative	32	13.1
Giai đoạn bệnh		
0	13	5.06
I	126	49.03
IIA	93	36.19
IIB	25	9.73
Điều trị bổ trợ		
Hóa chất + xạ trị	55	21.65
Hóa chất + Xạ + Nội tiết	144	56.69
Xạ + Nội tiết	54	21.26
Xạ	1	0.39
Tổng	257	100

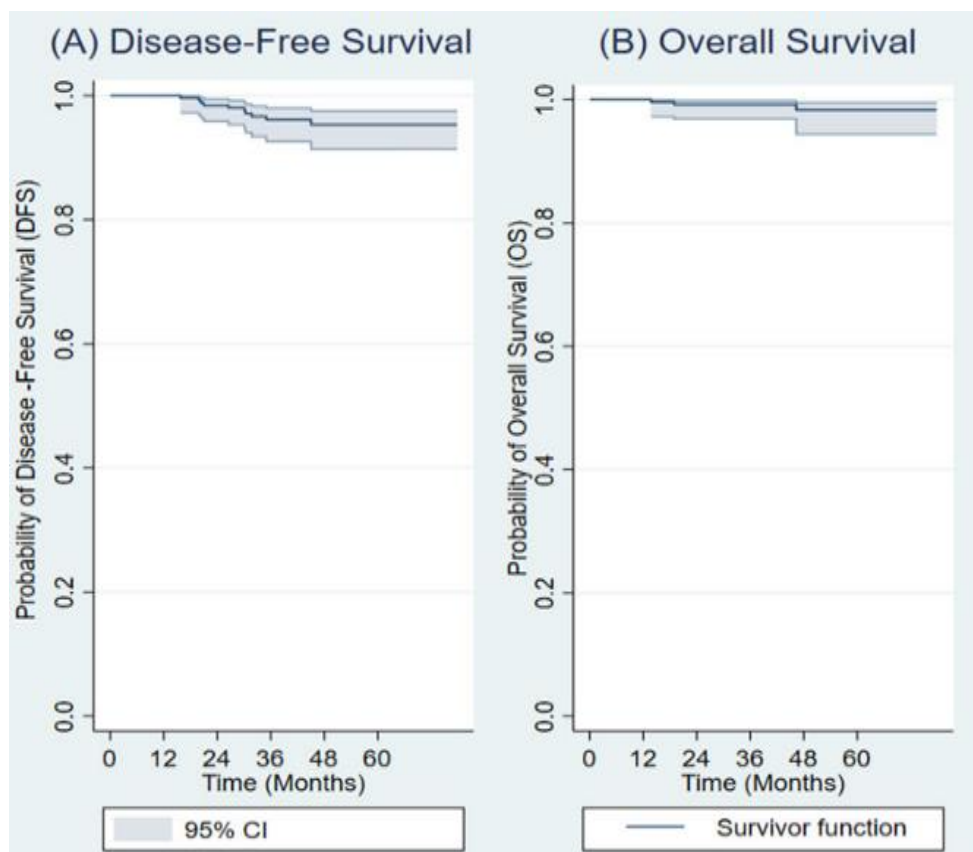
Có tổng số 257 bệnh nhân bảo tồn và tạo hình vạt tại chỗ, 33 bệnh nhân cần cắt thêm diện cắt ngay, 7 bệnh nhân diện cắt thường quy dương tính phải mổ lại trong đó có 3 trường hợp cắt vú.

• **Tái phát và sống thêm**

Bảng 3: Kết quả ung thư học

Đặc điểm	N	%
Thời gian theo dõi trung bình (tháng)	44.9	
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	44.8	
Tái phát tại chỗ tại vùng		
Tại vú cùng bên	7	2.7
Tại vùng (hạch nách, thượng đòn cùng bên)	3	1.18
Di căn xa	6	2.36
Xương	1	
Gan	2	
Phổi	3	
Tử vong	5	
Tổng	254*	100

254*: trong 257 bệnh nhân có 3 bệnh nhân cắt vú



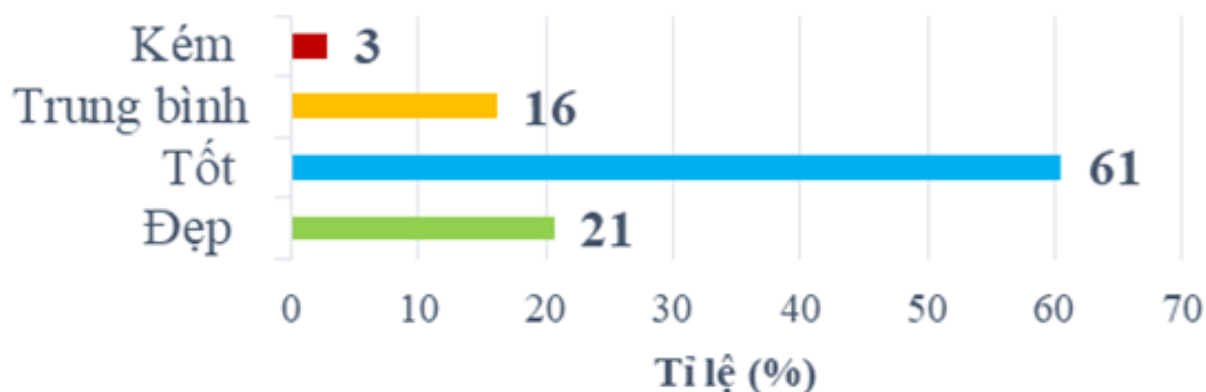
Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ

Sống thêm toàn bộ và không bệnh sau 4 năm là 98,3% và 95,3%

• **Kết quả thẩm mỹ và sự hài lòng người bệnh.**

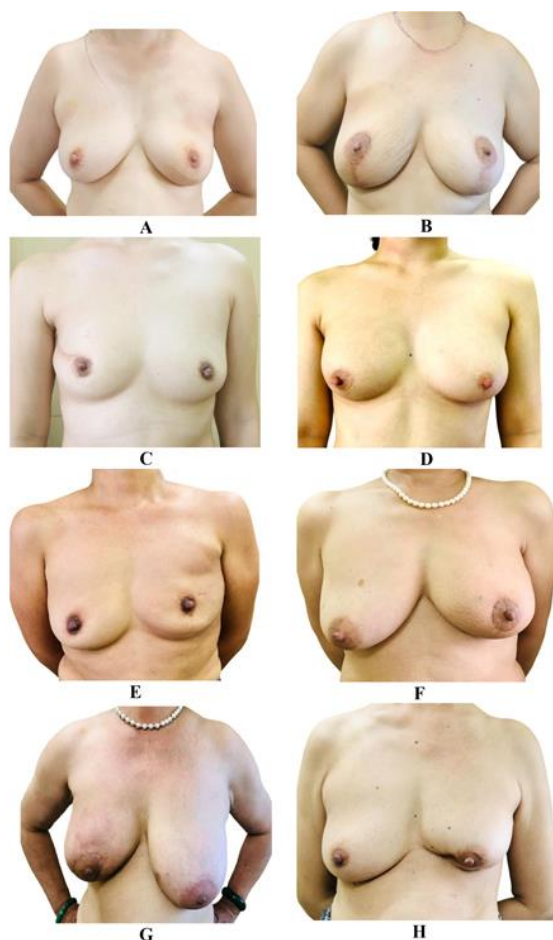
- Kết quả thẩm mỹ

Kết quả thẩm mỹ (%)



Biểu đồ 2: Kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Lowery⁵(sau 2 năm)

Kết quả thẩm mỹ đẹp chiếm 20.6%, tốt chiếm 60.5%.



Hình 1: Kết quả thẩm mỹ (A & B) Đẹp (C&D) Tốt (E&F) Trung bình (G&H) Xấu
- Sự hài lòng người bệnh:

Bảng 3: “Sự hài lòng về bộ ngực” tính theo thang điểm 100 của Breast-Q

Kỹ thuật	n	Trung bình (SD)	Trung vị (IQR)
Tạo hình bên	122	60.5 (11.0)	59 (57-59)
Round block	51	73.6 (15.4)	65 (59-88)
T cuống trên	12	71.5 (17.3)	63 (59-88)
T cuống dưới	28	73.7 (15.5)	67 (59-88)
Trung tâm	10	64.7 (13.4)	59 (59-59)
Tạo hình J	16	57.1 (6.5)	59 (55-59)
Tạo hình V	6	63.8 (20.8)	60 (51-72)
Total	245	65.3 (14.4)	59 (59-67)

IV. BÀN LUẬN

Với những ưu điểm vượt trội phẫu thuật bảo tồn từ lâu đã trở thành điều trị tiêu chuẩn với bệnh nhân ung thư vú sớm. Tại Mỹ và

Châu Âu tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn ung thư vú giai đoạn sớm rất cao lên đến 70%. Tỷ lệ bảo tồn vú ở Châu Á nhìn chung là thấp hơn ở Châu Âu và Mỹ, gần đây tỷ lệ này có được

cải thiện ở một số nước như Nhật Bản, Singapore với tỷ lệ trên 40% bệnh nhân ung thư vú sớm. Ở Việt Nam phẫu thuật bảo tồn có những khó khăn riêng liên quan đến đặc điểm lâm sàng, tâm lý xã hội và kinh tế của người bệnh. Mức độ hiểu biết kém về bệnh, nỗi sợ hãi về gánh nặng kinh tế dẫn đến trong tư duy của phần lớn các phụ nữ mắc bệnh ung thư vú, phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến vú là phương pháp phẫu thuật chính. Hầu hết phụ nữ Việt Nam có hiểu biết rất ít về bệnh ung thư vú, về triệu chứng cũng như các phương pháp sàng lọc ung thư, hơn nữa chưa có chương trình sàng lọc ở cấp độ quốc gia vì vậy đa phần ung thư vú được chẩn đoán ở giai đoạn khối u có kích thước lớn⁶. Mặt khác kích thước tuyến vú của phụ nữ Việt Nam nói riêng và Châu Á nói chung bé hơn so với phụ nữ Âu Mỹ. Vì những lý do trên mà tỷ lệ bảo tồn ở nước ta đang còn rất hạn chế. Với những khối u có kích thước tương đối lớn so với thể tích tuyến vú, áp dụng các kỹ thuật bảo tồn vật tại chỗ góp phần đảm bảo một diện cắt sạch và kết quả thẩm mỹ cao. Các kỹ thuật này được chấp nhận rộng rãi và áp dụng ngày càng nhiều trong thực hành lâm sàng tại các nước Âu Mỹ.

Kiểm soát tái phát tại chỗ có vai trò rất quan trọng trong phẫu thuật bảo tồn ung thư vú. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng cứ ngăn chặn được 4 trường hợp tái phát tại chỗ thì cứu sống thêm được 1 bệnh nhân. Đa phần các trường hợp tái phát tại chỗ diễn ra trong vòng 5 năm sau phẫu thuật, cần khống chế tỷ lệ tái phát dưới 1%/năm. Tái phát tại chỗ không chỉ do thất bại với các liệu pháp kiểm soát tại chỗ mà nó còn chịu ảnh hưởng nhiều bởi các yếu tố sinh học khối u hay nhóm phân tử ung thư vú. Nhóm bộ ba âm tính và nhóm biểu hiện quá mức Her-2 có tỷ lệ tái phát cao hơn nhóm còn lại⁷.

Để đánh giá tính an toàn về mặt ung thư của các kỹ thuật vật tại chỗ, các nghiên cứu hồi cứu thường được sử dụng để so sánh tỷ lệ tái phát và sống thêm trên 2 nhóm bệnh nhân bảo tồn được sử dụng kỹ thuật này và bảo tồn thông thường. Nghiên cứu của Chakravorty và cộng sự với thời gian theo dõi trung bình là 28 tháng, nhóm vật tại chỗ bao gồm các bệnh nhân có khối u lớn hơn, độ mô học cao và hóa trị hỗ trợ trước nhiều hơn. Tuy vậy không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát tại chỗ và tỷ lệ di căn xa⁸. Nhiều nghiên cứu về vật tại chỗ cho kết quả rất tốt về tỷ lệ tái phát tại chỗ sau thời gian theo dõi. Nghiên cứu của Fitoussi và CS trên 540 bệnh nhân thời gian theo dõi 49 tháng có tỷ lệ tái phát tại chỗ là 6.8%. Trong nghiên cứu của chúng tôi: với thời gian theo dõi trung bình 44.9 tháng tỷ lệ tái phát tại chỗ là 2.78%, tại vùng là 1.19% và di căn xa là 2.36% tương đối thấp so với tỷ lệ của các nghiên cứu khác, điều này có thể được lý giải do bệnh nhân của chúng tôi ở giai đoạn sớm 0,1,2.

Có nhiều công cụ sử dụng để đánh giá kết quả thẩm mỹ, thời điểm đánh giá cũng chưa có sự thống nhất tuy vậy nên đánh giá sau phẫu thuật 2 năm vì tại thời điểm này cho phép xác định tác dụng lâu dài của xạ trị. Hầu hết các nghiên cứu đều báo cáo kết quả thẩm mỹ tốt ở 80-90% các trường hợp bệnh nhân. Trong nghiên cứu có tới 7 kỹ thuật vật tại chỗ, kết quả thẩm mỹ khác nhau ở các kỹ thuật. Kỹ thuật Round block và T ngược 2 bên là các kỹ thuật đạt kết quả thẩm mỹ cao nhất.

Cũng như đánh giá tính thẩm mỹ, có nhiều công cụ để đo lường đánh giá chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư vú. Mỗi bộ công cụ có ưu nhược điểm và khả năng áp dụng khác nhau trong các cơ sở thực hành lâm sàng. Bảng câu hỏi BREAST-Q là bảng

câu hỏi được thiết kế và sử dụng ngày càng nhiều trên toàn cầu để đánh giá chất lượng sống của người bệnh sau các phẫu thuật ung thư vú. Chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi BREAST-Q BCT với nhóm câu hỏi hài lòng về vú sau phẫu thuật để phỏng vấn và đánh giá. Thời điểm đánh giá đều sau phẫu thuật 2 năm. Điểm số trung bình về “Sự hài lòng bộ ngực” là 65.3/100. Trong nhóm các kỹ thuật, điểm số của nhóm Round block và T ngược 2 bên cao nhất, 2 kỹ thuật này đem lại sự hài lòng tốt nhất cho người bệnh.

Điểm yếu của nghiên cứu là thời gian theo dõi chưa thực sự đủ dài. Với nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn sớm, thời gian theo dõi dài hơn hứa hẹn sẽ có nhiều sự kiện xảy ra trong nghiên cứu. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi nhóm bệnh nhân để tiếp tục đánh giá kết quả điều trị đặc biệt là tỷ lệ tái phát sống thêm.

V. KẾT LUẬN

Các kỹ thuật vật tại chỗ có thể sử dụng tốt trong phẫu thuật bảo tồn cho các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm tại các nước đang phát triển như Việt Nam. Các kỹ thuật này có nhiều ưu điểm như làm tăng tỷ lệ bảo tồn khối u có kích thước lớn, vừa đảm bảo tính an toàn về mặt ung thư học và kết quả thẩm mỹ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.** Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. Oct 17 2002; 347(16): 1227-32. doi:10.1056/NEJMoa020989
2. **Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E.** Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. *European review for medical and*

pharmacological sciences. Jun 2017; 21(11): 2572-2585.

3. **Clough KB, Ihrai T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C.** Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *The British journal of surgery*. Oct 2012;99(10):1389-95. doi:10.1002/bjs.8877
4. **Le QH, Nguyen HC.** Breast Anthropometry: Values and Application in Breast Surgery for Vietnamese Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. Feb 1 2022 ;23(2): 665-671. doi: 10.31557/apjcp.2022.23.2.665
5. **Lowery JC, Wilkins EG, Kuzon WM, Davis JA.** Evaluations of aesthetic results in breast reconstruction: an analysis of reliability. *Annals of plastic surgery*. Jun 1996; 36(6): 601-6; discussion 607. doi: 10.1097/00000637-199606000-00007
6. **Jenkins C, Minh LN, Anh TT, et al.** Breast cancer services in Vietnam: a scoping review. *Glob Health Action*. 2018; 11(1): 1435344. doi: 10.1080/16549716.2018.1435344
7. **Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ.** Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2012;133(3):831-41. doi:10.1007/s10549-011-1891-6
8. **Chakravorty A, Shrestha AK, Sanmugalingam N, et al.** How safe is oncoplastic breast conservation? Comparative analysis with standard breast conserving surgery. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. May 2012; 38(5): 395-8. doi: 10.1016/j.ejso.2012.02.186

KẾT QUẢ THẨM MỸ TÁI TẠO VÚ TỨC THÌ BẰNG VẬT TRAM VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

Nguyễn Công Huy¹, Hoàng Anh Dũng¹, Đỗ Đình Lộc¹,
Đào Thanh Bình¹, Bùi Anh Tuấn¹, Lê Văn Vũ¹,
Mai Thế Vương¹, Nguyễn Văn Đức¹, Lê Hồng Quang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả thẩm mỹ tái tạo vú tức thì bằng vật TRAM và các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thẩm mỹ. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng dựa trên 151 bệnh nhân ung thư vú được tái tạo vú tức thì bằng vật TRAM tại Bệnh viện K từ năm 2018 đến năm 2023. **Kết quả:** kết quả thẩm mỹ đẹp, tốt, trung bình, kém tại thời điểm 12 tháng sau mổ lần lượt 26,8%; 56,9%; 14,6% và 1,7%. Điểm thẩm mỹ vú liên quan có ý nghĩa tới thể tích vú tái tạo, kỹ thuật cắt tuyến vú, xạ trị bổ trợ và biến chứng hoại tử vật. **Kết luận:** Phẫu thuật tái tạo vú tức thì bằng vật TRAM có kết quả thẩm mỹ cao.

Từ khóa: tái tạo vú tức thì, vật TRAM, kết quả thẩm mỹ

SUMMARY

IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION WITH TRAM FLAP: AESTHETIC OUTCOME AND RELATED FACTORS

Objective: Evaluate the aesthetic results of immediate breast reconstruction using the TRAM flap and factors affecting the aesthetic results.

Subjects and methods: uncontrolled clinical trial based on 151 breast cancer patients undergoing immediate breast reconstruction with TRAM flap at K Hospital from 2018 to 2023.

Results: Very good, good, average and poor aesthetic results at 12 months after surgery were 26.8%; 56.9%; 14.6% and 1.7%, respectively. Breast aesthetic score is significantly related to reconstructed breast volume, mastectomy technique, adjuvant radiotherapy and flap necrosis complications. **Conclusion:** Immediate breast reconstruction surgery with TRAM flap has high aesthetic results.

Keywords: instant breast reconstruction, TRAM flap, cosmetic results

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú đứng hàng đầu trong các bệnh lý ác tính ở nữ giới Việt Nam. Theo thống kê 5 năm gần đây, Bệnh viện K điều trị phẫu thuật cho 11300 bệnh nhân ung thư vú, trong đó 10200 BN được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú nhưng chỉ 550 BN được phẫu thuật tái tạo vú. Các nghiên cứu lớn trên thế giới cho thấy phẫu thuật tái tạo vú tức thì đem lại chất lượng sống cao hơn cho phụ nữ sau điều trị ung thư vú⁶.

Vật TRAM được sử dụng từ những năm 80 của thế kỷ XX⁴. Cho tới nay, vật TRAM vẫn tiếp tục được sử dụng nhiều trong phẫu thuật tái tạo vú tức thì nhờ khả năng cung cấp lượng mô lớn và nguồn cấp máu vật có

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Huy

Email: dr.huynghuycong@gmail.com

Ngày nhận bài: 05.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

tính ổn định cao. Ngoài ra, vật TRAM sử dụng mô mỡ dư thừa khu vực bụng dưới nên có hiệu quả thẩm mỹ tương tự phẫu thuật tạo hình thành bụng.

Tại Bệnh viện K, vật TRAM đã được sử dụng thường quy trong phẫu thuật tái tạo tức thì sau cắt toàn bộ tuyến vú. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu hệ thống nào đánh giá kết quả thẩm mỹ vú sau tái tạo bằng vật TRAM. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả thẩm mỹ vú tái tạo tức thì bằng vật TRAM và các yếu tố liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 151 BN ung thư vú được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú và tái tạo tức thì bằng vật TRAM tại Bệnh viện K từ 1/2018 đến 7/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán xác định UTV bằng xét nghiệm mô bệnh học, giai đoạn bệnh 0-III có chỉ định cắt toàn bộ vú, bệnh nhân có đủ lượng mô vùng bụng dưới.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có kỳ vọng kết quả thẩm mỹ quá cao.

Phương pháp nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng. Cỡ mẫu thuận tiện, lấy tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

BN có chỉ định cắt toàn bộ tuyến vú được tiến hành phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú kinh điển (MRM) hoặc cắt tuyến vú bảo tồn da (SSM) hoặc cắt tuyến vú bảo tồn núm (NSM). Tái tạo vú tức thì bằng vật TRAM cuống đối bên cắt vú theo quy trình kỹ thuật được áp dụng tại Bệnh viện K.

Các biến số bao gồm tuổi (năm), BMI (kg/m²), thể tích vú (ml) xác định dựa trên thể tích bệnh phẩm tuyến vú đo bằng phương pháp Archimedes, giai đoạn bệnh TNM theo AJCC 2019, loại phẫu thuật cắt vú, điều trị hóa chất bổ trợ, điều trị xạ trị bổ trợ, biến chứng hoại tử vật, diềm thẩm mỹ vú tái tạo.

Bệnh nhân được chụp ảnh 5 tư thế tại thời điểm 1 tháng và trên 12 tháng sau phẫu thuật. Các tư thế bao gồm thẳng, chéch phải, chéch trái, nghiêng phải và nghiêng trái. Các ảnh này được đánh giá thẩm mỹ bởi một điều dưỡng ngoại khoa ung thư vú. Thang điểm đánh giá thẩm mỹ vú theo Lowery-Carlson:

Bảng 1: Thang điểm Lowery – Carlson

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ đường cong	Biến dạng nhẹ đường cong	Đường cong tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

Xếp loại: đẹp: 7-8 điểm; tốt: 5-6 điểm; trung bình: 3-4 điểm; kém: < 3 điểm

Phân tích mối liên quan điểm thẩm mỹ vú với một số yếu tố bao gồm: thể tích vú, kỹ thuật cắt vú, biến chứng sau mổ, hóa chất bổ trợ và xạ trị bổ trợ.



Hình 1: Các tư thế chụp đánh giá kết quả thẩm mỹ

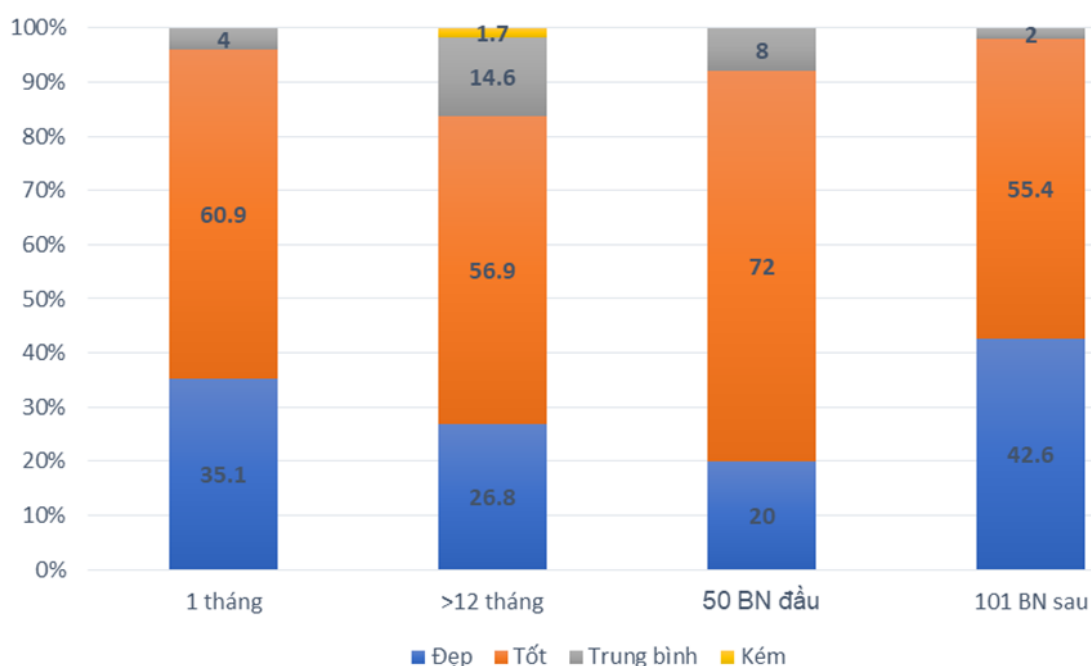
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2: Tuổi và một số đặc điểm nhân trắc của bệnh nhân

Chỉ số	N	Mean $\pm$ SD	Min	Max
Tuổi	151	43,9 $\pm$ 6,4	28	61
BMI (kg/m ²)	151	22,2 $\pm$ 1,9	18,6	27,6
Thể tích vú	151	356 $\pm$ 102	151	595

Bảng 3: Một số đặc điểm bệnh học và điều trị của bệnh nhân

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ%
Tổng BN	151	100%
Giai đoạn	0	11,9
	1	31,8
	2	45,7
	3	10,6
Hóa chất bổ trợ	Trước mổ	7,3
	Sau mổ	69,5
	Không	23,2
Xạ trị bổ trợ	Có	34,4
	Không	65,6
Loại PT cắt vú	MRM	32,5
	SSM	26,5
	NSM	41,1
Biến chứng hoại tử vạt	Có	13,9
	Không	86,1
Tổng	151	100



Biểu đồ 1: Kết quả thẩm mỹ vú tại thời điểm 1 tháng sau mổ, trên 12 tháng sau mổ, 50 bệnh nhân đầu và 101 bệnh nhân sau

Bảng 4: Liên quan của điểm thẩm mỹ 12 tháng sau mổ với một số yếu tố

	N*	p
Thể tích vú	123	0,008
Loại PT cắt vú	123	0,001
HC hỗ trợ	123	0,308
XT hỗ trợ	123	0,001
Biến chứng hoại tử vết	123	<0,0001

N*: 123 BN có điểm thẩm mỹ sau mổ 12 tháng (phẫu thuật trước tháng 8/2022)

IV. BÀN LUẬN

Vật TRAM là lựa chọn ưu tiên của phẫu thuật tái tạo vú trong thời gian dài nhờ sở hữu nhiều ưu điểm. Thời gian gần đây, sự phát triển của các vật vi phẫu cung cấp thêm lựa chọn cho phẫu thuật viên. Tuy nhiên, kỹ thuật vi phẫu có độ phức tạp cao, cần nhiều thời gian đào tạo cũng như đầu tư trang thiết bị tốn kém nên không thể áp dụng một cách rộng rãi. Vật TRAM vẫn là vật có cuống được sử dụng nhiều nhất trong tái tạo vú nhờ tính ứng dụng cao.

Với kinh nghiệm 10 năm triển khai phẫu thuật tái tạo vú bằng vật TRAM, Bệnh viện K đã cải thiện đáng kể kết quả phẫu thuật. Hai nội dung chính cần cải thiện trong quá trình thực hành kỹ thuật tạo hình vú bằng vật TRAM là giảm tỉ lệ tai biến, biến chứng sau mổ và nâng cao kết quả thẩm mỹ và sự hài lòng của người bệnh. Trong một báo cáo được công bố năm 2021 dựa trên nghiên cứu 91 trường hợp tái tạo vú bằng vật TRAM, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ biến chứng chung là 16,5%. Trong số này, biến chứng thường gặp

là hoại tử vật một phần và sa lồi thành bụng³. Điềm qua y văn, chúng tôi thấy rằng tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật tái tạo vú bằng vật TRAM thấp hơn đáng kể ở các quốc gia Châu Á so với các quốc gia Âu-Mỹ. Tác giả Nguyễn Đình Tùng và Lê Minh Quang công bố tỉ lệ biến chứng 4%-7%, tác giả Kim EK công bố tỉ lệ 19%^{1,2}. Trong khi các tác giả Âu-Mỹ báo cáo tỉ lệ biến chứng từ 22% - 50%⁶. Thể tích vú lớn liên quan tới yếu tố nhân chủng và BMI cao có thể là nguyên nhân dẫn tới tỉ lệ biến chứng hậu phẫu cao. Tỉ lệ tai biến, biến chứng có thể được kiểm soát tốt nhờ quy trình lựa chọn bệnh nhân tốt. Tại Bệnh viện K, chúng tôi tiến hành tái tạo vú tức thì bằng vật TRAM cho bệnh nhân có đủ lượng mô mỡ vùng bụng dưới, BMI dưới 30, không hút thuốc lá, tiểu đường và huyết áp được kiểm soát ổn định, không can thiệp phẫu thuật vùng bụng gây ảnh hưởng tới cấp máu vật.

Nội dung cần cải thiện thứ hai là kết quả thẩm mỹ của vú tái tạo. Điềm thẩm mỹ vú sau tái tạo 12 tháng ở các mức độ đẹp, tốt, trung bình và kém trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt chiếm tỷ lệ 26,8%; 56,9%; 14,6% và 1,7% (**Biểu đồ 1**). Kết quả thẩm mỹ tốt và rất tốt trong nghiên cứu của tác giả Lê Minh Quang và CS chiếm tỷ lệ 92%. Tỷ lệ kết quả thẩm mỹ tốt và trung bình (thang 3 điểm) trong nghiên cứu của tác giả Tribondeau P chiếm lần lượt 46,1% và 32,2%.

Nhu cầu ngày càng tăng của người bệnh về tính thẩm mỹ vú tái tạo thúc đẩy phẫu thuật viên phải cải tiến các kỹ thuật sắp xếp vật nhằm đạt được hình thể vú tự nhiên nhất có thể. Từ nghiên cứu này chúng tôi thấy

rằng kinh nghiệm của phẫu thuật viên đóng vai trò quan trọng. Điềm thẩm mỹ của 50 bệnh nhân đầu và 101 bệnh nhân gần đây khác biệt có ý nghĩa (**Biểu đồ 1**). Trong một công bố năm 2006, tác giả Fayman MS và ê kíp cho rằng việc xoay vật theo các hướng khác nhau tùy thuộc đặc điểm tuyến vú, đặc điểm vật nhằm mở rộng vật về hướng nách, tăng độ nhô của phần dưới vú và tạo đường nét cho nếp vú dưới làm cải thiện đáng kể kết quả thẩm mỹ vú tái tạo. Các kết quả này khẳng định vai trò quan trọng của thực hành lâm sàng đối với kết quả thẩm mỹ vú tái tạo.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng điềm thẩm mỹ tái tạo vú bằng vật TRAM có liên quan tới các yếu tố thể tích vú, loại kỹ thuật cắt vú, xạ trị hỗ trợ và biến chứng hoại tử vật. Bệnh nhân có thể tích vú lớn có điềm thẩm mỹ thấp hơn có ý nghĩa. Bệnh nhân được cắt tuyến vú bảo tồn da hoặc cắt tuyến vú bảo tồn núm có điềm thẩm mỹ cao hơn bệnh nhân cắt tuyến vú kinh điển nhờ giữ lại nhiều đường viền tự nhiên của tuyến vú. Trong khi đó, xạ trị hỗ trợ và biến chứng hoại tử vật làm giảm điềm thẩm mỹ vú sau tái tạo bằng vật TRAM. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, hóa chất hỗ trợ không làm ảnh hưởng tới kết quả thẩm mỹ của phẫu thuật tái tạo vú tức thì bằng vật TRAM.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật tái tạo vú tức thì bằng vật TRAM có kết quả thẩm mỹ cao. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thẩm mỹ bao gồm thể tích vú, kỹ thuật cắt tuyến, biến chứng hoại tử vật và xạ trị hỗ trợ. Đây là kỹ thuật tương đối phức tạp, bệnh nhân cần được đánh giá,

lựa chọn đúng chỉ định, đội ngũ phẫu thuật viên được đào tạo chuyên sâu nhằm đạt được kết quả thẩm mỹ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Đình Tùng, Vi Hà Tân Anh, Lê Kim Hồng.** Tái tạo vú bằng vạt TRAM có cuống là phẫu thuật đáng tin cậy đối với ung thư vú giai đoạn sớm. Tạp chí Y học Lâm Sàng. 2020;66:3-9.
2. **Lê Minh Quang, Trần Anh Cường, Nguyễn Bá Mạnh.** Kết quả phẫu thuật bảo tồn núm vú - tái tạo vú bằng vạt da cơ thẳng bụng trong ung thư vú giai đoạn I-II. Ung thư học. 2019;1:411-416.
3. **Nguyễn Công Huy, Lê Hồng Quang.** Kết quả phẫu thuật tạo hình vú bằng vạt da cơ thẳng bụng sau cắt tuyến vú tại Bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021;508:226-229.
4. **C.R Hartrampf and G.K Bennett** (1987). Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 patients. Ann Surg, 205(5), 508-19.
5. **P. Tribondeau and F. Soffray** (2008). Breast reconstruction with pedicled TRAM flap (a retrospective study of 115 consecutive cases). Ann Chir Plast Esthet, 53(4), 309-17.
6. **Macadam SA, Zhong T, Weichman K, et al.** Quality of Life and Patient-Reported Outcomes in Breast Cancer Survivors: A Multicenter Comparison of Four Abdominally Based Autologous Reconstruction Methods. Plast Reconstr Surg. Mar 2016; 137(3): 758-771.
7. **Fayman MS, Potgieter E, Becker PJ.** The pedicle TRAM flap: A focus on improved aesthetic outcome. Aesth Plast Surg. 2006; 30:301-308.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TRÊN 107 BỆNH NHÂN ĐƯỢC PHẪU THUẬT CẮT TUYẾN VÚ KẾT HỢP TÁI TẠO NGAY BẰNG TÚI ĐỘN TẠI BỆNH VIỆN K CƠ SỞ QUÁN SỬ

Phạm Hồng Khoa¹

TÓM TẮT

Phẫu thuật tái tạo sau cắt tuyến vú là một phần không thể thiếu trong điều trị ung thư vú. Cùng với phẫu thuật bảo tồn quầng núm vú (QNV) hoặc phẫu thuật tiết kiệm da, có thể sử dụng các vật tự thân hoặc vật liệu tổng hợp là các túi độn để tái tạo lại tuyến vú đã bị cắt bỏ. Phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ kèm với nạo hạch và tái tạo tức thì bằng túi độn ngực không làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị mà còn đem lại chất lượng sống tốt cho người bệnh. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu hồi cứu thực hiện trên 107 bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn tiết kiệm da (SSM), bảo tồn quầng núm vú (NSM) kết hợp tạo hình ngay bằng túi độn silicon tại Khoa Điều trị Yêu cầu Bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến 7/2023. Điều trị bổ trợ theo giai đoạn bệnh và đặc tính sinh học theo phác đồ, với thời gian theo dõi trung vị 38,5 tháng (1-93). **Kết quả:** tuổi dưới 50 chiếm tỷ lệ 80,7%. Kích thước u nhóm T1 80 ca, chiếm 74,8% với tổn thương 1 ổ 84,1%. Phẫu thuật SSM được thực hiện trên 21 ca (22,4%); NSM chiếm 77,6%. Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật: hóa trị 90 BN (84,1%); xạ trị 14 BN (13,1%); điều trị nội tiết 92 BN chiếm tỷ lệ 85,9%. Kết quả sau phẫu thuật: tỷ lệ biến chứng sớm có hồi phục là 9,3%,

hay gặp nhất là thiếu máu vật da và quầng núm vú. Tỷ lệ tháo túi là 2,8% (3 BN). Các biến cố gặp trong quá trình theo dõi: tái phát tại chỗ 1 bệnh nhân (0,9%); 3 BN tiến triển di căn hạch vùng và di căn xa (2,8%) và 1 bệnh nhân tử vong không do bệnh UTV (0,9%). Sống thêm toàn bộ ước đạt 98,8%, tỷ lệ sống thêm không bệnh đạt 88,4%. **Kết luận:** phẫu thuật cắt tuyến vú và tái tạo ngay bằng túi độn trong phẫu thuật ung thư vú, có thể thực hiện với những điều kiện cần thiết, an toàn và là lựa chọn hợp lý cho những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm.

Từ khóa: ung thư vú, tái tạo vú ngay, túi độn

SUMMARY

ONCOLOGICAL RESULTS OF IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION WITH PERMANENT IMPLANT IN 107 PATIENTS AT K QUAN SU HOSPITAL

Background: Reconstruction of the breast after mastectomy is an integral part of the complete management of breast cancer. This reconstruction can be performed in immediate or delay procedure with nipple sparing mastectomy and the materials used can be autologous tissue or synthetic materials. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction **Patients and method:** retrospective and description of the 107 patients having undergone skin sparing mastectomy (SSM) 22,4%, nipple sparing mastectomy (NSM) 77,6% and all the patients underwent an immediate breast reconstruction

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hồng Khoa

Email: phamhongkhoa1974@gmail.com

Ngày nhận bài: 03.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 28.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

with implant at K Hospital's Requesting Treatment Department from January 2016 to July 2023. An adjuvant medical treatment was given according to the biological characteristic of the tumor and lymph node status. **Results:** age <50 was 80,7%, T1: 80 patients with unifocal 84,1%. Adjuvant treatment was 84,1% chemotherapy, 13,1% radiotherapy and hormone therapy was 85,9%. The rate of early complications (with recovery) was 9,3%, the most common was skin and nipple rings ischemia. The rate of implant removal was 2,8% (3 patients). The median follow-up was 38,5 months (range 1-93): the local recurrence, the regional metastases was 0,9%, the rate of distant metastases was 1,9%. Overall survival after 5 years estimated 98,1% and disease free survival was 88,4%. **Conclusion:** Immediate breast reconstruction with implant in early breast cancer is feasible, safe with strict conditions. This study provides the best reliable treatment option for managing breast cancer.

Keywords: breast cancer, immediate breast reconstruction, implant

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ đã được quan tâm từ lâu. Với sự phát triển trong điều trị và sự chính xác trong y học, chữa khỏi bệnh vẫn là mục tiêu hàng đầu của bệnh nhân ung thư và người thân, điều quan trọng không kém với nhiều bệnh nhân là chất lượng cuộc sống đạt được trong và sau điều trị¹. Theo dữ liệu của Hiệp hội Phẫu thuật thẩm mỹ Hoa Kỳ năm 2018, tái tạo vú là phẫu thuật phổ biến trên bệnh nhân ung thư vú với hơn 100.000 ca được thực hiện hàng năm². Với sự phát triển y học và tiến bộ khoa học kỹ thuật, nhiều phương pháp tái tạo vú được phát triển với mục tiêu cải thiện chất

lượng cuộc sống cho bệnh nhân và có độ an toàn tương đương với phẫu thuật cắt vú đơn thuần về tỉ lệ tái phát tại chỗ, thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ³.

Phẫu thuật bảo tồn quầng núm vú (NSM) không phải là một ý tưởng mới và vẫn chưa được thực hiện phổ biến nhưng ngày càng được chấp nhận nhiều hơn, với nhiều báo cáo đảm bảo an toàn về mặt ung thư với tỷ lệ tái phát tại quầng núm vú (QNV) thấp khoảng 3% trở xuống⁴. Trong một số nghiên cứu theo dõi dài thì cho thấy kết quả về mặt ung thư của phẫu thuật bảo tồn QNV tương tự với phẫu thuật cắt tuyến vú tiết kiệm da (SSM)⁵. Do đó, phẫu thuật NSM hoặc SSM kết hợp tạo hình ngày càng trở thành lựa chọn được hàng đầu trong phẫu thuật điều trị ung thư và dự phòng ung thư vú.

Trong một báo cáo phân tích gộp từ năm 1970 đến 2013 của Endara, bao gồm 6615 ca phẫu thuật bảo tồn QNV và tái tạo vú cho thấy phẫu thuật bảo tồn QNV và tái tạo ngay có tỷ lệ biến chứng chung là 16,7%, hoại tử QNV là 4,1% và tỷ lệ tái phát tại chỗ là 1,8%⁴. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu **“Kết quả điều trị ung thư vú trên 107 bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú kết hợp tái tạo ngay bằng túi độn”** tại Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ nhằm đưa ra kết quả về tính hiệu quả và an toàn sau mổ của phương pháp phẫu thuật này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Điều Trị Theo Yêu Cầu - Bệnh viện K.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 năm 2016 đến tháng 7 năm 2023

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm tất cả các bệnh nhân UTV giai đoạn 0, I, II được phẫu

thuật cắt tuyến vú triệt căn kết hợp đặt túi ngực ngay.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú với tiêu chuẩn là mô bệnh học trước mổ (Sinh thiết kim).
- Giai đoạn 0, I, II (Tis, I, 2, u kích thước $\leq 3\text{cm}$; N0M0)
- Bệnh nhân không có chỉ định hoặc không có nguyên vọng bảo tồn
- Có chỉ định bảo tồn nhưng không đạt kết quả thẩm mỹ
- Bệnh nhân có nhu cầu tái tạo tuyến vú bằng túi ngực ngay sau cắt toàn bộ tuyến vú.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh mạn tính nặng, có chống chỉ định phẫu thuật chung: suy tim, suy thận, rối loạn đông máu ...
- Mắc các bệnh lý ung thư khác.
- Đã điều trị xạ trị diện vú bị ung thư.
- Từ chối điều trị bổ trợ sau phẫu thuật: hóa chất, xạ trị, nội tiết...
- Đang mang thai, tiểu đường nặng.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc. Cỡ mẫu thuận tiện

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Tổng		Phương pháp phẫu thuật				P-value
		N= 107	Tỷ lệ 100%	SSM n=21	Tỷ lệ 22,4%	NSM n =86	Tỷ lệ 77,6%	
Kích thước u	u $\leq 2\text{cm}$	80	74,8%	16	20%	64	80%	0,87
	u $>2\text{cm}$	27	25,2%	5	22,7%	22	77,3%	
Tổn thương	1 ổ	90	84,1%	20	22,2%	70	77,8%	0,12
	Trên 1 ổ	17	15,9%	1	5,9%	16	94,1%	

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, u kích thước u $\leq 2\text{cm}$ chiếm 74,8%, đơn ổ chiếm 84,1 %, đa số các trường này đều không có nguyên vọng bảo tồn, một số do thể tích tuyến vú nhỏ.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm		Tổng		Phương pháp phẫu thuật				P-value
		N= 107	Tỷ lệ 100%	SSM n=21	Tỷ lệ 22,4%	NSM n =86	Tỷ lệ 77,6%	
GPB	Thở nội ống	14	13,1%	2	14,3%	12	85,7%	0,79
	Thở ÔXN	79	73,8%	17	21,5%	6	78,5%	
	Tiểu thùy XN	9	8,4%	1	11,1%	8	88,9%	
	Thở nhầy	3	2,8%	1	33,3%	2	66,7%	
	Khác	2	1,8%	0	0,0%	2	100,0%	
ER	Âm tính	14	13,1%	5	35,7%	9	64,3%	0,104
	Dương tính	93	86,9%	16	17,2%	77	82,8%	

PR	Âm tính	16	14,9%	5	31,2%	11	68,8%	0,204
	Dương tính	91	85,1%	16	17,6%	75	82,4%	
Her-2	Âm tính	78	72,9%	15	19,2%	63	70,8%	0,87
	Dương tính	29	27,1%	6	20,7%	23	79,3%	
Ki 67	≤14%	24	22,4%	4	16,7%	20	83,3%	0,68
	>14%	83	77,6%	17	20,5%	66	79,5%	
Hạch di căn	Có di căn	14	13,1%	6	42,9%	8	57,1%	0,02
	Không	93	86,9%	15	16,1%	78	83,9%	
Điều trị bổ trợ	Hóa trị	90	84,1%	18	20%	72	80%	>0,05
	Xạ trị	14	13,1%	5	35,7%	9	64,3%	
	Nội tiết	92	85,9%	16	17,4%	76	82,6%	

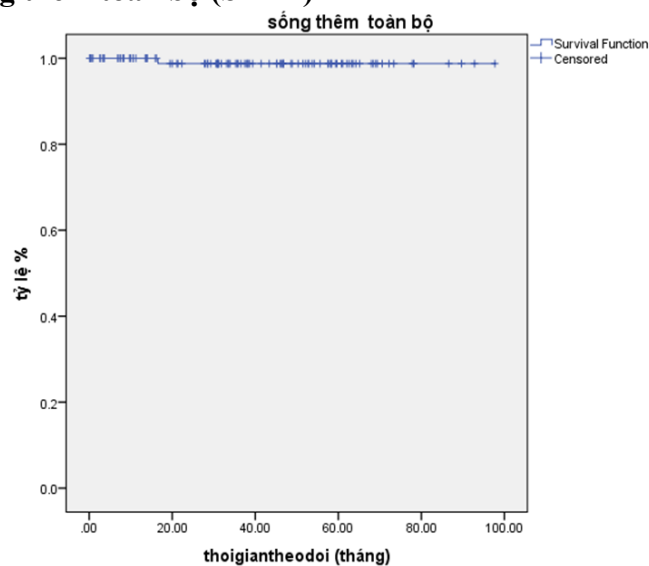
3.3. Kết quả sau mổ và biến chứng

Bảng 3: Các sự kiện xảy ra trong thời gian theo dõi

Đặc điểm		Tổng		Phương pháp phẫu thuật				P-value
		N= 107	Tỷ lệ 100%	SSM n=21	Tỷ lệ 22.4%	NSM n =86	Tỷ lệ 77.6%	
Biến chứng sau mổ	Thiếu máu vật da có hồi phục	7	6,5%	1	4,8%	6	7%	0,72
	Thiếu máu QNV	3	2,8%	0	0	3	3,5%	
	Nhiễm trùng, động dịch	1	0,9%	0	0	1	1,2%	
	Tháo túi	3	2,8%	1	4,8%	2	2,3%	
	Lệch túi	3	2,8%	0	0	3	3,5%	
Tái phát tại chỗ	Vú	1	0,9%	0	0	1	1,2%	0,73
	Thành ngực	0	0	0	0	0	0	
Tiến triển tại vùng	Hạch nách	0	0	0	0	0	0	0,104
	Hạch thượng, hạ đòn	1	0,9	0	0	1	1,2%	
Di căn xa	Phổi	1	0,9	1	5,8%	0	0	0,54
	Gan	1	0,9	0	0	1	1,2%	
Tháo túi	Sau hóa trị	2	1,9%	0	0	2	2,3%	0,87
	Sau xạ trị	1	0,9%	1	4,8%	0	0	
Tử vong	Do di căn UTV	0	0	0		0	0	0,62
	Khác	1	0,9%	0		1	1,2%	

Nhận xét: với thời gian theo dõi trung vị 38,5 tháng, 16 trường hợp có biến chứng từ nhẹ. Có 4 biến cố xảy ra trong quá trình theo dõi. Tái phát tại chỗ gặp 1 trường hợp, tiến triển tại vùng (di căn hạch thượng đòn) 1 trường hợp; di căn xa (phổi, gan) gặp 2 trường hợp và tử vong không do di căn UTV gặp 1 trường hợp.

3.4. Kết quả sống thêm toàn bộ (STTB)



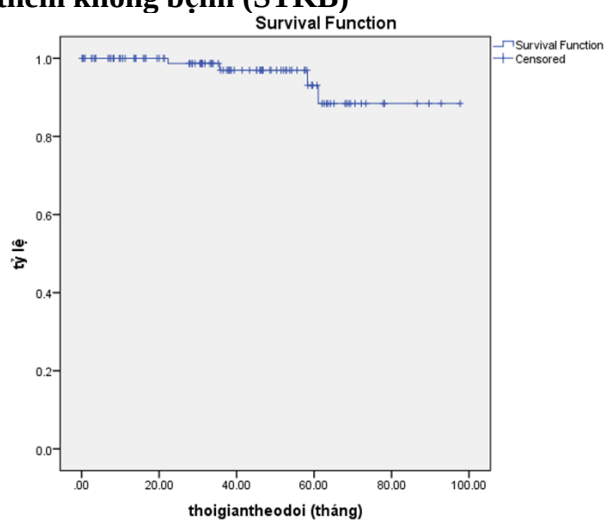
Biểu đồ 1: Kết quả sống thêm toàn bộ

Bảng 4: Kết quả sống thêm toàn bộ

Thời gian theo dõi (tháng)				N
Tối thiểu	Tối đa	Trung vị	Lệch chuẩn	
1	93	38,5	23,8	107
Tình trạng	Số bệnh nhân N	Sự kiện chết	Còn sống	
			n	%
STTB	107	1	106	98,8

Nhận xét: Với thời gian theo dõi ngắn nhất là 1 tháng, dài nhất là 93 tháng, trung vị 38,5 tháng, có 1 bệnh nhân tử vong do nguyên nhân khác. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt (OS) 98,8%.

3.5. Kết quả sống thêm không bệnh (STKB)



Biểu đồ 2: Kết quả sống thêm không bệnh

Bảng 5: Kết quả sống thêm không bệnh

Thời gian theo dõi (tháng)				N
Tối thiểu	Tối đa	Trung vị	Lệch chuẩn	
1	93	38,5	23,8	
				107
Tình trạng	Số bệnh nhân N	Sự kiện tái phát	Sống không bệnh	
			N	%
STKB	107	4	103	88,4

Nhận xét: Trong tổng số 107 bệnh nhân theo dõi, có 4 bệnh nhân tái phát, tỷ lệ sống thêm không bệnh đạt 88.4%

IV. BÀN LUẬN

4.1. Phương pháp phẫu thuật

Phẫu thuật cắt tuyến vú tiết kiệm da (SSM) đã được Toth và Lappert mô tả đầu tiên năm 1991⁵. Cắt tuyến vú tiết kiệm da theo định nghĩa mô tả quy trình cắt bỏ vú, đơn giản hoặc triệt để đã sửa đổi, với lượng cắt bỏ da tối thiểu. Phẫu thuật này được coi là chống chỉ định tương đối đối với ung thư vú tiến triển tại chỗ (được định nghĩa là T3N0 hoặc giai đoạn III) do nguy cơ tái phát tại chỗ (LR), trì hoãn điều trị bổ trợ và các ảnh hưởng về mặt thẩm mỹ của xạ trị hỗ trợ đến vú đã tạo hình.

Khái niệm và kỹ thuật của phẫu thuật cắt tuyến vú bảo tồn quầng núm vú (NSM) ban đầu được Freeman mô tả vào những năm 1960, nhưng chỉ được áp dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ cao vì chưa được chấp nhận đối với bệnh nhân ung thư cho đến những năm 80. Đột biến gen BRCA được phát hiện bởi Mary Claire King vào những năm 1990, NSM đã được chấp thuận và áp dụng trong điều trị ung thư vú dự phòng với người mang đột biến gen ung thư vú. NSM sau này được phát triển bởi Hartmann báo cáo 639 phẫu thuật cắt tuyến vú dự phòng do đột biến gen BRCA. Kỹ thuật cũng giống như SSM, chỉ khác là để lại quầng núm vú⁵.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 86 bệnh nhân (77,4%) cắt tuyến vú bảo tồn

quầng núm (NSM) và 21 bệnh nhân (22,6%) cắt tuyến vú tiết kiệm da (SSM). Tiêu chuẩn lựa chọn hiện tại cho phẫu thuật bảo tồn quầng núm vú phụ thuộc vào nhiều yếu tố về ung thư học cũng như các thông số về giải phẫu, khoảng cách u với QNV... Những cân nhắc về mặt ung thư học bao gồm giai đoạn lâm sàng và các đặc điểm về khối u⁸. Một đường rạch da phù hợp cho phẫu thuật bảo tồn quầng núm lý tưởng phải đảm bảo các tiêu chí sau: (1) dễ dàng cho cắt tuyến vú và tạo hình, (2) bảo tồn mạch nuôi cho quầng núm vú và (3) một đường sẹo thuận lợi về mặt thẩm mỹ. Có nhiều kiểu đường rạch da được báo cáo đạt được các mục tiêu trên như đường quanh quầng vú, đường nan hoa dưới, đường dưới vú, đường bên, đường nan hoa bên, đường dưới - bên. Tuy vậy có vẻ như không có đường rạch nào hoàn hảo hết. Theo báo cáo của nhiều tác giả thì nên tránh các đường rạch quanh chu vi quầng hoặc xuyên quầng vú vì có tỷ lệ hoại tử quầng núm vú cao nhất, thay vào đó đường rạch dưới vú hoặc đường rạch dưới - bên cho kết quả ít gây thiếu máu quầng núm vú hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được chia làm hai nhóm theo vị trí đường rạch da, trong đó có 28 (26,2%) bệnh nhân được thực hiện hai đường rạch da gồm một đường chữ omega quanh quầng vú kết hợp với một đường rạch theo nếp lằn nách để

thực hiện vết hạch nách và có 79 (73,8%) bệnh nhân được thực hiện một đường rạch da quanh quầng vú phía trên và kéo dài ra phía trên ngoài tới hố nách. Kết quả của chúng tôi không có bệnh nhân nào bị hoại tử quầng núm vú hoàn toàn mà chỉ có các trường hợp thiếu máu tạm thời và tự hồi phục.

4.2. Biến chứng phẫu thuật

NSM làm tăng kết quả thẩm mỹ và mang lại tâm lý tốt hơn cho bệnh nhân sau mổ. Tuy nhiên sẽ có nguy cơ biến chứng hoại tử quầng - núm vú gây ảnh hưởng đến kết quả thẩm mỹ sau cùng. Tỷ lệ biến chứng này thay đổi từ 0-16%⁴. Cho đến nay vấn đề được đặt ra là lựa chọn đường mổ, diện bóc tách vật da, cách cắt mô sau quầng vú ít gây hoại tử nhất, đồng thời cân nhắc nguy cơ tái phát tại chỗ. Theo Stoller có các khuyến cáo về kỹ thuật mổ. Thứ nhất, đường mổ hợp lý. Thứ hai, bóc tách mô sau quầng vú nhẹ nhàng và cầm máu từng điểm bằng đốt lưỡng cực. Thứ ba, không bóc tách vật da đoạn nhũ quá xa các giới hạn làm tổn thương mạch máu cung cấp cho vật da vú. Tỷ lệ của biến chứng hoại tử quầng núm vú trong nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp là 4,6%. Trong nghiên cứu của Lê Hồng Quang và cộng sự (2022) ghi nhận 51 ca được tạo hình ngay có 1 trường hợp trong tổng số 21 (4,8%) bệnh nhân NSM biến chứng hoại tử quầng núm vú.

Tỷ lệ biến chứng chung của nhóm nghiên cứu là 15,8%, chiếm tỷ lệ cao nhất là thiếu máu quầng núm vú và vật da có hồi phục lần lượt 6,5% và 2,8%, tuy nhiên chúng tôi không gặp trường hợp nào bị hoại tử vật da và quầng núm vú cần phải can thiệp ngoại khoa. Trong khi hoại tử vật da hoặc quầng núm vú là biến chứng đáng ngại nhất của các tác giả nước ngoài như Colwell³ (5,2%), Endara⁴ (4,5%), Munhoz⁶ (5,1%). Đã có

nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ hoại tử vật da hoặc quầng núm vú. Đường rạch da là một trong những yếu tố quan trọng liên quan tới hoại tử vật da và quầng núm vú. Người ta thấy rằng các kiểu đường vật quanh chu vi quầng núm hoặc xuyên qua quầng núm làm tăng tỷ lệ hoại tử vật da và quầng núm, trong khi đó đường rạch vị trí dưới ngoài cho tỷ lệ hoại tử là thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân gặp các biến chứng như chảy máu, hội chứng bao xơ cơ thất hay lộ túi ngực. Một trong những yếu tố làm giảm tính thẩm mỹ đó là lệch túi ngực và tháo túi. Trong số 107 bệnh nhân được thực hiện tái tạo ngay có 3 (2,8%) trường hợp bị lệch túi, thứ nhất là do cơ ngực lớn của bệnh nhân không đủ che phủ được túi, thứ 2 là túi ngực có kích thước lớn và thứ 3 là khi bóc tách tạo khoang, chúng tôi đã phẫu tích nhiều lên phía trên hạ đòn. Có 3 bệnh nhân (2,8%) phải tháo túi độn trong đó có 2 trường hợp liên quan tới hạ bạch cầu trong quá trình điều trị hóa chất (chu kỳ 4), trường hợp còn lại phải tháo túi liên quan tới nhiễm trùng khoang túi ngực ngay trong quá trình hậu phẫu (tuần thứ 2) do động dịch, trường hợp còn lại tháo túi do bệnh nhân lo lắng sau khi phát hiện có di căn phổi trên chụp CT-scanner lồng ngực. Tỷ lệ tháo túi của chúng tôi gần tương tự như Colwell (1,9%), Munhoz (2,3%). Biến chứng hạ bạch cầu trong điều trị hóa chất cần rất lưu tâm và cần có biện pháp dự phòng và can thiệp kịp thời để tránh các trường hợp phải tháo túi đáng tiếc. Đây cũng là một trong những nhược điểm của phẫu thuật tái tạo một thì.

4.3. Sống thêm, tái phát và di căn

Với thời gian theo dõi ngắn nhất là 1 tháng, dài nhất là 93 tháng, trung bình 38,5

tháng, có 1 bệnh nhân tử vong và 4 bệnh nhân tái phát, di căn xa. Bệnh nhân tử vong được theo dõi 16 tháng (từ tháng 11/2021 đến tháng 3/2023) chẩn đoán là UTV pT2N0M0, luminal B, Her-2/neu(-). BN có tiền sử cao huyết áp, khám, cấp thuốc trước thời điểm tử vong 2 tháng bệnh nhân hoàn toàn ổn định về ung thư, nguyên nhân tử vong theo gia đình thông báo do đột quy. 4 bệnh nhân tái phát và di căn xa, trong đó một bệnh nhân tái phát tại chỗ (vú) với chẩn đoán giai đoạn pT1N0M0; luminal B, Her-2/neu(-) thời gian theo dõi 42 tháng (10/2018 đến 4/2022). Bệnh nhân được phát hiện tái phát tại chỗ, không có di căn xa trên chụp CT scanner toàn thân cũng như chụp PET-CT. Một BN tiến triển tại hạch thượng đòn với thời gian theo dõi 33 tháng (từ 8/2020 đến tháng 5/2023) với chẩn đoán UTV pT2N0M0, luminal B Her-2/neu (+). Có 2 trường hợp di căn xa; một trường hợp phát hiện di căn phổi sau 20 tháng điều trị với chẩn đoán pT2N1M0, Luminal B Her-2 (-); một trường hợp phát hiện di căn gan đa ổ sau 21 tháng theo dõi (9/2021 đến 6/2023) pT1N0M0, luminal B, Her-2/neu dương tính. Trong nghiên cứu của Newman và cộng sự, 372 lượt phẫu thuật đã được thực hiện cho các bệnh nhân ung thư vú T1 và T2 ghi nhận tỷ lệ tái phát tại chỗ là 6,2% sau 26 tháng theo dõi. Kroll và cộng sự cũng ghi nhận trong 114 bệnh nhân với T1 hoặc T2 đã được phẫu thuật có tỷ lệ tái phát tại chỗ là 7,5% được báo cáo sau khi theo dõi 6 năm hoặc lâu hơn. Petit và cộng sự (2008) báo cáo từ năm 1997 đến năm 2001 có 677 bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn có 518 ca được tạo hình ngay (IBR). Khi so sánh nhóm tạo hình ngay với nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần (NoIBR) ở giai đoạn còn mổ được, u giai đoạn từ T1 đến T3, hạch bất kỳ,

bệnh nhân không phải xạ trị sau mổ, kết quả với thời gian theo dõi trung bình 70 tháng (13-114 tháng), tỷ lệ tái phát tại chỗ là 5,2% ở nhóm tái tạo ngay so với 9,4% ở nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ di căn xa ở cả 2 nhóm là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 13,9% (IBR) so với 16,4% (NoIBR). Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ trong nhóm nghiên cứu 90,7%, sống thêm không bệnh đạt 76,6% trong tổng số 518 bệnh nhân được tái tạo ngay⁷. Báo cáo của Trần Hoàng Nam (2022) và cộng sự khi nghiên cứu 75 bệnh nhân UTV giai đoạn sớm được tái tạo ngay, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh đạt 96% và không có bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu thực hiện trên 107 bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn tiết kiệm da (SSM), để lại quầng núm vú (NSM) kết hợp tạo hình ngay bằng túi độn silicon tại Khoa Điều trị Yêu cầu Bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến 6/2023 bước đầu chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Tỷ lệ biến chứng chung của nhóm nghiên cứu là 15,8%, chiếm tỷ lệ cao nhất là thiếu máu quầng núm vú và vật da có hồi phục lần lượt 6,5% và 2,8%. Lềch túi gấp 3 bệnh nhân (2,8%).

- Tỷ lệ tháo túi là 2,8% (3 BN) trong đó do hạ bạch cầu sau điều trị hóa chất 1,9% (2BN); nhiễm trùng khoang đặt túi 0,9% (1BN).

- Kết quả sống toàn bộ sau 5 năm (trung vị 38,5 tháng) ước đạt 98,8%, sống thêm không bệnh ước tính đạt 88,4%.

VI. KIẾN NGHỊ

Từ kết quả của nghiên cứu chúng tôi có

một số kiến nghị như sau:

Cần có những nghiên cứu quy mô lớn hơn để đánh giá về mặt ung thư học cũng như thẩm mỹ với thời gian dài hơn, nhằm khẳng định hiệu quả của phương pháp này trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sitlinger A, Zafar SY.** Health-Related Quality of Life (2018): The Impact on morbidity and Mortality. *Surg Oncol Clin N Am.* 27(4):675-684.
2. **Zhang P, Li CZ, Wu CT, et al** (2017). Comparison of immediate breast reconstruction after mastectomy and mastectomy alone for breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 43(2):285-293.
3. **Colwell, A.S. et al** (2010). An inferolateral approach to nipple-sparing mastectomy: optimizing mastectomy and reconstruction. *Ann Plast Surg.* 65(2): p. 140-3.
4. **Endara. M. et al** (2013), Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg* 132(5): 1043-1054.
5. **Toth BA, Forley BG, Calabria R** (1999). Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.*;104:88 – 84.
6. **Munhoz A.M et al.** (2014). Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10; 5(3): 478–494.
7. **J. Y. Petit et al** (2008). Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat.* 112:545–54.

KHẢO SÁT SỰ THAY ĐỔI CHỨC NĂNG THẤT TRÁI BẰNG SIÊU ÂM 2D TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ AC - T

Nguyễn Thị Lan¹, Nguyễn Phương Thúy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Sử dụng siêu âm tim 2D khảo sát sự thay đổi chức năng thất trái bệnh nhân ung thư vú điều trị bổ trợ phác đồ AC - T.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu, các bệnh nhân ung thư vú hóa trị bổ trợ phác đồ AC - T được siêu âm tim 2 lần trước khi hóa trị và sau khi kết thúc 4 chu kỳ hóa trị AC hoặc khi có triệu chứng lâm sàng và tìm hiểu mối liên quan với độc tính trên tim của 4 chu kỳ hóa trị AC.

Kết quả: Đối tượng nghiên cứu là nữ với tuổi trung bình là 45,1 tuổi, trong đó có 81,6% không có yếu tố nguy cơ tim mạch. 4 bệnh nhân có bệnh tăng huyết áp kèm theo chiếm 6,6%. Kết quả tại 2 thời điểm theo dõi cho thấy chức năng tâm thu thất trái LVEF Teicholz giảm từ $69,9 \pm 6,9\%$ xuống $64,9 \pm 6,7\%$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$, mức thay đổi giá trị LVEF Teicholz là $5,4 \pm 4,0$, trong đó thay đổi nhiều nhất là 18%, sau điều trị có 2 bệnh nhân chiếm 3,4% suy chức năng tâm thu thất trái, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Có mối liên quan giữa LVEF và độc tính cơ tim do hóa chất điều trị và là yếu tố dự báo độc tính với tim.

Kết luận: Phân suất tổng máu thất trái (LVEF) giảm trong quá trình hóa trị bổ trợ phác

đồ AC -T bệnh nhân ung thư vú là yếu tố tiên lượng xuất hiện độc tính trên tim ở các bệnh nhân này.

Từ khóa: Siêu âm 2D, chức năng tâm thu thất trái, độc tính trên tim.

SUMMARY

SURVEY OF CHANGES IN LEFT VENTRICULAR FUNCTION BY USING 2D ECHOCARDIOGRAPHY IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED ADJUVANT THERAPY WITH AC - T REGIMEN

Objective: Using 2D ultrasound to investigate changes in left ventricular fraction of patients with breast cancer, who are treated with AC - T regimen.

Research subjects and methods: Prospective descriptive study. Breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy AC-T regimen had echocardiography twice before chemotherapy and after completing 4 cycles of chemotherapy AC. Or when there are clinical symptoms, they are investigated to find out the relationship with cardiotoxicity of 4 cycles of AC chemotherapy.

Results: Study patients were female with the average age was 45.1 years old, 81,6% of them had no cardiovascular risk factors. There were 4 patients with accompanying hypertension, accounting for 6.6%. Results at 2 follow-up times showed that left ventricular ejection fraction LVEF Teicholz decreased from $69.9 \pm 6.9\%$ to $64.9 \pm 6.7\%$. This difference was statistically significant with $p < 0.0001$, the value

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Lan

Email: drlanbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

change in LVEF Teicholz was 5.4 ± 4.0 , of which the largest change was 18%. After treatment, 2 patients, accounting for 0.03%, had left ventricular ejection fraction. However, this is not statistically significant with $p > 0.05$. There is an association between LVEF and chemotherapy-induced myocardial toxicity and is a predictor of cardiotoxicity.

Conclusion: Reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) during adjuvant chemotherapy with AC-T regimen in breast cancer patients is a prognostic factor for the occurrence of cardiotoxicity in these patients.

Keywords: 2D ultrasound, left ventricular ejection fraction, cardiac toxicity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phác đồ AC – T là phác đồ ưu tiên lựa chọn trong điều trị hỗ trợ ung thư vú. Mặc dù doxorubicin có liên quan đến tăng nguy cơ các bệnh tim mạch nhưng lại là thành phần quan trọng trong phác đồ điều trị. Vì vậy tác dụng không mong muốn trên tim mạch của doxorubicin cần được kiểm soát và phòng ngừa. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất của doxorubicin là giảm chức năng thất trái tạm thời hoặc vĩnh viễn. Độc tính trên tim do anthracycline rất có thể là tình trạng đặc trưng bởi sự suy giảm liên tục tiến triển chức năng thất trái. Phân suất tổng máu thất trái là chỉ số quan trọng đánh giá chức năng thất trái. Rối loạn chức năng thất trái cần được phát hiện sớm ở những người bệnh điều trị phác đồ này để làm giảm tỷ lệ bệnh, tỷ lệ tử vong do độc tính doxorubicin trên tim và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh sau điều trị hỗ trợ ung thư vú. Siêu âm tim là phương pháp phổ biến nhất để đánh giá rối loạn chức năng tim liên quan đến hóa trị. Ở Việt nam đã có nhiều nghiên cứu đánh giá rối loạn chức năng thất trái ở những

người bệnh tăng huyết áp, đái tháo đường,.. có tổn thương cơ quan đích là tim. Nhưng còn ít nghiên cứu tiến hành đánh giá chức năng tâm thu thất trái trên người bệnh ung thư vú hóa trị hỗ trợ phác đồ AC – T. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **Khảo sát sự thay đổi chức năng thất trái bằng siêu âm 2D trên bệnh nhân ung thư vú hóa trị hỗ trợ phác đồ AC – T.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTV được bác sĩ chuyên khoa ung thư chỉ định điều trị hỗ trợ phác đồ AC – T.

- Tuổi ≥ 18

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- LVEF $< 50\%$ trước khi hóa trị.

- Đã được xạ trị thành ngực.

- Mắc ung thư thứ 2

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện, lựa chọn liên tiếp người bệnh tại Bệnh viện K cho đến khi đủ cỡ mẫu.

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện K.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Người bệnh được lựa chọn sẽ khám lâm sàng và siêu âm tim 2D trên một thiết bị bởi 01 bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh và thăm dò chức năng tại thời điểm trước hóa trị AC và sau 21 ngày hóa trị AC chu kỳ 4 hoặc khi có triệu chứng lâm sàng tim mạch.

Định nghĩa độc tính trên tim liên quan đến điều trị ung thư khi LVEF giảm $\geq 10\%$ hoặc/ và LVEF $< 53\%$, các thông tin thu thập được điền vào bệnh án nghiên cứu.

- Khai thác tiền sử, bệnh sử: Tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc, rối loạn lipid máu, bệnh động mạch vành.

- Khám lâm sàng trước điều trị và trước mỗi đợt điều trị với AC và sau 21 ngày hóa trị AC chu kỳ 4, hoặc khi có triệu chứng lâm sàng tim mạch: Đánh giá triệu chứng cơ năng đau ngực theo thang điểm CCS, triệu chứng khó thở theo NYHA.

- Siêu âm tim: Quy trình và các mặt cắt trong siêu âm tim được thực hiện theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ (ASE) tại các thời điểm trước điều trị, 21 ngày sau chu kỳ 4 AC, khi có triệu chứng lâm sàng tim mạch.

2.3. Phương pháp thống kê:

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

- Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu:

Các tham số là biến liên tục theo công thức trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn.

Các tham số là biến logic tính theo tỷ lệ % để so sánh 2 trung bình.

Kiểm định so sánh (biến định tính): sử dụng test so sánh χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Nghiên cứu được tiến hành trên 60 người bệnh, 100% là nữ với tuổi trung bình $45,1 \pm 8$, trong đó có 11 người bệnh có yếu tố nguy cơ liên quan đến tim mạch bao gồm 4 trường hợp tăng huyết áp, 5 trường hợp đái tháo đường và 2 trường hợp rối loạn lipid máu, không có trường hợp nào có rối loạn nhịp, huyết khối, cơn đau thắt ngực, bệnh mạch vành, bệnh van tim trước điều trị.

3.2. Phân số tổng máu thất trái

3.2.1. Thay đổi LVEF trước và sau hóa trị AC

Bảng 1: Thay đổi LVEF trước và sau hóa trị AC

Thông số	Trước điều trị (n=60)		Sau điều trị (n=60)		P
	X $\pm$ SD	Min-Max	X $\pm$ SD	Min-Max	
LVEF	69,9 $\pm$ 6,9	57-79	64,9 $\pm$ 6,7	46 -77	< 0,0001

Nhận xét: LVEF Teicholz giảm từ 69,9 $\pm$ 6,9% xuống 64,9 $\pm$ 6,7%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$, có 2 trường hợp suy giảm chức năng thất trái < 50%.

3.2.2. Mức thay đổi giá trị LVEF

Bảng 2: Mức thay đổi giá trị LVEF.

Tỷ lệ thay đổi	X $\pm$ SD	Min-max
LVEF Teicholz (%)	5,4 $\pm$ 4,0	0 – 18

Nhận xét: LVEF Teicholz sau điều trị thay đổi trung bình 5,4 $\pm$ 4,0% trong đó thay đổi nhiều nhất là 18%.

3.2.3. Đặc điểm rối loạn chức năng tim (CTRCD) sau điều trị

Bảng 3: Đặc điểm rối loạn chức năng tim (CTRCD) sau điều trị

Đặc điểm	Số BN	%	P
Có TRCD (giảm LVEF >10% so với trước điều trị hoặc LVEF sau điều trị <50%)	2	3,4	> 0,05
Không CTRCD	58	96,6	
Tổng	60	100	

Nhận xét: Trước điều trị không có trường hợp nào có rối loạn chức năng tim. Khi điều trị có 2 trường hợp có rối loạn chức năng tim khi điều trị chiếm 3,4%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.4. Mức độ rối loạn chức năng tâm thu thất trái

Bảng 4: Mức độ rối loạn chức năng tâm thu thất trái

Thông số		Trước điều trị n =		Sau điều trị n =		P
		n	%	n	%	
LVEF(%)	Bình thường (54-74)	60		58 (96,6%)		> 0,05
	Giảm nhẹ (41-53)	0		2 (3,4)		
	Giảm TB (30-40)	0		0		
	Giảm nặng <30	0		0		

Nhận xét: Trước điều trị không có trường hợp nào suy giảm chức năng thất trái. Khi điều trị có 2 trường hợp suy giảm chức năng thất trái mức độ nhẹ chiếm 3,4, 1 trường hợp sau chu kỳ 1 AC, 1 trường hợp sau CK 2 AC, không có trường hợp nào suy giảm chức năng tâm thu thất trái vừa và nặng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.5. Liên quan rối loạn chức năng tim và các yếu tố nguy cơ tim mạch

60 người bệnh trong nghiên cứu có 11 người bệnh có yếu tố nguy cơ liên quan đến tim mạch bao gồm 4 trường hợp tăng huyết áp, 5 trường hợp đái tháo đường và 2 trường hợp rối loạn lipid máu

Bảng 5: Liên quan rối loạn chức năng tim và các yếu tố nguy cơ tim mạch

Giá trị	Giảm LVEF	Không giảm LVEF	P
THA	0	4	> 0,05
ĐTĐ	0	5	> 0,05
RL lipid máu	0	2	> 0,05

Nhận xét: Không thấy có mối liên quan giữa rối loạn chức năng tim với các yếu tố nguy cơ tim mạch.

IV. BÀN LUẬN

LVEF giảm từ $65,9 \pm 5,1\%$ trước điều trị xuống còn $61,7 \pm 5,3\%$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh với nghiên cứu của Sawaya thực hiện năm 2012 trên 81 bệnh nhân ung thư vú cho kết quả LVEF trung bình trước điều trị $64 \pm 5\%$ và $59 \pm 6\%$ sau điều trị (với $p < 0,0001$). Tác giả Dương Thị Giang đã ghi nhận người bệnh điều trị leucemie với phác đồ có anthracyclin, LVEF từ $61,18 \pm 5,73\%$ giảm xuống $58,16 \pm 5,83\%$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy đánh giá sự giảm LVEF so với trước điều trị giúp bác sĩ tránh bỏ sót những trường hợp nguy cơ

cao suy chức năng tâm thu thất trái sau này để có phác đồ điều trị, theo dõi và kiểm tra định kỳ.

LVEF giảm sau điều trị trung bình là $4,2 \pm 3,9\%$, trong đó trường hợp có LVEF giảm nhiều nhất là 18%. Kết quả này cũng tương đồng so với nghiên cứu của tác giả khác, LVEF giảm lên tới 8% và có thể nhiều hơn.

Theo dõi 60 người bệnh trong điều trị, kết quả có 2 trường hợp mới xuất hiện suy giảm chức năng tâm thu thất trái mức độ nhẹ chiếm 3,4%, Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Sawaya. Trong nghiên cứu của Sawaya, 3 bệnh nhân trong tổng số 81 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 3,7% có suy giảm chức năng tâm thu thất trái sớm. Sawaya tiếp

tục theo dõi những bệnh nhân này tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng sau điều trị. Thời điểm phát hiện bệnh nhân suy chức năng tâm thu thất trái cao nhất là 3 tháng sau điều trị là 11 bệnh nhân, sau 6 tháng là 5 bệnh nhân, sau 9 tháng là 5 bệnh nhân, sau 12 tháng là 2 bệnh nhân. Tuy nhiên 2 trường hợp suy chức năng thất trái trong nghiên cứu của chúng tôi xuất hiện từ rất sớm, 1 trường hợp sau chu kỳ 1 AC, 1 trường hợp sau chu kỳ 2 AC, cả 2 trường hợp này đều có triệu chứng lâm sàng biểu hiện khó thở, một trường hợp ngất. Điều này cho thấy khám lâm sàng trước các chu kỳ điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị một cách tỷ mỉ, đầy đủ có thể phát hiện, ngăn ngừa tình trạng nặng thêm của giảm chức năng tim gây ra bởi tác dụng không mong muốn của doxorubicin với tim. Hai trường hợp này được đánh giá suy chức năng tâm thu giai đoạn nhẹ theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Siêu âm tim Hoa Kỳ, thực tế số bệnh nhân có giảm chức năng tâm thu thất trái một cách đáng kể ($>10\%$ LVEF trước điều trị) thì lớn hơn nhiều. Vì vậy đánh giá sự giảm LVEF so với trước điều trị giúp bác sĩ tránh bỏ sót những trường hợp nguy cơ cao suy chức năng tâm thu thất trái sau này để có phác đồ điều trị, theo dõi và kiểm tra định kỳ.

Chúng tôi không tìm thấy có mối liên quan giữa rối loạn chức năng tim với các yếu tố nguy cơ tim mạch, có thể do cỡ mẫu còn nhỏ, thời gian theo dõi chưa đủ dài nên chúng tôi không tìm thấy có mối liên quan này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 60 người bệnh ung thư vú điều trị hỗ trợ phác đồ AC - T tại Bệnh viện K cho thấy: Chức năng tâm thu thất trái giảm trong quá trình hóa trị phác đồ AC - T, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sự giảm giá trị LVEF là yếu tố tiên lượng cho sự xuất hiện độc tính với tim của phác đồ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dương Thị Giang.** Bước đầu đánh giá chức năng thất trái ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy sau điều trị Anthracycline. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam 80 (2017): 128 – 135.
2. **Abu-Khalaf, Maysa M., et al.** "Long-term assessment of cardiac function after dose-dense and-intense sequential doxorubicin (A), paclitaxel (T), and cyclophosphamide (C) as adjuvant therapy for high risk breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 104 (2007): 341-349.
3. **Abdel-Qadir, Husam, et al.** "Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis." *Cancer Treatment Reviews* 53 (2017): 120-127.
4. **Hamo, Carine E., et al.** "Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 2: prevention, treatment, guidelines, and future directions." *Circulation: Heart Failure* 9.2 (2016): e002843.
5. **Khoury, Michel G., et al.** "Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues." *Circulation* 126.23 (2012): 2749-2763.
5. **Lee, Grace, Maral Ouzounian, and Derrick Y. Tam.** "Commentary: What Happens to the Aorta in Bicuspid Aortic Valve Disease?." *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 34. No. 3. Elsevier, 2022.
6. **Oikonomou, Evangelos K., et al.** "Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis." *JAMA cardiology* 4.10 (2019): 1007-1018.
7. **Sawaya, Heloisa, et al.** "Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 5.5 (2012): 596-603

ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU GIÁ TRỊ CỦA PET/CT TRONG XÁC ĐỊNH CÁC TỔN THƯƠNG NGHI NGỜ TÁI PHÁT SAU ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Lâm Sơn¹, Nguyễn Quang Toàn¹, Cao Văn Trung²

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá bước đầu giá trị của PET/CT trong xác định các tổn thương nghi ngờ tái phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và/ hoặc tăng CA-15.3 sau điều trị triệt căn của bệnh nhân ung thư vú (UTV) tại bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu trên 60 bệnh nhân (BN) tại bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 11/2021 đến tháng 08/2023. BN được chẩn đoán UTV được điều trị triệt căn và được theo dõi ít nhất là 12 tháng sau kết thúc điều trị không còn dấu hiệu của bệnh. Sau đó khám định kỳ và có nghi ngờ tái phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và/hoặc xét nghiệm CA-15.3 tăng cao, căn cứ vào đó BN được chụp 18F-FDG PET/CT đánh giá có tái phát hay không. Tiếp theo BN được làm các xét nghiệm sinh thiết làm giải phẫu bệnh xác định các tổn thương nghi ngờ hoặc theo dõi định kỳ theo kết quả đánh giá trên PET/CT, từ đó có thể xác định giá trị của PET/CT.

Kết quả: Trong tổng 60 BN nữ tuổi thường gặp 40-60 tuổi, tuổi trung bình $55 \pm 9,96$ tuổi (nhỏ nhất 32 tuổi, lớn nhất 73 tuổi). Giai đoạn

ban đầu T1-T2 chiếm 81,7 %, N0-N1 chiếm 71,7 %, phần lớn là UTV nội ống xâm lấn 70 %. Nhóm có ER và/hoặc PR (+), Her2 (-) chiếm 86,7 %, nhóm bộ 3 âm tính 13,3%, phẫu thuật bảo tồn 5 BN. Sau điều trị triệt căn ít nhất 12 tháng, BN khám và nghi ngờ trên chẩn đoán hình ảnh 73,3% (trong đó nhiều nhất trên CT và siêu âm 72,7%), tăng CA -15.3 16 BN (26,7%), nghi ngờ trên cả chẩn đoán hình ảnh và tăng CA -15.3 có 7 BN. Tổn thương trên PET/CT tái phát tuyến vú hoặc thành ngực có 8/60 BN (13,3%). Tổn thương di căn hay gặp theo thứ tự là hạch, xương, phổi, gan. PET/CT có khả năng đánh giá tái phát ở BN UTV sau điều trị triệt căn với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính và độ chính xác cao tương ứng là: 89,8%, 93,8%, 97,8%, 75%, 90,8%.

Kết luận: Chụp PET/CT là phương tiện có độ chính xác, độ nhạy đáng tin cậy trong xác định các tổn thương nghi ngờ tái phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và/ hoặc tăng CA -15.3 sau điều trị triệt căn của bệnh nhân UTV.

Từ khóa: UTV tái phát, PET/CT.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE VALUE OF PET/CT IN IDENTIFYING SUSPECTED LESIONS OF RECURRENCE AFTER RADICAL TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL

Purpose: Initial assessment of the value of PET/CT in identifying lesions suspected of

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Lâm Sơn

Email: phamlamson@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 28.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

recurrence on other diagnostic modalities and/or increased CA-15.3 after radical treatment of breast cancer patients at a hospital. K hospital.

Material and Methods: The study was carried out Retrospective and prospective cross-sectional descriptive study on 60 patients at Tan Trieu K hospital from November 2021 to August 2023. Patients diagnosed with breast cancer were treated radically and were monitored for at least 12 months after the end of treatment with no evidence of the disease. After that, there is a periodic examination and there is suspicion of recurrence on other diagnostic modalities and/or an elevated CA-15.3 test. Based on that, the patient will have an 18F-FDG PET/CT scan to assess whether there is recurrence or not, then the patient is subjected to biopsy tests for pathology to identify suspected lesions or periodically monitored according to the evaluation results on PET/CT, from which the value of PET/CT can be determined.

Results: In a total of 60 female patients, the usual age was 40-60 years old, average age was 55 ± 9.96 years old (youngest 32 years old, oldest 73 years old). The initial stage T1-T2 accounts for 81,7%, N0-N1 accounts for 71,7 %, the majority is invasive intraductal cancer 70%. The group with ER and/or PR (+), Her2 (-) accounts for 86,7 %, the triple negative group accounts for 13.3%, and 5 patients have conservative surgery. After at least 12 months of radical treatment, 73.3% were suspected on other diagnostic modalities (of which 72.7% were on CT and ultrasound), increased CA -15.3 in 16 patients (26.7%), suspected on both other diagnostic modalities and increased CA -15.3 had 7 patients. Lesions on PET/CT recurred in the breast or chest wall in 8/60 patients (13.3%). The most common recurrence lesions are lymph nodes, bones, lungs, and liver. PET/CT is capable of assessing recurrence in radical

treatment of breast cancer patients with sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and high accuracy of 89.8%, 93.8% , 97.8%, 75%, 90.8%, respectively.

Conclusion: PET/CT scan is an accurate, sensitive and reliable modality for identifying lesions suspected of recurrence on other diagnostic modalities and/or increased CA-15.3 after radical treatment of breast cancer patients.

Keywords: Recurrence breast cancer, PET/CT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới và thứ 2 ở các loại ung thư. Tỷ lệ thường gặp là 43 người mắc/100.000 dân theo GLOBOCAN 2020. Ở Việt Nam UTV chiếm 25,8% trong các bệnh ung thư nữ giới, có khoảng 22.000 trường hợp mới mắc và 9.000 trường hợp tử vong mỗi năm¹.

Mặc dù có nhiều tiến bộ mới trong điều trị đa mô thức nhưng các tổn thương tái phát vẫn là vấn đề lớn trong theo dõi quản lý các bệnh nhân UTV. Ước tính khoảng 35% các trường hợp xuất hiện tái phát và di căn xa sau khi điều trị triệt căn. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung thư vú với tái phát tại chỗ khác biệt rõ rệt với di căn xa (tỷ lệ sống tương đối 5 năm: 80% so với 25%)²

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (CĐHA) dùng để đánh giá, nghi ngờ các tổn thương tái phát tại chỗ và di căn xa sau phẫu thuật của ung thư vú bao gồm: chụp mamography, siêu âm, X-quang phổi, chụp cắt lớp vi tính (CT), chụp cộng hưởng từ (MRI) và xạ hình xương. Tuy nhiên, độ nhạy của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh này trong phát hiện tái phát và di căn xa rất thấp khoảng 32-43%³.

Chụp 18F- FDG PET/CT đã giúp thay đổi chiến lược trong quản lý và theo dõi bệnh nhân UTV, đồng thời PET/CT cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán tái phát cao hơn so với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông thường³. Một vài nghiên cứu (NC) gần đây cho thấy rằng PET/CT cải thiện độ chính xác hơn so với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác trong đánh giá tổn thương tái phát ở các bệnh nhân UTV. Tác giả Haug và cs phân tích trên 37 NC PET/CT theo dõi BN sau phẫu thuật với chỉ số khối u tăng cao, kết quả cho thấy PET/CT có độ nhạy và độ đặc hiệu (96% và 89%) trong phát hiện các tổn thương nghi ngờ tái phát⁴. Tác giả Murakami và cs tiến hành NC trên 53 BN nghi ngờ tái phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và xét nghiệm dấu ấn ung thư, được chụp PET/CT để xác định, kết quả là PET/CT có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính và độ chính xác tương ứng là 96%, 91%, 92%, 95% và 94%. Và PET/CT có giá trị cao hơn khác biệt so với PET đơn thuần⁵.

Ở Việt Nam, NC của tác giả Nguyễn Trọng Sơn và cs (2018)⁶ đã tiến hành NC trên 98 BN UTV sau điều trị, kết quả PET/CT phát hiện tái phát tại chỗ (12,3%), di căn xương (22,5%), di căn phổi (20,4%), ít gặp di căn gan (8,2%) và kết quả NC không đưa ra giá trị của PET/CT. Đồng thời NC này chưa mang tính tổng quát nhất là ở 1 cơ sở điều trị lớn đa mô thức với các phương tiện trang thiết bị hiện đại, các thuốc được cải tiến được sử dụng như thuốc đích và thuốc miễn dịch như Bệnh viện K. Do đó, chúng tôi tiến hành NC này với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú nghi ngờ tái phát sau điều trị triệt căn tại Bệnh viện K.

2. Đánh giá bước đầu giá trị của PET/CT

trong xác định các tổn thương nghi ngờ tái phát sau điều trị triệt căn của các bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 60 BN được chẩn đoán UTV điều trị triệt căn và được theo dõi ít nhất là 12 tháng sau kết thúc điều trị ban đầu không thấy bằng chứng của bệnh, sau đó BN khám định kỳ và nghi ngờ tái phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và/hoặc xét nghiệm CA-15.3 tăng cao, tiếp theo BN được chụp 18F-FDG PET/CT đánh giá tái phát.

- Các BN có 2 ung thư trở lên sẽ không được lựa chọn vào NC, các BN có ngưỡng Glucose máu > 8 mmol/l sẽ được kiểm soát đường huyết bằng thuốc trước khi chụp PET/CT.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- NC mô tả cắt ngang, thu thập số liệu hồi cứu và tiền cứu. Với 60 BN được chẩn đoán UTV được đánh giá giai đoạn và điều trị triệt căn. BN theo dõi sau điều trị sau ít nhất 12 tháng không thấy bằng chứng của bệnh, sau đó trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, XQ, CT, MRI, xạ hình xương) hoặc chỉ điểm ung thư (CA-15.3) tăng cao (>2.5 U/ml) nghi ngờ tái phát. Sau đó, BN được chụp 18F-FDG PET/CT đánh giá các tổn thương tái phát tại Khoa Y học hạt nhân Bệnh viện K.

- Trên hình ảnh PET/CT dựa vào định tính và định lượng chỉ số hấp thu hoạt độ phóng xạ chuẩn (SUVmax):

o Định tính

+ Các vị trí tăng bắt giữ 18FDG tương ứng với các cấu trúc bình thường như các tuyến nước bọt, cơ, tổ chức mỡ và mô bạch huyết đều coi là sinh lý.

+ Bất thường trên PET/CT các chỉ số

định tính như kích thước, thể tích của tổn thương, tỷ trọng, chỉ số được đo tính cho mỗi tổn thương để kết hợp đánh giá kết quả cuối cùng.

○ Định lượng

Ngưỡng SUVmax là SUV cao nhất trong vùng ROI hoặc VOI đánh dấu chuyển hoá của tổn thương, và SUVmax 2.5 là ngưỡng cut-off định lượng được phân biệt tổn thương lành tính và ác tính đã nhiều NC trong y văn^{5,6}:

+ Các tổn thương bất thường và có SUVmax $\geq$ 2.5 được cho là tổn thương nghi ngờ tái phát. Ngoại trừ, một số tổn thương ở phổi khu trú mà có kích thước > 8 mm và có SUVmax > 2 cũng có thể nghi ngờ di căn trong một số trường hợp.

+ Các tổn thương khu trú có SUVmax < 2.5 được cho là tổn thương lành tính.

- Sau khi đánh giá PET/CT:

+ Các tổn thương nghi ngờ tái phát trên PET/CT ở vị trí cơ quan có thể sinh thiết, xét nghiệm tế bào được sẽ được chỉ định và ghi nhận kết quả giải phẫu bệnh, tế bào.

+ Các tổn thương nghi ngờ tái phát trên PET/CT ở vị trí cơ quan không sinh thiết được sẽ điều trị và theo dõi đáp ứng về lâm

sàng, chẩn đoán hình ảnh cơ bản, CA-15.3.

+ Các tổn thương âm tính trên PET/CT sẽ được theo dõi định kỳ bằng lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh cơ bản, PET/CT và CA-15.3, giải phẫu bệnh nếu có và thời gian theo dõi sát 1-3 tháng.

- Để phân loại là âm tính thật hoặc dương tính giả, thời gian theo dõi tiếp theo tối thiểu là 12 tháng với chẩn đoán hình ảnh thông thường âm tính và/hoặc PET/CT và khám lâm sàng, CA-15.3.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Tính tỷ lệ % cho các biến định tính, tính giá trị trung bình ($\bar{X}$) và độ lệch chuẩn (SD) cho các biến định lượng liên tục. Sử dụng kiểm định Chi – Square để so sánh đánh giá tổn thương khối u theo kích thước và mức độ chuyển hoá theo đơn vị SUVmax, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình là $55 \pm 9,96$ tuổi, độ tuổi từ 32 đến 73 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất 40-60 tuổi chiếm 61,7%.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm NC

Đặc điểm	Tổng số	Tỷ lệ %
Giai đoạn T ban đầu		
T1	19	31,7
T2	30	50
T3	8	13,3
T4	3	5
Giai đoạn N ban đầu		
N0	24	40
N1	19	31,7
N2	13	21,7
N3	4	6,7

Giai đoạn M ban đầu		
M0	60	100
Mô bệnh học		
Thể ống xâm nhập	42	70
Thể tiểu thùy xâm nhập	12	20
Thể khác	6	10
Thụ thể nội tiết		
Her2 (+)	20	33,3
ER (+) và/hoặc PR (+), Her2 (-)	32	53,4
ER, PR, Her2 âm tính	8	13,3
Phẫu thuật ban đầu		
Cắt tuyến vú toàn bộ	55	91,7
Bảo tồn	5	8,3

Nhận xét: Nhóm NC đánh giá ban đầu có 81,7% BN ở GD T1- T2, giai đoạn T3-T4 chiếm 18,3%. Giai đoạn N3 chiếm 6,7% và 100% ở giai đoạn M0 từ chẩn đoán ban đầu. Mô bệnh học 70% là thể ống xâm nhập. Nhóm Her2 (+) có điều trị đích chiếm

33,3%. Nhóm bộ 3 âm tính chiếm 13,3%. 91,7%. BN được phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ và nạo vét hạch.

3.2. Các tổn thương nghi ngờ trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và/hoặc marker ung thư (CA-15.3)

Bảng 2: Các tổn thương nghi ngờ trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác và/hoặc marker ung thư (CA-15.3)

Nghi ngờ trên CDHA (n=44)	N	%
Mamography	2	4,5
CT	16	36,4
Siêu âm	16	36,4
MRI	3	6,8
Xạ hình xương	7	15,9
Nghi ngờ Marker ung thư (CA -15.3)	16	26,7
Nghi ngờ cả CDHA và Marker ung thư	7	11,7

Nhận xét: BN sau điều trị ban đầu đáp ứng hoàn toàn sau đi khám ít nhất 6 tháng sau được làm các XN chẩn đoán hình ảnh khác nghi ngờ tái phát và/hoặc di căn chiếm 61,6% (trong đó chủ yếu nghi ngờ trên CT và siêu âm chiếm 72,8%, xạ hình xương 15,9%, MRI 6,8% và mamography 4,5%), nghi ngờ khi tăng CA-15.3 26,7% và nghi ngờ trên cả

phương tiện CDHA cơ bản và tăng CA-15.3 là 11,7%.

3.3. Kết quả đánh giá các vị trí tổn thương nghi ngờ tái phát và di căn trên PET/CT so sánh đối chiếu giải phẫu bệnh, tế bào hoặc theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng sau chụp

Bảng 3. Kết quả đánh giá các vị trí tổn thương nghi ngờ tái phát và di căn trên PET/CT so sánh đối chiếu giải phẫu bệnh, tế bào hoặc theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng sau chụp

Tái phát	N	Dương tính thật	Dương tính giả	Âm tính thật	Âm tính giả
PET/CT không nghi ngờ	25				
PET/CT nghi ngờ	35				
Vị trí (n số lượng tổn thương trên PET/CT)					
Thành ngực hoặc tuyến vú	8	6	0	1	1
Hạch	25	19	1	3	2
Phổi	9	6	0	2	1
Màng phổi	2	2	0	0	0
Gan	7	3	0	3	1
Xương	13	7	0	6	0
Tuyến thượng thận	1	1	0	0	0
Tổng số	65	44	1	15	5

Nhận xét:

- Kết quả được theo dõi so sánh đối chiếu giải phẫu bệnh, tế bào và theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng để tính các giá trị dương tính và âm tính.

- Trong số các BN được chụp PET/CT thì nhóm BN PET/CT không nghi ngờ tổn thương tái phát là 25 BN. Trên PET/CT nghi ngờ có 35 BN. Nhóm NC có 60 BN và có 65

tổn thương các cơ quan (trong đó tổn thương theo thứ tự gặp là hạch, xương, phổi, thành ngực hoặc tuyến vú, gan, màng phổi và tuyến thượng thận).

3.4. Giá trị của PET/CT trong đánh giá nghi ngờ tái phát và di căn ở bệnh nhân UTV sau điều trị triệt căn (thông qua bảng 4).

Bảng 4. Giá trị của PET/CT trong đánh giá nghi ngờ tái phát ở bệnh nhân UTV sau điều trị triệt căn

GPB+ theo dõi PET/CT	Tái phát	Không tái phát	Tổng
Tái phát	44	1	45
Không tái phát	5	15	20
Tổng số	49	16	65

Từ đó, tính được giá trị của PET/CT trong đánh giá nghi ngờ tái phát ở bệnh nhân UTV sau điều trị triệt căn:

Độ nhạy (Se)	89,8%
Độ đặc hiệu (Sp)	93,8%
Giá trị dự báo dương tính (PPV)	97,8%
Giá trị dự báo âm tính (NPV)	75%
Độ chính xác (Acc)	90,8%

Nhận xét: Kết quả nhóm NC thì PET/CT trong phát hiện các tổn thương nghi ngờ tái phát và/ hoặc di căn ở BN UTV có độ nhạy (89,8%), độ đặc hiệu (93,8%), độ chính xác (90,8%).

3.5. Mối liên quan giữa các nhóm hoá mô miễn dịch trước điều trị với tổn thương xác định nghi ngờ tái phát trên PET/CT ở các BN UTV điều trị triệt căn.

Bảng 5: Mối liên quan giữa các nhóm hoá mô miễn dịch trước điều trị với tổn thương xác định nghi ngờ tái phát trên PET/CT ở các BN UTV điều trị triệt căn

Tổn thương	Her2 (+)		ER (+) và/hoặc PR (+), Her2 (-)		ER, PR, Her2 âm tính		Tổng		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Nghi ngờ trên PET/CT	12	34,3	20	57,1	3	8,6	35	100	0,6
Không nghi ngờ trên PET/CT	8	32	13	52	4	16	25	100	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa giữa các nhóm hoá mô miễn dịch (HMMD) trước điều trị với khả năng tổn thương nghi ngờ tái phát trên PET/CT ở các BN UTV sau điều trị triệt căn trong nhóm NC với $p=0,6$. Do đó, dựa vào HMMD liên quan đến phương thức điều trị triệt căn ban đầu thì khả năng tái phát sau điều trị xác định trên PET/CT không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm NC có 60 BN với tuổi trung bình $55 \pm 9,96$ tuổi, nhóm tuổi 40 - 60 chiếm 61,7%, đây là lứa tuổi thường gặp sau điều trị triệt căn ở bệnh nhân UTV. Các BN có giai đoạn ban đầu nhóm NC đánh giá ban đầu chiếm 81,7% BN ở GĐ T1 - T2 cao hơn với các BN ở giai đoạn T3 -T4 là 18,3%. Giai đoạn N3 chỉ chiếm 6,7% và 100% ở giai đoạn M0 từ chẩn đoán ban đầu do đó nhóm NC từ có giai đoạn bệnh ban đầu từ Giai đoạn IA- IIIC.

Mô bệnh học 70% là thể ống xâm nhập, 20% là thể tiểu thùy xâm lấn. Nhóm Her2 (+) có điều trị đích chiếm 33,3%. Nhóm bộ 3 âm tính chiếm 13,3%. Có 55/60 BN (chiếm

91,7%) được phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ và nạo vét hạch và 8,3% BN được phẫu thuật bảo tồn tuyến vú, do đó các BN phẫu thuật bảo tồn ở giai đoạn sớm vẫn có nguy cơ tái phát ngay sau điều trị triệt căn.

Việc theo dõi, tầm soát đánh giá tái phát và/hoặc di căn UVT sau điều trị ban đầu là rất cần thiết, trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh cơ bản như siêu âm, mamography, CT, MRI và xạ hình xương. Nhóm NC của chúng tôi các BN sau điều trị ban đầu đáp ứng hoàn toàn sau đi khám ít nhất 6 tháng sau được làm các XN chẩn đoán hình ảnh cơ bản nghi ngờ tái phát và/hoặc di căn chiếm 61,6% (trong đó chủ yếu nghi ngờ trên CT và siêu âm chiếm 72,8%, xạ hình xương 15,9%, MRI 6,8% và mamography 4,5%), nghi ngờ tăng CA-15.3 26,7% và nghi ngờ trên cả phương tiện CDHA khác và CA-15.3 là 11,7%.

Các BN khi có nghi ngờ tái phát trên cả phương tiện CDHA khác và/hoặc CA-15.3 được chụp FDG-PET/CT và ghi nhận tổng số 65 vị trí tổn thương vùng cơ quan trên 60 BN NC, các tổn thương sau đó so sánh đối chiếu với mô bệnh học, tế bào hoặc theo dõi lâm sàng ít nhất 12 tháng sau điều trị. Kết quả

NC chúng tôi hay gặp nhất tổn thương tái phát và hoặc di căn theo thứ tự là hạch, xương, phổi, thành ngực hoặc tuyến vú, gan, màng phổi và tuyến thượng thận. Trong khi đó NC của tác giả Nguyễn Trọng Sơn và cs trên 98 BN thì tỷ lệ hạch, thành ngực hoặc tuyến vú, xương, phổi, gan⁶.

Có 8 BN tổn thương nghi ngờ tái phát tại chỗ khi đối chiếu với giải phẫu bệnh sau chụp thì đánh giá trên PET/CT có 6 BN dương tính thật, âm tính thật ở 1 BN và âm tính giả có 1 BN có tổn thương không tăng chuyển hoá FDG trên PET/CT nhưng sau sinh thiết là tổn thương tái phát thành ngực. Một số tổn thương viêm mạn tính, tổn thương lành tính, viêm hạt, hoại tử mỡ sau phẫu thuật cũng có thể tăng chuyển hoá FDG gây nhầm lẫn trong chẩn đoán tái phát ở BN UTV⁵.

Thuận lợi của PET/CT là có khả năng phát hiện các hạch tăng kích thước và chuyển hoá bất thường FDG hơn so với CT và MRI. Nhóm NC có 25 BN có tổn thương hạch, trong đó vị trí tổn thương hạch nhiều nhất ở trung thất 32,4%, hạch ổ bụng 21,6%, hạch cổ 18,9%, nhóm hạch nách và vú trong chiếm 27%. Trên hình ảnh PET/CT khi so sánh với giải phẫu bệnh và/hoặc theo dõi sau chụp PET/CT phát hiện dương tính thật 19 BN tăng chuyển hoá FDG và tế bào học và giải phẫu bệnh hoặc theo dõi là do di căn, có 1 BN dương tính giả, giải thích điều này có khả năng do tổn thương hạch viêm phản ứng đặc biệt các hạch trong trung thất có thể gặp sarcoidosis, ảnh hưởng cấu trúc hạch sau điều trị hoá chất⁷. Có 3 BN âm tính thật trên PET/CT được so với giải phẫu bệnh và 2 BN âm tính giả có hạch tăng kích thước trong

quá trình theo dõi và giải phẫu bệnh là do di căn.

Các BN có tổn thương nghi ngờ ở phổi có 9 BN, trên hình ảnh PET/CT xác định di căn ở 6 BN và được sinh thiết làm giải phẫu bệnh và theo dõi khẳng định di căn (ví dụ hình 1), 2 BN có tổn thương và hướng đến viêm và 1 BN không nghi ngờ trên PET/CT, nhưng theo dõi thì tổn thương tăng kích thước và làm sinh thiết giải phẫu bệnh xác định do di căn do đó đối với các tổn thương ở phổi có thể có sự hiện diện một phần vi di căn mà độ phân giải của PET/CT bị hạn chế trong đánh giá mô phổi⁴.

Xạ hình xương là phương tiện chẩn đoán hình ảnh sử dụng thường quy để phát hiện các tổn thương di căn xương, tuy nhiên nó không đặc hiệu vì trong một số tổn thương lành tính như loạn sản xơ xương hoặc thoái hoá cũng có thể gây dương tính giả. PET/CT có độ chính xác cao hơn đã được nhiều NC đánh giá. Trong nhóm NC của chúng tôi có 17 BN có tổn thương nghi ngờ di căn xương trong đó 7 BN nghi ngờ trên PET/CT và 6 BN hướng đến tổn thương lành tính, theo dõi thêm lâm sàng và xét nghiệm khác thì PET/CT đánh giá rất tốt tổn thương nghi di căn xương (ví dụ hình 2). So sánh với CT và MRI thì PET/CT có khả năng phát hiện các tổn thương vỏ xương và tăng chuyển hoá tuỷ xương tốt hơn^{2,7}.

Nhóm NC có 7 BN nghi ngờ di căn gan, PET/CT xác định có 3 BN có tổn thương di căn gan dương tính thật, 4 BN nghi ngờ trên các phương tiện hình ảnh cơ bản nhưng không xác định di căn gan trên PET/CT, sau khi theo dõi có 1 BN có tổn thương gan tiến triển tăng kích thước và tính chất trên chẩn

đoán hình ảnh, BN sinh thiết và kết quả là di căn gan. Đôi khi các tổn thương tăng chuyển hoá sinh lý nhu mô gan cũng gây nhiễu về đánh giá kết quả di căn gan trên PET/CT.

PET/CT là công cụ có khả năng đánh giá tốt tổn thương di căn ở màng phổi và tuyến thượng thận với độ nhạy và độ đặc hiệu (69-100%, 74-100%) theo tác giả Taalab và cs. Nhóm NC của chúng tôi có 2 BN nghi ngờ di căn màng phổi và 1 BN di căn tuyến thượng thận trên PET/CT, sau giải phẫu bệnh và theo dõi là tổn thương di căn.

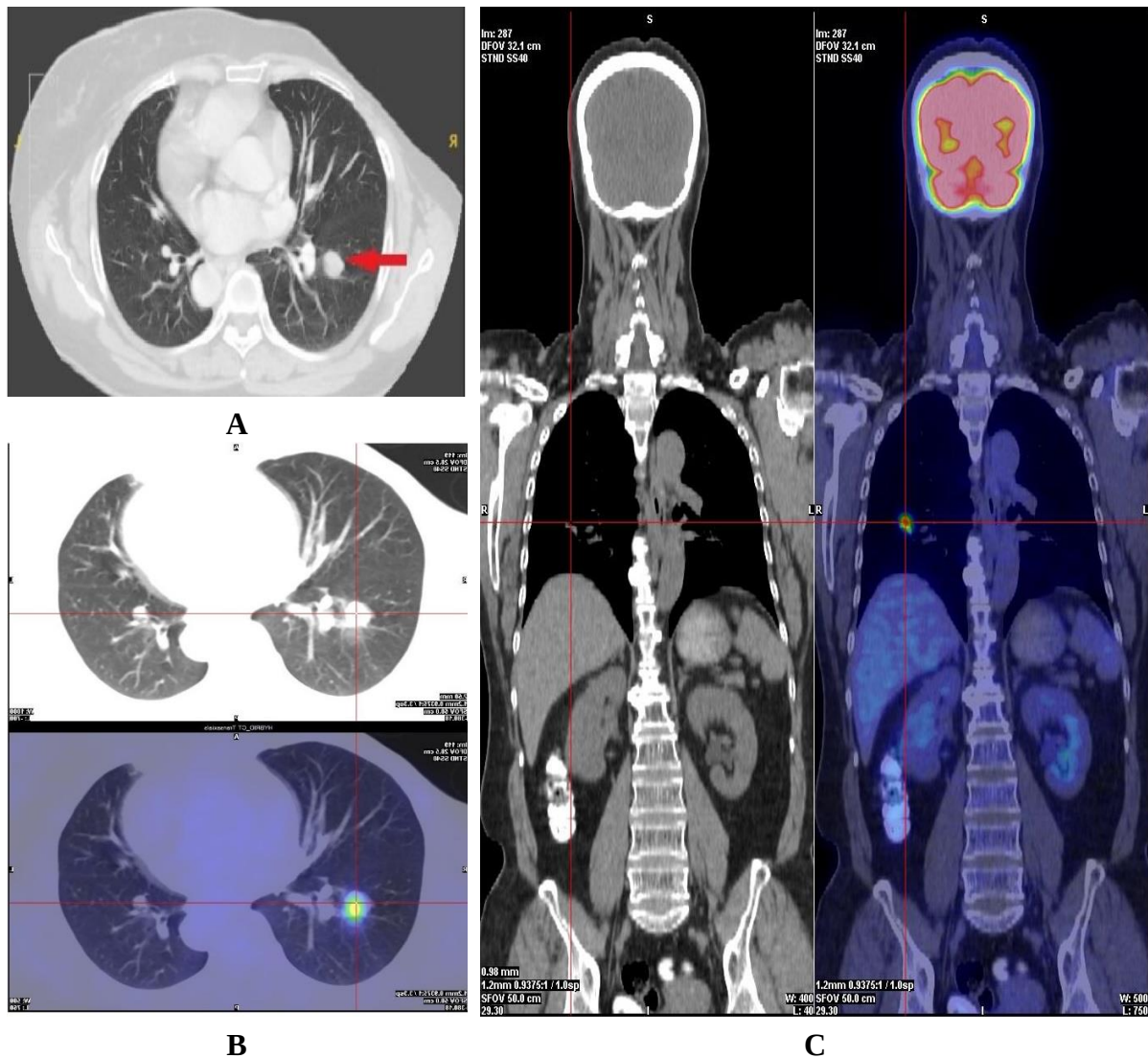
Với các tổn thương nghi ngờ tái phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác mà không nghi ngờ trên PET/CT thì việc hội chẩn nên sinh thiết hay theo dõi sát tiến triển của tổn thương cần đánh giá lâm sàng hết sức thận trọng để tránh âm tính giả.

Kết quả NC của chúng tôi giá trị của PET/CT trong đánh giá các tổn thương nghi ngờ tái phát ở BN UTV phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm CA-15.3 có độ nhạy (89,8%), độ đặc hiệu (93,8%), độ chính xác (90,8%) kết quả này tương đồng với NC của Tác giả Murakami và cs tiến hành NC trên 53 BN nghi ngờ tái phát trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh đơn thuần và xét nghiệm dấu ấn ung thư, được chụp PET/CT kết quả là độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính và độ chính xác tương ứng là 96%, 91%, 92%, 95% và 94%⁵. Tác giả Taalab và cs NC trên 37 BN với 88 tổn thương nghi ngờ được phân tích thì PET/CT có khả năng phát hiện tái phát UTV sau điều trị triệt căn với độ nhạy, độ đặc hiệu, độ

chính xác tương ứng là 98.65%, 85.71% và 96.59%, đồng thời kết quả NC mang lại sự hỗ trợ bằng chứng về vai trò của 18F-FDG PET/CT trong xác định giai đoạn bệnh cho bệnh nhân có nguy cơ cao và trung bình⁷. NC của tổng hợp của tác giả Groheux và cs của 10 NC từ năm 2005-2011 thì PET/CT trong đánh giá tái phát ở BN UTV với độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác trong khoảng 85-97%, 52-100%, 60-98%⁵ Do đó, kết quả NC của chúng tôi cho thấy PET/CT có vai trò quan trọng trong đánh giá tổn thương tái phát ở BN UTV sau điều trị triệt căn và có khả năng chẩn đoán chính trong một số tổn thương không có khả năng sinh thiết với độ chính xác cao.

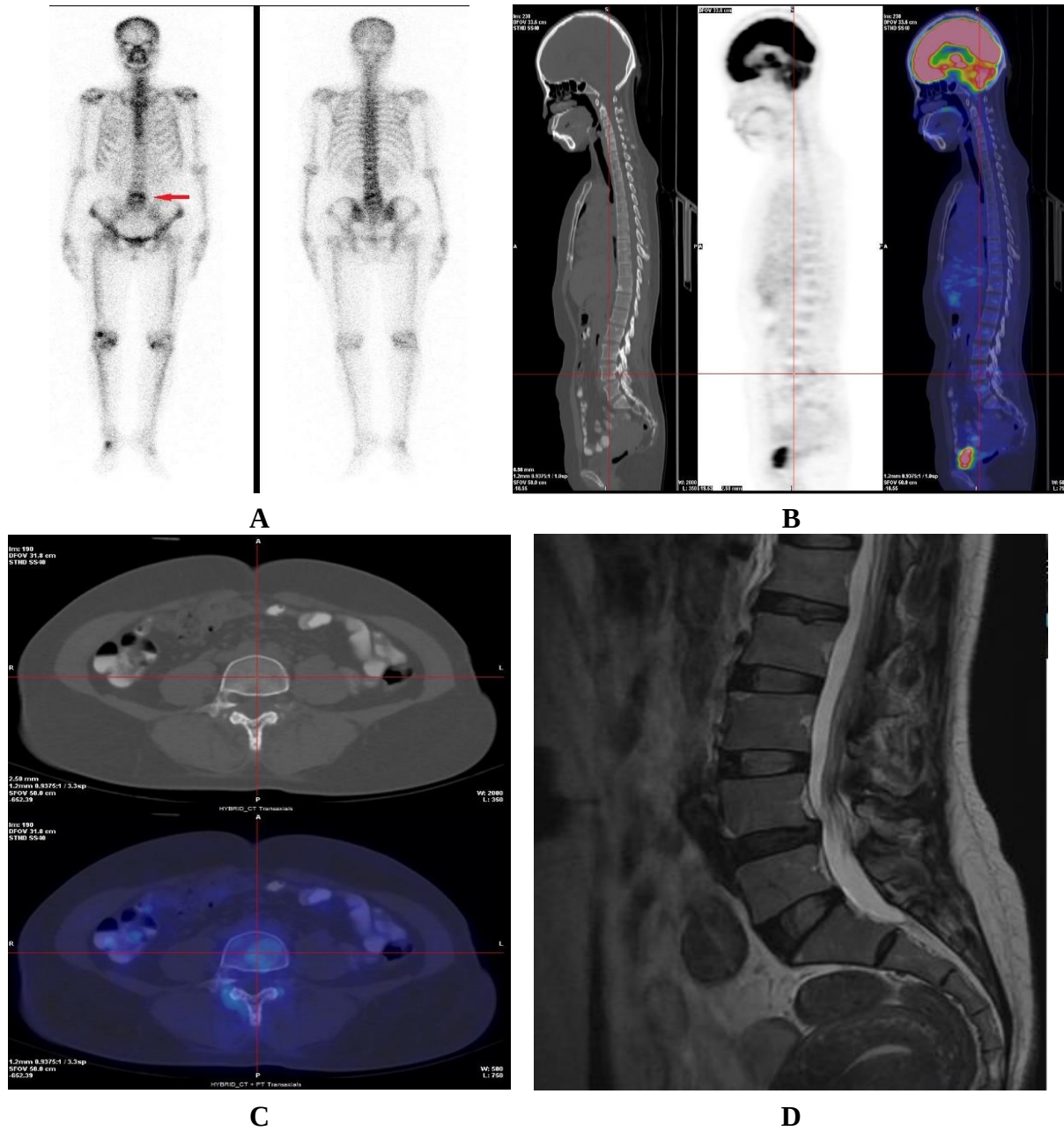
NC của chúng tôi tìm mối tương quan giữa PET/CT so với kết quả hoá mô miễn dịch ban đầu của BN (gồm 3 nhóm Her2 (+), PR và/ hoặc ER (+) và Her2 (-), nhóm bộ 3 âm tính) ảnh hưởng đến liệu trình điều trị ban đầu với tái phát và/ hoặc di căn nhưng mối tương quan không có ý nghĩa thống kê ($p=0,6$), có lẽ cần số lượng BN nghiên cứu lớn hơn để đạt được mối tương quan này như NC của tác giả Kitajima và cs (2023) trên 502 BN ung thư vú có liên quan tích cực giữa chụp PET/CT (định lượng SUVmax) và hoá mô miễn dịch, mở ra hướng nghiên cứu mới trong tương lai⁸.

Case lâm sàng 1: Bệnh nhân Phạm Thị Thu .H, nữ, 53 tuổi, MHS : 230092074, UTV thể ống xâm nhập từ năm 2004 và đã được điều trị (phẫu thuật, hóa trị bổ trợ). Đợt này BN khám định kì phát hiện nốt đơn độc phổi phải trên CT, BN được chụp FDG-PET/CT.



Hình 1: BN có nốt tổn thương đơn độc phổi trái trên phim CT (đầu mũi tên) (Hình A), BN được chụp PET/CT (Hình B-C), tổn thương tăng chuyển hoá FDG (SUVmax: 11,2) nghi ngờ di căn. Tổn thương được sinh thiết và GPB là ung thư di căn nguồn gốc từ vú

Case lâm sàng 2: BN Nguyễn Thị H, nữ, 46T. MHS : 230140959; CD: UTV thể ống xâm nhập, Her2 (+) được phẫu thuật, hoá xạ bổ trợ và nội tiết từ 2019; nay khám lại BN đau và chụp Xạ hình xương có tăng hoạt tính phóng xạ ở cột sống thắt lưng, BN được chụp PET/CT.



Hình 2: Tổn thương tăng hoạt tính phóng xạ trên xạ hình xương ở cột sống thắt lưng L4 (mũi tên đỏ) nghi ngờ tổn thương di căn (hình A), BN được chụp PET/CT (hình B-C), không thấy tổn thương hay tăng chuyển hoá FDG bất thường. BN được theo dõi và đánh giá lại sau 06 tháng, được chụp MRI lại và không thấy tổn thương bất thường tín hiệu (hình D)

V. KẾT LUẬN

Chụp PET/CT có độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao trong xác định các tổn thương nghi ngờ tái phát và di căn trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác hoặc tăng CA-15.3 ở bệnh nhân UTV sau điều trị triệt căn. NC cần số lượng BN lớn hơn và theo dõi dài hơn để xác định giá trị của PET/CT trong theo dõi tái phát ở các nhóm bệnh nhân UTV điều trị triệt căn ban đầu liên quan đến HMMD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Cancer Statistics** 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians.
2. **Agić-Bilalagić S, Begić A, Hadžiahmetović M, Cerić Š, Arnautović-Halimić AB and A.** Study: Role of FDG PET/CT imaging in follow up of Breast Cancer: Our Institutional Experience. MJCR. 2019;3(1):55-58.
3. **The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: A** comparison to conventional imaging techniques - ScienceDirect.
4. **Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, et al.** F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. J Comput Assist Tomogr. 2007;31(4):629-634..
5. **Murakami R, Kumita S ichiro, Yoshida T, et al.** FDG-PET/CT in the diagnosis of recurrent breast cancer. Acta Radiol. 2012;53(1):12-16.
6. **Nguyễn Trọng Sơn, Nguyễn Danh Thanh.** Vai trò của FDG-PET/CT trong chẩn đoán tái phát, di căn ung thư vú. Tạp chí Y học Việt Nam, Tổng hội Y học Việt Nam. Tháng 7;Tập 468(1):113-115.
7. **Taalab, K., Abutaleb, A. S., Moftah, S. G., Abdel-Mutaleb, M. G., & Abdl-Mawla, Y. A.** (2017). The diagnostic value of PET/CT in breast cancer recurrence and metastases. Egyptian J Nucl Med, 15(2).
8. **Kitajima, K., Higuchi, T., Fujimoto, Y., Ishikawa, E., Yokoyama, H., Komoto, H.,... & Miyoshi, Y.** (2023). Relationship between FDG-PET and the immune microenvironment in breast cancer. European Journal of Radiology, 158, 110661.

CÁC BƯỚC PHÁT TRIỂN CỦA KỸ THUẬT ONCOPLASTY TRONG ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Hồng Quang¹, Hoàng Anh Dũng¹,
Nguyễn Công Huy¹, Mai Thế Vương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả tổng quan về các bước phát triển kỹ thuật Oncoplasty trong phẫu thuật vú tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu 693 bệnh nhân ung thư vú được thực hiện phẫu thuật có ứng dụng kỹ thuật Oncoplasty tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K Tân Triều từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2022.

Kết quả: 59,88% dịch chuyển khối mô và 40,12% thay thế khối mô. Các kỹ thuật được thực hiện với hiệu quả thẩm mỹ ở mức tốt và đẹp chiếm tỉ lệ 86%. Tỉ lệ của số ca áp dụng kỹ thuật oncoplasty trên tổng số ca phẫu thuật ung thư vú tăng dần qua các năm, từ 3,09% năm 2017 đến 10,75% năm 2022.

Kết luận: Kỹ thuật Oncoplasty được ứng dụng ngày càng rộng rãi, đem lại hiệu quả thẩm mỹ cao.

Từ khóa: Oncoplasty, phẫu thuật vú, phẫu thuật thẩm mỹ.

Objective: To describe an overview of the developments of Oncoplastic techniques in breast surgery at K hospital.

Research subjects and methods: Retrospective description of 693 breast cancer patients undergoing surgery using Oncoplastic techniques at the Breast Surgery Department, K Hospital from January 2017 to December 2022.

Results: 59.88% tissue displacement and 40.12% tissue replacement. The techniques are performed with good and beautiful aesthetic results, accounting for 86%. The ratio of the number of oncoplasty cases to the total number of breast cancer surgeries has gradually increased over the years, from 3.09% in 2017 to 10.75% in 2022.

Conclusion: Oncoplastic techniques are being applied more and more widely, bringing high aesthetic results.

Keywords: Oncoplasty, breast surgery, aesthetic surgery.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF ONCOPLASTIC TECHNIQUES IN SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER AT K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thế Vương

Email: maithevuong2911@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lịch sử hình thành khái niệm và kỹ thuật Oncoplasty

Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú có lịch sử lâu đời và đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh ung thư vú. Tuy nhiên, phẫu thuật này để lại khiếm khuyết hình thể và tổn thương tâm lý lớn cho bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân trẻ tuổi, dẫn đến chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng nặng nề. Bên cạnh phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn, phẫu thuật

bảo tồn kết hợp xạ trị bổ trợ qua nhiều nghiên cứu đã được khẳng định là tương đương phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú về thời gian sống thêm¹. Khi hiệu quả điều trị ung thư đạt được tương đương, xu hướng chú trọng hơn về hiệu quả thẩm mỹ của phẫu thuật là tất yếu. Vào những năm 1990, một số hội nghị gồm các tác giả Âu – Mỹ đã đặt những nền móng đầu tiên cho việc phát huy vai trò của phẫu thuật thẩm mỹ trong điều trị ung thư vú, với nội dung kết hợp giữa cắt bỏ mô ung thư nhưng vẫn cố gắng đảm bảo hình thể tuyến vú dựa trên những nguyên tắc – kỹ thuật của tạo hình thẩm mỹ, với các kỹ thuật áp dụng cho cả phẫu thuật bảo tồn cũng như cắt toàn bộ tuyến vú. Thuật ngữ Oncoplastic surgery lần đầu tiên được giới thiệu bởi phẫu thuật viên người Đức Audretsch vào những năm 1993, đây là sự áp dụng các kỹ thuật tạo hình trong phẫu thuật vú nhằm đảm bảo diện cắt sạch và kết quả thẩm mỹ cao². “Oncoplasty” có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp với sự kết hợp của “Onco” (khối u) và “plasty” (tạo hình). Xu hướng này nhanh chóng lan rộng khắp Pháp, Ý và Vương quốc Anh: tỷ lệ số trường hợp được thực hiện tăng từ 40% vào năm 1991 lên 60% vào năm 2002. Kỹ thuật oncoplasty trong ung thư vú sau đó cũng đã trở nên phổ biến ở Mỹ và các nước khác trên toàn thế giới³.

Phân loại kỹ thuật Oncoplasty

- Theo tỉ lệ nhu mô được cắt bỏ so với toàn bộ thể tích vú. Phân loại của Clough⁴ chia kỹ thuật Oncoplasty thành hai cấp độ:

+ Cấp độ 1: với u nhỏ, cắt dưới 20% thể tích, vùng cắt bỏ được khâu đóng và lấp đầy trực tiếp bằng các mô tuyến tại chỗ.

+ Cấp độ 2: Khi cắt bỏ 20%-50% thể tích và một phần da tuyến, phải áp dụng chuyển vật tuyến tại chỗ để lấp đầy vùng cắt bỏ.

- Theo phương diện kỹ thuật, phẫu thuật tạo hình vú có thể được phân loại thành kỹ thuật dịch chuyển thể tích và kỹ thuật thay thế thể tích.

+ Kỹ thuật dịch chuyển khối mô (Volume-Displacement Techniques): Các vật da tuyến tại chỗ còn lại sau khi cắt bỏ khối u sẽ được chuyển dịch đến để bù lại phần khuyết hổng. Kỹ thuật này phù hợp với các trường hợp thể tích cắt bỏ không dẫn tới khuyết hổng hay sự mất cân đối quá lớn. Các kỹ thuật thường được áp dụng bao gồm: kỹ thuật tạo hình bên (chữ B), Round block, vạt xoay, J plasty, V plasty, bảo tồn trung tâm... Với các trường hợp kèm theo phì đại sa trễ thường tiến hành kỹ thuật cắt giảm thể tích, với việc lựa chọn cuống phù hợp vị trí u, thường kết hợp cắt giảm thể tích đối bên.

+ Kỹ thuật thay thế khối mô (Volume-Replacement Techniques): Áp dụng trong những trường hợp kích thước u hay tỉ lệ thể tích u trên thể tích vú lớn, dẫn tới khuyết hổng nhu mô không thể bù đắp bằng vật liệu nhu mô vú còn lại. Vật liệu được áp dụng thay thế là túi độn ngực hoặc các vật tổ chức ngoài vú thường được áp dụng như vạt cơ lưng rộng, vạt cơ thẳng bụng, vạt da cơ động mạch liên sườn...

Bảng 1. Các cấp độ phẫu thuật Oncoplasty (Kaufman, 2019)⁵

Cấp độ thấp	Cấp độ cao	Cấp độ cao nhất
a. Đánh giá nguy cơ theo cách tiếp cận đa mô thức b. Nguyên tắc, lượng giá và kỹ thuật về thẩm mỹ c. Kế hoạch phẫu thuật toàn diện: chẩn đoán, chỉ định, hỗ trợ, theo dõi,... d. Cách tiếp cận đường mổ thẩm mỹ e. Phẫu thuật bảo tồn vú với thể tích cắt bỏ lớn f. Tái tạo một phần vú bằng vật tại chỗ g. Đánh dấu chính xác giường khối u để lập kế hoạch xạ trị và theo dõi h. Kỹ thuật có điều chỉnh vị trí quầng núm vú (Crescent, Benelli...) i. Thực hiện phẫu thuật cắt vú bảo tồn núm/ tiết kiệm da j. Cắt giảm thể tích tuyến vú	a. Cắt giảm thể tích có/không cân chỉnh quầng núm vú b. Kỹ thuật nâng thể tích c. Thực hiện treo sa trễ kèm đặt túi độn d. Thực hiện phẫu thuật cắt bỏ vú kèm tái tạo e. Thực hiện tái tạo bằng túi độn/ túi giãn da f. Thực hiện tái tạo núm vú bằng vật da	a. Thực hiện tái tạo vú bằng túi ngực 1. Dưới cơ ngực 2. Trên cơ ngực b. Thực hiện tái tạo vật có cuống từ xa (vật TRAM, cơ lưng rộng LICAP...) c. Thực hiện tái tạo vật tự do (vật DIEP).

Vai trò và tầm quan trọng của kỹ thuật Oncoplasty

Việc sử dụng các kỹ thuật tạo hình ung thư đã mở rộng phạm vi chỉ định của phẫu thuật bảo tồn vú nhờ việc cho phép cắt bỏ rộng rãi nhu mô với những kích thước u lớn. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đối chứng quy mô lớn đã khẳng định áp dụng kỹ thuật oncoplasty khi so sánh với kỹ thuật bảo tồn đơn thuần có tỉ lệ diện tích dương tính, tỉ lệ cắt lại và tỉ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn có ý nghĩa thống kê⁶. Đặc biệt, đối với những bệnh nhân có tình trạng sa trễ phì đại tuyến vú, các kỹ thuật này cũng góp phần giải quyết những tính trạng bệnh lý trên và thường mang lại kết quả thẩm mỹ cao với sự cân đối cả hai bên tuyến vú. Như vậy, kỹ thuật Oncoplasty ứng dụng trong ung thư vú vừa tạo thuận lợi cho an toàn về ung thư học, vừa cải thiện được yếu tố thẩm mỹ, từ đó đạt được mức độ hài lòng cao, góp phần cải thiện rõ rệt tâm lý và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Hiện nay tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá cụ thể về ứng dụng kỹ thuật oncoplasty trong phẫu thuật ung thư vú. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đưa ra những đánh giá, nhìn nhận tổng quan về các bước phát triển của kỹ thuật oncoplasty trong những năm vừa qua.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn 0 – III được thực hiện phẫu thuật có ứng dụng kỹ thuật Oncoplasty tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K Tân Triều từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2022. Trong nghiên cứu này, tổng số bệnh nhân là n = 693.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nữ chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng mô bệnh học
- Giai đoạn 0, I, II, III theo UICC 2017
- Được chỉ định phẫu thuật có ứng dụng kỹ thuật Oncoplasty

- Hồ sơ bệnh án, thông tin theo dõi đầy đủ sau điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ung thư vú thứ 2
- Tiền sử can thiệp phẫu thuật hoặc xạ trị bên vú điều trị
- Mặc các ung thư khác hoặc các bệnh lý mãn tính nặng nề khác: suy tim, suy thận ...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu.

- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: tháng 1/2017 đến 12/2022 tại Bệnh viện K.

2.3. Chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của bệnh nhân: Tuổi, BMI, giai đoạn bệnh, thể giải phẫu bệnh,
- Phương pháp phẫu thuật: Dịch chuyển khối mô/ thay thế khối mô.
- Kết quả thẩm mỹ: phẫu thuật viên khám lại và đánh giá theo thang điểm Lowery tại thời điểm tháng 6/2023.

Bảng 2: Đánh giá kết quả thẩm mỹ theo Lowery⁷

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ đường cong	Biến dạng nhẹ đường cong	Đường cong tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

- Xếp loại: Đẹp 7-8 điểm, tốt: 6 điểm, trung bình 5 điểm, kém <5 điểm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

- Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân

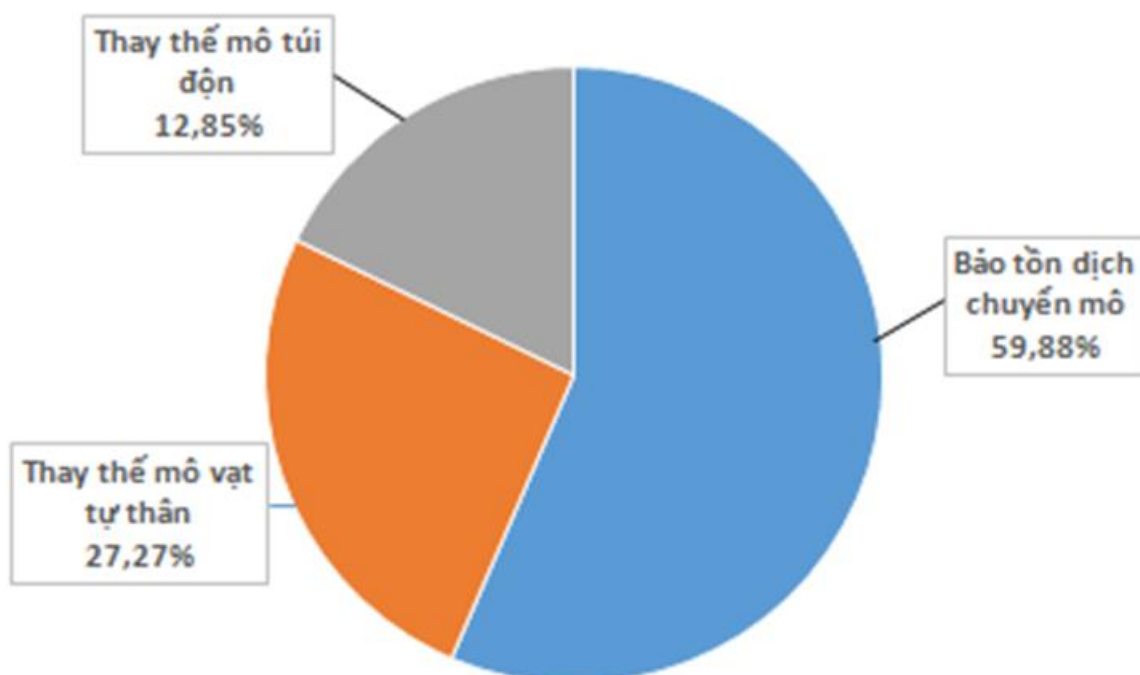
Bảng 3. Thông tin chung của nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	Giá trị (Mean $\pm$ SD)
Tuổi	43.58 $\pm$ 6.56
BMI	22.7 $\pm$ 2.64

Bảng 4. Một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân

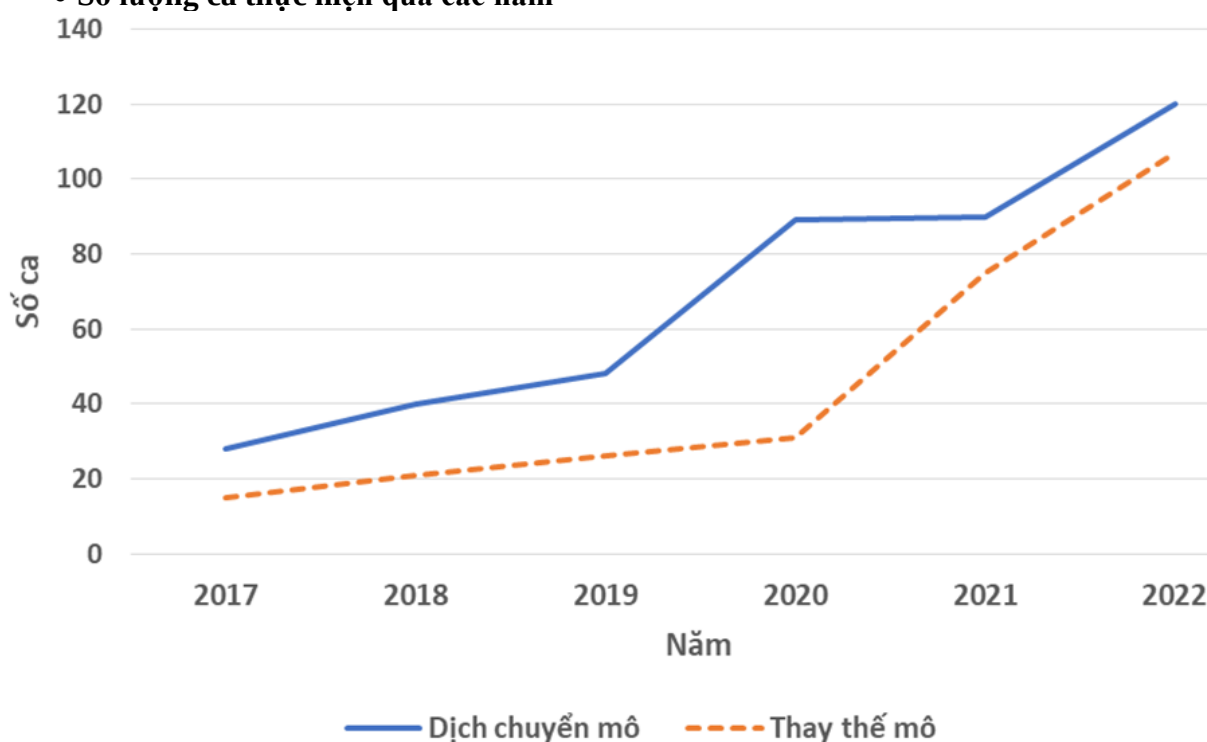
Đặc điểm	N	%
Phương pháp phẫu thuật		
Dịch chuyển khối mô	415	59,88
Thay thế khối mô	278	40,12
Thể giải phẫu bệnh		
Ống xâm nhập	558	80,52
Tiểu thùy xâm nhập	77	11,11
Thể xâm nhập khác	13	1,88
Tại chỗ	45	6,49
Giai đoạn bệnh		
0	45	6,49
I	339	48,91
II	284	40,98
III	25	3,62

• Cơ cấu kỹ thuật thực hiện

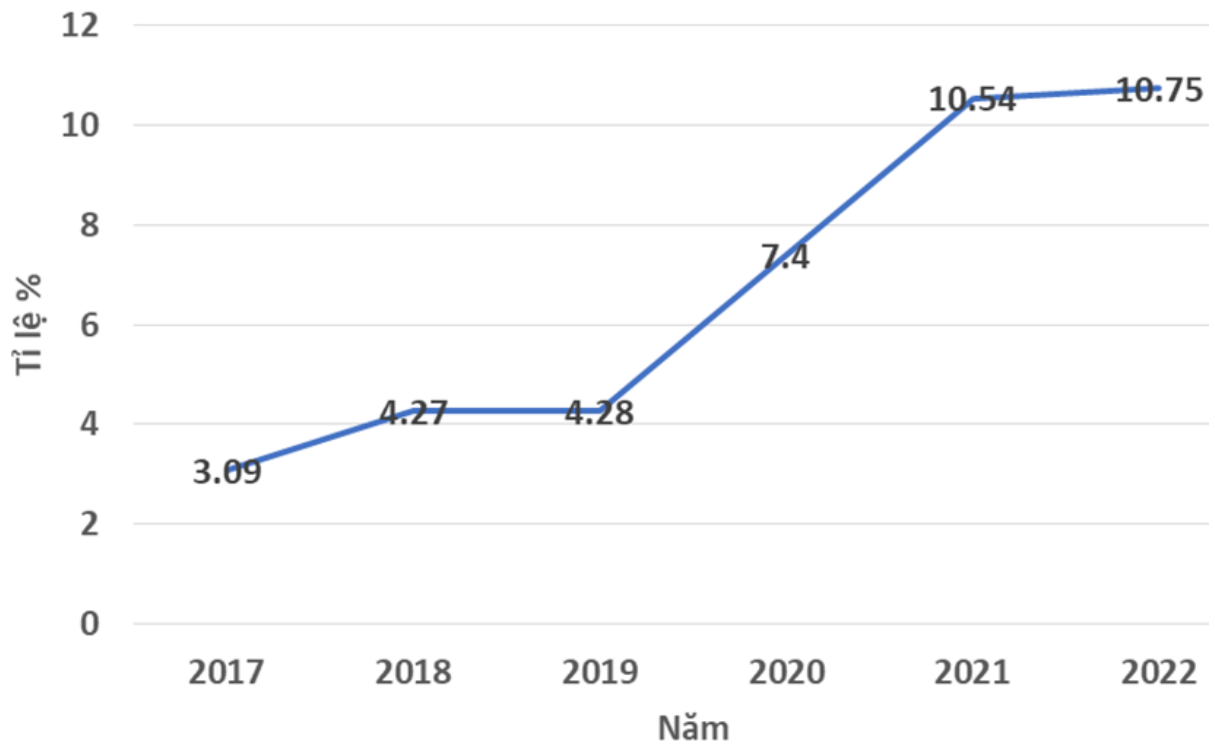


Biểu đồ 1. Tỷ lệ các kỹ thuật Oncoplasty theo phân nhóm

• Số lượng ca thực hiện qua các năm

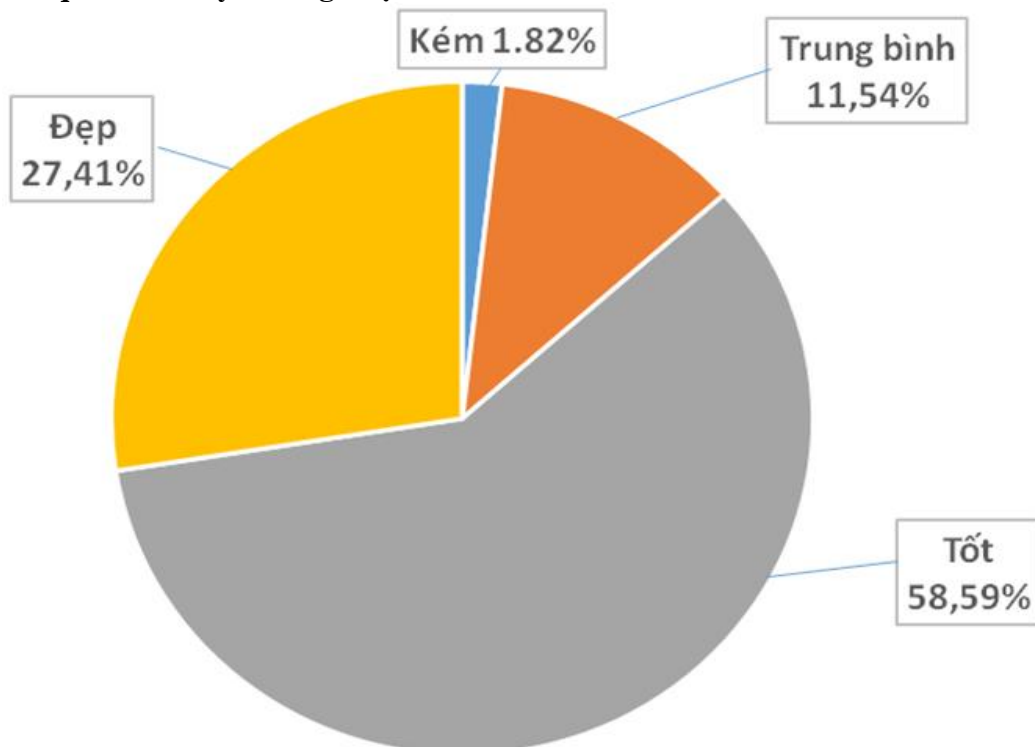


Biểu đồ 2. Số lượng ca thực hiện theo các năm



Biểu đồ 3. Tỉ lệ ứng dụng Oncoplasty trên tổng số ca phẫu thuật ung thư vú

• Kết quả thẩm mỹ đánh giá tại năm 2023



Biểu đồ 4. Kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Lowery

IV. BÀN LUẬN

• Thực trạng điều trị ngoại khoa ung thư vú tại Bệnh viện K

Tại khoa Ngoại vú, những kỹ thuật oncoplasty này đã được thực hiện rải rác qua các năm và được triển khai đồng bộ từ năm 2017 đến nay. Trong cơ cấu về giai đoạn bệnh, nhóm bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm giai đoạn I và II với 89,89%. Những bệnh nhân giai đoạn III chiếm 3,62%, là những bệnh nhân được áp dụng phẫu thuật Oncoplasty sau khi đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn với hóa chất tiền phẫu. Trong nhóm này, riêng những bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn sẽ được đánh dấu u bằng clip trước khi điều trị hóa chất tiền phẫu. Đó là nhờ sự phối hợp đa mô thức chặt chẽ và hiệu quả giữa các chuyên ngành liên quan trong Tiểu ban Vú Bệnh viện K với đầy đủ chức năng điều trị phẫu thuật, hóa chất, xạ trị, can thiệp chẩn đoán hình ảnh... Về cơ cấu kỹ thuật, tỉ lệ thực hiện các kỹ thuật bảo tồn Oncoplasty vẫn chiếm ưu thế hơn so với phương pháp thay thế mô bằng chuyển vật tự thân và túi độn ngực. Có thể nhận thấy, bệnh nhân giai đoạn sớm với kích thước u nhỏ thường có tỉ lệ cao về khả năng thực hiện phẫu thuật bảo tồn. Đối với những trường hợp tuyến vú thể tích nhỏ, thể tích u/vú quá lớn hoặc u đa ổ thì phương pháp thay thế mô là lựa chọn phù hợp. Theo số liệu thống kê qua các năm, có thể thấy chỉ định phẫu thuật bảo tồn được ưu tiên hơn so với tạo hình bằng chuyển vật nếu bệnh nhân có đặc điểm bệnh học phù hợp, do đặc thù của kỹ thuật đơn giản hơn, thời gian hậu phẫu ngắn, thời gian phục hồi nhanh hơn so với các phương pháp chuyển vật tự thân. Qua biểu đồ 2, có thể thấy số lượng những ca được thực hiện đã tăng mạnh trong 2 năm gần đây, thể hiện sự thành thực và làm chủ kỹ thuật oncoplasty. Đặc biệt, trong tổng số

ca phẫu thuật ung thư vú dao động từ 1500 – 2000 ca/ năm, tỉ lệ thực hiện oncoplasty có sự gia tăng đều đặn qua các năm với 3,09% năm 2017 đến 10,75% năm 2022. Đây cũng là đặc điểm phù hợp với xu hướng chung trên thế giới, trong việc gia tăng tỉ lệ bảo tồn thay cho cắt tuyến vú toàn bộ, cũng như chú trọng hơn trong việc phục hồi chức năng thẩm mỹ cho bệnh nhân ung thư vú.

Về đánh giá kết quả thẩm mỹ trong sử dụng kỹ thuật oncoplasty, hầu hết các nghiên cứu đều báo cáo kết quả thẩm mỹ tốt ở 80-90% các trường hợp bệnh nhân⁸. Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi, tỉ lệ đạt được kết quả thẩm mỹ ở mức tốt và đẹp chiếm tỉ lệ cao với 86%.

• Tiềm năng/ Định hướng phát triển

Tại thời điểm hiện tại, Khoa Ngoại vú Bệnh viện K đã làm chủ được đa số những kỹ thuật Oncoplasty, với số lượng ca thực hiện thành công thuộc nhóm dẫn đầu trên quy mô toàn quốc, với tâm thế học hỏi kinh nghiệm từ các trung tâm lớn trên quốc tế, luôn cập nhật những kỹ thuật và phác đồ mới nhất. Theo xu hướng chung, phẫu thuật oncoplasty sẽ ngày càng được tập trung khai thác và ứng dụng theo chiều rộng trong phạm vi chỉ định, và chiều sâu với yêu cầu chất lượng cao hơn của kỹ thuật nhằm mục đích đạt được kết quả thẩm mỹ cao, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân trên cơ sở đảm bảo an toàn về điều trị bệnh lý ung thư. Dựa trên những kinh nghiệm thu được từ thực hiện kỹ thuật vật tự xa có cuống, chúng tôi hướng tới mục tiêu thực hiện các kỹ thuật vi phẫu với các vật tự do để khắc phục một số bất lợi cố hữu của những kỹ thuật hiện tại. Một hướng phát triển được đưa vào khai thác là điều trị hóa chất tiền phẫu cho những trường hợp khối u có thể tích so với tuyến vú lớn, để tạo điều kiện thuận lợi cho chỉ định phẫu thuật bảo tồn sau đó.

V. KẾT LUẬN

Các kỹ thuật Oncoplasty có thể sử dụng hiệu quả và ngày càng trở nên phổ biến trong phẫu thuật điều trị cho các bệnh nhân ung thư vú. Trong vòng 8 năm vừa qua, tại khoa Ngoại vú đã triển khai và làm chủ hệ thống các kỹ thuật này một cách tuần tự và chuyên sâu theo đầy đủ các bậc thang phân loại. Các kỹ thuật này có nhiều ưu điểm vừa đảm bảo tính an toàn về mặt ung thư học vừa mang lại kết quả thẩm mỹ cao, từ đó nâng cao rõ rệt chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Theo xu hướng chung, tỉ trọng phẫu thuật oncoplasty trong tổng số những ca phẫu thuật ung thư vú hàng năm ngày càng tăng. Đồng thời, hệ thống kỹ thuật này vẫn còn hứa hẹn nhiều tiềm năng phát triển với các kỹ thuật phức tạp, hiện đại và hiệu quả hơn đã và đang được cập nhật liên tục tại khoa Ngoại vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.** Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* Oct 17 2002;347(16):1227-32.
2. **Audretsch WP.** Reconstruction of the partial mastectomy defect: classification and method. In: Spear SL, Willey SC, Robb GL, eds. *Surgery of the breast: principles and art.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp. 179- 216.
3. **Malycha PL, Gough IR, Margaritoni M, et al.** Oncoplastic breast surgery: a global perspective on practice, availability and training. *World J Surg.* 2008; 32: 2570-2577.
4. **Clough KB, Ihrai T, Oden S, et al.** Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *The British journal of surgery.* Oct 2012;99(10):1389-95.
5. **Kaufman CS.** Increasing role of oncoplastic surgery for breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(12): 1-10.
6. **Đào Thanh Bình** (2020). Đánh giá kết quả áp dụng kỹ thuật tạo hình kiểu chữ B cải tiến trong phẫu thuật bảo tồn ung thư vú tại Bệnh viện K, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. **Nguyễn Công Huy** (2021). Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật tái tạo tuyến vú sử dụng vật da cơ thẳng bụng (TRAM) sau cắt toàn bộ tuyến vú tại Bệnh viện K, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Bùi Anh Tuấn** (2019). Đánh giá kết quả bước đầu tái tạo vú một thì bằng túi độn điều trị ung thư vú giai đoạn sớm tại khoa ngoại vú – Bệnh viện K, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT VÀ KẾT QUẢ THẨM MỸ TRÊN NHÓM BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐƯỢC TẠO HÌNH TUYẾN VÚ BẰNG VẬT DA CƠ LƯNG RỘNG TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Văn Vũ¹, Lê Hồng Quang¹, Hoàng Anh Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật và kết quả thẩm mỹ trên nhóm bệnh nhân tạo hình tuyến vú bằng vật da cơ lưng rộng tại Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang trên 52 bệnh nhân ung thư vú được tạo hình tuyến vú sử dụng vật da cơ lưng rộng tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K từ năm 2018 đến năm 2023. **Kết quả:** tuổi trung bình 41; khối u nằm ở góc phần tư trên ngoài 53,8%; thể tích tuyến vú trung bình 210,7 cm³; thời gian phẫu thuật trung bình 234 phút, tỉ lệ biến chứng chung 19,2%; kết quả vú đẹp, tốt, trung bình lần lượt 21,1%, 71,2% và 7,7%; tỉ lệ rất hài lòng và chấp nhận được lần lượt 76,9% và 17,3%. **Kết luận:** phẫu thuật có tính khả thi về mặt kỹ thuật, tỉ lệ tai biến, biến chứng ở mức chấp nhận được và đem lại sự hài lòng cao cho người bệnh.

Từ khóa: ung thư vú, vật da cơ lưng rộng, tái tạo tuyến vú.

Objective: evaluate result of breast reconstruction with the latissimus dorsi flap at K hospital. **Research subjects and methods:** A cross-sectional study based on 52 breast cancer patients undergoing breast reconstruction using the latissimus dorsi flap at the Breast surgery Department, K hospital from 2018 to 2023. **Results:** mean age was 41; the rate of upper outer quadrant tumor was 53,8%; the mean breast volume was 210,7 cm³; the average time of operation was 234 minutes, overall complication rate was 19,2%. Excellent, good and average cosmetic results were 21,1%, 71,2% and 7,7%. Satisfaction rate was 76,9%. **Conclusions:** the research confirms the feasibility of the technique with an acceptable rate of complications and high rate of satisfaction.

Keywords: breast cancer; latissimus dorsi flap; breast reconstruction.

SUMMARY

SURGICAL AND AESTHETIC RESULTS OF PATIENTS WITH BREAST CANCER WHO RECEIVED BREAST RECONSTRUCTION WITH THE LATISSIMUS DORSI FLAP AT THE K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Vũ

Email: levanvu.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ. Điều trị ung thư vú là điều trị đa mô thức, trong đó phẫu thuật đóng vai trò trung tâm đặc biệt đối với những trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm¹. Tại Việt Nam, cắt tuyến vú triệt căn biến đổi là phương pháp phẫu thuật được sử dụng phổ biến nhất. Loại phẫu thuật này đạt được các mục tiêu về mặt ung thư học, tuy nhiên lại gây ra những tác động tâm lý tiêu cực, cũng như ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Cùng với sự cải thiện của thời gian sống sau điều trị ung thư vú, nhu cầu tạo hình vú cho

những phụ nữ cắt toàn bộ vú ngày càng lớn, các kỹ thuật tạo hình vú được giới thiệu từ những năm đầu thế kỷ XX, sau hơn một thế kỷ phát triển, có thể tóm lược các kỹ thuật tạo hình vú vào hai nhóm chính: tạo hình bằng các vật tự thân và tạo hình bằng chất liệu tổng hợp. Mỗi kỹ thuật đều có ưu, nhược điểm riêng, việc lựa chọn kỹ thuật nào cần được cá thể hóa trên mỗi người bệnh.

Vạt da cơ lưng rộng là một loại vạt tự thân được sử dụng rộng rãi trong tạo hình tuyến vú, bao gồm cả vạt da cơ lưng rộng toàn bộ và vạt da cơ lưng rộng một phần có kết hợp với tạo hình đặt túi ngực hoặc bảo tồn tuyến vú². Vạt da cơ lưng rộng là một lựa chọn thay thế thể tích phổ biến do tính linh hoạt cũng như sự ổn định của một vạt tự thân, được mô tả lần đầu bởi Iginio Tansini năm 1906³. Tuy nhiên kỹ thuật này chỉ được áp dụng phổ biến trong tạo hình tuyến vú từ những năm 1970 nhờ những báo cáo của Schneider và cộng sự năm 1977 về tái tạo tuyến vú thì hai cho một bệnh nhân cắt toàn bộ tuyến vú sau điều trị ung thư vú 4 năm⁴, báo cáo của Bostwick và cộng sự năm 1978⁵ về sử dụng đảo da trên cơ nhằm thay thế thiếu hụt về da của bệnh nhân sau xạ trị, hay báo cáo của Hokin và Silfverskiold năm 1983 về vạt da cơ lưng rộng toàn bộ mở rộng trong thay thế thể tích tuyến vú⁶.

Tại Bệnh viện K, tạo hình vú sử dụng vạt da cơ lưng rộng trên nhóm bệnh nhân sau mổ cắt toàn bộ tuyến vú điều trị ung thư được phát triển trong vòng năm năm trở lại đây và được áp dụng thường quy trong vòng ba năm gần đây. Hiện tại cũng chưa có nhiều báo cáo được công bố về kỹ thuật này. Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá kết quả ban đầu triển khai kỹ thuật tạo hình vú sử dụng vạt da cơ lưng rộng tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cắt ngang dựa trên 52 bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật cắt tuyến vú và tạo hình bằng vạt da cơ lưng rộng tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 8 năm 2023. Đối tượng tham gia là bệnh nhân nữ có chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng xét nghiệm mô bệnh học. Các bệnh nhân có nguyện vọng tạo hình ngay được tiến hành tạo hình vú ngay sau phẫu thuật cắt tuyến vú. Các bệnh nhân đã phẫu thuật cắt vú, tiến hành tạo hình vú sau khi kết thúc điều trị hóa chất và xạ trị ít nhất một năm. Chống chỉ định của phẫu thuật là các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch và hô hấp nặng, bệnh nhân rối loạn đông máu, bệnh nhân có can thiệp vùng lưng trước đó gây ảnh hưởng tới cấp máu vạt, bệnh nhân ung thư tiến triển. Tuổi cao đơn thuần không phải là chống chỉ định, bệnh nhân hút thuốc lá cần ngừng hút thuốc ít nhất 6 tuần trước phẫu thuật, bệnh nhân béo phì cần giảm cân trước phẫu thuật. Lựa chọn bệnh nhân cho phẫu thuật cắt tuyến vú bảo tồn núm vú thỏa mãn các điều kiện: khối u nhỏ cách rìa quầng vú ít nhất 2 cm, không có chảy dịch núm vú, không có vi vôi hóa dưới núm trên phim X-quang vú, vú không sa trễ hoặc sa trễ mức độ nhẹ (độ I theo phân loại của Regnault).

Các bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú (cắt tuyến vú kinh điển, cắt tuyến vú bảo tồn da, cắt tuyến vú bảo tồn núm), tạo hình vú bằng vạt da cơ lưng rộng theo quy trình kỹ thuật đã được hội đồng đạo đức và hội đồng chuyên môn của Bệnh viện K thông qua. Sau phẫu thuật, các bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ trợ được tiến hành điều trị theo phác đồ điều trị ung thư vú áp dụng tại Bệnh viện K. Các bệnh nhân được theo dõi

trong vòng ít nhất ba tháng để phát hiện và xử trí các tai biến, biến chứng.

Kết quả thẩm mỹ được đánh giá ngay sau

mổ, một tháng sau mổ và ba tháng sau mổ.

Điểm thẩm mỹ của tuyến vú được chấm theo thang điểm Lowery – Carlson

Bảng 1: Thang điểm Lowery – Carlson đánh giá kết quả thẩm mỹ

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ	Biến dạng nhẹ	Tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra, không đối xứng	Rõ, cân xứng

Xếp loại: đẹp: 7 - 8 điểm, tốt: 6 điểm, trung bình: 5 điểm, kém: < 5 điểm

Sự hài lòng của bệnh nhân được chấm trên thang điểm ba mức độ: rất hài lòng, chấp nhận được và không hài lòng.

Các thông tin được ghi nhận theo mẫu bệnh án thống nhất, được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình 41 tuổi (29 – 58). Cỡ áo ngực 34, 36, 38 lần lượt 46,2%, 36,5% và 17,3%. BMI trung bình 19,3. Không có bệnh nhân nào hút thuốc lá.

Phẫu thuật tạo hình tuyến vú sử dụng vật LD thực hiện trên 52 bệnh nhân. Trong đó có 43 bệnh nhân được tạo hình ngay chiếm 82,7%, tạo hình trì hoãn 9 bệnh nhân (17,3%).

Bảng 2: Đặc điểm khối u

Đặc điểm	Số bệnh nhân	%
Vị trí		
¼ trên ngoài	28	53,8
¼ trên trong	5	9,6
¼ dưới ngoài	7	13,5
¼ dưới trong	3	5,8
Trung tâm	9	17,3
Kích thước		
≤ 2cm	19	36,5
2-5cm	33	63,5
Giải phẫu bệnh		
Carcinoma xâm nhập NST	35	67,3
Carcinoma nội ống	11	21,2
Carcinoma ống xâm nhập	6	11,5
Tổng	52	100

Đa số trường hợp khối u nằm ở góc phần tư trên ngoài chiếm 53,8%; kích thước khối u chủ yếu từ 2-5 cm (63,5%). Phẫu thuật cắt tuyến vú kinh điển 9 bệnh nhân (17,3%), cắt tuyến vú tiết kiệm da 11 bệnh nhân (21,2%), cắt tuyến vú bảo tồn núm 32 bệnh nhân (61,5%). 10 bệnh nhân (19,2%) có cắt giảm thể tích/treo sa trễ vú đối diện.

Thể mô bệnh học carcinoma xâm nhập tủy không đặc biệt chiếm 67,3 %, carcinoma thể ống 21,2%, carcinoma thể ống xâm nhập 11,5%. Sau mổ: Giai đoạn tại chỗ, giai đoạn I, giai đoạn II, giai đoạn III lần lượt

21,2%, 32,7%, 36,5% và 9,6%.

Thể tích tuyến vú cắt bỏ trung bình là $210.7 \text{ cm}^3 \pm 51.2 \text{ cm}^3$ (175 – 250 cm^3). Thời gian phẫu thuật trung bình 234 phút (180 – 310 phút). Thời gian phẫu thuật trung bình của 43 bệnh nhân tạo hình ngay là 257 phút và của 9 bệnh nhân tạo hình thì hai là 189 phút. Thể tích máu mất trung bình 225 ml và không có bệnh nhân nào cần truyền máu trong và sau mổ. Thời gian trung bình rút dẫn lưu vú và dẫn lưu lưng lần lượt là 7 ngày và 9 ngày. Thời gian điều trị nội trú sau mổ trung bình 11 ngày (7 – 16 ngày).

Bảng 3: Tai biến, biến chứng

Tai biến, biến chứng	Số bệnh nhân	%
Chảy máu		
Vú	1	1.9
Lưng	3	5.8
Nhiễm trùng		
Vú	1	1.9
Lưng	0	0
Seroma	5	9.6
Khác	0	0

Bảng 3 mô tả các tai biến, biến chứng trong thời gian 3 tháng theo dõi bệnh nhân. Tỷ lệ gặp biến chứng là 19,2% với 10 trường hợp. Biến chứng gặp nhiều nhất là hình thành seroma tại vị trí lấy cơ lưng rộng (9,6%). Một trường hợp bệnh nhân xuất hiện chảy máu sau 12 giờ hậu phẫu tại vị trí lấy cơ lưng rộng cần phải mở vết mổ cầm máu, 2 trường hợp xuất hiện sưng nề tím vùng lấy cơ lưng sau mổ 24 giờ, được xử lý bằng bơm rửa và băng ép. Có một trường hợp sưng nề,

tiết dịch do nhiễm trùng vết mổ tại tuyến vú, được cấy khuẩn và điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ.

Kết quả vú đẹp, tốt, trung bình lần lượt 21,1%, 71,2% và 7,7%. Mức độ hài lòng của bệnh nhân theo các mức độ: rất hài lòng, chấp nhận được và không hài lòng lần lượt 76,9%, 17,3% và 5,8%

Một số hình ảnh minh họa kết quả phẫu thuật



Bệnh nhân ung thư vú Trái tái tạo vạt LD thì 2 trước mổ và hậu phẫu ngày thứ 7



Bệnh nhân ung thư vú Phải tái tạo vạt LD sau mổ 3 tháng



Bệnh nhân tạo hình phức hợp quầng núm vú Trái và căn chỉnh treo sa trễ vú Phải

IV. BÀN LUẬN

Sử dụng vật da cơ lưng rộng là một trong những phương pháp tái tạo tuyến vú đầu tiên được mô tả. Tuy nhiên, nếu chỉ sử dụng vật da cơ lưng rộng tiêu chuẩn thường không cung cấp đủ thể tích cho quá trình tạo hình tuyến vú, và thường phải kết hợp với vật liệu nhân tạo để đạt được thể tích ngực mong muốn. Mặc dù kỹ thuật này nhanh chóng và đơn giản với kết quả thẩm mỹ cao, tuy nhiên những biến chứng tiêu cực liên quan đến túi độn như co thắt bao xơ, dịch chuyển vị trí của túi hay vỡ túi độn vẫn có thể xảy ra. Tỷ lệ co thắt bao xơ được báo cáo với nhiều kết quả khác nhau trong y văn dao động từ 20-40%⁷. Để tránh việc phải đặt thêm một vật liệu nhân tạo vào vật, nhiều cố gắng trong việc gia tăng thể tích của vật LD đã được giới thiệu.

Từ những nỗ lực ban đầu nhằm gia tăng thể tích của vật bằng cách lấy cả phần cân mở rộng của Hokin năm 1983 và sau đó là Hokin và Sliverskiold năm 1987⁶, đến việc thiết kế vật LD mở rộng bao gồm cả cân mỡ cạnh bả vai cùng với cân mỡ thắt lưng của Heitmann và cộng sự báo cáo năm 2003⁸. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được thiết kế với vật LD mở rộng để tối ưu hóa thể tích, tuy nhiên để đạt được hiệu quả thẩm mỹ cao, việc lựa chọn bệnh nhân là rất quan trọng. Cụ thể đa số bệnh nhân được lựa chọn tạo hình bằng vật da cơ lưng rộng đều có thể trạng trung bình, BMI 19,3, cỡ áo ngực 34 và 36 chiếm đa số 82,7%. Thể tích tuyến vú cắt bỏ trung bình cũng khá khiêm tốn $210,7 \text{ cm}^3 \pm 51,2 \text{ cm}^3$

($175 - 250 \text{ cm}^3$). Trong nghiên cứu của Hongmei Zheng và cộng sự năm 2021 trên 19 bệnh nhân được tạo hình tuyến vú hoàn toàn bằng vật da cơ lưng rộng, tỷ lệ bệnh nhân có kích cỡ ngực cup A, B cũng chiếm đa số 78,9%⁹.

Thời gian phẫu thuật trung bình đối với 52 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 234 phút (180 – 310 phút). Thời gian phẫu thuật trung bình của 43 bệnh nhân tạo hình ngay là 257 phút và của 9 bệnh nhân tạo hình thì hai là 189 phút. Một điểm cần lưu ý đối với tạo hình tuyến vú sử dụng vật da cơ lưng rộng đó là tư thế bệnh nhân lúc lấy vật và lúc tạo hình tại vú. Chính vì phải thay đổi tư thế hai lần cũng như không thể tiến hành làm 2 kíp phẫu thuật cùng lúc khiến cho thời gian gây mê của bệnh nhân kéo dài. Tuy nhiên do việc lựa chọn những bệnh nhân ở giai đoạn sớm, thể tích tuyến vú nhỏ và trung bình, cũng như đa số bệnh nhân đều có thể trạng chung tốt và tuổi không quá lớn khiến cho ca phẫu thuật có nhiều thuận lợi. Trong nghiên cứu của Ashraf Khater và cộng sự thời gian trung bình của cuộc mổ là 293 phút¹⁰.

Về kết quả thẩm mỹ, phẫu thuật cho thấy 92,3% trường hợp được đánh giá đẹp và tốt theo thang điểm Lowery – Carlson và 76,9% bệnh nhân rất hài lòng. Trong nghiên cứu của Hongmei Zheng và cộng sự năm 2021 trên 103 bệnh nhân, sử dụng thang điểm BREAST-Q cho kết quả bệnh nhân hài lòng chung về mặt thẩm mỹ là 97,8%⁹.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ gặp biến chứng chung là 19,2% với 10 trường hợp. Biến chứng gặp nhiều nhất là hình

thành seroma tại vị trí lấy cơ lưng rộng 5 trường hợp (9,6%), đây là biến chứng thường gặp với đặc điểm là sự tích tụ dịch tại phần lưng vị trí lấy cơ lưng rộng, có thể phát hiện qua siêu âm hoặc sờ thấy trên lâm sàng. Khối dịch này chủ yếu bao gồm dịch mô là kết quả của sự phá hủy hệ thống mạch máu và bạch huyết. Có 3 bệnh nhân chỉ cần xử trí bằng chọc hút dịch và băng ép, hai bệnh nhân cần tiến hành phẫu thuật lấy bỏ khối tụ dịch và đặt lại dẫn lưu. Trong một báo cáo của Naguib cho kết quả gần 52% bệnh nhân cần tiến hành chọc hút dịch tại vùng lưng¹¹. Còn nghiên cứu của Ashraf Khater và cộng sự thì tỉ lệ này là 53,3%¹⁰.

Một trường hợp bệnh nhân xuất hiện chảy máu sau 12 giờ hậu phẫu tại vị trí lấy cơ lưng rộng do chảy máu từ nhánh động mạch xiên, cần mở lại vết mổ tại vùng lưng để cầm máu, 2 trường hợp xuất hiện sưng nề tím vùng lấy cơ lưng sau mổ 24 giờ, được xử lý bằng bơm rửa và băng ép. Có một trường hợp sưng nề, tiết dịch do nhiễm trùng vết mổ tại tuyến vú, được cấy khuẩn và điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng như báo cáo của nhiều tác giả khác trên thế giới đều cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân thiếu dưỡng vật cũng như hoại tử vật là 0%, chỉ ra rằng vật LD là vật tự thân an toàn, ổn định, đa dụng và đáng tin^{9,12}.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ biến chứng của phẫu thuật tạo hình vú bằng vật da cơ lưng rộng là chấp nhận được và phù hợp với điều kiện thực tế tại Việt Nam. Qua quá trình thực hiện 52 ca tạo hình tuyến

vú bằng vật LD sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú cho thấy đây là thủ thuật an toàn và có thể áp dụng được tại Bệnh viện K đem lại kết quả tốt về mặt thẩm mỹ cũng như đáp ứng được các tiêu chuẩn về ung thư.

V. KẾT LUẬN

Tạo hình vú bằng vật da cơ lưng rộng sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú là một thủ thuật có tính khả thi về mặt kỹ thuật và an toàn về ung thư học. Phương pháp được áp dụng chọn lọc trên nhóm đối tượng bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, có thể tích tuyến vú nhỏ hoặc trung bình. Phẫu thuật có tỉ lệ tai biến, biến chứng ở mức chấp nhận được và đem lại sự hài lòng cao cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* (2018) 68:7–30. doi: 10.3322/Caac.21442
2. **TeischLF, Gerth DJ, Tashiro J, Golpanian S, Thaller Sr.** Latissimus Dorsi Flap Versus Pedicled Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Breast Reconstruction: Outcomes. *J Surg Res* (2015) 199:274–9. doi: 10.1016/J.Jss. 2015.04.011.
3. **Tansini I.** Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mamella [in Italian]. *Riforma Med.* 1906;12:757.
4. **Schneider WJ, Hill HL Jr, Brown RG.** Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg.* 1977; 30(4):277-281.
5. **Bostwick J III, Vasconez LO, Jurkiewicz MJ.** Breast reconstruction after a radical

- mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 61(5): 682-693..
6. **Hokin JA, Silfverskiold KL.** Breast reconstruction without an implant: results and complications using an extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg.* 1987;79(1):58-66.
7. **McCraw JB, Maxwell GP.** Early and late capsular “deformation” as a cause of unsatisfactory results in the latissimus dorsi breast reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1988;15:717–26.
8. **Heitmann C, Pelzer M, Kuentscher M, Menke H, Germann G.** The extended latissimus dorsi flap revisited. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111:1697–701.
9. **Zheng H, Zhu G, Guan Q, Fan W, Li X, Yu M, Xu J, Wu X.** A Retrospective Study of Latissimus Dorsi Flap in Immediate Breast Reconstruction. *Front Oncol.* 2021 Nov 4;11: 598604. doi: 10.3389/ fonc.2021. 598604. PMID: 34804907; PMCID: PMC8599824.
10. **Ashraf Khater, Waleed Elnahas, Mohamed Hamdy, Emadeldeen Hamed, Osama Eldamshety, Mohamed Hegazy** (2016) Latissimus Dorsi Mini-Flap as a Volume Replacement Technique after Partial Mastectomy for Breast Cancer in the Upper and Central Breast Quadrants: A Single Center Experience, *Scientific Research*, 7, 496-504.
11. **Naguib, S.** (2006) Expanding the Role of Breast Conservation Surgery by Immediate Volume Replacement with the Latissimus Dorsi Flap. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 18, 216-226.
12. **Sood R, Easow JM, Konopka G, Panthaki ZJ.** Latissimus Dorsi Flap in Breast Reconstruction: Recent Innovations in the Workhorse Flap. *Cancer Control.* 2018 Jan-Mar;25(1):1073274817744638. doi: 10.1177/ 1073274817744638. PMID: 29334788; PMCID: PMC5933575.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC UNG THƯ CỔ TỬ CUNG BẰNG XÉT NGHIỆM HPV TỰ LẤY MẪU

Phan Thị Hồng Ngọc¹, Nguyễn Thị Phương Dung¹, Nguyễn Thị Hoa¹,
Lê Ngọc Ánh¹, Trương Thị Ngọc Hân¹, Trần Tứ Quý¹,
Li Min Lim², Linda Van Le³

TÓM TẮT

Giới thiệu: Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo xét nghiệm HPV tự lấy mẫu là một chiến lược an toàn và được chấp nhận cao trong sàng lọc ung thư cổ tử cung cho phụ nữ từ 30-60 tuổi⁹. Hiện nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về tự lấy mẫu HPV được thực hiện. Nghiên cứu này nhằm đánh giá độ chính xác, mức độ chấp nhận và trải nghiệm của phụ nữ về việc tự lấy mẫu HPV so với việc thu thập mẫu của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 4 đến tháng 6 năm 2023 đối với phụ nữ từ 30 – 65 tuổi. Việc tự lấy mẫu HPV được thực hiện bằng cách sử dụng Copan Self Vaginal FLOQSwabs trước khi bác sĩ thu thập HPV trong cùng ngày. Mẫu được bảo quản trong Thinprep PreservCyt và được phân tích bằng Roche Cobas 4800.

Kết quả: Trong 108 phụ nữ tham gia nghiên cứu, tỷ lệ mẫu không đạt chuẩn là 4,6% (5/108 trường hợp). Tuổi trung bình của nghiên cứu là

44,0 ± 8,1 với 75,0% ở độ tuổi 30 - 49. Trong số 103 mẫu đạt chuẩn, tỷ lệ dương tính với HPV16, HPV18 và 12 loại HPV nguy cơ cao khác lần lượt là 0,97%, 0% và 2,91% của phương pháp tự lấy mẫu so với 0,97%, 0,97% và 2,91% trong các mẫu do bác sĩ thu thập. Độ chính xác của việc tự lấy mẫu HPV là 99,0% khi sử dụng mẫu của bác sĩ làm tài liệu tham khảo (102/103 trường hợp). Đa số phụ nữ (91,7%) muốn tự lấy mẫu xét nghiệm HPV tại nhà cho lần sàng lọc tiếp theo và 96,3% phụ nữ mong muốn tư vấn xét nghiệm HPV tự lấy mẫu cho những phụ nữ khác.

Kết luận: Xét nghiệm HPV tự lấy mẫu là phương pháp có độ chính xác tương tự với bác sĩ lấy mẫu và được phụ nữ Việt Nam chấp nhận cao nhằm nâng cao tỷ lệ sàng lọc ung thư cổ tử cung.

SUMMARY

EVALUATE THE ACCURACY AND THE SAFETY OF THE IMPLEMENT OF SELF-SAMPLING FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Introduction: WHO recommends HPV self-sampling as a safe and highly accepted additional strategy in cervical cancer screening for women aged 30-60 years⁹. Currently, no research on HPV self-sampling has been conducted in Vietnam. This study aims to evaluate the accuracy, acceptability, and women's experience of HPV self-sampling compared to healthcare provider collection at Da Nang Oncology Hospital.

¹Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, Đà Nẵng

²National University Cancer Institute

³University of North Carolina at Chapel Hill

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Hồng Ngọc

Email: bshongngocphan@gmail.com

Ngày nhận bài: 05.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Methods: A cross-sectional study was conducted at Da Nang Oncology Hospital from April to June 2023 for women aged 30–65 years. HPV self-sampling was performed using Copan Self Vaginal FLOQSwabs prior to physician-collected HPV on the same day. Samples were preserved in Thinprep PreservCyt and analysed by Roche Cobas 4800.

Results: 108 cases were included, for which the sample-inadequacy rate was 4,6% (5/108 cases). Patient's mean age was $44,0 \pm 8,1$ with 75,0% aged 30-49. Among 103 qualified cases, positive rates for HPV16, HPV18 and 12 other high-risk HPV types were 0,97%, 0% and 2,91% respectively in self-collected versus 0,97%, 0,97% and 2,91% in physician-collected samples. The accuracy of HPV self-sampling was 99,0% when using physician-sampling as a reference (102/103 cases). Only 8,3% reported painful experience and 9,3% encountered difficulty with self-sampling. The majority (91,7%) would choose HPV self-sampling at home for next screening and 96,3% would recommend it to other women.

Conclusions: HPV self-sampling is an accurate and highly acceptable approach for Vietnamese women to improve the cervical cancer screening rate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là nguyên nhân tử vong xếp hàng thứ tư trong các ung thư thường gặp tại Việt Nam. Tỷ lệ mắc ung thư cổ tử cung ở Việt Nam là 20,51 ca/100000 phụ nữ và có 2223 trường hợp tử vong mỗi năm². HPV được xem là yếu tố gây bệnh chính của ung thư cổ tử cung. Các týp HPV có liên quan đến ung thư cổ tử cung, gọi là các týp HPV nguy cơ cao (hrHPV), bao gồm các týp 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,

58, 59, 66, 68 và 70. Trong số đó, khoảng 70% các trường hợp ung thư cổ tử cung trên thế giới có liên quan đến HPV týp 16 và 18¹.

Hiện nay ở Việt Nam, ngoài rào cản về vấn đề kinh tế xã hội, tỉ lệ phụ nữ tham gia sàng lọc ung thư cổ tử cung còn thấp còn do các yếu tố khác như: tâm lý ngại ngùng, xấu hổ, cảm giác khó chịu hoặc đau đớn khi được bác sĩ thực hiện tầm soát ung thư cổ tử cung.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, xét nghiệm HPV tự lấy mẫu là một chiến lược sàng lọc ung thư cổ tử cung cho phụ nữ từ 30 đến 60 tuổi, làm tăng tỷ lệ phụ nữ tham gia sàng lọc ung thư cổ tử cung. Bằng chứng hiện nay cho thấy việc tự lấy mẫu giúp tăng gần gấp đôi việc sử dụng các dịch vụ sàng lọc ung thư cổ tử cung. Hơn nữa, xét nghiệm HPV tự lấy mẫu rất được ưa chuộng vì tính riêng tư, dễ dàng thực hiện, sự thoải mái, ít tốn thời gian, và an toàn⁹.

Một phân tích tổng hợp gần đây bao gồm 37 nghiên cứu từ 24 quốc gia chỉ ra rằng việc tự lấy mẫu được chấp nhận cao và phụ nữ thích tự lấy mẫu hơn so với được bác sĩ lấy mẫu⁵. Tuy nhiên hiện nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về tự lấy mẫu HPV được thực hiện. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm hai mục tiêu:

1. So sánh tính chính xác của xét nghiệm HPV tự lấy mẫu so với xét nghiệm HPV truyền thống.

2. Đánh giá tính an toàn và khả năng chấp nhận của phương pháp xét nghiệm HPV tự lấy mẫu

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Phụ nữ trong độ tuổi 30-65 tuổi, có chỉ định làm xét

nghiệm sàng lọc Ung thư cổ tử cung bằng HPV, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phạm vi nghiên cứu: Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Thời gian nghiên cứu: 01/2023 đến 08/2023

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

Công thức tính cỡ mẫu:

$$FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_{sp} \times (1 - p_{sp})}{w^2}$$

$$n_{sp} = \frac{FP + TN}{1 - p_{dis}}$$

- $Z_{\alpha/2} = 1,96$
- Độ đặc hiệu của xét nghiệm HPV tự lấy mẫu trong phát hiện CIN2⁺, Psp = 93,9%⁶
- Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ từ 30 – 65 tuổi: Pdis = 13,5%¹⁰

Cỡ mẫu: n = 108

Các bước tiến hành nghiên cứu: Phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng và được chọn vào nghiên cứu sẽ được hướng dẫn kỹ thuật tự lấy mẫu HPV và tự thực hiện lấy mẫu HPV bằng tăm bông Copan FLOQSwabs. Sau đó bác sĩ sẽ tiến hành lấy mẫu HPV theo phương pháp truyền thống

cho đối tượng nghiên cứu vào cùng ngày. Que lấy bệnh phẩm HPV tự lấy mẫu của phụ nữ này sẽ được vận chuyển đến phòng xét nghiệm Giải phẫu bệnh của Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng trong vòng 2 tuần, được bảo quản ở nhiệt độ phòng, sau đó sẽ được nhúng vào 5ml dung dịch Thinprep PreservCyt và được phân tích bằng hệ thống Cobas 4800 của hãng Roche. Kết quả xét nghiệm sẽ được trả về cho đối tượng nghiên cứu sau 10-14 ngày và tiến hành khảo sát theo bộ câu hỏi soạn sẵn.

2.3. Thu thập và phân tích số liệu

Thu thập thông tin bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu dựa trên phiếu thông tin bệnh nhân được chuẩn bị trước.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

- Các bệnh nhân đều được giải thích rõ mục tiêu của đề tài nghiên cứu và phải có sự đồng ý của bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu.

- Các XN và phương pháp chẩn đoán đều đã được sử dụng và chấp thuận trên thế giới.

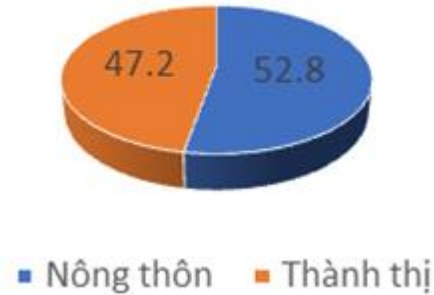
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Tuổi tham gia nghiên cứu

Tuổi	N	%	$\bar{X} \pm SD$
30 – 39	36	33,3	44,0 ± 8,1
40 – 49	45	41,7	
50 – 65	27	25,0	
Tổng	108	100,0	

Địa dư

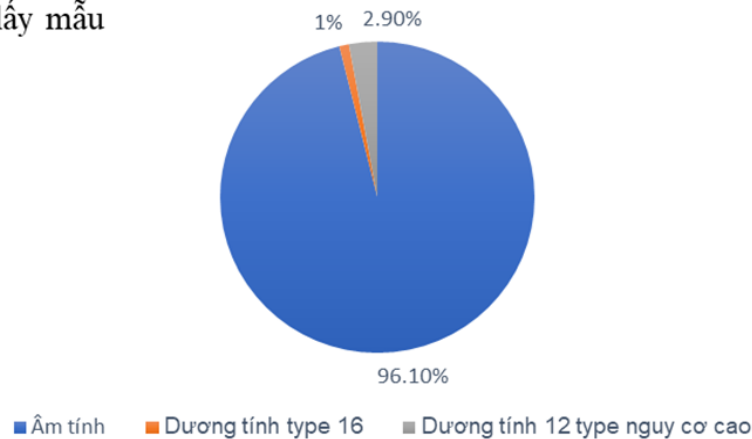


Biểu đồ 1. Địa dư của mẫu nghiên cứu

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $44,0 \pm 8,1$ và tỉ lệ ở nông thôn là 52,8%.

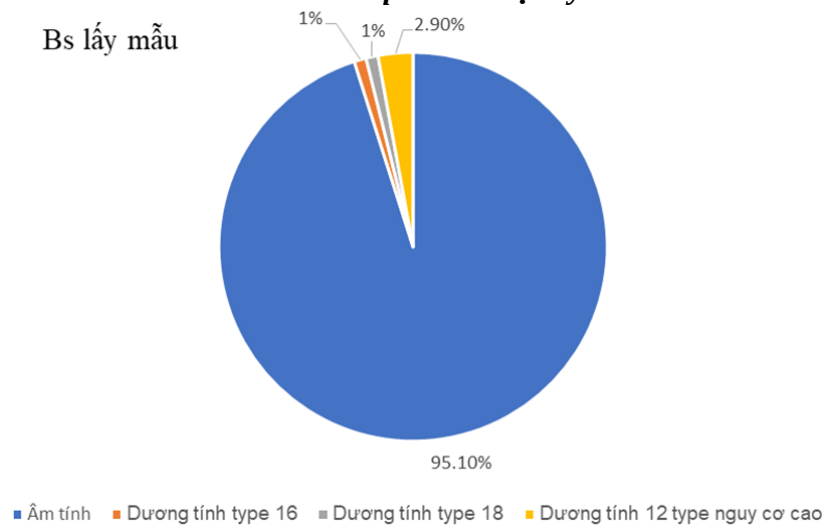
3.2. So sánh kết quả HPV tự lấy mẫu và bác sĩ lấy mẫu

Tự lấy mẫu



Biểu đồ 2. Kết quả HPV tự lấy mẫu

Bs lấy mẫu



Biểu đồ 3. Kết quả HPV do bác sĩ lấy mẫu

Bảng 2. So sánh kết quả giữa hai phương pháp lấy mẫu

Tự lấy mẫu	Bác sĩ lấy mẫu		Tổng
	Dương tính	Âm tính	
Dương tính	4	0	4
Âm tính	1	98	99
Tổng	5	98	103

Nhận xét: Trên tổng số 103 ca lấy mẫu đạt, chỉ có một trường hợp kết quả HPV tự lấy mẫu khác với kết quả do bác sĩ lấy mẫu.

Bảng 3. Mức độ đồng thuận giữa hai phương pháp lấy mẫu

Mức độ đồng thuận	%
Kết quả chung	99
Kết quả dương tính	80
Kết quả âm tính	99,8

Nhận xét: Mức độ đồng thuận giữa hai phương pháp lấy mẫu HPV về kết quả âm tính: 99,8%.

3.3. Tính an toàn và chấp nhận của HPV tự lấy mẫu

Bảng 4. Cảm giác đau khi lấy mẫu

Đau	N	%
Có	9	8,3
Không	99	91,7
Tổng	108	100,0

Nhận xét: Chỉ 8,3% phụ nữ cảm thấy đau khi tự lấy mẫu xét nghiệm HPV.

Bảng 5. Cảm thấy khó khăn khi lấy mẫu

Khó lấy mẫu	N	%
Có	10	9,3
Không	98	90,7
Tổng	108	100,0

Nhận xét: 90,7% phụ nữ cảm thấy dễ dàng thực hiện tự lấy mẫu xét nghiệm HPV.

Bảng 6. Muốn tiếp tục thực hiện tự lấy mẫu trong lần tiếp theo

Có thể tự lấy mẫu tại nhà	N	%
Có	99	91,7
Không	9	8,3
Tổng	108	100,0

Nhận xét: 91,7% phụ nữ muốn tiếp tục thực hiện tự lấy mẫu xét nghiệm HPV trong lần tiếp theo.

Bảng 7. Tự tin có thể tự làm tại nhà

Tự tin có thể tự làm tại nhà	N	%
Có	83	76,9
Không	25	23,1
Tổng	108	100,0

Nhận xét: 76,9% phụ nữ tự tin có thể thực hiện tự lấy mẫu xét nghiệm HPV tại nhà.

Bảng 8. Sẵn sàng giới thiệu cho người khác

Sẵn sàng giới thiệu cho người khác	N	%
Có	104	96,3
Không	4	3,7
Tổng	108	100,0

Nhận xét: 96,3% phụ nữ sẵn sàng giới thiệu xét nghiệm HPV tự lấy mẫu.

IV. BÀN LUẬN

Virus gây u nhú người (Human papiloma virus - HPV) là nguyên nhân chính gây ung thư cổ tử cung. Theo Tổ chức y tế thế giới, phụ nữ nhiễm HPV nguy cơ cao có thể dẫn đến các tổn thương tiền ung và sau đó là ung thư cổ tử cung. Phát hiện và can thiệp sớm các tổn thương tiền ung thư liên quan HPV nguy cơ cao góp phần cải thiện cuộc sống của bệnh nhân và giảm nguy cơ tiến triển thành ung thư cổ tử cung. Chiến lược sàng lọc ung thư cổ tử cung ở Việt Nam và trên thế giới xét nghiệm HPV DNA đầu tay ngày càng được áp dụng rộng rãi. Xét nghiệm HPV DNA trên mẫu bệnh nhân tự lấy đã được thí điểm ở nhiều nước trên thế giới và cho kết quả rất khả thi. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 108 bệnh nhân, lấy mẫu đồng thời bởi bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $44,0 \pm 8,1$, trong đó 75% bệnh nhân độ tuổi từ 30 đến 49. Nghiên cứu của Purnima Madhivanan và cộng sự (2021) trên 120 bệnh nhân có độ tuổi trung vị là 39, khoảng tuổi chiếm tỷ lệ cao từ 32 đến 45 tuổi³. Trong 108 mẫu bệnh nhân tự lấy có 5 mẫu không đạt, chiếm tỷ lệ 4,6%. 103 mẫu còn lại cho tỷ lệ dương tính với HPV týp 16, 18 và 12 týp nguy cơ cao khác

lần lượt là: 0,97%; 0% và 2,91%. Tỷ lệ này ở nhóm mẫu nhân viên y tế lấy mẫu lần lượt là: 0,97%; 0,97% và 2,91%. Độ tương đồng của kết quả HPV DNA trên mẫu bệnh nhân tự lấy và nhân viên y tế lấy mẫu là 99%. Nghiên cứu của Purnima Madhivanan và cộng sự (2021), HPV nguy cơ cao dương tính chiếm tỷ lệ 10,1%, âm tính chiếm tỷ lệ 89,9% trên mẫu bệnh nhân tự lấy. Tỷ lệ này trên nhóm mẫu nhân viên y tế lấy lần lượt là: 12,6% và 87,4%. Độ tương đồng giữa 2 phương pháp lấy mẫu này là 94,1%⁴. Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Purnima Madhivanan và cộng sự (2021) cho thấy độ chính xác tương đương của việc tự lấy mẫu để phát hiện DNA HPV nguy cơ cao so với mẫu bác sĩ lâm sàng lấy. Đã có một số nghiên cứu so sánh kết quả sàng lọc HPV từ các mẫu bệnh phẩm tự thu thập và mẫu bệnh phẩm do bác sĩ thu thập ở các quốc gia có thu nhập thấp, trung bình, kết quả đều cho thấy mức độ tương đồng cao như nghiên cứu của Bhatla và cộng sự (2009); Quincy và cộng sự (2012); Verma và cộng sự (2009); Khanna (2013); Nilyanimmit và cộng sự (2014); Rosenbaum và cộng sự (2014); Adamson và cộng sự (2015); Ma'som và cộng sự (2016)^{3,7}. Một đánh giá và phân tích tổng hợp của Snijders và cộng sự (2013) dựa

trên 21 nghiên cứu đã không phát hiện ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ nhạy của mẫu bệnh phẩm tự thu thập so với mẫu bệnh phẩm do bác sĩ lâm sàng thu thập. Phần lớn các nghiên cứu đều báo cáo độ đặc hiệu tương tự cho cả hai phương pháp lấy mẫu⁸.

Về mặt lâm sàng, dữ liệu cho thấy việc tự lấy mẫu mẫu HPV là một giải pháp thay thế khả thi cho việc lấy mẫu của bác sĩ lâm sàng^{7,8}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 91,7% sẽ chọn phương pháp tự lấy mẫu cho lần sàng lọc tiếp theo; 96,3% sẽ giới thiệu phương pháp tự lấy mẫu cho những người phụ nữ khác. Nghiên cứu của Purnima Madhivanan và cộng sự (2021) cho kết quả tỷ lệ phụ nữ hài lòng với việc tự lấy mẫu cao hơn so với được bác sĩ lấy mẫu, tỷ lệ lần lượt là 59,3% và 28%; 100% bệnh nhân chọn sẽ tự lấy mẫu cho lần sàng lọc sau và 100% bệnh nhân sẽ giới thiệu cho những người phụ nữ khác phương pháp tự lấy mẫu này. Nhìn chung, dữ liệu hiện tại cho thấy việc tự lấy mẫu có thể tăng cường sự tham gia vào các chương trình sàng lọc ung thư cổ tử cung ở Việt Nam và các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình khác. Và cũng đã có báo cáo về việc sử dụng thành công phương pháp này ở Châu Phi, Châu Mỹ Latinh và ở các nước phát triển^{3,7}.

Nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh rằng việc tự lấy mẫu HPV để sàng lọc ung thư cổ tử cung là khả thi và có thể chấp nhận được ở Việt Nam, làm tăng sự tham gia vào các chương trình sàng lọc quy mô lớn, giúp giảm bớt gánh nặng ung thư cổ tử cung và tử vong ở Việt Nam, đặc biệt là ở vùng đồng

bào dân tộc thiểu số, nơi mà các phụ nữ còn e ngại nhiều với việc khám, sàng lọc phụ khoa.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 108 trường hợp xét nghiệm sàng lọc Ung thư cổ tử cung bằng HPV tự lấy mẫu, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Độ chính xác của xét nghiệm HPV bằng phương pháp tự lấy mẫu so với phương pháp truyền thống

Mức độ đồng thuận chung: 99%

Mức độ đồng thuận kết quả dương tính: 80%

Mức độ đồng thuận kết quả âm tính: 99,8%

2. Tính an toàn và khả năng chấp nhận của phương pháp tự lấy mẫu

- Tỷ lệ phụ nữ cảm thấy không đau và có thể tự lấy mẫu dễ dàng lần lượt là 91,7% và 90,7%

- 91,7% phụ nữ mong muốn tự lấy mẫu ở đợt sàng lọc tiếp theo và 96,3% sẵn sàng giới thiệu cho các phụ nữ khác

- 76,9% phụ nữ tự tin có thể tự làm tại nhà

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bouvard V B R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al.** A review of human carcinogens – part B: biological agents. . Lancet Oncol 2009.
2. **GLOBOCAN.** Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for cancer, 2020
3. **Kamath Mulki A, Withers M.** Human Papilloma Virus self-sampling performance

- in low- and middle-income countries. BMC women's health. Jan 6 2021;21(1):12. doi:10.1186/s12905-020-01158-4
4. **Madhivanan P, Nishimura H, Ravi K, et al.** Acceptability and Concordance of Self-Versus Clinician- Sampling for HPV Testing among Rural South Indian Women. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. Mar 1 2021; 22(3): 971-976. doi: 10.31557/apjcp.2021.22.3.971
 5. **Nelson EJ M B, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD.** The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect, 2017.
 6. **Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, et al.** Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2019;20(2):229–238
 7. **Serrano B, Ibáñez R, Robles C, Peremiquel-Trillas P, de Sanjosé S, Bruni L.** Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening. Preventive medicine. Jan 2022;154:106900. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106900
 8. **Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, et al.** High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. International journal of cancer. May 15 2013;132(10):2223-36. doi:10.1002/ijc.27790
 9. **World Health Organization.** WHO guideline on self-care interventions for health and well-being, 2022 revision.
 10. **Xiaoxiao Han, Guozhong Song, Yufang Li, Zhaoqiang Dong, Xianchun Yan, Suqing Wang, Huizhen Tian, Xiaohong Wu, Chen Li & Yi Huo** (2021). Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women aged 30–65 years in Xi'an, China: a population-based study of 14,655 women, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 17:12, 5439-5446, DOI: 10.1080/21645515.2021.2007709

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT NHẠY PLATINUM TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Thanh Đức¹, Nguyễn Thị Lan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tái phát nhạy platinum tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 179 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát nhạy platinum được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 1/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 59 tuổi. Phần lớn bệnh nhân thuộc thể ung thư biểu mô thanh dịch, chiếm 79,3%. 57,5% bệnh nhân tái phát trong khoảng thời gian 6-12 tháng kể từ thời điểm kết thúc phác đồ hóa trị có platinum. 33,5% bệnh nhân được phẫu thuật tại thời điểm tái phát. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) lần lượt là 11,0 tháng và 44,0 tháng. Những bệnh nhân được phẫu thuật tại thời điểm tái phát có PFS cao hơn nhóm bệnh nhân không được phẫu thuật (15,0 tháng so với 9,0 tháng, $p = 0,001$). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ở nhóm được phẫu thuật cao hơn nhóm không được phẫu thuật (50 tháng so với 44 tháng, với $p=0,002$).

Kết luận: Phẫu thuật giảm tổng khối u sau đó hóa trị trên những bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum giúp cải thiện thời

gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ so với hóa trị đơn thuần.

Từ khóa: ung thư buồng trứng tái phát, phẫu thuật giảm tổng khối u.

SUMMARY

EVALUATION OF RESULTS IN RECURRENT PLATINUM-SENSITIVE OVARIAN CANCER AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objectives: Evaluating the results of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer.

Patients and methods: This is a retrospective review of 179 cases at National Cancer Hospital from January 2017 to January 2023.

Results: The mean age of the study subjects was 59 years old. The majority of patients with serous carcinoma, accounting for 79,3%. 57,5% of the relapsed within 6-12 months from the end of platinum-based chemotherapy. 33,5% of patients had cytoreductive surgery at the time of relapse. Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 11,0 months and 44,0 months. Patients who underwent cytoreductive surgery at the time of relapse had a higher PFS than those who did not undergo cytoreductive surgery (15,0 months vs. 9,0 months, $p < 0.001$). Patients who underwent cytoreductive surgery at the time of relapse had a higher OS than those who did not undergo cytoreductive surgery (50,0 months vs. 44,0 months, $p = 0.002$).

Conclusion: In women with recurrent ovarian cancer, cytoreductive surgery followed

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thanh Đức

Email: ducthanhle1972@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

by chemotherapy resulted in longer progression-free survival and longer overall survival than chemotherapy alone.

Keywords: recurrent epithelial ovarian cancer, cytoreductive surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư phụ khoa và cũng là nguyên nhân gây tử vong thường gặp thứ 5 ở phụ nữ nói chung¹. Bệnh có tiên lượng xấu. Mặc dù được điều trị tối ưu ban đầu, UTBMBT sẽ tái phát, điều trị khi bệnh tái phát phụ thuộc vào thể trạng người bệnh, bệnh kèm theo, phẫu thuật ban đầu, tình trạng bệnh tái phát, mức độ nhạy platinum. UTBMBT tái phát được chia làm 2 nhóm dựa vào khoảng thời gian không platinum PFI (khoảng thời gian từ ngày cuối của điều trị platinum đến khi bệnh tái phát). PFI < 6 tháng được xếp là nhóm kháng platinum, PFI ≥ 6 tháng được xếp là nhóm nhạy platinum. Điều trị UTBMBT tái phát còn gặp nhiều khó khăn, phương pháp tiêu chuẩn điều trị UTBMBT tái phát là phẫu thuật mỗi khi có thể và hóa trị. Phẫu thuật cho ung thư biểu mô buồng trứng tái phát đã được đề xuất có liên quan đến tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS). DESKTOP III là nghiên cứu pha III được thực hiện trên 407 bệnh nhân ung thư buồng trứng nhạy platinum, có điểm AGO dương tính (phẫu thuật ban đầu tối ưu, thể trạng tốt, dịch cổ tử cung dưới 500ml). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm được phẫu thuật là 53,7 tháng tốt hơn so với nhóm không được phẫu thuật là 46,0 tháng (p=0,02). Thời gian sống thêm bệnh không

tiến triển ở nhóm được phẫu thuật cao hơn nhóm không được phẫu thuật (18,4 so với 14 tháng, HR=0,66)². Trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện K, phẫu thuật khi bệnh tái phát cũng dựa trên hướng dẫn điều trị quốc tế và được đánh giá bởi các bác sĩ chuyên khoa ung thư ngoại phụ khoa, những bệnh nhân được lựa chọn phẫu thuật là những trường hợp nhạy platinum và có điểm AGO dương tính, phẫu thuật lấy bỏ u hoàn toàn khả thi và không có các chống chỉ định khác của phẫu thuật. Hiện chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò phẫu thuật khi bệnh tái phát ở những bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum tại Bệnh viện K nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng UTBMBT tái phát nhạy platinum.
2. Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum có và không có phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu trên 179 bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 1/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nữ từ 18 tuổi trở lên
- Chẩn đoán là ung thư biểu mô buồng trứng tái phát lần đầu sau điều trị phẫu thuật triệt căn và hóa trị hỗ trợ phác đồ có platinum ở bất kỳ giai đoạn ban đầu nào.
- Thời gian tái phát từ sau 6 tháng tính từ thời điểm kết thúc phác đồ hóa trị có platinum.
- Chẩn đoán tái phát di căn dựa vào chẩn

đoán hình ảnh hoặc mô bệnh học hoặc tế bào học.

- Thể trạng theo ECOG 0-1.
- Chức năng gan thận, huyết học trước điều trị ở giới hạn cho phép điều trị.
- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ, có thông tin thời điểm bệnh tử vong hoặc tiến triển.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân tái phát từ 2 lần trở lên.
- Mắc các bệnh mãn tính khác có nguy cơ tử vong gần.
- Mắc ung thư thứ hai.
- Bệnh nhân đã từng hoặc đang điều trị thuốc ức chế phát triển nội mô mạch máu hoặc thuốc ức chế PARP.
- Bệnh nhân phẫu thuật triệu chứng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện. Chúng tôi thu thập được 179 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu từ tháng 1/2017 đến tháng 1/2023 tại Bệnh viện K.

Các bước tiến hành

Thu thập thông tin hành chính và thông tin giai đoạn bệnh như:

- Tuổi, chỉ số toàn trạng, giai đoạn bệnh ban đầu, phương pháp điều trị trước đó
- Thời gian tái phát
- Phương pháp chẩn đoán: lâm sàng, mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh.
- Tình trạng phẫu thuật khi tái phát: Có phẫu thuật, không phẫu thuật
- Hóa trị phối hợp carboplatin khi bệnh tái phát: pegylated liposomal doxorubicin–carboplatin (CD), gemcitabin–carboplatin

(CG), paclitaxel–carboplatin (CP). Bệnh nhân được điều trị ít nhất 3 chu kỳ hóa trị, điều trị phác đồ hóa trị đến khi bệnh đáp ứng hoàn toàn hoặc khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

Chỉ tiêu đánh giá

- Đánh giá đáp ứng điều trị: ít nhất 4 tuần sau điều trị theo tiêu chí RECIST 1.1
- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): 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.
- Thời gian sống thêm bệnh toàn bộ (OS): là khoảng thời gian từ lúc bệnh nhân bắt đầu được điều trị cho tới thời điểm xác định bệnh nhân tử vong.

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0
- Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu:
 - + Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất.
 - + Ước tính thời gian sống không bệnh sử dụng phương pháp Kaplan-Meier.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Thông tin về bệnh nhân được bảo mật, phác đồ và quy trình đều do bác sĩ chuyên khoa của Bệnh viện K thực hiện theo hướng dẫn thực hành điều trị ung thư biểu mô buồng trứng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 179 bệnh nhân với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (Bảng 1)

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Yếu tố	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi (trung bình)	59	
ECOG		
0	113	63,1
1-2	66	36,9
Giai đoạn ban đầu		
I	3	1,7
II	16	8,9
III	132	73,7
IV	28	15,6
Thể mô bệnh học		
UTBM thể thanh dịch	142	79,3
UTBM thể tế bào sáng	18	10,1
UTBM thể nhầy	4	2,2
Khác	5	2,8
Thời gian tái phát		
6-12 tháng	103	57,5
>12 tháng	76	42,5
Vị trí tái phát di căn		
Phức mạc ổ bụng	87	48,6
Gan	19	10,6
Phổi	10	5,6
Tiểu khung	92	51,3
Khác ¹	6	3,4
Tình trạng phẫu thuật khi tái phát		
Có phẫu thuật	60	33,5
Không phẫu thuật	119	66,5
Phác đồ hóa trị khi tái phát		
CP	95	53,1
CG	53	29,6
CP	31	17,3

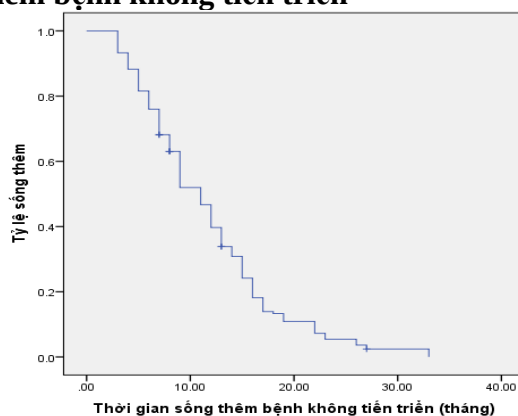
Nhận xét: Tuổi trung bình là 59 tuổi, giai đoạn III chiếm 73,7%. Phần lớn là loại ung thư biểu mô thanh dịch, chiếm 79,3%. Có 103 bệnh nhân (57,5%) tái phát trong khoảng thời gian 6-12 tháng kể từ thời điểm kết thúc phác đồ hóa trị có platinum. Có 60 bệnh nhân được phẫu thuật chiếm 33,5%.

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Trong 60 bệnh nhân được phẫu thuật có 46 bệnh nhân không còn tổn thương đích sau phẫu thuật, có 14 bệnh nhân còn tổn thương đích sau phẫu thuật. Như vậy có 117 bệnh nhân có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng. Kết quả của nghiên cứu: 34 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, chiếm 29,1%, 52 bệnh nhân đáp ứng một phần, chiếm 44,7%, tỷ lệ đáp ứng chung là 73,8%.

Bảng 2. Đáp ứng điều trị bệnh nhân còn tổn thương do được trước điều trị

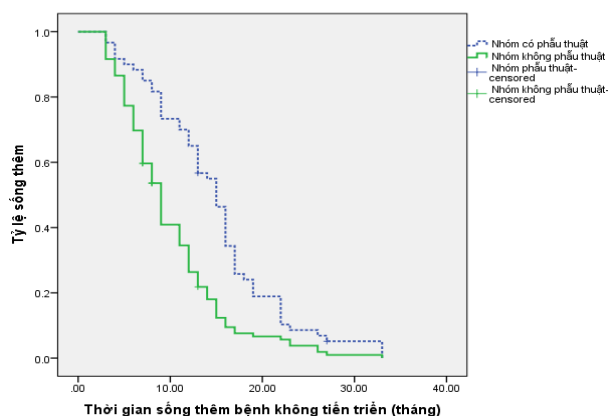
Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn	34	29,1
Một phần	52	44,7
Bệnh giữ nguyên	29	16,2
Tiến triển	12	10,1
Tổng	117	100

3.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**

Nhận xét: Trung bình PFS là 11,6 tháng (khoảng tin cậy (KTC) 95%: 10,7 - 12,7). Trung vị PFS là 11,0 tháng (KTC 95%: 9,7 - 12,3).

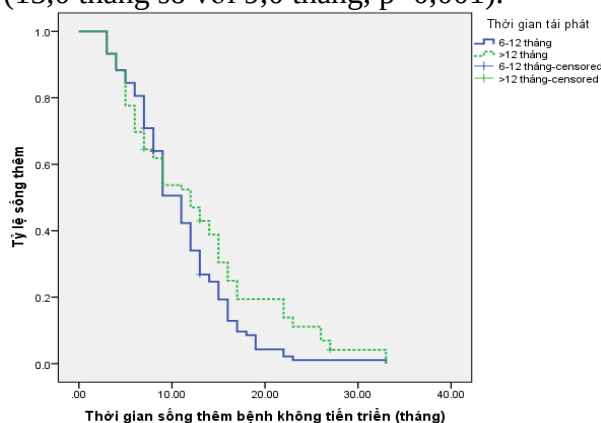
Bảng 3: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và các yếu tố liên quan

	Trung vị (tháng)	Khoảng tin cậy 95% (tháng)	p
ECOG			0,572
0	11,0	9,4 – 12,6	
1-2	9,0	6,7 – 11,3	
Giai đoạn ban đầu			0,593
I-II	12,0	9,9 – 14,1	
III-IV	9,0	7,6 – 10,4	
Thời gian tái phát			0,035
6-12 tháng	11,0	9,7 - 12,3	
>12 tháng	12,0	9,0 – 15,0	
Tình trạng phẫu thuật khi tái phát			0,000
Có phẫu thuật	15,0	13,3 - 16,7	
Không phẫu thuật	9,0	8,0 - 10,0	
Phác đồ hóa trị khi tái phát			0,206
CP	11,0	8,2 - 13,8	
CG	9,0	6,4 - 11,5	
CP	11,0	7,7 - 14,3	



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tình trạng phẫu thuật

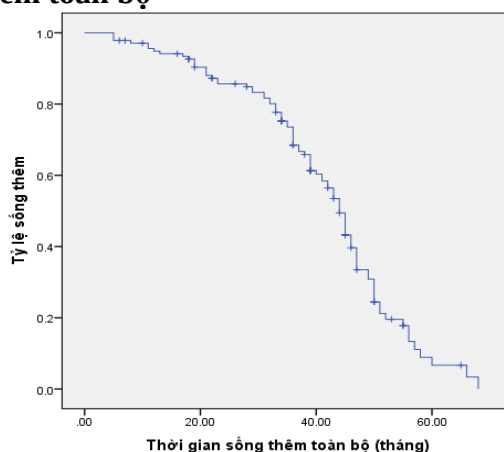
Nhận xét: Trung vị PFS nhóm phẫu thuật cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không được phẫu thuật (15,0 tháng so với 9,0 tháng, $p < 0,001$).



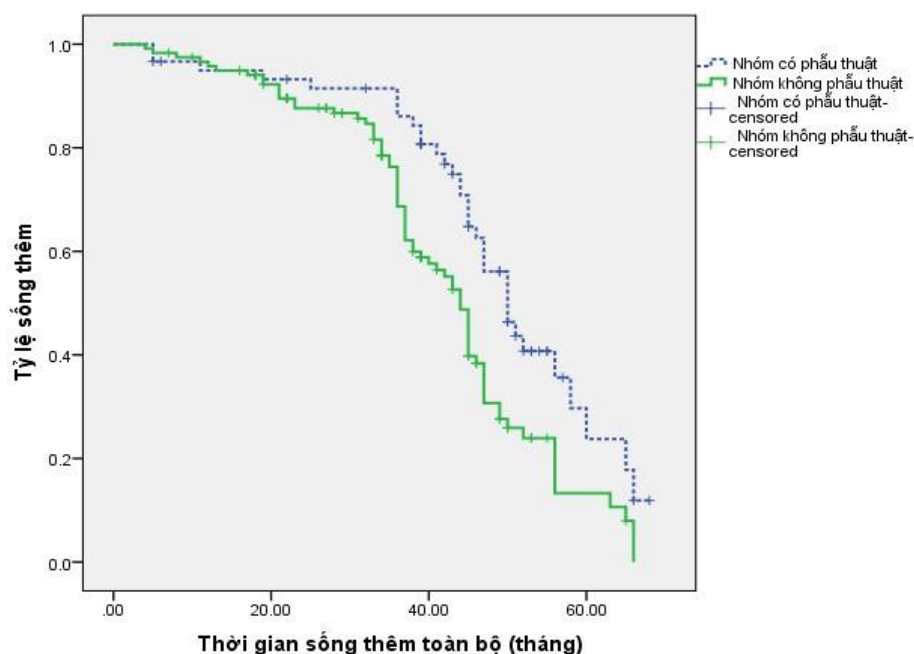
Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và PFI

Nhận xét: Trung vị PFS của bệnh nhân UTBMBT tái phát PFI > 12 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với PFI 6-12 tháng (12,0 tháng so với 11,0 tháng; $p = 0,035$).

3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ



Nhận xét: Trung vị OS là 44,0 tháng (KTC 95%: 41,9 - 46,1). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm và 4 năm lần lượt là 68,5% và 33,5%.



Nhận xét: Trung vị OS của bệnh nhân được phẫu thuật giảm tổng khối u khi tái phát cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không được phẫu thuật (50,0 tháng so với 44,0 tháng, $p=0,002$).

Bảng 4: Thời gian sống thêm toàn bộ và các yếu tố liên quan

Tình trạng phẫu thuật khi tái phát	Trung vị (tháng)	Khoảng tin cậy 95% (tháng)	p
Có phẫu thuật	50,0	48,3 - 56,7	0,002
Không phẫu thuật	44,0	42,0 - 46,0	
Phác đồ hóa trị khi tái phát			0,206
CP	42,9	40,2 - 43,8	
CG	43,8	41,4 - 46,5	
CD	44,2	42,7 - 47,3	

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn được 179 bệnh nhân đủ điều kiện. 60 bệnh nhân được phẫu thuật tại thời điểm tái phát chiếm 33,5%, số bệnh nhân hóa trị ngay khi bệnh tái phát chiếm 66,5%, chiếm nhiều hơn số bệnh nhân được phẫu thuật khi bệnh tái phát sau đó hóa trị. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ

lần lượt là 11,0 tháng và 44,0 tháng. Đây là kết quả rất đáng khích lệ trong bối cảnh điều trị UTBMBT tái phát còn gặp nhiều khó khăn, đặc biệt tại Việt Nam bệnh thường tái phát lan tràn và bệnh nhân ít được tiếp cận với các liệu pháp điều trị tối ưu như thuốc ức chế PARP, thuốc ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF). Đặc biệt chúng tôi tìm ra được có sự liên quan thời gian sống

bệnh không tiến triển với tình trạng phẫu thuật khi bệnh tái phát. Nhóm bệnh nhân được phẫu thuật có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cao hơn so với nhóm bệnh nhân không được phẫu thuật (15,0 tháng so với 9,0 tháng, $p < 0,001$). Nghiên cứu DESKTOP III, trung vị PFS ở nhóm được phẫu thuật cao hơn nhóm không được phẫu thuật (18,4 so với 14 tháng, $HR = 0,66$). Trung vị OS ở nhóm được phẫu thuật là 53,7 tháng tốt hơn so với nhóm không được phẫu thuật là 46,0 tháng ($p = 0,02$)³. Nghiên cứu của chúng tôi OS nhóm phẫu thuật thấp hơn so với nghiên cứu DESKTOP III do trong nhóm phẫu thuật có 14 bệnh nhân chiếm 23,3% không đạt được phẫu thuật cắt bỏ u hoàn toàn, và kết quả phẫu thuật này có ảnh hưởng kết quả về OS và PFS. Nghiên cứu tác giả Nguyễn Thị Lan đánh giá kết quả điều trị phác đồ CD bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum, kết quả cho thấy trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân được phẫu thuật là 11,1 tháng, nhóm không được phẫu thuật là 7,6 tháng với $p = 0,002$, Trung vị PFS nhóm không còn tổn thương đích là $12,3 \pm 4,9$ tháng, nhóm còn tổn thương đích là $8,0 \pm 4,2$ tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,036$ ⁴. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan có thể được giải thích do tiêu chuẩn lựa chọn các bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan gồm cả những bệnh nhân tái phát nhiều lần và được điều trị bằng phác đồ CD trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân tái phát lần đầu tiên và được điều trị bằng nhiều phác đồ. Ngoài ra, trong một

nghiên cứu pha III so sánh việc điều trị giữa 275 bệnh nhân UTBMBT tái phát điều trị bằng phác đồ topotecan-carboplatin và 275 bệnh nhân điều trị bằng một trong ba phác đồ tiêu chuẩn (CP, CG, CD) kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả PFS giữa 2 nhóm (10,0 tháng so với 11,0 tháng, $p = 0,414$)⁵. Kết quả về PFS và OS trong nghiên cứu không có sự khác biệt giữa các phác đồ hóa trị, điều này phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới khi đánh giá hiệu quả của từng phác đồ.

Chúng tôi cũng nhận thấy khoảng PFI tương quan với PFS và OS. PFI > 12 tháng PFS, OS tốt hơn so với PFI 6-12 tháng (12,0 tháng so với 11,0 tháng, $p = 0,035$). Điều này cũng tương đồng so với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước khác chỉ ra rằng khoảng thời gian không platinum là yếu tố tiên lượng quan trọng giúp tiên đoán về OS, PFS và đáp ứng điều trị của bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát. Thời gian này càng dài tiên lượng bệnh càng tốt cả về OS và PFS^{6,7}.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 179 bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 1/2023 cho thấy: trung vị PFS và OS lần lượt là 11,0 tháng và 44,0 tháng. Những bệnh nhân được phẫu thuật có PFS và OS tốt hơn so với những bệnh nhân chỉ điều trị bằng hóa trị đơn thuần và có mối tương quan với mức độ nhạy platinum. Tuy nhiên không có sự khác biệt PFS và OS giữa các phác đồ hóa trị khi bệnh tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị, Lan.** Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát bằng phác đồ liposomal – doxorubicin - carboplatin tại Bệnh viện K. Diss. Trường Đại học Y Hà nội, 2020.
2. **Benedetti PP, De Vivo A, Bellati F.** Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum - sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1136.
3. **Champer M, Huang Y, Hou JY et al.** Adherence to treatment recommendations and outcomes for women with ovarian cancer at first recurrence. *Gynecol Oncol.* 2017;148(1): 19-27.)
4. **du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al.** Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire) (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244
5. **Du Bois, Andreas, et al.** "Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20." (2017): 5501-5501.
6. **PDQ Adult Treatment Editorial Board.** PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Mar 14, 2023. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version.
7. **Sehoul J, Chekerov R, Reinthaller A, et al.** Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016; 27(12): 2236-2241. doi: 10.1093/annonc/mdw418

VAI TRÒ CỦA ^{18}F -FDG PET/CT TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT

Nguyễn Hữu Thường¹, Nguyễn Hải Nguyễn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm hình ảnh và đánh giá vai trò của ^{18}F -FDG PET/CT trong chẩn đoán bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 41 bệnh nhân ung thư buồng trứng đã điều trị triệt căn, nghi ngờ tái phát, được chụp ^{18}F -FDG PET/CT để xác định tái phát.

Kết quả: Trung vị tuổi của nhóm nghiên cứu là 58, chủ yếu bệnh nhân ở giai đoạn FIGO III trước khi điều trị triệt căn. ^{18}F -FDG PET/CT phát hiện được tổn thương ở 92,7% số bệnh nhân, vị trí di căn gặp nhiều nhất là hạch ổ bụng, phúc mạc; Không có sự khác biệt về giá trị SUVmax tại các tổn thương di căn; Không tìm thấy mối liên quan giữa giá trị SUVmax và CA-125. Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của ^{18}F -FDG PET/CT trong phát hiện tái phát lần lượt là 97,4%, 100%, 97,5%.

Kết luận: ^{18}F -FDG PET/CT có giá trị cao trong phát hiện tái phát ở bệnh nhân ung thư buồng trứng; vị trí di căn hay gặp nhất là hạch ổ bụng, không có mối liên quan giữa các chỉ số hình ảnh PET/CT và CA-125.

Từ khóa: ^{18}F -FDG PET/CT, ung thư buồng trứng tái phát, CA-125

SUMMARY

ROLE OF ^{18}F -FDG PET/CT IN DIAGNOSIS OVARIAN CANCER RECURRENCE

Objective: This study aimed to assess the imaging characteristics of ^{18}F -FDG PET/CT in ovarian cancer recurrence and its correlation with serum CA-125 levels.

Subjects and Methods: A combined retrospective and cross-sectional study was conducted on 41 ovarian cancer patients who had undergone debulking surgery and were suspected of recurrence. They underwent ^{18}F -FDG PET/CT scans to determine recurrence.

Results: The median age of the study group was 58, predominantly at FIGO stage III prior to debulking treatment. ^{18}F -FDG PET/CT detected lesions in 92,7% of patients, with the most common metastatic sites are peritoneum and abdominal lymph nodes. There was no significant difference in SUVmax values at different metastatic sites, and no correlation between SUVmax values and CA-125 levels. The sensitivity, specificity, and accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in detecting recurrence is 97.4%, 100%, and 97.5%, respectively.

Conclusion: ^{18}F -FDG PET/CT plays a significant role in ovarian cancer recurrence, the most common metastatic sites are abdominal lymph nodes, no correlation between PET/CT indices and CA-125 levels

Keywords: ^{18}F -FDG PET/CT, ovarian cancer recurrence, CA-125.

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Thường

Email: huuthuong73@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong những ung thư phụ khoa hay gặp hàng đầu. Trên thế giới UTBT đứng hàng thứ 8 về tỉ lệ mắc mới và tử vong với 313.959 trường hợp mắc mới và 207.252 trường hợp tử vong. Ở Việt Nam, ung thư buồng trứng đứng hàng thứ 12 về số ca mắc mới và đứng thứ 10 về nguyên nhân gây tử vong, với 1404 ca mắc mới và 923 ca tử vong¹. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với phẫu thuật ban đầu và hoá trị bước 1 phác đồ có platinum. Tuy nhiên, 70% bệnh nhân tái phát trở lại trong vòng 5 năm. Phát hiện sớm tái phát có ý nghĩa rất lớn trong việc điều trị bệnh nhân. Nồng độ CA-125 được sử dụng để phát hiện tái phát Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) với giá trị tiên đoán dương tính (PPV) rất cao. Tuy nhiên, CA-125 không đặc hiệu cho UTBMBT và thiếu độ nhạy đặc biệt với những tổn thương kích thước nhỏ. Chụp ¹⁸F-FDG PET/CT là một phương pháp hình ảnh có độ chính xác cao trong đánh giá giai đoạn và theo dõi nhiều loại ung thư bao gồm cả UTBMBT. Theo các nghiên cứu trước đây ¹⁸F-FDG PET/CT có độ nhạy rất cao (85-100%) trong phát hiện UTBMBT tái phát. ¹⁸F-FDG PET/CT được coi là phương pháp có độ nhạy cao nhất trong việc phát hiện sự tái phát của bệnh so với cắt lớp vi tính, MRI và nồng độ CA-125 trong máu. Trong khi đó nồng độ CA-125 có độ đặc hiệu cao nhất². Tại Việt Nam còn chưa có nhiều nghiên cứu về ¹⁸F-FDG PET/CT trong ung thư buồng trứng, vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài **“Vai trò của ¹⁸F-FDG PET/CT trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng tái phát”** nhằm nâng

cao chất lượng chẩn đoán trong thực hành lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc trên 41 bệnh nhân ung thư buồng trứng nghi ngờ tái phát, thời gian từ Tháng 3/2022- Tháng 3/2023

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân ung thư buồng trứng đã được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, hóa chất.

+ Bệnh nhân nghi ngờ tái phát trên lâm sàng dựa trên 1 trong các tiêu chí: nồng độ CA-125 tăng (trên mức bình thường: >35U/ml), nghi ngờ tái phát trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường, xuất hiện các triệu chứng nghi ngờ tái phát.

+ Được chụp PET/CT để xác định tái phát trong vòng 2 tuần kể từ khi nghi ngờ tái phát.

+ Glucose máu <8 mmol/l.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân mắc hai ung thư.

+ Mắc đái tháo đường không kiểm soát ổn định.

+ Bệnh nhân đang có các bệnh lý nhiễm trùng.

+ Không thu thập đủ dữ liệu

- Hình ảnh PET/CT được chụp theo quy trình của bộ y tế, trên máy Discovery IQ Gen 2 PET/CT ở Bệnh viện K.

- Kết quả PET/CT được phân tích độc lập bởi 02 bác sĩ y học hạt nhân có kinh nghiệm, những vị trí hấp thu FDG bất thường được ghi lại và đối chiếu với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, và theo dõi lâm sàng; thời gian theo dõi tối thiểu 6 tháng.

- Kết quả PET/CT được so sánh với kết quả mô bệnh học và các phương pháp hình ảnh thông thường và/hoặc kết quả theo dõi lâm sàng. Nếu tổn thương không thể được xác nhận về mặt mô bệnh học thì những tổn thương có nồng độ CA-125 giảm sau điều trị ung thư buồng trứng (hóa trị hoặc xạ trị) và/hoặc tổn thương được xác minh bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh tiếp theo bao gồm cả PET/CT được chấp nhận là dương tính thật (TP).

- Nếu kết quả PET/CT bình thường và không phát hiện tái phát bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh tiếp theo hoặc theo dõi lâm sàng thì kết quả được cho là âm tính thực sự (TN).

- Nếu kết quả PET/CT là bình thường nhưng tái phát được phát hiện bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác hoặc theo dõi lâm sàng, thì kết quả được xác định là âm tính giả (FN).

- Kết quả PET/CT dương tính được chứng minh là lành tính hoặc do tổn thương ác tính khác được phân loại là dương tính giả (FP).

- Kết quả xét nghiệm CA-125 được thực hiện trong vòng 1 tuần trước khi chụp PET/CT.

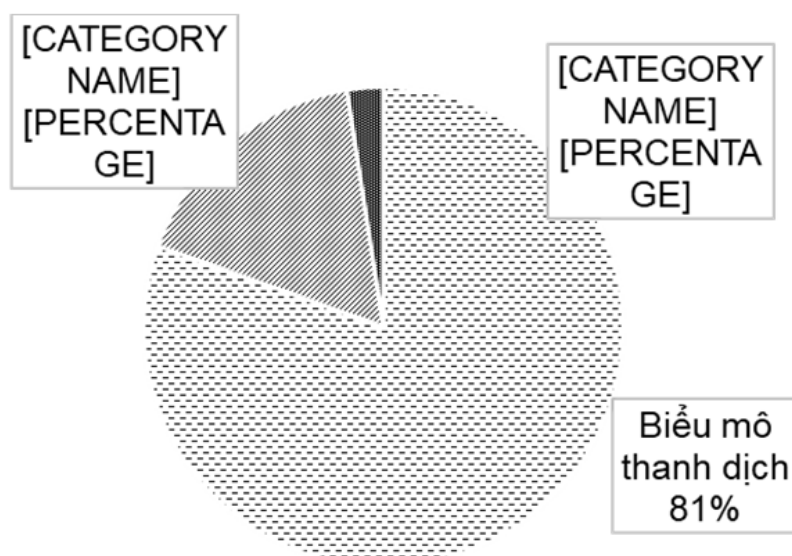
- Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

	n (%)	Trung vị (Q1-Q3)
Tuổi	41 (100)	58 (53,5-63)
CA-125	41 (100)	152,4 (54,2-267,4)
Giai đoạn trước điều trị		
FIGO I	3 (7,3)	
FIGO II	4 (9,8)	
FIGO III	21 (51,2)	
FIGO IV	13 (31,7)	
Tỉ lệ phát hiện tái phát trên PET/CT		
Có	38 (92,7)	
Không	3 (7,3)	
CA-125		
Tăng	32 (78,0)	
Không tăng	9 (22,0)	

Nhận xét: Độ tuổi của nhóm bệnh nhân chủ yếu nằm trong khoảng 50-70 tuổi, các bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn FIGO III trước khi điều trị triệt căn; PET/CT phát hiện tái phát ở 92,7% số bệnh nhân; nồng độ CA-125 huyết thanh tăng ở 78,0% số bệnh nhân.



Biểu đồ 1: Đặc điểm mô bệnh học của nhóm bệnh nhân trước điều trị

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân chủ yếu có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô thanh dịch chiếm 81%, có 7 trường hợp là ung thư biểu mô tuyến (17%), 1 trường hợp u thần kinh nội tiết.

Bảng 2: Đặc điểm hình ảnh PET/CT

Vị trí tái phát/di căn	n	%	SUVmax	dmax
Phức mạc	19	46,3	10,1±6,7	17,9±8,6
Tại chỗ	9	21,9	9,2±5,9	33,4±12,9
Hạch ổ bụng	27	65,9	9,5±4,8	13,1±5,4
Hạch ngoài ổ bụng	11	26,8	7,4±3,4	13,3±5,7
Phần mềm	3	7,3	8,8±1,9	23,3±13,7
Gan	3	7,3	8,8±3,9	
Khác	6	14,6	7,4±3,7	

Nhận xét: Vị trí di căn phổ biến nhất là hạch trong ổ bụng với 65,9% số bệnh nhân, tiếp theo là di căn phúc mạc, gặp ở 46,3% số bệnh nhân, các vị trí di căn ít gặp khác như di căn xương, phổi. Không tìm thấy sự khác biệt giữa giá trị hấp thu SUVmax tại các tổn thương di căn.

Bảng 3: So sánh giá trị hấp thu SUVmax và nồng độ CA-125

CA-125 (U/mL)	n	SUVmax	p
Tăng	32	10,5 ± 5,6	>0,05
Không tăng	9	12,3 ± 3,2	
≥ 70	23	11,4 ± 5,9	>0,05
< 70	18	9,2 ± 4,3	

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị SUVmax ở những bệnh nhân có tăng nồng độ CA-125 và không tăng; giữa những bệnh nhân có CA-125 >70 U/ml và nhỏ hơn 70 U/ml.

Bảng 4: Giá trị PET/CT trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát

		Tái phát		Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ chính xác
		Có	Không			
		n (%)	n (%)			
Tổng (n=41)	PET/CT phát hiện	38 (95,2%)	0	97,4%	100%	97,5%
	PET/CT không phát hiện	1 (2,4%)	2 (2,4%)			

Nhận xét: PET/CT phát hiện được 38 bệnh nhân dương tính thật, 1 bệnh nhân âm tính giả và 2 bệnh nhân âm tính thật, độ nhạy của PET/CT trong phát hiện tái phát là 97,4%, độ đặc hiệu là 100%, độ chính xác là 97,5%.

Bảng 5: Giá trị CA-125 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát

		Tái phát		Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ chính xác
		Có	Không			
		n (%)	n (%)			
Tổng (n=41)	CA-125 tăng	31(75,6%)	1 (2,4%)	79,5%	50%	78,0%
	CA-125 không tăng	8 (19,5%)	1 (2,4%)			

Nhận xét: Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của CA-125 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát lần lượt là 79,5%, 50%, 78,0%.

IV. BÀN LUẬN

Việc theo dõi đầy đủ rất cần thiết trong điều trị ung thư, đặc biệt với ung thư buồng trứng, việc phát hiện sớm tái phát sẽ nâng cao chất lượng điều trị bệnh. Vai trò của PET/CT và CA125 đã được nhấn mạnh trong nhiều nghiên cứu trước đây trong khả năng chẩn đoán ở những bệnh nhân nghi ngờ tái phát². Việc sử dụng chỉ số CA-125 đơn độc có thể dẫn đến phát hiện tái phát chậm trễ ở những bệnh nhân có giá trị CA-125 thấp hơn giá trị tham chiếu, hoặc ở những bệnh nhân tăng CA-125 không phải do khối u. Việc kết hợp PET/CT và CA-125 mang lại độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Khi phân tích hình ảnh PET/CT, chúng tôi nhận thấy vị trí tái phát hay gặp nhất là hạch ổ bụng, tiếp theo đó là phúc mạc, hạch ngoài phúc mạc và tái phát tại chỗ. Nghiên cứu của Arzu Cengiz và cộng sự cũng chỉ ra vị trí tái phát chủ yếu ở hạch bạch huyết ổ bụng và phúc mạc³. PET/CT tỏ ra vượt trội so với CLVT trong việc xác định

di căn phúc mạc và hạch có kích thước trực tràng <10mm, Tuy nhiên, đối với các tổn thương có kích thước nhỏ hoặc tổn thương phúc mạc lan tỏa (dễ nhầm lẫn với tình trạng viêm), hoặc các hạch hoại tử, PET/CT có thể âm tính giả. Vì vậy cần kinh nghiệm và sự tuân thủ quy trình phân tích kết quả PET/CT để tránh bỏ sót tổn thương. Rubini và cộng sự⁴ đã nghiên cứu vai trò của ¹⁸F-FDG PET/CT trong chẩn đoán di căn phúc mạc ở bệnh nhân ung thư buồng trứng và họ đã báo cáo độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của ¹⁸F-FDG PET/CT lần lượt là 85%, 92,31%, 88,61%. Vai trò xác định di căn hạch bạch huyết của ¹⁸F-FDG PET/CT đã được chứng minh trong một phân tích tổng hợp bao gồm 18 nghiên cứu của Xiaoyan Wang và cộng sự⁵. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt nào về giá trị hấp thu SUVmax ở các tổn thương tái phát, di căn. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Arzu Cengiz và cộng sự³.

Chúng tôi cũng tìm hiểu mối liên quan của chỉ số SUVmax và nồng độ CA-125 huyết thanh và nhận thấy không có mối tương quan giữa chỉ số SUVmax và CA-125. Tương tự như vậy, mức độ hấp thu FDG ở những bệnh nhân có CA-125 tăng không có sự khác biệt với những bệnh nhân có mức CA-125 bình thường. Khi nâng giá trị cut-off lên 2 lần trên ngưỡng, chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt nào về chỉ số SUVmax. Kết luận này cũng được công bố trong nghiên cứu của Kim CY và cộng sự⁶, không có mối tương quan giữa SUVmax và CA-125, tuy nhiên họ tìm thấy mối tương quan giữa các thông số thể tích MTV, TLG với CA-125. PET/CT cho chúng ta một cái nhìn toàn cảnh về bản đồ chuyển hóa glucose trên cơ thể, cho phép phát hiện những tổn thương nhỏ, tránh bỏ sót tổn thương di căn. Việc kết hợp với CA-125 và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như CLVT, MRI sẽ giúp phát hiện sớm các trường hợp tái phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, PET/CT có giá trị rất cao trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng tái phát, với độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác lần lượt là 97,4%, 100%, 97,5%. Trong số 41 bệnh nhân nghiên cứu, có 13 bệnh nhân được phẫu thuật, lấy tổn thương hạch và phúc mạc trong ổ bụng chẩn đoán, 3 bệnh nhân được sinh thiết tổn thương tại vết mổ, 5 bệnh nhân được làm chọc hút kim nhỏ tổn thương hạch ở ngoài ổ bụng (2 vị trí thượng đòn, 2 vị trí hạch cổ, 1 vị trí hạch bẹn), các bệnh nhân còn lại được theo dõi bằng lâm sàng và kết quả các phương pháp chẩn đoán hình ảnh liên tiếp, xác nhận là ung thư buồng trứng tái phát. PET/CT không phát hiện được tái phát ở 1 bệnh nhân có tổn thương ở thùy chẩm trái (tổn thương giảm hấp thu FDG so với nhu mô não lân cận, SUVmax: 4,6), sau khi xạ trị

vào tổn thương não và điều trị hóa chất, tổn thương não giảm về kích thước, phù não giảm, CA-125 máu giảm, bệnh nhân được theo dõi tiếp 5 tháng, xuất hiện thêm hạch thượng đòn trái (xác nhận bằng chọc hút tế bào), CA-125 tăng lại, lâm sàng khẳng định là di căn não. Có 2 trường hợp PET/CT âm tính thật (bệnh nhân được nghi ngờ tái phát khi CA-125 tăng), PET/CT không phát hiện tổn thương, bệnh nhân được theo dõi bằng lâm sàng và CLVT sau đó, nồng độ CA-125 giảm mà không sử dụng phương pháp điều trị đặc hiệu nào, xác nhận không tái phát. Tỷ lệ tái phát và phát hiện tái phát của chúng tôi tương đối cao, có thể giải thích vì các bệnh nhân trước khi điều trị triệt căn của chúng tôi đa số đều ở giai đoạn muộn, 82,9% bệnh nhân ở giai đoạn III hoặc IV, hơn nữa chủ yếu bệnh nhân của chúng tôi đều là biểu mô thanh dịch, có mức độ biểu hiện hấp thu FDG cao.

Trong nghiên cứu tổng hợp của Xiaoyan Wang và cộng sự⁵, cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong của ¹⁸F-FDG PET/CT trong chẩn đoán tái phát ung thư biểu mô buồng trứng lần lượt là 0,88 (KTC 95%: 0,79 - 0,93), 0,89 (KTC 95%: 0,72 - 0,96) và 0,94 (KTC 95%: 0,91- 0,96).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của CA-125 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát lần lượt là 79,5%, 50%, 78,0%, giá trị này thấp hơn khá nhiều so với PET/CT. Chu và cộng sự⁷ báo cáo rằng PET/CT sau điều trị ban đầu trong vòng 3 đến 9 tháng có độ nhạy cao hơn CA125 trong việc phát hiện tái phát ung thư buồng trứng. Điều này phù hợp với kết quả của chúng tôi, PET/CT là phương pháp có giá trị nhất để theo dõi lâu dài đối với những bệnh nhân có CA125 cao hoặc bình thường và ở những bệnh nhân có kết

quả bình thường khi theo dõi bằng CLVT trong việc phát hiện tổn thương di căn phúc mạc, hạch ổ bụng và di căn xa.

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi: số lượng bệnh nhân còn tương đối ít, số bệnh nhân được xác nhận bằng kết quả mô bệnh học còn ít, thời gian theo dõi ở một số bệnh nhân còn ngắn.

V. KẾT LUẬN

^{18}F -FDG PET/CT có giá trị cao trong phát hiện tái phát ở bệnh nhân ung thư buồng trứng; vị trí di căn hay gặp nhất là hạch ổ bụng, phúc mạc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, H., et al.**, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. **Gu, P., et al.**, CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*, 2009. 71(1): p. 164-174.
3. **Cengiz, A., et al.**, The Role of (^{18}F) -FDG PET/CT in Detecting Ovarian Cancer Recurrence in Patients with Elevated CA-125 Levels. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2019. 28(1): p. 8-14.
4. **Rubini, G., et al.**, Role of ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosing peritoneal carcinomatosis in the restaging of patient with ovarian cancer as compared to contrast enhanced CT and tumor marker Ca-125. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2014. 33(1): p. 22-7.
5. **Wang, X., L. Yang, and Y. Wang**, Meta-analysis of the diagnostic value of (^{18}F) -FDG PET/CT in the recurrence of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*, 2022. 12: p. 1003465.
6. **Kim, C.Y., et al.**, Quantitative metabolic parameters measured on F-18 FDG PET/CT predict survival after relapse in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2015. 136(3): p. 498-504.
7. **Chu, L.C., et al.**, Posttreatment FDG PET/CT in predicting survival of patients with ovarian carcinoma. 2016. 6(1): p. 1-8.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TẾ BÀO HẠT BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN K

Trương Văn Hợp^{1,2}, Phùng Thùy Dương², Nguyễn Bá Đạt¹,
Trần Việt Hoàng¹, Trần Thành Long¹, Phạm Thị Diệu Hà¹, Lê Trí Chính¹

TÓM TẮT

Ung thư tế bào hạt buồng trứng là loại mô bệnh học hiếm gặp, nhưng có tiên lượng tốt so với ung thư biểu mô.

Mục tiêu nghiên cứu: mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân ung thư tế bào hạt được điều trị tại Bệnh viện K

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, mô tả chùm ca bệnh gồm 51 bệnh nhân ung thư tế bào hạt buồng trứng được điều trị tại Bệnh viện K từ năm 2015 đến 2022.

Kết quả: độ tuổi trung bình là 52 tuổi, kích thước khối u ≤ 10 cm chiếm 75,4%, u tế bào hạt typ người lớn chiếm 96,1%. Trên siêu âm, u thường là dạng hỗn hợp chiếm 86,3%. Có 15,7% bệnh nhân đã được bóc u buồng trứng từ tuyến trước. Chủ yếu là giai đoạn I chiếm 60,8%. Phẫu thuật công phá u tối đa được áp dụng trong 96,1% các trường hợp, tỉ lệ đạt tối ưu là 93,9%. Sau mổ có 78,4% bệnh nhân điều trị hóa chất bổ trợ. Thời gian theo dõi sau điều trị trung bình là 38 tháng (2,1 – 91,4 tháng), tỉ lệ tái phát là 23,3%. Trung vị thời gian sống thêm là $86,8 \pm 3,2$ tháng (95% CI: 80,5-93,0). Tỉ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 7 năm là 90,9%.

Kết luận: u tế bào hạt buồng trứng thường phát hiện ở giai đoạn sớm. Điều trị phẫu thuật có vai trò quan trọng. Cần phải theo dõi kéo dài sau điều trị vì nguy cơ tái phát muộn đặc biệt đối với u tế bào hạt typ trưởng thành.

Từ khóa: u tế bào hạt buồng trứng

SUMMARY

TREATMENT OUTCOME OF OVARIAN GRANULOSA CELL TUMOR AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Ovarian granulosa cell tumor (GCT) is a rare ovarian malignancy having good prognosis in comparison with other epithelial tumors

Objectives: The objective of this study was to determine the clinical presentation, treatment outcome of ovarian granulosa cell tumors.

Patient and method: A retrospective analysis of patients of granulosa cell tumor of ovary in Vietnam national cancer hospital from 2015 to 2022 was carried out.

Results: The median age of the patients was 52 years, with tumors ≤ 10 cm in size accounting for 75.4%, and adult granulosa cell tumors representing 96.1%. On ultrasound, tumors are usually of mixed type, making up 86.3%. Approximately 15.7% of patients underwent ovarian tumor removal in other hospital. Most cases are in stage I, comprising 60.8%. Debulking surgery was performed in 96.1% of cases, with an optimal success rate of 93.9%. After surgery, 78.4% of patients received adjuvant chemotherapy. The average follow-up

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trương Văn Hợp

Email: truongvanhop@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 21.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

time after treatment is 38 months (ranging from 2.1 to 91.4 months), with a recurrence rate of 23.3%. The median survival time was 86.8 ± 3.2 months (95% CI: 80.5-93.0). The overall 7-year survival rate was 90.9%.

Conclusion: Majority of the patients with granulosa cell tumors of the ovary present in early stage. Surgery is the primary treatment modality for granulosa cell tumors. A prolonged post-therapeutic follow-up is necessary because of the risk of recurrences, late and exceptional for the adult form.

Keyword: Ovarian granulosa cell tumor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào hạt (UTBH) của buồng trứng là loại bệnh hiếm gặp, chiếm khoảng 70% các khối u đệm dây sinh dục (UDDSD) của buồng trứng¹. Bệnh thường phát hiện ở giai đoạn sớm, tiên lượng khá tốt, diễn biến chậm và tái phát muộn. Về điều trị UTBH, phẫu thuật đóng vai trò chủ đạo. Điều trị bổ trợ có thể xem xét cho bệnh nhân giai đoạn IC, với phác đồ hóa chất thường sử dụng là BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin). Điều trị nội tiết, điều trị đích là một hướng điều trị mới đang được nghiên cứu thêm². Trước đây, tại Bệnh viện K đã có một số tác giả tổng kết về nhóm bệnh nhân có khối u đệm dây sinh dục buồng trứng nói chung, nhưng có lẽ do tính hiếm gặp của loại mô bệnh học này nên chưa có nghiên cứu nào chỉ tập trung vào

nhóm u tế bào hạt buồng trứng. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tất cả các bệnh nhân được phẫu thuật và có kết quả mô bệnh học là u tế bào hạt buồng trứng tại Bệnh viện K từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả bệnh nhân được phẫu thuật tại Bệnh viện K và có kết quả giải phẫu bệnh là U tế bào hạt buồng trứng.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tái phát; mắc các bệnh ung thư khác hoặc các bệnh cấp và mạn tính có nguy cơ gây tử vong gần hoặc bỏ điều trị, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh.

Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu thuận tiện, trong nghiên cứu chọn 51 bệnh nhân

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 51 bệnh nhân ung thư tế bào hạt buồng trứng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

Độ tuổi trung bình là 52 ± 14 (nhỏ nhất 14 tuổi – lớn nhất 88 tuổi). Nhóm tuổi từ 50-60 chiếm tỷ lệ cao nhất, đa số người bệnh trên 50 tuổi (56,9%). Nhóm tuổi <30 tuổi thấp nhất chỉ chiếm 5,9%.

Bảng 1: Một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân

Tình trạng kinh nguyệt	n	Tỷ lệ %
Đã mãn kinh	29	56,7
Chưa mãn kinh	22	43,1
Kích thước u		
≤ 10 cm	39	75,4
> 10 cm	12	23,6

Mô bệnh học		
Tế bào hạt tủy người lớn	49	96,1%
Tế bào hạt tủy thanh thiếu niên	2	3,9%
Giai đoạn bệnh sau mổ		
I	31	60,8%
II	13	25,5%
III	7	13,7%

Đa số người bệnh đã mãn kinh (56,7%) và chủ yếu có kích thước khối u ≤ 10 cm (chiếm 75,4%). Phần lớn bệnh nhân thuộc giai đoạn I (60,8%). Típ mô bệnh học chiếm đa số (96,1%) là tế bào hạt tủy người lớn.

Bảng 2: Tính chất u buồng trứng trên siêu âm

Đặc điểm	n	Tần suất (%)
Tính chất u buồng trứng trên siêu âm		
Dạng u hỗn hợp (dạng đặc lẫn nang có vách)	44	86,3
Nụ sùi trong u	42	82,3
Dịch ổ bụng	9	17,6
Dày nội mạc tử cung	6	11,8
Nồng độ CA125 huyết thanh (U/mL)		
≤ 35	15	29,4
> 35	36	70,6

Đa số u có thành phần hỗn hợp (86,3%). Dấu hiệu gợi ý ác tính trên siêu âm hay gặp nhất là nụ sùi trong u (82,3%). Có 11,8% bệnh nhân kèm theo dày nội mạc tử cung. Phần lớn bệnh nhân có nồng độ CA125 tăng > 35 U/mL (chiếm 70,6%)

Bảng 3: Đặc điểm điều trị của bệnh nhân

Các phương pháp điều trị		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật lấy u buồng trứng từ tuyến trước	Có	8	15,7
	Không	43	84,3
Phẫu thuật bảo tồn (cắt phần phụ 1 bên, cắt mạc nối lớn)		2	3,9
Phẫu thuật cắt tử cung, buồng trứng, mạc nối lớn $\pm$ lấy u tối đa*		49	96,1
Vết hạch chậu, chủ bụng	Có	6	11,7
	Không	45	88,3
Đặc điểm phẫu thuật công phá u tối đa	Đạt tối ưu**	46	93,9
	Chưa tối ưu	3	6,1
Điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật	BEP	28	70,0
	EP	7	17,5
	Paclitaxel – carboplatin	5	12,5
Không điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật		11	21,6

Ghi chú: *Bệnh nhân ung thư xâm lấn tiểu khung, lan tràn ổ bụng sẽ được phẫu thuật lấy u tối đa. **Phẫu thuật đạt tối ưu khi không còn tổn thương hoặc tổn thương đại thể $\leq 1\text{cm}$.

Số bệnh nhân đã được phẫu thuật lấy u buồng trứng từ tuyến trước chiếm 15,7%. Phần lớn bệnh nhân được phẫu thuật công phá u tối đa. Có 2 bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn (chiếm 3,9%). Hầu như các bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung, buồng trứng, mạc nối lớn $\pm$ lấy u tối đa công phá u

tối đa đạt tối ưu (93,9%). Số bệnh nhân được vét hạch chậu, hạch chủ bụng chiếm 11,7%. Phần lớn bệnh nhân được điều trị hóa chất sau mổ chiếm 78,4%. Phác đồ BEP là phác đồ chính (70%).

Các bệnh nhân trong nghiên cứu được theo dõi sau điều trị với thời gian theo dõi trung bình là $38,0 \pm 22,7$ tháng, dài nhất là 91,4 tháng, ngắn nhất là 2,1 tháng. Kết thúc nghiên cứu: có 12 người bệnh tiến triển, tái phát, di căn, 2 người bệnh đã tử vong, 49 người bệnh còn sống.

Bảng 4: Kết quả điều trị

Kết quả điều trị	n	Tỉ lệ (%)
Biến chứng phẫu thuật	1	1,9
Tắc ruột sau mổ	1	1,9
Chảy máu, huyết khối, viêm phúc mạc	0	0
Số bệnh nhân tái phát sau điều trị	12	23,3
Vị trí tái phát		
Tiểu khung	7	58,3
Phúc mạc vòm hoành	3	25
Phúc mạc ổ bụng	8	66,7
Phẫu thuật lấy u tái phát		
1 lần	10	83,4
2 lần	1	8,3
3 lần	1	8,3

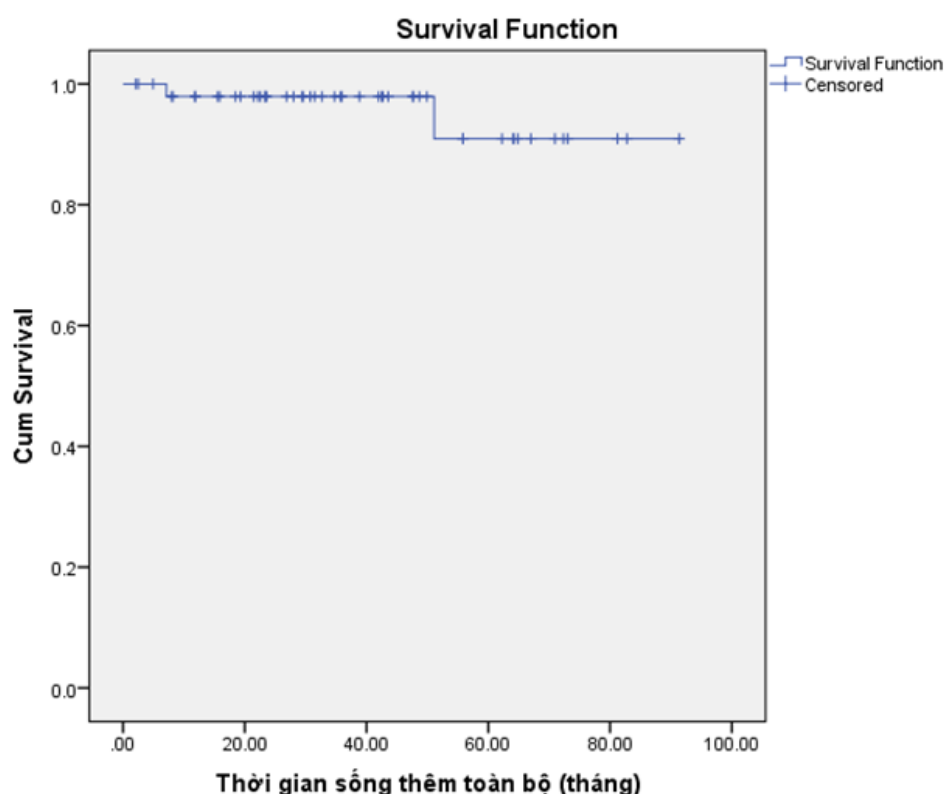
Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 1 bệnh nhân bị tắc ruột sau mổ do dính ruột phải mổ lại. Vị trí tái phát hay gặp là phúc mạc ổ bụng và tiểu khung.

Bảng 5. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

Thời gian	Thời gian trung vị (tháng)	1 năm (%)	3 năm (%)	5 năm (%)	7 năm (%)
OS	86,8 $\pm$ 3,2 (95% CI: 80,5-93,0)	97,9	97,9	90,9	90,9

Tỉ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 7 năm của các bệnh nhân u tế bào hạt người lớn là 90,9%. Có 2 bệnh nhân tử vong, một bệnh nhân ở giai đoạn IIIC, phẫu thuật lần đầu năm 2016, tái phát năm 2019 và tử vong sau đó 1 năm; một bệnh nhân 88 tuổi, giai đoạn

I, phẫu thuật tháng 4 năm 2021 và tử vong sau đó 7 tháng. Bệnh nhân 88 tuổi này sau mổ có chỉ định điều trị hóa chất nhưng phải về địa phương điều trị tiếp và tử vong trong thời kì dịch bệnh COVID 19.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thấy độ tuổi trung bình là 52 ± 14 (nhỏ nhất 14 tuổi – lớn nhất 88 tuổi), trong đó nhóm tuổi từ 50 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất. Tác giả Khosla D và CS nhận xét tuổi trung bình của 26 bệnh nhân u tế bào hạt trong nghiên cứu của mình là 50 tuổi³. Trong nghiên cứu này, đa số các u buồng trứng có kích thước ≤ 10 cm, chiếm 68,6%. Stine và CS báo cáo trong NC của mình khi theo dõi 62 bệnh nhân u tế bào hạt: kích thước u trung bình là 15cm (phân bố từ 2 đến 36cm), có đến 71% bệnh nhân có u lớn hơn 10cm. Phần lớn bệnh nhân u tế bào hạt người lớn trong NC của chúng tôi biểu hiện trên siêu âm là khối u hỗn hợp gồm phần đặc và thanh dịch (86,3%), với tính chất âm đa

phần là hỗn hợp âm và giảm âm. Đánh giá 23 bệnh nhân u tế bào hạt trên siêu âm, Van Holsbeke và CS chỉ ra có 56% khối u là hỗn hợp, 39% u thuần đặc, và chỉ 1 bệnh nhân u nang đa thùy. Hong và CS chỉ ra có 89% u tế bào hạt có cấu trúc hỗn hợp đặc và nang, chỉ 1 trường hợp có khối u nang lớn được ghi nhận. CA 125 là một chỉ điểm có vai trò tiên lượng trong ung thư biểu mô buồng trứng, tuy nhiên giá trị của nó trong ung thư tế bào hạt buồng trứng không cao. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư tế bào hạt có nồng độ CA125 tăng trên 35 U/L trong NC của chúng tôi là 70,6%. Mặc dù CA125 đã được chứng minh là tăng cao trong ung thư buồng trứng, nó cũng có thể tăng ở những bệnh lành tính khác như lạc nội mạc tử cung, u xơ, viêm

vùng chậu, nang lành buồng trứng, các u ác tính khác. Stine và CS nghiên cứu hồi cứu trên 115 bệnh nhân u tế bào hạt cho thấy tăng CA125 chiếm gần một nửa số trường hợp, tuy nhiên, tác giả kết luận việc tăng CA125 phối hợp với chẩn đoán hình ảnh là không có bất kỳ giá trị nào trong chẩn đoán trước mổ ổ u này⁴. Về mô bệnh học, u tế bào hạt chiếm 1-2% các u buồng trứng, gồm tốp người lớn và tốp thiếu niên. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy hầu hết bệnh nhân có mô bệnh học là u tế bào hạt buồng trứng tip người lớn (chiếm 96,1%). Dựa trên các nghiên cứu đã công bố, đa phần bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn I với tỉ lệ từ 74-95%, giai đoạn II từ 5,1-11%, giai đoạn III từ 0,8-10%, và giai đoạn IV từ 0-8,6%⁵. Các bệnh nhân giai đoạn I trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 60,8%; khác hẳn với ung thư biểu mô buồng trứng, tại thời điểm chẩn đoán, có đến 70 -80% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III, IV.

Về điều trị, phẫu thuật là phương pháp chủ đạo và đầu tiên khi điều trị tất cả bệnh nhân u tế bào hạt buồng trứng. Mặc dù đã được đánh giá trước phẫu thuật, nhưng trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 8/51 bệnh nhân được lấy u buồng trứng từ tuyến trước, xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ cho kết quả là u tế bào hạt buồng trứng đã được phẫu thuật lại tại Bệnh viện K. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 bệnh nhân trẻ tuổi được phẫu thuật bảo tồn buồng trứng bên đối diện, còn lại hầu hết (chiếm 96,1%) bệnh nhân đã đủ con, không còn nguyện vọng sinh đẻ được phẫu thuật cắt tử cung, hai phần phụ, mạc nối

lớn, lấy u tối đa khi bệnh lan tràn. Có 93,9% bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung, buồng trứng, mạc nối lớn $\pm$ lấy u tối đa đạt tối ưu, ngoài ra có 11,7% bệnh nhân được vét hạch chậu, chủ bụng. U tế bào hạt buồng trứng ít khi di căn hạch đặc biệt trong giai đoạn sớm. Thrall và CS kết luận trong NC của mình rằng vét hạch là không cần thiết trong PT nhóm bệnh nhân UĐSD buồng trứng, chỉ nên vét hạch trong trường hợp hạch to bất thường hoặc có bằng chứng di căn hạch⁶. Nghiên cứu của chúng tôi có 11 bệnh nhân giai đoạn IA, được ra viện theo dõi định kì còn có 40/51 (chiếm 78,4%) bệnh nhân cần điều trị hóa chất bổ trợ, chủ yếu là phác đồ BEP chiếm 70%.

Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi trung bình là $38,0 \pm 22,7$ tháng, với thời gian theo dõi dài nhất là 91,4 tháng và ngắn nhất là 2,1 tháng. Tại thời điểm kết thúc theo dõi, chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp tử vong và 12 trường hợp tái phát. Vị trí tái phát thường gặp là phúc mạc ổ bụng và tiểu khung chiếm 66,7% và 58,3%. Thống kê của chúng tôi cho thấy tỉ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 7 năm của các bệnh nhân u tế bào hạt người lớn là 90,9%. Có 2 bệnh nhân tử vong, một bệnh nhân ở giai đoạn IIIC, phẫu thuật lần đầu năm 2016, tái phát năm 2019 và tử vong sau đó 1 năm; một bệnh nhân 88 tuổi, giai đoạn I, phẫu thuật tháng 4 năm 2021 và tử vong sau đó 7 tháng. Bệnh nhân 88 tuổi này sau mổ có chỉ định điều trị hóa chất nhưng phải bỏ dở về địa phương điều trị tiếp và tử vong trong thời kì dịch bệnh COVID 19. U tế bào hạt được xem là nhóm u buồng

trứng có độ ác tính thấp. Đa phần bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm và có tiên lượng tốt. Hơn nữa, bệnh có diễn biến tiềm tàng và tái phát thường xảy ra rất muộn. Hauspy phân tích 103 BN u tế bào hạt, kết quả OS 5 năm, 10 năm, 15 năm tương ứng là 92,6%, 91% và 87,4%. Còn trong nghiên cứu của Sun và CS thì OS 5 năm và 10 năm theo thứ tự là 96,5% và 94,1%⁷.

V. KẾT LUẬN

U tế bào hạt buồng trứng là bệnh lý hiếm gặp, thường phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm. Điều trị căn bản là phẫu thuật, hóa chất hỗ trợ làm giảm tỉ lệ tái phát. Tiên lượng bệnh tốt. Cần theo dõi chặt chẽ trong thời gian dài để kịp thời chẩn đoán tái phát và điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jamieson S, Fuller PJ.** Molecular pathogenesis of granulosa cell tumors of the ovary. *Endocr Rev.* 2012; doi: 10.1210/er.2011-0014, 33(1):109-144.
2. **Li J, Chu R, Chen Z, et al.** Progress in the management of ovarian granulosa cell tumor: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021; 100: 1771-1778.
3. **Khosla D, Dimri K, Pandey A, et al.** Ovarian granulosa cell tumor: clinical features, treatment, outcome, and prognostic factors. *N AmJ Med Sci.* 2014; 6:133-8.
4. **Stine JE, Suri A, Gehrig PA, Chiu M, Erickson BK, Huh WK, et al.** Pre-operative imaging with CA125 is a poor predictor for granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2013; (1):59–62., 131.
5. **Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al.** Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2011; doi:10.3802/jgo.2011.22.3.188, 22(3):188-195.
6. **Thrall MM, Paley P, Pizer E, et al.** Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2011; 242-245., 122(2).
7. **Sun HD, Lin H, Jao MS, et al.** A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2012; 124(2):244-249.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG BỘC LỘ PROTEIN SỬA CHỮA BẮT CẬP SAI DNA VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN NĂM 2020 - 2023

Lê Hải Giang¹, Phạm Thị Hân², Nguyễn Thúy Hương¹,
Mai Thị Nhung², Nguyễn Ngọc Dương²

TÓM TẮT

Sự mất bộc lộ protein sửa chữa bắt cặp sai DNA sẽ gây ra tình trạng mất ổn định vi vệ tinh, là đặc trưng của một trong bốn phân nhóm phân tử trong UTBM nội mạc tử cung. Đây là phân nhóm lớn thứ hai (chiếm 25-35%) và được báo cáo có liên quan đến tít mô học UTBM dạng nội mạc, độ mô học cao, xâm nhập lympho trong u. Tiên lượng của phân nhóm này ở mức trung dung, tốt hơn phân nhóm đột biến p53 nhưng kém hơn phân nhóm đột biến POLE. Việc phân tầng tiên lượng và lên kế hoạch điều trị hỗ trợ cho nhóm MSI hiện tại còn là một thách thức. Nảy chồi u là một đặc điểm mô bệnh học vì thế được kỳ vọng sẽ giúp phân tầng nhóm BN này hiệu quả hơn. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ mất bộc lộ protein sửa chữa bắt cặp sai DNA (MMRd) và khảo sát mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học bao gồm tít mô bệnh học, giai đoạn FIGO, độ mô học, xâm nhập lympho trong u, và nảy chồi u. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 81 trường hợp UTBM nội mạc tử cung được đánh giá bằng H&E và HMMD với 4 dấu ấn (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). **Kết quả nghiên cứu:** Nhóm MMRd chiếm 44,4%, với tỷ

lệ mất bộc lộ cao nhất là PMS2 (34,6%), sau đó đến MLH1 (18,5%), MSH6 (12,3%) và MSH2 (9,9%). Không thấy có sự khác biệt về tít mô bệnh học, giai đoạn FIGO, độ mô học, xâm nhập lympho trong u, và nảy chồi u giữa hai nhóm MMRp và MMRd. **Kết luận:** Nhóm MMRd có tỷ lệ mắc cao (44,4%), chưa thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng MMRd với tít mô bệnh học, giai đoạn FIGO, độ mô học, xâm nhập lympho trong u, và nảy chồi u.

Từ khóa: mất biểu hiện protein sửa chữa bắt cặp sai, nảy chồi u, ung thư biểu mô nội mạc tử cung

SUMMARY

DNA MISMATCH REPAIR PROTEIN EXPRESSION, ASSOCIATIONS WITH SEVERAL HISTOPATHOLOGICAL FEATURES IN ENDOMETRIAL CARCINOMA AT K HOSPITAL

DNA mismatch repair deficiency (MMRd), leading to microsatellite instability (MSI), is one of four molecular subgroups in endometrial carcinoma (EC). MSI/MMRd, the second biggest group (accounting for 25-35%), associates with endometrioid carcinoma, high grade, and tumor infiltrating lymphocytes. This subgroup has an intermediate prognosis, worse than POLE mutation but better than p53 mutation. Prognosis stratification and adjuvant treatment planning for patients in this subgroup was a significant challenge. Tumor budding, a microscopic

¹Dại học Phenikaa

²Bệnh viện K

Email: phamthihan.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

feature, was expected to play a part in stratifying.

Purpose: To determine MMRd incidence and review the relationship between MMRd and several histopathological features. **Method:** Tumor from 81 patients diagnosed as endometrial carcinoma were evaluated by H&E and IHC (4 markers: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). **Result:** MMRd accounted for 44.4% and loss of expression was observed the most commonly in PMS2 (34.6%), followed by MLH1 (18.5%), MSH6 (12.3%) and MSH2 (9.9%). Chi-squared test revealed no differences between the MMRp and MMRd group while comparing histopathologic type, FIGO stage, histologic grade, tumor lymphocyte infiltration and tumor budding. **Conclusion:** The MMRd group accounted for a high incidence (44.4%). Correlation between MMR status with tumor budding and other histopathological features was not statically confirmed.

Keywords: DNA mismatch repair deficiency, tumor budding, endometrial carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTBM nội mạc tử cung là một ung thư phổ biến với số mới mắc hàng thứ hai và số tử vong hàng thứ tư trong số các ung thư phụ khoa. Với xu hướng tăng lên trên toàn cầu, UTBM nội mạc tử cung đã, đang và sẽ là một vấn đề sức khỏe ở phụ nữ cần đặc biệt chú trọng. Năm 2013, dự án Bản đồ bộ gen ung thư (The Cancer Genome Atlas - TCGA) đã khảo sát toàn diện các đặc điểm phân tử trên BN UTBM nội mạc tử cung, từ đó phân loại được bốn nhóm phân tử với tiên lượng khác biệt: nhóm đột biến POLE có tiên lượng tốt nhất, nhóm đột biến p53 có tiên lượng tệ nhất, nhóm mất ổn định vi vệ tinh (MSI) tương đương với mất bộc lộ protein sửa chữa bắt cặp sai (MMRd) và nhóm không có hồ sơ phân tử đặc hiệu (NSMP) có tiên lượng trung

dung. Phân loại phân tử là một trong những phát kiến quan trọng nhất về ung thư nội mạc trong những năm gần đây và hứa hẹn sẽ thay đổi hoàn toàn việc xếp giai đoạn, phân tầng nguy cơ và chỉ định phác đồ điều trị.

Mất ổn định vi vệ tinh (MSI) là phân nhóm lớn thứ hai, chiếm đến 25-35% trong 4 nhóm phân tử của TCGA. Về định nghĩa, MSI là sự xuất hiện đột biến ở các vùng vi vệ tinh, tức là các đoạn DNA dài 1-5 cặp nucleotide lặp lại khắp bộ gen. Tình trạng MSI xuất hiện do thiếu hụt hoạt động của hệ thống protein sửa chữa bắt cặp sai DNA (MMR), được xác định bởi HMMD có sự mất bộc lộ nhân tế bào u với ít nhất một trong 4 protein của hệ thống MMR (MLH1, PMS2, MSH6 và PMS2). Nhóm MSI/MMRd có tiên lượng trung bình, kém hơn đột biến POLE nhưng tốt hơn đột biến p53. Các thử nghiệm PORTEC 2 và 3 trên nhóm bệnh nhân nguy cơ trung bình và/hoặc cao cho thấy xạ trị áp sát hoặc xạ ngoài có hiệu quả ngăn ngừa tái phát ở hạch chậu và khung chậu, còn hóa trị không giúp cải thiện tiên lượng. Đặc biệt, nhóm này còn có khả năng ứng dụng trong điều trị miễn dịch.

Nhóm MSI/MMRd thường thấy ở những bệnh nhân lớn tuổi, BMI cao, một số trường hợp có thể gặp hội chứng Lynch. Về đặc điểm mô bệnh học, nhiều nghiên cứu đã cho thấy phân nhóm này liên quan đến UTBM dạng nội mạc, độ mô học cao và giai đoạn I-II. Ngoài ra MSI còn liên quan đến tình trạng xâm nhập lympho trong u. Theo lý thuyết, số lượng lớn TILs sẽ được kích hoạt và gây độc tế bào u, từ đó đưa đến tiên lượng tốt hơn cho BN. Tuy nhiên, quá trình này lại bị chặn lại bởi sự xuất hiện cơ chế trốn tránh miễn dịch của tế bào u qua con đường PD1-PDL1. Nếu loại bỏ được con đường này, phản ứng miễn dịch chống ung thư sẽ tiếp diễn mạnh

mẽ. Đây chính là cơ chế lý giải nguyên nhân các khối u MSI/MMRd thường có đáp ứng điều trị tốt với các thuốc miễn dịch kháng PD1, mà điển hình là Pembrolizumab.

Tuy nhiên, các nhà khoa học dần nhận ra phân nhóm tiên lượng trung dung này không thực sự đồng nhất mà có sự khác biệt về tiên lượng, đáp ứng điều trị giữa các bệnh nhân khác nhau. Vấn đề phân tầng tiên lượng trong nhóm MSI/MMRd là một thách thức lớn. Hiện nay, đánh giá tiên lượng và lên kế hoạch điều trị hỗ trợ cho BN trong phân nhóm này chủ yếu dựa trên độ mô học, giai đoạn và xâm nhập khoang mạch-bạch huyết (LVSI). Một số đặc điểm mô bệnh học vi thể cũng bắt đầu được sử dụng hỗ trợ việc phân tầng tiên lượng, một trong số đó ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm đó là nẩy chồi u. Nẩy chồi u được định nghĩa là cụm dưới 4 tế bào u xuất hiện trên diện xâm lấn của khối u, đã được chứng minh là một yếu tố tiên lượng xấu trong nhiều loại ung thư như UTBM đại trực tràng, dạ dày, vú, tụy, đầu mặt cổ... Nẩy chồi u độ cao (≥ 3 chồi/ HPF) cũng đã được chứng minh là một yếu tố tiên lượng độc lập trong các khối u nội mạc có mất ổn định vi vệ tinh, liên quan đến tiên lượng tồi tệ và di căn hạch².

Mặc dù có tiềm năng rất lớn trong thực hành lâm sàng, tuy nhiên ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về mất ổn định vi vệ tinh trong UTBM nội mạc tử cung. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Đánh giá tình trạng bộc lộ protein sửa chữa bắt cặp sai DNA và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung tại Bệnh viện K giai đoạn năm 2020 - 2023” nhằm: (1) Xác định tỷ lệ mất bộc lộ protein sửa chữa bắt cặp sai DNA (MMRd) và (2) Khảo sát mối liên quan với một số yếu tố mô bệnh học như tít mô bệnh học, độ mô

học, giai đoạn bệnh, xâm nhập lympho trong u và nẩy chồi u.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 81 BN UTBM nguyên phát tại nội mạc tử cung được điều trị phẫu thuật tại BV K từ 2020-2023

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- BN được phẫu thuật cắt tử cung bán phần hay toàn bộ.

- Chẩn đoán giải phẫu bệnh là một trong các tít mô bệnh học của UTBM nội mạc tử cung theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2020 về các u hệ sinh dục nữ.

- Bệnh phẩm lưu trong khối nên đủ về số lượng và chất lượng để nhuộm tiêu bản HE và hóa mô miễn dịch với 4 kháng thể MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh phẩm nạo hút buồng tử cung.

- Các khối u không có nguồn gốc tiên phát từ nội mạc tử cung (VD: từ cổ tử cung lan tràn lên, từ tiểu khung lan vào, ...).

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang

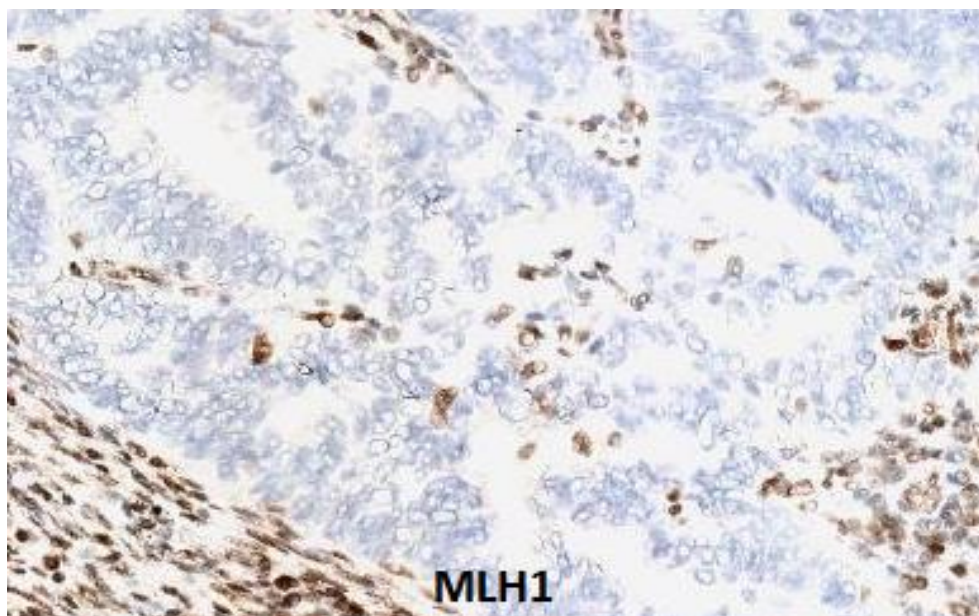
Kỹ thuật nhuộm và đánh giá đặc điểm bộc lộ hóa mô miễn dịch (HMMD):

- Nhuộm các lát cắt với 4 kháng thể MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2 của Roche trên hệ thống máy nhuộm hóa mô miễn dịch tự động Benchmark của Roche. Trên mỗi tiêu bản đều có mẫu chứng dương. Chúng tôi đánh giá sự bộc lộ các kháng thể trên nhân tế bào u, có so sánh với mô nội chứng (tế bào biểu mô, nội mô, lympho, nguyên bào sợi) và mô chứng.

- Sự bộc lộ 4 protein MMR (gồm MLH1, PMS2, MSH2, MSH6): được đánh giá theo tiêu chuẩn của Hội các nhà Giải phẫu bệnh

Hoa Kỳ (College of American Pathologists – CAP) năm 2021. Mất bậc lộ được xác định khi nhân tế bào u mất bậc lộ hoàn toàn hoặc

mất bậc lộ dưới dòng trên 95% với một hay nhiều dấu ấn trong 4 dấu ấn (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) khảo sát.



Ảnh 1: Mất bậc lộ MLH1: nhân tế bào u hoàn toàn không bắt màu kháng thể hoặc bắt màu yếu cùng với sự xuất hiện chứng nội dương tính rõ ràng. (HMMĐ, 400x)

Khảo sát các đặc điểm mô bệnh học trên tiêu bản HE: Các biến số được chọn để khảo sát được đánh giá thống nhất theo các tiêu chuẩn.

- Típ mô bệnh học, độ mô học: được đánh giá theo phân loại lần thứ 5 của Tổ chức Y tế thế giới về các u hệ sinh dục nữ (WHO 2020). Trong nghiên cứu này, típ mô bệnh học bao gồm UTBM dạng nội mạc, thanh dịch, tế bào sáng, hỗn hợp và carcinosarcoma. Độ mô học được chia thành độ thấp và độ cao.

- Giai đoạn u sau phẫu thuật: đánh giá theo Liên đoàn Phụ khoa và Sản khoa Quốc tế (FIGO 2018), được chia thành 4 giai đoạn I, II, III, IV

- Xâm nhập lympho trong u (TILs): đánh giá theo Nhóm Thực hành Dấu ấn sinh học Miễn dịch-Ung thư (Immuno-Oncology Biomarkers Working Group)¹, với mốc là 40 lympho bào xâm nhập trong u/ 10 HPF, chia thành hai nhóm có TILs và không có TILs.

- Nảy chồi u: đánh giá theo tiêu chuẩn đã được chuẩn hóa từ nghiên cứu nảy chồi u trên nhóm MSI và NSMP². Nghiên cứu này lấy mốc là 3 chồi/1HPF, chia thành hai nhóm nảy chồi u độ thấp và độ cao.

Quản lý thông tin và phân tích số liệu: Microsoft Excel 2013, thống kê và kiểm định y học bằng phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được hội đồng thông qua đề cương Đại học Y Hà Nội phê duyệt.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm nhóm 81 bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
	Khoảng biến thiên: 36-80	Trung bình: $57,7 \pm 8,8$	
Giai đoạn	I	65	80,2%
	II	4	4,9%
	III	9	11,1%
	IV	3	3,7%
Týp mô bệnh học	UTBM dạng nội mạc	67	82,7%
	UTBM thanh dịch	9	11,1%
	UTBM tế bào sáng	1	1,2%
	UTBM hỗn hợp	3	3,7%
	Carcinosarcoma	1	1,2%

Nhận xét: Trong số 81 BN nghiên cứu, độ tuổi đa dạng từ 36 đến 80 tuổi, tuổi trung bình là 57,68. Phần lớn BN được phát hiện ở giai đoạn sớm: I (65/81 trường hợp, chiếm 80,2%), các giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng II, III chiếm lần lượt 4,9% và 11,1%.

Giai đoạn muộn (IV) chỉ chiếm 3,7%. Về týp mô bệnh học, chủ yếu vẫn là UTBM dạng nội mạc (với 67/81 BN, chiếm 82,7%), tiếp đến là UTBM thanh dịch (9 BN, chiếm 11,1%). Các loại UTBM còn lại hiếm gặp hơn, tổng cộng chỉ chiếm 6,1%.

Bảng 2: Tình trạng bậc lộ protein MMR

Tình trạng MMR	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	N
Mất bậc lộ 1 protein	Mất				0
		Mất			14
			Mất		0
				Mất	2
Mất bậc lộ 2 protein	Mất	Mất			11
			Mất	Mất	5
	Mất		Mất		1
Mất bậc lộ 3 protein	Mất	Mất		Mất	1
Mất bậc lộ 4 protein	Mất	Mất	Mất	Mất	2
Tổng cộng N (%)	15 (18,5)	28 (34,6)	8 (9,9)	10 (12,3)	36 (44,4)

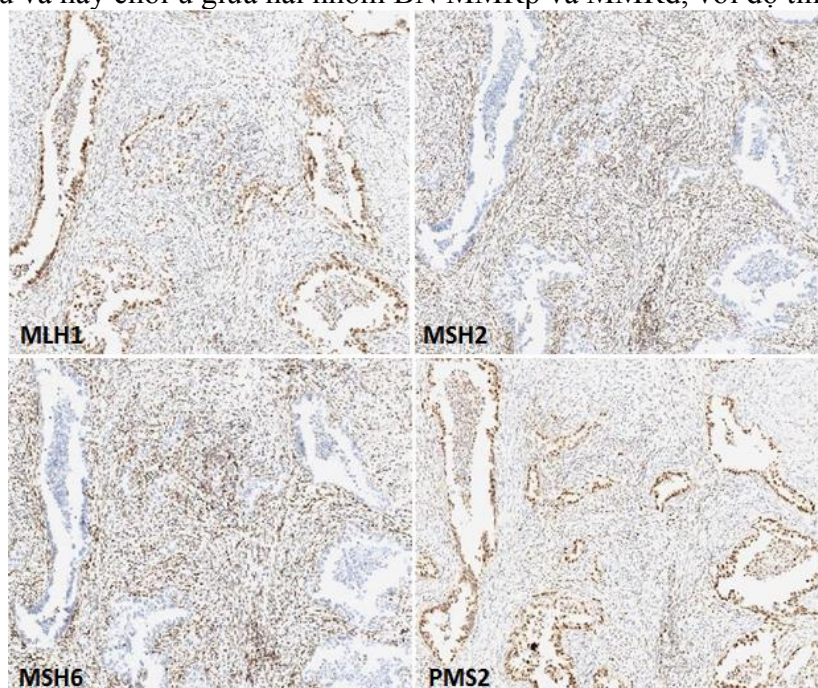
Nhận xét: Nhóm MMRd gồm 36/81 BN, chiếm tỷ lệ 44,4%. Tỷ lệ mất bậc lộ PMS2 cao nhất, chiếm đến 34,6%, tiếp đến là MLH1 18,5%, và sau đó là MSH6 và MSH2 (lần lượt 12,3% và 9,9%). Thường thấy mất bậc lộ theo cặp: MLH1 mất bậc lộ cùng PMS2 (11 trường hợp) và MSH2 mất bậc lộ

cùng MSH6 (5 trường hợp). Các trường hợp mất bậc lộ đơn độc một protein nhìn chung chủ yếu gặp nhóm mất bậc lộ PMS2 đơn độc (14 trường hợp) và ít gặp các nhóm khác. Có 1 trường hợp mất bậc lộ ba protein và 2 trường hợp mất bậc lộ cả bốn protein.

Bảng 3: Liên quan giữa tình trạng bộc lộ protein MMR với một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm		MMRp	MMRd	p
Týp mô bệnh học	UTBM dạng nội mạc	34	33	p=0.073 (Fisher's Exact Test)
	UTBM thanh dịch	8	1	
	UTBM tế bào sáng	1	0	
	UTBM hỗn hợp	1	2	
	Carcinosarcoma	1	0	
Độ mô học	Độ thấp (1-2)	28	28	p=0.132 (Pearson Chi-Square Test)
	Độ cao (3)	17	8	
Giai đoạn	I	34	31	p=0.731 (Fisher's Exact Test)
	II	3	1	
	III	6	3	
	IV	2	1	
Xâm nhập lympho trong u	Xâm nhập lympho	21	23	p=0.122 (Pearson Chi-Square Test)
	Không xâm nhập lympho	24	13	
Nảy chồi u	Nảy chồi u độ thấp	28	28	p=0.132 (Pearson Chi-Square Test)
	Nảy chồi u độ cao	17	8	

Nhận xét: Tiếp theo chúng tôi thực hiện kiểm định để xác định mối tương quan giữa sự bộc lộ protein MMR với một số đặc điểm mô bệnh học. Kết quả chưa thấy có sự khác biệt đáng kể mang ý nghĩa thống kê về giai đoạn FIGO, týp mô bệnh học, độ mô học, xâm nhập lympho trong u và nảy chồi u giữa hai nhóm BN MMRp và MMRd, với độ tin cậy 95%.



Ảnh 2: Một trường hợp mất bộc lộ cặp MSH2 và MSH6, trong khi đó MLH1 và PMS2 bộc lộ bình thường. (HMMD, 200x)

IV. BÀN LUẬN

Sự phát triển của phân nhóm phân tử trong UTBM nội mạc tử cung đã mở ra một kỷ nguyên mới cho các nhà ung thư có thể đánh giá giai đoạn, tiên lượng và điều trị cho bệnh nhân hiệu quả hơn. Thực tế này cũng trực tiếp đặt ra thách thức cho các nhà giải phẫu bệnh dần dần sẽ phải thực hiện đánh giá tình trạng MSI trong UTBM nội mạc tử cung một cách thường quy. Việc xác định tình trạng MSI gián tiếp bằng HMMD với 4 dấu ấn protein MMR là một phương pháp nhanh chóng, kỹ thuật đơn giản, giá thành rẻ và đã có sẵn ở nhiều cơ sở. Một ưu điểm khác của phương pháp này là phát hiện gen đột biến chính xác chẳng hạn như MLH1, MSH2, MSH6 hay PMS2. Theo y văn, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và giá trị dự đoán âm tính bằng HMMD được báo cáo lần lượt là 100%, 94,5%, 36,2%, và 100%. Hơn nữa, so sánh trực tiếp giữa xét nghiệm gen xác định MSI và HMMD xác định sự bộc lộ protein MMR trong UTBM nội mạc tử cung cho thấy mức độ tương đồng cao (93%). Ngoài ra, xét nghiệm tình trạng MMR kết hợp cùng tiền sử gia đình/cá nhân cho phép thực hiện chiến lược sàng lọc ra những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc hội chứng Lynch di truyền để từ đó chỉ định cho bệnh nhân làm những xét nghiệm gen khảo sát tìm đột biến dòng mầm cụ thể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ mất bộc lộ protein MMR (MMRd) quan sát thấy ở 36/81 bệnh nhân, chiếm đến 44,4% (Bảng 2). Các nghiên cứu đi trước tại các quốc gia châu Á đã báo cáo tỷ lệ MMRd phát hiện bằng HMMD dao động từ 40% đến 55%^{3,4}, cao hơn so với số liệu trong các nghiên cứu ở các quốc gia phương Tây. Tần suất tình trạng MMRd được quan sát trong nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu thực hiện trên

các chủng tộc người châu Á cho thấy tình trạng MMR trong UTBM nội mạc tử cung ở người Việt Nam không có sự khác biệt với các dân tộc châu Á khác. Nghiên cứu của Joehlin Price và CS đã thấy rằng sự mất bộc lộ PMS2 là phổ biến nhất, theo sau là MLH1. Mất bộc lộ theo cặp MLH1 và PMS2 chiếm 15,7% trong khi mất bộc lộ PMS2 đơn độc chỉ quan sát thấy ở 2% các trường hợp. Mất bộc lộ theo cặp MSH2 và MSH6 chỉ xảy ra ở 1,9% các trường hợp, còn mất bộc lộ MSH6 đơn độc xảy ra chiếm 3%⁵. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có một phần tương đồng với nghiên cứu này với tỷ lệ mất bộc lộ PMS2 cao nhất, chiếm đến 34,6%, tiếp đến là MLH1, MSH6 và MSH2 (lần lượt 18,5%, 12,3% và 9,9%). Tuy nhiên tỷ lệ mất bộc lộ đơn độc PMS2 lại khá cao, quan sát được 14/81 trường hợp, chiếm tới 17,2%. Chất lượng nhuộm HMMD bị ảnh hưởng lớn bởi yếu tố bảo quản kháng nguyên qua quá trình cố định mô. Sự bắt màu yếu hay mất bộc lộ của PMS2 có thể được giải thích bằng sự thoái hóa do tình trạng thiếu oxy mô, điều trị tân bổ trợ hoặc các cơ chế khác mà ta chưa biết rõ. Do đó trong nhiều nghiên cứu, người ta khuyến cáo nên nhuộm HMMD trên các bệnh phẩm sinh thiết hay nạo buồng tử cung do mô u trong những trường hợp này được cố định tức thì và giữ được nguyên vẹn tính chất kháng nguyên.

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố mô bệnh học với tình trạng biểu hiện MMR nhưng chưa thấy có ý nghĩa thống kê. Đầu tiên là tốp mô bệnh học: trong nghiên cứu của chúng tôi 32/36 bệnh nhân MMRd có tốp mô bệnh học là UTBM dạng nội mạc, 3 trường hợp không phải dạng nội mạc gồm 1 UTBM thanh dịch và 2 UTBM hỗn hợp. Theo các nghiên cứu trước đây tại các quốc gia châu Á đã ghi

nhận khoảng 87% đến 92% trường hợp MMRd có tít mô học là dạng nội mạc và phần còn không phải dạng nội mạc bao gồm UTBM thanh dịch, tế bào sáng, không biệt hóa và carcinosarcoma^{3,4}. Tỷ lệ UTBM không phải dạng nội mạc trong nghiên cứu hiện tại không có sự khác biệt với các nghiên cứu trước đây, kiểm định mang ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

Giai đoạn FIGO và độ mô học: Kiểm định thống kê cho thấy không có sự khác biệt về giai đoạn FIGO ($p=0,731$) và độ mô học ($p=0,132$) giữa hai nhóm bệnh nhân bộc lộ và không bộc lộ protein MMR. Về mối tương quan giữa tình trạng MMRd và các đặc điểm giải phẫu bệnh của khối u, các nghiên cứu đi trước đã báo cáo những kết quả không đồng nhất. Có nghiên cứu đã kết luận không tìm thấy mối tương quan giữa MMRd với giai đoạn bệnh cũng như độ mô học⁵. Một số nghiên cứu lại thu được kết quả nhóm BN MMRd thường có tít mô bệnh học là UTBM dạng nội mạc và có các đặc điểm bệnh lý thuận lợi: BN ở giai đoạn sớm hơn, độ mô học thấp và không có di căn hạch^{3,4}. Tuy nhiên, nghiên cứu khác lại chứng minh nhóm MMRd thường liên quan tới các UTBM dạng nội mạc, độ mô học cao, xâm lấn lớp cơ sâu hơn, hay gặp LVSI hơn và ở giai đoạn tiến triển hơn⁶.

Xâm nhập lympho trong u (TILs): Shia và CS nhận thấy số lượng lớn lympho xâm nhập trong u có thể dự đoán MMRd trong UTBM nội mạc tử cung, với độ nhạy 85% và độ đặc hiệu 46%⁷. Chỉ các tế bào lympho trong đám tế bào u (tức là trong biểu mô) mới được tính là TILs. Số lượng được đánh giá trên 10 vi trường độ phóng đại cao của tiêu bản HE. Với phương pháp đánh giá này, ngưỡng cut-off được đề xuất là 40 lympho bào trên 10 vi trường độ phóng đại cao¹.

Trong nghiên cứu của chúng tôi quan sát thấy 23/36 BN nhóm MMRd có TILs, chiếm đến 63,8%, trong khi đó con số này ở nhóm MMRp thấp hơn với 21/44 BN, chiếm 47,7%. Tuy vậy, khi thực hiện kiểm định Khi bình phương cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p=0,122$) với độ tin cậy 95%.

Nảy chồi u: Do đặc tính của UTBM nội mạc tử cung, Stögbauer và CS đã phát triển một thang phân loại nảy chồi u 2 bậc thay cho thang phân loại 3 bậc cho UTBM đại trực tràng do Hội nghị Đồng thuận quốc về về nảy chồi u (ITBCC) khuyến cáo. Theo đó, nảy chồi u trong UTBM nội mạc tử cung được chia thành 2 bậc: nảy chồi u độ thấp (0-2 chồi) và nảy chồi u độ cao (≥ 3 chồi) trên 1 vi trường độ phóng đại cao². Khảo sát về tình trạng nảy chồi u trong nhóm BN nghiên cứu cho thấy nảy chồi u độ thấp gặp ở 56/81 BN (chiếm 69,1%), còn nảy chồi u độ cao quan sát thấy trên 30,1% bệnh nhân. Tỷ lệ này tương đồng với tỷ lệ trong nghiên cứu của Xiqin Qi và CS trên nhóm 172 UTBM dạng nội mạc, xác định được 61/172 BN (chiếm 35,5%) có nảy chồi u được xác nhận bằng HMMD. Ở nghiên cứu này, trong nhóm MMRd, nảy chồi u độ cao xuất hiện ở 8/36 BN, chiếm 22,2% trong khi con số này ở nhóm MMRp là 17/45 BN chiếm 37,8%. Kiểm định khi bình phương cho thấy $p=0,132$, chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nảy chồi u giữa hai nhóm BN khảo sát. Nảy chồi u thường liên quan đến mất bộc lộ với E-cadherin và tỷ lệ Ki67 thấp, là một chỉ dấu đáng tin cậy cho sự chuyển dạng biểu mô-trung mô cho nhiều loại u trong đó có UTBM nội mạc tử cung. Nảy chồi u độ cao (≥ 3 chồi) là một yếu tố tiên lượng độc lập, liên quan đến tiên lượng nặng nề và di căn hạch².

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và HMMD với 4 dấu ấn MMR trên 81 trường hợp UTBM nội mạc tử cung, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tỷ lệ mất bộc lộ protein sửa chữa bắt cặp sai DNA (MMRd) chiếm 44,4%, với tỷ lệ mất bộc lộ cao nhất là PMS2 (34,6%), sau đó đến MLH1 (18,5%), MSH6 (12,3%) và MSH2 (9,9%).

Không thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm MMRd và tít mô bệnh học, độ mô học, giai đoạn FIGO, xâm nhập lympho trong u và nẩy chồi u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al.** Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immunology Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017; 24(6): 311-335. doi: 10.1097/ PAP.0000000000000161
- Stögbauer F, Geß B, Brambs C, et al.** Independent Tissue-Based Biomarkers in Endometrioid Endometrial Cancer: Tumor Budding in Microsatellite Instability and WHO Grading in Copy-Number-Low Patients. *Cancers*. 2023; 15(15): 3832. doi: 10.3390/cancers15153832
- Kato M, Takano M, Miyamoto M, et al.** DNA mismatch repair-related protein loss as a prognostic factor in endometrial cancers. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(1):40. doi:10.3802/jgo.2015.26.1.40
- Tangjitgamol S, Kittisiam T, Tanvanich S.** Prevalence and prognostic role of mismatch repair gene defect in endometrial cancer patients. *Tumour Biol*. 2017; 39(9): 101042831772583. doi: 10.1177/ 1010428317725834
- Joehlin-Price AS, Perrino CM, Stephens J, et al.** Mismatch repair protein expression in 1049 endometrial carcinomas, associations with body mass index, and other clinicopathologic variables. *Gynecologic Oncology*. 2014; 133(1): 43-47. doi: 10.1016/ j.ygyno.2014.01.017
- McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, et al.** Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(25): 3062-3068. doi: 10.1200/ JCO. 2016.67. 8722
- Shia J, Black D, Hummer AJ, Boyd J, Soslow RA.** Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Human Pathology*. 2008; 39(1): 116-125. doi: 10.1016 /j.humpath. 2007.05.022

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ÂM ĐẠO BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TOÀN BỘ ÂM ĐẠO VÀ VẾT HẠCH TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Trí Chính¹, Trương Văn Hợp^{1,2}, Phạm Thị Diệu Hà¹,
Trần Thành Long¹, Nguyễn Bá Đạt¹, Trần Việt Hoàng¹

TÓM TẮT

Ung thư âm đạo là bệnh lý hiếm gặp chiếm khoảng 1-3% các bệnh lý ác tính của đường sinh dục nữ. Phẫu thuật có vai trò quan trọng đối với bệnh nhân giai đoạn sớm.

Mục tiêu nghiên cứu: Mục đích của nghiên cứu là đánh giá mức độ an toàn, hiệu quả của phẫu thuật nội soi cắt âm đạo toàn bộ trong điều trị ung thư âm đạo giai đoạn sớm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu thực hiện trên 8 bệnh nhân ung thư âm đạo giai đoạn sớm tại Khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện K giai đoạn 2018- 2021.

Kết quả: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 59,5, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là ra máu âm đạo, có 5 bệnh nhân u nằm ở vị trí 1/3 trên âm đạo, 2 bệnh nhân u nhiều vị trí, 1 trường hợp u 1/3 giữa âm đạo. Giải phẫu bệnh: ung thư biểu mô vảy có 3 bệnh nhân, ung thư hắc tố có 4 bệnh nhân, 1 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến. Thời gian phẫu thuật trung bình là 153 phút. Kích thước u trung bình là 2,3cm. Số hạch chậu trái trung bình vét được là 5,6 (1-8 hạch), số hạch chậu phải trung bình vét được là 6,6 (1-15 hạch). Trong đó có 2 trường hợp di căn hạch chậu. Hai bệnh nhân có u lan tỏa âm đạo nên chúng tôi tiến hành vét hạch bên hai bên, không có di căn hạch

bên trong hai trường hợp này. Thời gian nằm viện trung bình là 7,6 ngày.

Kết luận: Cắt toàn bộ âm đạo nội soi trong điều trị ung thư âm đạo giai đoạn sớm là phương pháp khả thi, hiệu quả, an toàn.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ âm đạo, ung thư âm đạo

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT OF VAGINAL CANCER BY LAPAROSCOPIC TOTAL VAGINECTOMY AND LYMPH NODE DISSECTION AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Vaginal cancer is a rare disease, accounting for 1-3% of all malignant genital tract tumors in women. Surgery is important for early-stage disease.

Objectives: The objective of our study was to evaluate the safety and efficacy of laparoscopic total vaginectomy in the treatment of early-stage vaginal cancer.

Patient and method: A retrospective study was carried out on 8 early-stage vaginal cancer patients at the Department of Gynecologic Surgery, Vietnam national cancer hospital in the period from 2018 to 2021.

Results: The mean age of the patients was 59.5, and the most common clinical presentation was vaginal bleeding. The lesion was confined to the upper one-third of the vagina in 5 cases, the middle one-third in one case and there are two cases with many lesions in the vagina. The histology was squamous cell cancer in three patients and melanoma in four patients and

¹Bệnh viện K

²Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Trí Chính

Email: letrichinh@yahoo.com

Ngày nhận bài: 21.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

adenocarcinoma in a patient. Mean operation time was 153 minutes. The mean tumor size was 2.3cm. The number of left iliac lymph nodes was 5.6 (1-8 lymph nodes), and right iliac lymph nodes were 6.6 (1-15 lymph nodes), including two cases of lymph node metastasis. Two patients had many lesions in the vagina, so we performed bilateral inguinal lymphadenectomy, all of the nodes were negative. The mean hospital stay after surgery was 7.6 days.

Conclusion: Laparoscopic radical vaginectomy in the treatment of early-stage vaginal cancer was a feasible, effective and safe method.

Keywords: laparoscopic radical vaginectomy, vaginal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư âm đạo nguyên phát là bệnh lý hiếm gặp trong ung thư phụ khoa, chiếm khoảng 1-3% bệnh lý ác tính đường sinh dục nữ và chỉ chiếm 10% bệnh lý ác tính của âm đạo^{1,2,3}. Thể mô bệnh học hay gặp nhất trong u nguyên phát âm đạo là ung thư biểu mô vảy, các thể khác ít gặp hơn như ung thư hắc tố, sarcôm, ung thư biểu mô tuyến vảy và một số thể hiếm gặp khác. Điều trị ung thư âm đạo tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, vị trí u, kích thước khối u, thể mô bệnh học và tuổi của bệnh nhân. Phẫu thuật được chỉ định cho trường hợp khối u giai đoạn sớm. Phẫu thuật cắt âm đạo toàn bộ được chỉ định cho những bệnh nhân giai đoạn sớm, u vị trí 1/3 trên và 1/3 giữa âm đạo. Đây là một phẫu thuật khó do âm đạo ngay sát với các cơ quan lân cận: bàng quang, niệu đạo, trực tràng, ống hậu môn, vì thế hiện tại có ít nghiên cứu về phẫu thuật này. Ngay nay, cùng với sự tiến bộ của phẫu thuật nội soi, phẫu thuật cắt âm đạo toàn bộ nội soi đã cho thấy những ưu điểm so với mổ mở như: thời gian nằm viện ngắn hơn, lượng máu mất ít hơn, bệnh nhân ít đau hơn...

Chúng tôi xin trình bày chùm ca bệnh chẩn đoán ung thư âm đạo được phẫu thuật cắt âm đạo toàn bộ nội soi được thực hiện tại Khoa Ngoại Phụ khoa, Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu được thực hiện tại Khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện K. Trong giai đoạn 2018-2021 có 8 trường hợp bệnh nhân ung thư âm đạo giai đoạn I được tiến hành phẫu thuật nội soi cắt âm đạo toàn bộ kèm vét hạch. Các bệnh nhân đều được tiến hành đánh giá trước mổ bằng thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm chụp cộng hưởng từ tiểu khung đánh giá mức độ xâm lấn, lan rộng và kích thước khối u, tình trạng hạch, chụp XQ ngực, siêu âm ổ bụng, sinh thiết làm giải phẫu bệnh.

Các bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật được tiến hành phẫu thuật bao gồm 2 thì: Thì bụng, chúng tôi tiến hành phẫu thuật nội soi đường bụng, vét hạch chậu hai bên, phẫu tích cắt tử cung toàn bộ và phẫu tích sâu xuống âm đạo, tránh làm tổn thương trực tràng, bàng quang. Sau khi xong thì bụng, đến thì tăng sinh môn - âm đạo, phẫu thuật viên sẽ tiến hành phẫu tích âm đạo, để tách hết phần âm đạo còn lại khỏi các cấu trúc lân cận (bàng quang, trực tràng). Sau đó bệnh phẩm sẽ được lấy qua đường âm đạo. Trường hợp khối u lan rộng tới 1/3 dưới âm đạo, hoặc tổn thương đa ổ, chúng tôi tiến hành vét hạch bên hai bên.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 59,5, bệnh nhân trẻ nhất là 45 tuổi, lớn nhất là 69 tuổi.

Triệu chứng thường gặp nhất là ra máu âm đạo bất thường 5/8 bệnh nhân, ngoài ra các triệu chứng khác có thể gặp như: ra dịch âm đạo 2/8 bệnh nhân và 1 bệnh nhân khám sức khỏe phát hiện bệnh.

Tất cả các bệnh nhân đều được chẩn đoán giai đoạn I theo phân loại FIGO 2018. Đặc điểm chi tiết hơn của bệnh nhân được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1. Một số đặc điểm của bệnh nhân

Bệnh nhân	Tuổi	Vị trí u	Kích thước u	Thể giải phẫu bệnh
1	66	1/3 trên	1,5x1 cm	Ung thư biểu mô vảy
2	64	1/3 trên	3x2 cm	Ung thư biểu mô vảy
3	69	1/3 giữa	4x3 cm	Ung thư biểu mô vảy
4	51	1/3 trên	2x1,5 cm	Ung thư biểu mô tuyến
5	61	1/3 trên	2,5x2 cm	Ung thư hắc tố
6	60	1/3 trên	2x2 cm	Ung thư hắc tố
7	60	Nhiều vị trí	3x2,5 cm	Ung thư hắc tố
8	45	Nhiều vị trí	1x0,3 cm	Ung thư hắc tố

Tất cả các bệnh nhân đều được tiến hành vét hạch chậu 2 bên, số hạch chậu trái trung bình vét được là 5,6 (1-8 hạch), số hạch chậu phải trung bình vét được là 6,6 (1-15 hạch). Trong đó có 1 trường hợp dương tính hạch chậu 2 bên và 1 trường hợp hạch chậu phải dương tính. Hai bệnh nhân có u lan tỏa âm đạo nên chúng tôi tiến hành vét hạch bẹn hai bên.

Kết quả giải phẫu bệnh không có di căn hạch bẹn trong hai trường hợp này.

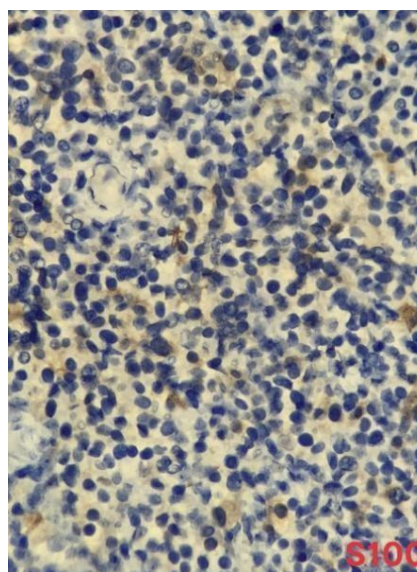
Thời gian phẫu thuật trung bình là 153 phút (105-255 phút). Trong quá trình phẫu thuật lượng máu mất là không nhiều nên không có bệnh nhân nào của chúng tôi phải tiến hành truyền máu trong mổ, và không ghi nhận biến chứng trong mổ.

Thời gian nằm viện trung bình là 7,6 ngày (6-10 ngày).

Sau điều trị bệnh nhân đã được hội chẩn với các chuyên gia hóa chất và xạ trị. Có 7/8 bệnh nhân được điều trị bổ trợ sau phẫu thuật.



Ảnh bệnh phẩm sau mổ



Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch

IV. BÀN LUẬN

Ung thư nguyên phát âm hộ là bệnh lý hiếm gặp, tỷ lệ mắc bệnh xấp xỉ 1/100000 người. Bệnh thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi với độ tuổi trung bình là 60 tuổi, mặc dù có thể gặp cả ở người trẻ^{1,4}. Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình là 59,5 (45-69), kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác.

Cũng tương tự như ung thư cổ tử cung, HPV được xem là yếu tố nguy cơ chính của ung thư âm đạo, đặc biệt là HPV 16. Ngoài ra các yếu tố nguy cơ khác như: nhiều bạn tình, quan hệ tình dục sớm, hút thuốc lá⁴.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là ra máu âm đạo bất thường chiếm 62,5%, chảy dịch âm đạo chiếm 25,0%. Nghiên cứu của tác giả Jain trên 11 BN ung thư âm đạo cho thấy có 5 BN ra máu âm đạo bất thường, 2 BN chảy dịch âm đạo, 2 BN có rối loạn tiểu tiện, 1 BN có sút cân, táo bón và 1 BN có khối u lồi ra ngoài âm đạo¹. Phân loại giai đoạn ung thư âm đạo nguyên phát thường được áp dụng theo phân loại của FIGO dựa trên kích thước khối u, mức độ xâm lấn và di căn của khối u. Nghiên cứu tổng hợp trên 1375 BN cho thấy, tỷ lệ gặp giai đoạn I là 26%, giai đoạn II 37%, giai đoạn III 24%, giai đoạn IV 13%⁴.

Vị trí hay gặp ung thư âm đạo là 2/3 trên âm đạo. Nghiên cứu hồi cứu trên 91 BN của đại học Stanford cho thấy 46,2% trường hợp u nằm ở vị trí 1/3 trên, 11,0% vị trí 1/3 giữa, 23,1% gặp ở vị trí 1/3 dưới và 19,8% trường hợp khối u lan tỏa toàn bộ âm đạo⁵. Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy u thường hay gặp ở thành sau, 1/3 trên của âm đạo^{1,4}. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá trên nhóm đối tượng bệnh nhân được phẫu thuật cắt âm đạo toàn bộ, vì thế u gặp ở 2/3 trên âm đạo. Tuy nhiên, chúng tôi cũng ghi nhận

2 trường hợp có nhiều tổn thương lan tỏa thành âm đạo. Dẫn lưu bạch huyết âm đạo tùy theo vị trí: 1/3 trên âm đạo dẫn lưu bạch huyết về hạch chậu ngoài, 1/3 giữa về hạch chậu trong và chậu chung, 1/3 dưới dẫn lưu về bẹn nông và hạch quanh trực tràng⁶. Đây là cơ sở để vét hạch trong ung thư âm đạo.

Mô bệnh học ung thư nguyên phát âm đạo thường gặp nhất là ung thư biểu mô vảy chiếm khoảng 90%, ung thư biểu mô tuyến chiếm 8-10%, hiếm gặp hơn là u lympho, sarcoma, ung thư hắc tố³. Trong nghiên cứu của chúng tôi thể mô bệnh học chiếm tỷ lệ nhiều nhất là ung thư hắc tố 4/8 trường hợp, ung thư biểu mô vảy chiếm 3/8 trường hợp và 1 trường hợp là ung thư biểu mô tuyến. Sự khác biệt này theo chúng tôi có thể có các lý do sau:

1) do nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu còn rất nhỏ, chưa mang tính đại diện cho bệnh, 2) vì đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được phẫu thuật cắt âm đạo toàn bộ nên thường là những trường hợp u lan tỏa âm đạo, thực tế trong nghiên cứu có 2 trường hợp u lan tỏa đều là ung thư hắc tố. Hơn nữa những trường hợp ung thư hắc tố do tính ác tính cao nên phẫu thuật viên sẽ cắt rộng tổn thương hơn, còn những trường hợp không phải ung thư hắc tố chỉ cần cắt rộng u đảm bảo diện cắt rộng rãi khoảng 1cm.

Do tính hiếm gặp của bệnh nên không có các nghiên cứu ngẫu nhiên để so sánh hiệu quả của các phương pháp điều trị, mà thường dựa trên các nghiên cứu hồi cứu với cỡ mẫu không đủ lớn và ngoại suy từ điều trị ung thư cổ tử cung và âm hộ. Chính vì vậy điều trị ung thư âm đạo được các giả khuyến cáo nên các thể hóa điều trị dựa trên các yếu tố: tuổi, thể trạng, giai đoạn bệnh^{1,3}. Các phương pháp điều trị bao gồm phẫu thuật, xạ trị, điều trị toàn thân.

Phẫu thuật được áp dụng cho những trường hợp bệnh giai đoạn I và khối u không quá lớn. Đây là phẫu thuật khó vì vị trí giải phẫu của âm đạo ngay sát với các cơ quan quan trọng khác như: bàng quang, niệu đạo, trực tràng, ống hậu môn, đòi hỏi phải được thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa và bởi phẫu thuật viên có kinh nghiệm. Khuyến cáo của Liên đoàn sản phụ khoa quốc tế (FIGO):

- Phẫu thuật được chỉ định cho những trường hợp u giai đoạn sớm giới hạn trong thành âm đạo.

- U vị trí phía trên âm đạo: phẫu thuật cắt tử cung triệt căn, cắt âm đạo toàn bộ đảm bảo diện cắt 1cm, vét hạch chậu 2 bên.

- U vị trí thấp: Phẫu thuật cắt rộng u đảm bảo diện cắt 1cm, vét hạch bẹn hai bên.

Phẫu thuật có vai trò quan trọng đối với bệnh nhân giai đoạn sớm. Nghiên cứu từ cơ sở dữ liệu quốc gia Hoa Kỳ cho thấy thời gian sống thêm 5 năm của nhóm bệnh nhân giai đoạn 1 được điều trị phẫu thuật cao hơn so với nhóm được điều trị xạ trị triệt căn, 90% so với 63%⁷. Nghiên cứu của tác giả Tjalma so sánh thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân được điều trị phẫu thuật đơn thuần, phẫu thuật kết hợp với xạ trị và xạ trị đơn thuần. Thời gian sống thêm 5 năm của 3 nhóm BN lần lượt là 92%, 71% và 44%. Kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của phẫu thuật đối với BN giai đoạn mô được⁸.

Trước đây phẫu thuật cắt âm đạo toàn bộ được tiến hành mổ mở đường bụng kết hợp với mổ đường âm đạo. Tuy nhiên kỹ thuật này được sử dụng không thường xuyên do dễ làm tổn thương các cơ quan lân cận âm đạo như bàng quang, niệu đạo, trực tràng. Cùng với sự tiến bộ của kỹ thuật mổ nội soi, phẫu thuật cắt âm đạo toàn bộ kết hợp mổ nội soi

đường bụng và đường âm đạo đã dần trở nên phổ biến và cho thấy ưu điểm hơn so với phương pháp mổ mở đường bụng như: lượng máu mất ít hơn, thời gian hồi phục sớm hơn, ít đau hơn, tỷ lệ tắc ruột sau mổ thấp hơn. Hiện nay chưa có nghiên cứu so sánh hiệu quả của hai phương pháp mổ mở và mổ nội soi đường bụng. Tuy nhiên ta có thể đánh giá gián tiếp qua các nghiên cứu. Nghiên cứu của tác giả Yuyan Li trên 12 BN được phẫu thuật nội soi cho thấy lượng máu mất trung bình là 135,2 ml không có bệnh nhân nào cần truyền máu trong mổ⁸. Nghiên cứu của tác giả Vandana Jain trên 11 BN phẫu thuật mổ mở cho thấy lượng máu mất trung bình là 407 ml, có 5/11 bệnh nhân cần truyền máu trong mổ¹. Giải thích cho sự khác biệt này có thể là do kỹ thuật mổ nội soi giúp các phẫu thuật viên có thể quan sát rõ ràng hơn các mạch máu quanh âm đạo và cổ tử cung, từ đó có thể phẫu tích rõ hơn, cầm máu sẽ tốt hơn, cũng như giảm nguy cơ tổn thương các cơ quan lân cận.

Được tiến hành từ năm 2018 tại Khoa ngoại phụ khoa - Bệnh viện K, kỹ thuật cắt tử cung, âm đạo toàn bộ kết hợp nội soi đường bụng và đường âm đạo đã được chúng tôi áp dụng một cách thuần thực. Chúng tôi ghi nhận những ưu điểm của phẫu thuật mổ nội soi như: phẫu trường rõ ràng hơn so với mổ mở, lượng máu mất ít hơn, thời gian hồi phục sau mổ nhanh hơn, bệnh nhân ít đau hơn. Về mức độ an toàn của phẫu thuật, trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào biến chứng trong mổ. Nghiên cứu của tác giả Bin Ling và cộng sự với 4 BN được phẫu thuật nội soi không ghi nhận trường hợp biến chứng sau mổ, và tái phát tại thời điểm 46 tháng. Tác giả Yuyan Li và cộng sự thực hiện mổ nội soi 11 trường hợp cũng không ghi nhận biến chứng sau

mổ. Nghiên cứu của tác giả Jain trên nhóm bệnh nhân mổ mở cho thấy: Biến chứng lớn sau mổ được tác giả ghi nhận với tỷ lệ 9,09%: có 1 trường hợp bị rò âm đạo bằng quang sau mổ 2 tháng, 1 BN tiểu không tự chủ kéo dài trong 3 tháng, 1 BN có nang bạch huyết sau mổ 8 tháng¹.

Yếu tố quan trọng trong tiên lượng của ung thư âm đạo là giai đoạn bệnh. Nghiên cứu từ dữ liệu quốc gia Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân từ giai đoạn II, kích thước khối u cũng là yếu tố tiên lượng khi u < 4cm có thời gian sống thêm 5 năm cao hơn so với so với nhóm u > 4cm tương ứng là 84% và 65%. Ung thư hắc tố âm đạo có tiên lượng xấu hơn so với các thể giải phẫu bệnh khác³.

V. KẾT LUẬN

Ung thư âm đạo là bệnh lý ung thư phụ khoa hiếm gặp. Phẫu thuật có vai trò quan trọng đối với trường hợp giai đoạn sớm. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi với số lượng bệnh nhân không lớn nhưng đã cho thấy phẫu thuật nội soi cắt âm đạo toàn bộ đường bụng kết hợp với đường âm đạo là phương pháp an toàn, khả thi và có nhiều ưu điểm hơn mổ mở. Cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá đầy đủ hơn về kết quả ung thư học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jain V, Sekhon R, Giri S, et al. Role of Radical Surgery in Early Stages of Vaginal Cancer- Our Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(6):1176-1181.
2. Ozgul N, Basaran D, Boyraz G, Salman C,

Yuce K. Radical Hysterectomy and Total Abdominal Vaginectomy for Primary Vaginal Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(3).

3. **Cancer of the vagina:** 2021 update - Adams - 2021 - International Journal of Gynecology & Obstetrics - Wiley Online Library. Accessed July 31, 2022. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13867>
4. Vaginal cancer - Up To Date. Accessed July 31, 2022. https://www.uptodate.com/contents/vaginalcancer?search=vaginal%20cancer&source=search_result&selected_title=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93(3):211-224.
6. Puri. Primary vaginal malignant melanoma: A rare entity with review of literature. Accessed November 21, 2020. https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2019;volume=15;-issue=6;spage=1392;epage=1394;-aulast=Puri#google_vignette
7. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer*. 1998;83(5):1033-1040.
8. Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol*. 2001;81(3):360-365.

PHẪU THUẬT ROBOT TRONG UNG THƯ PHỤ KHOA TẠI BỆNH VIỆN K: DỮ LIỆU 2021-2022

Phạm Văn Bình¹, Nguyễn Văn Hà¹, Mai Văn Tuấn²,
Trương Minh Tuấn², Lê Trí Chính¹, Chử Quốc Hoàn¹,
Trần Giang Châu¹, Đào Văn Tú¹, Lê Văn Quảng^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: báo cáo kết quả bước đầu áp dụng phẫu thuật robot trong ung thư phụ khoa tại Bệnh viện K giai đoạn 2021-2022

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 8 bệnh nhân ung thư phụ khoa đầu tiên được áp dụng phẫu thuật robot tại Bệnh viện K, sử dụng hệ thống robot phẫu thuật Da Vinci thế hệ Xi

Kết quả: có 4 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung và 4 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm được phẫu thuật robot, tuổi trung bình 47.0 ± 10.0 (30-63 tuổi), BMI trung bình 22.2 ± 1.24 ; 4 trường hợp cắt tử cung toàn bộ và vét hạch, 2 trường hợp cắt tử cung triệt căn bảo tồn thần kinh và vét hạch, 2 trường hợp cắt tử cung ngoài cân; thời gian mổ từ 60-300 phút, lượng máu mất ước tính 2-80ml, không có tử vong, không có biến chứng, thời gian nằm viện 6-7 ngày, 6 trường hợp vét hạch chậu hai bên, có 2 trường hợp có vét hạch cạnh động mạch chủ, trung vị số hạch xét nghiệm là 14 (12-26 hạch)

Kết luận: bước đầu triển khai phẫu thuật robot trong ung thư phụ khoa tại Bệnh viện K cho kết quả thuận lợi

Từ khóa: phẫu thuật robot, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung

SUMMARY

ROBOTIC SURGERY IN THE MANAGEMENT OF GYNECOLOGIC MALIGNANCIES AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL: 2021 TO 2022 DATA

Objectives: we aim to report initial results of applying robotic surgery in gynecological cancers at K hospital in the period of 2021-2022

Materials and method: the first 8 gynecological cancer patients received robotic surgery at K hospital, using the Xi generation Da Vinci surgical robot system.

Results: there were 4 patients with endometrial cancer and 4 patients with early stage cervical cancer who received robotic surgery, the average age was 47.0 ± 10.0 (30-63 years old), the average BMI was 22.2 ± 1.24 ; 4 cases of total hysterectomy and lymph node dissection, 2 cases of nerve-preserving radical hysterectomy and lymph node dissection, 2 cases of extrafascial hysterectomy; operative time ranging from 60-300 minutes, estimated blood loss was 2-80ml, no deaths, no complications, length of hospital stay was 6-7 days, in 6 cases of bilateral pelvic lymph node dissection, para-aortic lymph node dissection was performed in two cases, median number of lymph nodes examined was 14 (ranging 12-26 lymph nodes)

Conclusion: initially implementing robotic surgery in gynecological cancers at K hospital showed favorable results

Keywords: robotic surgery, apparent early-stage endometrial cancer, early-stage cervical cancer

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Bình

Email: binhva@yahoo.fr

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ thống phẫu thuật Robot Da Vinci là hệ thống phẫu thuật robot phổ biến nhất trên thế giới. Có trên 4.400 hệ thống Da Vinci được lắp đặt trên hơn 60 quốc gia, với khoảng 875.000 phẫu thuật được thực hiện vào năm 2017. Tính đến nay có trên 5 triệu cuộc mổ đã được thực hiện thành công với hệ thống phẫu thuật da Vinci. Dù có những số liệu rất đáng khích lệ, lĩnh vực phẫu thuật có sự hỗ trợ của robot vẫn còn là mới mẻ và đang trong giai đoạn phát triển và hoàn thiện. Nhiều công nghệ hiện đại đang tác động tích cực đến thực hành phẫu thuật và nền tảng robot phẫu thuật như hệ thống Da Vinci sẽ đóng một vai trò quan trọng trong quá trình phát triển này¹. Năm 2000 FDA cấp phép cho hệ thống phẫu thuật robot Da Vinci thế hệ đầu tiên trong phẫu thuật thông thường. Kể từ đó, lần lượt các thế hệ Robot tiếp theo ra đời là Da Vinci S năm 2006, Da Vinci Si năm 2009, Da Vinci Xi năm 2014 và Da Vinci X năm 2017. Thế hệ robot sau luôn thừa hưởng ưu điểm của thế hệ trước và khắc phục những hạn chế mà thế hệ robot trước^{1,2}.

Năm 1999, nội soi tử cung là phẫu thuật phụ khoa đầu tiên sử dụng robot trong phẫu thuật (Falcone. 1999). Tiếp sau đó là phẫu thuật cắt tử cung bằng robot được thực hiện năm 2002 (Diaz-Arrastia. 2002) được đánh giá cao bởi một số nghiên cứu ủng hộ tính khả thi của phương pháp này (Marchal. 2005; Fiorentino. 2006; Advincula 2006). Năm 2005, FDA đã cấp phép cho hệ thống phẫu thuật nội soi robot da Vinci Surgical System, Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA trong phẫu thuật nội soi phụ khoa³. Kể từ đó, nhiều báo cáo về phương pháp tiếp cận bằng robot đối với nhiều phẫu thuật trong bệnh phụ khoa lành tính cũng như

trong ung thư phụ khoa, bao gồm phẫu thuật lạc nội mạc tử cung (Nezhat et al. 2010), u xơ tử cung (Nezhat et al. 2009b), cắt phần phụ (Nezhat et al. 2009a; Magrina et al. 2009), u buồng trứng (Magrina et al. 2011), và ung thư nội mạc tử cung (Hong et al. 2011) và điều trị được công bố⁴.

Phẫu thuật robot đã ra đời để khắc phục những giới hạn của phẫu thuật nội soi thông thường. Phẫu thuật robot có hình ảnh 3D, dụng cụ có 7 góc cử động với thao tác cổ tay, không có sự rung lắc của dụng cụ khi phẫu tích, trường nhìn 3D độ phân giải cao và tư thế mổ của phẫu thuật viên có tính công thái học. Phẫu thuật robot ứng dụng trong ung thư phụ khoa sẽ phát huy được ưu thế kỹ thuật khi phẫu tích trong tiểu khung hẹp, đặc biệt ở bệnh nhân béo.

Thế hệ robot Da Vinci Xi là thế hệ robot tiên tiến hiện nay. Nước ta có một hệ thống robot thế hệ này nằm tại Bệnh viện K. Các phẫu thuật ung thư tiêu hóa đặc biệt là ung thư đại trực tràng sử dụng công nghệ phẫu thuật này đã được thực hiện và được báo cáo. Các trường hợp ung thư phụ khoa đầu tiên được ứng dụng phẫu thuật robot đã được thực hiện tại bệnh viện chúng tôi từ tháng 3 năm 2021. Báo cáo dưới đây trình bày dữ liệu kết quả triển khai thí điểm phẫu thuật có robot hỗ trợ thực hiện trong các chuyên ngành phẫu thuật ngoài tiêu hóa, trong đó có phẫu thuật phụ khoa, nhằm báo cáo những kết quả bước đầu triển khai kỹ thuật với công nghệ phẫu thuật hứa hẹn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung được chẩn đoán giai đoạn trước mổ là giai đoạn FIGO I (FIGO 2009), phân nhóm nguy cơ thấp, trung bình, trung bình cao và cao theo ESGO – ESTRO – ESP 2020⁵, bệnh nhân

ung thư cổ tử cung giai đoạn < IB1 (FIGO 2018). Bệnh nhân lựa chọn phẫu thuật robot sau khi được giải thích về mục tiêu, nguy cơ của phẫu thuật cũng như ưu nhược điểm của từng đường tiếp cận. Bệnh nhân được phẫu thuật tại trung tâm phẫu thuật nội soi robot, khoa Điều trị theo yêu cầu, Bệnh viện K, sử dụng hệ thống robot phẫu thuật Da Vinci thế hệ Xi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, California, Hoa Kỳ), trong khoảng thời gian từ khi bắt đầu triển khai phẫu thuật robot trong ung thư phụ khoa, cho tới tháng 12/2022.

Sau khi gây mê, chuẩn bị tư thế, vào bụng bằng “open technique” với một trong hai chiến lược đặt troca, thực hiện bơm hơi ổ bụng, đèn soi robot được đưa vào và quan sát khoang phúc mạc. Docking trái được áp dụng để tương tác giữa phẫu thuật viên và trợ thủ thuận lợi hơn, phù hợp cách bố trí các cấu phần robot trong phòng mổ, dù với ưu điểm thế hệ Xi, docking có thể được thực hiện từ nhiều góc khác nhau.

Phẫu thuật được thực hiện theo phác đồ được áp dụng tại Bệnh viện K, cắt tử cung toàn bộ, vét hạch đối với ung thư nội mạc tử cung. Quyết định vét hạch cạnh động mạch chủ, cắt mạc nối lớn, bảo tồn buồng trứng, hoặc bỏ qua vét hạch nếu phù hợp về chỉ định. Đối với ung thư cổ tử cung giai đoạn IB1, phẫu thuật cắt tử cung triệt căn bảo tồn thần kinh (cắt tử cung type C1 theo phân loại của Querleu – Morrow 2008, mô tả chi tiết thêm bởi Querleu – Cibula – Abu-Rustum 2017)⁶.

Trong trường hợp bệnh nhân được thực hiện lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa, ICG là chất dẫn đường được ưu tiên sử dụng, chế độ “đom đóm” được tích hợp sẵn trong robot phẫu thuật được dùng để quan sát hệ thống bạch huyết. Quy trình liên quan tới

sinh thiết hạch cửa đã được mô tả trong báo cáo trước đây⁷.

Đặc điểm bệnh nhân và bệnh bao gồm tuổi, chỉ số khối cơ thể, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình, giai đoạn bệnh trước mổ, thể giải phẫu bệnh, độ mô học, độ sâu xâm lấn, xâm lấn mạch bạch huyết được thu thập. Một số kết quả phẫu thuật được ghi nhận: thời gian mổ (rạch da tới khi đóng da), thời gian docking robot, lượng máu mất ước tính, thời điểm có trung tiện sau mổ, thời gian nằm viện, biến chứng trong mổ, biến chứng sau mổ

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 12 năm 2022, 8 bệnh nhân ung thư phụ khoa đã được phẫu thuật nội soi robot tại bệnh viện, tuổi từ 30 tới 63, tuổi trung bình 47. Không có bệnh nhân nào thừa cân béo phì, chỉ số khối cơ thể trung bình là 22.2 ± 1.24 . Có hai bệnh nhân có tiền sử mổ bụng cũ.

Trong 8 bệnh nhân đầu tiên này, có 4 trường hợp ung thư nội mạc tử cung, 3 trường hợp ung thư cổ tử cung xâm nhập, 1 trường hợp ung thư cổ tử cung tại chỗ. Bệnh đều ở giai đoạn sớm. Các trường hợp ung thư cổ tử cung xâm nhập có kích thước u nhỏ, được chỉ định phẫu thuật xâm lấn tối thiểu. Các bệnh nhân lựa chọn phẫu thuật robot thay vì phẫu thuật nội soi quy ước hay mổ mở, sau khi đã được giải thích về ưu nhược điểm của từng phương pháp. Bảng 1 trình bày tóm lược đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu và phương pháp phẫu thuật.

Bốn bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung được cắt tử cung toàn bộ và hai phần phụ, vét hạch chậu. Có ba bệnh nhân trong số này được lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa đi kèm với vét hạch chậu, trong đó có một bệnh nhân được vét hạch cạnh động

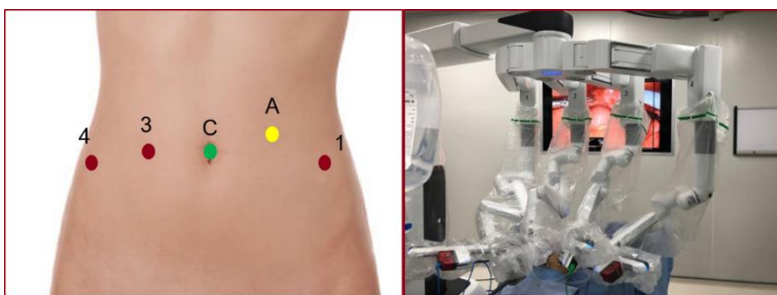
mạch chủ. Thời gian mổ từ 60 – 180 phút, lượng máu mất ước tính 2-30ml.

Hai trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn IB1 được cắt tử cung triệt căn bảo tồn thần kinh, lập bản đồ bạch huyết, sinh thiết hạch cửa, vết hạch chậu hai bên bằng robot. Có một bệnh nhân được vết hạch cạnh động mạch chủ dưới mạc treo tràng. Thời gian mổ hai ca bệnh này là 300 và 280 phút. Lượng máu mất ước tính là 50 và 80ml.

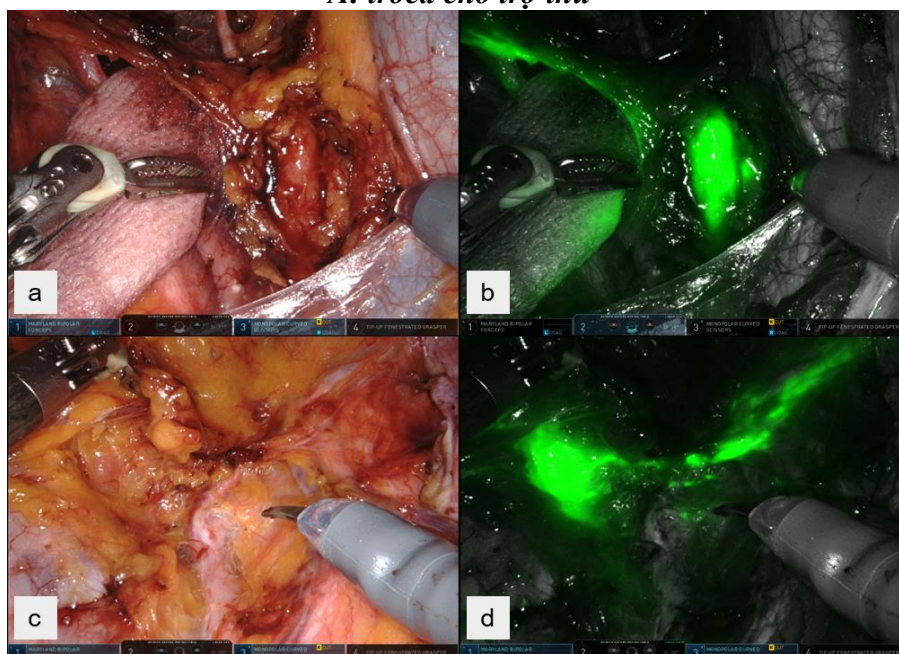
Với trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn IA1 và trường hợp CIN III, phẫu thuật mà bệnh nhân đã nhận là nội soi robot cắt tử

cung ngoài cân, trong 1 giờ mổ.

Tính chung hai nhóm bệnh ung thư, có 6 bệnh nhân có vết hạch chậu trong đó có 2 bệnh nhân có vết hạch cạnh động mạch chủ kèm theo. Trung vị số hạch được xét nghiệm là 14 hạch (12-26). Có 5 bệnh nhân được lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa hai bên chậu là 100%. Vị trí và đặc điểm hiện hình hạch cửa cũng như lợi điểm của sinh thiết hạch cửa khi thực hiện bằng Robot Da Vinci không được trình bày và thảo luận trong báo cáo này. Một số kết quả ngoại khoa được trình bày trong bảng số 2.



Hình 1. Vị trí troca, docking robot. 1,3,4: 3 troca robot, C: troca mang camera robot, A: troca cho trợ thủ



Hình 2. Sinh thiết hạch cửa. a,b: hạch cửa chậu bên phải; c,d: hạch cửa chậu bên trái

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân, phương pháp phẫu thuật

Số thứ tự	Tuổi	BMI	Bệnh	Giai đoạn bệnh trước mổ	Thể GPB, độ mô học	Phương pháp phẫu thuật	Kết quả phẫu thuật, giải phẫu bệnh sau mổ
1	30	22.2	CeCa	IA1	SSC G2	Cắt tử cung ngoài cân	pT1a, DSI 2mm
2	50	22.6	CIN III	Tis	CIN III	Cắt tử cung ngoài cân và hai phần phụ	CIN III
3	52	22.6	EmCa	IA	EEC G2	Cắt tử cung toàn bộ và hai phần phụ, vết hạch chậu hai bên	pT1a, 14 N(-), LVSI (+)
4	45	21.9	EmCa	IA	EEC G2	Cắt tử cung toàn bộ và hai phần phụ, vết hạch chậu hai bên	pT2, 12 N(-)
5	51	20.8	EmCa	IA	EEC G2	Cắt tử cung toàn bộ và hai phần phụ, vết hạch chậu hai bên, vết hạch cạnh động mạch chủ	pT1a, 14 N(-), EEC G2, LVSI (+)
6	63	22.7	EmCa	IA	EEC G1	Cắt tử cung toàn bộ và hai phần phụ, vết hạch chậu hai bên	pT1a, 15 N(-), EEC G2, LVSI (-)
7	37	22.5	CeCa	IB1	SSC G2	Cắt tử cung triệt căn bảo tồn thần kinh, vết hạch chậu hai bên	pT1b1, 13N(-), SCC G2, LVSI (-)
8	48	22.5	CeCa	IB1	SSC G2	Cắt tử cung triệt căn bảo tồn thần kinh, vết hạch chậu hai bên, vết hạch cạnh động mạch chủ	pT1b1, 26N(-), SCC G2, LVSI (-)

BMI: chỉ số khối cơ thể

SSC: ung thư biểu mô vảy

CeCa: Ung thư cổ tử cung; EmCa: Ung thư nội mạc tử cung; CIN III: tân sản nội biểu mô cổ tử cung độ III

EEC: ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung

G1: độ mô học 1; G2: độ mô học 2; N(-):

LVSI: Xâm nhập khoang mạch bạch huyết, DSI: xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung

Bảng 2. Kết quả ngoại khoa

	Trung vị	Khoảng
Thời gian mổ (da tới da, phút)	160	60 - 300
Thời gian docking	15	10 - 25
Lượng máu mất ước tính (ml)	20	2 - 80
Thời gian nằm viện (ngày)		6 - 7
Biến chứng	0	
Chuyển mổ mở	0	

IV. BÀN LUẬN

Phẫu thuật xâm lấn tối thiểu là điều trị chuẩn đối với ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm, và là một lựa chọn điều trị đối với ung thư cổ tử cung giai đoạn <1B1, sau những dữ liệu về sống thêm của thử nghiệm LACC. Phẫu thuật robot mang lại nhiều lợi điểm so với phẫu thuật nội soi, từ sự ổn định của camera, tới sự ổn định và cử động chính xác của dụng cụ, góc cử động dụng cụ linh hoạt, tới các yếu tố liên quan tới công thái học, cho người phẫu thuật viên. Nhờ vào những ưu điểm đó, một số tác giả cho rằng, trong ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, phẫu thuật robot có thể đem lại kết quả tốt hơn so với phẫu thuật nội soi quy ước, vì vậy hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn, đa trung tâm, đang được tiến hành nhằm so sánh phẫu thuật robot với mổ mở trong quản lý ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm.

Trong giai đoạn mới triển khai phẫu thuật robot trong ung thư phụ khoa, thời gian phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới với thời gian trung bình trong ung thư nội mạc tử cung là 75 – 264 phút và 60 – 390 phút với ung thư cổ tử cung. Thời gian mổ phụ thuộc vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên và toàn bộ ê kíp³. Thời gian docking trung bình của nhóm bệnh nhân là 15 phút, dài nhất là 25 phút ở bệnh nhân thứ tư triển khai lại phẫu thuật nội soi robot sau một khoảng thời gian ngắt quãng bởi đại dịch.

Số lượng máu mất trung vị là 20ml, nhiều nhất là 80ml ở bệnh nhân mổ cắt tử cung triệt căn bảo tồn thần kinh do phẫu thuật phức tạp hơn, phẫu tích rộng rãi. Nghiên cứu của Johansen và cs trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm được phẫu thuật cắt tử cung triệt căn có hỗ trợ robot số lượng máu mất trung bình từ 60 –

80ml⁸. Nghiên cứu của Bennich khi ứng dụng robot trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm, lượng máu mất trung bình từ 5-100ml⁹. Giảm chảy máu là một ưu điểm của phẫu thuật nội soi robot. Ưu điểm này tới từ sự quan sát rõ ràng và phẫu tích tỉ mỉ.

Trong sáu bệnh nhân có vết hạch, trung bình số lượng hạch được xét nghiệm là 16 hạch. Kết quả này tương đương với kết quả của nhiều nghiên cứu là từ 6 – 18 hạch vết được^{3,10}. Số lượng hạch vết được như là một chỉ tiêu phản ánh kết quả gần về mặt ung thư học. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, phẫu thuật robot trong ung thư nội mạc tử cung và ung thư cổ tử cung vết được số lượng hạch tương đương với mổ nội soi quy ước cũng như với mổ mở.

Toàn bộ bệnh nhân đều được thực hiện thành công bằng phẫu thuật robot, không có trường hợp nào phải chuyển mổ mở hoặc mổ nội soi. Các nghiên cứu lớn trên thế giới và trong nước cho thấy kết quả chuyển mổ mở của phẫu thuật nội soi thông thường là từ 3% đến 5% ở thời điểm hiện nay khi mà kỹ năng mổ nội soi thông thường của các phẫu thuật viên đã được hoàn thiện. Như vậy chứng tỏ phẫu thuật robot có ưu điểm hơn hẳn phẫu thuật nội soi thông thường với tỷ lệ chuyển mổ mở thấp.

Biến chứng trong và sau mổ là một tiêu chuẩn quan trọng khi đánh giá một phương pháp phẫu thuật. Phẫu thuật robot có tỷ lệ biến chứng trong mổ thấp khoảng 1% - 1,5% theo các báo cáo của trung tâm phẫu thuật ung thư bằng robot lớn trên thế như ở Mỹ, Nhật Bản, Hàn Quốc,... ví dụ như tổn thương mạch máu, tổn thương niệu quản, tổn thương bàng quang, ruột non hay đám rối thần kinh. Lý do quan trọng nhất để tránh các tai biến trong mổ này là phẫu thuật robot có phẫu

trường 3D rất rõ nét, dụng cụ phẫu tích với độ linh hoạt nên giúp cho phẫu thuật viên nhìn rõ các cấu trúc giải phẫu khi phẫu tích. Trong báo cáo thí điểm chúng tôi không gặp biến chứng nào trong mổ.

Thời gian dùng thuốc giảm đau sau mổ của 8 bệnh nhân được phẫu thuật robot trong báo cáo của chúng tôi là 1 ngày bằng đường tiêm. Từ ngày thứ 2 trở đi hoàn toàn không cần dùng thuốc giảm đau đường tiêm, bệnh nhân có thể ngồi dậy, vận động tại giường. Đây chính là lợi điểm của phẫu thuật robot, phẫu thuật xâm lấn tối thiểu hạn chế sang chấn trong mổ các tạng nên bệnh nhân hồi phục nhanh và cảm nhận về đau ở mức thấp nhất. Các báo cáo về dùng thuốc giảm đau sau mổ đường tiêm ở bệnh nhân phẫu thuật nội soi thông thường hay mổ mở là từ 2 ngày đến 3 ngày.

Thời gian nằm viện trung bình 6.5 ± 0.5 ngày. Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi robot có thời gian hồi phục nhanh, rút ngắn thời gian nằm viện so với phẫu thuật nội soi thông thường từ 1 đến 2 ngày. Bệnh nhân được sớm trở về với cuộc sống và công việc, điều này có giá trị về tâm lý bệnh nhân ung thư cũng như kinh tế y tế.

Tại Mỹ, tại thời điểm năm 2006 chỉ có 5% BN UTNMTC được phẫu thuật bằng robot, tuy nhiên cho tới ngày nay có tới 90% BN được phẫu thuật bằng robot. Phần lớn các trường hợp hồi cứu và hai phân tích gộp (tám và chín nghiên cứu so sánh, tương ứng là 1.591 và 1.640 tổng số bệnh nhân) chỉ ra kết quả phẫu thuật nội soi robot tương đương với nội soi truyền thống trong hầu hết các tiêu chí, ngoại trừ giảm mất máu ($p=0.001$) và ít chuyển sang mổ mở hơn. Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ truyền máu giữa hai kỹ thuật không có ý nghĩa thống kê (OR 0.47, 95%CI 0.10-2.19, $p = 0.22$). Một nghiên cứu

gộp khác, thu thập số liệu từ 22 nghiên cứu trên 4420 bệnh nhân lại cho thấy số lượng biến chứng của phẫu thuật robot thấp hơn so với phẫu thuật nội soi quy ước. Tỷ lệ chuyển mổ mở của phẫu thuật nội soi có hỗ trợ của robot là 4.9%.

Phẫu thuật nội soi bằng robot và truyền thống có kết quả tốt hơn mổ mở về lượng máu mất, tỉ lệ truyền máu, biến chứng trong và sau mổ, nhiễm trùng vết mổ, đau sau mổ, thời gian hồi phục ngắn hơn và thời gian nằm viện giảm. Đối với các phẫu thuật viên ít kinh nghiệm trong phẫu thuật nội soi ổ bụng, phẫu thuật có sự hỗ trợ của robot có thể thực hiện các thủ thuật phức tạp dễ dàng hơn.

ICG là một mực tricarbo-cyanine tan trong nước phát ra tín hiệu huỳnh quang trong dải ánh sáng cận hồng ngoại (NIR). Hệ thống hình ảnh cận hồng ngoại có khả năng lọc nhận bước sóng 830 nm do ICG phát ra và trực quan hóa những vị trí bắt ICG. Hệ thống xử lý hình ảnh cho phép nhìn được ánh sáng cận hồng ngoại có trong mổ mở, trong phẫu thuật nội soi, và trong phẫu thuật robot. Robot phẫu thuật ra đời cùng một số công nghệ mới đã làm thuận lợi hơn nữa trong việc lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa trong các phẫu thuật ung thư, đặc biệt là với chất dẫn đường huỳnh quang. Hơn nữa, với hệ thống robot phẫu thuật viên có thể thuận tiện trong việc kiểm soát hệ thống camera với hình ảnh huỳnh quang và ánh sáng thường được tích hợp trong một optic mà có thể dễ dàng chuyển đổi chế độ chỉ trong một thao tác. Một phân tích gộp với 4915 bệnh nhân từ 55 nghiên cứu đã cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện hạch cửa giữa những đường tiếp cận phẫu thuật.

Nhược điểm bao gồm chi phí liên quan đến việc mua hệ thống robot và thiết bị dùng

một lần, thiếu cảm giác xúc giác và thiếu khả năng tiếp cận cho tất cả các bệnh nhân có chỉ định. Thời gian phẫu thuật đối với các trường hợp nội soi bằng robot và phẫu thuật nội soi truyền thống là tương tự nhau, nhưng lâu hơn phẫu thuật mổ mở.

V. KẾT LUẬN

Bước đầu triển khai phẫu thuật robot trong ung thư phụ khoa tại Bệnh viện K cho kết quả thuận lợi, không có bệnh nhân tử vong, không có biến chứng, không có trường hợp nào chuyển mổ nội soi hay mổ mở. Lượng máu mất trong mổ ít, thời gian nằm viện trung bình 6,5 ngày. Trung bình số lượng hạch được xét nghiệm là 16 hạch. Bước đầu triển khai phẫu thuật nội soi robot trong ung thư phụ khoa tại Bệnh viện K cho kết quả ngoại khoa an toàn và kết quả gần về mặt ung thư học được đảm bảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Azizian M., Liu M., Khalaji I. và cộng sự.** (2018). THE DA VINCI SURGICAL SYSTEM. 1.
2. **Takács Á., Nagy D., Rudas I. và cộng sự.** (2016). Origins of surgical robotics: From space to the operating room. 13, 13–30.
3. **Kristensen S.E., Mosgaard B.J., Rosendahl M. và cộng sự.** (2017). Robot-assisted surgery in gynecological oncology: current status and controversies on patient benefits, cost and surgeon conditions – a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand, 96(3), 274–285.
4. **Rabinovich A.** (2015). Minimally invasive surgery for endometrial cancer: a comprehensive review. Arch Gynecol Obstet, 291(4), 721–727.
5. **Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., và cộng sự.** (2019). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cance, 2021 Jan, 31(1), 12–39.
6. **Querleu D., Cibula D., Abu-Rustum NR.** (2017) Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017 Oct; 24(11):3406–3412. Ran L., Jin J., Xu Y. và cộng sự. (2014). Comparison of Robotic Surgery with Laparoscopy and Laparotomy for Treatment of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. PLoS ONE, 9(9), e108361.
7. **Tiến Quang N., Văn Hà N., Văn Bình P.**, (2020). Tiếp cận mới trong ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm: Lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa. Tạp Chí Y học Việt Nam, 497(2).
8. **Bennich G., Rudnicki M., và Lassen P.D.** (2016). Laparoscopic surgery for early endometrial cancer. Acta Obstet Gynecol Scand, 95(8), 894–900.
9. **Frey M.K., Blank S.V., và Curtin J.P.** Minimizing Minimally Invasive Surgery for Endometrial Carcinoma. .
10. **Holloway R.W. và Ahmad S.** (2012). Robotic-assisted surgery in the management of endometrial cancer: Robotic surgery for endometrial cancer. J Obstet Gynaecol Res, 38(1), 1–8.

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TIỀN PHẪU UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 GIỮA - DƯỚI GIAI ĐOẠN II-III BẰNG KỸ THUẬT XẠ VMAT TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Xuân Huy¹, Nguyễn Quang Duy¹, Hoàng Minh Lý¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II – III bằng kỹ thuật xạ VMAT tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 39 bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa dưới giai đoạn II – III tại Bệnh viện K từ tháng 6/2018 đến tháng 8/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình $57,3 \pm 7,5$ (38-75). 100% là nam giới. Tỷ lệ nuốt nghẹn 78,9%. Vị trí tổn thương 1/3 giữa/dưới là 14/25. Có 15 (38,5%) bệnh nhân giai đoạn II, 24 (61,5%) bệnh nhân ở giai đoạn III. Thể giải phẫu bệnh của các bệnh nhân là ung thư biểu mô vảy (100%). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau hóa xạ trị là 38,5%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 48,7%, tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 12,8%. Tỷ lệ đạt diện cắt R0 là 100%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học sau mổ là 41,0%, đáp ứng 1 phần là 46,2%, bệnh giữ nguyên là 12,8%. Độc tính viêm da do xạ trị (28,2%), viêm thực quản do xạ trị (64,1%)

Kết luận: Phác đồ hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu bằng kỹ thuật VMAT trong ung thư thực quản 1/3 giữa dưới cho kết quả tốt và an toàn.

Từ khóa: ung thư thực quản, hóa xạ trị đồng thời, xạ trị VMAT

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF PREOPERATIVE CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER IN THE MIDDLE-LOWER 1/3 REGION AT STAGE II-III USING VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objective: Describe clinical characteristics and evaluate outcome of preoperative chemoradiotherapy in patients with stage II-III thoracic and abdominal esophageal cancer using Volumetric Modulated Arc Therapy at National Central Hospital.

Method: A retrospective cross-sectional study was conducted on 39 patients with stage II – III thoracic and abdominal esophageal cancer at National Central Hospital from June 2018 to August 2023.

Results: the average age of the patients was 57.3 ± 7.5 years (range: 38-75), and all were male. The site of lesions in the middle/lower was 14/25. Among the patients, 15 (38.5%) were in stage II, and 24 (61.5%) were in stage III. Histopathological analysis revealed squamous cell carcinoma in all cases (100%). The complete response rate after chemoradiotherapy was 38.5%, with a partial response rate of 48.7%, and the stable disease was 12.8%. The percentage of R0 resection was 100%. Post-surgery, the

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Xuân Huy

Email: drvuhuy85@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

complete response rate on histopathology was 41.0%, partial response was 46.2%, and stable disease was 12.8%. Radiation dermatitis was 28.2%, and radiation-induced esophagitis was 64.1%.

Conclusion: The preoperative concurrent chemoradiotherapy regimen using the VMAT radiation in lower one-third esophageal cancer results in favorable and safe outcomes.

Keywords: Esophagus Cancer, concurrent chemoradiotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư thực quản đứng thứ 7 về tỷ lệ mắc (604.000 ca mắc mới) và thứ 6 về tỷ lệ tử vong¹. Tại Việt Nam, năm 2020 ghi nhận có tổng cộng 3281 trường hợp ung thư thực quản chiếm tỷ lệ 1,7%, trong đó có 3080 (2,5%) trường hợp tử vong do bệnh này, tỷ suất mắc 5 năm gần nhất là 3,57/100.000 người.

Điều trị cho ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại vùng là điều trị đa mô thức, xạ trị kết hợp với hóa chất trong hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu là điều trị tiêu chuẩn hiện nay, đóng vai trò quan trọng giảm kích thước khối u, giảm giai đoạn làm tiền đề cho phẫu thuật triệt căn, đồng thời giúp giảm tỷ lệ tái phát tại vùng, kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ, OS 5 năm lên tới 47%.²

Thử nghiệm CROSS so sánh 178 bệnh nhân điều trị hóa xạ trị tiền phẫu và 188 bệnh nhân phẫu thuật đơn thuần cho thấy, thời gian sống thêm trung bình của nhóm hóa xạ trị tiền phẫu là 48.6 tháng, cao hơn nhóm phẫu thuật đơn thuần là 24 tháng ($p = 0.003$).³

Xạ trị điều biến liều hình cung theo thể tích (Volumetric modulated arc therapy) được coi là một trong số những kỹ thuật xạ trị hiện đại nhất. VMAT sử dụng nguyên lý

điều biến cường độ chùm tia giống như IMRT. VMAT cho phép trường chiếu xạ từ tất cả các góc (360°) nhờ vậy tạo ra sự phân phối liều xạ theo hình dạng khối u ở mức độ cao. Trên thế giới có một số nghiên cứu về xạ trị VMAT đồng thời hóa chất trong UTTQ cho thấy kết quả tối ưu hóa liều tại u và giảm liều đáng kể lên các cơ quan nguy cấp.^{4,5}

Hiện nay các nghiên cứu về hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư thực quản chưa nhiều và tại Bệnh viện K chưa có nghiên cứu nào về nhóm bệnh nhân hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu bằng kỹ thuật VMAT. Nhằm mong muốn cải thiện thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và không ngừng cải thiện kết quả trong điều trị ung thư thực quản ở giai đoạn còn khả năng phẫu thuật, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài ***“Kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II – III bằng kỹ thuật xạ VMAT tại Bệnh viện K”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa dưới giai đoạn II – III được điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu bằng kỹ thuật xạ VMAT từ T6/2018 – T8/2023

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các BN ung thư thực quản giai đoạn II – III (cT2-3N0-2M0) theo AJCC 2018, toàn trạng PS từ 0-2. U một vị trí 1/3 giữa hoặc dưới, được điều trị lần đầu. BN có chỉ định phẫu thuật. BN được hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu với xạ trị kỹ thuật VMAT. Không có chống chỉ định xạ trị, hóa chất, phẫu thuật.

Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư thực quản đoạn cổ, đoạn ngực trên cựa khí quản. Ung thư thực quản tái phát. Bệnh nhân không hoàn thành điều trị, từ chối phẫu thuật, mắc

ung thư thứ hai, có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác. Bệnh nhân có hạch ở vị trí không thể phẫu thuật: hạch thượng đòn, hạch rốn phổi 2 bên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Từ tháng 06/2018 đến tháng 08/2023 tại Bệnh viện K

Cỡ mẫu: Chọn mẫu có chủ đích. Chọn tất các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

Quá trình điều trị: 39 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu liệu xạ 41.4Gy/ 23 phân liều, với kỹ thuật xạ trị điều biến liều hình cung theo thể tích (VMAT). Phẫu thuật nội soi ngực-bụng cắt thực quản tạo hình kèm vét hạch sau kết thúc hóa xạ trị ≥ 5 tuần

Đánh giá độc tính của phác đồ: Độc tính xạ trị trên da, viêm thực quản (Theo NCI-CTCAE 5.0)

Đánh giá đáp ứng điều trị: sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu 5-8 tuần tuân theo RECIST 1.1. Đánh giá mức độ thoái lui

của u thực quản trên giải phẫu bệnh Tumor regression grade (TRG) sau phẫu thuật.

Thu thập và xử lý số liệu: Theo mẫu bệnh án, xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Kết quả cho thấy trong tổng 39 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, 100% bệnh nhân là nam giới. Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 57,3; bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 38 tuổi; cao nhất là 75 tuổi. Lý do vào viện chủ yếu là nuốt nghẹn gồm 25 bệnh nhân chiếm 64,1%; có 8 bệnh nhân nào đi khám vì gầy sút cân và 6 bệnh nhân không có triệu chứng phát hiện bệnh nhờ khám sức khỏe định kì. 25 bệnh nhân có vị trí u ở đoạn thực quản 1/3 dưới, chiếm 64,1%. 14 bệnh nhân u ở đoạn thực quản 1/3 giữa, chiếm 35,9%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn III (T3N1, T1-3N2) chiếm 61,5%, giai đoạn II (T2N0-1, T3N0) là 38,5%. Toàn bộ 39 bệnh nhân đều có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Giới	nam	39	100
Lý do vào viện	Nuốt nghẹn	25	64,1
	Gầy sút cân	8	20,5
	Khám định kì	6	15,4
Vị trí u	1/3 giữa	14	35,9
	1/3 dưới	25	64,1
Giai đoạn bệnh	II (T2N0-1, T3N0)	15	38.5
	III (T3N1, T1-3N2)	24	61,5

3.2. Xạ trị VMAT

Bảng 2. Các chỉ số xạ trị kỹ thuật VMAT

Chỉ số	Trung bình $\pm$ SD
Các thông số về thể tích bia lập kế hoạch	
CI (Conformity Index): chỉ số đồng dạng (CI, %)	$0,87 \pm 0,02$
HI (Homogeneity Index): chỉ số đồng nhất (HI, %)	$1,05 \pm 0,01$
Các thông số về cơ quan nguy cấp (OARs)	
V40 tim (%)	$15,51 \pm 7,39$
V20 phổi (%)	$20,96 \pm 6,05$
V5 phổi (%)	$69,86 \pm 17,52$
Dmax tủy sống (Gy)	$37,2 \pm 4,1$

Chỉ số đồng dạng CI của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $0,87 \pm 0,02$. Chỉ số đồng nhất $1,05 \pm 0,01$. Thể tích phổi nhận liều $\geq 5\text{Gy}$ (V5) là $69,86 \pm 17,52\%$ và thể tích phổi nhận liều $\geq 20\text{Gy}$ (V20) là $20,96 \pm 6,05\%$. V40 của tim là $15,51 \pm 7,39$. Dmax tủy sống là $37,2 \pm 4,1$ Gy.

3.3. Đáp ứng điều trị và một số yếu tố liên quan

Bảng 3: Đáp ứng sau hóa xạ đồng thời và sau phẫu thuật

Đáp ứng	Số BN (n) sau hóa xạ trị	Tỷ lệ (%)	Số BN (n) Sau phẫu thuật	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	15	38,5	16	41,0
Đáp ứng một phần	19	48,7	18	46,2
Bệnh giữ nguyên	5	12,8	5	12,8

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau hóa xạ trị đồng thời, có 15 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, chiếm 38,5%. Số bệnh nhân đáp ứng một phần là 19 chiếm 48,7%, có 5 bệnh nhân không thay đổi so với trước điều trị.

Sau phẫu thuật có 16 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học, chiếm 41%; 18 bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm 46,2% và 5 bệnh nhân (12,8%) giữ nguyên.

Bảng 4: Mối liên quan giữa đáp ứng sau điều trị với vị trí u, giai đoạn hạch trước điều trị

Đặc điểm	Bệnh đáp ứng hoàn toàn n (%)	Bệnh đáp ứng một phần n (%)	Bệnh giữ nguyên n (%)	P
Vị trí u				
1/3 giữa	4 (28,6)	7 (50)	3 (21,4)	0,374
1/3 dưới	12 (48,0)	11 (44,0)	2 (8,0)	
Giai đoạn bệnh				
Giai đoạn II	10 (66,7)	5 (33,3)	0 (0)	0.024
Giai đoạn III	6 (25,0)	13 (54,2)	5 (20,8)	

Mối liên quan giữa đáp ứng sau phẫu thuật trên mô bệnh học với một số yếu tố được trình bày trong bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng ở giai đoạn II cao hơn so với giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có u ở 1/3 giữa và 1/3 dưới là không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

3.4. Độc tính liên quan xạ trị**Bảng 5: Tác dụng phụ của xạ trị**

Cơ quan	Biến chứng	Số BN	%
Da	Độ 0	12	71,8
	Độ 1	11	28,2
Thực quản	Không viêm TQ	14	35,9
	Độ 1	25	64,1

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng bệnh nhân viêm da độ 1 là 43,6%, có 56,4% bệnh nhân không viêm da, không có bệnh nhân nào viêm da từ độ 2 trở lên. Có 64,1% bệnh nhân viêm thực quản độ 1. Không có bệnh nhân nào viêm thực quản từ độ 2 trở lên.

IV. BÀN LUẬN

Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng từ 38-75 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình là 57,3 tuổi. Theo kết quả này thì tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả khác như Caixu và cs tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 62.⁵

4.1. Xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung – VMAT

Chỉ số đồng dạng CI của nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là $0,87 \pm 0,02$. Kết quả này tương tự của Caixu và CS là 0.89. Thể tích phổi nhận liều $\geq 5\text{Gy}$ (V5) là $69,86 \pm 17,52\%$ cao hơn của Caixu và CS $49,7 \pm 14,7$; thể tích phổi nhận liều $\geq 20\text{Gy}$ (V20) là $20,96 \pm 6,05\%$; kết quả này cao hơn của Caixu và CS $16,8 \pm 8,3$.⁵ V40 của tim là $15,51 \pm 7,39$ kết quả này tương tự với Caixu và CS $14,0 \pm 9,3$.⁵ Các liều trên tim, phổi và tủy sống an toàn với bệnh nhân.

4.2. Kết quả điều trị**Kết quả điều trị sau hóa xạ đồng thời**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau hóa xạ trị đồng thời số lượng bệnh nhân đánh giá đáp ứng hoàn toàn là 15 bệnh nhân, chiếm 38,5%. Số bệnh nhân đáp ứng một phần là 19 bệnh nhân chiếm 48,7%, có 5 bệnh nhân bệnh giữ nguyên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Phạm Quang Anh với 35 bệnh nhân hóa xạ đồng thời tiền phẫu liều 41.4-50.4Gy có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, và bệnh giữ nguyên là 48,6%; 40%; 11,4% sau hóa xạ tiền phẫu.⁷

Đánh giá diện cắt

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân đạt diện cắt R0 là 100%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Phạm Quang Anh với tỷ lệ R0 là 100%.⁷ Cao hơn so với kết quả của thử nghiệm CROSS có tỷ lệ đạt diện cắt R0 là 92%.³

Đáp ứng giải phẫu bệnh sau mổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh là 41,0%, tỷ lệ đáp ứng 1 phần là 46,2%, và 12,8% kết quả này cao hơn của Caixu và CS với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh là 31,2%.⁵

4.3. Tác dụng phụ của xạ trị**Viêm thực quản do tia xạ**

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân bị viêm thực quản độ 1 trong quá trình điều trị là 64,1%, không có bệnh nhân viêm thực quản độ từ độ 2 trở lên. Tỷ lệ này thấp hơn của Caixu và CS với 87,7% bao gồm cả viêm thực quản độ 1,2,3.⁵

Tác dụng phụ trên da

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tổn thương da do tia xạ gặp tỷ lệ 28,2% bệnh nhân, tất cả là viêm da độ 1 với biểu hiện đỏ da và xạm da vùng xạ và chủ yếu là tại thực quản 1/3 giữa. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Quang Anh là 51,4%, có thể do tỉ lệ u thực quản 1/3 dưới trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.⁷

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 39 bệnh nhân UTTQ 1/3 giữa – dưới giai đoạn II-III được điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu bằng kỹ thuật VMAT tại Bệnh viện K từ tháng 6/2018 đến tháng 8/2023 an toàn và hiệu quả. Cần thêm các nghiên cứu đánh giá thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.

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. **van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al.** Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-2084. doi:10.1056/NEJMoa1112088
3. **Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al.** Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6
4. **Martini S, Arcadipane F, Strignano P, et al.** Volumetric modulated arc therapy (VMAT) in the treatment of esophageal cancer patients. *Med Oncol.* 2018;35(12):150. doi:10.1007/s12032-018-1211-7
5. **Xu C, Xi M, Komaki R, et al.** Dosimetric and clinical outcomes after volumetric modulated arc therapy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Adv Radiat Oncol.* 2017; 2(3): 325-332. doi: 10.1016/j.adro.2017.03.006
6. **De Vita F, Di Martino N, Orditura M, et al.** Preoperative Chemoradiotherapy for Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Esophagus: A Phase II Study. *Chest.* 2002;122(4):1302-1308. doi:10.1378/chest.122.4.1302
7. **Phạm Quang Anh** (2019). Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư biểu mô thực quản 1/3 Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 GIỮA- DƯỚI GIAI ĐOẠN II, III TẠI BỆNH VIỆN K

Võ Văn Xuân¹, Nguyễn Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa- dưới giai đoạn II, III tại Bệnh viện K được hóa xạ trị tiền phẫu và đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân trên. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 96 bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa - 1/3 dưới giai đoạn II-III điều trị hóa xạ trị tiền phẫu với phác đồ hóa chất Paclitaxel/Carboplatin kết hợp liều xạ trị 41,4Gy/23Fx và phẫu thuật. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 58, tỷ lệ nam là 92,7%. Triệu chứng chủ yếu là nuốt nghẹn 85,4%, sút cân gặp ở 59/96 (61,4%), chiều dài trung bình của u là 6±0,25cm. Đáp ứng hoàn toàn trên cận lâm sàng tương ứng là 21,9%. Đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh là 24% (pT0N0). Các độc tính chủ yếu độ 1-2 bao gồm mệt mỏi, viêm niêm mạc thực quản, hạ bạch cầu. **Kết luận:** hóa xạ trị tiền phẫu là phương pháp điều trị có hiệu quả cho ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II-III với tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được.

Từ khóa: Hoá xạ trị tiền phẫu, ung thư thực quản.

SUMMARY

RESULTS OF NEOADJUVANT CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY IN STAGE II-III MIDDLE-LOWER THIRD ESOPHAGEAL CANCER AT K HOSPITAL

Objectives: To assess the treatment results of neoadjuvant chemoradiation in the middle and lower thirds, stage II, III esophageal cancer patients at the K Hospital. **Subject and method:** A retrospective and prospective descriptive study with 96 stage II-III esophageal cancer patients underwent preoperative, concurrent chemotherapy with paclitaxel/carboplatin and radiation with a dose of 41.4Gy/23fx followed by surgery. **Results:** The mean age was 58 years old, the percentage of male was 92,7%. The dysphagia rate was 85,4% weight loss was found in 59/96 (61,4%), the mean length of tumor is 6 ± 0.25 cm. The subclinical complete responses were 21,9%. The pathology complete response was 24% (pT0N0) and R0 resection was achieved for 96 patients (100%). Side effects fatigue, esophageal mucositis, and leukopenia, most of which were in grade 1-2. **Conclusions:** Preoperative chemoradiation is an effective treatment for stage II- III esophageal cancer patients with acceptable side effects, complications, and surgical complications.

Keywords: Esophageal cancer, preoperative chemoradiotherapy.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Xuân

Email: xuandr64@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là bệnh lý ác tính nằm trong nhóm các bệnh ung thư có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao. Theo số liệu thống kê Globocan 2020, ước tính có khoảng 604 127 ca mắc mới và 544 076 ca tử vong trong năm 2020¹. Tại Việt Nam, năm 2020 có 3281 trường hợp mắc mới, nằm trong 15 nhóm bệnh ung thư hay gặp nhất. Điều trị ung thư thực quản là điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật, hóa chất và xạ trị. Tại Việt Nam phần lớn ung thư thực quản khi phát hiện ở giai đoạn muộn. Theo nghiên cứu của Hàn Thị Thanh Bình bệnh ở giai đoạn muộn là 60,6%. Đối với giai đoạn sớm còn chỉ định phẫu thuật thì phẫu thuật đóng vai trò chính. Hóa chất Cisplatin kết hợp xạ trị đồng thời tiền phẫu là xu thế mới trong điều trị ung thư thực quản nhằm mục đích: giúp thu gọn tổn thương tạo thuận lợi cho quá trình phẫu thuật và tiêu diệt các tế bào ung thư vi di căn giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ⁴. Hiện nay các nghiên cứu về hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư thực quản chưa có nhiều. Nhằm mong muốn cải thiện kết quả trong điều trị ung thư thực quản, chúng tôi tiến hành đề tài “**Kết quả hoá xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa – dưới giai đoạn II, III tại Bệnh viện K**” với mục tiêu sau: **Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ở nhóm bệnh nhân trên.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 96 bệnh nhân UTTQ đoạn II-III điều trị hóa xạ trị tiền phẫu- phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 12/2016 đến tháng 12/2022.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Các BN ung thư thực quản giai đoạn II, III theo phân loại của Hiệp hội chống ung thư quốc tế 2017 (UICC 2017).

- Vị trí ung thư thực quản ở 1/3 giữa, 1/3 dưới.

- Ung thư thực quản 1 vị trí.

- Các BN được điều trị lần đầu.

- BN có chỉ định phẫu thuật

- Thở trạng chung: Chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG, hoặc chỉ số Karnofsky >60%.

- Chức năng tủy xương, gan, thận: không có chống chỉ định phẫu thuật

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân không hoàn thành điều trị.

- Mắc ung thư thứ hai

- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác.

- Ung thư thực quản tái phát.

- Bệnh nhân có hạch ở vị trí không thể phẫu thuật: hạch thượng đòn, hạch rốn phổi 2 bên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu

* Cỡ mẫu và chọn mẫu: Lấy thuận tiện (tất cả BN đủ tiêu chuẩn trên được điều trị từ tháng 10/ 2016 đến 12/2022).

* Các biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: tuổi, tiền sử, triệu chứng cơ năng, giai đoạn bệnh, vị trí u.

- Đánh giá đáp ứng điều trị sau khi kết thúc hóa xạ trị 04- 06 tuần theo RESIST1.1 dựa trên nội soi thực quản và chụp cắt lớp vi tính lồng ngực. Đánh giá đáp ứng trên giải phẫu bệnh sau phẫu thuật.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị theo CTCAE⁴, tai biến và biến chứng của phẫu thuật.

2.3. Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng UTTQ

• Tuổi

Nhóm tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất là 51-60 tuổi. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 57,98. Bệnh nhân cao tuổi nhất là 70, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 42 tuổi.

• Giới

Trong tổng số 96 bệnh nhân, có 89 bệnh nhân là nam giới (92,7%), chỉ có 7 bệnh nhân là nữ giới (7,3%). Tỷ số nam:nữ = 12,7:1.

• Lý do vào viện

Lý do vào viện chủ yếu là nuốt nghẹn gồm 32 bệnh nhân chiếm 91,4 %. Có 3 bệnh nhân không có triệu chứng phát hiện nhờ khám sức khỏe. Không có bệnh nhân nào đi khám vì gầy sút hay khàn tiếng.

• **Mức độ xâm lấn của u:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân ở giai đoạn T3 chiếm 42,7%, giai đoạn T4a là 15,6%.

• **Tình trạng hạch trước điều trị:** Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân ở giai đoạn N0 là 19 %. Số bệnh nhân ở giai đoạn N1, N2 lần lượt là 68 % và 14 %.

• **Giải phẫu bệnh:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, toàn bộ 96 bệnh nhân đều có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả điều trị sau hóa xạ đồng thời

Triệu chứng cơ năng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị số lượng bệnh nhân nuốt nghẹn độ 0 là 30 bệnh nhân chiếm 31,2%. Có 62 bệnh nhân nuốt nghẹn độ 1, 4 bệnh nhân nuốt nghẹn độ 2 và không có bệnh nhân nào nuốt nghẹn độ 3.

Tỷ lệ bệnh nhân nuốt nghẹn trước điều trị từ 85% giảm xuống sau điều trị còn 68,8 %, sự đáp ứng này có ý nghĩa về mặt thống kê với $p = 0,01$

Đánh giá đáp ứng sau hóa xạ đồng thời:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau hóa xạ trị đồng thời số lượng bệnh nhân đánh giá đáp ứng hòa toàn là 21 bệnh nhân, chiếm 21,9%. Số bệnh nhân đáp ứng một phần là 67 bệnh nhân chiếm 69,8%, có 8 bệnh nhân không thay đổi so với trước điều trị chiếm 8,3%.

Mối liên quan giữa đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời và giai đoạn u:

Bảng 1: Đáp ứng điều trị sau hóa xạ trị đồng thời theo giai đoạn u

		Đáp ứng			Tổng	P
		Hoàn toàn	Bán phần	Không đáp ứng		
U trước điều trị	T3	7 (17,1%)	32 (78%)	2 (4,9%)	41 (100%)	P=0,06
	T4a	2 (13,3%)	10 (66,7%)	3 (20%)	15 (100%)	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giữa nhóm T3 và T4a là 17,1% và 13,3%; tỷ lệ đáp ứng bán phần là 78% và 66,7%; tỷ lệ không đáp ứng là 4,9% và 20%. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa nhóm bệnh nhân T3 và T4a là không có sự khác biệt với $p = 0,06$

Mối liên quan giữa đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời và hạch: Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau hóa xạ đồng thời có 73 bệnh nhân hạch N0 chiếm 76%, 20 bệnh nhân hạch N1 chiếm 20,8%, 1 bệnh nhân hạch N2 chiếm 3,1%, không có bệnh nhân nào hạch

N3. 35 bệnh nhân sau phẫu thuật đều đạt diện cắt R0, tỷ lệ là 100%
Kết quả điều trị sau phẫu thuật: *Đáp ứng giải phẫu bệnh sau mổ:*
 Trong nghiên cứu của chúng tôi toàn bộ

Bảng 2: Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật

Đáp ứng giải phẫu bệnh	Số BN	%
Hoàn toàn	23	24
Một phần	69	71,9
Không đáp ứng	4	4,2

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về giải phẫu bệnh là 59,4%, tỷ lệ đáp ứng 1 phần là 45,7%, có 2,9% không thay đổi trước và sau điều trị.

Đáp ứng giải phẫu bệnh sau mổ và vị trí u:

Bảng 3: Đáp ứng giải phẫu bệnh và vị trí u

		Đáp ứng giải phẫu bệnh sau mổ			Tổng	P
		Hoàn toàn	Bán phần	Không đáp ứng		
Vị trí u	1/3 giữa	10 (22,2%)	34 (75,6%)	1 (2,2%)	45 (100%)	p= 0,3
	1/3 dưới	13 (25,5%)	35 (68,6%)	3 (5,9%)	51 (100%)	

Nhận xét: Đáp ứng giải phẫu bệnh sau mổ không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân UTTQ 1/3 giữa và dưới, với p = 0,3.

3.3.1. Tác dụng không mong muốn của hóa chất

Độc tính trên hệ huyết học

3.3. Các tác dụng phụ

Bảng 4: Độc tính trên hệ huyết học

	Không	Độ 1	Độ 2
Hồng cầu	86 (89,6%)	7 (7,3%)	3 (3,1%)
Bạch cầu	70 (72,9%)	21 (21,9%)	5 (5,2%)
BC trung tính	73 (76%)	19 (19,8%)	4 (4,2%)
Tiểu cầu	87 (90,6%)	7 (7,3%)	2 (2,1%)

Nhận xét: Về độc tính trên huyết học, bệnh nhân chủ yếu gặp độc tính giảm bạch cầu trung tính độ 1 (21,9%), độ 2 (5,2%); giảm bạch cầu trung tính độ 1 (19,8%), độ 2 (4,2%).

Độc tính trên gan thận:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân không có độc tính trên gan, thận. Chỉ có 1 bệnh nhân (1%) có độc tính trên thận độ 1 và 4 bệnh nhân gặp độc tính trên gan độ 4 (4,2%)

3.3.2. Tác dụng không mong muốn của xạ trị

Bảng 5: Tác dụng không mong muốn của xạ trị

Cơ quan	Biến chứng	Số BN	%
Da	Độ 0	76	79,2
	Độ 1	18	18,8
	Độ 2	2	2,1
Thực quản	Không viêm TQ	80	83,3
	Độ 1	16	16,7
	Độ 2	0	0
Phổi	Có	2	2,1
	Không	94	97,9
Tim	Có	0	0
	Không	96	100

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân viêm da độ 1 là 18,8%, độ 2 là 2,1%; có 79,2% bệnh nhân không viêm da

- Phần lớn bệnh nhân không bị viêm thực quản (83,3%), chỉ có 16,7% bệnh nhân viêm thực quản độ 1. Không có bệnh nhân nào viêm thực quản từ độ 2 trở lên

- Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân viêm phổi độ 1 (2,1%) và không có bệnh nhân nào có biến chứng tim mạch do xạ trị.

mối liên quan mạnh mẽ giữa hút thuốc lá, rượu và UTTQ⁶. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng chủ yếu của bệnh nhân là nuốt nghẹn, chiếm 85% và chủ yếu là độ 1-2, tương tự như một số nghiên cứu khác như của Nguyễn Xuân Hòa là 77,67%⁷. Triệu chứng sút cân chủ yếu dưới 10% trọng lượng cơ thể 38,6%, theo Nguyễn Đức Lợi tỷ lệ sút cân là 35,6%⁴. Về vị trí giải phẫu u thực quản 1/3 giữa và dưới tương tự là 47% và 53%, tương tự như của Nguyễn Xuân Hòa là 44% và 56 %⁷; Khối u nguyên phát có chiều dài trung bình là $6 \pm 0,25\text{cm}$, nghiên cứu của P.van Hagen là 4,0 cm⁵.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Qua nghiên cứu 96 bệnh nhân ung thư thực quản hoá xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật cho thấy tuổi trung bình là 58 (42-72), nhóm tuổi gặp cao nhất là 51-60 tuổi. Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả trong nước như Phạm Đức Huân và cs³ với tuổi trung bình là 53 (43- 70 tuổi), của Nguyễn Đức Lợi là 38-80 tuổi, hay gặp nhất ở nhóm 40-59 tuổi⁴; nghiên cứu của P.van Hagen là 60 (36-79)⁵. Ung thư thực quản cũng gặp chủ yếu ở nam giới chiếm 92,7% tương tự như nghiên cứu khác là 96,9%³. Các yếu tố nguy cơ UTTQ bao gồm rượu và thuốc lá gặp ở 85/96 bệnh nhân. Các nghiên cứu đã chứng minh

4.2. Kết quả phác đồ điều trị

Các nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư thực quản sử dụng liều xạ 41,4Gy/23 Fx với phác đồ hóa chất thường sử dụng là Paclitaxel/Carboplatin nhằm làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với tia xạ và tiêu diệt các tế bào vi di căn⁸. Đáp ứng hoàn toàn trên nội soi và CLVT tương ứng là 31,2% và 21,9% tương tự như các nghiên cứu khác là 18, 9%. Đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là 24%. Trong nghiên cứu CROSS so sánh giữa 2 nhóm hóa xạ trị tiền phẫu kết hợp phẫu thuật và phẫu thuật đơn thuần cho kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giải phẫu bệnh (pCR) là 29%, nếu xét riêng nhóm ung thư biểu mô tuyến (AC)

là 23 %, ung thư biểu mô vảy (SCC) là 49% ($p=0,008$)⁵, trong nghiên cứu của chúng tôi 100% là ung thư biểu mô vảy vì vậy kết quả tương đương với nghiên cứu này. Số hạch vét được trung bình là 17 hạch tương đương với trong nghiên cứu CROSS, số hạch vét được ở nhóm có hóa xạ trị là 15 và nhóm phẫu thuật đơn thuần là 18⁵. Qua phân tích mối tương quan giữa tỉ lệ đáp ứng và một số yếu tố khác như giai đoạn bệnh, chiều dài khối u, vị trí u, nhóm tuổi có đôi chút khác biệt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Có thể lý giải vì nghiên cứu của chúng tôi mẫu còn thấp, cần có những nghiên cứu lớn hơn để đánh giá về vấn đề này.

4.3. Các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn viêm thực quản, viêm da, sút cân, buồn nôn, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu chủ yếu độ 1, 2; tương tự như một số nghiên cứu khác⁵. Kết quả của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu khác cùng liều xạ và phác đồ hóa chất với viêm thực quản độ 1 là 16,7%, giảm bạch cầu độ 2 gặp ở 5,2%. Tai biến, biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi viêm phổi và rò miệng nổi 3,12%, hẹp miệng nổi trong 30 ngày đầu hậu phẫu gặp là 6,25% và không có trường hợp nào suy hô hấp và tử vong trong thời gian hậu phẫu, 6,25% hẹp miệng nổi trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật, tương đương so với các nghiên cứu khác như thử nghiệm CROSS, tuy nhiên thử nghiệm cũng cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm hoá xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật so với phẫu thuật đơn thuần⁵.

V. KẾT LUẬN

UTTQ giai đoạn II, III vị trí 1/3 giữa - dưới Phác đồ hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu 41,4Gy/ 23Fx, hóa trị với paclitaxel, carboplatin mang lại hiệu quả cao với đáp ứng hoàn toàn, cận lâm sàng tương ứng là

21,9% và giải phẫu bệnh là 24% với các tác dụng không mong muốn, tai biến, biến chứng phẫu thuật có thể chấp nhận được.

Để đánh giá đầy đủ hơn hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu cần số lượng bệnh nhân lớn hơn, cũng như thời gian theo dõi dài hơn, đánh giá thời gian sống thêm cũng như các biến chứng, tác dụng không mong muốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. và 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(3), 209–249.
2. **(2017).** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 155.
3. **Phạm Đức Huân (2003)**, Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư thực quản, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Nguyễn Đức Lợi (2015)**, Đánh giá hiệu quả phác đồ hoá xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn III,IV, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B. và cộng sự. (2012).** Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*, 366(22), 2074–2084.
6. **Cook M.B., Kamangar F., Whiteman D.C. và cộng sự. (2010).** Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*, 102(17), 1344–1353.
7. **Nguyễn Xuân Hòa (2018)**, Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt thực quản và nạo vét hạch rộng hai vùng (ngực- bụng) trong điều trị ung thư thực quản., Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

THỰC TRẠNG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY TẠI KHOA UNG BƯỞU BỆNH VIỆN C THÁI NGUYÊN

Đoàn Văn Khương¹, Đỗ Việt Dũng¹ và cộng sự

TÓM TẮT

Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên hàng năm tiếp nhận chẩn đoán và điều trị cho nhiều bệnh nhân (BN) ung thư dạ dày (UTDD). **Mục tiêu:** Khảo sát sơ bộ thực trạng chẩn đoán và điều trị UTDD. **Đối tượng và phương pháp:** mô tả hồi cứu 53 BN UTDD được điều trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên từ tháng 7 năm 2002 đến tháng 6 năm 2023. **Kết quả:** BN được chẩn đoán xác định tại Bệnh viện C Thái Nguyên (chiếm 62,3%), cơ sở y tế khác (37,7%); Giai đoạn II gặp nhiều nhất (37,7%), tiếp theo là giai đoạn IV (34%), giai đoạn III (22,6%), giai đoạn I gặp rất ít (5,7%), không gặp BN nào ở giai đoạn 0; BN có chỉ định phẫu thuật chiếm đa số (88,7%), BN không có chỉ định phẫu thuật rất ít (11,3%); Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên phẫu thuật không nhiều (34,1%), các cơ sở khác phẫu thuật phần lớn (65,9%); Đa số BN được hóa trị (90,6%), chăm sóc triệu chứng (9,4 %); Hầu hết các BN đã từng có mặt ở các Bệnh viện tuyến trên (98,1%). **Kết luận:** Chẩn đoán và điều trị các BN UTDD của Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên còn ít, chưa xứng đáng với khả năng sẵn có của Bệnh viện.

Từ khóa: chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày tại bệnh viện tuyến tỉnh

SUMMARY

SITUATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF STOMACH CANCER AT THE ONCOLOGY DEPARTMENT OF THAI NGUYEN C HOSPITAL

The Oncology Department of Thai Nguyen C Hospital annually receives diagnosis and treatment for many patients (PT) with stomach cancer (GC). **Objectives:** Preliminary survey on diagnosis and treatment of GC. **Subjects and methods:** retrospectively describe 53 GC PTs treated at the Oncology Department of Thai Nguyen C Hospital from July 2002 to June 2023. **Results:** PTs were diagnosed at Thai Nguyen C Hospital (62.3%), other medical facilities (37.7%); Stage II is the most common (37.7%), followed by stage IV (34%), stage III (22.6%), stage I is very rare (5.7%); did not see any PTs at stage 0; The majority of PT who received surgery (88.7%), PTs who did not receive surgery were very few (11.3%); Oncology Department of Thai Nguyen C Hospital did not do much surgery (34.1%), other facilities operated mostly (65.9%); The vast majority of PTs received chemotherapy (90.6%), palliative care (9.4%); Most of the PTs had been present at higher level hospitals (98.1%). **Conclusion:** The diagnosis and treatment of GC PTs of the Oncology Department of Thai Nguyen C Hospital is still small, worthy of the hospital's available capacity.

Keyword: diagnosis and treatment of stomach cancer at provincial hospital

¹Bệnh viện C Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Văn Khương

Email: khuongsongcong@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những bệnh ung thư (UT) phổ biến nhất trên thế giới. Tại Việt Nam theo Globocan 2020, UTDD đứng thứ 3 ở cả hai giới sau UT gan và UT phổi. Trong đó, loại UT biểu mô tuyến chiếm chủ yếu (90-95%)^{1,2}. Tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên, hàng năm tiếp nhận hàng trăm lượt bệnh nhân (BN) UTDD vào điều trị, việc chẩn đoán và điều trị các BN này đã có nhiều tiến bộ, đặc biệt là phẫu thuật và hóa chất². Hàng năm khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên vẫn thực hiện tổng kết các mặt bệnh, để thống kê rút kinh nghiệm và bổ xung vào đề án phát triển của khoa, đặc biệt đối với các BN UTDD. Để có cái nhìn khái quát về thực trạng chẩn đoán và điều trị UTDD ở Khoa Ung bướu của một Bệnh viện tuyến tỉnh, từ đó có thể đề ra các cách thức để chẩn đoán và điều trị UTDD một cách hoàn thiện hơn, trong điều kiện cụ thể của một Khoa ung

bướu Bệnh viện hạng I tuyến tỉnh như Bệnh viện C Thái Nguyên là việc làm rất cần thiết.

Mục tiêu: **Khảo sát sơ bộ thực trạng chẩn đoán và điều trị UTDD tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Đối tượng nghiên cứu:** 53 BN được chẩn đoán là UTDD được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UT biểu mô tuyến.

Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

+ Có hồ sơ bệnh án đầy đủ, được điều trị nội trú tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên trong 1 năm (từ 1/7/2022 đến 30/6/2023).

+ BN đồng ý hợp tác cung cấp thông tin, có đủ thông tin theo mục tiêu nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Được chẩn đoán là UTDD nhưng chẩn đoán mô bệnh học không phải ung thư biểu mô tuyến, BN và người nhà không hợp tác.

- **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang hồi cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi và giới

Bảng 1. Phân bố theo tuổi và giới trong nhóm BN nghiên cứu

Giới	Nam	Nữ	Tổng	Tuổi cao nhất: 82 tuổi Tuổi thấp nhất: 41 tuổi Tuổi trung bình: 63,6 ± 8,2 tuổi
Số lượng	32	21	53	
Tỷ lệ %	60,4	39,6	100	

Nhận xét: Số BN nam giới gặp 32 trường hợp (chiếm 60,4 %) nhiều hơn số BN là nữ giới với 21 trường hợp (chiếm 39,6 %). Tuổi cao nhất gặp là 82 tuổi, tuổi thấp nhất là 41 tuổi, tuổi trung bình là 63,6 ± 8,2 tuổi.

3.2. Thực trạng chẩn đoán

Bảng 2. Phân bố chẩn đoán xác định tại cơ sở y tế

Chẩn đoán xác định	Số lượng	Tỷ lệ %
Tại Bệnh viện C Thái Nguyên	33	62,3
Tại cơ sở y tế khác	20	37,7
Tổng số	53	100

Nhận xét: BN được chẩn đoán xác định tại Bệnh viện C Thái Nguyên gặp 33 trường hợp (chiếm 62,3%), BN được chẩn đoán ở các cơ sở y tế khác gặp 20 trường hợp (chiếm 37,7%)

Bảng 3. Phân bố chẩn đoán giai đoạn bệnh theo AJCC - 2017

Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ %
Giai đoạn I	3	5,7
Giai đoạn II	20	37,7
Giai đoạn III	12	22,6
Giai đoạn IV	18	34,0
Tổng	53	100

Nhận xét: Giai đoạn II gặp nhiều nhất với 20 BN (chiếm 37,7%), tiếp theo là giai đoạn IV gặp 18 BN (chiếm 34%), giai đoạn III gặp 12 BN (chiếm 22,6%), giai đoạn I gặp rất ít với 3 BN (chiếm 5,7%), trong 53 BN không gặp BN nào ở giai đoạn 0.

3.3. Thực trạng điều trị

Bảng 4. Phân bố BN có chỉ định phẫu thuật

Phẫu thuật	Số lượng	Tỷ lệ %
Có chỉ định phẫu thuật	47	88,7
Không có chỉ định phẫu thuật	6	11,3
Tổng số	53	100

Nhận xét: BN có chỉ định phẫu thuật chiếm đa số với 47 BN (chiếm 88,7%), BN không có chỉ định phẫu thuật ít hơn với 6 BN (chiếm 11,3%).

Bảng 5. Phân bố cơ sở phẫu thuật cho BN

Cơ sở phẫu thuật	Số lượng	Tỷ lệ %
Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên	16	34,1
Cơ sở khác	31	65,9
Tổng số	47	100

Nhận xét: Trong 47 BN được phẫu thuật, Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên, phẫu thuật ít hơn với 16 BN (chiếm 34,1%), các cơ sở khác phẫu thuật phần lớn hơn với 31 BN (chiếm 65,9%).

Bảng 6. Phân bố số BN được hóa trị

Hóa trị	Số lượng	Tỷ lệ %
Được hóa trị	48	90,6
Chỉ chăm sóc triệu chứng	5	9,4
Tổng số	53	100

Nhận xét: Hầu hết BN được hóa trị với 48 BN (chiếm 90,6%), chỉ có 5 BN chăm sóc triệu chứng (chiếm 9,4%).

Bảng 7. Phân bố các BN đã lên tuyến trên

Bệnh nhân chuyển tuyến	Số lượng	Tỷ lệ %
Đã từng lên tuyến trên	52	98,1
Chỉ điều trị tại Bệnh viện C Thái Nguyên	1	1,9
Tổng số	53	100

Nhận xét: Hầu hết các BN đã từng có mặt ở tuyến trên với 52 BN (chiếm 98,1%), có 1 BN chỉ điều trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên (chiếm 1,9%).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, với các BN được chẩn đoán xác định UTDD bằng tiêu chuẩn mô bệnh học là UT biểu mô, được điều trị nội trú tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên trong 1 năm (từ tháng 7/2022 đến tháng 6/2023). Tuy nhiên, số lượt BN UTDD vào điều trị tại Khoa lớn hơn nhiều vì có BN trong 1 năm vào viện nhiều lần. BN có thể được phẫu thuật, hóa chất hay chăm sóc triệu chứng. Bệnh viện C Thái Nguyên là bệnh viện tuyến tỉnh hạng I, Khoa Ung bướu thành lập được 15 năm, có đủ các đơn vị: Phòng khám, hóa chất, phẫu thuật, xạ trị và chăm sóc giảm nhẹ. Hiện tại (năm 2023) có 26 cán bộ trong đó chỉ có 5 bác sĩ, 19 điều dưỡng và 2 hộ lý. Hàng năm tiếp nhận hơn 2000 lượt các BN mắc các bệnh về ung bướu, trong đó có các BN UTDD.

Về tuổi và giới: UTDD có tính chất vùng miền rõ rệt, hiếm gặp ở BN dưới 30 tuổi, nam giới chiếm tỉ lệ lớn gấp 2-4 lần nữ giới¹, trong nghiên cứu này với 53 BN được khảo sát cho thấy không có BN dưới 41 tuổi, tuổi cao nhất là 82 tuổi, tuổi trung bình là $63,6 \pm 8,2$ tuổi và nam giới cũng nhiều hơn nữ giới, không có gì khác biệt với các nghiên cứu về ung thư dạ dày của một số tác giả khác^{3,4,5}.

Về thực trạng chẩn đoán: Với chẩn đoán xác định, ngoài việc dựa vào các triệu chứng lâm sàng thì nội soi bằng ống mềm bám sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học là quan trọng nhất để quyết định BN có mắc UT biểu mô dạ dày hay không¹. Tại Bệnh viện C Thái Nguyên có Đơn vị Nội soi Dạ dày và Khoa Giải phẫu bệnh có đầy đủ năng lực chẩn đoán xác định UTDD. Tuy nhiên, trong 53 BN được chẩn đoán xác định thì số BN được chẩn đoán tại Bệnh viện C Thái Nguyên chỉ là 33 BN (chiếm 62,3 %). Còn lại các BN UTDD được chẩn đoán xác định ở cơ sở y tế

khác là 20 BN (chiếm 37,7 %). Các cơ sở y tế khác này phần lớn ở tuyến trên như Bệnh viện K, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức...v.v. Các tuyến dưới ở tỉnh Thái Nguyên hầu như không có chẩn đoán mô bệnh học. Các BN chẩn đoán xác định cơ sở y tế khác thì phải có kết quả mô bệnh học hoặc giấy xét nghiệm xác nhận để được đưa vào diện nghiên cứu.

Để có phác đồ điều trị thích hợp, nhất thiết phải chẩn đoán chính xác giai đoạn, trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng chẩn đoán giai đoạn theo AJCC năm 2017¹. Các biện pháp thăm dò để chẩn đoán UTDD khác ngoài nội soi và sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học còn có: Chụp X-quang, siêu âm nội soi, xạ hình, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, chụp PET/CT, các marker ung thư như CEA, CA 19-9, CA 17-4, các xét nghiệm sinh học phân tử và các xét nghiệm huyết học, sinh hóa thường quy khác để chẩn đoán và theo dõi trong quá trình điều trị. Tại Bệnh viện C Thái Nguyên có đủ các điều kiện để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh của UTDD xong không có xạ hình, các xét nghiệm sinh học phân tử, PET/CT, chưa có nội soi phóng đại, nội soi ánh sáng xanh, nội soi kết hợp với phương pháp nhuộm màu nhằm chẩn đoán sớm UTDD¹. Kết quả trong nghiên cứu cho thấy các BN giai đoạn II gặp nhiều nhất với 20 BN (chiếm 37,7 %), tiếp theo là giai đoạn IV gặp 18 BN (chiếm 34 %), giai đoạn III gặp 12 BN (chiếm 22,6 %), giai đoạn I gặp rất ít với 3 BN (chiếm 5,7 %), trong 53 BN không gặp một BN nào ở giai đoạn 0. Điều này cho thấy khả năng sàng lọc, phát hiện sớm UTDD tại Bệnh viện chưa phát huy được tác dụng, hầu hết các BN mắc UTDD đã ở giai đoạn II, III và IV. Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa phân chi tiết các giai đoạn bệnh do số lượng BN chưa

được nhiều, với mục tiêu cũng chỉ là đưa ra thực trạng chẩn đoán của Bệnh viện mà thôi. Từ kết quả của chẩn đoán giai đoạn cho chúng ta thấy cần triển khai chuyên môn sâu hơn về nội soi dạ dày, tuyên truyền để người bệnh đến sàng lọc và phát hiện bệnh UTDD sớm hơn. Trong nghiên cứu này bao gồm cả các BN đã được chẩn đoán điều trị từ các năm trước vì vậy có thể có cả BN tiến triển và tái phát vì vậy tỷ lệ giai đoạn muộn khá cao, chẩn đoán ban đầu có thể ở giai đoạn sớm hơn và phẫu thuật được.

Về thực trạng điều trị: Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị UTDD nhưng phải được chẩn đoán sớm mới có chỉ định phẫu thuật¹, trong 53 BN được chẩn đoán xác định, hầu hết các BN có chỉ định phẫu thuật với 47 BN (chiếm 88,7 %), BN không có chỉ định phẫu thuật rất ít chỉ với 6 BN (chiếm 11,3 %). Tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C có đầy đủ năng lực phẫu thuật tiết căn và vét hạch. Tuy nhiên, phẫu thuật nội soi trong UTDD chưa được triển khai tại đơn vị. Phẫu thuật cắt dạ dày tiêu chuẩn và vét hạch, các phẫu thuật nối vị tràng, ...vv. được các thầy thuốc Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên thực hiện thường quy và tương đối thành thực nhưng chưa thực hiện cắt toàn bộ dạ dày một trường hợp nào. Trong 47 BN được phẫu thuật trong nghiên cứu này, Khoa Ung bướu Bệnh viện C thực hiện rất ít với 16 BN (chiếm 34,1 %), còn lại 31 BN (chiếm 65,9 %) được thực hiện cơ sở khác, các BN này chủ yếu là phẫu thuật tại Bệnh viện K, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức...v.v. Trong 16 BN phẫu thuật tại Bệnh viện C Thái Nguyên còn có các BN mời các thầy thuốc ở tuyến trên về phẫu thuật, điều này cho thấy, trong một năm, số BN UTDD được cán bộ Khoa Ung bướu thực hiện phẫu thuật rất ít, đếm trên đầu ngón tay, chưa

xứng đáng với khả năng của Khoa. Các lý do đưa ra là khi chẩn đoán xác định UTDD các BN và người nhà BN hoang mang, có xu hướng lên tuyến trên xác định lại bệnh và điều trị ở đó luôn, thậm trí có BN còn đi ra nước ngoài. Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa tổng kết được các kết quả phẫu thuật hoặc chi tiết cách thức phẫu thuật cho từng BN.

Về hóa trị, bao gồm cả hóa trị trước phẫu thuật (tân bổ trợ), hóa trị sau phẫu thuật (bổ trợ) hoặc hóa trị triệu chứng. Trong nghiên cứu này chỉ xét thực trạng BN có chỉ định hóa trị hay không mà thôi. Với 53 BN thì hầu hết BN được hóa trị với 48 BN (chiếm 90,6 %), chỉ có 5 BN chăm sóc triệu chứng (chiếm 9,4 %). Các BN ở giai đoạn quá muộn hoặc thể trạng quá suy kiệt, chỉ chăm sóc triệu chứng đơn thuần nhằm giảm nhẹ đau đớn cho BN. Tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C có thể áp dụng đầy đủ các phác đồ hóa chất theo hướng dẫn của Bộ Y tế, tuy nhiên, thuốc nhiều lúc chưa đủ, chưa kịp thời do một số BN quá ít, nếu dự trữ thuốc về có nguy cơ thừa mà dự trữ không sát có thể thiếu, chính vì vậy, thực trạng có BN phải tự túc thuốc hoặc phải chuyển lên tuyến trên do thiếu hóa chất.

Với thực trạng chẩn đoán và điều trị các BN UTDD của Khoa Ung bướu Bệnh viện C trong 1 năm như trên, mặc dù đã có rất nhiều nỗ lực về chuyên môn, cũng như sự hỗ trợ của các thầy thuốc Bệnh viện K, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, số lượng phẫu thuật không lớn và các BN được hóa trị cũng không phong phú.

Về thực trạng chuyển tuyến đối với UTDD, cũng như các bệnh UT khác, khi chẩn đoán là UT, BN có xu hướng lên tuyến trên kiểm tra lại chẩn đoán lại cho yên tâm. Đây là tâm lý thường thấy của người bệnh

UT và người nhà người bệnh UT nói chung. Trên thực tế các khối nền và tiêu bản mô bệnh học được gia đình xin hội chẩn ở tuyến trên (thậm chí còn đến 2-3 cơ sở khác nhau). Trong tổng kết này cũng tương tự, với 53 BN có đến 52 BN (chiếm 98,1 %), đã từng có mặt ở tuyến trên, chỉ có 1 BN (chiếm 1,9 %) là điều trị duy nhất tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên mà thôi. Cho dù BN mắc bệnh UT gì thì cũng như vậy, lý giải phần nào đi khám tại Bệnh viện K rất đông (hầu hết các BN này đã từng đi Bệnh viện K), khi BN đi khám và được chẩn đoán lại và ở lại điều trị. Một số BN vì điều kiện kinh tế không đi được họ chấp nhận ở lại tuyến tỉnh. Mặt khác, cho dù có điều trị tại Khoa Ung bướu bệnh viện C Thái Nguyên xong BN vẫn có xu thế đi tuyến trên kiểm tra. Điều này lý giải tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên hàng năm có đến 68 % BN vào điều trị trong diện chăm sóc giảm nhẹ vì chỉ khi BN quá nặng, giai đoạn cuối, kinh tế kiệt quệ chấp nhận về tuyến tỉnh điều trị², các BN UTDD cũng không ngoại lệ.

Nghiên cứu này của chúng tôi chưa đi sâu vào cách thực phẫu thuật, các phác đồ hóa trị và chưa theo dõi sống thêm trên các BN này, hy vọng sẽ có nghiên cứu tiếp theo sâu sắc hơn trên 53 BN UTDD này.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát thực trạng chẩn đoán và điều trị 53 BN UTDD (32 nam giới và 21 nữ giới, tuổi từ 41 đến 82 tuổi; tuổi trung bình: $63,6 \pm 8,2$ tuổi) tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên chúng tôi đưa ra một vài kết luận sau:

BN được chẩn đoán xác định tại Bệnh viện C Thái Nguyên nhiều hơn (62,3%) cơ sở y tế khác (37,7%); BN được chẩn đoán giai đoạn II gặp nhiều nhất (37,7%), tiếp theo

là giai đoạn IV (34%), giai đoạn III (22,6%), giai đoạn I gặp rất ít (5,7%), không gặp BN nào ở giai đoạn 0; BN có chỉ định phẫu thuật chiếm đa số (88,7%), BN không có chỉ định phẫu thuật rất ít (11,3%); Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên phẫu thuật không nhiều (34,1 %), các cơ sở khác phẫu thuật phần lớn (65,9%); Hầu hết BN được hóa trị (90,6%), chăm sóc triệu chứng (9,4%); Hầu hết các BN đã từng có mặt ở tuyến trên (98,1%).

Chẩn đoán và điều trị các BN UTDD của Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên còn ít, chưa xứng đáng với khả năng sẵn có của Bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020), Quyết định số 3127/QĐ-BYT ngày 17/7/2020, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày.
2. **Đoàn Văn Khương, Trần Thị Hạnh Hiền** (2019), “Mô hình bệnh tật khoa ung bướu bệnh viện tuyến tỉnh”, Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, 23 (5), tr. 10 – 13.
3. **Phạm Văn Nam** (2019), Nghiên cứu phẫu thuật nội soi cắt dạ dày, vét hạch D2, D2 mở rộng điều trị ung thư biểu mô dạ dày, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
4. **Vũ Quang Toán** (2017), Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất bổ trợ EOX sau phẫu thuật tại Bệnh viện K, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
5. **Nguyễn Tiến Trung, Kim Văn Vượng, Hoàng Anh** (2022), “Kết quả sớm phẫu thuật nội soi cắt dạ dày bán phần cực dưới điều trị ung thư dạ dày tại Khoa Ngoại Tổng Hợp Quán Sứ - Bệnh Viện K”, Tạp chí Y học Việt Nam, 518 (2), tr. 74-80.
6. **WHO** (2020), Viet Nam Source 2020, International Agency for Research on Cancer, p. 2.

KẾT QUẢ XẠ TRỊ BỆNH U LYMPHO VÙNG RÌA CỦA NIÊM MẠC (MALTOMA) TẠI DẠ DÀY Ở BỆNH VIỆN K

Võ Văn Xuân¹, Vũ Đức Quân¹, Vũ Xuân Huy¹,
Nguyễn Quang Duy¹, Phạm Khánh Toàn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh u lympho vùng rìa ở niêm mạc tại dạ dày; đánh giá kết quả điều trị xạ trị u lympho vùng rìa của niêm mạc tại dạ dày ở Bệnh viện K

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh trên 8 bệnh nhân chẩn đoán xác định u lympho vùng rìa tại niêm mạc bằng bệnh phẩm sinh thiết, điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/01/2020 đến tháng 31/08/2023.

Kết quả nghiên cứu: tuổi mắc bệnh trung bình là $59,25 \pm 5,7$; tỷ lệ nam/nữ là 3/5; 50% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng; tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 100%; thời gian sống thêm không tái phát trung bình là $26,67 \pm 2,7$ tháng.

Kết luận: xạ trị là một phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho các bệnh nhân u lympho vùng rìa của niêm mạc (MALToma) tại dạ dày.

Aims: To describe the clinical and para-clinical characteristics of marginal zone lymphoma in the mucosa of the stomach; to evaluate the results of radiotherapy treatment for marginal lymphoma of the gastric mucosa at K hospital

Patients and methods: Describe cluster trial on 8 patients with confirmed diagnosis of marginal zone lymphoma in the mucosa by biopsy specimens, treated at K hospital from January 1, 2020 to August 31, 2020. 2023.

Results: the mean age of patients: $59,25 \pm 5,7$; ratio of male and female patients was 3/5; 50% patient was asymptomatic; complete response rate was 100%; mean RFS was $26,67 \pm 2,7$ months.

Conclusions: Radiation therapy is an effective and safe treatment method for patients with mucosal marginal zone lymphoma (MALToma) of the stomach.

SUMMARY

RESULTS OF RADIATION THERAPY FOR THE MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE (MALTOMA) IN THE STOMACH AT K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Xuân

Email: xuandr64@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho vùng rìa của mô bạch huyết liên quan đến niêm mạc (MALToma) là một phân nhóm của u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm, chiếm 7-8% trong tất cả các u lympho tế bào B và là loại u lympho không Hodgkin phổ biến thứ ba.¹ Hơn nữa, đây là loại u lympho nguyên phát ngoài hạch phổ biến nhất và chiếm tới 50% các u lympho nguyên phát ở dạ dày.¹ MALT lymphoma xuất hiện ở các tổ chức lympho ngoài hạch, trong đó MALT lymphoma dạ dày (GML - Gastric MALT lymphoma) là phổ biến nhất

(70%), ngoài ra còn xuất hiện ở phổi (14%), tổ chức phụ của nhãn cầu (12%), tuyến giáp (4%) và ruột non (1%). Tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 61 tuổi, với tỷ lệ nữ cao hơn nam một chút (tỷ lệ nam:nữ 1:1,12). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không tái phát 10 năm là 87% và 76%.² U lympho MALT ở dạ dày có liên quan đến nhiễm *Helicobacter pylori* (HP) mãn tính trong 90% trường hợp.³ U lympho MALT ngoài dạ dày có liên quan chặt chẽ với các bệnh tự miễn.⁴

Triệu chứng lâm sàng của MALT ở dạ dày thường mờ nhạt không đặc hiệu, có thể có đau, bụng vùng thượng vị, nôn dai dẳng, gầy sút cân, xuất huyết tiêu hóa, hội chứng B... thậm chí được phát hiện tình cờ mà không có biểu hiện triệu chứng. Về mô bệnh học, MALToma dạ dày không có dấu ấn miễn dịch đặc hiệu nhưng nó dương tính với các marker : CD19, CD 20, CD 22, CD 79a, âm tính với CD 10, CD 5, Cyclin D1 giúp phân biệt với u lympho thể nang và tế bào Mantle.

Về điều trị, với bệnh nhân MALToma ở dạ dày có HP dương tính, điều trị đầu tay bằng phác đồ 3 thuốc diệt HP được khuyến cáo với mức đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học đạt tối đa 80% bệnh nhân, bao gồm sự kết hợp của amoxicillin, clarithromycin và PPI.⁵

Năm 1998, Schechter NR công bố điều trị xạ trị đơn thuần trên bệnh nhân MALToma không nhiễm vi khuẩn HP giai đoạn tại chỗ, cho thấy xạ trị liều thấp là hiệu quả và an toàn, cho phép bảo tồn dạ dày.⁶ Năm 2010, Zullo A tiến hành phân tích tổng hợp đánh giá điều trị MALToma giai đoạn tại chỗ ở dạ dày không đáp ứng với điều trị H.pylori cho thấy xạ trị cho tỷ lệ bệnh thoái triển cao hơn so với hóa chất (97.3% vs. 85.3%) và tương tự phẫu thuật (97.3% vs. 92.5%).⁷ Từ kết quả của các nghiên cứu trên,

xạ trị liều thấp đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân u lympho vùng rìa của niêm mạc dạ dày giai đoạn I-II, HP âm tính hoặc HP dương tính nhưng không đáp ứng với điều trị HP.

Ở Việt Nam cũng như tại Bệnh viện K, chưa có nhiều nghiên cứu xạ trị trên nhóm bệnh nhân u lympho vùng rìa tại niêm mạc ở dạ dày. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài ***“Kết quả xạ trị bệnh u lympho vùng rìa của niêm mạc (MALToma) tại dạ dày ở Bệnh viện K”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 8 bệnh nhân chẩn đoán xác định u lympho vùng rìa tại niêm mạc ở dạ dày bằng bệnh phẩm sinh thiết, điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/01/2020 đến tháng 31/8/2023, có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

BN được chẩn đoán MALToma trên giải phẫu bệnh

Bệnh nhân có HP âm tính hoặc HP dương tính nhưng điều trị thất bại với phác đồ diệt HP và sau đó được điều trị bằng xạ trị

Không có bệnh lý ung thư đồng mắc

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn trên.

Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác

Bệnh nhân có mô bệnh học thể hỗn hợp MALToma và một thể u lympho

khác (MALToma và DLBCL, ...)

Bệnh nhân không hoàn thành điều trị.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh

Tiến hành điều trị:

Mô phỏng xạ trị: nằm ngửa, dạ dày rỗng
(không ăn uống gì 4 giờ trước đó)

Thể tích xạ trị: CTV bao gồm toàn bộ dạ dày. PTV được mở từ CTV ra 10 mm theo tất cả các hướng

Liều và phân liều xạ trị: 24 Gy/12 frs

Đánh giá đáp ứng sau xạ trị bằng: nội soi dạ dày-thực quản, cắt lớp vi tính ngực và bụng-tiểu khung.

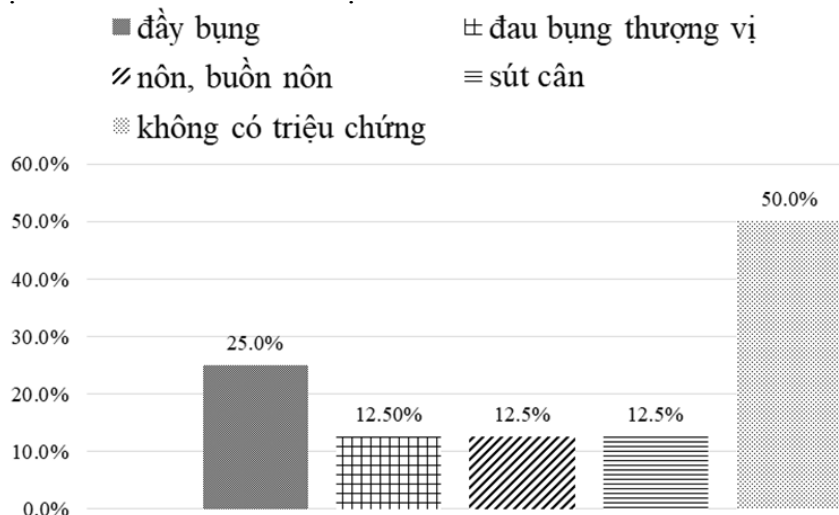
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị

Bảng 1: Đặc điểm chung của bệnh nhân

		Số bệnh nhân (n = 8)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	3	37,5
	Nữ	5	62,5
Tuổi trung bình	59,25 ± 5,7		
ECOG	0	6	75
	1	2	25
Giai đoạn	I	8	100
Tình trạng nhiễm HP	Dương tính	2	25
	Âm tính	6	75
Vị trí chủ yếu của tổn thương ở dạ dày	1/3 trên	3	37,5
	1/3 giữa	3	37,5
	1/3 dưới	2	25

Nhận xét: Tuổi mắc bệnh trung bình là $59,25 \pm 5,7$; tỷ lệ nam/nữ = 3/5; tất cả các bệnh nhân ở giai đoạn I và đều có ECOG 0 hoặc 1



Biểu đồ 1: Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Nhận xét: 50% bệnh nhân không có biểu triệu chứng lâm sàng; các triệu chứng phổ biến là đầy bụng với tỷ lệ 25%; đau bụng thượng vị 12,5%; nôn, buồn nôn 12,5%; gầy sút cân 12,5%

Đặc điểm về kỹ thuật xạ trị**Bảng 2: Đặc điểm về kỹ thuật xạ trị**

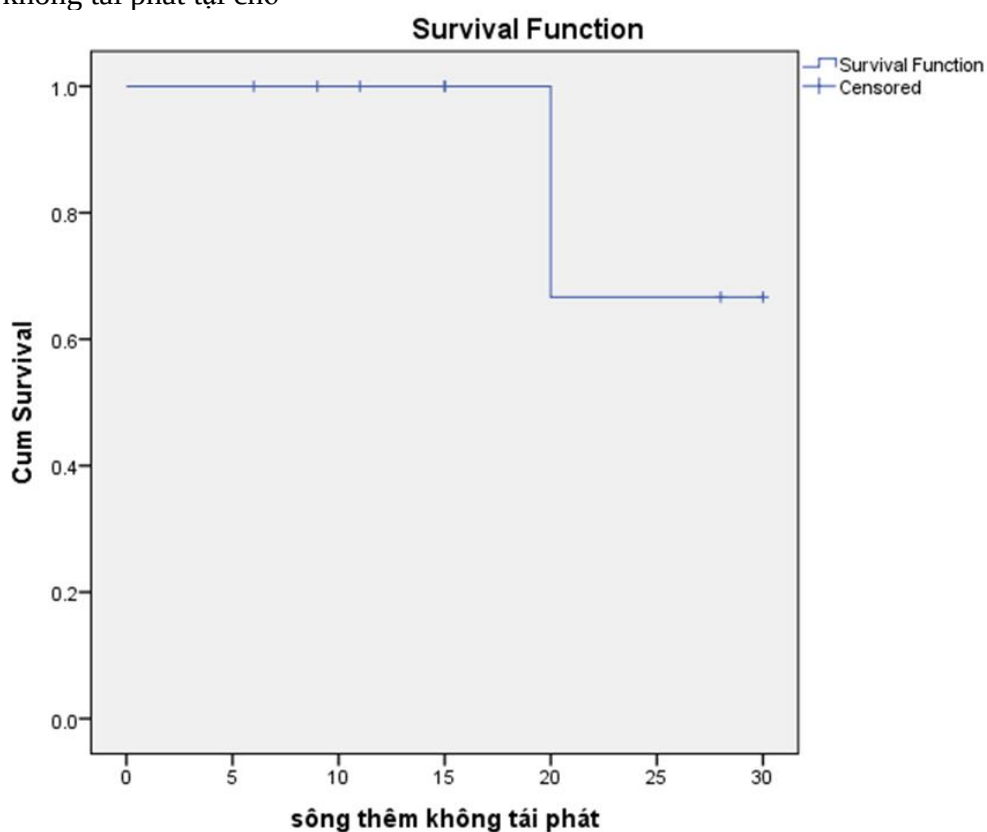
		Số bệnh nhân (n = 8)	Tỷ lệ (%)
Kỹ thuật xạ trị	IMRT	5	62,5
	VMAT	3	37,5

Nhận xét: tất cả bệnh nhân được xạ trị bằng các kỹ thuật hiện đại nhằm làm giảm độc tính của điều trị với IMRT là 62,5% và VMAT là 37,5%.

Kết quả điều trị**Bảng 3: Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng**

	Số bệnh nhân (n = 8)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	8	100
Sống thêm toàn bộ	8	100
Sống thêm không tái phát	7	87,5

Nhận xét: 100% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và còn sống trong thời gian theo dõi. Tỷ lệ sống thêm không tái phát đạt 87,5%, chỉ có 1 bệnh nhân tái phát di căn phổi và không tái phát tại chỗ

**Biểu đồ 2: Đường cong sống thêm không tái phát (RFS)**

(thời gian theo dõi trung bình $17,38 \pm 9,12$ tháng)

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tái phát trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $26,67 \pm 2,7$ tháng.

Bảng 4: Liều trên cơ quan nguy cấp

Cơ quan nguy cấp	Kỹ thuật xạ trị	
	IMRT (n=5)	VMAT (n=3)
V15 thận phải (%)	23,6 ± 6,27	22 ± 4,24
V15 thận trái (%)	29,2 ± 6,83	25,5 ± 3,54
Gan (liều trung bình)	14 ± 1,58	13 ± 1,4

Nhận xét: Liều trên cơ quan nguy cấp đều trong giới hạn cho phép ở cả hai nhóm bệnh nhân xạ trị bằng kỹ thuật IMRT và VMAT

Bảng 5: Độ tính cấp tính của xạ trị

Tác dụng phụ	Số bệnh nhân			
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3-5
Mệt	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Buồn nôn	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Viêm niêm mạc dạ dày	6 (75%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)
Chán ăn	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Tiêu chảy	100 (96,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Nhận xét: Các độc tính cấp do xạ trị ít, chủ yếu là độ 1-2

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân

Trong nghiên cứu, độ tuổi trung bình là 59,25 ± 5,7; nhỏ nhất là 51 tuổi, cao nhất là 67 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 3/5. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ ở nữ gặp nhiều hơn nam và lứa tuổi thường gặp là tuổi trung niên.⁸

Lâm sàng, cận lâm sàng

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có thể trạng tốt. Các triệu chứng lâm sàng ít đặc hiệu, triệu chứng hay gặp nhất là đầy bụng và có 50% bệnh nhân không có

biểu triệu chứng lâm sàng, do đó cần khám sàng lọc định kỳ để phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm với người chưa bị bệnh và kiểm tra định kỳ ở những người đã được điều trị triệt căn.

Phác đồ xạ trị

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được mô phỏng ở tư thế nằm ngửa, dạ dày rỗng. Các thể tích xạ trị: CTV gồm toàn bộ dạ dày, PTV mở từ CTV ra 10 mm theo tất cả các hướng. Các bệnh nhân nhận xạ trị với tổng liều 24 Gy trong 12 phân liều (2Gy/1 phân liều). Năm bệnh nhân xạ trị

bằng kỹ thuật IMRT và ba bệnh nhân xạ trị bằng kỹ thuật VMAT

Kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và còn sống trong thời gian theo dõi. Tỷ lệ sống thêm không tái phát đạt 87,5%, chỉ có 1 bệnh nhân tái phát di căn phổi và không tái phát tại chỗ. Kết quả đáp ứng và tỷ lệ sống còn cao này tương tự như các kết quả khác trên thế giới. Trong nghiên cứu của Yu Ohkubo, tất cả bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm lần lượt là 92% và 87%, tỷ lệ sống thêm không tái phát 5 năm và 10 năm lần lượt là 88% và 77%.⁹ Penny Fang nghiên cứu trên 75 bệnh nhân với liều xạ từ 24-39,6 Gy cho tỷ lệ sống thêm không tái phát 10 năm là 83%, sống thêm toàn bộ 10 năm là 86%.¹⁰

Tác dụng phụ và biến chứng

Các bệnh nhân u lympho vùng rìa của niêm mạc tại dạ dày hiếm khi gặp các tác dụng phụ nghiêm trọng khi nhận xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các bệnh nhân không có độc tính hoặc chỉ gặp độc tính độ 1 do xạ trị. Trong nghiên cứu của Yu Ohkubo, các độc tính cũng hiếm gặp, không gặp độc tính nghiêm trọng nào trên thận sau thời gian theo dõi trung bình 10 năm.⁹ Trong nghiên cứu của Penny Fang, 92% bệnh nhân gặp độc tính của xạ trị, gần như tất cả đều là độ 1 và 2, chỉ có một bệnh nhân gặp độc tính độ 3.¹⁰

V. KẾT LUẬN

Qua thực hiện nghiên cứu trên 8 bệnh nhân u lympho vùng rìa của niêm mạc tại dạ

dày được điều trị bằng dạ dày, chúng tôi nhận thấy:

Đặc điểm BN, lâm sàng, cận lâm sàng:

đa số bệnh nhân ở độ tuổi trung niên, nam gặp ít hơn nữ với tỷ lệ 3/5, các triệu chứng lâm sàng ít gặp và không đặc hiệu

Kết quả điều trị: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 100%, Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không tái phát đạt 100% và 87,5% với thời gian theo dõi trung bình là 17,38 ± 9,12 tháng. Các độc tính ít gặp và chỉ gặp độc tính độ 1-2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cohen SM, Petryk M, Varma M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Oncologist*. 2006;11:1100-17.
2. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, Crosta C, Pedrinis E, Bertoni F, Calabrese L, Zucca E. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1979-83.
3. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;359-364.
4. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978;89:888-892.
5. Choi YJ, Lee DH, Kim JY, Kwon JE, Kim JY, Jo HJ, et al. Low Grade Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Clinicopathological Factors

- Associated with *Helicobacter pylori* Eradication and Tumor Regression. Clin Endosc. 2011 Dec. 44(2):101-8.
6. **Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J.** Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol. 1998 May; 16(5): 1916-21. doi: 10.1200/JCO.1998.16.5.1916. PMID: 9586910.
 7. **Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Bassanelli C, Spinelli GP, Tomao S, Morini S.** Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis.
 8. **Joachim Yahalom, Amy J. Xu, Ariela Noy, Stephanie Lobaugh, Monica Chelius, Karen Chau, Carol Portlock, Carla Hajj, Brandon S. Imber, David J. Straus, Craig H. Moskowitz, Morton Coleman, Andrew D. Zelenetz, Zhigang Zhang, Ahmet Dogan;** Involved-site radiotherapy for *Helicobacter pylori*-independent gastric MALT lymphoma: 26 years of experience with 178 patients. Blood Adv 2021; 5 (7): 1830–1836. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003992>
 9. **Ohkubo Y, Saito Y, Ushijima H, Onishi M, Kazumoto T, Saitoh JI, Kubota N, Kobayashi H, Maseki N, Nishimura Y, Kurosuni M.** Radiotherapy for localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: long-term outcomes over 10 years. J Radiat Res. 2017 Jul 1;58(4):537-542. doi: 10.1093/jrr/rrw044. PMID: 28077625; PMCID: PMC5570133.
 10. **Penny Fang, Jullian R. Gunther et al.** A Prospective Trial of Radiation Therapy Efficacy and Toxicity for Localized Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. Redjournal 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.070>

ĐÁNH GIÁ BIẾN CHỨNG RÒ MIỆNG NỐI SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI NGỰC - BỤNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN - KINH NGHIỆM QUA 147 CA TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Văn Bình¹, Lê Văn Thành¹, Nguyễn Đức Duy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ biến chứng rò miệng nối dạ dày – thực quản sau phẫu thuật nội soi ngực bụng cắt thực quản tạo hình bằng ống dạ dày điều trị ung thư thực quản và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 147 bệnh nhân ung thư thực quản được phẫu thuật nội soi ngực – bụng cắt thực quản tạo hình bằng ống dạ dày điều trị ung thư thực quản tại khoa Ngoại bụng 1, Bệnh viện K từ tháng 7/2018 đến tháng 4/2023.

Kết quả: Bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $57,33 \pm 7,10$ tuổi, 99,3% là nam giới. Tỷ lệ giai đoạn I là 51,0%, giai đoạn II là 23,1%, giai đoạn III là 24,5% và giai đoạn IVA là 1,4%. Số ngày nằm viện trung bình sau phẫu thuật là $13,87 \pm 7,42$ ngày. 3 bệnh nhân rò miệng nối thực quản cổ, chiếm 2,0%. Tỷ lệ rò miệng nối ở giai đoạn I; giai đoạn II; giai đoạn III và giai đoạn IVA lần lượt là 2,7%; 2,9%; 0,0% và 0,0%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bệnh nhân nằm viện sau phẫu thuật < 14 ngày, 14 – 20 ngày, 21 – 27 ngày và trên 27 ngày có tỷ lệ rò miệng nối lần lượt là 0,0%; 3,3%; 0,0% và 33,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không thấy mối liên quan

giữa rò miệng nối sau phẫu thuật và hóa xạ trị tiền phẫu.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi ngực – bụng cắt thực quản, vét hạch, tạo hình thực quản bằng ống dạ dày trong điều trị ung thư thực quản là phẫu thuật an toàn, với tỷ lệ rò miệng nối 2%.

Từ khóa: Ung thư thực quản, phẫu thuật nội soi cắt thực quản, rò miệng nối.

SUMMARY

EVALUATION OF ESOPHAGOGASTRIC ANASTOMOTIC LEAK COMPLICATION POST THORACOSCOPIC LAPAROSCOPIC ESOPHAGECTOMY IN THE TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER – EXPERIENCE THROUGH 147 CASES AT K HOSPITAL

Objective: To evaluate the rate of complications of esophagogastric anastomotic leak post thoracoscopic laparoscopic esophagectomy with gastric tube reconstruction in the treatment of esophageal cancer and some related factors at K Hospital.

Subjects and methods: A retrospective descriptive study on 147 esophageal cancer patients who underwent thoracoscopic laparoscopic esophagectomy with gastric tube reconstruction at the Department of Abdominal Surgery 1, K Hospital from July 2018 to April 2023.

Results: There were 147 patients enrolled in the study with an mean age of 57.33 ± 7.10 years old, 99.3% were men. The rate of stage I was

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Bình

Email: binhva@yahoo.fr

Ngày nhận bài: 12.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

51,0%, stage II was 23.1%, stage III was 24.5%, and stage IVA was 1.4%. The mean of the duration of hospitalization after surgery was 13.87 ± 7.42 days. Three of them (2%) had esophagogastric anastomotic leak. Leakage rate at stage 1; 2; 3 and 4 are 2.7%; 2.9%; 0.0% và 0.0%, respectively. However, the difference is not statistically significant with $p > 0.05$. The duration of hospitalization after surgery < 14 days, 14 - 20 days, 21 - 27 days and more than 27 days had an anastomotic leakage rate of 0.0%; 3.3%; 0.0% and 33.3%, respectively, the difference is statistically significant with $p < 0.05$. No correlation was found between anastomotic leakage and preoperative chemotherapy.

Conclusion: The total thoracoscopic laparoscopic esophagectomy with gastric tube reconstruction in the treatment of esophageal cancer is a safe procedure that could have low anastomotic leak rate (2%).

Keywords: Esophageal cancer, thoracoscopic laparoscopic esophagectomy, anastomotic leak.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là một trong 10 loại ung thư thường gặp nhất trên thế giới. Tại Việt Nam, UTTQ đứng thứ 14 với hơn 3.000 ca mắc mới mỗi năm và đứng thứ 9 về số ca tử vong¹. Điều trị UTTQ là điều trị đa mô thức với sự kết hợp của phẫu thuật, hóa chất, xạ trị và miễn dịch. Phẫu thuật là phương pháp chính để điều trị UTTQ giai đoạn đầu và giai đoạn tiến triển tại chỗ. Tuy nhiên, phẫu thuật cắt thực quản có nguy cơ biến chứng và tử vong đáng kể vì nó thường được thực hiện trên những bệnh nhân có tình trạng dinh dưỡng kém, có nhiều bệnh lý đi kèm hoặc các yếu tố khác khiến bệnh nhân dễ bị biến chứng sau phẫu thuật.

Rò miệng nối sau cắt thực quản là một biến chứng khá phổ biến, với tỷ lệ báo cáo

dao động từ 10-25% đối với miệng nối cổ và 3-25% đối với miệng nối trong lồng ngực². Thông thường, miệng nối trong lồng ngực có tỷ lệ rò và hẹp thấp hơn so với miệng nối ở cổ, nhưng khi bị rò, miệng nối trong lồng ngực thường nặng hơn, điều trị khó khăn hơn và nguy cơ tử vong cao hơn. Rò miệng nối có liên quan đến thời gian nằm viện kéo dài, hẹp miệng nối và nuốt nghẹn sau phẫu thuật, đồng thời tăng nguy cơ tử vong. Tỷ lệ tử vong được báo cáo ở những bệnh nhân bị rò miệng nối dao động trong khoảng 30-60% và khoảng 40% bệnh nhân tử vong sau cắt thực quản có liên quan trực tiếp đến rò miệng nối^{2,3}.

Phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với rò miệng nối vẫn còn gây tranh cãi và cho đến nay chưa có phác đồ điều trị cụ thể những trường hợp này. Các lựa chọn điều trị bao gồm điều trị nội khoa, theo dõi chặt chẽ; phẫu thuật lại hoặc đặt stent qua nội soi.

Bệnh viện K là một trong những trung tâm lớn ở Việt Nam về ung thư nói chung và ung thư thực quản nói riêng. Trong thời gian gần đây, điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện K đạt được nhiều bước tiến, nhất là trong phẫu thuật. Phẫu thuật nội soi cắt thực quản, vét hạch, tạo hình bằng dạ dày đã được thực hiện thường quy tại Khoa Ngoại bụng 1, Bệnh viện K. Đến nay, 147 ca phẫu thuật thực quản đã được thực hiện. Nghiên cứu này của chúng tôi nhằm đánh giá tỷ lệ biến chứng rò miệng nối dạ dày – thực quản sau phẫu thuật nội soi ngực bụng cắt thực quản tạo hình bằng ống dạ dày điều trị ung thư thực quản và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

147 bệnh nhân ung thư thực quản được phẫu thuật nội soi ngực bụng cắt thực quản tạo hình bằng ống dạ dày tại khoa Ngoại bụng 1, Bệnh viện K từ tháng 7/2018 đến tháng 4/2023.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTTQ với giải phẫu bệnh là SCC hoặc AC
- Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi ngực – bụng cắt thực quản, vét hạch hai vùng, tạo hình thực quản bằng ống dạ dày, thực hiện miệng nối ở cổ
- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân UTTQ có giải phẫu bệnh không phải là SCC và AC

- Bệnh nhân UTTQ được phẫu thuật cắt thực quản nhưng không tạo hình thực quản bằng ống dạ dày.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả lâm sàng
- Cỡ mẫu và chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ 147 bệnh nhân được phẫu thuật thực quản.
- Chẩn đoán rò miệng nối:
 - + Lâm sàng: Sốt, nhịp tim nhanh, sưng nóng đau vùng cổ, dẫn lưu ra dịch bẩn, hoặc ho khi nuốt.
 - + Cận lâm sàng: Chụp XQ lưu thông thực quản – dạ dày thấy có rò rỉ thuốc cản quang qua miệng nối, hoặc nội soi thực quản – dạ dày thấy lỗ rò hoặc chụp CT có thuốc cản quang.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi

Bảng 1: Tuổi

Tuổi	n	%
< 40	1	0,7
40 – 49	18	12,2
50 – 59	75	51,0
60 - 69	47	32,0
≥ 70	6	4,1
Tổng	147	100,0
Dmean ± SD (min-max)	57,33 ± 7,10 (35 - 77)	

Nhận xét: Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $57,33 \pm 7,10$ tuổi, thấp nhất là 35 tuổi, cao nhất là 77 tuổi. Độ tuổi thường gặp nhất là 50-59 tuổi chiếm 51,0%.

3.2. Giới

Bảng 2: Giới

Giới	n	%
Nam	146	99,3
Nữ	1	0,7
Tổng	147	100,0

Nhận xét: Trong tổng số 147 bệnh nhân, có 146 bệnh nhân là nam giới chiếm 99,3%, và chỉ có 1 bệnh nhân là nữ giới chiếm 0,7%.

3.3. Giai đoạn bệnh và vị trí u**Bảng 3: Giai đoạn bệnh và vị trí u**

	n	%
Giai đoạn bệnh		
I	75	51,0
II	34	23,1
III	36	24,5
IVA	2	1,4
Vị trí u		
1/3 giữa	88	59,9
1/3 dưới	59	40,1
Tổng	147	100,0

Nhận xét: Giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,0%. Giai đoạn II và giai đoạn III chiếm tỷ lệ thấp hơn lần lượt là 23,1% và 24,5%. Có 2 bệnh nhân ở giai đoạn IVA, chiếm tỷ lệ 1,4%.

Ung thư thực quản 1/3 giữa chiếm tỷ lệ cao hơn ung thư thực quản 1/3 dưới, lần lượt là 59,9% và 40,1%.

3.4. Thời gian nằm viện sau phẫu thuật**Bảng 4: Thời gian nằm viện sau phẫu thuật**

Số ngày nằm viện sau phẫu thuật	n	%
< 14	99	67,3
14 – 20	30	20,4
21 – 27	12	8,2
≥ 28	6	4,1
Tổng	147	100,0
Dmean ± SD (min - max)	13,87 ± 7,42 (8 - 75)	

Nhận xét: Số ngày nằm viện trung bình sau phẫu thuật của đối tượng nghiên cứu là $13,87 \pm 7,42$ ngày, ngắn nhất là 8 ngày và dài nhất là 75 ngày. Phần lớn bệnh nhân sau

phẫu thuật có thời gian nằm viện dưới 14 ngày, chiếm 67,3%. Có 1 bệnh nhân nằm viện lâu nhất là 75 ngày.

3.5. Tỷ lệ rò miệng nổi**Bảng 5: Tỷ lệ rò miệng nổi**

Rò miệng nổi	n	%
Không	144	98,0
Có	3	2,0
Tổng	147	100,0

Nhận xét: Trong số 147 bệnh nhân phẫu thuật thực quản, có 3 bệnh nhân bị miệng nổi thực quản cổ, chiếm 2,0%.

3.6. Mối liên quan giữa rò miệng nổi và giai đoạn bệnh, tuổi**Bảng 6: Đánh giá mối liên quan giữa rò miệng nổi và giai đoạn bệnh, tuổi**

Bảng 6: Đánh giá mối liên quan giữa rò miệng nổi và giai đoạn bệnh, tuổi

	Không rò miệng nổi		Có rò miệng nổi		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Giai đoạn bệnh							
I	73	97,3	2	2,7	75	100,0	0,807
II	33	97,1	1	2,9	34	100,0	
III	36	100,0	0	0,0	36	100,0	
IVA	2	100,0	0	0,0	2	100,0	
Tuổi							
< 40	1	100,0	0	0,0	1	100,0	0,462
40 – 49	17	94,4	1	5,6	18	100,0	
50 – 59	74	98,7	1	1,3	75	100,0	
60 – 69	46	97,9	1	2,1	47	100,0	
> 70	6	100,0	0	0,0	6	100,0	

Nhận xét: Tỷ lệ rò miệng nổi ở giai đoạn I; II; III và IVA lần lượt là 2,7%; 2,9%; 0,0% và 0,0%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ rò miệng nổi ở nhóm tuổi < 40; 40

– 49; 50 – 59; 60 – 69 và ≥ 70 lần lượt là 0%; 5,6%; 1,3%; 2,1%; và 0%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.7. Mối liên quan giữa rò miệng nổi và thời gian nằm viện sau phẫu thuật**Bảng 7: Đánh giá mối liên quan giữa rò miệng nổi và thời gian nằm viện sau phẫu thuật**

Số ngày nằm viện	Không rò miệng nổi		Có rò miệng nổi		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	
< 14	99	100,0	0	0,0	99	100,0	0,002
14 – 20	29	96,7	1	3,3	30	100,0	
21 – 27	12	100,0	0	0,0	12	100,0	
≥ 28	4	66,7	2	33,3	6	100,0	

Nhận xét: Tỷ lệ rò miệng nổi ở bệnh nhân có số ngày nằm viện < 14 ngày, 14 – 20 ngày, 21 – 27 ngày và trên 27 ngày lần lượt là 0,0%; 3,3%; 0,0% và 33,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.8. Mối liên quan giữa rò miệng nổi và hóa xạ trị tiền phẫu**Bảng 8: Đánh giá mối liên quan giữa rò miệng nổi và hóa xạ trị tiền phẫu**

Hóa xạ trị tiền phẫu	Không rò miệng nổi		Rò miệng nổi		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	
Không	105	98,1	2	1,9	107	100,0	0,999
Có	39	97,5	1	2,5	40	100,0	

Nhận xét: Tỷ lệ rò miệng nổi của bệnh nhân ung thư thực quản không được hóa xạ trị tiền phẫu và được hóa xạ trị tiền phẫu lần lượt là 1,9% và 2,5, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 147 bệnh nhân ung thư thực quản được phẫu thuật nội soi ngực – bụng cắt thực quản, vét hạch, tạo hình bằng ống dạ dày, miệng nối cổ trái. Tuổi của đối tượng nghiên cứu là $57,33 \pm 7,10$ tuổi, thấp nhất là 35 tuổi, cao nhất là 77 tuổi. Nhóm tuổi 50-59 hay gặp nhất, chiếm 51,0%. Tỷ lệ này tương đương với kết quả của các tác giả khác như Nguyễn Xuân Hòa là 55,9%; Nguyễn Đức Lợi là 50,8%^{4,5}. Ung thư thực quản gặp chủ yếu ở nam giới, tỷ lệ nam:nữ là 146:1. Kết quả của chúng tôi không khác biệt với các tác giả trong nước, nhưng cao hơn so với các tác giả nước ngoài. Tỷ lệ nam:nữ trong nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hòa là 117:1, Nguyễn Đức Lợi là 65:1^{4,5}. Nghiên cứu của Manghelli có tỷ lệ nam:nữ là 52:9⁶. Điều này có thể được giải thích do phụ nữ Việt Nam ít có thói quen uống rượu và hút thuốc so với phụ nữ nước ngoài, vì vậy, nguy cơ mắc ung thư thực quản thấp hơn.

Điều trị ung thư thực quản là điều trị đa mô thức. Lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, vị trí u, và thể trạng bệnh nhân. Trong số 147 bệnh nhân ung thư thực quản được phẫu thuật, chúng tôi ghi nhận phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn I, chiếm tỷ lệ 51,0%. Giai đoạn II, giai đoạn III và giai đoạn IVA chiếm tỷ lệ thấp hơn lần lượt là 23,1%; 24,5% và 1,4%. Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn I trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với những bệnh nhân được phẫu thuật thực quản trong nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hòa⁴. Điều này là do sự lựa

chọn kỹ lưỡng bệnh nhân của chúng tôi trước phẫu thuật.

Sau phẫu thuật, trung bình bệnh nhân nằm viện $13,87 \pm 7,42$ ngày, ngắn nhất là 8 ngày và dài nhất là 75 ngày. Hầu hết bệnh nhân được ra viện sau 2 tuần phẫu thuật, chiếm 67,3%. Nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân nằm viện 75 ngày. Trường hợp này được chẩn đoán rò miệng nối thực quản cổ sau phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực và bụng. Sau đó, bệnh nhân tiếp tục bị viêm phổi – tràn dịch màng phổi, được điều trị nội khoa tích cực. Tính đến tháng 8 năm 2023, bệnh nhân vẫn còn sống và không có dấu hiệu tái phát bệnh.

Rò miệng nối thực quản là một trong những biến chứng nghiêm trọng nhất sau phẫu thuật cắt thực quản. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ rò miệng nối: bệnh lý toàn thân (đái tháo đường, cao huyết áp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy gan, suy thận...), suy dinh dưỡng, giai đoạn bệnh muộn, kỹ thuật khâu nối, mức độ thiếu máu ống dạ dày... Tỷ lệ rò miệng nối trong nghiên cứu của chúng tôi là 2%. Kết quả này thấp hơn khi so với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hòa (6,8%) và Luketich (5%)^{4,7}. Tỷ lệ rò miệng nối ở bệnh nhân phẫu thuật thực quản của chúng tôi là không cao, điều này có thể do quy trình chọn lựa bệnh nhân trước mổ và kỹ thuật phẫu tích cũng như làm miệng nối của chúng tôi ngày càng tốt lên.

Thời gian đầu phẫu thuật thực quản, chúng tôi thường thực hiện miệng nối thực quản – dạ dày tận – tận bằng khâu tay với chỉ 3/0 mũi liên tục, khâu tăng cường lớp thứ hai

bằng chỉ 4/0 mũi rời. Kỹ thuật thực hiện miệng nối này có ưu điểm là tiết kiệm thời gian làm miệng nối so với khâu mũi rời, nguy cơ chảy máu ở miệng nối thấp hơn và thích hợp trong trường hợp ống dạ dày không quá dài. Tuy nhiên, nhược điểm là tưới máu miệng nối kém hơn. Trên thực tế, có 2 bệnh nhân phẫu thuật thực quản của chúng tôi bị rò sau khi được làm miệng nối với kỹ thuật này. Sau này, chúng tôi đã thay đổi kỹ thuật làm miệng nối thực quản – dạ dày từ tận – tận sang tận – bên, từ khâu mũi liên tục sang khâu mũi rời. Nhờ đó, tỷ lệ rò miệng nối đã giảm đáng kể. Thời gian gần đây, chúng tôi thay thế dần việc làm miệng nối bằng khâu tay sang sử dụng máy nối 24 hoặc 25, giúp giảm đáng kể thời gian thực hiện miệng nối.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa tỷ lệ rò miệng nối và giai đoạn bệnh cũng như hóa xạ trị tiền phẫu. Thực tế, tỷ lệ rò miệng nối ở nhóm bệnh nhân giai đoạn I và giai đoạn II lần lượt là 2,7% và 2,9%, cao hơn tỷ lệ rò miệng nối ở nhóm bệnh nhân giai đoạn muộn (giai đoạn III và giai đoạn IVA) cùng chiếm 0,0%. Điều này được giải thích là do trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân giai đoạn I và giai đoạn II chiếm số lượng lớn hơn nhiều so với giai đoạn III và giai đoạn IVA (109 bệnh nhân so với 38 bệnh nhân), nên khả năng gặp bệnh nhân rò miệng nối ở giai đoạn I và giai đoạn II là cao hơn. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Chúng tôi thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ rò miệng nối với thời gian nằm viện sau phẫu thuật ($p < 0,05$). 3 bệnh

nhân rò miệng nối có thời gian nằm viện tương ứng là 18 ngày, 34 ngày và 75 ngày. Các nghiên cứu khác đều cho thấy rò miệng nối kéo dài thời gian nằm viện sau phẫu thuật thực quản. Turkyilmaz ghi nhận thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân rò miệng nối là 40,0 ngày với tỷ lệ tử vong là 37,0%².

Trong khi một số trường hợp rò miệng nối không có triệu chứng, một số khác có thể dẫn đến nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng khoang màng phổi và hoại tử dạ dày. Phương pháp điều trị hiệu quả nhất khi rò miệng nối thực quản cổ còn nhiều tranh cãi. Phẫu thuật lại do rò miệng nối có tỷ lệ tử vong cao. Các trường hợp rò miệng nối trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% được điều trị bảo tồn thành công. 2 trong 3 bệnh nhân rò miệng nối có biểu hiện tại chỗ, gây áp xe vùng cổ. Các bệnh nhân được chích rạch tại chỗ, dẫn lưu ổ áp xe, kết hợp với kháng sinh phổ rộng và nuôi dưỡng qua sonde dạ dày. 1 bệnh nhân khác rò miệng nối cổ kết hợp với tràn dịch màng phổi và viêm phổi. Ngoài chích rạch, dẫn lưu ổ áp xe, kháng sinh phổ rộng và nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn, bệnh nhân này được dẫn lưu màng phổi dưới hướng dẫn của siêu âm. Sau thời gian điều trị nội khoa tích cực, tình trạng bệnh nhân đã cải thiện và được ra viện mà không phải phẫu thuật lại.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi ngực – bụng cắt thực quản, vét hạch, tạo hình thực quản bằng ống dạ dày trong điều trị ung thư thực quản là phẫu thuật an toàn, với tỷ lệ rò miệng nối 2%.

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. **Turkyilmaz A, Eroglu A, Aydin Y, Tekinbas C, Muharrem Erol M, Karaoglanoglu N.** The management of esophagogastric anastomotic leak after esophagectomy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus.* 2009; 22(2): 119-126. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00866.x
3. **Schaheen L, Blackmon SH, Nason KS.** Optimal approach to the management of intrathoracic esophageal leak following esophagectomy: a systematic review. *Am J Surg.* 2014; 208(4): 536-543. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.05.011
4. **Nguyễn Xuân Hòa.** Nghiên Cứu Ứng Dụng Phẫu Thuật Nội Soi Cắt Thực Quản và Nạo Vết Hạch Hai Vùng (Ngực - Bụng) Trong Điều Trị Ung Thư Thực Quản. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
5. **Nguyễn Đức Lợi.** Đánh Giá Hiệu Quả Phác Đồ Hóa Xạ Trị Đồng Thời và Một Số Yếu Tố Tiên Lượng Ung Thư Biểu Mô Thực Quản Giai Đoạn III, IV Tại Bệnh viện K. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
6. **Manghelli JL, Ceppa DP, Greenberg JW, et al.** Management of anastomotic leaks following esophagectomy: when to intervene? *J Thorac Dis.* 2019;11(1):131-137. doi:10.21037/jtd.2018.12.13
7. **Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al.** Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg.* 2012;256(1):95-103. doi:10.1097/SLA.0b013e3182590603

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT THỰC QUẢN DO UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thanh Hùng¹, Nguyễn Văn Hải Vân¹,
Cao Xuân Thanh¹, Nguyễn Phước Khánh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt thực quản do ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh nhân ung thư thực quản được phẫu thuật cắt thực quản do ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng từ tháng 02/2015 đến tháng 06/2022.

Kết quả: Tổng số 35 bệnh nhân được phẫu thuật, tất cả bệnh nhân đều được đặt ở tư thế nằm sấp nghiêng 30 độ ở thì ngực, nằm ngửa dạng chân ở thì bụng. Tất cả các trường hợp đều thực hiện thành công với miệng nối ở cổ. Thời gian mổ trung bình 310 ± 30 phút, thời gian nằm viện sau mổ trung bình là $13 \pm 5,1$ ngày. Có 01 trường hợp chảy máu trong mổ. Biến chứng nhiễm trùng vết mổ có 02 trường hợp, tràn dịch màng phổi có 03 trường hợp.

Kết luận: Phẫu thuật cắt thực quản tạo hình trong điều trị ung thư thực quản là phẫu thuật an toàn và hiệu quả, ít có biến chứng nặng.

Từ khóa: Cắt thực quản, ung thư thực quản.

SUMMARY

OUTCOMES OF ESOPHAGECTOMY FOR ESOPHAGEAL CANCER AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

¹Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hải Vân

Email: dr.nguyenvanhaivan@gmail.com

Ngày nhận bài: 05.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Aims: To evaluate the outcomes of esophagectomy in treatment of esophageal cancer at Da Nang Oncology Hospital.

Material and methods: This was a descriptive study of all patients who underwent esophagectomy for esophageal cancer at Danang Oncology Hospital from February 2015 to June 2022.

Results: A total of 35 patients included in this study. All patients were placed in prone position during thoracoscopic stages, and in supine position during laparoscopic or laparotomy stages. All cases were successfully performed with cervical anastomosis. The average operating time was 310 minutes, the average hospital stay was 13 days. There was 01 case intraoperative bleeding, surgical site infection was in 02 cases, pleural effusion was in 03 cases.

Conclusion: Esophagectomy for esophageal cancer initially showed feasibility and few serious complications.

Keywords: esophagectomy, esophageal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là ung thư thường gặp ở Việt Nam, đứng hàng thứ 4 trong các loại ung thư tiêu hóa, đứng hàng thứ 14 trong các loại bệnh ác tính. Điều trị UTTQ vẫn là một vấn đề khó khăn phức tạp. Trong điều trị UTTQ thường phối hợp 3 phương pháp: hóa trị, xạ trị và phẫu thuật, phụ thuộc vào vị trí u, giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân, tuy nhiên phẫu thuật vẫn là

phương pháp điều trị triệt để nhất, trong đó phẫu thuật nội soi đường ngực-bụng cắt thực quản kèm nạo vét hạch ngày càng phổ biến.

Xuất phát từ thực tế ứng dụng kỹ thuật phẫu thuật nội soi thực quản kèm nạo vét hạch điều trị ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số đặc điểm kỹ thuật phẫu thuật cắt thực quản kèm nạo vét hạch điều trị ung thư thực quản, đồng thời đánh giá kết quả của phẫu thuật điều trị ung thư thực quản, nhằm rút kinh nghiệm và nâng cao chất lượng điều trị tại đơn vị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bao gồm các bệnh nhân UTTQ được phẫu thuật cắt thực quản tại khoa Ngoại 1, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 02/2015 đến 06/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản, phân giai đoạn theo AJCC 8th dựa vào kết quả chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ngực-bụng và PET CT.

Chỉ định phẫu thuật và điều trị bổ trợ theo NCCN: chỉ định phẫu thuật ngay với BN có khối u T1 hoặc T2 và chưa có di căn hạch. Chỉ định hóa xạ trị tân bổ trợ với các BN có khối u T1b-T2 có di căn hạch hoặc T3-T4a có hoặc không có di căn hạch⁸.

Tiêu chuẩn loại trừ :

Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật dạ dày, giải phẫu bệnh lý không phải ác tính.

Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh có theo dõi, thu thập và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 25.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 02/2015-06/2022, chúng tôi thực hiện 35 ca phẫu thuật cắt thực quản kèm nạo vét hạch, có 34 BN nam, và 01 BN nữ.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $55,5 \pm 12,9$ (42-67 tuổi). Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 50 – 60, chiếm 50,5 %.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là nuốt nghẹn (91,43%), gầy sút cân (80%), các triệu chứng ít gặp hơn gồm mệt mỏi, chán ăn, đau ngực và thiếu máu.

Có 23 bệnh nhân (BN) có kết quả sinh thiết khi nội soi thực quản là ung thư tế bào gai chiếm 65,71%, 12 BN còn lại là ung thư biểu mô tuyến (34,29%).

Phần lớn BN có u ở vị trí ở 1/3 dưới thực quản chiếm (85,71%), u ở vị trí 1/3 giữa có 05 BN (14,29%). Khối u thực quản ở giai đoạn T3 chiếm nhiều nhất với 20 BN (57,14%), tiếp đến là khối u ở giai đoạn T2 với 10 BN (28,57%), u ở giai đoạn sớm T1 chỉ có 05 BN (14,29%), không có khối u ở giai đoạn T4a.

Bảng 1. Độ xâm lấn khối u sau mổ

Độ xâm lấn khối u (T)	N	Tỷ lệ %
T1	6	17,14
T2	14	40
T3	15	42,86
T4a	0	0
Tổng	35	100

Trong số 35 BN, có 25 BN được điều trị hóa xạ trị tân bổ trợ, chúng tôi thực hiện phẫu thuật nội soi (PTNS) ở thì ngực, thì bụng mở ở 23 BN (65,71%), PTNS đường ngực-bụng ở 12 BN (34,29%). Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng chủ yếu ống dạ dày thay thế thực quản và đưa ống dạ dày lên nối với thực quản cổ qua đường trung thất sau (34 BN, 97,14%), có 01 BN chúng tôi sử dụng đại tràng thay thế thực quản (2,86%) do BN này có khối u thực quản thâm nhiễm lan xuống dạ dày. Chúng tôi thực hiện khâu miệng nối bằng tay với mũi khâu rời 01 lớp bằng chỉ PDS 4.0 kiểu tận-bên ở 26 BN, miệng nối bên-bên bằng máy khâu nối thẳng ở 08 BN, miệng nối tận-bên bằng máy khâu nối vòng ở 01 BN. Chúng tôi mở thông hồng tràng 100% trường hợp cắt thực quản. Sau 48 giờ phẫu thuật có thể cho bệnh nhân ăn qua mở thông hồng tràng. Chúng tôi không tạo hình môn vị trong 30 trường hợp bệnh nhân.

Về mức độ nạo hạch, chúng tôi thực hiện nạo vét hạch trung thất-hạch bụng ở 29 BN (82,86%), việc nạo hạch cổ chúng tôi chưa có kinh nghiệm nhiều, nên bước đầu mới chỉ triển khai nạo hạch cổ trái nhóm 3 và 4 ở 06 BN (17,14%). Số lượng hạch nạo được trung bình theo vị trí tương ứng như sau: hạch trung thất (8,54 hạch, lớn nhất 19 hạch, nhỏ nhất 7 hạch), hạch bụng (9,2 hạch, lớn nhất 18 hạch, nhỏ nhất 6 hạch) và hạch cổ trái (3,4 hạch, lớn nhất 9 hạch, nhỏ nhất 2 hạch).

Có một trường hợp chúng tôi phải chuyển mổ mở thì ngực để cầm máu do tổn thương tĩnh mạch phổi dưới bên phải. Tỷ lệ biến chứng chung trong nghiên cứu của chúng tôi là 22,85%, tuy nhiên không có biến chứng nặng. Biến chứng tràn dịch màng phổi ở 03 BN (8,58%), 02 BN có nhiễm trùng vết mổ (5,71%), 02 BN có khàn tiếng sau mổ (5,71%), có 01 BN bị dò miệng nối cổ sau mổ (2,85%), các biến chứng đều được điều trị nội khoa thành công, không có tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ.

Bảng 2. Biến chứng sau mổ

Biến chứng sau mổ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Không có biến chứng	27	77,15
Dò miệng nối cổ	1	2,85
Khàn tiếng	2	5,71
Nhiễm trùng vết mổ	2	5,71
Tràn dịch màng phổi	3	8,58
Tử vong	0	0

IV. BÀN LUẬN

UTTQ là ung thư thường gặp ở người lớn tuổi, phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi trên 50 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của bệnh nhân là 55,5 dao động từ 42 tuổi đến 67 tuổi; trong đó lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-60 tuổi (55,5%)

Tuổi trung bình của những bệnh nhân UTTQ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương kết quả của tác giả Triệu Triều Dương (54,01±8,12)¹, lớn hơn kết quả của

tác giả Phạm Đức Huân (51,4±7,1)², tuy nhiên trẻ hơn so với tác giả Hoàng Trọng Nhật Phương (61,7)¹. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nam:nữ là 34:1. Chúng tôi thấy tỷ lệ này không khác biệt với tác giả trong nước, tuy nhiên lại rất khác biệt so với tác giả nước ngoài. Sự khác biệt về tuổi trung bình và tỷ lệ nam:nữ này có thể do số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn nhỏ.

Trong bước đầu triển khai phẫu thuật cắt thực quản, chúng tôi chưa có nhiều kinh

nghiệm, vì vậy việc chọn lựa vị trí khối u theo chúng tôi là dễ thực hiện nhất là u ở vị trí 1/3 dưới, vì vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, khối u vị trí 1/3 dưới chiếm nhiều nhất với 85,71 %. Kết quả về mô bệnh học, ung thư tế bào gai chiếm 65,71%, ung thư biểu mô tuyến là 34,29%, có sự khác biệt với các nghiên cứu khác có thể là do vị trí u trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là ở 1/3 dưới, gần chỗ nối thực quản-tâm vị, khối u có thể phát triển từ tế bào vùng chuyển tiếp giữa thực quản và tâm vị dạ dày.

Nghiên cứu của chúng tôi trên 35 bệnh nhân, tất cả bệnh nhân đều được chẩn đoán trước phẫu thuật là từ T1-T3. Những trường hợp khối u T3-T4a hoặc có di căn hạch trên hình ảnh chụp CLVT ngực-bụng và PET CT thì chúng tôi chỉ định hóa xạ trị tân bổ trợ. Kết quả của chúng cho thấy u thực quản ở giai đoạn T2 và T3 sau mổ chiếm nhiều nhất và gần bằng nhau, lần lượt là 15 BN (42,86%) và 14 BN (40%), u ở giai đoạn sớm T1 chỉ có 06 BN (17,14%), không có khối u ở giai đoạn T4a. Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với kết quả của tác giả Hoàng Trọng Nhật Phương khi khối u T2-T3 chiếm đa số (lần lượt là 11,2% và 79,5%)¹, của Trần Phùng Dũng Tiến (lần lượt là 27,3% và 66,7%)⁴, Phạm Đức Huân (lần lượt là 37,3% và 55,6%)².

Vấn đề quan trọng nhất trong phẫu thuật thực quản đó là đảm bảo tính triệt căn. Tái phát chủ yếu sau phẫu thuật thực quản chủ yếu là di căn hạch, hơn nữa di căn hạch rất sớm trong UTTQ⁵. Chính vì vậy vấn đề nạo vét hạch trong phẫu thuật UTTQ là hết sức quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ di căn hạch là 71,43%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới.

UTTQ có tỉ lệ cao di căn hạch và di căn xa ngay cả ở giai đoạn sớm, do đó phẫu thuật đơn thuần không thể chữa khỏi bệnh. Cho đến nay, nạo hạch trong UTTQ vẫn là vấn đề

tranh cãi. Một số phẫu thuật viên cho rằng thực hiện nạo vét hạch triệt để hơn có thể mang lại lợi ích kiểm soát bệnh tại chỗ, tại vùng và kéo dài thời gian sống. Vì ảnh hưởng đến tỉ lệ tái biến, biến chứng cũng như tử vong, một số tác giả khác cân nhắc về mức độ nạo hạch. Theo các tác giả Nhật⁵, đối với ung thư biểu mô tế bào gai thực quản 1/3 giữa nên nạo hạch cổ (qua ngực và một phần qua cổ), ngực và bụng; đối với ung thư thực quản 1/3 dưới, có thể chỉ cần nạo hạch ngực và bụng. Chúng tôi tiến hành nạo hạch 2 phẫu trường: ngực và bụng và cộng thêm hạch cạnh khí quản (trung thất trên). Số lượng hạch trung bình của chúng tôi là: hạch ngực 8,54, hạch bụng 9,2, hạch cổ 3,4, tổng hạch trung bình 21,14 hạch. Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với các tác giả Miyasaka là 22 hạch⁷.

Hiện tại có rất nhiều báo cáo chưa thống nhất xung quanh việc có tạo hình môn vị (THMV) hay không THMV. Một số tác giả cho rằng khi cắt ngang thực quản thì cắt luôn cả thần kinh X, gây nên tình trạng liệt dạ dày sau mổ, chính vì thế tỷ lệ rò miệng nối dạ dày thực quản có thể do sự ứ đọng tại dạ dày sau mổ. Nhiều tác giả khuyến cáo nên THMV trong tạo hình thực quản bằng ống dạ dày. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy THMV trong tạo hình thực quản bằng ống dạ dày là không cần thiết. Thậm chí THMV còn gây nên hội chứng Dumping và trào ngược dịch mật về sau này. Chúng tôi nhận thấy việc THMV hay không, không ảnh hưởng tới những biến chứng sau mổ cắt thực quản.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mở thông hồng tràng nuôi ăn cho tất cả bệnh nhân phẫu thuật cắt thực quản nội soi. Mở thông hồng tràng đem lại rất nhiều lợi ích cho bệnh nhân: ăn qua mở thông hồng tràng ngay 48h sau phẫu thuật làm giảm lượng dịch nuôi dưỡng, tiết kiệm chi phí cho bệnh

nhân. Trong trường hợp rò miệng nối, bệnh nhân hoàn toàn có thể ra viện mà chưa cần miệng nối ở cổ liền hẳn. Hầu hết các tác giả trong nước và trên thế giới chủ trương mở thông hồng tràng nuôi ăn trong phẫu thuật UTTQ^{4,5}.

Có nhiều kỹ thuật thực hiện miệng nối giữa ống dạ dày và thực quản: kỹ thuật khâu nối tay hoặc bằng máy cắt nối vòng (EEA 25mm) hoặc kỹ thuật dùng máy cắt nối thẳng. Chúng tôi phần lớn thực hiện miệng nối bằng khâu tay mũi rời ở 26 BN (74,29%), bằng máy khâu nối thẳng ở 08 BN (22,85%) và bằng máy khâu nối vòng ở 02 BN (2,86%). Tác giả Hoàng Trọng Nhật Phương thực hiện miệng nối hoàn toàn bằng khâu tay¹, tác giả Trần Phùng Dũng Tiến thực hiện miệng nối bằng tay và máy gần tương đương nhau (lần lượt là 51,5% và 48,5%)⁴. Nhiều tác giả cho rằng việc khâu nối bằng tay mũi rời có thể hạn chế biến chứng hẹp miệng nối sau này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ biến chứng chung sau mổ là 22,85%, trong đó không có biến chứng nặng. Biến chứng tràn dịch màng phổi ở 03 BN (8,58%), 02 BN có nhiễm trùng vết mổ (5,71%), 02 BN có khàn tiếng sau mổ (5,71%), có 01 BN bị rò miệng nối cổ sau mổ (2,85%), các biến chứng đều được điều trị nội khoa thành công, không có tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận biến chứng viêm phổi sau mổ, có thể do chúng tôi dùng kháng sinh mạnh điều trị ngay từ đầu, và tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều được làm giảm đau ngoài màng cứng nên BN có thể vận động sớm và không bị hạn chế hô hấp do đau sau mổ.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt thực quản điều trị ung thư thực quản là một phẫu thuật an toàn và hiệu quả, ít có biến chứng nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Triệu Triều Dương, Trần Hữu Vinh** (2014). Đánh giá kết quả điều trị ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới bằng phẫu thuật nội soi. *Y học thực hành*, 902(1), 62-66.
2. **Phạm Đức Huân, Đỗ Mai Lâm, Nguyễn Xuân Hòa, et al.** (2013). Kết quả cắt thực quản nội soi điều trị ung thư thực quản tại bệnh viện Việt Đức. Những tiến bộ trong phẫu thuật nội soi điều trị ung thư thực quản.
3. **Hoàng Trọng Nhật Phương, Lộc L, Hiệp PN, et al.** (2013). Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực trong điều trị ung thư thực quản. Hội nghị ngoại khoa toàn quốc, Cần Thơ.
4. **Tiến TPD** (2017). Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt thực quản điều trị ung thư thực quản 2/3 dưới. Luận án tiến sĩ y học.
5. **Kaburagi T, Takeuchi H, Kawakubo H, et al.** (2014). Clinical utility of a novel hybrid position combining the left lateral decubitus and prone positions during thoracoscopic esophagectomy. *World journal of surgery*, 38(2), 410-8.
6. **Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al.** (2014). Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus*, (Special Article).
7. **Miyasaka D, Okushiba S, Sasaki T, et al.** (2013). Clinical evaluation of the feasibility of minimally invasive surgery in esophageal cancer. *Asian journal of endoscopic surgery*, 6(1), 26-32.
8. **National Comprehensive Cancer Network.** Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. 2019. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet].

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ MÔ ĐỆM/U TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ĐẠI TRỰC TRÀNG

Dương Đình Toàn¹, Nguyễn Văn Chủ²,
Nguyễn Công Trung¹, Lê Thị Uyên²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ mô đệm/u và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 176 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K. **Kết quả:** Tỷ lệ mô đệm/u cao và thấp lần lượt là 32,4% và 67,6%. Tỷ lệ mô đệm/u cao liên quan có ý nghĩa với các đặc điểm mô bệnh học tiên lượng kém bao gồm độ xâm lấn cao, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. **Kết luận:** Tỷ lệ mô đệm/u là yếu tố tiên lượng xấu và cần được áp dụng trong chẩn đoán thực hành thường quy.

Từ khóa: Tỷ lệ mô đệm/u, ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, yếu tố tiên lượng

SUMMARY

STUDYING THE TUMOR - STROMA RATIO IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Objective: To assess the tumor-stroma ratio and its relation with pathological characteristics in colorectal adenocarcinoma. **Subjects and methods:** A descriptive, cross-sectional study has been conducted on 176 patients with colorectal adenocarcinoma who were surgically

treated and pathologically diagnosed at the K hospital. **Results:** The high and low group of the tumor-stroma ratio were 32.4% and 67.6%, respectively. High tumor-stroma ratio was significantly associated with poor prognosis pathological features, including highly invasive tumor, vascular and perineural invasion. **Conclusions:** Tumor-stroma ratio was a significantly adverse prognosis factor in colorectal adenocarcinoma and should be applied in routine diagnostic practice.

Keywords: Tumor-stroma ratio, colorectal adenocarcinoma, prognostic factor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong 10 loại ung thư phổ biến nhất, đứng thứ ba về số ca mắc mới và đứng thứ hai về số ca tử vong trong các bệnh ung thư trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng xếp thứ năm về tần số sau các loại ung thư của gan, phổi, dạ dày và tuyến vú¹. UTĐTT có nhiều đặc điểm không đồng nhất về mặt sinh bệnh học dẫn đến nhiều sự khác biệt trong tiến triển, điều trị và tiên lượng bệnh. Bên cạnh các đặc điểm về mô bệnh học (MBH) kinh điển có ý nghĩa tiên lượng bệnh như tếp mô bệnh học, mức độ biệt hóa, tình trạng hạch, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh thì gần đây, một số yếu tố tiên lượng mới có liên quan đến vi môi trường u (Tumor Microenvironment) đã được nghiên cứu và đề cập, trong đó nổi bật là tỷ lệ mô đệm/u (Tumor-Stroma Ratio - TSR). Tỷ lệ mô đệm/u đã được nghiên cứu và chứng

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Dương Đình Toàn

Email: toanytbacgiang@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

minh là một yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu trên UTĐTT và nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản, ung thư dạ dày². Trong UTĐTT, tỷ lệ mô đệm/u góp phần phân tầng nguy cơ và cá thể hóa phương pháp điều trị cho bệnh nhân. Tỷ lệ mô đệm/u được là một đặc điểm mô học thể hiện tỷ lệ diện tích của thành phần mô đệm bao quanh các tế bào ung thư so với tổng diện tích mô u trong ung thư xâm nhập. Sử dụng các tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) trên kính hiển vi quang học, tỷ lệ mô đệm/u thường được đánh giá bằng cách ước lượng diện tích mô đệm so với tổng diện tích mô u ở một vi trường có độ phóng đại 100 lần³. Cụ thể, bệnh nhân có tiên lượng xấu nếu tỷ lệ diện tích mô đệm/tổng diện tích mô u cao (tỷ lệ mô đệm/u >50%), ngược lại tiên lượng bệnh sẽ tốt hơn khi thành phần tế bào u chiếm ưu thế (tỷ lệ mô đệm/u ≤50%)^{4,5,6}. Bên cạnh đó, tỷ lệ mô đệm/u còn cung cấp các thông tin có giá trị trong tiên lượng đáp ứng của bệnh nhân với hóa xạ trị hỗ trợ⁵.

Tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu về tỷ lệ mô đệm/u nói chung và tỷ lệ mô đệm/u trong UTĐTT nói riêng, vì vậy chúng tôi chọn đề tài này với mục tiêu: Xác định tỷ lệ mô đệm/u trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng và nhận xét một số mối liên quan giữa tỷ lệ mô đệm/u với một số đặc điểm mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 176 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn I-III được phẫu thuật triệt căn cắt đoạn đại trực tràng kết hợp nạo vét hạch tại Bệnh viện K, cơ sở Tân Triều từ tháng 10/2022 đến tháng 8/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, giai đoạn bệnh I-III (theo AJCC-2017), chưa được điều trị hóa chất, xạ trị, miễn dịch hoặc điều trị đích trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư từ cơ quan khác di căn tới hoặc UTĐTT tái phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Tuổi, giới tính
- Đặc điểm MBH: tít mô học, độ biệt hóa, mức độ xâm lấn (pT), tình trạng di căn hạch (pN), xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh.
- Tỷ lệ mô đệm/u và nhóm tỷ lệ mô đệm/u (thấp, cao)
- Mối liên quan giữa đặc điểm tỷ lệ mô đệm/u và các đặc điểm MBH.

Quy trình nghiên cứu:

• Phẫu tích các bệnh phẩm u đại trực tràng và hạch vùng, mô tả các đặc điểm đại thể, lựa chọn các mảnh bệnh phẩm để đưa vào quy trình xử lý mô. Đúc mảnh bệnh phẩm trong parafin và cắt mảnh với độ dày 3-4µm, nhuộm tiêu bản bằng phương pháp Hematoxylin-Eosin (HE).

• Tiêu bản được đọc trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại 50, 100, 400 lần. Đánh giá các đặc điểm MBH; Đánh giá tỷ lệ mô đệm/u theo quy trình của Van Pelt và cộng sự (cs)³:

Chọn các tiêu bản lấy từ phần xâm lấn sâu nhất của khối u. Trên các tiêu bản đã chọn, sử dụng vật kính x2.5 hoặc x5 tìm khu vực có thể thấy lượng mô đệm là nhiều nhất. Sử dụng vật kính x10, tìm khu vực có cả tế

bào u và mô đệm, các tế bào u phải hiện diện ở cả 4 phía của vi trường, ước tính tỷ lệ % diện tích mô đệm/tổng diện tích mô u (từ 10 đến 90%), chất nhầy, hoại tử, mạch máu lớn, mô cơ trơn không được tính vào tỷ lệ mô đệm/u. Phân loại tỷ lệ mô đệm/u vào 1 trong 2 nhóm: nhóm tỷ lệ mô đệm/u thấp ($\leq 50\%$) và nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao ($>50\%$).

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm, số trung bình. Áp dụng test

χ^2 để phân tích mối liên quan giữa các biến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khi phân tích bệnh phẩm từ 176 bệnh nhân, thu được kết quả sau:

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $60,5 \pm 10,4$. Bệnh nhân ít tuổi nhất là 20 và lớn tuổi nhất là 86. Tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1

3.1. Một số đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng:

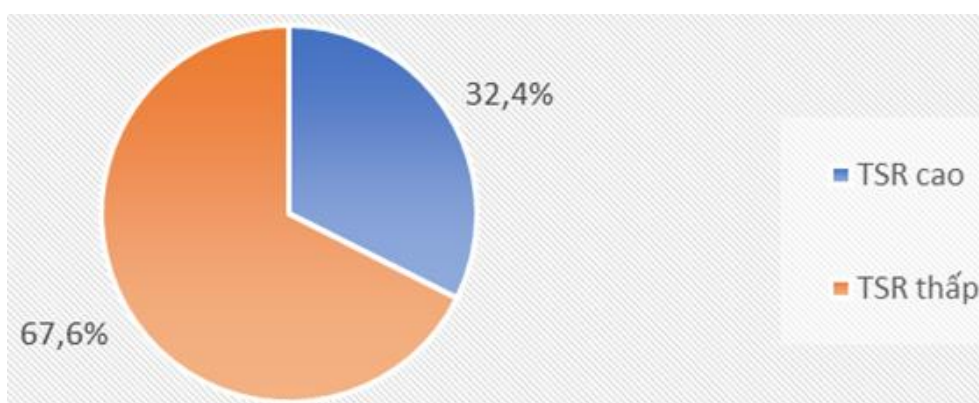
Bảng 1. Một số đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Týp mô bệnh học (n= 176)		
UTBM tuyến	139	79,0
UTBM tuyến nhầy	25	14,2
Khác	12	6,8
Độ biệt hóa (n=139)		
Biệt hóa cao	12	8,6
Biệt hóa vừa	110	79,1
Kém biệt hóa	17	12,3
Độ xâm lấn (n=176)		
T1	7	4
T2	23	13,1
T3	119	67,6
T4	27	15,3
Di căn hạch (n=176)		
N0	82	46,6
N1	70	39,8
N2a	13	7,4
N2b	11	6,2
Xâm nhập mạch (n=176)	42	23,9
Xâm nhập thần kinh (n=176)	38	21,6

UTBM tuyến tụy thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 79,0%, thứ hai là UTBM tuyến nhầy với 14,2%, các týp mô học khác chiếm tỷ lệ thấp. Với UTBM tuyến tụy thông thường, đa số các u có độ biệt hóa vừa (79,1%). Mức độ xâm lấn sâu (T3 và T4)

chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 67,6% và 13,5%. Tình trạng di căn hạch gặp ở 53,4% số bệnh nhân. Tỷ lệ xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh lần lượt là 23,9% và 21,6%

3.2. Tỷ lệ mô đệm u



Biểu đồ 1. Phân bố các nhóm tỷ lệ mô đệm/u của bệnh nhân

Nhóm tỷ lệ mô đệm/u thấp chiếm 67,6%, nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao chiếm 32,4%

3.3. Đối chiếu đặc điểm tỷ lệ mô đệm/u với các đặc điểm mô bệnh học

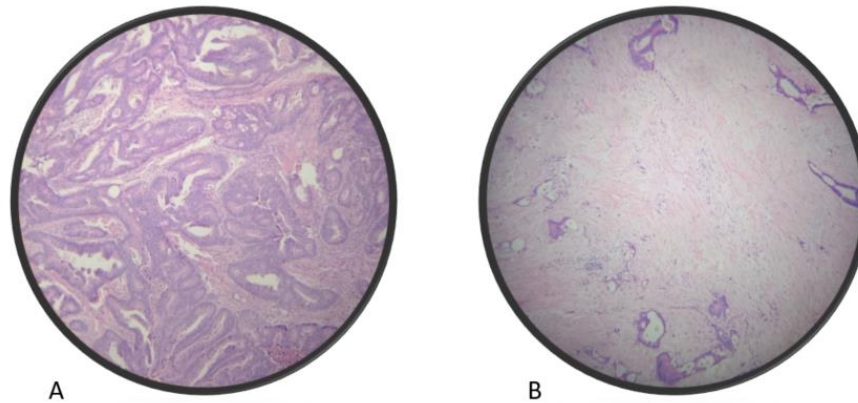
Bảng 2. Liên quan giữa tỷ lệ mô đệm/u với một số đặc điểm MBH

Bảng 2. Liên quan giữa tỷ lệ mô đệm/u với một số đặc điểm MBH

Đặc điểm MBH	Tỷ lệ mô đệm/u (n,%)		p
	Thấp (≤ 50%)	Cao (> 50%)	
Độ biệt hóa			
Biệt hóa cao	9 (75)	3 (25)	0,126*
Biệt hóa vừa	78 (70,9)	32 (29,1)	
Kém biệt hóa	8(47,1)	9 (52,9)	
Mức độ xâm lấn (pT)			
T1	7 (100)	0	0,004**
T2	21 (91,3)	2 (8,7%)	
T3	77 (64,7)	42 935,30	
T4	14 (59,1)	13 (48,1)	
Di căn hạch			
N0	61 (61,4)	21 (38,6)	0,114**
N1	43 (60,9)	27 (39,1)	
N2a	10 (76,9)	3 (23,1)	
N2b	5 (45,5)	6 (54,5)	
Xâm nhập mạch			
Không	102 (76,1)	32 (23,9)	0,000*
Có	17 (40,5)	25 (59,5)	
Xâm nhập thần kinh			
Không	107 (77,5)	31 (22,5)	0,000*
Có	12 (31,6)	26 (68,4)	

* χ^2 test, ** Fisher exact test

Tỷ lệ mô đệm/u cao chiếm tỷ lệ lớn ở nhóm bệnh nhân có độ xâm lấn cao (T3 và T4) với $p=0,004$. Tỷ lệ mô đệm/u cao ở nhóm bệnh nhân có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh cao hơn nhóm không có xâm nhập mạch, thần kinh, sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.



Hình 1. (A) Tỷ lệ mô đệm/u thấp (20%) và (B) tỷ lệ mô đệm/u cao (80%) (HE, 100x)

IV. BÀN LUẬN

Năm 2007, thuật ngữ tỷ lệ mô đệm/u lần đầu tiên được đề cập trong nghiên cứu về UTĐTT của Mesker và cộng sự⁴. Trong nhiều nghiên cứu, tỷ lệ mô đệm/u hay phần trăm mô đệm u đã được chứng minh là một yếu tố tiên lượng độc lập đối với UTĐTT và nhiều loại ung thư khác. Trong 176 ca bệnh chúng tôi nghiên cứu, tỷ lệ mô đệm/u thấp chiếm 67,6%, tỷ lệ mô đệm/u cao chiếm 32,4%. Tỷ lệ mô đệm/u cao gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân có mức độ xâm lấn cao, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Park và cộng sự trên 331 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn I-III nhận thấy nhóm phần trăm mô đệm u (Tumour stroma percentage-TSP) cao chiếm 24,5%, nhóm TSP thấp chiếm 76,5%. TSP có liên quan đến một số đặc điểm mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng không thuận lợi bao gồm mức độ xâm lấn cao (T3, T4) và di căn hạch. Tỷ lệ sống còn (CSS-cancer specific survival) sau 5 năm ở nhóm bệnh nhân có phần trăm mô đệm u cao là 62%, thấp hơn nhóm bệnh nhân có mô đệm u thấp là 80% với $p < 0,05$. Phần trăm mô đệm u được đánh giá là một yếu tố nguy cơ độc lập với thời gian sống còn của bệnh nhân ($HR\ 2.14, p < 0,05$)⁵.

Nghiên cứu của Huijbers và cộng sự trên 710 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II và III cho thấy nhóm TSR cao chiếm 29.2%, nhóm TSR thấp chiếm 70.8%, tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ mô đệm/u cao có liên quan đến độ xâm lấn cao và tình trạng di căn hạch ($p < 0,05$). Khi theo dõi thời gian sống toàn bộ, tỷ lệ sống sót sau 5 năm trong nhóm TSR cao là 69,0% so với 83,4% trong nhóm TSR thấp. Nghiên cứu cũng cho thấy ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao được điều trị hóa chất, thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh của các bệnh nhân có TSR cao thấp hơn đáng kể so với nhóm có TSR thấp, sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ mô đệm/u được đánh giá là một yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống toàn bộ ($HR=1,7, p < 0,05$) và thời gian sống không bệnh ($HR=1,9, p < 0,001$)⁶.

Scheer và cs (2017) đã nghiên cứu về ý nghĩa của tỷ lệ mô đệm/u trên 154 bệnh nhân ung thư trực tràng. Scheer sử dụng phân loại nhóm tỷ lệ mô đệm/u khác so với nghiên cứu của chúng tôi với 3 nhóm: tỷ lệ mô đệm/u thấp, trung bình và cao với giá trị lần lượt là $\leq 30\%$, $40-60\%$ và $\geq 70\%$. Tỷ lệ di căn hạch ở nhóm bệnh nhân có TSR cao cao hơn so với nhóm có TSR thấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mô đệm/u thấp chiếm 23,4%,

trung bình chiếm 45,4% và cao chiếm 31,2%. Tỷ lệ sống còn sau 5 năm ở nhóm có TSR cao thấp hơn nhóm có TSR thấp (63,9% so với 81,6%, $p < 0,05$)⁷.

Mô đệm u không phải là thành phần thụ động bao xung quanh các tế bào u, luôn có sự tương tác hai chiều giữa các tế bào ung thư và mô đệm. Sự thay đổi về số lượng, thành phần tế bào, biến đổi chất nền ngoại bào trong mô đệm liên kết với các tế bào u phản ánh xu hướng xâm lấn và di căn của khối u. Cơ chế về mối quan hệ giữa tỷ lệ mô đệm/u và tiên lượng bệnh vẫn đang được nghiên cứu. Một giả thuyết cho rằng các khối u có thành phần mô đệm cao có thể tạo ra nhiều hơn các yếu tố tăng trưởng, từ đó thúc đẩy các tế bào u xâm lấn và di căn. Giả thuyết khác cho rằng sự xơ hóa mô đệm và tỷ lệ lớn của mô đệm bao xung quanh tế bào u là hàng rào hữu hiệu ngăn cản khả năng tiếp cận của các loại thuốc điều trị với tế bào u, từ đó làm giảm hiệu quả điều trị, dẫn tới tiên lượng tồi hơn ở nhóm bệnh nhân có tỷ lệ mô đệm/u cao.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá tỷ lệ mô đệm/u trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, chúng tôi đưa một số nhận xét sau:

- Nhóm tỷ lệ mô đệm/u thấp chiếm 67,6%, nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao chiếm 32,4%.

- Có mối liên quan chặt chẽ giữa nhóm tỷ lệ mô đệm/u cao với độ xâm lấn, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh ($p < 0,05$)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Cancer Statistics** 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library.
2. **Gao J., Shen Z., Deng Z., et al.** (2021). Impact of Tumor-Stroma Ratio on the Prognosis of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*, 11, 738080.
3. **van Pelt G.W., Kjær-Frifeldt S., van Krieken J.H.J.M., et al.** (2018). Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations. *Virchows Arch Int J Pathol*, 473(4), 405–412.
4. **Mesker W.E., Junggeburst J.M.C., Szuhai K., et al.** (2007). The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage. *Cell Oncol Off J Int Soc Cell Oncol*, 29(5), 387–398.
5. **Park J.H., Richards C.H., McMillan D.C., et al.** (2014). The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 25(3)
6. **Huijbers A., Tollenaar R. a. E.M., v Pelt G.W., et al.** (2013). The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 24(1), 179–185.
7. **Scheer R., Baidoshvili A., Zoidze S., et al.** (2017). Tumor-stroma ratio as prognostic factor for survival in rectal adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *World J Gastrointest Oncol*, 9(12), 466–474.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG T4N0-2M0 CÓ HOÁ XẠ TRỊ TIỀN PHẪU TẠI BỆNH VIỆN K

Võ Văn Xuân¹, Nguyễn Quang Duy¹,
Vũ Đức Quân¹, Vũ Xuân Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng T4N0-2M0 có hóa xạ trị tiền phẫu.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên 62 bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ, tại vùng cT4 N0 - 2M0. Tất cả các bệnh nhân được hoá trị bằng phác đồ Capecitabine 825mg/m² hai lần uống mỗi ngày (5 ngày/tuần) đồng thời xạ trị với tổng liều 50,4 Gy, phân liều 1,8Gy/ngày, 5 ngày/tuần. Sau 6-8 tuần, bệnh nhân sẽ được tiến hành phẫu thuật.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 6,5%. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn III đạt 100% và giai đoạn II đạt tỷ lệ 29,4%. Theo dõi trung bình 29,9 tháng, Tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 79,3%, tỷ lệ sống thêm không bệnh là 87,9%. Độc tính cấp tính hay gặp nhất là viêm da chủ yếu ở vùng hậu môn và trực tràng với tỷ lệ 11,3% ở mức độ I và 4,8% ở mức độ II. Bên cạnh đó có, 1,6% hạ bạch cầu độ II.

Kết luận: Hóa-xạ trị đồng thời trước phẫu thuật cho bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ và tại vùng là phương pháp đạt hiệu quả cao, ít độc tính, giảm tái phát tại chỗ.

Từ khoá: Ung thư trực tràng, hoá xạ trị tiền phẫu

SUMMARY

RESULTS OF PREOPERATIVE CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY FOR RECTAL CANCER T4N0-2M0 AT K HOSPITAL

Objective: Evaluate the results of preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer T4N0-2M0.

Methods: Descriptive, retrospective study on 62 patients with locally advanced rectal cancer, in the cT4 N0 - 2M0 region. All patients received chemotherapy with Capecitabine regimen 825mg/m² twice daily (5 days/week) and radiotherapy with a total dose of 50.4 Gy, fractional dose of 1.8Gy/day, 5 days/week. After 6-8 weeks, the patient will have surgery

Results: Complete response rate on histopathology was 6.5%. The rate of lowering phase III reached 100% and the rate of phase II reached 29.4%. The average follow-up was 29.9 months. At 36 months, the overall survival rate was 79.3%, and the disease-free survival rate was 87.9%. The most common acute toxicity is dermatitis mainly in the anal and rectal areas with a rate of 11.3% at level I and 4.8% at level II. Besides, 1.6% had grade II.

Conclusion: Concurrent chemotherapy and radiotherapy before surgery for patients with locally and regionally advanced rectal cancer is a highly effective method, with low toxicity and reduced local recurrence.

Keywords: Rectal cancer, chemotherapy and preoperative radiotherapy

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Xuân

Email: xuandr64@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng (UTTT) là một trong các loại ung thư thường gặp. Theo báo cáo của Globocan năm 2020 toàn thế giới tỉ lệ mắc là 9,3/100000 người. Xét chung cả hai giới, UTTT đứng thứ 8 về tỉ lệ mắc mới và thứ 9 về tỉ lệ tử vong trong số các bệnh ung thư.¹

Điều trị UTTT tiến triển tại chỗ, tại vùng là điều trị đa mô thức, việc phối hợp giữa phẫu thuật, xạ trị và điều trị toàn thân. Hiện nay, hóa xạ trị tiền phẫu được coi là điều trị chuẩn cho bệnh nhân UTTT tiến triển chưa có di căn xa còn có khả năng phẫu thuật. Với nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy hóa xạ trị tiền phẫu làm tăng khả năng phẫu thuật cùng với tăng tỉ lệ bảo tồn cơ thắt, giảm tái phát tại chỗ, giảm tỉ lệ di căn xa, giảm các biến chứng cơ quan nguy cấp và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Trên thế giới đã có những nghiên cứu chứng minh phác đồ hoá xạ trị điều biến liều trên người bệnh UTTT ngoài tính hiệu quả điều trị còn hạn chế di chứng độc tính trên, theo Lin Wang 2015 trên 260 bệnh nhân UTTT chỉ 5,8% bệnh nhân xuất hiện độc tính độ 3 bao gồm tiêu chảy (4,2%), hạ bạch cầu hạt (1,2%), viêm da do xạ trị (0,4%).³ Hay nghiên cứu của Jasna But-Hadzic năm 2016 trên 51 bệnh nhân UTTT cho thấy chỉ xuất hiện 2 trường hợp độc tính độ 3, 1 bệnh nhân viêm ruột và 1 bệnh nhân viêm da vùng cùng cụt gây ra do nâng liều xạ trị.⁴

Tại Việt Nam kỹ thuật hoá xạ trị điều biến liều đã bắt đầu được áp dụng từ sớm trong hỗ trợ điều trị ung thư như vòm mũi họng, đầu cổ, tuyến tiền liệt... Tuy nhiên chưa có nhiều những nghiên cứu về kết quả điều trị trên người bệnh UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ và tại vùng. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

“Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng T4N0-2M0 có hóa xạ trị tiền phẫu”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn

+ BN chẩn đoán UTTT tiến triển tại chỗ, tại vùng cT₄ N₀ - 2M₀.

+ BN được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

+ Chỉ số toàn trạng từ 0 - 2 theo thang điểm ECOG

+ Có hồ sơ bệnh án điền thông tin đầy đủ.

- Tiêu chuẩn loại trừ

+ Bệnh nhân mắc các bệnh cấp và mạn tính: suy thận, suy gan...

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trong thời gian từ tháng 3/2023 đến tháng 3/2024, trong đó số liệu được lấy từ 01/2018 đến 06/2022 tại Bệnh viện K

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu

- Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Nghiên cứu áp dụng phương pháp chọn mẫu chủ đích, tổng cộng có 62 đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được lấy vào nghiên cứu

- Phác đồ điều trị: Bệnh nhân được hoá trị bằng phác đồ Capecitabine 825mg/m² hai lần uống mỗi ngày (5 ngày/tuần) đồng thời xạ trị với tổng liều 50,4 Gy, phân liều 1,8Gy/ngày, 5 ngày/tuần. Sau 6-8 tuần, bệnh nhân sẽ được tiến hành phẫu thuật.

2.4. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, PS, vị trí u, giai đoạn T, N, nồng độ CEA

- Đánh giá đáp ứng điều trị: Mô bệnh học, giai đoạn T, N dựa trên MRI

- Đánh giá độc tính của hoá xạ trị: Đau

rất vùng tăng sinh môn, Loét da vùng diện
tia, viêm bàng quang, viêm niêm mạc, tắc
ruột, thủng ruột trên ống tiêu hóa...

- Đánh giá thời gian sống thêm và thời

gian sống thêm không bệnh

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và xử lý bằng phần
mềm STATA 15.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tuổi	<60	28
	≥ 60	34
	Trung bình	59,3 ± 7,6
Giới	Nam	39
	Nữ	23
PS	0	46
	1	16
Vị trí u	Thấp	8
	Trung bình	32
	Cao	22
Giai đoạn	Giai đoạn II	34
	Giai đoạn III	28
CEA	< 5 ng/ml	5
	≥ 5ng/ml	57

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 59,3±7,6, trong đó nhóm ≥60 chiếm tỷ lệ 54,8%, <60 chiếm 45,2%. Đa phần là nam giới (62,9%) và PS mức độ 0 (74,2%). Vị trí u trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (61,6%) tiếp đến là cao (25,5%), thấp (12,9%). Hơn 1

nửa đối tượng nghiên cứu mắc ung thư ở giai đoạn II và 45,2% ở giai đoạn III. Tỷ lệ bệnh nhân tăng CEA (trên 5 mg/ml) trước điều trị là 91,9%

3.2. Kết quả đáp ứng điều trị

Bảng 2: Kết quả đáp ứng theo mô bệnh học

Đáp ứng theo mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	4	6,4
Đáp ứng một phần	37	59,7
Bệnh giữ nguyên	21	33,9
Tổng	62	100

Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng trên mô bệnh học sau điều trị là 66,2%, trong đó có 4 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (6,5%) và 37 bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn (59,7%)

Bảng 3: Đáp ứng điều trị theo giai đoạn T và N

cTNM trước điều trị (MRI)	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ (%)	pTNM	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
GĐ II	34	54,8	GĐ I	10	29,4
			GĐ II	24	67,6
GĐ III	28	45,2	GĐ I	12	42,9
			GĐ II	16	57,1

Kết quả hạ thấp giai đoạn khối u sau điều trị cho thấy, 100% đối tượng ở giai đoạn III có sự hạ thấp giai đoạn, trong đó 42,9% giai đoạn I, 57,1% ở giai đoạn II. Bên cạnh đó, có 29,4% đối tượng ở giai đoạn II hạ bậc xuống giai đoạn I sau quá trình điều trị.

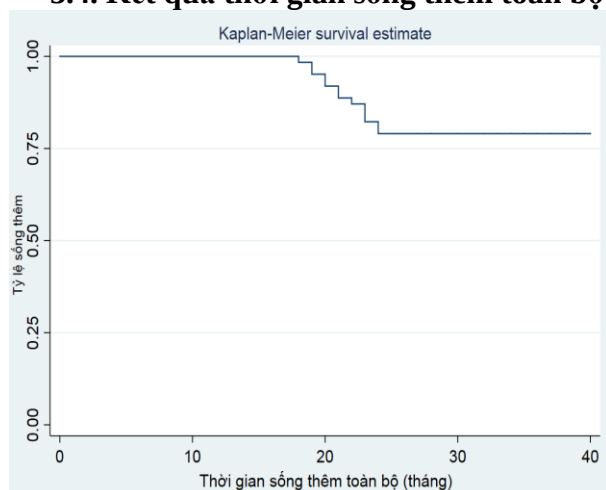
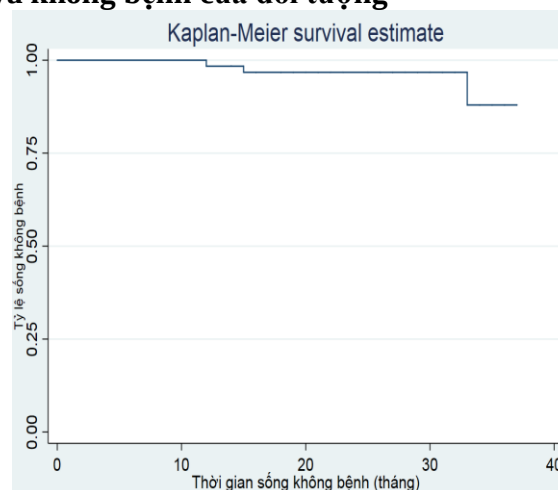
3.3. Tác dụng phụ không mong muốn

Bảng 4: Tác dụng phụ của xạ trị trên hệ tiêu hóa, tiết niệu

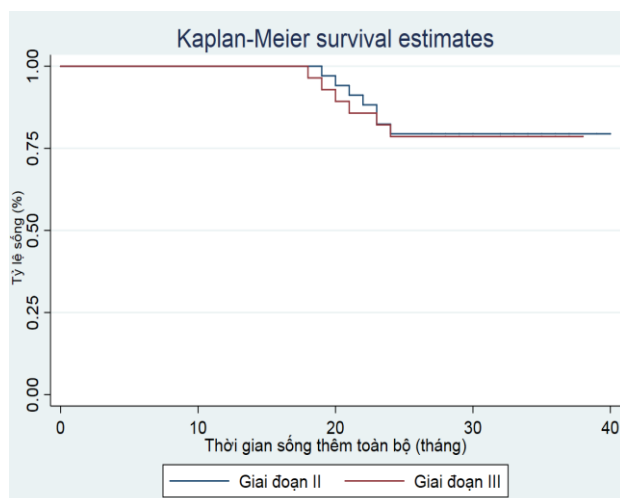
Tác dụng phụ	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
Thiếu máu	57	91,9	5	8,1	0	0	0	0
Hạ bạch cầu	57	91,9	4	6,5	1	1,6	0	0
Viêm da	52	83,9	7	11,3	3	4,8	0	0
Viêm trực tràng	57	91,9	4	6,5	1	1,6	0	0

Trong quá trình điều trị hoá xạ đồng thời, hầu hết bệnh nhân dung nạp tốt với điều trị. Độc tính cấp tính hay gặp nhất là viêm da chủ yếu ở vùng hậu môn và trực tràng với tỷ lệ 11,3% ở mức độ 1 và 4,8% ở mức độ 2. Bên cạnh đó có 8,1% bệnh nhân thiếu máu độ I và 6,5% hạ bạch cầu độ I, 1,6% độ II. Độc tính lên hệ tiêu hoá chủ yếu là viêm trực tràng với 6,5% độ I và 1,6% độ II.

3.4. Kết quả thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh của đối tượng

**Biểu đồ 1A. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ****Biểu đồ 1B. Tỷ lệ sống không bệnh**

Thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 29,9 tháng. Trong đó, tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ DFS là 79,3% và Tỷ lệ OS là 87,9%

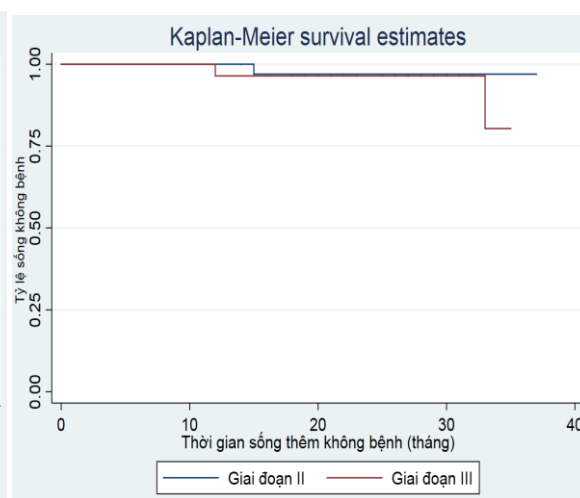


Biểu đồ 2A. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Tỷ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm ở giai đoạn II là 79,4% và ở giai đoạn III là 78,6,6%. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa hai giai đoạn không có ý nghĩa thống kê ($p=0.896$) (Hình 2.A). Bên cạnh đó tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm ở giai đoạn II là 96,9% và ở giai đoạn III là 80,4%. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm không bệnh giữa hai giai đoạn không có ý nghĩa thống kê ($p=0.521$) (Hình 2.B).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 62 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng cT₄ N₀ - 2M₀, đa phần đối tượng là nam giới (nam/nữ=1,7) và độ tuổi trung bình là $59,3 \pm 7,6$. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây khi ung thư trực tràng gặp chủ yếu ở nam giới và những người trên 40 tuổi, như trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Hành và cộng sự (2023)⁵ tiến hành tại bệnh viện Trung ương Huế với độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $56,5 \pm 12,5$ và tỷ lệ nam/nữ là 2,16/1. Hay trong nghiên cứu của Phạm Khánh Toàn và cộng sự (2021)⁶ thực



Biểu đồ 2B. Tỷ lệ sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh

hiện tại Bệnh viện K tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $58,6 \pm 10,2$ và tỷ lệ nam/nữ: 1,4/1.

Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng trên mô bệnh học sau điều trị là 66,2%, trong đó có 4 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (6,5%) và 37 bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn (59,7%). Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Khánh Toàn và cộng sự (2021)⁶ cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 10,9% và đáp ứng một phần là 80,0%. Sự khác biệt có thể là do tác giả đối tượng nghiên cứu mắc UTTT ở giai đoạn T2-4, N0-2, M0 và ở giai đoạn sớm (T2, T3) có mức độ đáp ứng tốt hơn so với giai đoạn T4. Tương tự chúng tôi cũng thấy được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là tốt hơn ở người bệnh UTTT tiến triển tại chỗ trong những nghiên cứu trên thế giới như Jalilian M và cộng sự (2016)⁷ thực hiện trên 127 bệnh nhân UTTT tiến triển tại chỗ: 14,96% (19 bệnh nhân) đáp ứng hoàn toàn, 58,27% (74/127) đáp ứng không hoàn toàn và 26,77% (34/127) không đáp ứng. Kuo LJ và cộng sự (2007) thực hiện trên 248 bệnh nhân UTTT trong đó 36 bệnh nhân (14,5%) có đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tân bổ trợ.

Kết quả hạ thấp giai đoạn khối u sau điều trị cho thấy, 100% đối tượng ở giai đoạn III có sự hạ thấp giai đoạn, trong đó 42,9% giai đoạn I, 57,1% ở giai đoạn II. Bên cạnh đó, có 29,4% đối tượng ở giai đoạn II hạ bậc xuống giai đoạn I sau quá trình điều trị. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Hoàng Văn An và cộng sự (2022) thực hiện hoá xạ trị trên người bệnh UTTT giai đoạn III, cho thấy tỷ lệ hạ giai đoạn đạt 97,26%. Nghiên cứu của Patel UB và cộng sự (2012) nghiên cứu 78 BN UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hoá xạ trị trước mổ và được đánh giá đáp ứng bằng cộng hưởng từ cho thấy 34 bệnh nhân đạt đáp ứng tốt (pT0-3a) và 44 bệnh nhân đáp ứng kém (>pT3a).

Trong quá trình điều trị hoá xạ đồng thời, hầu hết bệnh nhân dung nạp tốt với điều trị. Độc tính cấp tính hay gặp nhất là viêm da chủ yếu ở vùng hậu môn và trực tràng với tỷ lệ 11,3% ở mức độ 1 và 4,8% ở mức độ 2. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Phạm Khánh Toàn (2021)⁶ với tỷ lệ viêm da chủ yếu ở vùng hậu môn và trực tràng là 9,3% hay nghiên cứu của Trương Thu Hiền (2021) với tỷ lệ tác dụng phụ loại này là 10,4%.

Trong nghiên cứu này chúng tôi thời gian theo dõi trung bình người bệnh sau điều trị là 29,9 tháng. Trong đó, tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ DFS là 79,03% và tỷ lệ OS là 87,9%. Đa số các thử nghiệm lâm sàng trên thế giới về hóa xạ trị trước mổ trong ung thư trực tràng đều cho thấy giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ (50-70%) và cải thiện hơn về thời gian sống thêm (khoảng 10%) so với các phương pháp điều trị trước đây. Theo nghiên cứu của

Jalilian M và cộng sự (2016)⁷ tỷ lệ DFS và OS cho tất cả các nhóm lần lượt là 82,67% và 88,97%, hay trong nghiên cứu của Kuo LJ và cộng sự (2007) trên 248 bệnh nhân UTTT tiến triển, tỷ lệ sống toàn bộ và sống không bệnh sau 3 năm lần lượt là 92% và 71,1%. Khi so sánh tỷ lệ sống thêm giữa hai nhóm giai đoạn u cho thấy Tỷ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm ở giai đoạn II là 79,4% và ở giai đoạn III là 78,6,6%. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa hai giai đoạn không có ý nghĩa thống kê ($p=0.896$). Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của Hoàng Ngọc Tấn và cộng sự (2022) cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở đối tượng giai đoạn II cao hơn so với đối tượng ở giai đoạn III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 6,5%. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn III đạt 100% và giai đoạn II đạt tỷ lệ 29,4%. Theo dõi trung bình 29,9 tháng, Tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 79,3%, tỷ lệ sống thêm không bệnh là 87,9%. Độc tính cấp tính hay gặp nhất là viêm da chủ yếu ở vùng hậu môn và trực tràng với tỷ lệ 11,3% ở mức độ I và 4,8% ở mức độ II. Bên cạnh đó có, 1,6% hạ bạch cầu độ II. Độc tính lên hệ tiêu hoá chủ yếu là viêm trực tràng với 6,5% độ I và 1,6% độ II. Hóa-xạ trị đồng thời trước mổ tiếp theo phẫu thuật cho các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng là phương pháp đạt hiệu quả cao, ít độc tính, giảm tái phát tại chỗ và nâng cao chất lượng sống của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **But-Hadzic J, Anderluh F, Brecelj E, et al.** Acute toxicity and tumor response in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy with shortening of the overall treatment time using intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost: a phase 2 trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016;96(5):1003-1010.
2. **Nguyễn Minh Hành, Huỳnh Thanh Tuệ, Phạm Nguyên Trường và cộng sự.** Đánh giá kết quả hoá-xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108. 2023;Đặc biệt:35-42.
3. **International Agency for Research on Cancer.** VietNam - Global Cancer Observatory. 2020.
4. **Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, et al.** Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(4):603-608.
5. **Phạm Khánh Toàn, Võ Văn Xuân.** Đánh giá kết quả hoá xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng bằng kỹ thuật VMAT kết hợp CAPECITABINE đường uống tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;1(509):216-266.
6. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-249.
7. **Wang L, Hu T, Shen J, et al.** Dihydrotanshinone I induced apoptosis and autophagy through caspase dependent pathway in colon cancer. *Phytomedicine*. 2015;22(12):1079-1087.

KẾT QUẢ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI TIỀN PHẪU UNG THƯ TRỰC TRÀNG TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ TẠI VÙNG BẰNG KỸ THUẬT VMAT, TIẾP THEO PHẪU THUẬT VÀ HÓA TRỊ BỔ TRỢ

Võ Văn Xuân¹, Nguyễn Quang Duy¹,
Vũ Đức Quân¹, Vũ Xuân Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và độc tính của hóa xạ trị tân bổ trợ tiếp theo phẫu thuật và hóa trị củng cố trên bệnh nhân ung thư trực tràng bệnh tiến triển tại chỗ tại ở Bệnh viện K

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 101 bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn II hoặc III) được chẩn đoán từ năm 2020 - 2021. Tất cả các bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời theo phác đồ tiêu chuẩn xạ trị 45 Gy trong 25 buổi xạ (1,8Gy/ buổi) và nâng liều vào khối u 5,4 Gy trong 3 buổi xạ; hóa trị đồng thời với capecitabin đường uống vào các ngày xạ trị với liều 825 mg/m², ngày 2 lần. Nghỉ 6-8 tuần sau khi kết thúc hóa xạ trị. Đánh giá lại tổn thương và bệnh nhân sẽ được tiến hành phẫu thuật, tiếp theo hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật 3 - 4 tuần.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) sau hóa xạ đồng thời là 9,9%. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T đạt 69,44% và N đạt tỷ lệ 74,14%. Tỷ lệ bảo tồn cơ thắt là 67,3%. Theo dõi trung bình 30 tháng, Tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 81,2%, tỷ lệ sống thêm không bệnh là 75%. Độc tính độ 3 trên đường tiêu hóa gặp trên 4 bệnh nhân (3,96%), trên da

gặp ở 3 bệnh nhân (2,97%), trên huyết học ở 2 bệnh nhân (1,98%). Không có bệnh nhân nào gặp phải độc tính độ 4.

Kết luận: Hóa-xạ trị đồng thời tân bổ trợ tiếp theo phẫu thuật và hóa trị củng cố cho các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng là phương pháp có hiệu quả cao, ít độc tính và góp phần làm tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ tròn.

SUMMARY

RESULTS OF NEOADJIVANT CHEMORADIATION FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER USING VMAT, FOLLOWED WITH SURGERY AND ADJIVANT CHEMOTHERAPY

Aims: Evaluate the treatment outcomes (pCR, R0, OS, DFS) and toxicity of neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) followed with surgery and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer in K hospital

Patients and methods: Retrospective descriptive study on 101 patients with locally advanced rectal cancer (stage II or III) diagnosed from 2020 - 2021. All patients received concurrent chemotherapy and radiotherapy according to the standard protocol (radiation therapy 45 Gy in 25 radiation fractions (1.8Gy/ fractions) and boost into the tumor 5.4 Gy in 3 radiation fractions; concurrent chemotherapy with oral capecitabine on radiation therapy days at a dose of 825 mg/session) m², twice a day. Rest 6-8 weeks after finishing

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Xuân

Email: xuandr64@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

chemoradiotherapy. Re-evaluate the damage and the patient will have surgery, followed by adjuvant chemotherapy 3-4 weeks after surgery.

Results: The histopathological complete response (pCR) rate after concurrent chemoradiation was 9.9%. The reduction rate of T stage reached 69.44% and N stage reached 74.14%. The rate of sphincter preservation was 67.3%. Average follow-up was 30 months. At 36 months, the overall survival rate was 81.2%, and the disease-free survival rate was 75%. Grade 3 toxicity was found in the gastrointestinal tract in 4 patients (3.96%), in the skin in 3 patients (2.97%), and in hematology in 2 patients (1.98%). No patient experienced grade 4 toxicity.

Conclusions: Concurrent neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery and consolidation chemotherapy for patients with locally advanced rectal cancer is a highly effective method, with little toxicity and contributes to the increase rate of circular muscle preserving surgery in rectal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, ung thư đại trực tràng là ung thư thường gặp thứ 3 với 30% phát triển ở trực tràng.¹ Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng nằm trong số các bệnh ung thư hay gặp, đứng vị trí thứ 5 trong các bệnh ung thư.² Hiện nay, tỷ lệ bệnh nhân ung thư trực tràng đến viện ở giai đoạn muộn khi tổn thương đã xâm lấn tổ chức xung quanh còn cao nên tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ tròn hậu môn thấp (đặc biệt khó khăn khi khối u xâm lấn vào mặt trước xương cùng), vì vậy thời gian sống thêm và chất lượng sống không cao.

Hóa xạ đồng thời tân bổ trợ trở thành phương thức điều trị chuẩn cho bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại vùng.

Hóa xạ đồng thời không chỉ giúp giảm kích thước khối u, giảm tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật và còn tăng tỷ lệ cắt được u và bảo tồn cơ thắt. Khối u ở trực tràng giữa và dưới có thể được nhiều lợi ích hơn từ hóa xạ tiền phẫu so với khối u trực tràng cao.

Hiện nay, có nhiều kỹ thuật xạ trị có thể áp dụng cho ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại vùng: Xạ trị 3D-CRT, xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến liều thể tích hình cung, (VMAT), xạ trị Proton... kết hợp xạ trị liều thường quy 50,4 Gy trong 28 buổi xạ và được phẫu thuật sau 6-8 tuần³ đã làm tăng tỉ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn, giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ và nâng cao chất lượng sống của người bệnh.

Capecitabine là một tiền chất của fluorouracil. Ưu điểm của capecitabine so với 5-FU bao gồm dễ sử dụng và giảm độc tính của nó. Hóa trị capecitabin đồng thời tăng tính nhạy cảm phóng xạ của khối u.

Nghiên cứu này thực hiện tại Bệnh viện K nhằm đánh giá kết quả hóa xạ trị tân bổ trợ với kỹ thuật VMAT, tiếp theo phẫu thuật và hóa trị bổ trợ trên bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại vùng dựa trên pCR, tỷ lệ diện cắt R0, tỷ lệ bảo tồn cơ thắt và thời gian sống thêm toàn bộ (OS). Thêm vào đó là đánh giá các độc tính và biến chứng liên quan đến phác đồ điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mô tả hồi cứu bệnh nhân được chẩn đoán UTTT giai đoạn II hoặc III, hóa xạ trị tiền phẫu kỹ thuật VMAT kết hợp capecitabine đường uống tại Bệnh viện K từ tháng 06/2018 đến tháng 10 /2021 với các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng. Mô bệnh học UTBM tuyến. Chẩn đoán

giai đoạn theo phân loại của AJCC 8. Chỉ số toàn trạng từ 0 - 2 theo thang điểm ECOG và xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật VMAT kết hợp hóa chất capecitabine đường uống tiếp theo bệnh nhân đồng ý phẫu thuật. Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

2.2. Phương pháp

Tất cả các bệnh nhân được điều trị hóa xạ đồng thời theo phác đồ tiêu chuẩn (xạ trị 25 Gy trong 25 buổi xạ và boost khối u 5,4 Gy trong 3 buổi xạ; đồng thời với uống capecitabin vào các ngày đi xạ với liều 825 mg/m², ngày 2 lần. Sau đó 6-8 tuần, BN sẽ được tiến hành phẫu thuật, theo sau đó là hóa

trị bổ trợ. Độc tính của xạ trị được ghi nhận hàng tuần trong quá trình xạ trị và trong thời gian theo dõi sau đó. Phân loại độc tính theo CTCAE 5.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi thường gặp ung thư trực tràng là trên 50 tuổi, chiếm tỉ lệ 92,18%. Dưới 40 tuổi gặp tỉ lệ thấp khoảng < 5%. Tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 56,97 ± 9,6. Nam giới mắc bệnh cao hơn nữ, chiếm tỉ lệ nam/ nữ ~ 3/1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân khi vào viện (n=101)

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân khi vào viện (n = 161)		
Đặc điểm	N	%
Tuổi		
< 40	5	4,95
40-49	13	12,87
50-59	38	37,62
≥ 60	45	44,56
Trung bình	56,97 ± 9,6	
Giới		
Nam	75	74,26
Nữ	26	25,74
PS		
0	71	70,3
1	28	27,72
2	2	1,98

3.2. Đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời

Bảng 2. Giai đoạn TNM trước và sau HXT đồng thời (n = 101)

cTNM trước điều trị (MRI)	n	Tỉ lệ (%)	cTNM sau HXĐT (MRI)	n	Tỉ lệ (%)
T3	39	38,61	T0	8	20,51
			T1	9	23,08
			T2	9	23,08
			T3	13	33,33
T4	62	61,39	T1	8	12,89
			T2	16	25,81

			T3	19	30,65
			T4	19	30,65
N0	43	42,57	N0	43	100
N+	58	57,43	N0	43	74,14
			N+	15	25,86

8 bệnh nhân (9,9%) đạt đáp ứng hoàn toàn trên MRI sau hóa xạ đồng thời, Không có trường hợp nào T4 đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn sau hóa xạ đồng thời với

T3 là 66,67% số bệnh nhân và 69,15% đối với cT4. Có 74,14% bệnh nhân chẩn đoán cN+ chuyển thành cN0 sau hóa xạ đồng thời.

3.3. Các phương pháp phẫu thuật

Bảng 3. Chỉ định các phương pháp phẫu thuật (n=101)

Phương pháp phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt	68	67,3
Phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt	33	32,7
Tổng	101	100

68 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt chiếm 67,3% và 33 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt chiếm 32,7%.

Bảng 4. Diện cắt sau phẫu thuật

Diện cắt	n	Tỷ lệ (%)
R0	98	97,03
R1	2	1,98
R2	1	0,99
Tổng cộng	101	100

Tỷ lệ đạt diện cắt R0 sau phẫu thuật chiếm 97,03%

3.4. Đáp ứng mô bệnh học sau phẫu thuật

Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng sau HXĐT (n=101)

Đánh giá đáp ứng	n	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	10	9,9
Đáp ứng 1 phần	76	75,26
Không đáp ứng	15	14,85

Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng trên mô bệnh học sau phẫu thuật là 85,15%, trong đó có 10 bệnh nhân (9,9%) đáp ứng hoàn toàn.

Bảng 6. Tỷ lệ đáp ứng sau phẫu thuật

cTNM trước điều trị (MRI)	n	Tỷ lệ (%)	pTNM	n	Tỷ lệ (%)
T3	39	38,61	T0	10	25,65
			T1	7	17,95
			T2	11	28,20
			T3	11	28,21
			T4	1	2,57

T4	62	61,39	T1	7	11,29
			T2	17	27,42
			T3	18	29,03
			T4	20	32,26
N0	43	42,57	N0	41	95,35
			N+	2	4,65
N+	58	57,43	N0	41	70,69
			N+	17	29,31

3.5. Độc tính của phác đồ

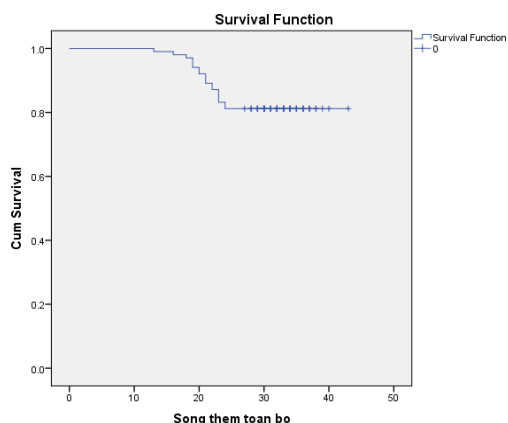
Bảng 7. Độc tính cấp của phác đồ điều trị

Cơ quan	n	Tỉ lệ (%)
Đường tiêu hóa		
Độ 0	30	29,70
Độ 1	62	61,39
Độ 2	5	4,95
Độ 3	4	3,96
Tiết niệu sinh dục		
Độ 0	68	67,32
Độ 1	30	29,71
Độ 2	3	2,97
Da		
Độ 0	41	40,59
Độ 1	30	29,70
Độ 2	27	26,73
Độ 3	3	2,97
Huyết học		
Độ 0	45	44,55
Độ 1	29	28,72
Độ 2	25	24,75
Độ 3	2	1,98

Trong quá trình điều trị hóa xạ đồng thời, hầu hết bệnh nhân dung nạp tốt với điều trị. Độc tính cấp thường gặp liên quan đến điều trị được tóm tắt trong bảng 5. Độc tính trên tiêu hóa đa số là độ 1. Độc tính huyết học thường gặp là thiếu máu và đa số là độ 1, 2.

3.6. Thời gian sống thêm

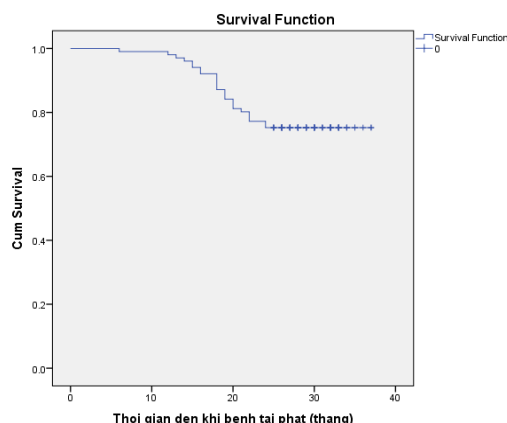
Thời gian theo dõi trung bình là 30 tháng. Ở thời điểm 36 tháng, tỷ lệ DFS và OS là 75,2% and 81,2%. Phân tích đa biến cho thấy giai đoạn ypT, ypN và tình trạng đạt pCR là các yếu tố tiên lượng độc lập cho tỷ lệ DFS và OS



Biểu đồ 1: Sống thêm toàn bộ

3.8. Tái phát, di căn sau điều trị

Tái phát, di căn gặp tỉ lệ cao ở nhóm bệnh nhân có CEA < 5 ng/ml (25% so với 9,41%) ở nhóm > 5 ng/ml. Không gặp trường hợp nào tái phát di căn ở độ mô học 1 và 4/4



Biểu đồ 2: Sống thêm không bệnh

bệnh nhân độ mô học 3 có tái phát, di căn. Với ypT3 tỉ lệ tái phát, di căn chiếm tỉ lệ 29,16% (7/24) và ypT4 là 42,85%. Tương tự với ypN1 là 17,14% (6/35) và ypN2 là 62,5% (5/8).

Bảng 7. Tái phát và di căn sau điều trị

Đặc điểm	n	Tái phát tại chỗ tại vùng	Tái phát tại chỗ + di căn xa	Tái phát di căn	Tổng số BN tái phát	p
CEA						0,02
< 5 ng/mL	16	1	0	3	4	
≥ 5 ng/mL	85	2	1	5	8	
Mô bệnh học						
Độ 1	11	0	0	0		
Độ 2	86	2	1	5	8	
Độ 3	4	1	0	3	4	
ypT						
ypT0	22	0	0	0		
ypT1	29	0	0	1	1	
ypT2	41	0	0	1	1	
ypT3	24	0	1	6	7	
ypT4	7	3	0	0	3	
ypN						
ypN0	58	0	0	1	1	
ypN1	35	2	1	3	6	
ypN2	8	1	0	4	5	
pCR	19	0	1	1	2	
Không đạt pCRT	82	3	3	4	10	

Điểm TRG					
1/5	25	0	0	0	0
2/5	38	0	0	1	1
3/5	22	0	0	2	2
4/5	26	1	0	3	4
5/5	15	2	1	2	5

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm bệnh học

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu tuổi trung bình: $56,97 \pm 9,6$ tuổi; Tuổi thấp nhất 28; Tuổi cao nhất 78. Đa số các bệnh nhân trên 40 tuổi (95,05%). Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ. Về giới tính, ở nam (74,26%) cao hơn gấp 2,88 lần so với nữ (25,74%). Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Bệnh ung thư trực tràng chủ yếu gặp ở những người trên 40 tuổi và nam mắc nhiều hơn nữ.⁴ Phạm Cẩm Phương tuổi trung bình 58,9 trong đó thấp nhất là 25, cao nhất là 85; nhóm tuổi > 40 chiếm 92%; tỉ lệ nam/nữ: 1,3.

Qua so sánh tổn thương u và hạch trên hình ảnh cộng hưởng từ tiểu khung 1,5 Tesla có thể đánh giá được một cách khách quan về tỷ lệ đáp ứng sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phù hợp giữa chẩn đoán trên MRI sau kết thúc hóa xạ đồng thời 1 tháng và kết quả mô bệnh học sau mổ trong đánh giá giai đoạn T đạt 88,12%, trong đánh giá giai đoạn N đạt 91,09%. Tác giả Sun Ys Fau - Li và cs khi nghiên cứu trên 97 BN UT TT được điều trị HXT trước mổ và được đánh giá giai đoạn trước và sau điều trị bằng MRI 1,5 Tesla cho thấy sự phù hợp trong chẩn đoán giai đoạn T và mô bệnh học là 73,2%.⁵ Tác giả Patel Ub Fau - Brown và cs (2012) nghiên cứu 78 BN UT TT giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị HXT trước mổ và được đánh giá đáp ứng bằng cộng hưởng từ và mô bệnh học cho thấy 34 bệnh nhân đạt

đáp ứng tốt (pT0-3a) và 44 bệnh nhân đáp ứng kém (>pT3a). Tuy nhiên có 27 bệnh nhân có đáp ứng trên mô bệnh học (tỷ lệ thoái triển u cao) và 51 bệnh nhân đáp ứng kém trên mô bệnh học (tỷ lệ thoái triển u thấp).⁶

4.2. Tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt

Trong số 101 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi, sau khi hóa xạ trị có 68 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt chiếm 67,3% và 33 bệnh nhân phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt chiếm 32,7%. Nghiên cứu của Elwanis M (2009) có 46,5% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. Nghiên cứu của Kim JC (2005) có 74% bệnh nhân bảo tồn được cơ thắt hậu môn sau phẫu thuật. Capirci. C, Valentini V và cs (2008) nghiên cứu 527 bệnh nhân (93%) nhận được hóa trị tân bổ trợ. Tỷ lệ bảo tồn cơ vòng, cắt bỏ qua đường bụng trước và phẫu thuật nội soi được thực hiện lần lượt ở 73%, 22% và 5% bệnh nhân.

4.3. Về đáp ứng điều trị

Đáp ứng trên bệnh học và giảm giai đoạn đánh giá về khối u (T) và hạch (N) sau hóa xạ đồng thời được thể hiện trong bảng 3. Tất cả các bệnh phẩm sau phẫu thuật được đánh giá và ghi nhận ở thời điểm phẫu thuật. 10 bệnh nhân (9,9%) đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) sau hóa xạ đồng thời, đáp ứng 1 phần 75,25% và không đáp ứng là 14,85%. Jalilian M, Davis S và Cs (2016): Nghiên cứu 127 bệnh nhân UT TT tiến triển tại chỗ: 14,96% (19 bệnh nhân) có pCR,

58,27% (74/127) cho thấy giai đoạn giảm và 26,77% (34/127) không có thay đổi về giai đoạn. Kuo LJ, Liu MC et al (2009). Tổng cộng có 248 bệnh nhân Ba mươi sáu bệnh nhân (14,5%) có đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tân bổ trợ.

4.4. Sống thêm sau điều trị

Những bệnh nhân đạt pCR sau hóa xạ tiền phẫu là yếu tố tiên lượng tốt, cải thiện kết quả DFS và OS. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ DFS tại thời điểm 2 năm của nhóm đạt pCR và không đạt pCR sau hóa xạ tiền phẫu lần lượt là 89,32% so với 73,43%, tỷ lệ OS tại thời điểm 2 năm của nhóm đạt pCR và không đạt pCR lần lượt là 92,65% và 79,94%. Tỷ lệ OS 5 năm trong nghiên cứu của Mass là 83,3% trong nhóm đạt pCR và 65,6% trong nhóm không đạt pCR. Jalilian M, Davis S và Cs (2016)⁶: Bệnh nhân nhóm pCR cho thấy 89,47% DFS và 94,7% OS. Ở những người phản hồi một phần, DFS là 85,1% và OS là 90,5%. Ở những người không đáp ứng, DFS và OS lần lượt là 73,5% và 82,3%. Bệnh nhân nhóm pCR có xác suất với DFS và HĐH cao hơn đáng kể so với những người không đáp ứng. Tử vong liên quan đến ung thư trực tràng là 11,02% (14/127): nhóm pCR nhân 5,26% (1/19); ở nhóm giảm giai đoạn là 9,47% (7/74) và 17,64% (6/34) ở nhóm không đáp ứng. Lee JH, Kim SH, Kim JG, et al (2011)⁵ Bốn mươi hai (15,3%) trong số 274 bệnh nhân có đáp ứng bệnh lý hoàn toàn (pCR). Mức độ kháng nguyên carcinoembryonic trước CRT là yếu tố dự đoán quan trọng duy nhất của pCR trên phân tích đa biến ($p = 0,01$). Nhóm pCR có tỷ lệ sống sót toàn bộ sau 5 năm cao hơn so với nhóm không pCR và sự khác biệt là đáng kể (86,0% so với 71,2%; tỷ lệ rủi ro = 0,87; KTC 95%, 0,78-0,96; $p = 0,03$).

Thời gian theo dõi trung bình là 30 tháng. Ở thời điểm 24 tháng, tỷ lệ DFS và OS là 75% and 81,2%. Đa số các thử nghiệm lâm sàng trên thế giới về hóa xạ trị trước mổ trong ung thư trực tràng đều cho thấy giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ (50-70%) và cải thiện hơn về thời gian sống thêm (khoảng 10%) so với các phương pháp điều trị trước đây. Jalilian M, Davis S và Cs (2016): Tỷ lệ DFS và OS cho tất cả các nhóm lần lượt là 82,67% và 88,97%. Lee JH, Kim SH, Kim JG, et al (2011)³. Tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm là 73,1%, với thời gian sống trung bình là 59,7 tháng (KTC 95%, 57,1-62,3). Tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm là 67,3% với thời gian sống trung bình là 54,7 tháng (KTC 95%, 51,7-57,8). Capirci. C, Valentini V và cs (2008)⁴ nghiên cứu 527 bệnh nhân. Nhìn chung, tỷ lệ sống thêm không mắc bệnh (DFS), sống thêm toàn bộ (OS) và sống sót sau ung thư (cancer-specific survival) trong 5 năm lần lượt là 85%, 90% và 94%. Trong phân tích đa biến, chỉ có tuổi và giai đoạn lâm sàng tương quan về mặt thống kê với kết quả sống còn. Kuo LJ, Liu MC et al (2009)⁵

4.5. Tái phát, di căn

Tái phát, di căn trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân có CEA < 5 ng/ml (25% so với 9,41%) ở nhóm > 5 ng/ml. Không gặp trường hợp nào tái phát di căn ở độ mô học 1 và 4/4 bệnh nhân độ mô học 3 có tái phát, di căn. Với ypT3 tỷ lệ tái phát, di căn chiếm tỷ lệ 29,16% (7/24) và ypT4 là 42,85%. Tương tự với ypN1 là 17,14% (6/35) và ypN2 là 62,5% (5/8). Jalilian M, Davis S và Cs (2016)³: Khi theo dõi (khoảng 4-9 năm, trung bình 6 năm 2 tháng hoặc 74 tháng), 17,32% (22/127) cho thấy tái phát: 15,74% (20/127) di căn xa, 1,57% (2/127) suy vùng chậu. 10,5% (2/19) bệnh nhân pCR có di căn xa, không có bệnh

nhân nào tái phát tại chỗ. Ở nhóm giảm giai đoạn, 9 người tiến triển thất bại xa và 2 người tái phát tại chỗ (14,86%). Thất bại xa được thấy ở 26,47% (9/34) những người không đáp ứng với điều trị. Lee JH, Kim SH, Kim JG, et al (2011)⁴. Tỷ lệ tích lũy của tái phát tại chỗ và xa sau 5 năm lần lượt là 5,8% và 28,3%. Capirci. C, Valentini V và cs (2008)⁴. Nghiên cứu 527 bệnh nhân (93%) nhận được hóa trị tân bổ trợ. Thời gian theo dõi trung vị là 46,4 tháng. Tái phát tại chỗ xảy ra ở 7 bệnh nhân (1,6%). Di căn xa gặp ở 49 bệnh nhân (8,9%).

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) sau hóa xạ đồng thời là 9,9%. Tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thất đạt 67,3%. Sống thêm toàn bộ 2 năm là 81,2%, tỷ lệ sống thêm không bệnh là 75%. Độc tính độ 3 trên đường tiêu hóa gặp trên 4 bệnh nhân (3,96%), trên da gặp ở 3 bệnh nhân (2,97%), trên huyết học ở 2 bệnh nhân (1,98%). Không có bệnh nhân nào gặp phải độc tính độ 4.

Hóa-xạ trị đồng thời trước mổ tiếp theo phẫu thuật cho các bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng là phương pháp đạt hiệu quả cao, ít độc tính và góp phần làm tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ tròn và phẫu thuật triệt căn, giảm tái phát tại chỗ và nâng cao chất lượng sống của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al.** Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:199-107.
2. **Dröge LH, Weber HE, Gühlich M, et al.** Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy. *BMC Cancer*. 2015;15(1):750.
3. **Elwanis MA, Maximous DW, Elsayed MI, Mikhail NNJWjoso.** Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial. 2009; 7(1):52.
4. **Gunnlaugsson A, Kjellen E, Nilsson P, Bendahl P-O, Willner J, Johnsson AJAO.** Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. 2007;46(7):937-944.
5. **Kim NK, Baik SH, et al.** Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Ann Surg* 2006;244:1024-30.
6. **Nguyễn Bá Đức; Trần Văn Thuận; Nguyễn Tuyết Mai.** Ung thư đại trực tràng. Nhà xuất bản y học, tr.153-161; 2010.
7. **Phạm Cẩm Phương.** Đánh giá hiệu quả của xạ trị kết hợp Capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ. Luận Văn Tiến Sĩ Học. Published online 2013.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ GEMCITABINE-CAPECITABINE TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ ĐƯỜNG MẬT GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Tuấn Anh¹, Nguyễn Thị Phương Anh¹, Nguyễn Hữu Thắng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Gemcitabine-Capecitabine trên bệnh nhân ung thư biểu mô đường mật giai đoạn tiến triển di căn tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu, tiến hành trên 50 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô đường mật giai đoạn tiến triển di căn không có khả năng phẫu thuật, điều trị bước 1 với phác đồ Gemcitabine-Capecitabine trong khoảng thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 3/2023 tại Bệnh viện K.

Kết quả: Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 72%, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 7,7 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 13,7 tháng. Các độc tính hay gặp nhất là thiếu máu, mệt mỏi và hội chứng da bàn tay bàn chân, trong đó chủ yếu là mức độ 1-2.

Kết luận: Phác đồ Gemcitabine - Capecitabine cho tỷ lệ kiểm soát bệnh cao, thời gian sống thêm PFS, OS khả quan, bệnh nhân dung nạp tốt.

Từ khóa: Gemcitabine-Capecitabine, ung thư biểu mô đường mật giai đoạn tiến triển di căn.

SUMMARY

EFFICACY OF GEMCITABINE- CAPECITABINE REGIMEN IN LOCALLY ADVANCED/METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA AT K HOSPITAL

Aim: To evaluate the efficacy of Gemcitabine - Capecitabine regimen in locally advanced / metastatic cholangiocarcinoma at K hospital.

Subjects and methods: This is a retrospective and prospective descriptive study on 50 patients diagnosed with locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma and not curative by surgery, who were treated with first-line Gemcitabine-Capecitabine at K hospital from January 2020 to March 2023.

Results: Disease control rate was 72%, median progression-free survival (PFS) was 7.7 months, median overall survival (OS) was 13.7 months. The most common toxicities are anemia, fatigue and hand foot syndrome, mainly grade 1-2.

Conclusion: Gemcitabine - Capecitabine regimen resulted in high disease control rate, promising PFS and OS, and was well tolerated by patients.

Keywords: Gemcitabine - Capecitabine, locally advanced/ metastatic cholangiocarcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đường mật (UTĐM) là bệnh lý ác tính của các tế bào biểu mô hệ thống đường mật từ trong gan đến ngoài gan,

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 17.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

không bao gồm đường mật phụ (túi mật, ống túi mật) và bóng Vater. Ung thư đường mật là bệnh ít gặp, chiếm khoảng 3% ung thư của hệ tiêu hóa với tỉ lệ mắc là từ 1 đến 2 ca/100.000 theo thống kê của Viện Ung thư quốc gia Mỹ⁶. Nhờ những tiến bộ của y học nên việc chẩn đoán ung thư đường mật đã có nhiều cải thiện. Tuy vậy do các triệu chứng bệnh thường xuất hiện muộn và không đặc hiệu mà 80% bệnh nhân ung thư đường mật được chẩn đoán ở giai đoạn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn⁵. Với giai đoạn muộn, hóa chất toàn thân là phương pháp điều trị chính với mục đích là giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện thời gian sống thêm, trong đó phác đồ chứa Gemcitabine được coi là điều trị chuẩn. Nghiên cứu phối hợp Gemcitabine với Capecitabine (GEMCAP) trong điều trị bước đầu đối với bệnh nhân ung thư đường mật giai đoạn muộn cho thấy tỷ lệ đáp ứng (RR) và trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) tốt hơn so với Gemcitabine đơn thuần^{3,4}. Tuy nhiên, tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **Đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ Gemcitabine kết hợp Capecitabine trong điều trị ung thư biểu mô đường mật giai đoạn tiến triển di căn.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô đường mật.
- Chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, di căn không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.
- Được điều trị hóa chất ít nhất từ 3 chu kỳ trở lên với phác đồ hóa chất Gemcitabine-Capecitabine.

– Chức năng gan thận trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

– ECOG 0, 1.

– Có hồ sơ lưu trữ và thông tin sau điều trị đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đáp ứng một trong những tiêu chuẩn lựa chọn ở trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu, từ tháng 1/2020 đến tháng 3/2023 tại Bệnh viện K.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: 50 bệnh nhân

2.2.3. Cách thức tiến hành nghiên cứu

– Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.

– Bước 2: Ghi nhận các thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

– Bước 3: Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST 1.1.

– Bước 4: Đánh giá độc tính của phác đồ theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.2.4. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 2.0.

Các phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

– Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn

– So sánh tỷ lệ: test χ^2 ($p < 0,05$) hoặc Fisher-exact

– Đánh giá sống thêm: Sử dụng Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm. Sử dụng test Log-Rank để so sánh sự khác biệt thời gian sống thêm giữa các biến, có ý nghĩa khi $p < 0,05$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Trung bình tuổi là 53,2 tuổi (khoảng tuổi từ 37-72); 70% là nam; phần lớn (70%) vào viện vì đau bụng; rốn gan là vị trí thường gặp

nhất (64%), trong khi tỉ lệ UTĐM trong gan và ngoài gan tương ứng là 14% và 22%; 52% có nồng độ CA 19-9 trước điều trị tăng cao (>500 U/ml) (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N=50
Tuổi (năm): Trung bình (khoảng)	53,2 (37-72)
Giới: n (%)	
Nam	35 (70)
Nữ	15 (30)
Lí do vào viện: n (%)	
Đau bụng	35 (70)
Gầy sút cân	8 (16)
Vàng da	2 (4)
Cổ chướng	2 (4)
Khám định kỳ	3 (6)
Vị trí: n (%)	
UTĐM trong gan	7 (14)
UTĐM rốn gan	32 (64)
UTĐM ngoài gan	11 (22)
Giai đoạn: n (%)	
Tiến triển tại chỗ	36 (72)
Di căn xa	14 (28)
Nồng độ CA 19-9 trước điều trị: n (%)	
≤35	14 (28)
>35-500	10 (20)
>500	26 (52)

3.2. Kết quả điều trị**3.2.1. Đáp ứng điều trị**

72% bệnh nhân (BN) trong nghiên cứu đạt được kiểm soát bệnh, trong đó có 1 BN đáp ứng hoàn toàn (2%), 15 BN đáp ứng một phần (30%), 20 BN đạt bệnh ổn định (40%) (Bảng 2).

Bảng 2: Đáp ứng điều trị (theo RECIST 1.1)

Đánh giá đáp ứng	n (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1 (2)
Đáp ứng một phần	15 (30)
Bệnh ổn định	20 (40)
Bệnh tiến triển	14 (28)

3.3.2. Thay đổi nồng độ CA 19-9 sau điều trị

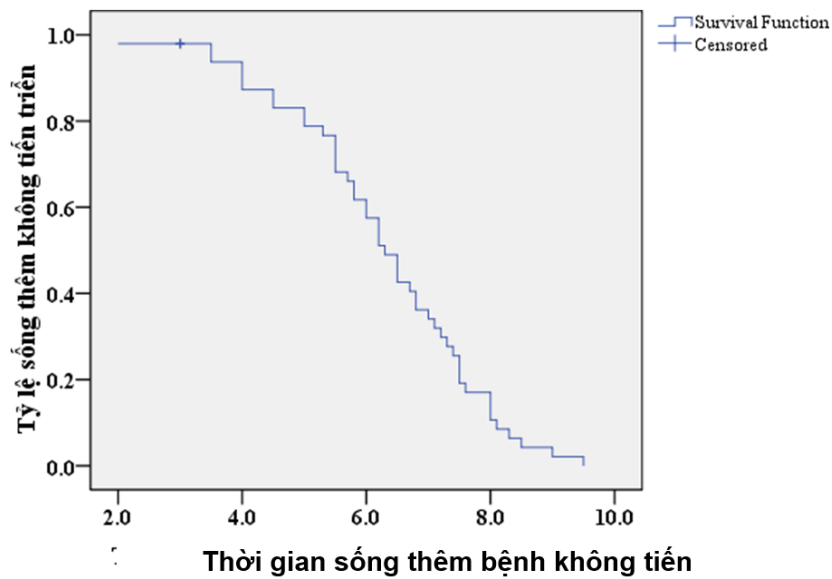
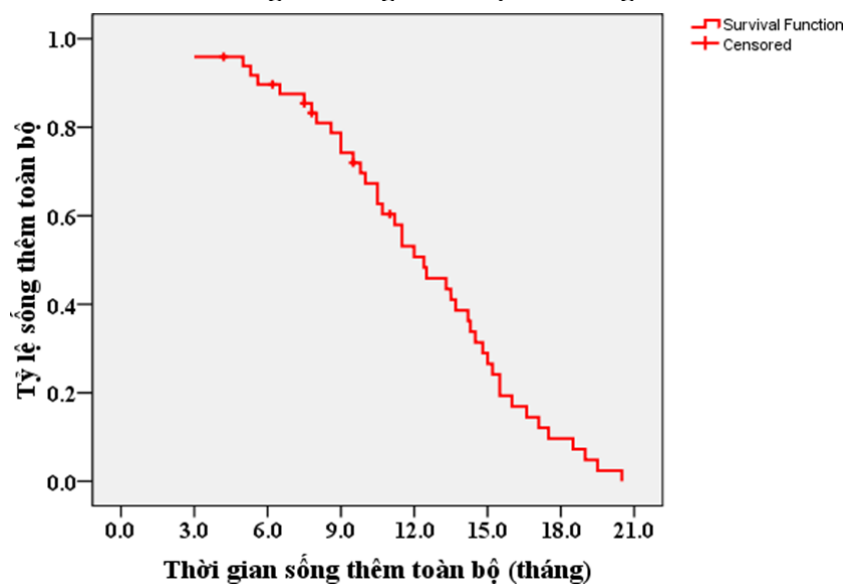
Sau kết thúc điều trị, có 28% bệnh nhân có CA 19-9 tăng, 72% có CA 19-9 giảm.

Bảng 3: Thay đổi nồng độ CA 19-9 sau điều trị

	n (%)
Tăng	14 (28)
Giảm	36 (72)

3.3.3. Thời gian sống thêm

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,7 tháng (95% CI, 5,9-8,1) (Hình 1). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 13,7 tháng (95% CI, 11,9-14,2) (Hình 2).

**Hình 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển****Hình 2. Thời gian sống thêm toàn bộ**

3.3.4. Độc tính của phác đồ

Độc tính lên dòng hồng cầu là hay gặp nhất, chiếm 51,7%, tuy nhiên, chủ yếu là độc tính độ 1, độ 2, hạ huyết sắc tố (HST) độ 4 chỉ gặp 0,8%. Độc tính hạ bạch cầu (BC) độ 3, độ 4 lần lượt là 5,8% và 2,5%, hạ bạch cầu trung tính (BCTT) độ 3-4 gặp ở 2,2%, 0,8%

số bệnh nhân. Không ghi nhận trường hợp hạ tiểu cầu độ 3-4, hạ tiểu cầu độ 1-2 gặp ở 39% số chu kì. Độc tính hội chứng da bàn tay chân, mệt mỏi chủ yếu gặp độ 1,2 tương ứng 63,7% và 72,7%, độ 3,4 ít gặp. Độc tính lên gan, thận ít gặp, chủ yếu là độ 1, độ 2. Không có độc tính độ 3, độ 4.

Bảng 4: Độc tính của phác đồ 32 (8,8) 64 (17,7) 55 (15,2)

	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Hạ bạch cầu	62 (17,1)	51 (14,1)	21 (5,8)	9 (2,5)
Hạ bạch cầu trung tính	49 (13,5)	32 (8,8)	19 (5,2)	15 (4,1)
Hạ huyết sắc tố	112 (30,9)	64 (17,7)	8 (2,2)	3 (0,8)
Hạ tiểu cầu	86 (23,8)	55 (15,2)	0 (0)	0 (0)
Mệt	178 (49,2)	85 (23,5)	0 (0)	0 (0)
Nôn, buồn nôn	54 (14,9)	38 (10,5)	0 (0)	0 (0)
Hội chứng da bàn tay bàn chân	137 (37,8)	94 (25,9)	10 (2,8)	0 (0)
Tiêu chảy	34(9,4)	24 (6,6)	2 (0,6)	0 (0)
Tăng men gan	69 (19,1)	62 (17,1)	0 (0)	0 (0)
Tăng Creatinine	23 (6,4)	12 (3,3)	0 (0)	0 (0)

IV. BÀN LUẬN***Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư đường mật giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn**

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 53,2. Tuổi cao nhất là 72, tuổi thấp nhất là 37. Độ tuổi gặp nhiều nhất là độ tuổi >60 tuổi, chiếm 50%, độ tuổi gặp ít nhất là dưới 40 tuổi chiếm 8%. Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 70%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng về mặt dịch tễ với các nghiên cứu trong nước và quốc tế. Theo y văn, lứa tuổi thường gặp UTĐM là >50 tuổi. Tỷ lệ UTĐM tăng lên theo tuổi. Tại Việt

Nam, theo nghiên cứu của Đoàn Thanh Tùng¹, tuổi trung bình mắc bệnh là $51,9 \pm 13,4$ với tuổi thấp nhất là 25 và tuổi cao nhất là 87, tỉ lệ nam là 63%.

Trong 50 trường hợp trong nghiên cứu, UTĐM rốn gan gặp chủ yếu chiếm 64%, UTĐM ngoài gan gặp ở 22% các trường hợp, trong khi UTĐM trong gan hiếm gặp chỉ có 7 BN chiếm 14%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Phượng².

***Hiệu quả điều trị và độc tính của phác đồ**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn (2%), có 15 bệnh nhân đáp ứng 1 phần (30%), bệnh ổn định ở 20 bệnh nhân (40%), bệnh tiến triển trên 14 bệnh nhân (28%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ là 72%. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Phượng² với tỷ lệ đáp ứng hoặc bệnh giữ nguyên là 32,6%. Sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Phượng đánh giá đáp ứng chung của nhiều phác đồ điều trị, không đơn thuần chỉ nghiên cứu trên phác đồ GEMCAP. Kết quả này cũng cao hơn trong thử nghiệm đa trung tâm Southwest Oncology Group Study S0202 trên 57 bệnh nhân UTĐM được điều trị phác đồ GEMCAP cho thấy tỉ lệ đáp ứng chung là 25% (khoảng CI 95%: 14%-39%), 23% bệnh nhân ổn định bệnh. Sự khác nhau này có thể là do đối tượng bệnh nhân không đồng nhất⁷.

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,7 tháng, khoảng tin cậy 95%: 5,9-8,1 tháng; trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (mOS) là 13,7 tháng, khoảng tin cậy 95%: 11,9-14,2 tháng. Nghiên cứu của Emmanuel Gabriel và cộng sự trên 153 bệnh nhân điều trị phác đồ GEMCAP ghi nhận PFS là 8,0 tháng [95% CI: 6,0–9,3] và OS là 13,0 tháng (95% CI: 10,7–17,4), tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi⁴. Thử nghiệm đa trung tâm Southwest Oncology Group Study S0202 trên 57 bệnh nhân UTĐM được điều trị phác đồ GEMCAP cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 7 tháng (95% CI: 5–8 tháng) cũng

tương đương kết quả nghiên cứu của chúng tôi⁷.

Dung nạp với phác đồ GEMCAP của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khá tốt. Độc tính độ 3-4 được ghi nhận rất thấp. Chủ yếu là độc tính độ 1-2, thường gặp nhất là thiếu máu mức độ nhẹ, mệt mỏi và hội chứng da bàn tay chân. Kết quả này tương tự với kết quả của nhiều nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng của các tác giả khác trên thế giới.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ là bước đầu trong đánh giá hiệu quả phác đồ GEMCAP trong điều trị ung thư biểu mô đường mật tại Việt Nam, với cỡ mẫu nhỏ (50 bệnh nhân). Để có thể phân tích sâu hơn, và có thể đánh giá đầy đủ về phác đồ GEMCAP cần có thêm nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn, từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định trước khi lựa chọn phác đồ GEMCAP trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô đường mật.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ Gemcitabine-Capecitabine trong điều trị bước 1 bệnh nhân ung thư biểu mô đường mật giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa cho tỷ lệ kiểm soát bệnh cao (72%), trung vị thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ khả quan (lần lượt là 7,7 tháng và 13,7 tháng); khả năng dung nạp với phác đồ tốt, các độc tính chủ yếu là độ 1-2 và có thể quản lý được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đoàn Thanh Tùng Nguyễn Văn Đề, Đỗ

- Tuấn Anh**, Biểu Hiện Bệnh Lý Của Bệnh Sán Lá Gan Lớn Fascioliasis ở Việt Nam, Y Học Việt Nam. 2006, Tập 325, Tr. 29-35.
2. **Nguyễn Thị Bích Phượng**, “Đánh Giá Kết Quả Điều Trị Hóa Chất Bệnh Nhân Ung Thư Đường Mật Không Còn Khả Năng Phẫu Thuật”, Luận Văn Tốt Nghiệp Bác Sĩ Nội Trú Chuyên Ngành Ung Thư 2015.
 3. **A. Serrano and R. Gerson** (2008), Chemotherapy with Gemcitabine in Advanced Biliary Tract Carcinoma, Rev Recent Clin Trials. 3(1), Tr. 70-8.
 4. **Gabriel E, Gandhi S, Attwood K, Kuvshinoff B, Hochwald S, Iyer R.** Gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. J Gastrointest Oncol. 2017 Aug;8(4):728-736. doi: 10.21037/jgo.2017.01.24. PMID: 28890824; PMCID: PMC5582046.
 5. **Groot Koerkamp and Y. Fong** (2014), Outcomes in biliary malignancy, J Surg Oncol. 110(5), tr. 585-91.
 6. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332.
 7. **Syma Iqbal, Cathryn Rankin, Heinz-Josef Lenz** (2011), A trial of gemcitabine and capecitabine in patients with unresectable or metastatic cholangiocarcinoma: Southwest Oncology Group Study S0202. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 December; 68(6): 1595–1602.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG GIST THỰC QUẢN VÀ NHÌN LẠI Y VĂN

Đoàn Trọng Tú¹, Phạm Thế Dương¹

TÓM TẮT

U mô đệm đường tiêu hóa (GIST) là một bệnh lý ác tính thường gặp của ống tiêu hóa, tuy nhiên hiếm gặp tại thực quản. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 68 tuổi với khối u GIST thực quản kích thước lớn được cắt thực quản tạo hình tại khoa ngoại Bụng 2, Bệnh viện K, qua đó tổng quan lại y văn về bệnh lý này.

Từ khóa: GIST thực quản, cắt thực quản tạo hình

SUMMARY

ESOPHAGEAL GIST CASE REPORT AND REVIEW THE LITERATURE

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a common malignancy of the gastrointestinal tract, but rarely of the esophagus. We report a case of a 68-year-old male patient with a large esophageal GIST who underwent esophagectomy at Abdominal surgery department 2, K hospital and review the literature about this disease.

Keywords: Esophageal GIST, esophagectomy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U mô đệm đường tiêu hóa (GIST) là khối u phát triển từ trung mô thường gặp nhất ở đường tiêu hóa. GIST hay gặp nhất ở dạ dày, chiếm 60-70%, sau đó đến ruột non chiếm 20-30%, đại trực tràng 5-10%, trong khi tổn thương GIST ở thực quản rất hiếm gặp, chỉ

được báo cáo dưới dạng case lâm sàng riêng lẻ hoặc chùm ca bệnh. Phân tích tổng hợp của Soleide trên 13.550 bệnh nhân GIST đường tiêu hóa, tỷ lệ GIST thực quản chỉ 0,7%¹. Điều trị GIST thực quản chủ yếu là phẫu thuật. Imatinib có thể chỉ định sau phẫu thuật cho các trường hợp nguy cơ cao, hoặc điều trị trước mổ để tạo thuận lợi cho phẫu thuật. Tuy nhiên các dữ liệu báo cáo không nhiều nên chưa có hướng dẫn cụ thể về chiến lược điều trị cho bệnh lý này. Nhân một trường hợp GIST thực quản kích thước lớn phải cắt thực quản tạo hình, chúng tôi tổng quan lại y văn về bệnh lý này.

I. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 68 tuổi, tiền sử uống rượu nhiều năm, hút thuốc lá 30 bao năm. Không có tiền sử bệnh lý nội ngoại khoa. Vào viện khoa ngoại Bụng 2 ngày 15.1.2023 vì nuốt nghẹn độ I. Khám lâm sàng bệnh nhân tỉnh táo tiếp xúc tốt, thể trạng trung bình, bụng mềm, hạch ngoại vi không sờ thấy, các cơ quan bộ phận khác chưa phát hiện gì đặc biệt.

Bệnh nhân được chỉ định nội soi dạ dày thực quản: Cách cung răng trên 29-35 cm có tổn thương dạng sùi kích thước lớn, chiếm 1/2 chu vi, bề mặt gồ ghề có loét. Bệnh nhân được sinh thiết lần 1 cho kết quả loạn sản biểu mô vảy độ cao, sinh thiết lần 2 cho kết quả u tế bào hình thoi. Bệnh phẩm được nhuộm hóa mô miễn dịch CD117 (+), CD34 (-), DOG-1 (-), SMA (-), S-100 (-), Ki67 15% khẳng định hóa mô miễn dịch là u mô đệm dạ dày ruột (GIST). Bệnh nhân được chẩn đoán xác định GIST thực quản.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trọng Tú

Email: trongtubvk2@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023



Hình 1: Hình ảnh khối u sùi trực tràng 1/3 giữa qua nội soi

Bệnh nhân được siêu âm nội soi có tổn thương cấu trúc hỗn hợp âm nằm trong lớp cơ niêm và phát triển tới lớp cơ thực quản, lớp ngoại mạc còn nguyên vẹn. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có hình ảnh dày thành thực quản 1/3 giữa-dưới, chỗ dày nhất 23mm trên

đoạn dài 62mm gây hẹp lòng thực quản. Cắt lớp vi tính ổ bụng không có tổn thương di căn, nội soi tại mũi họng không có tổn thương, các xét nghiệm máu trong giới hạn bình thường.



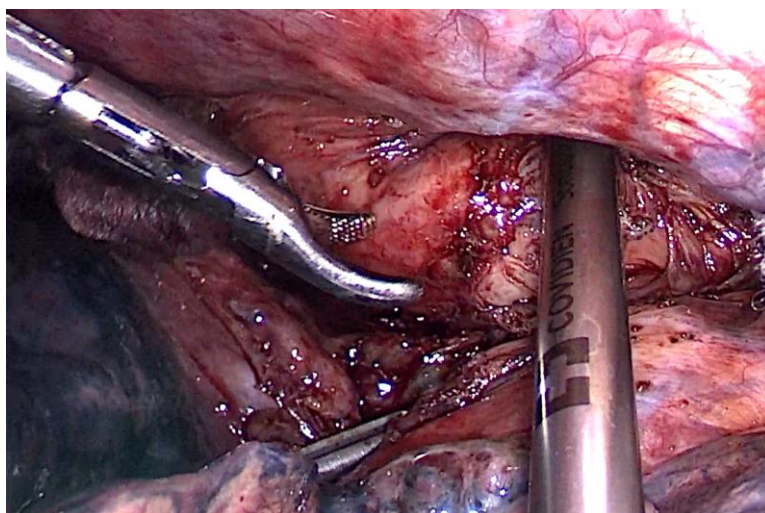
Hình 2: Siêu âm nội soi: Hình ảnh cấu trúc hỗn hợp âm nằm trong lớp cơ niêm phát triển xuống lớp cơ thực quản, lớp ngoại mạc còn nguyên vẹn



Hình 3: Cắt lớp vi tính có hình ảnh dày thành thực quản 1/3 giữa trên đoạn dài 62mm gây chít hẹp lòng thực quản

Bệnh nhân được chẩn đoán: GIST thực quản và được tiến hành phẫu thuật ngày 22.1.2023, đánh giá khối u kích thước lớn, xâm lấn niêm mạc không có khả năng bóc u bảo tồn thực quản, bệnh nhân được chỉ định cắt thực quản nội soi ngực-bụng tạo hình bằng dạ dày. Sau mổ bệnh nhân diễn biến hậu phẫu thuật lợi và không có biến chứng sau mổ và sau mổ 12 ngày bệnh nhân ổn

định được chuyển điều trị imatinib theo phác đồ. Kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch khẳng định lại một lần nữa chẩn đoán GIST thực quản, diện cắt 2 đầu âm tính sau phẫu thuật. Hiện tại sau phẫu thuật 8 tháng bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng Imatinib 400mg/ngày, tình trạng sức khỏe tốt không thấy tái phát hay tiến triển



Hình 4: Tồn thương đại thể trong mổ với khối u thực quản 1/3 giữa



Hình 5: Hình ảnh đại thể sau mổ với khối u sùi niêm mạc, vỏ ngoài thực quản còn nguyên vẹn

II. BÀN LUẬN

2.1. Chẩn đoán GIST thực quản

GIST là một bệnh lý ác tính thường gặp của ống tiêu hóa, tỷ lệ gặp cao nhất ở dạ dày, ruột non và rất hiếm khi gặp ở thực quản. Một số báo cáo cho thấy tỷ lệ GIST gặp ở thực quản là dưới 1%^{1,2}. So với GIST dạ dày, GIST thực quản thường gặp hơn ở nam, tuổi trẻ hơn với kích thước khối u to hơn³. Về vị trí khối u, hay gặp ở đoạn thực quản 1/3 dưới, sau đó đến 1/3 giữa, tổn thương ở thực quản 1/3 trên ít gặp nhất, với triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là nuốt nghẹn (36-51%), gầy sút cân (20%), đau ngực (8-15%), chảy máu (1-10%)⁴.

GIST thực quản là một vấn đề còn thách thức trong chẩn đoán và điều trị do mức độ hiếm gặp, có thể chẩn đoán nhầm với u cơ trơn thực quản – một khối u lành tính thường gặp hơn, hay một số u trung mô khác như sarcoma hay schwannoma,... do đặc điểm tương đồng về lâm sàng, hình ảnh nội soi và chẩn đoán hình ảnh. Độ chính xác của nội soi thông thường trong việc đánh giá các tổn thương dưới niêm mạc là thấp chỉ khoảng 40%. Hơn nữa, sinh thiết thông thường qua nội soi chỉ bám tại niêm mạc không lấy được đúng mô tổn thương nên thường cho kết quả không chính xác.

Siêu âm nội soi có thể giúp quan sát đánh giá được vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn của khối u, đồng thời có thể dẫn đường cho chọc hút hoặc sinh thiết. Tuy nhiên sinh thiết qua siêu âm nội soi là một kỹ thuật khó và không phải cơ sở y tế nào cũng có thể làm được. Thông thường các tổn thương u dưới niêm mạc quan sát qua siêu âm nội soi với bề mặt nhẵn, giới hạn rõ thường không có chỉ định sinh thiết vì tổn thương sẹo xơ do sinh thiết có thể gây dính co kéo niêm mạc gây khó khăn cho phẫu thuật bóc u đơn thuần, và

có nguy cơ phá vỡ vỏ bao gây reo giắc tế bào khối u.

Báo cáo của Lee trên 7 trường hợp GIST thực quản, không có trường hợp nào sinh thiết qua siêu âm nội soi, chỉ có 2 trường hợp sinh thiết qua nội soi với khối u lớn trên 10cm có xâm lấn lớp niêm mạc. Tác giả cũng khuyến cáo rằng với những khối u kích thước dưới 5cm với đặc điểm lành tính, ranh giới rõ, khu trú trong lớp dưới niêm mạc có thể phẫu thuật bóc u mà không cần sinh thiết trước. Bệnh nhân có khối u từ 5-10cm có thể yêu cầu sinh thiết sau đó cắt thực quản, tùy theo tình trạng xâm lấn niêm mạc, xâm lấn lớp cơ, vị trí khối u có liên quan tới chỗ nối dạ dày thực quản và kết quả chụp PET CT. Các khối u kích thước trên 10 cm nên được sinh thiết trước sau đó tiến hành cắt thực quản tạo hình⁵. Một số tác giả khuyến cáo với các khối u trên 2cm, kích thước u tăng qua các lần đánh giá hoặc có tăng hấp thụ phóng xạ trên PET CT nên tiến hành chọc tế bào hoặc sinh thiết qua siêu âm nội soi, vì đó không phải đặc điểm của khối u cơ trơn lành tính của thực quản.⁶

Cắt lớp vi tính có giá trị trong việc xác định vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn của khối u, tuy nhiên cũng rất khó để chẩn đoán phân biệt GIST với các khối u khác của thực quản. Độ hấp thụ phóng xạ trên PET CT được chứng minh có liên quan đến mức độ ác tính của GIST, tuy nhiên cần lưu ý rằng một số khối u lành tính như u cơ trơn của thực quản cũng có khoảng hấp thụ rất rộng, và cũng có thể tăng hấp thụ phóng xạ. PET CT hữu ích hơn trong việc đánh giá tái phát và di căn của GIST thực quản sau điều trị triệt căn⁴.

Hóa mô miễn dịch dương tính với c-kit (CD117) và CD34 là tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng của GIST. Khi không có hóa mô

miễn dịch, GIST có thể bị nhầm lẫn với u cơ trơn lành tính, sarcom cơ trơn hoặc schwannoma... Bằng chứng cho thấy từ khi phổ biến hóa mô miễn dịch, tỷ lệ chẩn đoán các khối u GIST tăng lên rõ rệt trong khi tổng số ca u trung mô của thực quản không thay đổi. Trong quá khứ, việc này có thể dẫn tới trường hợp một số khối u chẩn đoán nhầm là u cơ trơn thực quản lành tính, tuy nhiên điều không hợp lý là có một số trường hợp tái phát tại chỗ, hoặc có di căn sau phẫu thuật.⁶

Trong ca bệnh của chúng tôi, với biểu hiện lâm sàng bệnh nhân nuốt nghẹn, tiền sử uống rượu hút thuốc lá nhiều năm, hình ảnh nội soi ban đầu u dạng sùi chúng tôi nghĩ tới nhiều hơn là ung thư biểu mô của thực quản, tuy nhiên sau 2 lần sinh thiết và nhuộm hóa mô miễn dịch khẳng định là GIST, và hình ảnh siêu âm nội soi được tiến hành sau đó cũng mô tả tổn thương phù hợp với kết luận của giải phẫu bệnh.

2.2. Điều trị và tiên lượng GIST thực quản

Phẫu thuật được xem là điều trị chủ đạo cho GIST thực quản, tuy nhiên lựa chọn phẫu thuật bóc u hay cắt thực quản tạo hình vẫn chưa có tiêu chuẩn rõ ràng và phụ thuộc vào đánh giá của phẫu thuật viên. Nhìn chung các tác giả khuyến cáo nên bóc u bảo tồn thực quản nếu có thể, các trường hợp khối u kích thước lớn, nên cắt thực quản tạo hình, việc vét hạch không cần chỉ định thường quy do tỷ lệ di căn hạch thấp. Tác giả Blum lại cho rằng tổn thương GIST thực quản thường không toàn vẹn, ranh giới không rõ khó có thể quan sát được ranh giới qua nội soi do đó việc bóc u đơn thuần có thể gây tái phát tại chỗ, bằng chứng là có 1 bệnh nhân bị tái phát tại chỗ trong báo cáo của ông, trường hợp khối u chỗ nối thực quản

tâm vị việc phẫu thuật cũng khó khăn hơn và có nguy cơ rò tiêu hóa sau khi tái tạo miệng nối thực quản tâm vị. Tác giả này khuyến cáo cắt thực quản tạo hình nên được ưu tiên hơn trong điều trị GIST thực quản, đặc biệt là đối với các khối u trên 2cm. Phẫu thuật bóc u đảm bảo diện cắt âm tính có thể áp dụng cho các trường hợp khối u dưới 2cm giới hạn ở thành thực quản, hoặc thể trạng bệnh nhân không cho phép cắt thực quản tạo hình⁶. Đối với ca lâm sàng của chúng tôi, đánh giá khối u kích thước lớn 3x5cm, có giới hạn trong thành thực quản nhưng trên hình ảnh nội soi có hình ảnh u sùi, đánh giá tổn thương đã xâm lấn niêm mạc với kết quả sinh thiết qua nội soi nhuộm hóa mô miễn dịch phù hợp với GIST. Đánh giá trong mổ việc bóc u đơn thuần là không khả thi do đó được chỉ định cắt thực quản tạo hình bằng dạ dày.

Tiên lượng đối với GIST thực quản cũng chưa được báo cáo đầy đủ, tuy nhiên một số báo cáo với cỡ mẫu nhỏ cho thấy GIST thực quản có tiên lượng xấu và tỷ lệ tái phát cao hơn hẳn các vị trí khác của ống tiêu hóa^{2,3}. Theo nghiên cứu của Lott, tỷ lệ GIST thực quản sống trên 5 năm là 48,3%³. Tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh theo nghiên cứu của Feng là 65,1%, vị trí di căn xa thường gặp nhất là gan, sau đó đến phổi, trung thất, màng phổi, phúc mạc⁷.

Các yếu tố tiên lượng cho GIST dạ dày, ruột non và đại trực tràng đã được nghiên cứu, trong đó kích thước khối u và số lượng nhân chia là hai yếu tố tiên lượng quan trọng. Do mức độ hiếm gặp, các yếu tố tiên lượng của GIST thực quản chưa được báo cáo đầy đủ. Tác giả Kang phân tích 25 trường hợp GIST thực quản cho thấy kích thước khối u trên 10 cm, số lượng nhân chia cao (> 5 nhân chia/5 mm²), có đột biến gen mất đoạn KIT

trên exon 11, và diện cắt vi thể dương tính là các yếu tố tiên lượng xấu tới nguy cơ tái phát và di căn.⁸ Tác giả Lee cho thấy kích thước khối u, tỷ lệ nhân chia và phương pháp phẫu thuật là các yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới tái phát sau phẫu thuật. Diện cắt âm tính cũng là yếu tố rất quan trọng, đặc biệt đối với các trường hợp được phẫu thuật bóc u. Đối với các khối u có vỏ bọc rõ, việc phẫu tích đảm bảo sự toàn vẹn của vỏ bao hay không là yếu tố quan trọng quyết định nguy cơ tái phát⁵.

III. KẾT LUẬN

GIST thực quản là bệnh lý hiếm gặp, khó khăn trong việc chẩn đoán trước mổ nếu kích thước u nhỏ và không được sinh thiết trước mổ. Điều trị chủ yếu là phẫu thuật bóc u với các khối u nhỏ, ranh giới rõ. Cắt thực quản tạo hình nên được tiến hành cho các khối lớn, xâm lấn lớp niêm mạc. Điều trị hỗ trợ hoặc tân bổ trợ với Imatinib có thể cân nhắc áp dụng cho các trường hợp nguy cơ cao. Tuy nhiên cần chờ thêm các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn và thời gian theo dõi lâu dài để có hướng dẫn điều trị cụ thể cho bệnh lý này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tran T, Davila JA, El-Serag HB.** The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):162-168.
2. **Blum MG, Bilimoria KY, Wayne JD, et al.** Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1717-1723.
3. **Feng F, Tian Y, Liu Z, et al.** Clinicopathologic Features and Clinical Outcomes of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor: Evaluation of a Pooled Case Series. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2446.
4. **Hihara J, Mukaida H, Hirabayashi N.** Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: current issues of diagnosis, surgery and drug therapy. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:6.
5. **Kang G, Kang Y, Kim KH, et al.** Gastrointestinal stromal tumours of the oesophagus: a clinicopathological and molecular analysis of 27 cases. *Histopathology.* 2017;71(5):805-812.
6. **Lee HJ, Park SI, Kim DK, et al.** Surgical resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1569-1571.
7. **Lott S, Schmieder M, Mayer B, et al.** Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: evaluation of a pooled case series regarding clinicopathological features and clinical outcome. *Am J Cancer Res.* 2015;5(1):333-343.
8. **Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al.** Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46.

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ BDTT: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG VÀ NHÌN LẠI Y VĂN

Phạm Thế Anh¹, Vũ Đức Trung¹, Trịnh Huy Phương¹

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT (Bile duct tumor thrombus) là một thể hiếm gặp của ung thư biểu mô tế bào gan. Bài báo này của chúng tôi báo cáo kết quả điều trị 4 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT được phẫu thuật cắt gan tại khoa Ngoại Gan Mật Tụy – Bệnh viện K.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên 4 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT được phẫu thuật tại khoa Ngoại Gan Mật Tụy – Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 8 năm 2023

Kết quả: Trong số 4 bệnh nhân có 3 bệnh nhân tình trạng vàng da khi đến khám và được dẫn lưu đường mật qua da trước mổ. Cả 4 bệnh nhân đều được cắt gan theo giải phẫu. Biến chứng suy gan sau mổ cắt gan gặp ở 2 bệnh nhân và được điều trị nội khoa ổn định; không ghi nhận trường hợp tử vong nào. Cho đến nay chưa ghi nhận trường hợp nào tái phát hoặc tử vong.

Kết luận: Mặc dù ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT được ghi nhận có tỷ lệ tái phát cao, phẫu thuật vẫn là một trong những phương án điều trị tối ưu và cho kết quả tốt.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, HCC, BDTT, phẫu thuật cắt gan.

SUMMARY

HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH BILE DUCT TUMOR THROMBUS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus (BDTT) is a rare entity of hepatocellular carcinoma. In this report, we present 4 cases of HCC with BDTT treated with hepatectomy in the Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Vietnam National Cancer Hospital. A retrospective analysis of cases is conducted from January 2020 to August 2023. 3 of 4 patients presented symptoms of jaundice at first examination and underwent preoperative biliary drainage. For all of them, the anatomical hepatectomy was carried out. Posthepatectomy liver failure was occurred in 2 patients and was managed without invasive management. There was no perioperative mortality. After a median follow-up time of 29 months, neither recurrence nor mortality was recorded. Despite high risk of recurrence of HCC with BDTT, surgery remains an useful management and favorable long-term outcome could be achieved.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, bile duct tumor thrombus, BDTT, hepatectomy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam ung thư biểu mô tế bào gan (HCC, Hepatocellular carcinoma) đứng đầu về tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong trong tất cả các loại ung thư¹. Ung thư biểu mô tế bào gan có u trong lòng đường mật hay còn gọi là

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thế Anh

Email: ngoaiganmat.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

BDTT (Bile duct tumor thrombus) là một thể rất hiếm gặp, chiếm từ 1.2 đến 12.9% các loại ung thư biểu mô tế bào gan². Triệu chứng nổi bật ban đầu là vàng da, do khối u gan xâm lấn vào trong lòng đường mật gây tắc mật. Thông thường ung thư biểu mô tế bào gan kèm BDTT có tiên lượng khá kém với thời gian sống thêm không bệnh là 8 tháng, so với 33 tháng của nhóm HCC không kèm BDTT³. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo kết quả điều trị 4 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT đã được phẫu thuật tại khoa Ngoại Gan Mật Tụy – Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 8 năm 2023, có tổng số 1460 trường hợp HCC đã được phẫu thuật tại khoa Ngoại Gan Mật Tụy - Bệnh viện K. Trong đó ghi nhận 4 trường hợp HCC có BDTT chiếm 0.3%. Các bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu đều có đầy đủ hồ sơ bệnh án. Chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan dựa trên Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư biểu mô tế bào gan của Bộ Y Tế dựa trên các tiêu chí: hình ảnh học, nồng độ AFP máu và có nhiễm viêm gan B/C. Biến chứng sau mổ được phân loại dựa theo Phân loại của Clavien-Dindo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu và thu thập số liệu

Đây là nghiên cứu loạt ca bệnh, lấy số liệu theo phương pháp hồi cứu. Các số liệu về dịch tễ học, khám lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, thông số trong và sau phẫu thuật, ... được lấy từ hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân và theo dõi sau mổ qua hình thức phỏng vấn qua điện thoại.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0; các biến số được đánh giá bằng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, tần số, tỷ lệ phần trăm. Sử dụng kiểm định X^2 hoặc Fisher's exact để so sánh các tỷ lệ.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện dưới sự đồng ý của bệnh nhân và sự cho phép của Hội đồng Khoa học Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 8 năm 2023, tại khoa chúng tôi đã phẫu thuật được 4 trường hợp cắt gan do ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT. Trong nghiên cứu có 3 bệnh nhân nam và 1 bệnh nhân nữ. Tuổi trung bình là 31.7 tuổi, lớn nhất là 49 tuổi và trẻ nhất là 16 tuổi. Cả 4 bệnh nhân đều được chụp phim cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ ổ bụng có tiêm thuốc, xét nghiệm các chất chỉ điểm u và miễn dịch viêm gan trước mổ. Tất cả bệnh nhân đều mắc viêm gan B, trong đó 2 bệnh nhân có điều trị thuốc kháng virus trước mổ; không có bệnh nhân nào bị viêm gan C. Chỉ số AFP trung bình là 4674 ng/ml.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của 4 bệnh nhân HCC kèm BDTT

Đặc điểm (N = 4)	Giá trị
Giới tính, nam:nữ	3:1
Tuổi	31.7 ± 10.6 (16 – 39)
Viêm gan B	4 (100%)
Viêm gan C	0 (0%)
Xơ gan	0 (0%)

Nghiện rượu	0 (0%)
Nồng độ AFP	4674 (125 – 12571) ng/ml
≥ 20 ng/ml	4 (100%)
< 20 ng/ml	0 (0%)
Nồng độ CA 19-9	241 (0.8 – 684) u/ml
Nồng độ Bilirubin toàn phần	167.9 (10.9 – 270.6) µmol/l
Dẫn lưu đường mật trước mổ	3 (75%)

Chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan trước mổ dựa theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư biểu mô tế bào gan, do Bộ Y Tế Việt Nam ban hành năm 2020. Việc chẩn đoán dựa trên 4 yếu tố: tính chất của khối u trên phim chụp cắt lớp vi tính/ cộng hưởng từ có tiêm thuốc cản quang; nồng độ AFP trong máu; tình trạng viêm gan B/C; và kết quả giải phẫu bệnh của khối u. Trước mổ, 3 bệnh nhân (75%) được chẩn đoán HCC với đầy đủ tiêu chuẩn theo Bộ Y Tế, 1 bệnh nhân (25%) được chẩn đoán là u đường mật gan phải xâm lấn ngã ba đường mật. Không có bệnh nhân nào được sinh thiết trước mổ. Trên phim chụp trước mổ cả 4 trường hợp có hình

ảnh giãn đường mật trong gan: 3 bệnh nhân (75%) có tổ chức u trong lòng đường mật và 1 bệnh nhân (25%) trường hợp nghi ngờ khối u xâm lấn gây hẹp đường mật. Tuy nhiên triệu chứng vàng da trên lâm sàng chỉ được ghi nhận ở 3 trường hợp (75%). Không có trường hợp nào có huyết khối tĩnh mạch cửa. Cả 3 trường hợp có tình trạng tắc mật trên lâm sàng được dẫn lưu đường mật qua da trước mổ. Sau khi đánh giá chức năng gan ổn định, 4 trường hợp đều được phẫu thuật cắt gan. Chúng tôi sử dụng phương pháp kiểm soát cuống gan theo tác giả Lortat-Jacob, bằng cách mở bao Glisson và kiểm soát từng thành phần trong đó.

Bảng 2: Kỹ thuật mổ của 4 bệnh nhân HCC kèm BDTT

Tuổi	Giới	Vị trí u	Phẫu thuật	Cắt đường mật ngoài gan	Lập lại lưu thông mật ruột
16	Nam	Gan phải	Cắt gan phải	Cắt ống mật chủ	Nối ống gan trái – hồng tràng
49	Nam	Thùy gan phải	Cắt thùy gan phải	Cắt ống mật chủ	Nối ống gan trái – hồng tràng
39	Nữ	Gan trái	Cắt gan trái + HPT 1	Không	-
37	Nam	Thùy gan phải	Cắt thùy gan phải	Cắt ống mật chủ	Nối đường mật HPT 2,3 – hồng tràng

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ được ghi nhận trong Bảng 3. Có 3 bệnh nhân (75%) có giải phẫu bệnh là carcinoma tế bào gan (cả 3 đều là biệt hóa vừa) và 1 bệnh nhân (25%) là carcinoma tế bào gan - đường mật kết hợp. Có 02 trường hợp (50%) xâm lấn mạch máu bên trong khối u. 2 bệnh nhân có BDTT lan tới ống gan chung, tuy nhiên phần xa của BDTT không xâm lấn thành đường mật

ngoài gan. 1 bệnh nhân có BDTT xâm lấn ngã ba đường mật và lan sang một phần ống gan trái. Không có trường hợp nào có huyết khối tĩnh mạch cửa, di căn hạch hoặc diện cắt dương tính.

Theo phân loại biến chứng sau mổ của Claven-Dindo, biến chứng nặng được ghi nhận ở 2 bệnh nhân (50%), trong đó suy gan sau mổ (Claven-Dindo độ 4) gặp ở 2 bệnh

nhân, tràn dịch màng phổi (Claven-Dindo độ 3a) gặp ở 1 bệnh nhân. Cả 2 bệnh nhân đều được điều trị nội khoa ổn định. Không có trường hợp nào tử vong trong vòng 30 ngày

sau mổ. Cho đến nay, cả 4 bệnh nhân đều còn sống, khám định kỳ 3 tháng một lần và chưa có bệnh nhân nào tái phát u.

Bảng 3: Kết quả giải phẫu bệnh của 4 bệnh nhân HCC kèm BDTT

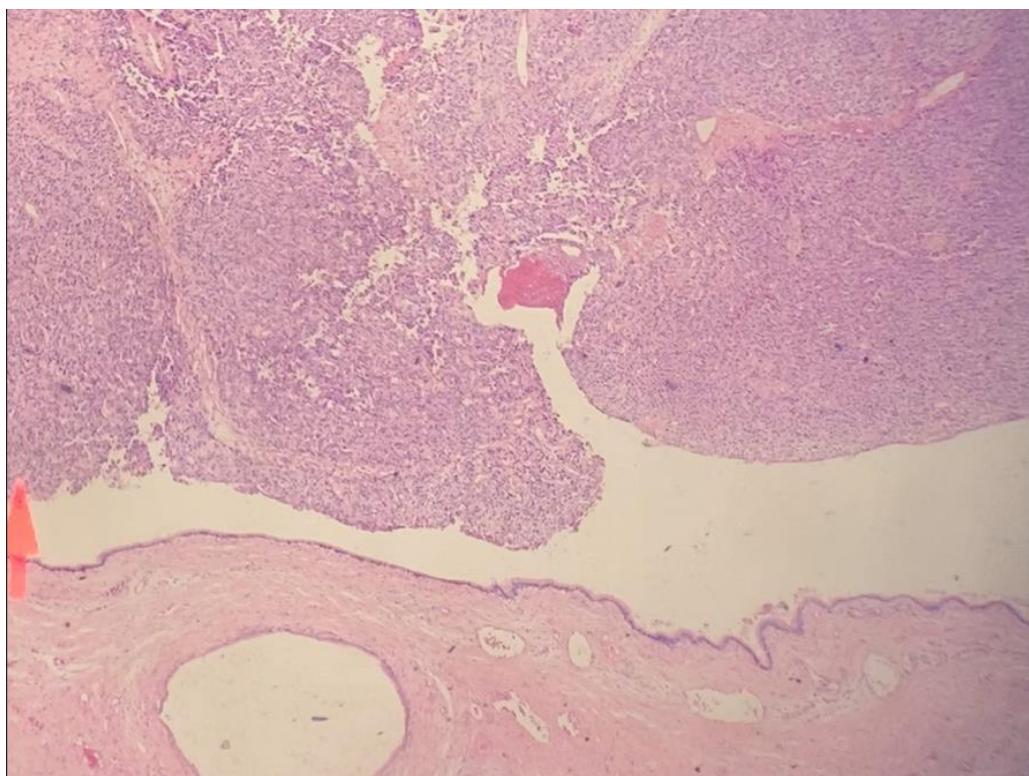
STT	Tuổi	Giới	Số lượng u	Kích thước tổng (cm)	Giải phẫu bệnh	Độ biệt hóa	Diện cắt	Xâm lấn mạch	U trong đường mật	Di căn hạch
1	16	Nam	1	6.3	HCC	Vừa	-	-	+	-
2	49	Nam	1	5.5	HCC	Vừa	-	+	+	-
3	39	Nữ	1	5.5	HCC-ICC		-	-	+	-
4	37	Nam	1	5	HCC	Vừa	-	+	+	-

IV. BÀN LUẬN

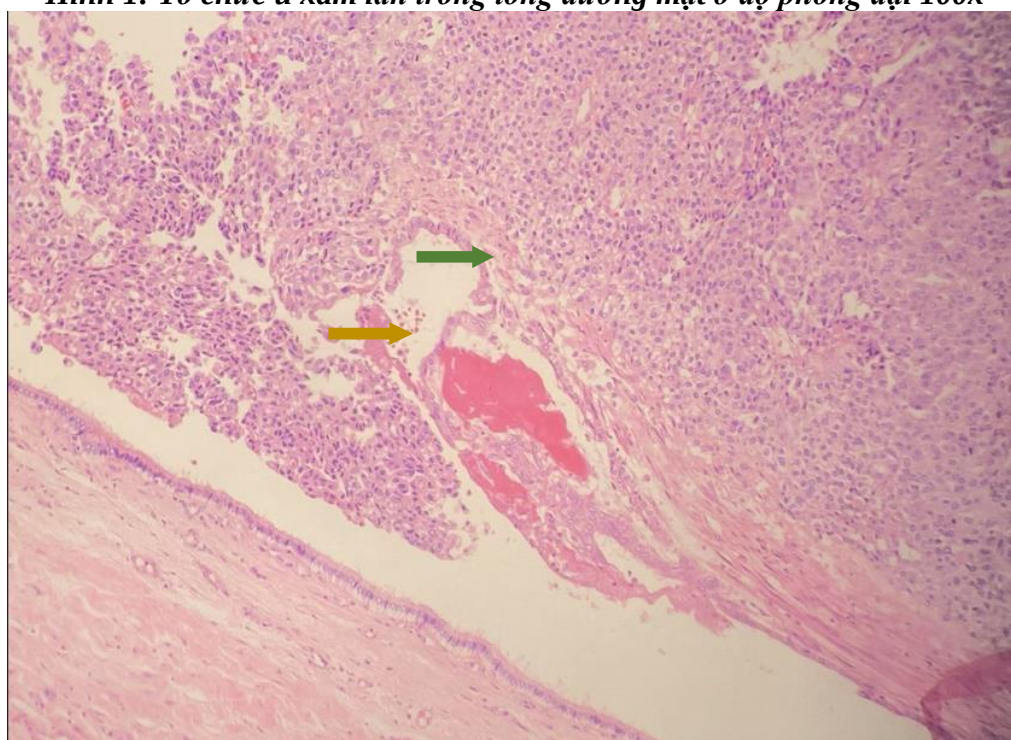
HCC kèm BDTT được mô tả lần đầu bởi Mallory và cộng sự vào năm 1947. Năm 1975, Lin và cộng sự đặt tên cho thể bệnh này là Icteric-type hepatocarcinoma dựa theo triệu chứng vàng da mà nó gây ra³. Vàng da gặp ở 19-40% bệnh nhân HCC tại thời điểm chẩn đoán, liên quan tới tình trạng xơ gan tiến triển và sự phát triển của khối u⁴. Vàng da do tắc mật là triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân HCC có BDTT, gặp ở 46.6% bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan theo nghiên cứu của Moon và cộng sự⁵. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 75% bệnh nhân HCC có BDTT có triệu chứng vàng da tắc mật. Cơ chế HCC xâm lấn đường mật vẫn chưa được hiểu rõ. Chen và cộng sự bàn luận về 3 cơ chế gây ra tình trạng này như sau: (1) khối u phát triển lớn dần, lấp đầy đường mật ngoài gan; (2) một mảnh hoại tử của khối u có thể tách ra khỏi đường mật gần khối u, di chuyển đến đường mật chính và gây tắc; (3) khối u xuất huyết, làm lấp gần toàn bộ hoặc toàn bộ cây đường mật⁶. Nghiên cứu của Kojiro và cộng sự đưa ra 4 cơ chế khác về sự hình thành BDTT: (1) Khối u xâm lấn trực tiếp vào

đường mật và BDTT kết nối trực tiếp với khối u nguyên phát; (2) Khối u nguyên phát di căn vào đường mật qua hệ thống vi mạch và mạch bạch huyết; (3) Khối u nguyên phát di căn qua shunt động tĩnh mạch với đường mật; (4) Khối u nguyên phát di căn qua hệ thống thần kinh vào đường mật⁷.

Trên lâm sàng, HCC có BDTT dễ bị chẩn đoán nhầm với ung thư đường mật trong gan do triệu chứng vàng da tắc mật điển hình của nó. Về mặt hình ảnh học, cả hai loại này có đặc điểm chung là có khối trong lòng đường mật và gây giãn đường mật. Năm 2020, Zhou và cộng sự so sánh đặc điểm trên phim cắt lớp vi tính có tiêm thuốc giữa HCC có BDTT tại rốn gan và ung thư đường mật rốn gan. Hình ảnh nghĩ nhiều đến HCC kèm BDTT nếu xuất hiện các dấu hiệu sau: khối u xuất hiện ở cả nhu mô gan và đường mật rốn gan, khối u có tình trạng thải thuốc thì tĩnh mạch cửa (dấu hiệu wash-out), không có tình trạng dày thành đường mật, lách to và tình trạng xâm lấn mạch. Bệnh nhân mắc viêm gan virus B hoặc C, xét nghiệm AFP tăng cũng gợi ý tới HCC có BDTT hơn.



Hình 1: Tổ chức u xâm lấn trong lòng đường mật ở độ phóng đại 100x



Hình 2: Tổ chức u xâm lấn trong lòng đường mật ở độ phóng đại 200x: (1) Biểu mô đường mật (mũi tên vàng); (2) Tổ chức u (mũi tên xanh)

Năm 1994, Ueda và cộng sự phân chia BDTT thành 4 type: BDTT khu trú ở nhánh đường mật cấp 2, BDTT lan đến nhánh đường mật cấp 1, BDTT lan đến ống gan chung, và BDTT lan đến ống mật chủ⁸. Nhược điểm của cách phân loại này là khó đánh giá được khả năng phẫu thuật triệt căn. Năm 2020, Zhou và cộng sự đưa ra cách phân loại mới, dựa trên việc đánh giá khả năng phẫu thuật triệt căn khối u nguyên phát, theo đó BDTT gồm 4 type: BDTT chỉ được phát hiện trên vi thể; BDTT xuất hiện kèm khối u có thể phẫu thuật được; BDTT xuất hiện mà không quan sát thấy khối u; BDTT xuất hiện kèm khối u không thể phẫu thuật được².

Trong số các bệnh nhân HCC có thể phẫu thuật, khác với nhóm không có BDTT, đa phần các bệnh nhân HCC có BDTT có tình trạng tắc mật và chức năng gan suy giảm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 bệnh nhân được đặt dẫn lưu đường mật trước mổ. Việc dẫn lưu đường mật nhằm mục đích cải thiện chức năng gan trước phẫu thuật để làm giảm nguy cơ suy gan sau mổ, cũng như tránh nguy cơ nhiễm trùng đường mật trước mổ. Do đa phần bệnh nhân HCC có BDTT đều vàng da và có chỉ số bilirubin cao, việc đánh giá chức năng gan trước mổ trong trường hợp này cũng là thách thức đối với các bác sĩ, nhất là khi đa số HCC đều xuất hiện trên nền xơ gan. Các xét nghiệm thăm dò chức năng gan cần được theo dõi và làm lại nhiều lần thay vì chỉ đánh giá 1 lần trước mổ, và kết hợp với lâm sàng cũng như đánh giá sự thay đổi trước và sau dẫn lưu đường mật.

Về kỹ thuật mổ, Shiomi và cộng sự cho rằng khối u hiếm khi xâm lấn trực tiếp vào

đường mật rốn gan. Do đó, cắt bỏ phần gan chứa khối u kết hợp lấy BDTT qua đường mở ống mật chủ một kỹ thuật hợp lý⁹. Một số nghiên cứu ủng hộ việc không cắt bỏ đường mật ngoài gan vì cho rằng hiếm khi BDTT xâm lấn vào thành của đường mật lớn và không có khác biệt về thời gian sống thêm so với việc chỉ lấy bỏ BDTT⁹. Một số nghiên cứu khác cho rằng việc lấy bỏ BDTT là chống chỉ định ở bệnh nhân HCC có BDTT do nguy cơ gây di căn phúc mạc và tái phát tại đường mật¹⁰. Theo kinh nghiệm, chúng tôi chỉ cắt bỏ đường mật ngoài gan khi BDTT xâm lấn trực tiếp vào thành đường mật (ống gan chung, ống mật chủ) mà không thể tách bỏ được.

V. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT là một thể hiếm gặp của ung thư biểu mô tế bào gan. Mặc dù ung thư biểu mô tế bào gan có BDTT được ghi nhận có tỷ lệ tái phát cao, tuy nhiên BDTT không phải là yếu tố chống chỉ định của phẫu thuật. Phẫu thuật trên bệnh nhân có HCC kèm BDTT an toàn, có hiệu quả và có thể cải thiện tiên lượng sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **H. Sung, J. Ferlay, R. L Siegel và cộng sự.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;3:209-249.
2. **X Yang, Z Qiu, R Ran và cộng sự.** Prognostic importance of bile duct invasion in surgical resection with curative intent for

- hepatocellular carcinoma using PSM analysis. *Oncol Lett.* 2018;16:3593-3602.
3. **T. Y. Lin, K. M. Chen, Y. R. Chen và cộng sự.** Icteric type hepatoma. *Med Chir Dig.* 1975; (5-6), 267-70.
 4. **S. T. Fan, E. C. Lai, C. M. Lo và cộng sự.** Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg.* 1995; (2), 198-203.
 5. **D. B. Moon, S. Hwang, H. J. Wang và cộng sự.** Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. *World J Surg.* 2013;(2), 443-51.
 6. **M. F. Chen, Y. Y. Jan, L. B. Jeng và cộng sự.** Obstructive jaundice secondary to ruptured hepatocellular carcinoma into the common bile duct. Surgical experiences of 20 cases. *Cancer.* 1994;(5), 1335-40.
 7. **M. Kojiro, K Kawabata, Y Kawwano và cộng sự.** Hepatocellular carcinoma presenting as intrabile duct tumor growth: a clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer.* 1982;(10), 2144-2147.
 8. **M. Ueda, T. Takeuchi, K. Takahashi và cộng sự.** Classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct thrombi. *Hepatogastroenterology.* 1994;(4), 349-54.
 9. **M. Shiomi, J. Kamiya, M. Nagino và cộng sự.** Hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombi: aggressive operative approach after appropriate preoperative management. *Surgery.* 2001;(6), 692-8.
 10. **H. J. Wang, J. H. Kim và cộng sự.** Hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the bile duct. *Hepato-gastroenterology.* 1999; (28), 2495-2499.

SỐNG THÊM VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY SAU CẮT TOÀN BỘ DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN K

Kim Văn Vụ^{1,2}, Nguyễn Văn Trọng¹,
Nguyễn Trọng Đức³, Hoàng Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm và phân tích một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân (BN) ung thư dạ dày được phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày tại Bệnh viện K. **Đối tượng nghiên cứu:** Bao gồm 66 BN ung thư dạ dày được phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày tại Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 1/2018 đến tháng 1/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trong 66 BN nghiên cứu, tuổi trung bình là $60,98 \pm 9,87$, nhóm BN 61-70 tuổi chiếm đa số (48,5%), tỷ lệ nam/nữ=2,9/1, đa số BN có CA 72-4 trong ngưỡng bình thường (66,7%). Về giai đoạn bệnh, giai đoạn pT3-4 chiếm chủ yếu (87,9%), đa số di căn hạch (62,1%), đa số các khối u có xâm nhập bạch huyết và xâm nhập thần kinh (đều chiếm 59%). Về phẫu thuật, 6% BN được cắt toàn bộ dạ dày mở rộng, tất cả BN vét hạch D2, đa số BN được điều trị hóa chất bổ trợ (74,2%). Tỷ lệ OS 5 năm là 54,9%, thời gian OS trung bình là 46,9 tháng. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm gồm di căn hạch (HR=2,904, $p=0,045$), giai đoạn pN ($p=0,011$), tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết (HR=3,588, $p=0,039$) và tình trạng xâm nhập thần kinh (HR=5,817, $p=0,01$). **Kết luận:** Phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày mang lại kết quả khả quan trong điều trị ung thư

dạ dày vị trí phần ba trên. Di căn hạch, xâm nhập mạch bạch huyết, xâm nhập thần kinh ảnh hưởng xấu đến thời gian sống thêm.

Từ khóa: ung thư dạ dày, cắt toàn bộ dạ dày, sống thêm

SUMMARY

SURVIVAL AND RELATED FACTORS IN GASTRIC CANCER PATIENTS AFTER TOTAL GASTRECTOMY AT K HOSPITAL

Objective: This study was conducted to evaluate the survival time and analyze some related factors in patients with gastric cancer who underwent total gastrectomy at K Hospital. **Patients:** Includes 66 patients with gastric cancer who underwent total gastrectomy at K Hospital from January 2018 to January 2022. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. **Results:** Among the 66 patients studied, the average age was 60.98 ± 9.87 , the majority of patients were in the 61-70 age group (48.5%), the male/female ratio = 2.9/1, most patients had CA 72-4 within normal range (66.7%). Regarding surgery, 6% of patients underwent extended total gastrectomy, all patients had D2 lymph node dissection, most patients received adjuvant chemotherapy (74.2%). The 5-year OS rate is 54.9%, the average OS time is 46.9 months. Factors affecting survival include lymph node metastasis (HR=2.904, $p=0.045$), pN stage ($p=0.011$), lymphatic invasion status (HR=3.588, $p=0.039$) and nerve invasion status (HR=5.817, $p=0.01$). **Conclusion:** Total gastrectomy provides promising results in the treatment of upper third gastric cancer. Lymph node metastasis,

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đa khoa Lạng Sơn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Trọng

Email: vantrong.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

lymphatic invasion, and nerve invasion adversely affect survival time.

Keywords: gastric cancer, total gastrectomy, survival

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ung thư phổ biến đứng hàng thứ ba ở nam giới và hàng thứ tư ở nữ giới. Bệnh phổ biến ở lứa tuổi, nam gặp nhiều hơn nữ.¹ Hơn một nửa số bệnh nhân đến viện trong giai đoạn bệnh tiến triển với khối u lan rộng, kèm theo đó ung thư vị trí tâm vị và một phần ba trên đang có xu hướng gia tăng. Phẫu thuật (PT) là phương pháp điều trị quan trọng nhất, hóa trị có vai trò bổ trợ làm giảm tỷ lệ tái phát hoặc tân bổ trợ giúp thuận lợi cho cuộc phẫu thuật. Trong đó, phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày (TBDD) là phương pháp chủ yếu với những trường hợp khối u ở tâm vị và 1/3 trên dạ dày hay những khối u thể thâm nhiễm, lan rộng. Đây là một phẫu thuật khó, có tỷ lệ biến chứng cao hơn so với phẫu thuật cắt gần toàn bộ dạ dày (GTBDD) truyền thống. Ở Việt Nam, tại các trung tâm phẫu thuật lớn như Bệnh viện Việt Đức và Bệnh viện K, tỷ lệ BN cắt TBDD đang có chiều hướng gia tăng so với phẫu thuật cắt GTBDD. Tuy nhiên, chưa có nhiều báo cáo về kết quả điều trị phẫu thuật cắt TBDD, đặc biệt là các nghiên cứu đánh giá về sống thêm. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: **Mô tả thời gian sống thêm và nhận xét một số yếu tố liên quan trên BN ung thư dạ dày sau phẫu thuật cắt TBDD tại Bệnh viện K.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 66 BN UTDD được phẫu thuật cắt TBDD tại Bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 1/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các BN UTDD được phẫu thuật cắt TBDD tại Bệnh viện K.

- Kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

- Thể trạng chung tốt: PS từ 0 – 1.

- BN chưa được điều trị trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử phẫu thuật cắt dạ dày trước đây.

- Ung thư tái phát hoặc mắc ung thư thứ hai.

- Mắc bệnh mạn tính hoặc cấp tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian ngắn.

- Hồ sơ lưu trữ không đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu.

Cỡ mẫu: Được tính theo công thức

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy với mức xác suất 95% ($\alpha = 0,05$) $\rightarrow Z = 1,96$.

Δ : khoảng sai lệch mong muốn, chúng tôi lấy giá trị này là 10% ($\Delta = 0,1$)

p: tỷ lệ tái phát của nghiên cứu trước ($p=0,2$).

Từ công thức trên chúng tôi tính được cỡ mẫu tối thiểu là 62 BN. Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 66 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Bệnh nhân đến khám và làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, nội soi, sinh thiết, CA72-4 chẩn đoán UTDD có chỉ định PT cắt TBDD, thu thập các thông tin đặc điểm BN. BN được PT mổ mở cắt TBDD kèm vét hạch D2, đánh giá mô bệnh học khối u, hạch vùng, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết và thần kinh, dựa trên đó BN được điều trị hóa chất bổ trợ. Thu thập các thông

tin điều trị, giai đoạn TNM được lấy từ kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật. Liên hệ BN qua số điện thoại để đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ (OS), được tính từ lúc PT đến lúc tái khám cuối cùng hoặc thời điểm BN tử vong.

2.3. Xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ, biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình với độ lệch chuẩn. Giá trị $p \leq 0,05$ được tính là có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi sử dụng Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm, và sử dụng phép kiểm định Log Rank để so sánh các yếu tố liên quan đến sống thêm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	≤ 40	2	3
	41 - 50	10	15,2
	51 - 60	14	21,2
	61- 70	32	48,5
	> 70	8	12,1
Giới tính	Nam	49	74,2
	Nữ	17	25,8
Nồng độ CA 72-4	≤ 7 UI/ml	42	66,7
	>7 UI/ml	21	33,3
Giai đoạn pT	T1b	3	4,5
	T2	5	7,6
	T3	20	30,3
	T4	38	57,6
Giai đoạn pN	N0	25	37,9
	N1	14	21,2
	N2	12	18,2
	N3	15	22,7
Xâm nhập bạch huyết	Có	23	59
	Không	16	41
Xâm nhập quanh thần kinh	Có	23	59
	Không	16	41

Nhận xét: Nhóm tuổi từ 61-70 chiếm tỷ lệ cao nhất với 48,5%, tuổi trung bình: $60,98 \pm 9,87$. Nam giới chiếm đa số (74,2%). Đa số BN có nồng độ CA72-4 đa số trong ngưỡng bình thường, có 33,3% BN tăng CA 72-4. Đa số BN khối u lan tràn qua thành mạc (chiếm 57,6%), có 8 BN khối u giai đoạn sớm T1-2

(chiếm 12,1%). Phần lớn các trường hợp đã di căn hạch (chiếm 62,1%). 39 BN được đánh giá tình trạng xâm nhập bạch huyết và quanh thần kinh trên mô bệnh học sau mổ. Trong số đó, phần lớn trường hợp u xâm nhập bạch huyết và quanh thần kinh (chiếm 59%).

3.2. Đặc điểm điều trị

Bảng 2. Đặc điểm điều trị

Cách thức phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Cắt TBDD đơn thuần	62	94
Cắt TBDD mở rộng	4	6
Mức độ vết hạch		
Vết hạch D2	66	100
Điều trị hóa chất bổ trợ		
Có	49	74,2
Không	17	25,8

Nhận xét: Hầu hết BN được cắt TBDD đơn thuần, 4 BN cắt TBDD mở rộng (chiếm 6%). Tất cả BN được PT vết hạch D2, đa số BN sau phẫu thuật được điều trị bổ trợ (chiếm 74,2%).

3.3. Thời gian sống thêm

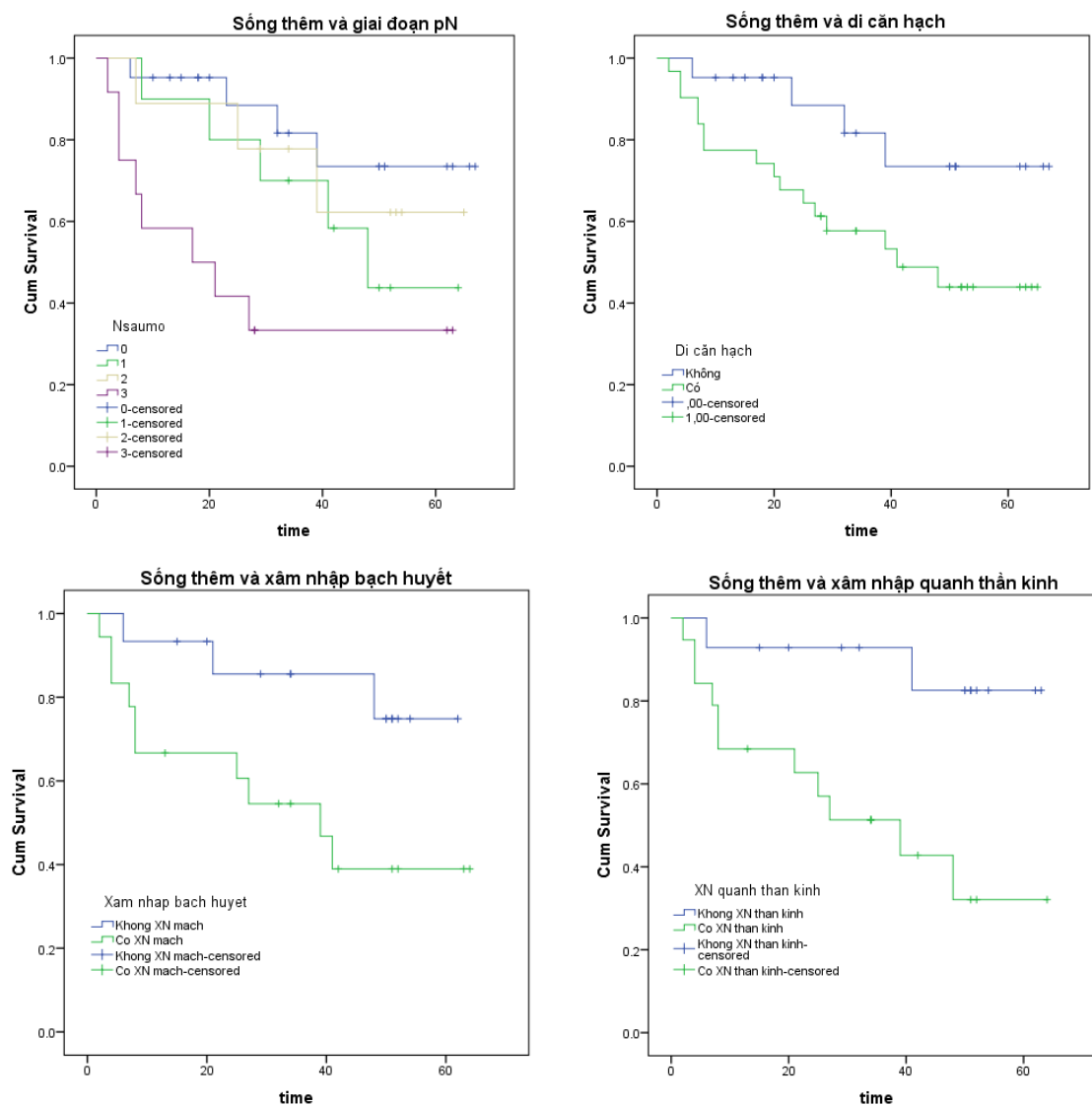
Trong thời gian theo dõi trung bình 34,4 tháng (từ 2 đến 67 tháng) có 20 BN tử vong (chiếm 30,3%). Tỷ lệ sống thêm (OS) 1 năm, 3 năm và 5 năm đạt tương ứng 84,6%, 66,6% và 54,9%. Thời gian OS trung bình là $46,9 \pm 3,5$ tháng.

Bảng 3. Sống thêm toàn bộ và một số yếu tố

Chỉ số		OS 5 năm	HR	P
Tuổi	≤ 60	51,2%	0,818	0,659
	> 60	57,3%		
Giới	Nam	61,1%	1,277	0,285
	Nữ	41,6%		
CA72-4	≤ 7 UI/ml	63,2%	2,209	0,085
	> 7 UI/ml	42,4%		
Giai đoạn pT	pT1-3	63,8%	1,805	0,218
	pT4	49,7%		
Giai đoạn pN	pN0	73,5%	2,291 1,563 5,763	0,011
	pN1	43,8%		
	pN2	62,2%		
	pN3	33,3%		
Di căn hạch	Không	73,5%	2,904	0,045
	Có	43,9%		
Xâm nhập bạch huyết	Không	74,9%	3,588	0,039
	Có	39%		
Xâm nhập quanh thần kinh	Không	82,5%	5,817	0,01
	Có	32,1%		

Nhận xét: Các yếu tố giai đoạn pN, tình trạng di căn hạch, xâm nhập bạch huyết và quanh thần kinh có liên quan đến tỷ lệ OS 5 năm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ OS 5 năm ở nhóm có CA72-4 tăng thấp hơn nhóm còn lại, nhưng sự khác

biệt không có ý nghĩa ($p = 0,085$). Tỷ lệ OS 5 năm giảm dần theo giai đoạn pT, tuy nhiên sự khác biệt là không ý nghĩa ($p = 0,218$). Các yếu tố như tuổi và giới không liên quan đến tỷ lệ OS 5 năm ($p > 0,05$).



Biểu đồ. Thời gian sống thêm và các yếu tố liên quan

IV. BÀN LUẬN

Trong 66 BN nghiên cứu, có 4 trường hợp cắt TBDD mở rộng (chiếm 6%): 1 trường hợp cắt lách, 1 trường hợp cắt đuôi tụy và lách, 1 trường hợp cắt đoạn đại tràng ngang, 1 trường hợp cắt đoạn đại tràng trái cao kèm đuôi tụy. PT cắt tạng phối hợp nhằm mục đích triệt căn, loại bỏ tổ chức do ung thư xâm lấn. Kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Văn Long với 25,9%

cắt TBDD mở rộng.² Nguyên nhân có thể do sự khác biệt ở đối tượng giữa các nghiên cứu. Tất cả BN trong nghiên cứu được vét hạch D2, phù hợp tiêu chí của các Hiệp hội hiện nay.³

Trong thời gian theo dõi từ 2 đến 67 tháng, có 20 BN tử vong (chiếm 30,3%), tỷ lệ OS 5 năm đạt 54,9% và thời gian OS trung bình là $46,9 \pm 3,5$ tháng. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Văn Thương

với tỷ lệ OS 5 năm là 53,4%.⁴

Mối liên quan giữa sống thêm và một số yếu tố

- Di căn hạch: Nhóm di căn hạch có tỷ lệ OS 5 năm thấp hơn nhóm không di căn ($p < 0,05$), và tỷ lệ OS 5 năm giảm dần từ giai đoạn pN0 đến pN1, pN2 và pN3 (tương ứng 73,5%, 43,8%, 62,2% và 33,3%) sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Kết quả này tương tự tác giả Nguyễn Minh Hải với tỷ lệ OS 2 năm pN0, pN1, pN2 và pN3 tương ứng 100%, 88,9%, 86,7% và 0% ($p < 0,05$).⁵

- Xâm nhập mạch bạch huyết: Tế bào u xâm nhập vào mạch máu và hoặc mạch bạch huyết làm tăng nguy cơ di căn hạch và di căn xa do đó làm giảm thời gian sống thêm. Kết quả của chúng tôi cho thấy xâm nhập mạch bạch huyết làm giảm tỷ lệ OS 5 năm, với $p < 0,05$. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Wu, với tỷ lệ OS 5 năm ở nhóm xâm nhập mạch bạch huyết thấp hơn rõ rệt nhóm chưa xâm nhập mạch (42,8% so với 68,9%, $p < 0,001$).⁶

- Xâm nhập quanh thần kinh: Là một trong những yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm đáng kể sống thêm. Nhóm BN có u xâm nhập quanh thần kinh có tỷ lệ OS 5 năm thấp hơn nhóm còn lại (82,5% so với 32,1%) với $p < 0,05$. Kết quả này tương tự tác giả Deng khi cho thấy xâm nhập thần kinh ảnh hưởng đến OS với HR=1,606, $p < 0,001$.⁷

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt TBDD trong ung thư dạ dày mang lại kết quả khả quan với các trường hợp khối u vùng một phần ba trên dạ dày. Di căn hạch, xâm nhập mạch bạch huyết và xâm nhập quanh thần kinh là các yếu tố tiên lượng xấu đến thời gian sống thêm toàn bộ trong ung thư dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. **Nguyễn Văn Long** (2011), “Đánh giá kết quả kiểu nối Roux-en- Y trong cắt toàn bộ dạ dày do ung thư”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh. Tập 15. Phụ bản của Số 4.* 2011.
3. **Sano T, Aiko T** (2011). New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 14(2): 97-100. doi: 10.1007/s10120-011-0040-6
4. **Nguyễn Văn Thường** (2015). Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn tiến triển tại Bệnh viện Việt Đức. Luận văn bác sĩ chuyên khoa Cấp II. Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Nguyễn Minh Hải** (2003). Lựa chọn phương pháp phẫu thuật dựa trên thương tổn xâm lấn thành dạ dày và di căn trong Ung thư biểu mô tuyến dạ dày, Luận án tiến sỹ Y học, TP. Hồ Chí Minh.
6. **Wu L, Liang Y, Zhang C, et al** (2019). Prognostic significance of lymphovascular infiltration in overall survival of gastric cancer patients after surgery with curative intent. *Chin J Cancer Res.* 31(5):785-796. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.05.08
7. **Deng J, You Q, Gao Y, et al** (2014). Prognostic value of perineural invasion in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 9(2):e88907. doi: 10.1371/journal.pone.0088907

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ SAU HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU VÀ PHẪU THUẬT UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Thắng¹, Đỗ Anh Tú¹,
Nguyễn Văn Huy¹, Nguyễn Thị Hoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và tính an toàn hóa trị bổ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại Bệnh viện K.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, 103 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn lâm sàng giai đoạn II (T3-4N0) hoặc giai đoạn III (T_{bất kỳ} N1-2) sau khi được điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn nhận được hóa trị bổ trợ 6 chu kỳ Capecitabine hoặc 6 chu kỳ XELOX. Đánh giá sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ, tính an toàn và một số yếu tố tiên lượng liên quan đến hiệu quả của của hóa chất bổ trợ.

Kết quả: Từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 2018, 103 BN ung thư trực tràng trung bình, thấp giai đoạn II và III được hóa xạ trị tân bổ trợ, phẫu thuật triệt căn và điều trị hóa chất bổ trợ tuyển vào nghiên cứu. Trung vị thời gian theo dõi 52.5 tháng (6.5-66.8). Sống thêm không bệnh (DFS) 3 năm đạt 86.2% (95%CI 82.8-89.6). Sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm đạt 92.2% (95%CI 86.9 - 97.5). Trung vị DFS và OS 3 năm chưa đạt được. Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết của phác đồ bổ trợ là ít, chủ yếu độ 1 và độ 2. Thường gặp

nhất là thiếu máu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, tăng AST với tỷ lệ lần lượt là 85.4%, 50.5%, 42.8%, 45.6%.

Kết luận: Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX, Capecitabine cho bệnh nhân UTTT sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn. Cần có thêm các thử nghiệm ngẫu nhiên để đánh giá vai trò của điều trị bổ trợ cho nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Hóa trị bổ trợ, ung thư trực tràng, capecitabine, XELOX

SUMMARY

ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER AFTER NEO-ADJUVANT CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY AND SURGERY AT K HOSPITAL

Objective: Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and TME at K Hospital

Methods: This retrospective descriptive study analyzed.. patients with clinical stage II (T3-4N0) or stage III (Tany N1-2) received adjuvant chemotherapy with 6 cycles of Capecitabine or 6 cycles of XELOX after preoperative chemoradiotherapy and TME. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were analyzed, and some factors predicting the effectiveness of adjuvant chemotherapy were identified.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thắng

Email: tranthangncc@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Results: From January 2017 to December 2018, 103 patients diagnosed with lower and middle rectal cancer stage II and III who received neoadjuvant concurrent chemoradiation followed by surgery and adjuvant chemotherapy were enrolled in the trial. The Median follow-up time was 52.5 months (6.5-66.8 months). The mean 3-year-DFS and 3-year-OS were 86.2% (95%CI 82.8-89.6) and 92.2% (95%CI 86.9 - 97.5), respectively. The rate of hematologic and non-hematologic adverse effects was low, mostly grade 1 and 2 including anemia, leukopenia, Thrombocytopenia, and liver enzymes elevation. These percentages were 85.4 %, 50.5%, 42.8%, 45.6%, respectively.

Conclusion: XELOX, Capecitabine as postoperative chemotherapy for patients with rectal cancer treated with neoadjuvant therapy followed by surgery was a safe and effective modality. Further randomized trials need to be conducted to evaluate the role of postoperative therapy in these individuals.

Keywords: *adjuvant chemotherapy, rectal cancer, capecitabine, XELOX*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 5 trong các loại ung thư với tỉ lệ mắc mới là 13,4/100.000 dân và đứng thứ 6 về tỉ lệ tử vong trong các bệnh ung thư thường gặp với tỉ lệ tử vong là 7,0/100.000 dân. Bệnh xu hướng ngày càng gia tăng¹.

Điều trị ung thư trực tràng giai đoạn tại chỗ là điều trị đa mô thức trong đó phẫu thuật đóng vai trò chính. Hóa xạ trị trước hoặc sau phẫu thuật làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ ở bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ có khả năng phẫu thuật.

Trong đó, bằng chứng cho thấy hóa xạ trị tiền phẫu có nhiều lợi ích hơn hóa xạ trị hậu phẫu về hiệu quả và tính an toàn^{2,3}.

Trái ngược với tỷ lệ tái phát tại chỗ, tỷ lệ di căn xa vẫn không được cải thiện. Có khoảng 30% bệnh nhân được điều trị triệt căn sẽ tiến triển di căn xa⁴. Bằng chứng lợi ích sử dụng hóa chất hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật được ngoại suy từ lợi ích của hỗ trợ hóa chất sau hóa xạ trị hậu phẫu. Petersen SH và cộng sự tiến hành đánh giá hệ thống về hóa trị hỗ trợ UTTT cho thấy rằng hóa chất phác đồ nền tảng fluorouracil giảm đáng kể nguy cơ tử vong (HR 0.83, 95% CI 0.76-0.91) và tái phát (HR 0.75, 95%CI 0.68-0.83)⁵. Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá lợi ích hóa chất hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật còn nhiều tranh cãi.

Hiện nay, các trung tâm điều trị ung thư tại Việt Nam đã áp dụng thường quy điều trị hỗ trợ hóa trị sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật cho bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ nhưng chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả và tính an toàn. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật ung thư trực tràng tại Bệnh viện K*” với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ tại Bệnh viện K.*

2. *Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa chất hỗ trợ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

103 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng (UTTT) trung bình, thấp giai đoạn II (T3-4N0) hoặc giai đoạn III (T_{bắt kì}N1-2) được điều trị hóa chất bổ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân nghiên cứu phải có đủ các tiêu chuẩn sau:

- BN được chẩn đoán là UTTT trung bình hoặc thấp mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến giai đoạn II (T3-4N0) hoặc giai đoạn III (T_{bắt kì}N1-2) dựa trên MRI trước điều trị

- Thể trạng chung tốt: 0 – 2 theo thang điểm ECOG, hoặc chỉ số Karnofski > 60%.

- Được điều trị HXT tiền phẫu theo phác đồ (capecitabine + xạ trị 45-50,4Gy).

Được phẫu thuật triệt căn, đạt diện cắt R0

- Được điều trị HC bổ trợ phác đồ Capecitabine đơn trị hoặc XELOX sau phẫu thuật triệt căn.

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

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các ung thư khác kèm theo.

- Bệnh nhân mắc các bệnh nội khoa trầm trọng nguy cơ tử vong gần.

- Thời gian điều trị hóa chất bổ trợ > 8 tuần sau phẫu thuật triệt căn

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Các bước tiến hành

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: Lâm sàng, cận lâm sàng, phương pháp phẫu thuật, hóa trị

Bước 2: Đánh giá kết quả điều trị

- Sống thêm không bệnh (DFS: Disease Free Survival)

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS: Overall Survival)

- Đánh giá các độc tính: Các độc tính của điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE)⁶.

Xử lý số liệu

- * Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm – SPSS v26.0.

- * Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

- * Các thuật toán thống kê: Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị max, min. Kiểm định so sánh

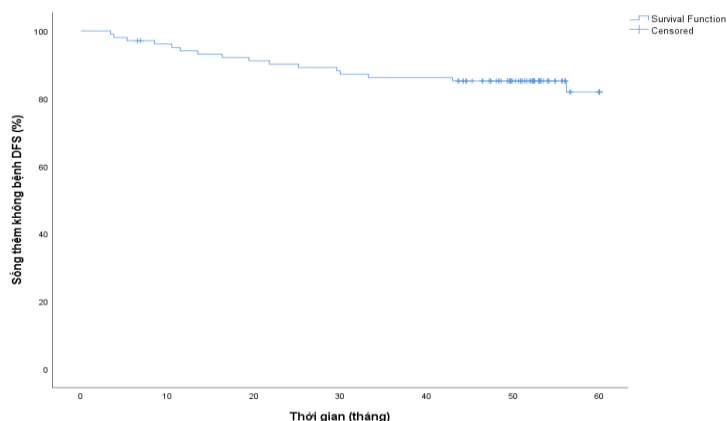
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 4 tháng 1 năm 2017 đến 14 tháng 12 năm 2018, 103 bệnh nhân UTTT trung bình, thấp giai đoạn II và III được hóa xạ trị tân bổ trợ, phẫu thuật triệt căn và điều trị hóa chất bổ trợ tuyến vào nghiên cứu. Trung vị thời gian theo dõi 52.5 tháng (6.5-66.8). 100% bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật 3D-CRT kết hợp capecitabine đường uống. 86.4% được điều trị đủ 6 chu kì. 99% bệnh nhân nhận được >90% liều tiêu chuẩn. Đặc điểm bệnh nhân trong bảng 1

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi	
Trung vị	59 (27-82%)
≥ 65 Tuổi	29 (28.2%)
Giới	
Nam	63 (61.2%)
Nữ	40 (38.8%)
ECOG PS	
0	80 (77.7%)
1	23 (22.3%)
Khoảng cách từ u nguyên phát đến rìa hậu môn	
≤5 cm	70 (68%)
5 < và ≤ 10cm	33 (32%)
Độ biệt hóa u	
Biệt hóa cao	3 (2.9%)
Biệt hóa vừa	80 (77.7%)
Biệt hóa kém, tế bào nhẵn, chế nhầy	20 (19.4%)
Giai đoạn trước điều trị	
Giai đoạn II	24 (23.3%)
Giai đoạn III	79 (76.7%)
Đáp ứng sau hóa xạ trị	
Đáp ứng hoàn toàn	21 (20.4%)
Đáp ứng một phần	72 (69.9%)
Bệnh ổn định	10 (9.7%)
Loại phẫu thuật	
Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng	31 (39.8%)
Phẫu thuật Miles	60 (58.3%)
Phẫu thuật Hartmann	2 (1.9%)
Phác đồ bổ trợ	
Capecitabine	24 (23.3%)
XELOX	79 (76.7%)
Số chu kỳ hóa chất	
6 chu kỳ	89 (86.4%)
< 6 chu kỳ	14 (13.6%)

Sống thêm không bệnh (DFS)



Events	14
3 – sống thêm không bệnh (95% CI)	86.2% (82.8- 89.6)

Biểu đồ 1. Sống thêm không bệnh 3 năm

Nhận xét: Trung vị thời gian theo dõi 52.5 tháng, 16 bệnh nhân tái phát chiếm tỷ lệ 15.5% (bảng 2). Sống thêm không bệnh (DFS) 3 năm đạt 86.2% (95%CI 82.8-89.6) Trung vị DFS 3 năm chưa đạt được (biểu đồ 1).

Bảng 2. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh

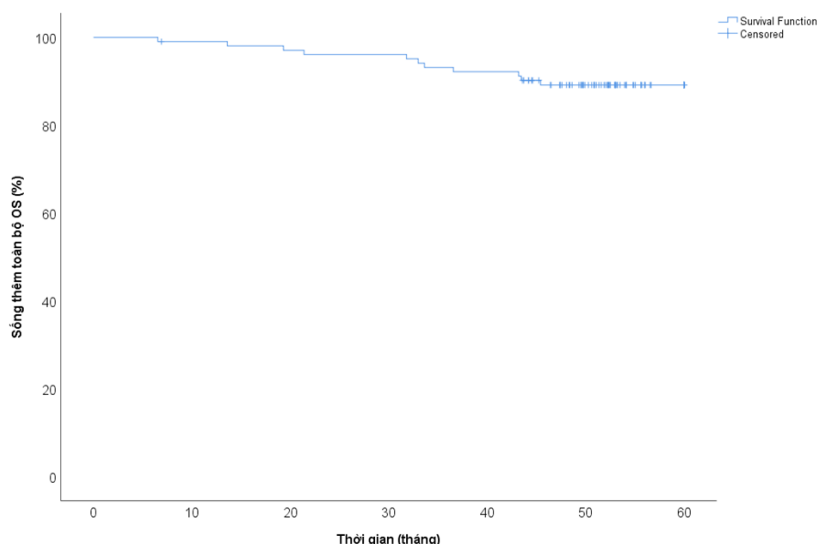
Yếu tố		Phân tích đơn biến	
		% DFS 3 năm	P
Tuổi	>65	87.8%	0.329
	≤65	81.7%	
Giới	Nam	87.0%	0.873
	Nữ	85%	
Độ mô học	Cao + Vừa	88.4%	0.402
	Thấp + không biệt hóa + nhầy + nhẵn	80%	
Vị trí u	Trung bình	90.7%	0.258
	Thấp	84.1%	
Giai đoạn trước HXT	2	87.5%	0.95
	3	85.8%	
Giai đoạn sau HXT	0-1	94.7%	0.04
	2	84.7%	
	3	75.1%	
Đáp ứng sau HXT	Đáp ứng hoàn toàn	95.2%	0.000
	Đáp ứng một phần	88.6%	
	Bệnh ổn định	50%	
ECOG PS	0	88.8%	0.234
	1	76.5%	
Số chu kì hóa chất	6	89.9%	0.008
	<6	62.3%	

(DFS) 3 năm

Nhận xét: Kết quả phân tích đơn biến cho thấy đáp ứng hoàn toàn và một phần sau hóa xạ trị, giai đoạn 0, I sau hóa xạ trị, giai đoạn N0, 1, điều trị đủ 6 chu kì hóa chất là

các yếu tố liên quan đến tỷ lệ DFS 3 năm sao hơn ở nhóm nghiên cứu. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Sống thêm toàn bộ (OS)



Events	8
3-year overall survival (95% CI)	92.2% (86.9- 97.5)

Biểu đồ 2. Sống thêm toàn bộ 3 năm

Nhận xét: 11 BN tử vong chiếm tỷ lệ 10.7%. Trong đó 2 (1.9%) BN tử vong do tắc ruột. 9 (8.7%) tử vong do bệnh tiến triển. Sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm đạt 92.2% (95%CI 86.9 - 97.5). Trung vị OS 3 năm chưa đạt được (biểu đồ 2).

Bảng 3. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm

Yếu tố		Phân tích đơn biến	
		% OS 3 năm	p
Tuổi	>65	89.4%	0.035
	≤65	93.2%	
Giới	Nam	93.6%	0.672
	Nữ	92.5%	
Độ mô học	Cao + Vừa	94.2%	0.859
	Thấp + không biệt hóa + nhầy + nhẵn	90%	
Vị trí u	Trung bình	90.9%	0.743
	Thấp	94.2%	
Giai đoạn trước HXT	2	95.8%	0.664
	3	92.3%	
Giai đoạn sau HXT	0-1	100%	0.023
	2	90%	

	3	83.3%	
Đáp ứng sau HXT	Đáp ứng hoàn toàn	100%	0.046
	Đáp ứng một phần	91.6%	
	Bệnh ổn định	90%	
ECOG PS	0	93.8%	0.204
	1	91.1%	
Số chu kì hóa chất	6	95.5%	0.011
	<6	78.8%	

Nhận xét: Kết quả phân tích đơn biến cho thấy tuổi ≤ 65 , giai đoạn 0, 1 sau hóa xạ trị, giai đoạn T0-2, N0 sau HXT, đáp ứng sau HXT, số chu kì hóa chất đủ 6 là các yếu tố liên quan đến tỷ lệ OS 3 năm cao hơn ở nhóm nghiên cứu. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Độc tính của phác đồ

Bảng 4. Độc tính của phác đồ điều trị

	Tổng	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính hệ tạo huyết					
Thiếu máu	88 (85.4%)	75 (72.8%)	11 (10.7%)	2 (1.9%)	0
Hạ bạch cầu	53 (51.4%)	30 (29.1%)	23 (22.3%)	0	0
Hạ bạch cầu hạt	52 (50.5%)	32 (32.1%)	18 (17.5%)	2 (1.9%)	0
Hạ tiểu cầu	44 (42.8%)	39 (37.9%)	05 (4.9%)	0	0
Độc tính ngoài hệ tạo huyết					
AST	47 (45.6%)	47 (45.6%)	0	0	0
ALT	36 (35%)	32 (31.1%)	04 (3.9%)	0	0
Creatinin	9(8.7%)	9 (8.7%)	0	0	0
Bilirubin	9 (8.7%)	6 (5.8%)	0	2 (1.9%)	1(1.0%)
Buồn nôn	22 (21.4%)	8 (7.8%)	11 (10.7%)	3 (2.9%)	-
Nôn	9 (8.7%)	4 (3.9%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0
Tiêu chảy	10 (9.7%)	2 (1.9%)	4 (3.9%)	4 (3.9%)	0
Hội chứng bàn tay chân	31 (30%)	26 (25.2%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	-
Độc tính thần kinh ngoại vi	24 (23.3%)	19 (18.4%)	4 (3.9%)	1 (1.0%)	0

Nhận xét: Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết của phác đồ hỗ trợ là ít, chủ yếu độ 1 và độ 2. Thường gặp nhất là thiếu máu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, tăng AST với tỷ lệ lần lượt là 85.4%, 50.5%, 42.8%, 45.6%. 1 (1%) bệnh nhân xuất hiện tăng bilirubin độ 4 phải ngừng điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Hiệu quả điều trị

Theo hướng dẫn điều trị NCCN Guideline, phác đồ tiêu chuẩn điều trị cho bệnh nhân giai đoạn cT3-4 và/ hoặc N1-2 là hóa xạ trị tiền phẫu, phẫu thuật TME và điều trị hóa chất. Bằng chứng lợi ích sử dụng hóa chất hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu

thuật được ngoại suy từ lợi ích của hỗ trợ hóa chất sau hóa xạ trị hậu phẫu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian theo dõi 52.5 tháng (6.5-66.8), tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) 3 năm đạt 86.2% (95%CI 82.8-89.6) Trung vị DFS 3 năm chưa đạt được (biểu đồ 1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Yong.S.H và cộng sự 2014 (nghiên cứu ADORE) khi nghiên cứu trên 321 bệnh nhân. Trung vị theo dõi 38.2 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 71.6% (95%CI 64.6-78.6) ở nhóm bệnh nhân điều trị FOLFOX⁷. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi tuyển bệnh nhân đầu vào là bệnh nhân UTTT giai đoạn II (cT3-4N0) và III (cT_{bắt kì}N1-2) trước điều trị và nghiên cứu ADORE lựa chọn bệnh nhân có giai đoạn sau hóa xạ trị là giai đoạn II (ypT3-4N0) và III (ypT_{bắt kì}N1-2). Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi có 21 (20.4%) bệnh nhân giai đoạn sau hóa xạ trị là giai đoạn 0 và 17 (16.5%) là giai đoạn I. Hai báo cáo từ nhóm nghiên cứu UTTT Đức tập trung vào phân tầng tiên lượng ở những bệnh nhân đã trải qua hóa xạ trị tiền phẫu cho thấy DFS kém hơn ở những bệnh nhân đáp ứng kém sau hóa xạ. DFS 5 năm của giai đoạn T0,1 lần lượt là 86% và 95%. Trong khi đó DFS 5 năm của giai đoạn T3,4 là 65 và 42%. DFS 5 năm giai đoạn ypN0 là 85% cao hơn hẳn cho với nhóm ypN1,2 lần lượt là 65% và 18%^{8,9}.

Thử nghiệm Chronicle (2014) khi so sánh kết quả điều trị hỗ trợ phác đồ XELOX với quan sát trên bệnh nhân ung thư trực tràng đã điều trị hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật cho thấy DFS 3 năm đạt 78% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và cao hơn nghiên cứu ADORE. Nghiên cứu Chronicle cũng tuyển chọn bệnh nhân giai đoạn II và III trước điều trị nhưng tỷ lệ đáp ứng sau hóa

xạ của nghiên cứu Chronicle thấp hơn, giai đoạn ypT0,1 lần lượt là 1.7% và 3.4%; ypN0 là 52,4%. Trong khi đó, giai đoạn ypT0 của chúng tôi lần lượt là 20.9%; ypN0 là 76.7%¹⁰.

Khi phân tích dưới nhóm sống thêm cho giai đoạn II và giai đoạn III sau điều trị hóa xạ trị tiền phẫu, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm giai đoạn II và III lần lượt là 84,7 % (78.9 – 90.5) và 75.1 % (66.3- 83.9). Theo nghiên cứu ADORE tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm giai đoạn II và III lần lượt là 81.6% và 66.6%⁷. DFS 3 năm giai đoạn II của chúng tôi tương đồng như kết quả của nghiên cứu ADORE nhưng giai đoạn III thì cao hơn. Sự khác biệt này là do trong giai đoạn III, nghiên cứu của chúng tôi có 16% giai đoạn ypN2 trong khi nghiên cứu ADORE có đến 29% giai đoạn ypN2⁷.

Khi tiến hành phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh, giai đoạn sau 3 sau hóa xạ trị, giai đoạn ypN2 và bệnh ổn định sau hóa xạ trị cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$ (Bảng 3)

11 bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ 10.7%. Trong đó 2 (1.9%) bệnh nhân tử vong do tắc ruột. 9 (8.7%) tử vong do bệnh tiến triển. Sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm đạt 92.2% (95%CI 86.9 - 97.5). Trung vị OS 3 năm chưa đạt được (Biểu đồ 2). Không có bệnh nhân nào giai đoạn 0 và I tử vong trong thời gian theo dõi. Tỷ lệ OS 3 năm giai đoạn II và III lần lượt là 90% (85.3 – 94.7) và 83.3 % (75,7- 90.9). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng nghiên cứu ADORE (2014) với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 95% (91.6-98.4) và nghiên cứu Chronicle (2014) với tỷ lệ là 88.8%⁷.

Các bằng chứng về lợi ích sống thêm của điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân UTTT thực tế còn nhiều tranh cãi. Lợi ích của hóa chất hỗ trợ sau điều trị HXT tân bổ trợ và PT được đánh giá trong 4 nghiên cứu ngẫu nhiên pha 3. Thử nghiệm EORTC 22921 và thử nghiệm PROCTOR/SCRIPT khi so sánh điều trị hỗ trợ fluorouracil với quan sát, không cho thấy cải thiện thời gian sống thêm^{11 12}. Nghiên cứu Chronicle so sánh hiệu quả điều trị hỗ trợ XELOX so với quan sát cũng không cho thấy lợi ích về DFS và OS ở thời điểm 3 năm¹⁰. Nghiên cứu ADORE là nghiên cứu duy nhất cho thấy hiệu quả cải thiện DFS 3 năm của nhóm điều trị XELOX so với fluorouracil nhưng không không cho thấy hiệu quả OS ở thời điểm 3 năm⁷. Chính vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi mặc dù tỷ lệ DFS 3 năm cao hơn so với nghiên cứu khác nhưng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là tương đồng. Thực tế trong thực hành điều trị, các bằng chứng ủng hộ lợi ích của điều trị hỗ trợ sau hóa xạ trị tân bổ trợ chủ yếu được ngoại suy từ lợi ích của hóa chất hỗ trợ ở nhóm bệnh nhân xạ trị hậu phẫu.

Khi phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm, tuổi ≤ 65 , giai đoạn yp0-1, giai đoạn ypT1-2, ypN0 và điều trị đủ 6 chu kỳ hóa chất cho thấy cải thiện tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm có ý nghĩa thống kê với giá trị $p \leq 0.05$ (Bảng 3)

Độc tính của phác đồ

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng sau 4 tháng điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX hoặc Capecitabine sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật là an toàn (Bảng 4).

Hóa chất độc tế bào tác động chủ yếu lên nhóm tế bào tăng sinh mạnh trong đó có hệ tạo huyết dẫn đến giảm nồng độ các tế bào hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Độc tính

thường gặp trên hệ tạo huyết với mọi mức độ là thiếu máu 88 (85.4%), hạ bạch cầu 53 (51.4%), hạ bạch cầu hạt (50,5%), hạ tiểu cầu 44 (42,8%). Các tác dụng phụ chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Chỉ có 1,9% bệnh nhân xuất hiện thiếu máu và hạ bạch cầu hạt độ 3, không có độc tính độ 4 trên hệ tạo huyết. Thiếu máu gặp ở 85.4% là do 63.1% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có thiếu máu độ 1 sau mổ.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết chủ yếu độ 1 độ 2, thường gặp là tăng men gan AST, ALT, buồn nôn, hội chứng bàn tay bàn chân, độc tính thần kinh ngoại vi với mọi mức độ lần lượt là 47(45.5%), 36 (35%), 22 (21.4%), 31 (30%) và 24 (23.3%). 3 bệnh nhân tăng bilirubine toàn phần độ 3 và 4, trong đó có 1 bệnh nhân ngừng điều trị do không cải thiện sau giảm liều hóa chất. Chủ yếu các tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết độ 1 độ 2 và dễ dàng kiểm soát.

Theo nghiên cứu ADORE, điều trị hóa chất hỗ trợ sau mổ là an toàn. Độc tính thường gặp là hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, buồn nôn, độc tính thần kinh ngoại vi lần lượt là 7%, 12%, 48% 67%. Chủ yếu độc tính độ 1 và độ 2⁷.

V. KẾT LUẬN

Điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX, Capecitabine cho bệnh nhân ung thư trực tràng sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn. Cần có thêm các thử nghiệm ngẫu nhiên để đánh giá vai trò của điều trị hỗ trợ cho nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25

- major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018; 103: 356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. **Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al.** Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5124-5130. doi:10.1200/JCO.2009.22.0467
 3. **Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
 4. **van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al.** Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-582. doi:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
 5. **Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S.** Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD004078. doi:10.1002/14651858.CD004078.pub2
 6. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP.** Accessed September 20, 2020. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
 7. **Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al.** Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1245-1253. doi:10.1016/S1470-2045(14)70377-8
 8. **Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al.** Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8688-8696. doi:10.1200/JCO.2005.02.1329
 9. **Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al.** Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1554-1562. doi:10.1200/JCO.2013.54.3769
 10. **Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al.** Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1356-1362. doi:10.1093/annonc/mdu147
 11. **Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.** Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(11): 1114-1123. doi: 10.1056/NEJMoa060829
 12. **Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al.** Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2015; 26(4): 696-701. doi: 10.1093/annonc/mdu560

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ BEVACIZUMAB KẾT HỢP ATEZOLIZUMAB TRÊN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Nguyễn Thị Hoa¹, Trần Thắng¹, Vũ Hồng Thắng^{1,2},
Hoàng Thị Cúc¹, Phạm Thanh Phương¹, Nguyễn Văn Huy¹,
Nguyễn Thị Phương Lan²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Bevacizumab-Atezolizumab trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 31 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gan nguyên phát, giai đoạn BCLC B không phù hợp hoặc thất bại sau các điều trị tại chỗ, tại vùng, BCLC C, có chỉ định điều trị toàn thân, được điều trị bằng phác đồ Bevacizumab phối hợp Atezolizumab tại Bệnh viện K, từ T5/2020 đến T3/2023.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng là 41,9%, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 5 tháng và sống thêm toàn bộ đạt 15,5 tháng. Độc tính độ 3, 4 gặp ở 9,7% bệnh nhân gồm tăng huyết áp, tăng men gan và giảm tiểu cầu.

Kết luận: Phác đồ Bevacizumab-Atezolizumab cho hiệu quả và dung nạp tốt trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, điều trị toàn thân, Bevacizumab phối hợp Atezolizumab.

SUMMARY

EVALUATION OF TREATMENT RESULTS OF BEVACIZUMAB COMBINED WITH ATEZOLIZUMAB REGIMEN IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Aims: The treatment results and side effects of Bevacizumab combined with Atezolizumab regimen in patients with hepatocellular carcinoma.

Subjects and methods: Retrospective study on 31 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma, stage Barcelona-Clinic Liver-Cancer (BCLC) B was unsuitable or failed after local interventions, BCLC C, treated systemic therapy with Bevacizumab combined with Atezolizumab regimen at K Hospital, from May 2020 to March 2023.

Results: The response rate was 41.9%, median progressive-free survival was 5 months and median overall survival was 15.5 months. Grade 3 and 4 toxicities occurred in 9.7% patients including hypertension, increased liver enzymes and thrombocytopenia.

Conclusions: Bevacizumab-Atezolizumab regimen is effective and well-tolerated in patients with hepatocellular carcinoma in Vietnam.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, systemic therapy, Bevacizumab combined with Atezolizumab.

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa

Email: hoanguyen230@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma – HCC) một bệnh lý ác tính phổ biến, thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu và nguy cơ tử vong cao. Năm 2020, ước tính trên thế giới có khoảng 905,700 trường hợp mắc mới và 830,200 người tử vong do bệnh, chủ yếu gặp ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, theo thống kê GLOBOCAN, ung thư gan đứng đầu về tỷ lệ mắc với 26,418 ca và tử vong với 25,272 ca mỗi năm ở cả 2 giới⁷. Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, khối u quá lớn hoặc đã di căn, chức năng gan bị rối loạn nghiêm trọng làm cho các phương pháp điều trị ít có kết quả.

Với bệnh nhân giai đoạn muộn phương pháp điều trị chính vẫn là điều trị toàn thân, trong đó hóa chất mang lại rất ít hiệu quả do tế bào ung thư thường kháng hóa chất, khả năng dung nạp kém do rối loạn chức năng gan và thuốc vào tế bào gan hạn chế do tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Từ năm 2008, điều trị kháng tăng sinh mạch, với đại diện là Sorafenib, một thuốc ức chế đa tyrosin kinase đường uống, được chứng minh có hiệu quả trong hai nghiên cứu SHARP và AP, cải thiện thời gian bệnh không tiến triển 5,5 tháng so với nhóm chứng 2,8 tháng, tăng thời gian sống thêm toàn bộ 10,7 tháng so với nhóm chứng 7,9 tháng^{2,6}. Sorafenib đã trở thành thuốc điều trị đầu tay cho ung thư gan giai đoạn tiến triển trong một thời gian dài sau đó và tới tận bây giờ. Năm 2018, với nghiên cứu REFLECT, Lenvatinib cho thấy kết quả không kém hơn so với Sorafenib và năm 2020, nghiên cứu IMbrave 150, phác đồ Bevacizumab-Atezolizumab, sự kết hợp của một thuốc điều trị đích kháng tăng sinh mạch và thuốc miễn dịch ức chế thụ thể PD-L1 cải thiện sống còn trong điều trị bước một so với

Sorafenib^{3,4}. Durvalumab kết hợp Tremelimumab cũng đã được phê duyệt cho điều trị bước một ung thư gan qua nghiên cứu HIMALAYA¹. Từ các nghiên cứu trên, các phác đồ này đã trở thành các đại diện cho điều trị bước một toàn thân ung thư gan.

Phác đồ Bevacizumab kết hợp Atezolizumab đã được sử dụng trong điều trị bệnh nhân ung thư gan tại Bệnh viện K từ năm 2020. Tuy nhiên cho tới nay tại Việt Nam chưa có một báo cáo nào về hiệu quả và an toàn của thuốc. Vì thế, chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả đời thực của phác đồ này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam, có chỉ định điều trị toàn thân, được điều trị bằng phác đồ Bevacizumab kết hợp Atezolizumab tại Bệnh viện K từ năm T5/2020 đến T3/2023. Giai đoạn Barcelona-Clinic Liver-Cancer (BCLC) B không phù hợp hoặc thất bại sau các điều trị tại chỗ, tại vùng hoặc giai đoạn BCLC C. Toàn trạng tốt, điểm ECOG từ 0-2 điểm. Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ gồm bệnh nhân đã từng ghép gan, chức năng gan Child-Pugh C, tăng huyết áp không kiểm soát được, giãn tĩnh mạch thực quản chưa được điều trị, có từ hai ung thư trở lên.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng

Phác đồ Bevacizumab–Atezolizumab:
Atezolizumab: 1200mg, Bevacizumab:

15mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kì 21 ngày. Được đánh giá đáp ứng bằng thăm khám lâm sàng, ghi nhận các tác dụng phụ, xét nghiệm chỉ điểm u AFP (Alpha-fetoprotein), chụp phim cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ gan mật mỗi 3 chu kì điều trị.

Các biến số, chỉ số của nghiên cứu: các đặc điểm của bệnh nhân như tuổi, giới, thể trạng, tình trạng nhiễm viêm gan virus, đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh, chức năng gan và tiền sử điều trị trước đây. Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ và các tác dụng không mong muốn của điều trị.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn

RECIST 1.1, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), được tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), được xác định từ lúc bắt đầu điều trị đến khi tử vong do bất kì nguyên nhân nào.

- Một số tác dụng không mong muốn của điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ T5/2020 đến T3/2023, chúng tôi đã thu thập được 31 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, với thời gian theo dõi trung bình 9,7 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 23 tháng.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình (năm)	53.74	
Giới		
Nam	28	90,7
Nữ	3	9,3
Performance status (PS)		
0	18	58,1
1	9	29
2	4	12,9
Tình trạng nhiễm virus viêm gan		
Chỉ nhiễm HBV	24	77,4
Chỉ nhiễm HCV	1	3,2
Đồng nhiễm HBV-HCV	1	3,2
Không nhiễm virus viêm gan	5	16,1
Nồng độ AFP		
<400ng/ml	16	51,6
≥400ng/ml	15	48,4
Kích thước u		
<5cm	7	24,1
≥5cm	22	75,9
Vị trí u		

Một thùy	19	65,5
Hai thùy/lan tỏa	10	34,5
Số lượng u		
1 u	14	48,3
≥ 2 u	15	51,7
Huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC)	20	64,5
Di căn ngoài gan	14	45,2
Giai đoạn BCLC		
B	4	12,9
C	27	87,1
Đã phẫu thuật/ can thiệp tại vùng	13	41,9
Child-Pugh		
A	28	90,3
B	3	9,7
Bước điều trị		
Bước 1	27	87,1
Sau bước 1	4	12,9

Trong nghiên cứu nam giới chiếm chủ yếu, với tỷ lệ nam:nữ là 9,3:1, có 83,9% BN nhiễm virus viêm gan B hoặc C. 2 BN tái phát di căn phổi sau phẫu thuật cắt gan và không còn u nguyên phát. BN trong nghiên cứu hầu hết ở giai đoạn tiến triển (87,1%), chỉ có 4 BN (12,9%) ở giai đoạn trung gian,

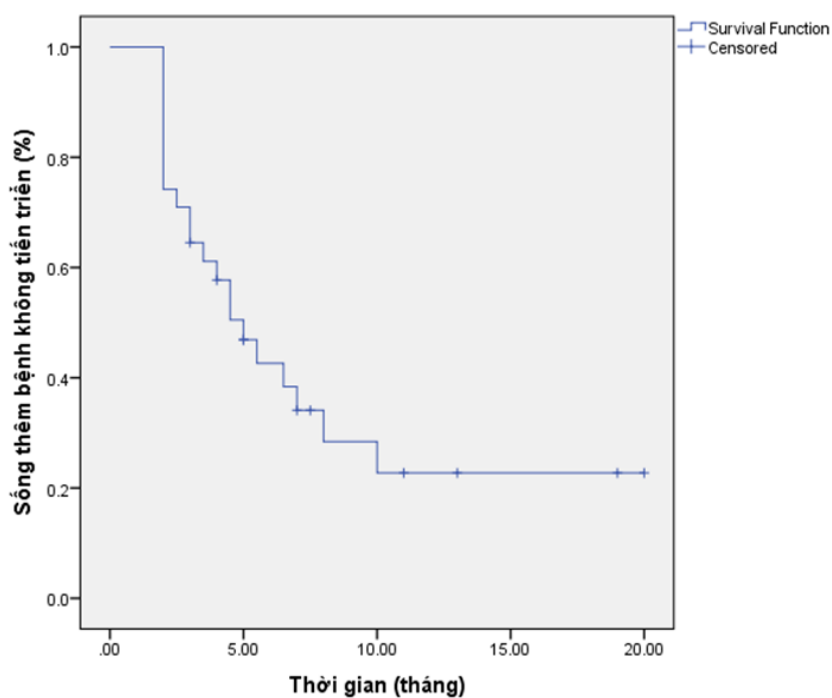
có 3 BN (9,7%) có chức năng gan Child-Pugh B, còn lại Child-Pugh A, có gần một nửa (41,9%) đã trải qua phẫu thuật hoặc can thiệp tại chỗ, tại vùng và có 4 BN (12,9%) có điều trị toàn thân trước đây.

3.2. Kết quả điều trị

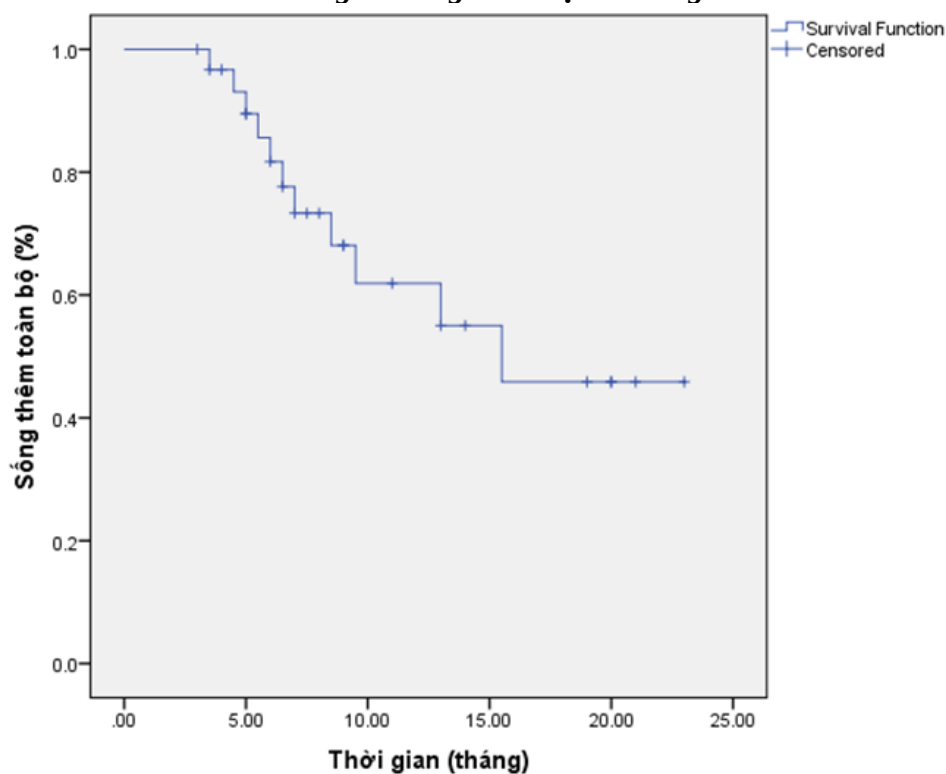
Bảng 2. Đáp ứng của bệnh nhân với điều trị

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1	3,2
Đáp ứng một phần	12	38,7
Bệnh ổn định	5	16,1
Bệnh tiến triển	13	41,9
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	18	58,1

Tỷ lệ đáp ứng là 41,9%, trong đó có 1 BN (3,2%) đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 58,1%.



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



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ của bệnh nhân trong nghiên cứu lần lượt đạt 5 tháng và 15,5 tháng.

Bảng 3. Một số tác dụng không mong muốn của điều trị

	Độ 1, 2 N (%)	Độ 3,4 N (%)
Mệt mỏi	2 (6,5)	0
Tăng huyết áp	1 (3,2)	1 (3,2)
Tăng men gan	4 (12,9)	1 (3,2)
Giảm tiểu cầu	2 (6,5)	1 (3,2)

Có 38,7% bệnh nhân gặp các tác dụng không mong muốn ở các mức độ khác nhau, trong đó có 3 BN (9,7%) gặp độ 3 hoặc 4 gồm tăng huyết áp, tăng men gan và giảm tiểu cầu.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 31 BN, trong đó nam giới chiếm chủ yếu, điều này có thể được lý giải do tỷ lệ nhiễm viêm gan virus và uống rượu cao hơn ở nam giới. Có 83,9% BN nhiễm viêm gan virus, trong đó viêm gan B chiếm chủ yếu với 77,4%. Có 64,5% và 45,2% BN có HKTMC và di căn ngoài gan. BN trong nghiên cứu chủ yếu ở giai đoạn BCLC C với 87,1% và 41,9% BN đã được phẫu thuật hoặc can thiệp tại chỗ, tại vùng trước đây.

Điều trị ung thư gan là một thách thức cho các bác sĩ, mặc dù đã có nhiều tiến bộ về phẫu thuật, can thiệp và các thuốc mới ra đời, tuy nhiên kết quả vẫn còn nhiều hạn chế. Sorafenib là thuốc đầu tiên được chứng minh có hiệu quả cho bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến triển và được bắt đầu sử dụng tại Việt Nam từ 2009. Đến nay thì đã có thêm nhiều thuốc ra đời cho điều trị bước một và bước hai. Phác đồ Bevacizumab-Atezolizumab được chứng minh hiệu quả và an toàn qua thử nghiệm IMbrave 150 và nhiều nghiên cứu đời thực khác, đã trở thành phác đồ điều trị tiêu chuẩn bước một cho ung thư gan. Đây cũng là nghiên cứu pha cho kết

quả OS dài nhất trong các nghiên cứu pha III về điều trị toàn thân ung thư gan hiện nay.

Nghiên cứu IMbrave 150, tuyển chọn những bệnh nhân có chức năng gan Child-Pugh A, chưa được điều trị toàn thân, tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ điều trị có thể không tuân thủ hoàn toàn theo các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 BN chức năng gan Child-Pugh B 7 điểm và hai trong số ba bệnh nhân này đạt được đáp ứng một phần, một bệnh nhân tiến triển sau 3 chu kỳ điều trị. Có 4 BN điều trị ở các bước 2 và 3, trong đó có 2 BN tiến triển, 1 BN đạt đáp ứng một phần và đặc biệt là 1 BN đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị bằng Levatinib và Pembrolizumab trước đây. Những dữ liệu điều trị Bevacizumab-Atezolizumab trên bệnh nhân điều trị bước hai và chức năng gan Child-Pugh B hiện còn ít và cũng chưa có khuyến cáo điều trị cho nhóm bệnh nhân này. Thực tế lâm sàng cho thấy, những nhóm bệnh nhân này vẫn có thể có lợi ích từ điều trị và cần có các nghiên cứu để chứng hiệu quả, cũng như an toàn trên nhóm bệnh nhân này.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả trung vị PFS là 5 tháng và OS là 15,5 tháng, kết quả này thấp hơn so với thử nghiệm

IMbrave 150 là 6,9 tháng và 19,2 tháng. Một nghiên cứu khác trên 35 BN ở Đài Loan cho kết quả PFS và OS lần lượt là 5,2 tháng và 22,2 tháng⁵. Các nghiên cứu có thể cho kết quả khác nhau, tuy nhiên những kết quả này đều cao hơn các thử nghiệm của Sorafenib và Lenvatinib.

Bệnh nhân của chúng tôi gặp các tác dụng phụ về mặt mắt, tăng huyết áp, tăng men và giảm tiểu cầu, các phản ứng này tương tự với ghi nhận của nghiên cứu IMbrave 150, tuy nhiên chúng tôi không làm xét nghiệm protein niệu thường quy để ghi nhận tác dụng phụ này, trong khi protein niệu là tác dụng phụ hay gặp nhất trong IMbrave 150.

V. KẾT LUẬN

Hiệu quả và an toàn của phác đồ Bevacizumab-Atezolizumab đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự trên bệnh nhân ung thư gan tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abou-Alfa, Ghassan K, et al.** (2022), Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA, Editor^Editors, American Society of Clinical Oncology.
2. **Cheng, Ann-Lii, et al.** (2009), Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial, accessed 1-10, from [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
3. **Finn, Richard S, et al.** (2020), Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma, accessed 20-382, from DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
4. **Kudo, Masatoshi, et al.** (2018), "Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial", The Lancet. 391(10126), pp. 1163-1173.
5. **Lee, Yang-Cheng, et al.** (2023), "Bevacizumab and Atezolizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Real-world Data in Taiwan-Tainan Medical Oncology Group H01 Trial", in vivo. 37(1), pp. 454-460.
6. **Llovet, Josep M, et al.** (2008), Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, accessed 4-359, from DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
7. **Sung, Hyuna, et al.** (2021), Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, accessed 3-71, from <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

PHÂN TÍCH ĐỘT BIẾN CTNNB1 VÀ TƯƠNG QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI

Vương Diệu Linh¹, Nguyễn Ngọc Quang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ đột biến CTNNB1; đánh giá tương quan giữa đột biến CTNNB1 với một số biến đổi di truyền và đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 104 mô ung thư biểu mô tuyến của phổi được thu thập tại Bệnh viện K. Xác định đột biến CTNNB1 bằng phương pháp giải trình tự Sanger; tương quan giữa đột biến và một số đặc điểm bệnh nhân đánh giá bằng kiểm định Chi-square và Fisher. **Kết quả:** Tần số đột biến CTNNB1 là 2,9%. Có khác biệt đáng kể giữa đột biến CTNNB1 với vị trí u. Đột biến CTNNB1 có xu hướng xảy ra đồng thời với đột biến EGFR và loại trừ đột biến ALK, ROS1, RET và MET. **Kết luận:** Kết quả của chúng tôi cung cấp thêm thông tin về dấu ấn phân tử trong đường truyền tín hiệu Wnt tham gia vào cơ chế phát sinh ung thư phổi.

Từ khóa: CTNNB1, biến đổi di truyền, ung thư biểu mô tuyến của phổi

SUMMARY

ANALYZING CTNNB1 MUTATION ACTIVATED WNT SIGNALING PATHWAY IN LUNG ADENOCARCINOMA

Objectives: The main aims of the study were not only to identify the prevalence of CTNNB1 molecular modifications but also to evaluate the relationship between CTNNB1 change and other genetic alterations as well as clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma (AC). **Materials and methods:** A total of 104 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumors from patients who were diagnosed with lung adenocarcinoma at National Cancer Hospital K. CTNNB1 mutation were detected by Sanger sequencing methods. Chi-square and Fisher's tests were used to determine the relation between the mutation of CTNNB1 and other abnormalities together with clinicopathological features. **Results:** The frequency of CTNNB1 mutations was 2,9%. A significant association between CTNNB1 mutation and tumor site of AC was determined. CTNNB1 mutation tended to coexist with EGFR but not with ALK, ROS1, RET and MET mutations. **Conclusion:** Our results indicated that molecular markers in Wnt signaling pathway contribute to self-sufficient oncogenic mechanisms in the carcinogenesis of lung cancer.

Keywords: CTNNB1, genetic abnormalities, adenocarcinoma lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là ung thư phổ biến, có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao hàng đầu trên toàn thế giới⁷. Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (chiếm 85% trường hợp mắc ung thư phổi), ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) là phân týp chiếm tỷ lệ cao nhất

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vương Diệu Linh

Email: linhvuong88@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.06.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

với nhiều đặc điểm phân tử khác biệt so với các phân tử ung thư phổi không tế bào nhỏ khác. Do triệu chứng không điển hình ở giai đoạn đầu, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý hô hấp khác, nên khó phát hiện kịp thời, hầu hết bệnh nhân khi được chẩn đoán đã ở giai đoạn cuối, tỷ lệ tử vong cao, thời gian sống trung bình dưới 18 tháng. Những năm gần đây, sự hỗ trợ của các kỹ thuật phát hiện và sàng lọc cho phép chẩn đoán bệnh từ giai đoạn sớm, từ đó tăng hiệu quả điều trị cũng như chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân UTP^{1,7}.

Với những tiến bộ vượt bậc trong sinh học phân tử và y sinh học, các biến đổi phân tử mới, ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh đã được nghiên cứu và xác định¹. Cơ sở phân tử của sự hình thành và phát triển khối u ác tính là những thay đổi di truyền cũng như di truyền ngoại gen ở các gen gây ung thư và gen ức chế khối u. Con đường tín hiệu Wnt/ β -catenin đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành khối u thể rắn⁵. Các bằng chứng khoa học cho rằng con đường Wnt/ β -catenin liên quan đến duy trì cân bằng nội mô phổi và bất thường ở con đường này có thể dẫn đến các bệnh lý hoặc suy giảm chức năng của phổi. Đột biến gen mã hóa protein β -catenin (CTNNB1) được quan sát trong nhiều khối u ác tính ở người, trong đó có UTP. Gen CTNNB1 nằm trên nhiễm sắc thể số 3, bao gồm 16 exon, tham gia vào hoạt động phiên mã và kết dính tế bào, có vai trò đối với quá trình phát triển phôi và phát sinh ung thư⁵. Protein β -catenin bao gồm 3 vùng: vùng tận cùng N (~130 axit amin), vùng trung tâm (141-664 axit amin) và vùng tận cùng C (~100 axit amin)². Hầu hết các đột biến gen CTNNB1 là đột biến sai nghĩa, tập trung ở exon 3 thuộc vùng tận cùng N, dẫn tới hoạt hóa con đường Wnt/ β -catenin và gây ung thư. Ngoài ra, đột biến gen CTNNB1 có

xu hướng liên quan với các biến đổi trong đường truyền tín hiệu RAF/MEK/ERK^{4,5}. Chẳng hạn, đột biến CTNNB1 có thể gây ra tính kháng với liệu pháp nhắm đích EGFR, KRAS, ALK trên bệnh nhân ung thư phổi^{1,3,5}. Phân tích biến đổi gen CTNNB1 là cần thiết để đánh giá toàn diện, tiên lượng khả năng đáp ứng của bệnh nhân UTP khi được sử dụng liệu pháp nhắm đích Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)³.

Mặc dù, đột biến CTNNB1 xảy ra ở nhiều khối u thể rắn, nhưng các nghiên cứu về dấu ấn này trên UTP nói chung và UTBMT của phổi nói riêng còn chưa nhiều, mối liên hệ giữa đột biến CTNNB1 với các biến đổi phân tử khác cùng một số đặc điểm của bệnh nhân UTP chưa được mô tả chi tiết. Do đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ đột biến CTNNB1; (2) Đánh giá mối liên quan giữa đột biến CTNNB1 với một số biến đổi di truyền và đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTBMT của phổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

104 mẫu mô UTBMT của phổi được chẩn đoán và thu thập tại Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K. Bệnh phẩm đủ chất lượng (chứa ít nhất 50% tế bào ung thư, còn đủ khối nền và tiêu bản H&E) đảm bảo cho xét nghiệm sinh học phân tử.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang với cỡ mẫu tiện lợi sử dụng một số phương pháp trong nghiên cứu sinh học phân tử như:

- Tách chiết DNA tổng số: DNA tổng số được tách chiết từ mẫu đúc FFPE sử dụng Bộ mô QIAamp DNA FFPE (Qiagen, Valencia, CA, USA). Nồng độ DNA được xác định

bằng máy đo quang phổ Biodrop (Cambridge, England).

- Phân tích đột biến: Đột biến CTNNB1 được phát hiện bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Vùng trình tự của exon 3 được khuếch đại bằng phản ứng PCR sử dụng cặp mồi đặc hiệu CaF/CaR (CaF (5'-3'): GAACCAGACAGAAAAGCGGCTG; CaR (5'-3'): ACTCATACAGGACTTGGGAGG, Bioresearch Technology, Petaluma, CA) trên hệ thống Veriti 96 well Thermal Cycler (ABI). Các sản phẩm PCR (154bp) được điện di trên gel agarose để xác nhận sự khuếch đại thành công trình tự gen CTNNB1 (exon 3). Giải trình tự được tiến hành trên hệ thống ABI 3130 Genetic Analyzer (ABI, Foster, CA, Hoa Kỳ), so sánh với trình tự gốc trên ngân hàng dữ liệu (NC_000003.12:41199505-41240443 Homo sapiens chromosome 3, GRCh38.p14).

- Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20.0 phân tích tần suất đột biến CTNNB1, đồng thời đánh giá tương quan giữa đột biến gen CTNNB1 với một số biến đổi di truyền và đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTBMT của phổi trong nghiên cứu thông qua kiểm định Chi-square và Fisher's.

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài tuân theo các vấn đề y đức trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Một số biến đổi di truyền và đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTBMT của phổi trong nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng 1. Độ tuổi trung bình khi chẩn đoán là 60,1 tuổi (28 đến 76 tuổi), tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ là 2,85. Theo vị trí u, hầu hết bệnh phẩm là phổi nguyên phát (72,1%). Ngoài ra, bệnh nhân được phân tích tình trạng đột biến của các dấu ấn EGFR, ALK, ROS1, RET, và MET, trong đó 48/104 (46,2%), 8/104 (7,7%), 3/104 (2,9%), 3/104 (2,9%) và 2/104 (1,9%) trường hợp lần lượt mang biến đổi ở gen EGFR, ALK, ROS1, RET, và MET.

3.2. Tần suất đột biến CTNNB1 trên bệnh nhân UTBMT của phổi

Đột biến CTNNB1 trên 104 mẫu UTBMT của phổi được phát hiện ở 3/104 trường hợp (2,9%) (Bảng 1). Tất cả các biến đổi đều là đột biến thay thế nucleotide dẫn đến thay đổi trình tự axit amin trong trình tự protein, bao gồm đột biến tại vị trí axit amin 33 (S33F), axit amin 41 (T41A) và axit amin 45 (S45P). Cả 3 vị trí đột biến đều nằm trong vùng hotspot của gen CTNNB1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu và mối tương quan với đột biến CTNNB1

Đặc điểm	Số lượng (%)	Đột biến CTNNB1		Giá trị p
		Đột biến (%)	Wildtype (%)	
	104 (100)	3 (2,9)	101 (97,1)	
Tuổi				1,000
> 60,1	61 (58,7)	2 (3,3)	59 (96,7)	
< 60,1	43 (41,3)	1 (2,3)	42 (97,7)	
Giới tính				0,566
Nam	77 (74,0)	3 (3,9)	74 (96,1)	
Nữ	27 (26,0)	0 (0)	27 (100)	

Vị trí u				0,020
Phổi nguyên phát	75 (72,1)	0 (0)	75 (100)	
Di căn	29 (27,9)	3 (10,3)	26 (89,7)	
Đột biến EGFR				0,095
Đột biến	48 (46,2)	3 (6,3)	45 (93,7)	
Wildtype	56 (53,8)	0 (0)	56 (100)	
Đột biến ALK				1,000
Đột biến	8 (7,7)	0 (0)	8 (100)	
Wildtype	96 (92,3)	3 (3,1)	93 (96,9)	
Đột biến ROS1				1,000
Đột biến	3 (2,9)	0 (0)	3 (100)	
Wildtype	101 (97,1)	3 (3,0)	98 (97,0)	
Đột biến RET				1,000
Đột biến	3 (2,9)	0 (0)	3 (100)	
Wildtype	101 (97,1)	3 (3,0)	98 (97,0)	
Đột biến MET				1,000
Đột biến	2 (1,9)	0 (0)	2 (100)	
Wildtype	102 (98,1)	3 (2,9)	99 (97,1)	

3.3. Tương quan giữa đột biến CTNNB1 với một số biến đổi di truyền và đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTBMT của phổi

Sự liên quan giữa đột biến CTNNB1 với một số biến đổi di truyền và đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTBMT của phổi được trình bày trong Bảng 1. Không có sự khác biệt giữa biến đổi CTNNB1 với độ tuổi, giới tính, tình trạng đột biến ALK, ROS1, RET và MET. Đột biến CTNNB1 có xu hướng cùng tồn tại với đột biến EGFR, chẳng hạn 3 bệnh nhân phát hiện có đột biến CTNNB1 đều mang đột biến thêm đoạn (Insertion) ở exon 20 gen EGFR ($p=0,096$). Đặc biệt, biến đổi CTNNB1 có tương quan chặt chẽ với vị trí u, tỷ lệ đột biến CTNNB1 ở bệnh phẩm di căn cao hơn so với phổi nguyên phát (10,3% so với 0%, $p=0,020$).

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay, UTP vẫn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư trên toàn thế giới^{1,6}. Phát hiện và chẩn đoán từ giai đoạn đầu của bệnh giúp cải thiện đáng kể tiến triển, tiên lượng UTP. Với sự phát triển của y sinh hiện đại, một số mô hình dự đoán nguy cơ mắc UTP cũng như các đích phân tử mới đã được thiết kế nhằm sàng lọc, điều trị theo hướng cá thể hóa, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân⁷. Protein β -catenin có vai trò quan trọng trong hình thành, duy trì lớp biểu mô và là thành phần then chốt trong con đường tín hiệu Wnt. Con đường Wnt/ β -catenin được đánh giá có liên quan đến cơ chế phát sinh ung thư. Đột biến gen CTNNB1 ở exon 3 được xác định ở nhiều khối u thể rắn ở người, tuy vậy dữ liệu về đột biến CTNNB1 trên UTP nói chung và UTBMT của phổi nói riêng còn rất hạn chế và chưa được hệ thống^{2,4}.

Tỷ lệ đột biến CTNNB1 ở bệnh nhân UTBMT của phổi người Việt Nam trong nghiên cứu được phát hiện ở 3/104 trường hợp, đạt 2,9%. Trên thế giới, tỷ lệ biến đổi CTNNB1 khác biệt giữa các quần thể, dao động 1-6%, được xem là dạng đột biến hiếm^{6,7}. Công bố của chúng tôi ghi nhận 2,9% đột biến CTNNB1, phù hợp với các dữ liệu y văn. Cụ thể, Rajadurai P và cs. (2023) phân tích đột biến trên 156 bệnh nhân UTPKTBN người Malaysia cho thấy tỷ lệ đột biến CTNNB1 khoảng 6% (9/156 trường hợp) hay 5,3% (30/564) bệnh nhân UTBMT của phổi người Trung Quốc mang đột biến gen này theo báo cáo của Zhou và cs. (2020)^{6,7}. Trong khi đó, công bố của Chen và cs. (2019) nhận thấy đột biến CTNNB1 được phát hiện ở 1/89 bệnh nhân UTBMT của phổi, đạt 1,1%¹. Như vậy, sự sai khác giữa các nghiên cứu có thể do yếu tố địa lý, chủng tộc, đặc điểm về loại mẫu, cỡ mẫu cũng như phương pháp phân tích đột biến. Các đột biến phát hiện trong nghiên cứu đều là đột biến sai nghĩa, dẫn đến thay đổi trình tự axit amin của phân tử protein và nằm trong vùng hotspot của exon 3 gen CTNNB1, rải rác ở các vị trí axit amin từ 16-65, bao gồm đột biến S33F (thay thế axit amin Serine bằng Phenylalanine, TCT-TTT), T41A (thay thế axit amin Threonine bằng Alanine, ACC-GCC) và S45P (thay thế axit amin Serine bằng Proline, TCT-CCT). Đây là những vị trí có tần suất biến đổi cao nhất, hoàn toàn tương đồng với phần lớn các nghiên cứu về đột biến CTNNB1 trên các loại ung thư thể rắn ở người.

Phân tích mối tương quan giữa đột biến CTNNB1 với một số biến đổi di truyền và

đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTBMT của phổi, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tình trạng đột biến gen CTNNB1 với các yếu tố độ tuổi, giới tính, tình trạng đột biến ALK, ROS1, RET và MET, khác biệt so với nghiên cứu của Zhou và cs. (2020) cho rằng đột biến CTNNB1 có liên quan với bệnh nhân nữ giới và tình trạng không hút thuốc⁷. Tuy nhiên, kết quả bước đầu khi phân tích đột biến CTNNB1 trên bệnh nhân UTBMT của phổi hoàn toàn cho thấy biến đổi gen này có xu hướng cùng tồn tại với đột biến EGFR, tương đồng với công bố của Chen Z và cs. (2019)¹. Cụ thể, trong nghiên cứu, 3/104 trường hợp mang đột biến CTNNB1 kèm theo đột biến thêm đoạn Insertion ở exon 20, nhưng với cỡ mẫu tương đối nhỏ, chúng tôi chưa ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả đưa ra gợi ý rằng biến đổi CTNNB1 có thể là một sự kiện quan trọng xảy ra đồng thời khi bệnh nhân xuất hiện tính kháng với liệu pháp điều trị nhắm đích TKIs ở UTPKTBN. Đặc biệt, trong nghiên cứu này, biến đổi CTNNB1 có tương quan chặt chẽ với vị trí u, tỷ lệ đột biến CTNNB1 ở bệnh phẩm di căn cao hơn so với phổi nguyên phát (10,3% so với 0%, $p=0,020$). Điều này gợi ý rằng sự kết hợp các biến đổi di truyền trên bệnh nhân UTP nói chung hay UTBMT của phổi nói riêng có thể là dấu ấn tiên đoán tiêu cực về nguy cơ tái phát hay tiên lượng đáp ứng, hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi tồn tại một vài hạn chế. Thứ nhất, kích thước mẫu tương đối nhỏ, 3/104 trường hợp phát hiện đột biến CTNNB1 chưa thể đại diện cho quần thể bệnh nhân UTP người Việt Nam. Thứ hai,

phân tích đột biến CTNNB1 bằng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp có độ nhạy còn thấp, có thể bỏ sót các đột biến nằm ngoài vùng trình tự đích. Tuy vậy, kết quả nghiên cứu ban đầu của chúng tôi góp phần cung cấp thông tin về đặc điểm phân tử của gen CTNNB1, là tiền đề cho các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân UTBMT của phổi người Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến CTNNB1 ở bệnh nhân UTBMT của phổi người Việt Nam là 2.9%. Đột biến CTNNB1 có xu hướng xảy ra cùng đột biến EGFR và không tồn tại cùng các biến đổi ALK, ROS1, RET và MET. Có tương quan có ý nghĩa giữa đột biến CTNNB1 với khối u di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen Z, Teng X, Zhang J, et al.,** (2019), Molecular features of lung adenocarcinoma in young patients, *BMC Cancer*, 19, 777. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5978-5>
2. **Gao C, Wang Y, Broaddus R, Sun L, Xue F and Zhang W,** (2018), Exon 3 mutations of CTNNB1 drive tumorigenesis: a review, *Oncotarget*, 9(4), 5492-5508
3. **Majumder A, Meyer BS, Hicks JK, Boyle TA, Haura EB,** (2022), CTNNB1 mutation can mediate resistance to EGFR, ALK and KRAS targeted therapies, *Cancer Res.*, 82 (12_Supplement), 1101. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-1101>
4. **Montpréville VT, Lacroix L, Rouleau E, et al.,** (2020), Non-small cell lung carcinomas with CTNNB1 (beta-catenin) mutations: A clinicopathological study of 26 cases, *Ann Diagn Pathol*, 46, 151522. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151522.
5. **Nakayama S, Sng N, Carretero J, et al.,** (2014), β -catenin contributes to lung tumor development induced by EGFR mutations, *Cancer Res.*, 74(20), 5891–5902. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0184.
6. **Rajadurai P, Yap NY, Yousoof SBM and Cheah YK,** (2023), Mutational Profiling of Lung Cancer Using Next Generation Sequencing: A Malaysian Real-World Clinical Diagnostic Experience, *J. Mol. Pathol.*, 4, 31–43. <https://doi.org/10.3390/jmp4010004>
7. **Zhou C, Li W, Shao J, Zhao J and Chen,** (2020), Analysis of the Clinicopathologic
8. **Characteristics of Lung Adenocarcinoma with CTNNB1 Mutation, Front. Genet.,** 10,1367. doi: 10.3389/fgene.2019.01367

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG GEFITINIB HOẶC AFATINIB TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Văn Cao¹, Nguyễn Thị Thái Hòa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của Gefitinib và Afatinib trong điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR.

Phương pháp nghiên cứu: 67 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR được điều trị Gefitinib hoặc Afatinib tại Bệnh viện K từ T1/2019 đến hết tháng 12/2021.

Kết quả: Trong số 67 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR được chia thành 2 nhánh: 34 bệnh nhân điều trị Gefitinib và 33 bệnh nhân điều trị Afatinib. Tỷ lệ đáp ứng là 73.5% ở nhánh Gefitinib và 71% ở nhánh Afatinib, khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0.84$. Trung vị PFS là 11.8 tháng ở nhánh Gefitinib và 13.3 tháng ở nhánh Afatinib, không có sự khác biệt giữa 2 nhánh với $p = 0.068$. Tác dụng phụ viêm quanh móng và tiêu chảy cao hơn ở nhánh điều trị Afatinib (45.5% và 48.5%) so với Gefitinib (17.6% và 14.7%) có ý nghĩa với $p < 0.05$. Ngược lại tỷ lệ tăng men gan GOT/GPT gặp nhiều hơn ở nhánh điều trị Gefitinib 23.5% so với Afatinib 15.2%, tăng men gan độ 3 – 4 chỉ

xảy ra trên nhánh điều trị Gefitinib với tỷ lệ 8.8%.

Kết luận: Tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển không có sự khác nhau giữa 2 nhánh điều trị Gefitinib và Afatinib. Tác dụng phụ mang đặc trưng riêng của từng loại thuốc, viêm quanh móng và tiêu chảy cao hơn ở Afatinib còn tăng men gan cao hơn ở Gefitinib.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, Gefitinib, Afatinib

SUMMARY

FIRST-LINE TREATMENT IN EGFR MUTATION STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH GEFITINIB OR AFATINIB AT K HOSPITAL

Objectives: Compare the efficacy of Gefitinib and Afatinib in the first-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations.

Methods: 67 stage IV non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations were treated with Gefitinib or Afatinib at K Hospital from January 2019 to the end of December 2021.

Results: Among 67 patients with stage IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations were divided into 2 arms: 34 patients treated with Gefitinib and 33 patients treated with Afatinib. Response rates were 73.5% in the Gefitinib arm and 71% in the Afatinib arm, which was not significantly different with $p = 0.84$. Median PFS was 11.8 months in the Gefitinib arm and 13.3 months in the Afatinib arm, with no difference

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Cao

Email: nguyenvancaoyhb@gmail.com

Ngày nhận bài: 31.08.2023

Ngày phản biện khoa học: 27.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

between the two arms with $p = 0.068$. Side effects of peritonitis and diarrhea were significantly higher in the Afatinib arm (45.5% and 48.5%) compared with Gefitinib (17.6% and 14.7%) with $p < 0.05$. In contrast, the rate of increase in GOT/GPT was more common in the Gefitinib treatment group 23.5% compared with 15.2% Afatinib, grade 3 - 4 liver enzyme elevations only occurred in the Gefitinib group with the rate of 8.8%.

Conclusion: The response rate and progression-free survival were not different between the two treatment arms Gefitinib and Afatinib. Side effects are drug-specific, with perioritis and diarrhea are higher in Afatinib and increase liver enzymes is higher in Gefitinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có đột biến gen EGFR chiếm 1 tỷ lệ khá cao trong nhóm UTPKTBN tại Việt Nam, tùy từng nghiên cứu có thể từ 30 – 64%¹. UTPKTBN có đột biến EGFR là nhóm có tiên lượng xấu nếu không được điều trị. Đây là nhóm có mức độ tiến triển bệnh nhanh, khả năng di căn mạnh đặc biệt là di căn não. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân này lại có các thuốc điều trị tương ứng là các thuốc ức chế Tyrosine kinase (TKIs) mang lại hiệu quả cao cũng như khả năng dung nạp tốt².

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam hiện nay có 3 thế hệ thuốc TKIs được chấp thuận trong điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR là Erlotinib, Gefitinib, Afatinib và Osimertinib. Đã có các nghiên cứu đánh giá hiệu quả riêng lẻ của các thuốc kháng EGFR này trên các bệnh nhân UTPKTBN. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành so sánh kết quả điều trị của 2 loại TKIs thế hệ 1 và thế hệ 2 Gefitinib và Afatinib là 2 thuốc được sử dụng phổ biến trên các bệnh nhân

UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen EGFR với 2 mục tiêu:

- Hiệu quả của Gefitinib và Afatinib trong điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR.
- Các tác dụng không mong muốn của Gefitinib và Afatinib.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

67 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR được điều trị Gefitinib hoặc Afatinib tại Bệnh viện K từ T1/2019 đến hết tháng 12/2021.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV, GPB: Carcinoma tuyến.
- Có đột biến gen EGFR: mất đoạn exon 19 hoặc L858R exon 21 được làm bằng các kỹ thuật PCR, giải trình tự gen hoặc giải trình tự gen thế hệ mới trên mẫu mô hoặc mẫu máu.

- Tuổi > 18 , PS 0 – 2.

- Được điều trị bước 1 bằng Gefitinib hoặc Afatinib.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã điều trị hóa chất hoặc thuốc TKIs EGFR khác trước đó.
- Bệnh nhân có 2 ung thư trở lên.
- Bệnh nhân có đột biến gen EGFR kép, loại hiếm gặp hoặc kháng thuốc như T790M nguyên phát, chèn đoạn exon 20...

2.4. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, hồi cứu + tiến cứu

2.5. Cơ mẫu: cơ mẫu thuận tiện: 67 bệnh nhân bao gồm 34 bệnh nhân điều trị Gefitinib và 33 bệnh nhân điều trị Afatinib

2.6. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu

Thuốc thứ nhất sử dụng trong nghiên cứu là Gefitinib, tên biệt dược là Iressa, được sản

xuất bởi công ty AstraZeneca (Anh). Công thức hóa học: C₂₂H₂₄ClFN₄O₃.

Thuốc thứ 2 sử dụng trong nghiên cứu là Afatinib, tên biệt dược là Giotrif, được sản xuất bởi công ty Boehringer Ingelheim (Đức). Công thức hóa học: C₂₄H₂₅ClFN₅O₃.

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

Sử dụng các thuật toán thống kê: trung bình, trung vị, min, max..., đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan – Meier

2.8. Đạo đức nghiên cứu: Đây là các phác đồ điều trị có hiệu quả đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu và đã được đưa vào hướng dẫn điều trị UTPKTBN của Bộ Y tế.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

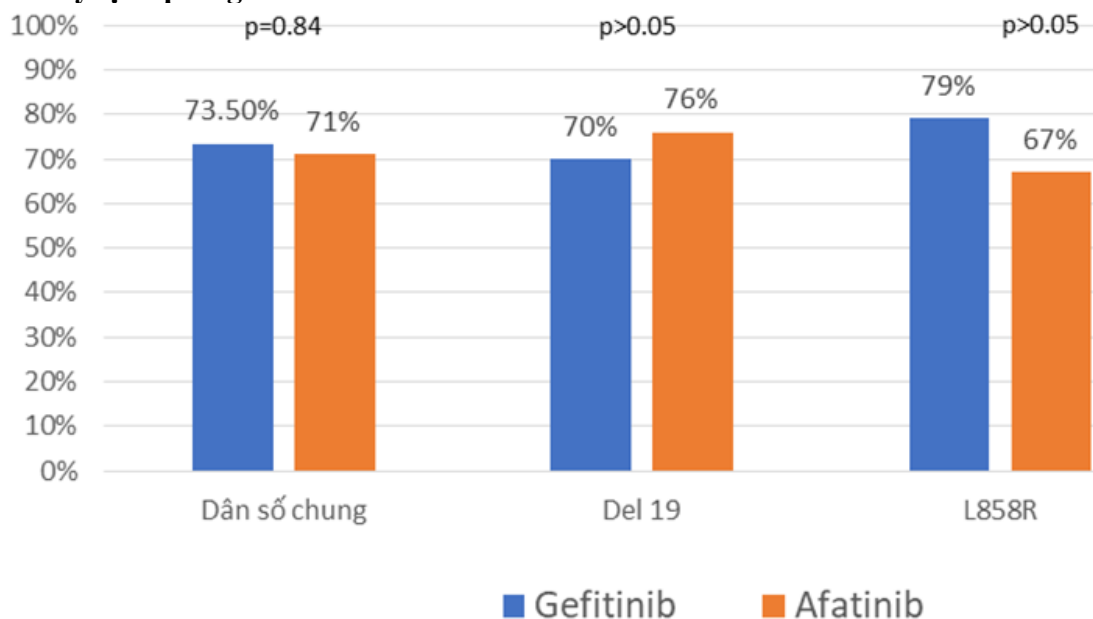
3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1: Một số đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Gefitinib (n = 34)	Afatinib (n = 33)
Giới		
Nam	13(38.2%)	13(39.4%)
Nữ	21(61.8%)	20(60.6%)
Tuổi		
Trung bình	59.65	57.61
< 65 tuổi	24(70.6%)	26(78.8%)
≥ 65 tuổi	10(29.4%)	7(21.2%)
Hút thuốc		
Có	8(23.5%)	8(24.2%)
Không	26(76.5%)	25(75.8%)
PS		
0 – 1	32(94.1%)	33(100%)
2	2(5.9%)	0
Đột biến		
Del 19	20(58.8%)	21(63.6%)
L858R	14(41.2%)	12(36.4%)
Di căn		
Não	6(17.6%)	9(27.3%)
Xương	13(38.2%)	10(30.3%)
Gan	2(5.9%)	5(15.2%)
Đôi bên, TDMP+MT	7(20.6%)	9(27.3%)
Thượng thận	2(5.9%)	2(6.1%)

Nhận xét: Trong nghiên cứu này có 67 bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: 34 bệnh nhân điều trị Gefitinib và 33 bệnh nhân điều trị Afatinib. Tỷ lệ bệnh nhân trong 2 nhóm điều trị là tương tự nhau về các đặc điểm dưới nhóm như giới, tuổi, tình trạng hút thuốc, PS, vị trí đột biến EGFR và vị trí di căn.

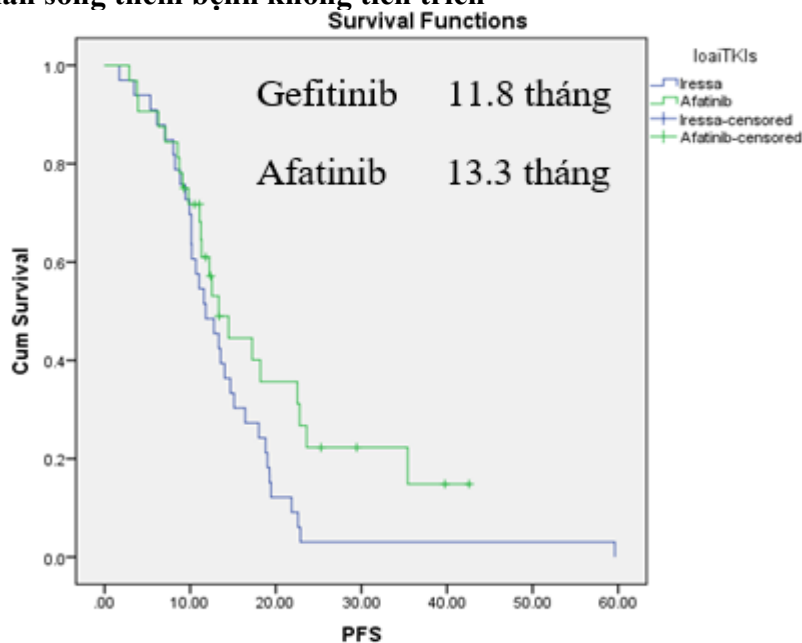
3.2. Tỷ lệ đáp ứng



Biểu đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm điều trị Gefitinib là 73.5%, Afatinib là 71%, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0.84$. Tương tự với 2 phân nhóm Del 19 và L858R sự khác biệt không có ý nghĩa ở 2 nhánh với $p > 0.05$.

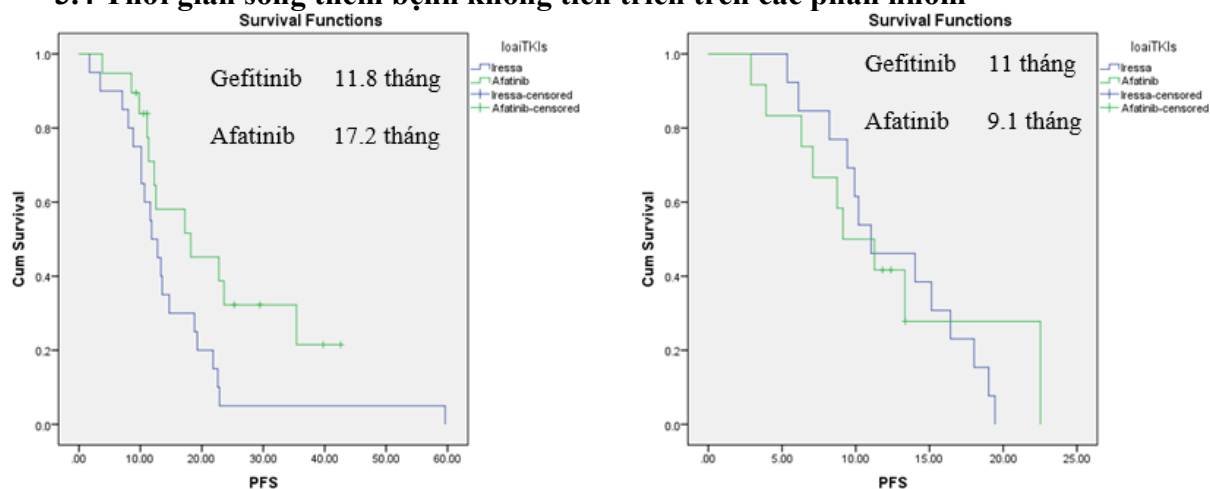
3.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 2: Trung vị PFS

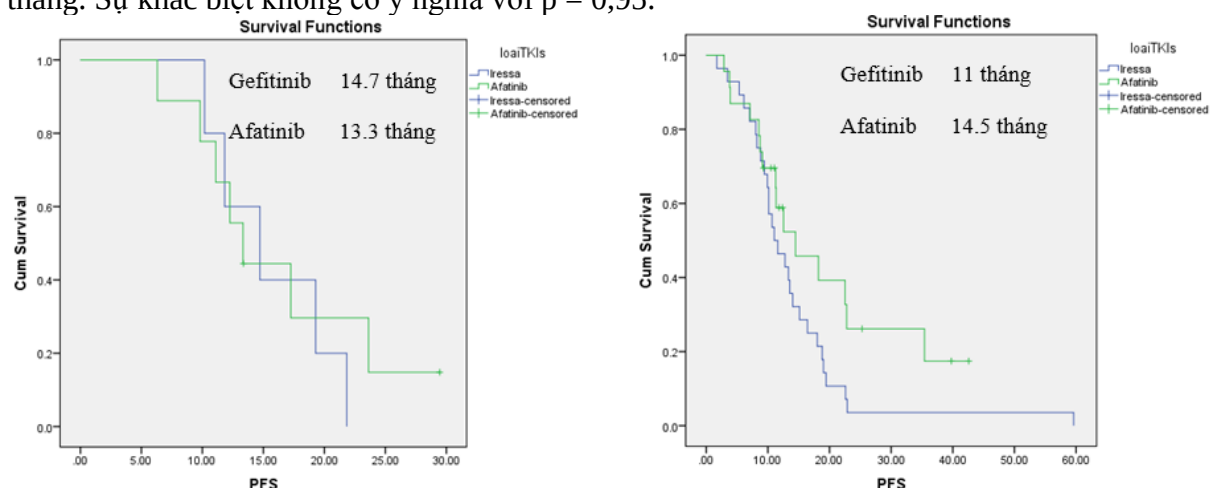
Nhận xét: Trung vị PFS ở nhóm điều trị Gefitinib là 11.8 tháng và ở nhóm Afatinib là 13.3 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0.068$.

3.4 Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trên các phân nhóm



Biểu đồ 3: Trung vị PFS trong nhóm đột biến Del 19 và L858R

Nhận xét: Trong phân nhóm đột biến Del 19, mPFS của nhánh điều trị Afatinib cao hơn Gefitinib là 17.2 tháng so với 11.8 tháng, khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,049$. Trong phân nhóm đột biến L858R, mPFS trong nhánh Gefitinib là 11 tháng cao hơn nhánh Afatinib là 9,1 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,95$.



Biểu đồ 4: Trung vị PFS trong nhóm di căn não và không di căn não

Nhận xét: Không có sự khác nhau về mPFS giữa 2 nhánh Gefitinib và Afatinib trong 2 phân nhóm di căn hoặc không di căn não với $p > 0.05$.

3.5. Tác dụng không mong muốn

Bảng 2. Tác dụng không mong muốn

Đặc điểm	Gefitinib (n = 34)			Afatinib (n = 33)			p
	Chung	Độ 1-2	Độ 3-4	Chung	Độ 1-2	Độ 3-4	
Rash	23(67.6%)	23(67.6%)	0	21(63.6%)	18(54.5%)	3(9.1%)	0.73
Khô da	1(2.9%)	1	0	3(9.1%)	3(9.1%)	0	0.35
Viêm quanh móng	6(17.6%)	6(17.6%)	0	15(45.5%)	12(36.3%)	3(9.1%)	0.014

Viêm kết mạc	2(5.9%)	2(5,9%)	2(5.9%)	4(12.1%)	4(12.1%)	0	0.42
Tiêu chảy	5(14.7%)	5(14,7%)	0	16(48.5%)	15(45.5%)	1(3%)	0.003
Viêm miệng	2(5.9%)	2(5.9%)	0	6(18.2%)	6(18.2%)	0	0.15
Rụng tóc, xoắn tóc	1(2.9%)	1	0	2(6.1%)	2(6.1%)	0	0.61
Huyết học	1(2.9%)	1	0	0			
Tăng GOT	8(23.5%)	5(14.7%)	3(8.8%)	5(15.2%)	5(15.2%)	0	0.38
Tăng GPT	8(23.5%)	5(14.7%)	3(8.8%)	5(15.2%)	5(15.2%)	0	0.38

Nhận xét: tác dụng phụ hay gặp nhất trong cả 2 nhóm là ban da chiếm 67,6% với Gefitinib và 63,6% với Afatinib. Tỷ lệ viêm quanh móng và tiêu chảy cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị với Afatinib so với Gefitinib với $p < 0.05$. Tỷ lệ tăng men gan cao hơn ở nhóm điều trị với Gefitinib 23,5% so với 15,2% ở nhóm Afatinib.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng chung của Gefitinib là 73.5% so với Afatinib là 71% không có sự khác biệt với $p = 0.84$. Các thuốc điều trị TKIs nhắm đích EGFR đều là các thuốc rất có hiệu quả và mang lại tỷ lệ đáp ứng cao, tỷ lệ đáp ứng thường đạt được từ 60 – 80% tùy từng nghiên cứu^{3,4,5}. Kết quả này cũng tương tự các tác giả Tony S. Mok 71,2%, hay Keunchil Park 70%^{3,7}. Tỷ lệ đáp ứng trong 2 phân nhóm bệnh nhân đột biến Del 19 và L858R là không có sự khác biệt giữa Gefitinib hay Afatinib với $p > 0.05$.

Các nghiên cứu trong nước hay nước ngoài khi sử dụng các thuốc TKIs thế hệ I, II trong điều trị bước 1 đều cho thấy cải thiện về trung vị PFS từ 10 → 12 tháng^{4,6}. Trong nghiên cứu của chúng tôi trung vị PFS đạt được 11.8 tháng ở nhánh Gefitinib và 13.3 tháng ở nhánh Afatinib. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả nói trên khi nghiên cứu về TKIs bước 1, 2 trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn. Tác giả Park đưa ra kết quả mPFS là 11 tháng ở

nhánh Afatinib và 10.9 tháng ở nhánh Gefitinib, mặc dù sự khác biệt là không nhiều nhưng có ý nghĩa với $p = 0.017$. Nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt về mPFS giữa 2 nhóm với $p = 0.068$ ⁷.

Khi đánh giá sự khác biệt về mPFS theo từng loại đột biến gen Del 19/L858R hay nhóm di căn não/không di căn não chúng tôi thấy sự khác biệt chỉ xảy ra trong nhóm có đột biến Del 19. Cụ thể trong nhóm đột biến Del 19, nhánh điều trị với Afatinib đạt được mPFS là 17.2 tháng, cao hơn nhánh điều trị với Gefitinib là 11.8 tháng, khác biệt có ý nghĩa với $p = 0.049$. So với tác giả Keunchil Park là 12.7 tháng ở nhánh Afatinib và 11 tháng ở nhánh Gefitinib với $p = 0.809$, nghiên cứu của chúng tôi đưa ra sự chênh lệch về mPFS nhiều hơn. Tuy nhiên đây không phải thiết kế ngẫu nhiên, đối đầu trực tiếp và số lượng bệnh nhân ít cũng là 1 hạn chế của nghiên cứu⁷. Các phân nhóm còn lại không có sự khác biệt giữa 2 nhánh Gefitinib hay Afatinib với $p > 0.05$.

Tỷ lệ viêm quanh móng và tiêu chảy cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị với Afatinib so với Gefitinib với p lần lượt là 0,014 và 0,003. Tỷ lệ tăng men gan cao hơn ở nhóm điều trị với Gefitinib 23,5% so với 15,2% ở nhóm Afatinib, sự khác biệt không có ý nghĩa tuy nhiên độc tính độ 3 – 4 chỉ gặp trên nhóm điều trị Gefitinib. Đây cũng là các độc tính đặc trưng của từng loại thuốc đã được

ghi nhận qua nhiều nghiên cứu. Các tác dụng phụ chủ yếu độ 1 – 2, độ 3 – 4 rất thấp. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa ra kết quả tương tự như các tác giả khác, không có thêm độc tính mới được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi^{3,6,7}.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 67 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR cho thấy Gefitinib và Afatinib đều là các TKIs mang lại hiệu quả cao, tương đương nhau về tỷ lệ đáp ứng và trung vị sống thêm bệnh không tiến triển. Tác dụng phụ mang đặc điểm riêng của từng loại thuốc, viêm quanh móng và tiêu chảy cao hơn ở Afatinib còn tăng men gan cao hơn ở Gefitinib.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Albain KS, Belani CP, Bonomi P. et al.** PIONEER: A Phase III Randomized Trial of Paclitaxel Poliglumex Versus Paclitaxel in Chemotherapy-Naive Women with Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer and Performance Status of 2. *Clinical Lung Cancer*. 2006;7(6): 417–419
2. **Rogerio C Lilenbaum, et al.** Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer - UpToDate. 18/04/2019.
3. **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.** IPASS, Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):947-957.
4. **Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.** NEJ002, Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>.
5. **Yang JCH, et al.** LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *JCO*. 2012;30(18_suppl):LBA7500-LBA7500.
6. **Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al.** LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *JCO*. 2013;31(15_suppl):8016-8016.
7. **Park K, Tan EH, O’Byrne K, et al.** Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(5):577-589.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỐNG CÒN TOÀN BỘ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN, CÓ ĐỘT BIẾN EGFR, ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 BẰNG THUỐC AFATINIB TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Hà Thanh¹, Nguyễn Thị Thái Hòa¹, Nguyễn Thị Thúy Hằng¹,
Trương Công Minh¹, Nguyễn Văn Cao¹, Đoàn Thị Tuyết¹,
Vũ Thị Thanh¹, Lê Vĩnh Giang¹, Đinh Khắc Dũng¹,
Hoàng Huy Hùng¹, Dương Khánh Chi¹, Đào Khánh Linh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá trung vị thời gian sống còn toàn bộ của thuốc ức chế Tyrosine kinase (TKI) thế hệ II (Afatinib) trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn muộn, có đột biến gen EGFR, tại Bệnh viện K. Phân tích dưới nhóm: loại đột biến, tình trạng di căn não tại thời điểm chẩn đoán, điều trị sau khi thất bại với afatinib.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu tuyển chọn các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIC/ IV (AJCC 8th), có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, có đột biến EGFR, điều trị với afatinib tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 10/2020. Dữ liệu được thu thập: đặc điểm nhân học, thông tin lâm sàng và điều trị của bệnh nhân đã được thu thập. Các phương pháp thống kê bao gồm: kiểm định Chi bình phương và t-test cho các biến, đường cong Kaplan-Meier và test log-rank để đánh giá sống còn và mô hình hồi quy Cox để phân tích đa biến.

Kết quả nghiên cứu: Trong số 44 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, 42 bệnh nhân đủ điều

kiện phân tích sống còn toàn bộ. Trung vị sống còn toàn bộ (mOS) của nhóm nghiên cứu đạt $19,37 \pm 1,10$ tháng. mOS của nhóm di căn não đạt $16,77 \pm 3,38$. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về mOS giữa các vị trí đột biến gen Del19, L858R và đột biến hiếm. Điều trị nối tiếp osimertinib sau afatinib giúp kéo dài sống thêm khác biệt có ý nghĩa so với hóa trị và chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng (NR so với $17,03 \pm 2,3$ tháng và $16,77 \pm 2,39$ tháng).

Kết luận: Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng thuốc TKI thế hệ II đem lại lợi ích mOS đạt $19,37 \pm 1,10$ tháng.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn tiến xa, có đột biến EGFR, afatinib.

SUMMARY

OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED EGFR MUTATED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER TREATED WITH FIRST LINE AFATINIB IN VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Purpose: The aim of this study was to assess the median overall survival of second generation EGFR - TKI for treating advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). Subgroup analyses: mutation type, brain metastasis status at the time of diagnosis, treatment after failure of afatinib.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hà Thanh

Email: hathanhbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 04.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 23.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Pateints and methods: This is a retrospective study in Vietnamese patients with advanced EGFR-mutant NSCLC treated with first-line afatinib at the National Cancer Hospital from 1st January 2018 to 31st October 2020. Patients' demographic, clinical and treatment data were captured. The median overall survival was evaluated. The statistical methods included Chi-squared test and independent t-test for variables, Kaplan-Meier curve and log-rank test for survival, and Cox regression model for multivariate analysis.

Results: A total of 44 patients were included, 42 patients were eligible for inclusion in the overall survival analysis. The mOS of the study group was 19.37 ± 1.10 months. The mOS of the brain metastasis group was 16.77 ± 3.38 . There were no statistically significant differences in mOS between the Del 19, L858R and rare mutations. Sequential treatment of osimertinib after afatinib was significantly different of survival outcome from chemotherapy and palliative care (NR vs 17.03 ± 2.3 months and 16.77 ± 2.39 months, respectively).

Conclusion: Treatment of advanced non-small cell lung cancer with second-generation TKI resulted a mOS benefit of 19.37 ± 1.10 months.

Keywords: non-small-cell lung cancer (NSCLC), advanced stage, EGFR mutation, afatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư phổi là một trong số những bệnh lý có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, ung thư phổi là bệnh có tỷ lệ mắc và tử vong đứng hàng thứ hai sau bệnh ung thư gan.^{1,2}

Từ những năm 2000, với sự phát triển của công nghệ sinh học phân tử, nhiều đột

biến gen trong ung thư phổi được phát hiện, mở ra các hướng điều trị mới cho bệnh nhân mắc ung thư phổi. Đột biến EGFR là gen có tỷ lệ gặp lớn nhất trong số những đột biến đã được tìm ra (chiếm khoảng 40%) đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân gốc Châu Á trong đó có Việt Nam. Các thuốc ức chế sự phát triển của tế bào ung thư dựa trên ức chế thụ thể EGFR tyrosine kinase FDA phê duyệt cho điều trị hiện nay là Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib...

Afatinib, một chất ức chế Tyrosine kinase, liên kết cộng hóa trị và ức chế không hồi phục các tín hiệu từ homo và heterodimer hình thành bởi các thành viên thuộc nhóm ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 và ErbB4, tác động thông qua các con đường nội bào được kết nối để kiểm soát sự tăng sinh tế bào và sự sống sót của các tế bào ung thư³. Trong các nghiên cứu pha 3 LUX-LUNG 3-6-7, afatinib được báo cáo là cải thiện về thời gian sống bệnh không tiến triển so hóa trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR bao gồm cả các đột biến hiếm gặp cảm thuốc^{4,5}.

Tại Việt Nam, afatinib là thuốc TKI thế hệ II đã được Bộ Y tế cấp phép lưu hành năm 2018, Bệnh viện K là một trong số cơ sở tiên phong trong nước ứng dụng điều trị nhóm thuốc này. Thực tế chưa có nghiên cứu nào trước đây được thực hiện để đánh giá mục tiêu chính là thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân khi sử dụng thuốc này. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu thu thập dữ liệu đời thực với mục tiêu: ***Đánh giá trung vị thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn di căn, có đột biến gen EGFR điều trị bước 1 bằng afatinib.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 44 bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV (AJCC 8th), mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (UTBM tuyến), có đột biến nhạy cảm thuốc của gen EGFR, được điều trị bằng thuốc afatinib tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 10/2020.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ.

- Loại mô bệnh học là UTBM tuyến, có đột biến gen EGFR

- Bệnh nhân chưa được điều trị cho giai đoạn tiến triển/di căn trước đó.

- Giai đoạn tiến triển sau phẫu thuật hoặc hóa xạ trị triệt căn, giai đoạn IIIC hoặc IV

- Tuổi > 18, ECOG 0 – 3.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân suy gan, suy thận từ độ II trở lên.

- Bệnh nhân có đột biến T790M nguyên phát đơn độc.

- Chưa điều trị đủ tối thiểu 3 tháng afatinib.

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc ko thực hiện đủ liệu trình điều trị.

- Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc afatinib (Giortrif).

- Bệnh nhân có hai ung thư trở lên.

- Phụ nữ mang thai

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu, kết hợp tiến cứu

- Chọn mẫu thuận tiện.

2.5. Các biến số và chỉ số

Nội dung	Các biến số	Các chỉ số	Công cụ thu thập	Phương pháp thu thập
Đặc điểm chung	Tuổi	Được tính theo năm, tính tuổi trung bình và độ lệch chuẩn	Bộ câu hỏi	Hồi cứu bệnh án
	Giới	Tính tỷ lệ phần trăm theo giới	Bộ câu hỏi	Hồi cứu bệnh án
	Thể trạng chung	Tính tỷ lệ phần trăm thể trạng chung theo các mức độ của ECOG	Bộ câu hỏi	Hồi cứu bệnh án
	Vị trí tổn thương đích, di căn	Tính tỷ lệ % theo các vị trí thường gặp	Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh	Quan sát hình ảnh
	Kích thước tổn thương đích, di căn	Tính kích thước trung bình của các tổn thương và độ lệch chuẩn	Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, thước đo	Đo kích thước tổn thương trên hình ảnh
	Vị trí đột biến gen	Dựa trên kết quả Giải trình tự gen	Bộ câu hỏi	Hồi cứu hồ sơ bệnh án
Đánh giá thời gian sống còn toàn bộ	Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh nhân tử vong.	Tính theo đơn vị tháng	Sử dụng phương pháp Kaplan – Meier để ước tính thời gian sống thêm và test Log Rank để so sánh	Liên hệ với người nhà để lấy số liệu ngày tử vong.

2.6. Quy trình thực hiện

2.6.1. Đánh giá trước điều trị

- Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng: các triệu chứng của bệnh, đánh giá đau bằng thang điểm 1-10, hội chứng cận u.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng (PS), ghi nhận về các bệnh phối hợp.

- Cận lâm sàng: Chụp cắt lớp ngực. Siêu âm hoặc chụp cắt lớp ổ bụng, xạ hình xương toàn thân, chụp CTscan hoặc MRI sọ não: đánh giá tại chỗ tại vùng và mức độ di căn xa. Marker ung thư: CEA, Cyfra 21.1

- Mẫu bệnh phẩm đã được sinh thiết và có kết quả mô bệnh học được gửi làm xét nghiệm đột biến gen EGFR bằng 1 trong 3 phương pháp: giải trình tự gen trực tiếp (Sanger Sequencing), RealTime-PCR hoặc giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing, NGS). Nhóm nghiên cứu ghi nhận kết quả.

2.6.2. Tiến hành điều trị

Giortrif uống 1 viên hàng ngày

- Liều ghi nhận theo lựa chọn của bác sĩ lâm sàng

- Giảm liều và ngừng thuốc: theo hướng dẫn sử dụng thuốc

Đối với độc tính độ 1,2: không dừng thuốc, không giảm liều

Độc tính độ 3 hoặc độ 2 kéo dài (>7 ngày liên tục) hoặc tiêu chảy độ 2 trên 48 giờ dù đã điều trị tối ưu hoặc suy thận độ 2: Tạm dừng thuốc, điều trị độc tính. Phục hồi về độ 0/1 thì giảm 10mg so liều chuẩn. Liều tối thiểu 20mg/ngày.

Mức độ 4: Ngừng thuốc, điều trị độc tính

Viêm phổi kẽ do TKI từ > độ 2: dừng thuốc

- Xử trí tác dụng phụ: theo hướng dẫn của nhà sản xuất và Bộ y tế

2.7. Xử lý số liệu: số liệu nghiên cứu được mã hóa, nhập, xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân

3.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là khoảng 58,2 tuổi. Người trẻ nhất là 32 tuổi và già nhất là 76 tuổi.

3.1.2. Các chỉ số khác

Bảng 1. Bảng đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

	Số lượng	Tổng	%
Hút thuốc			
Có	26	44	49,1
Không	18		40,9
ECOG			
0	24	44	54,5
1	19		43,2
2	1		2,3
3	0		0
Giới			
Nam	27	44	61,4
Nữ	17		38,6

Giai đoạn			
IIC	4	44	9,1
IVA	5		11,4
IVB	35		79,5
Di căn não			
Có	9	44	20,5
Không	34		77,3
Không có thông tin	1		2,3
Xạ trị não			
Toàn não	1	9	11,1
Gamma knife	3		33,3
Không	5		55,6

Khoảng 49% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá. 54,5% ECOG=0, 43,1% ECOG =1 và 2,3% ECOG = 2, không có bệnh nhân nào tại thời điểm bắt đầu điều trị với afatinib có ECOG =3.

Nam chiếm 61,4%, nữ chiếm 38,6%. 79,5% bệnh nhân ở giai đoạn IVB, 11,4% ở

giai đoạn IVC, 9,1% bệnh nhân ở giai đoạn IIC.

Thời điểm bắt đầu điều trị, 9 bệnh nhân có di căn não. Trong số đó 3 người được xạ phẫu trước điều trị, 1 người xạ toàn não và có tới 5 người chỉ dùng afatinib.

3.1.3. Tỷ lệ các loại đột biến gen

Bảng 2. Tỷ lệ các loại đột biến

Loại đột biến	Số lượng	%
DEL19	19	43.2
L858R	8	18.2
S768I	3	6.8
G719X + S768I	3	6.8
G719X	2	4.5
G719S + S768I	2	4.5
G719C + S786I	1	2.3
G719C + L861Q	1	2.3
INS20	1	2.3
DEL19 + A750P	1	2.3
L861Q	1	2.3
L861Q + G719A	1	2.3
T263P	1	2.3
Total	44	100.0

45,5% bệnh nhân có đột biến Del19 chiếm tỷ lệ cao nhất. Đứng thứ 2 là đột biến L858R, chiếm 25%. Thứ 3 là đột biến hiếm, nhạy thuốc tại exon 18 chiếm 15,8%. Đứng

thứ 4 là đột biến hiếm, nhạy thuốc tại exon 20 chiếm 11,4%. Có 1 bệnh nhân (2,3%) có đột biến exon 7 vị trí T263P.

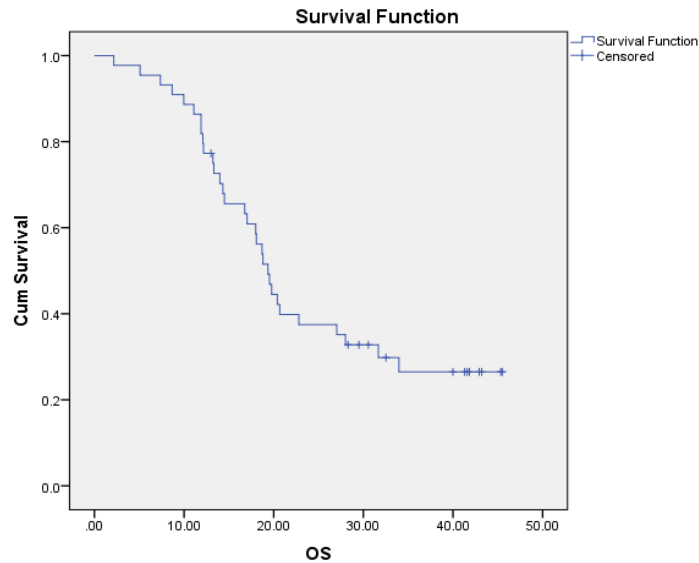
9 bệnh nhân có đột biến kép trong đó 88,9% là hai đột biến hiếm, 11,1% (1 bệnh nhân) có đột biến hiếm kèm theo đột biến Del19.

3.2. Sống còn toàn bộ

Trong số 44 bệnh nhân, có 2 bệnh nhân

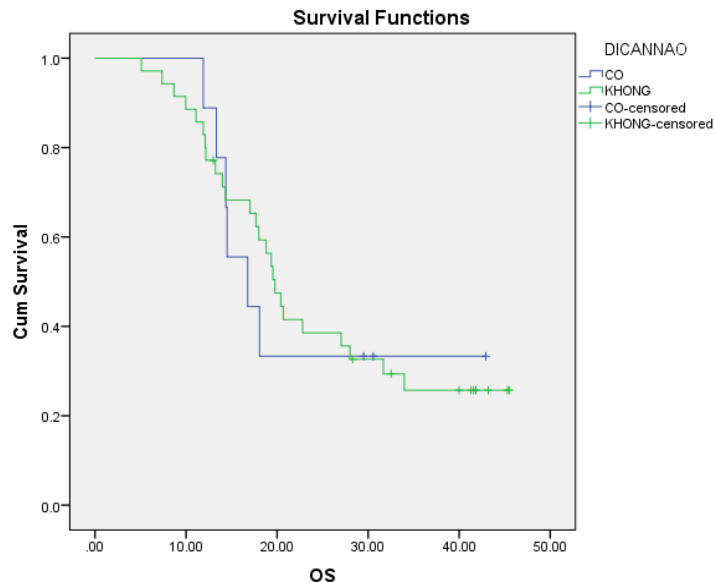
bị mất dấu điều trị, không đánh giá được sống còn toàn bộ, 42 bệnh nhân được đưa vào phân tích sống còn toàn bộ.

3.2.1. Trung vị sống còn toàn bộ: Trung vị thời gian sống còn toàn bộ (mOS) của nhóm nghiên cứu là $19,37 \pm 1,10$ tháng.

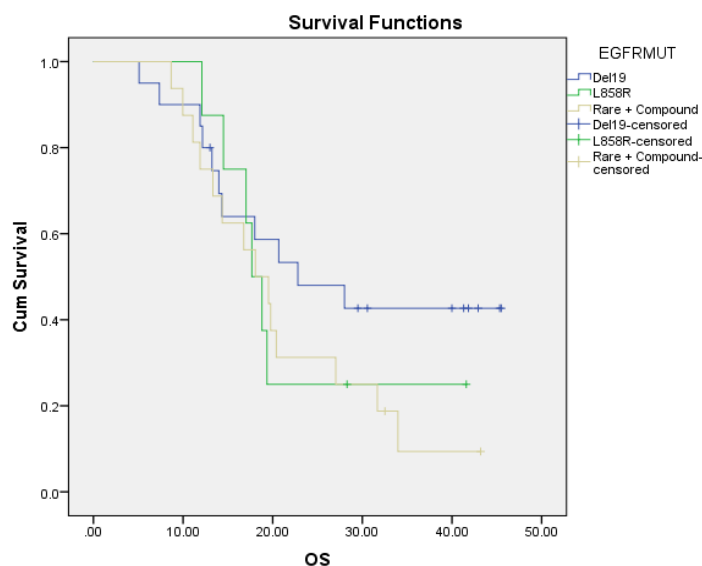


Biểu đồ 1. Sống còn toàn bộ chung

3.2.2. Sống còn toàn bộ theo tình trạng di căn não vị trí đột biến gen



Biểu đồ 2. Sống còn toàn bộ theo tình trạng di căn não



Biểu đồ 3. Sống còn toàn bộ theo vị trí đột biến gen

mOS của nhóm di căn não đạt $16,77 \pm 3,38$ tháng thấp hơn so với nhóm không di căn não là $19,77 \pm 1,15$ tháng, nhưng không có ý nghĩa với $p = 0,9$.

Nhóm bệnh nhân có đột biến gen tại exon 19 là có mOS tốt nhất $22,9 \pm 7,1$ tháng, đứng thứ 2 là nhóm có đột biến hiếm ($18,07 \pm 2,76$

tháng), đứng thứ 3 là nhóm có đột biến L858R với mOS đạt $17,67 \pm 1,25$ tháng. Tuy nhiên khác biệt giữa các nhóm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.3. Sống còn toàn bộ theo các bước điều trị sau TKI

Bảng 3. Sống còn toàn bộ theo điều trị sau TKI

Bước 2	Tổng số BN	Tử vong	Còn sống	mOS	P value
Chăm sóc giảm nhẹ	13 (30,9)	13 (100)	0 (0)	$16,77 \pm 2,39$	$p = 0,000$
Hóa trị	19 (45,2)	18 (94,5)	1 (5,3)	$17,03 \pm 2,3$	
Osimertinib	10 (23,9)	0 (0)	10 (100)	NR	
Tổng	42 (100)	31 (73,8)	11 (26,2)	$19,37 \pm 1,10$	

Số liệu liệt kê ở dạng n (%)

Có 13 bệnh nhân (30,9%) chỉ chăm sóc triệu chứng sau khi tiến triển, 19 bệnh nhân (45,2%) điều trị hóa trị, 10 bệnh nhân điều trị osimertinib (23,9%). Tại thời điểm phân tích, không có bệnh nhân nào ở nhóm chăm sóc giảm nhẹ còn sống, 1 bệnh nhân ở nhóm hóa trị còn sống (5,3%), toàn bộ số bệnh nhân điều trị osimertinib còn sống (100%). mOS của nhóm chăm sóc giảm nhẹ đạt $16,77 \pm 2,39$ tháng, nhóm hóa trị đạt $17,03 \pm 2,3$

tháng, nhóm điều trị osimertinib chưa ước tính được. Sự khác biệt về OS giữa nhóm dùng osimertinib và 2 nhóm còn lại là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sống còn toàn bộ chung

mOS của nhóm nghiên cứu là $19,37 \pm 1,10$ tháng. Trong LUX-Lung 3, mOS nhóm afatinib là 28,2 tháng (KTC 95% 24,6–33,6)⁵

và trong LUX-Lung 6, mOS nhóm điều trị afatinib là 23,1 tháng (KTC 95% 20,4 – 27,3)⁴. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với các thử nghiệm lâm sàng này, một số nguyên nhân là: cỡ mẫu nhỏ, số bệnh nhân không tiếp nhận điều trị bước 2 nhiều (30,9%), số bệnh nhân được điều trị osimertinib thấp (24%).

4.2. Sống còn toàn bộ theo tình trạng di căn não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân chưa có di căn não tại thời điểm chẩn đoán có mOS cao hơn bệnh nhân đã di căn não ($16,77 \pm 3,38$ tháng so với $19,77 \pm 1,15$ tháng) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa với $p > 0,05$. Số lượng bệnh nhân di căn não của chúng tôi chỉ có 9 bệnh nhân do đó phân tích sự khác biệt chưa có ý nghĩa, chúng tôi cần phải có phân tích mở rộng thêm với cỡ mẫu đủ lớn để có kết quả đáng tin cậy hơn trong tương lai. Di căn não được biết đến là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng vì não là cơ quan tối quan trọng của cơ thể và nồng độ thuốc trong não thấp hơn các tạng khác liên quan đến tính thấm của hàng rào máu não. Mặc dù vậy, mOS nhóm di căn não của chúng tôi đạt khoảng 10 tháng, một con số khả quan so với các nghiên cứu khác (7,2 tháng trong LUX-lung 7⁴).

4.3. Sống còn toàn bộ theo vị trí đột biến gen

Nhóm bệnh nhân có đột biến Del19, L858R và đột biến hiếm có mOS lần lượt là $22,8 \pm 7,1$ tháng, $17,6 \pm 1,25$ tháng và $18,07 \pm 1,76$ tháng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,31$. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với những nghiên cứu lớn đã kết luận trước đó: đột biến exon 19 và L858R là hai loại đột biến nhạy cảm nhất với TKIs, trong đó exon 19 có tỷ lệ đáp ứng và

thời gian sống còn tốt nhất khi điều trị với bất kể TKIs nào (thể hệ 1,2 hay 3)^{6,7}. Trong LUX-Lung 3 và LUX-Lung 6, bệnh nhân có đột biến Del19 điều trị bằng afatinib có mOS dài nhất so với các vị trí đột biến khác, lần lượt đạt 33,3 tháng (95% CI 26,8 – 41,5) và 31,4 tháng (95% CI 24,2 – 35,3)^{5,6}.

Đột biến hiếm được đánh giá là đáp ứng kém với TKIs. mOS của nhóm này trong nghiên cứu đạt 18 tháng tương tự kết quả ở phân tích hậu kỳ về đột biến hiếm trong LUX-Lung 2, 3 và 6 với mOS của nhóm G719X, S768I và L861Q là 19,4 tháng^{5,4,6}.

Trong nghiên cứu có bệnh nhân mang đột biến EGFR INS 20 nhưng vẫn được tuyển bệnh do trong nhóm đột biến này có những dưới nhóm đã được kết luận vẫn nhạy cảm với TKIs ví dụ A763_Y764insFQEA, H773dup, H773_V774insNPH và N771delinsKG. Điều kiện xét nghiệm của Việt Nam chưa thể giải mã sâu hơn cho nhóm này, do đó nhóm nghiên cứu vẫn tuyển bệnh nhân mang đột biến INS20 vào nghiên cứu^{8,9}. Tương tự, hiệu quả của các TKIs trên T263P ít được báo cáo và không rõ ràng, do vậy vẫn được tuyển chọn vào nghiên cứu

4.4. Sống còn toàn bộ theo bước điều trị sau TKI

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được điều trị bước 2 với Osimertinib có tiên lượng khả quan nhất về sống còn toàn bộ, chưa có bệnh nhân nào trong nhóm này tử vong tính đến thời điểm phân tích. Nghiên cứu Aura3 trên những bệnh nhân có T790M dương tính, kháng với TKIs thế hệ 1/2 được điều trị với TKI thế hệ 3 cho mOS đạt 26,8 tháng so với 22,5 tháng ở nhóm hóa trị. Nhóm hóa trị platinum + Pemetrexed trong nghiên cứu Aura3 có tỷ lệ chuyển nhánh cao (99 bệnh nhân chiếm 71%) đó có thể là lý do làm kéo dài mOS ở

nhánh này so với các nghiên cứu về hóa trị khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không phải tất cả các bệnh nhân đều được làm xét nghiệm T790M sau kháng Afatinib để tiếp cận với bước 2 Osimertinib. Một nguyên nhân khác là nghiên cứu được tiến hành trong giai đoạn Covid19, do đó việc điều trị các bước tiếp theo bị trì hoãn hoặc không thực hiện được, làm ảnh hưởng tới sống còn của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Tiến hành nghiên cứu trên 44 trường hợp UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR, được điều trị bước 1 bằng afatinib, chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Trung vị sống còn toàn bộ của nhóm nghiên cứu đạt $19,37 \pm 1,10$ tháng.

- Điều trị nối tiếp osimertinib đem lại tiên lượng khả quan về sống còn cho bệnh nhân sau kháng afatinib.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Diệu B, Đức NB, Thuận NV.** Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam 2004 – 2008 qua số liệu của 6 vùng. Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam. Published online January 2010.
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. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. **Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al.** Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2003; 21(20): 3798-3807. doi: 10.1200/ JCO. 2003. 11.069
4. **Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7):** a phase 2B, open-label, randomised controlled trial - PubMed. Accessed August 31, 2023. [https:// pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/27083334/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083334/)
5. **Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al.** Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013; 31(27): 3327-3334. doi: 10.1200/ JCO. 2012.44.2806
6. **Schuler M, Paz-Ares L, Sequist LV, et al.** First-line afatinib for advanced EGFRm+ NSCLC: Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials. Lung Cancer. 2019; 133: 10-19. doi: 10.1016/ j.lungcan. 2019.04.006
7. **Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al.** Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020; 382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
8. **Zöchbauer-Müller S, Kaserer B, Prosch H, et al.** Case Report: Afatinib Treatment in a Patient With NSCLC Harboring a Rare EGFR Exon 20 Mutation. Front Oncol. 2020; 10:593852. doi:10.3389/fonc.2020.593852
9. **Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al.** Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2013;8(2):179-184. doi:10.1097/JTO.0b013e3182779d18

NGHIÊN CỨU SỐNG THÊM VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG ĐIỀU TRỊ ERLOTINIB BƯỚC 1 BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Đỗ Mai Linh^{1,2}, Trần Huy Thịnh¹, Nguyễn Văn Hiếu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển và một số yếu tố liên quan trong điều trị erlotinib bước 1 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV có đột biến EGFR. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, tiến hành trên 302 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng erlotinib đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được tại Bệnh viện K. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển và một số yếu tố liên quan. **Kết quả:** Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17 tháng. Sống thêm không tiến triển dài hơn ở nhóm người bệnh có chỉ số toàn trạng PS từ 0 đến 1, mang đột biến mất đoạn exon 19 và chưa di căn não với p có nghĩa thống kê. **Kết luận:** Điều trị erlotinib bước 1 cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đột biến EGFR đem lại hiệu quả cao, đặc biệt các trường hợp mang đột biến nhạy thuốc và chưa di căn não.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, erlotinib.

SUMMARY

PROGRESSION-FREE SURVIVAL AND RELATED FACTORS IN THE FIRST-LINE ERLOTINIB TREATMENT FOR ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS HARBORING EGFR MUTATIONS

Objectives: To evaluate the progression-free survival (PFS) and some related factors in the first-line erlotinib treatment for advanced non-small lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutations. **Methods:** Descriptive research, 302 NSCLC patients at the last-stage harboring EGFR mutation were treated with erlotinib until progression or unacceptable toxicity in Vietnam National Cancer Hospital. **Results:** Median PFS was 17 months. PFS was significantly longer in patients with ECOG PS from 0 to 1, who carried Del19 and had no brain metastases. **Conclusions:** The first-line erlotinib treatment for advanced NSCLC patients with EGFR sensitive mutations and had no brain metastases is highly effective.

Keywords: non-small cell lung cancer, EGFR mutation, erlotinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam UTP có tỷ lệ mắc 14,4% chỉ đứng thứ hai sau ung thư gan^{1,2,3}. Điều trị UTP dựa vào thể mô bệnh học, đặc điểm sinh học phân tử, giai đoạn và toàn trạng người bệnh... Chiếm phần lớn các trường hợp thuộc nhóm

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Mai Linh

Email: mailinh606@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

UTPKTBN (85-90%), có tiên lượng tốt hơn UTP tế bào nhỏ⁴. Khoảng 40% bệnh nhân UTPKTBN khi được phát hiện đã có di căn xa, không còn khả năng phẫu thuật hoặc hóa xạ đồng thời. Việc điều trị những giai đoạn này chủ yếu để giảm nhẹ triệu chứng cũng như kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân (BN). Nếu như không có những bước đột phá để tìm ra các thuốc mới với cơ chế điều trị mới, tỷ lệ sống sót sau 5 năm của BN UTP là rất thấp. Cùng sự phát triển của sinh học phân tử, nhiều đột biến gen đã được xác định có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của UTP, trong đó hay gặp nhất phải kể đến các đột biến EGFR. Điều trị bước 1 bằng các thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase (EGFR-TKIs) trong đó phải kể đến erlotinib đã được chứng minh là lựa chọn hiệu quả cho BN UTPKTBN đột biến EGFR giai đoạn tiến xa, với nhiều lợi ích vượt trội so với hóa chất truyền thống⁵⁻⁸.

Từ vài năm trở lại đây, ở trong nước ngày càng nhiều người bệnh UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR được tiếp cận erlotinib trong điều trị bước 1 và đã cho kết quả khả quan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: ***“Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển và một số yếu tố liên quan trong điều trị erlotinib bước 1 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 302 người bệnh UTPKTBN giai đoạn IV đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng erlotinib (150mg) 01 viên/ngày.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các BN tuổi từ 18 trở lên, chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IV theo AJCC phiên bản 8, được khẳng định bằng kết quả mô bệnh học, có đột biến

EGFR được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS (Next generation sequencing) hoặc Real-time PCR, chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG PS) 0-3, có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng, được điều trị bằng erlotinib lần đầu và ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp không đáp ứng 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 BN và người nhà, BN từ chối hợp tác, không theo dõi được, được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

Cỡ mẫu: Theo công thức tính

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

n: Cỡ mẫu tối thiểu nghiên cứu cần có.

α : Mức ý nghĩa thống kê. Lấy giá trị $\alpha = 0,05$.

Z: Hệ số tin cậy, $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ (với giá trị $\alpha = 0,05$, độ tin cậy 95%).

p: Tỷ lệ sống thêm 2 năm của erlotinib từ nghiên cứu trên thế giới ($p = 0,49$)⁸.

ϵ : Mức chính xác tương đối, thường chọn trong khoảng (0.1-0.4), chọn $\epsilon = 0,2$.

Theo công thức, cỡ mẫu tối thiểu là 100. Nghiên cứu này chúng tôi có **302** BN.

Các bước tiến hành: BN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được đánh giá và ghi nhận các biến số/chỉ số nghiên cứu sau:

- Tuổi, giới, các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân, đánh giá chỉ số toàn trạng

ECOG PS, chỉ số BMI, ghi nhận các bệnh lý phối hợp, tiền sử hút thuốc.

- Đánh giá kích thước, mức độ xâm lấn của khối u, kích thước...

- Đánh giá mức độ di căn xa.

- Đánh giá tình trạng đột biến EGFR: bệnh phẩm (từ khối u, máu, hạch hoặc cơ quan di căn). Đột biến EGFR được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS (Next generation sequencing) hoặc Real-time PCR.

- Điều trị erlotinib 150mg uống ngày 1 viên đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được.

- Xử trí các tình huống trong quá trình điều trị:

+ Đi ngoài phân lỏng: Độ II dùng Loperamid và dùng tiếp liều cũ. Độ III điều trị cho tới khi chuyển sang độ I, II hay khỏi, kết hợp giảm liều. Tạm dừng nếu giảm liều không kết quả.

+ Ban trên da độ III: Điều trị triệu chứng và giảm liều điều trị cho đến khi chuyển sang độ I, II hay khỏi. Tạm dừng nếu không đỡ sau điều trị.

+ Tăng bilirubin hay men gan gấp 3 lần bình thường: Dừng điều trị. Điều trị nội khoa. Trường hợp tăng dưới 3 lần mức bình thường, điều trị nội khoa và tiếp tục dùng các thuốc ức chế tyrosine kinase.

- Các điều trị phối hợp khác: di căn xương (tia xạ giảm đau, chống chèn ép, thuốc chống hủy xương), di căn não (xạ trị toàn não hoặc xạ phẫu)...

Đánh giá kết quả điều trị:

* Đánh giá đáp ứng:

- Sau mỗi đợt điều trị, người bệnh được khám lại để đánh giá lâm sàng và các tác dụng không mong muốn. Các BN có triệu chứng lâm sàng thuyên giảm hoặc ổn định

được làm các xét nghiệm đánh giá mỗi 3 tháng/lần, bao gồm chụp cắt lớp lồng ngực, siêu âm hoặc chụp cắt lớp ổ bụng, chụp MRI đối với những trường hợp có di căn não.

- Những trường hợp bệnh tiến triển trên lâm sàng được làm các xét nghiệm đánh giá ngay tại thời điểm đó.

- Đánh giá đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc RECIST.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh: được tính bằng tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên.

* Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển:

- Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị erlotinib đến khi bệnh tiến triển qua đánh giá đáp ứng khách quan.

Công thức: (STKTT) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày bệnh tiến triển – ngày bắt đầu điều trị erlotinib)/30,42.

- Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng sau điều trị.

- Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, tình trạng hút thuốc, chỉ số toàn trạng PS, đột biến EGFR, tình trạng di căn não...

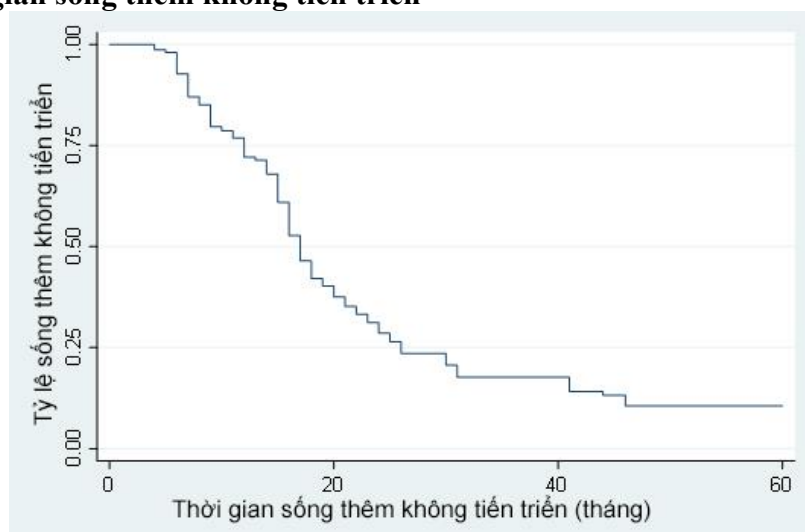
* Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0. Phân tích đa biến bằng phần mềm Stata 8.0. Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

- 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. Nghiên cứu đã được chấp thuận triển khai của Ban Giám đốc Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

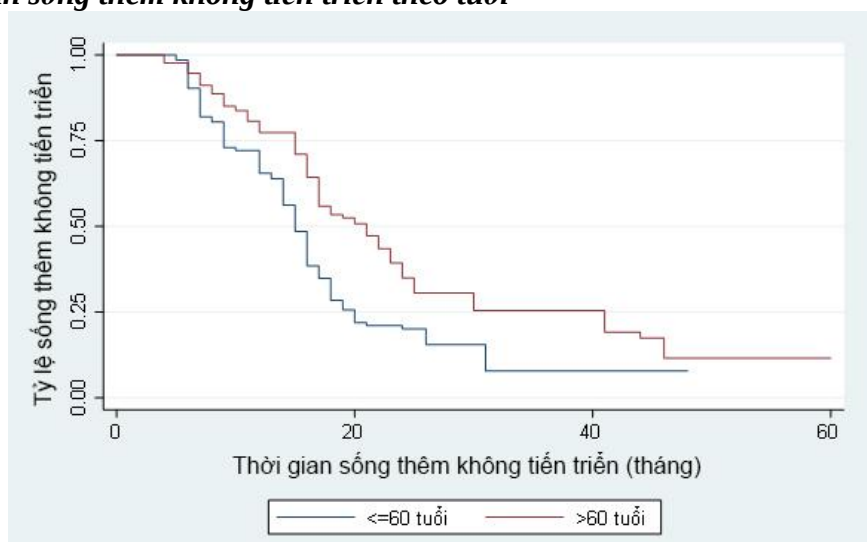
Bảng 1. Sống thêm không tiến triển

Sống thêm không tiến triển						
Trung vị (tháng)	Mìn (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)	36 tháng (%)
17	4	60	92,7	72,1	28,6	17,7

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển (STKTT) trung vị là 17 tháng (ít nhất 4 tháng; dài nhất 60 tháng). STKTT 6 tháng đạt 92,7%; 12 tháng: 72,1%; 24 tháng: 28,6% và 36 tháng đạt 17,7%.

3.2. Mối tương quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển và một số yếu tố

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi

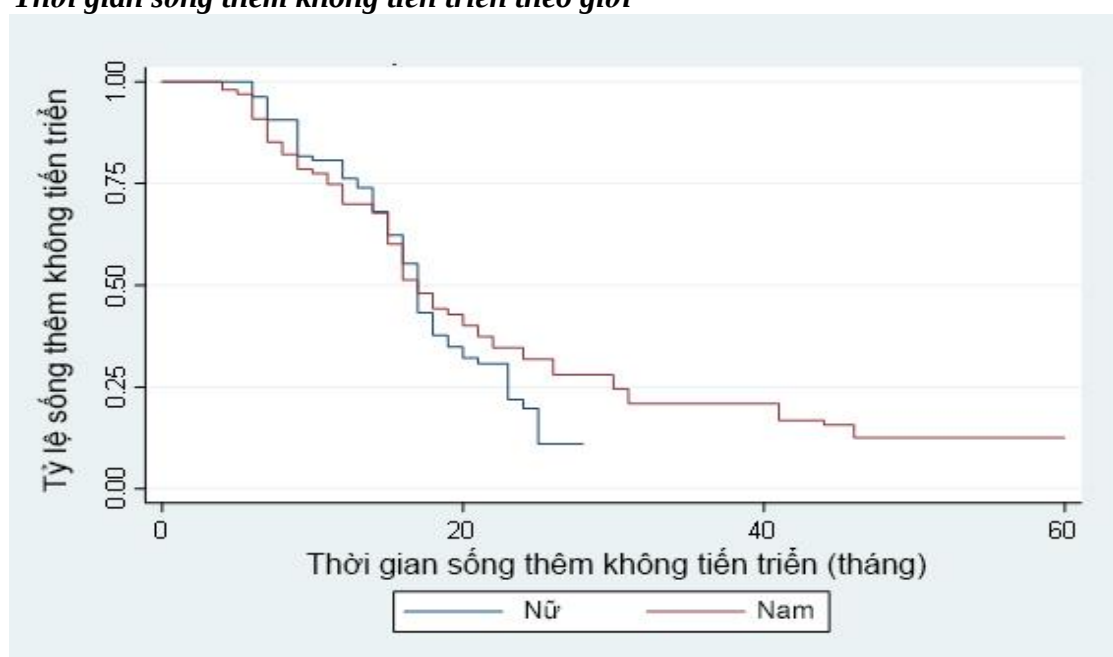


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi

Bảng 2. Sống thêm không tiến triển theo tuổi

Tuổi	Sống thêm không tiến triển							p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)	36 tháng (%)	
≤ 60 tuổi (n = 151)	16	5	48	92,2	70,8	25,2	13,4	0,27
> 60 tuổi (n = 151)	21	4	60	93,9	74,9	35,4	18,6	

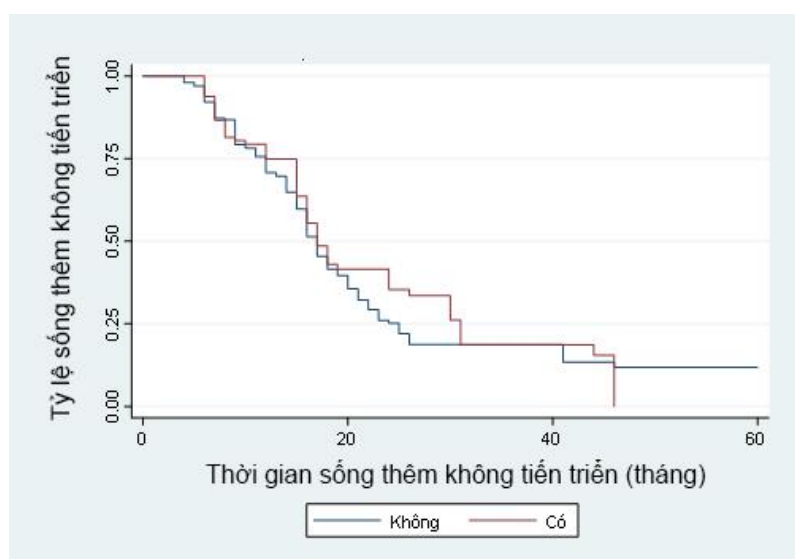
Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển trên các nhóm tuổi trên 60 và dưới 60 ($p > 0,05$).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới**Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới****Bảng 3. Sống thêm không tiến triển theo giới**

Giới	Sống thêm không tiến triển							p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)	36 tháng (%)	
Nữ (n = 106)	17	6	28	96,2	76,2	19,7	-	0,25
Nam (n = 196)	17	4	60	90,8	69,9	31,8	20,9	

Nhận xét: Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển ở 2 nhóm nam và nữ là như nhau ($p > 0,05$).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc



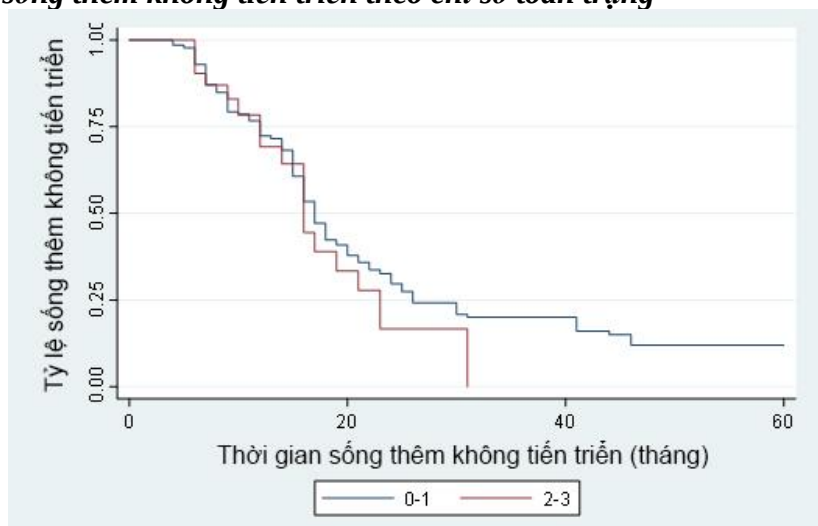
Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc

Bảng 4. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc

Hút thuốc	Sống thêm không tiến triển							p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)	36 tháng (%)	
Không (n = 204)	17	4	60	92,2	70,8	25,2	13,4	0,27
Có (n = 98)	17	4	60	93,9	74,9	35,4	18,6	

Nhận xét: Trung vị sống thêm không tiến triển ở nhóm có hút thuốc và không hút thuốc là không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

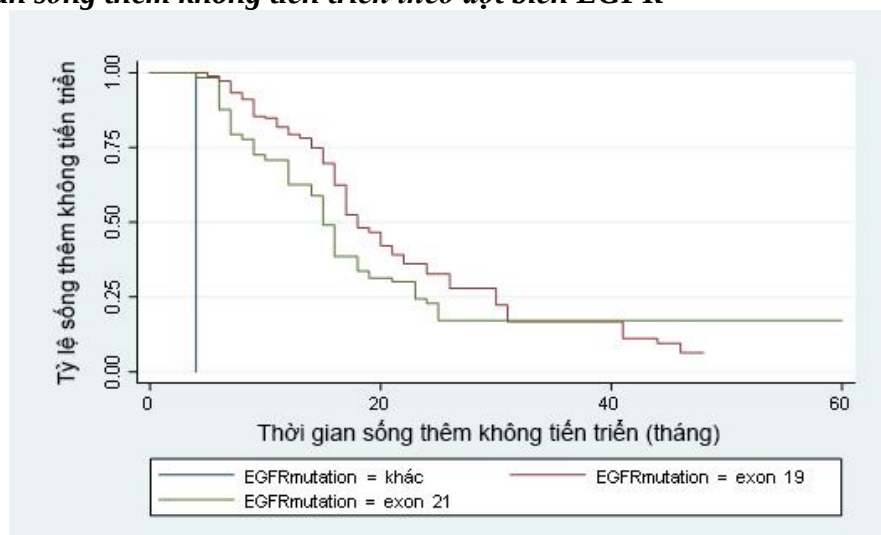


Biểu đồ 5. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

Bảng 5. Sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

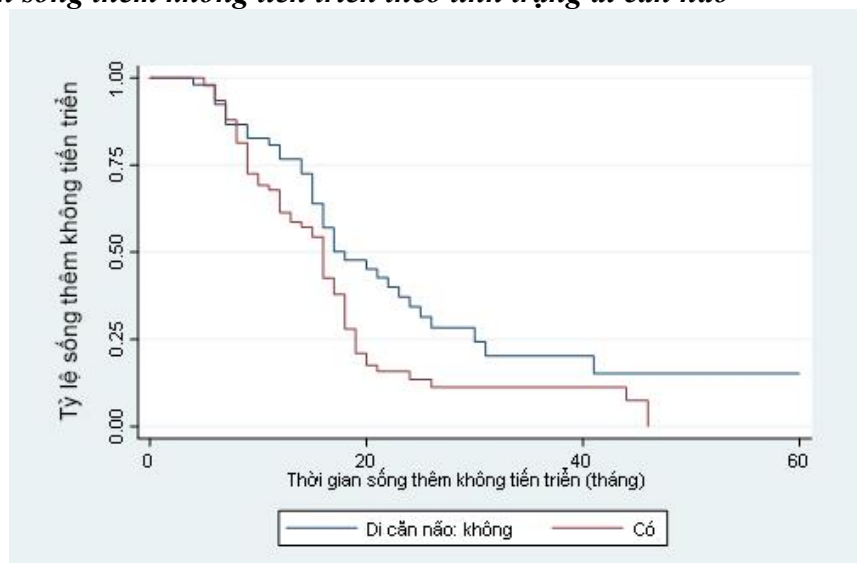
PS	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển							p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)	36 tháng (%)	
0-1 (n=271)	17	4	60	92,9	72,3	29,7	20,0	<0,01
≥ 2 (n=31)	16	6	31	90,3	69,2	16,7	-	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển ở nhóm BN toàn trạng PS từ 0-1 là 17 tháng, cao hơn so với nhóm PS ≥ 2 là 16 tháng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo đột biến EGFR**Biểu đồ 6. Thời gian sống thêm không tiến triển theo đột biến EGFR****Bảng 6. Thời gian sống thêm không tiến triển theo đột biến EGFR**

Loại đột biến	Sống thêm không tiến triển							p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)	36 tháng (%)	
Exon 19 (n = 179)	18	5	48	97,2	79,3	32,7	11,1	<0,01
Exon 21 (n = 121)	15	4	60	87,6	62,5	22,9	17,2	
Exon 21 kèm đột biến khác (n = 2)	4	4	4	-	-	-	-	

Nhận xét: Trung vị sống thêm không tiến triển ở BN có đột biến exon 19 là 18 tháng, cao hơn nhóm mang đột biến exon 21 là 15 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn não**Biểu đồ 7. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn não****Bảng 7. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tình trạng di căn não**

Di căn não	Sống thêm không tiến triển							p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)	36 tháng (%)	
Không (n = 210)	18	4	60	92,4	76,7	34,3	20,2	<0,01
Có (n = 92)	16	5	46	93,5	61,4	13,5	11,3	

Nhận xét: Trung vị sống thêm không tiến triển của nhóm không có di căn não cao hơn so với nhóm có di căn não (18 tháng so với 16 tháng) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

UTP 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 thời gian sống thêm của erlotinib đạt từ 8,4 – 13,1 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị sống thêm không tiến triển (STKTT) là 17 tháng, ngắn nhất 4 tháng, dài nhất 60 tháng. STKTT 6

tháng đạt 92,7%; 12 tháng 72,1%; 24 tháng 28,6% và 36 tháng đạt 17,7%.

Kết quả chúng tôi cao hơn một số báo cáo nhưng không quá khác biệt với dữ liệu đời thực trong vài năm gần đây. Ngoài do sự không đồng nhất về đối tượng giữa các nghiên cứu, có thể giải thích khác biệt này bằng một số nguyên nhân sau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh mang đột biến exon 19 và 21 là đột biến nhạy thuốc chiếm phần lớn (99,4%). Đột biến exon 19 có tiên lượng tốt hơn chiếm nhiều hơn (59,3%); số lượng BN mang đột biến kép, đột biến hiếm

rất ít (chỉ 2/302 người bệnh chiếm 0,6%); không BN nào mang đột biến kháng thuốc nguyên phát, không trường hợp nào phải tạm ngừng do độc tính mức độ nặng, từ đó giúp tối đa hóa hiệu quả điều trị, kéo dài thời gian sống thêm.

Mặc dù kết quả của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu kinh điển nhưng thực tế trên lâm sàng, tại Bệnh viện K và một số trung tâm ung bướu, không khó để gặp nhiều BN dùng EGFR-TKIs thế hệ 1 như erlotinib có thời gian bệnh ổn định rất lâu, kéo dài từ nhiều năm trở lên.

So sánh với các nghiên cứu điều trị erlotinib bước 2, kết quả trung vị STKTT của chúng tôi cao hơn. Trong nghiên cứu WJOG5108L (2016), giá trị này là 7,5 tháng⁹. Theo Lê Thu Hà và CS (2017), trung vị STKTT của erlotinib là 8,3 tháng¹⁰. Vì vậy, ở những BN có đột biến EGFR, EGFR-TKIs là lựa chọn ưu tiên ngay từ bước 1.

Sống thêm không tiến triển và một số yếu tố liên quan

Qua phân tích mối tương quan giữa thời gian STKTT và một số yếu tố, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt giữa các nhóm về chỉ số toàn trạng PS, loại đột biến EGFR, tình trạng di căn não với giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

Sống thêm không tiến triển và chỉ số toàn trạng PS

Nhóm BN với chỉ số PS từ 0 – 1 có trung vị STKTT là 17 tháng, cao hơn nhóm PS ≥ 2 là 16 tháng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền (2018) và Nguyễn Thanh Hoa (2019), trung vị STKTT nhóm BN với PS < 2 cao hơn nhóm PS ≥ 2 . Lý giải điều này có thể do BN thể trạng kém trong nghiên cứu chúng tôi đi kèm di căn nhiều cơ quan. Một số nghiên

cứ ghi nhận số lượng cơ quan di căn ảnh hưởng đến STKTT, di căn từ 2 cơ quan trở lên có thể làm giảm khoảng 50% thời gian STKTT so với không có hoặc có một cơ quan di căn^{11,12}.

Sống thêm không tiến triển và loại đột biến EGFR

Nhóm đột biến exon 19 đạt trung vị STKTT là 18 tháng, cao hơn nhóm đột biến exon 21 là 15 tháng với $p < 0,01$. 2 trường hợp mang đột biến kép cùng trên exon 21 có đáp ứng kém, đi kèm thời gian STKTT thấp (4 tháng).

Nguyên nhân khiến đột biến mất đoạn exon 19 có tiên lượng tốt hơn có thể do khác biệt về cấu trúc sinh học. Cụ thể, vị trí đột biến Del19 nằm trong khoang gắn kết ATP của EGFR kinase, dẫn đến độ nhạy cao hơn với các thuốc EGFR-TKIs so với L858R có vị trí nằm xa khoang gắn kết hơn. Bên cạnh đó, exon 21 có tỉ lệ xuất hiện đột biến kép nhiều hơn exon 19, gánh nặng khối u của exon 21 lớn hơn... Đây là những yếu tố tiên lượng xấu trong điều trị làm BN mang đột biến exon 21 có thể có đáp ứng kém hơn nhóm mang đột biến exon 19. Do vậy, người bệnh với đột biến exon 19 có thời gian STKTT dài hơn.

Sống thêm không tiến triển và tình trạng di căn não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN không di căn não có trung vị STKTT là 18 tháng, cao hơn nhóm di căn não là 16 tháng ($p < 0,01$). Di căn não là một trong số những yếu tố tiên lượng xấu, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị cũng như thời gian sống thêm của người bệnh. Các trường hợp này thường có kết cục kém. Mặc dù so với osimertinib, EGFR-TKIs thế hệ 1 như erlotinib còn nhiều hạn chế, nhưng thuốc vẫn đem lại lợi ích cao hơn so với hóa trị nhờ trọng lượng phân tử

thấp, có thể qua được hàng rào máu não. Tùy từng trường hợp cụ thể, theo số ổ di căn, thể tích tổn thương, triệu chứng lâm sàng... người bệnh sẽ được điều trị erlotinib kết hợp xạ phẫu hoặc xạ toàn não, điều trị nội khoa phối hợp...

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 không tiến triển là 17 tháng.
- Sống thêm không tiến triển cao hơn ở nhóm người bệnh có chỉ số toàn trạng PS từ 0-1, mang đột biến mất đoạn exon 19 và chưa di căn não với p có ý nghĩa thống kê.

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. **World Health Organization (WHO).** Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-l...
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. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
5. **Trần Văn Thuấn, Đào Văn Tú.** Cancer control in Vietnam: where are we now. *Cancer control.* 2016.
6. **Nguyễn Văn Hiếu.** Ung thư học. Nhà xuất bản Y học. 2015.
7. **Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al.** Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311.
8. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.** Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-742.
9. **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;34(27):3248-3257.
10. **Lê Thu Hà.** Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn. Trường Đại học Y Hà Nội. 2017.
11. **Nguyễn Thị Thanh Huyền.** Đánh giá kết quả điều trị Erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen EGFR. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2019;242-243.
12. **Nguyễn Thanh Hoa, Đỗ Hùng Kiên.** Đánh giá kết quả điều trị bước một của thuốc erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K. Trường Đại Học Y Hà Nội. 2019.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III KHÔNG PHẪU THUẬT SỬ DỤNG KỸ THUẬT XẠ VMAT TẠI BỆNH VIỆN K

Đinh Công Định¹, Nguyễn Công Hoàng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá kết quả điều trị, một số tác dụng phụ cấp cũng như đánh giá kết quả sống thêm và phân tích một số yếu tố liên quan trong xạ trị VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh cho BN UTPKTBN GĐ III không phẫu thuật tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 60 BN UTPKTBN giai đoạn III không có khả năng phẫu thuật, được điều trị HXĐT tại Bệnh viện K. Hóa trị phác đồ EP x 2 ck, xạ trị kỹ thuật VMAT, xét điều trị củng cố 2 ck EP sau HXĐT tại Bệnh viện K từ 2017 – 2023. Đánh giá kết quả điều trị, biến chứng sớm trong và ngay sau khi kết thúc điều trị HXĐT. Nhận xét kết quả sống thêm và phân tích một số yếu tố liên quan.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của u cao: 90%. Tỷ lệ biến chứng sớm viêm phổi độ 2 thấp: 5%, không có BN viêm độ 3, 4. Biến chứng sớm viêm thực quản độ 2 là 6,7%, không có viêm độ 3,4. Kết quả sống thêm bệnh không tiến triển (STKTT) trung bình của nhóm bệnh nhân là 14.8 ± 1.9 tháng. Tỷ lệ STKTT tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 65% và 48%. Thời gian STKTT trung bình ở bệnh nhân GĐ IIIA (18.4 ± 2.3 tháng), GĐ IIIB (16.2 ± 2.1 tháng), GĐ

IIIC là (9.6 ± 1.9 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0.024$. Kết quả sống thêm toàn bộ (STTB) trung bình của nhóm bệnh nhân là 23.2 ± 2.1 tháng. Tỷ lệ STTB tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 78% và 53%.

Kết luận: Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy phân bố liều vào u rất cao, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao, biến chứng viêm phổi, viêm thực quản thấp. STKTT trung bình của nhóm BN là 14.8 tháng, STTB trung bình của nhóm BN là 23.2 tháng.

SUMMARY

RATIONALE FOR CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY BY UTILISING VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY TECHNIQUE FOR PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL-CELL LUNG CANCER AT K HOSPITAL

Purpose: Our study aimed to review the results, side effects and the progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and explore the factors associated with survival in treated for non-small cell lung cancer stage III at K hospital.

Methods: A retrospective and prospective study was performed on 60 stage III lung cancer inoperable patients who underwent concurrent chemoradiation therapy without surgery at K Hospital, the using EP 2cycles and 60Gy of RT; the using VMAT followed by IGRT technique, considered to consolidation chemotherapy EP 2 cycles after concurrent chemoradiation at K hospital from 2017 to 2023. Results, early side

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Công Định

Email: drdinhvn@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

effects and the progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and the factors associated with survival were evaluated.

Results: Respond rate of tumor: 90%. Rate of pneumonia early complication grade 2: 5%. Esophagitis early complication grade 2: 6.7%. The progression-free survival (PFS) was 14.8 ± 1.9 months. The 6-month and 12-month PFS was 65% and 48%, respectively. The mean PFS for patients presented with staged IIIA, staged IIIB, staged IIIC were (18.4 ± 2.3) months, (16.2 ± 2.1) month, (9.6 ± 1.9) months, respectively ($p = 0.024$). Therefore, the mean overall survival (OS) was 23.2 ± 2.1 months. The 12-month and 24-month OS was 78% and 53%, respectively.

Conclusion: In our study, we found that use VMAT followed by IGRT technique increase the response and decrease side effects. The mean progression-free survival (PFS) was 14.8 months, the mean overall survival (OS) was 23.2 months.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong 10 bệnh ung thư thường gặp trên thế giới. theo hiệp hội bệnh phổi Hoa kỳ năm 2020 có khoảng 228.000 ca mắc mới UTP. Số ca tử vong do UTP khoảng 23% trong tổng số BN chết vì bệnh ung thư. Ở Việt Nam, Theo Globocan 2020, UTP đứng thứ 2 về tỷ lệ mới mắc ở nam giới chiếm 18.9% người mắc mới, sau ung thư gan và cũng thứ 2 ở nữ giới sau ung thư vú, chiếm 9.1% ca mới mắc. Tính chung số người mắc UTP đứng thứ 2 sau ung thư gan. Tại Việt Nam hàng năm có khoảng 182.563 trường hợp mới mắc ung thư¹.

UTP có hai nhóm giải phẫu bệnh chính là ung thư biểu mô tế bào nhỏ (chiếm~ 20%) và ung thư biểu mô không tế bào nhỏ (UTPKTBN) (chiếm~80%), hai nhóm bệnh

này có phương pháp và điều trị tiên lượng khác nhau. Đối với điều trị UTPKTBN GD I,II, PT là chủ yếu, GD IIIa điều trị đa mô thức PT, hóa chất, xạ trị, GD IV vai trò của hóa trị được ưu tiên. Đối với UTP GD IIb-c: HXĐT là phương pháp điều trị quan trọng nhất. Từ xạ trị 2D với liều xạ 60-66Gy cho kết quả kiểm soát u tại chỗ tại vùng thấp, cho đến nay xạ trị 3D và nhiều kỹ thuật xạ trị hiện đại đã ra đời như xạ trị điều biến liều (ĐBL) gồm kỹ thuật điều biến cường độ (IMRT) và kỹ thuật điều biến liều hình cung theo thể tích (VMAT). Xạ trị sử dụng CT mô phỏng 4D, xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) đã đem lại các kết quả cao.

Kỹ thuật xạ trị VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) mang lại hiệu quả kiểm soát tại chỗ tốt, đảm bảo xạ trị trúng đích điều trị, làm giảm thể tích đích do giảm độ mở biên và giảm liều tối đa đối với cơ quan nguy cấp như: tim, tủy sống,.. Do đó làm tăng hiệu quả điều trị và giảm tác dụng phụ của xạ trị. Trên thế giới đã có một số tác giả công bố kết quả áp dụng kỹ thuật này điều trị bệnh UTPKTBN, cho kết quả cao. Ở Việt Nam nghiên cứu về vấn đề này còn hạn chế. Với xu hướng ứng dụng các kỹ thuật xạ trị hiện đại VMAT dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) trong điều trị nhằm đem lại hiệu quả điều trị cho BN UTPKTBN. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “*Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật sử dụng kỹ thuật xạ VMAT tại Bệnh viện K*”.

Mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị của nhóm BN nghiên cứu.*
2. *Đánh giá tác dụng không mong muốn của nhóm BN nghiên cứu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 60 BN UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, điều trị hóa xạ trị đồng thời bằng kỹ thuật VMAT tại Bệnh viện K Hà Nội từ năm 2017 đến năm 2023.

(*) Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn III theo AJCC VIII – 2017, có bằng chứng mô bệnh học

- BN được điều trị hóa - xạ trị đồng thời (Xạ trị bằng kỹ thuật VMAT; hóa chất phác đồ EP $\times 2$ CK, xét ĐT củng cố 2 CK EP sau HXĐT).

- Điều trị lần đầu, không có tiền sử bị bệnh ung thư khác.

- Thể trạng chung tốt, ECOG=0,1 (WHO).

- Có thể theo dõi được BN trong và sau quá trình điều trị.

- Tự nguyện tham gia vào nghiên cứu

(*) Tiêu chuẩn loại trừ

- Không có chỉ định điều trị hóa xạ trị đồng thời.

- Ung thư không phải ung thư nguyên phát của phổi, hoặc mắc ung thư khác trong vòng 5 năm trở lại

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu: mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu

2.3. Các bước tiến hành

Nội dung nghiên cứu/Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm

nghiên cứu

- Lập kế hoạch xạ trị VMAT trong xạ trị ung thư phổi.

- Liều xạ trị phân bố vào thể tích điều trị GTV, CTV, PTV60 của kỹ thuật VMAT.

- Khảo sát tổ chức lành: phổi, tim, tủy sống. (V10, V20, V30).

- Đánh giá đáp ứng điều trị của u, hạch ở thời điểm sau khi điều trị HXTĐT so với trước điều trị.

- Một số tác dụng phụ cấp do xạ trị phụ theo RTOG và CTCAE 4.0: Viêm phổi, viêm thực quản...

- Đánh giá sống thêm: OS, PFS, một số yếu tố liên quan.

Đánh giá kết quả

a. Đánh giá đáp ứng của u, hạch

Theo tiêu chuẩn đánh giá khối u đặc RECIST 1.1.

b. Đánh giá sống thêm: OS, PFS, một số yếu tố liên quan.

c. Đánh giá độc tính cấp

- Phân độ VTQ cấp tính do xạ trị (CTCAE 4.0)

- Phân độ VP cấp tính do xạ trị (CTCAE 4.0)

- Độc tính trên hệ tạo huyết (CTCAE 4.0)

2.4. Phân tích và xử lý số liệu

- Theo bệnh án mẫu nghiên cứu UTPKTBN GĐ IIB-III

- Nhập và xử lý số liệu theo SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả điều trị và biến chứng sớm của nhóm BN nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng

Tên chỉ số	Phân loại	Giá trị (n=60), n(%)
Tuổi	≤ 40	0%
	41-50	11.7%
	51-60	38.3%
	>60	50%

Giới	Nam	86.7%
	Nữ	13.3%
Tiền sử hút thuốc	Có hút thuốc	71.7%
	Không hút thuốc	28.3%
PS	0	70%
	1	30%
Triệu chứng LS hay gặp	Ho	83.3%
	Đau ngực	78.3%
	Mệt mỏi	67.7%
	Sút cân	56.7%
	Chán ăn	53.3%
	Sốt	46.7%
Thể GPB	UTBM tuyến	51.7%
	UTBM vảy	35%
	UTBM loại khác	13.4%
Giai đoạn bệnh:T,N,M (AJCC 2017)	IIIA	28.3%
	IIIB	48.3%
	IIIC	23.3%
Kích thước trung bình u/CLVT (cm)	$u \leq 3$	5%
	$3 < u \leq 5$	23.3%
	$5 < u \leq 7$	30%
	$u > 7$	31.7%

Nhóm BN >60t chiếm tỷ lệ cao nhất: 50%, Không có BN dưới 40 tuổi. BN nam: 86.7%, BN nữ: 13.3%. BN hút thuốc lá: 71.7%. Triệu chứng LS thường gặp là ho tỷ lệ 83.3%, đau ngực: 78.3%. UTBM tuyến tỷ lệ cao nhất 51.7%. Theo AJCC 8th, GD IIIB chiếm đa số: 48.3%. Kích thước $u > 5$ cm là chủ yếu 61.7%.

Bảng 2. Liều xạ trị trung bình trên thể tích điều trị

Biến số	Thể tích xạ trị	Số BN (n)	Đơn vị đo (Gy)
Liều điều trị trung bình	GTV	60	60.9
	CTV	60	60.4
	PTV	60	59.8

Liều phân bố vào các thể tích điều trị không khác biệt nhiều, tất cả các bệnh nhân đều điều trị đủ liều xạ trị 60 Gy.

Bảng 3. Đặc điểm về chu kỳ hóa trị

Tên chỉ số	Phân loại	Số BN(n)	Tỷ lệ(%)
Số chu kỳ hóa chất BN được điều trị	4 chu kỳ	28	46.7
	≤ 3 chu kỳ	32	53.3

BN điều trị đủ 4 chu kỳ hóa trị chiếm tỷ lệ 46.7%, BN điều trị 2 hoặc 3 chu kỳ hóa trị là: 53.3%.

Bảng 4. Đánh giá đáp ứng sau điều trị HXĐT

Đáp ứng	(%)
Hoàn toàn	3.3
Một phần	86.7
Không đáp ứng	5
Tiến triển	5
Tổng	100

BN đáp ứng một phần là: 86.7%, bệnh ổn định: 5%, bệnh tiến triển 5%, có 2 BN đáp ứng hoàn toàn: 3.3%, đều là trường hợp T1.

Bảng 5. Đánh giá biến chứng sớm của xạ trị u phổi

Biến chứng	Mọi độ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm thực quản	41.7%	35%	6.7%	0%	0%
Viêm phổi	36.7%	31.7%	5%	0%	0%
Viêm da	25%	22.3%	1.7%	0%	0%

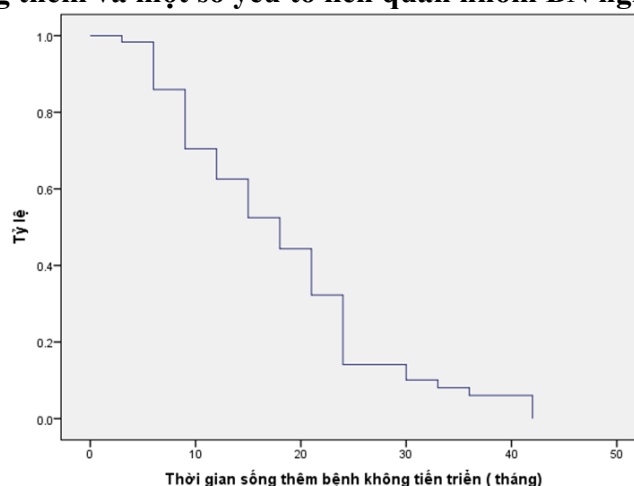
BN VTQ độ 1 (35%), độ 2 (6.7%), không có BN VTQ độ 3,4. BN VP độ 1 (31.7%), độ 2 (5%), không có BN VP độ 3, 4. BN viêm da độ 1 (22.3%), độ 2 (1.7%), không có BN VD độ 3,4.

Bảng 6. Độc tính huyết học

Độc tính	Mọi độ Số BN (%) n(%)	Độ 1 Số BN (%) n(%)	Độ 2 Số BN (%) n(%)	Độ 3 Số BN (%) n(%)	Độ 4 Số BN (%) n(%)
Giảm Hb	68.3%	48.3%	18.3%	1.7%	0%
Giảm BC	68.3%	36.7%	20%	11.7%	0%
Giảm BCDN	71.7%	30%	28.4%	10%	3.3%
Giảm TC	21.7%	15%	5%	1.7%	0%

Thiếu máu chủ yếu độ 1, độ 2. giảm bạch cầu 68.3%, chủ yếu độ 1,2, giảm độ 3: 11.7%, không có BN giảm bạch cầu độ 4. Giảm bạch cầu đa nhân độ 4, tỷ lệ 3.3%, độ 3 là 10%, còn lại độ 1, độ 2. Giảm tiểu cầu chủ yếu độ 1, không có độ 4.

3.2. Kết quả sống thêm và một số yếu tố liên quan nhóm BN nghiên cứu

**Biểu đồ 1: Kết quả sống thêm bệnh không tiến triển**

Bảng 7: Kết quả sống thêm bệnh không tiến triển

Sống thêm bệnh không tiến triển	PFS trung bình	Tỷ lệ sống thêm (%)		
	14.8±1.9	3 tháng	6 tháng	12 tháng
		87	65	48

Bảng 8: Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển theo GD bệnh

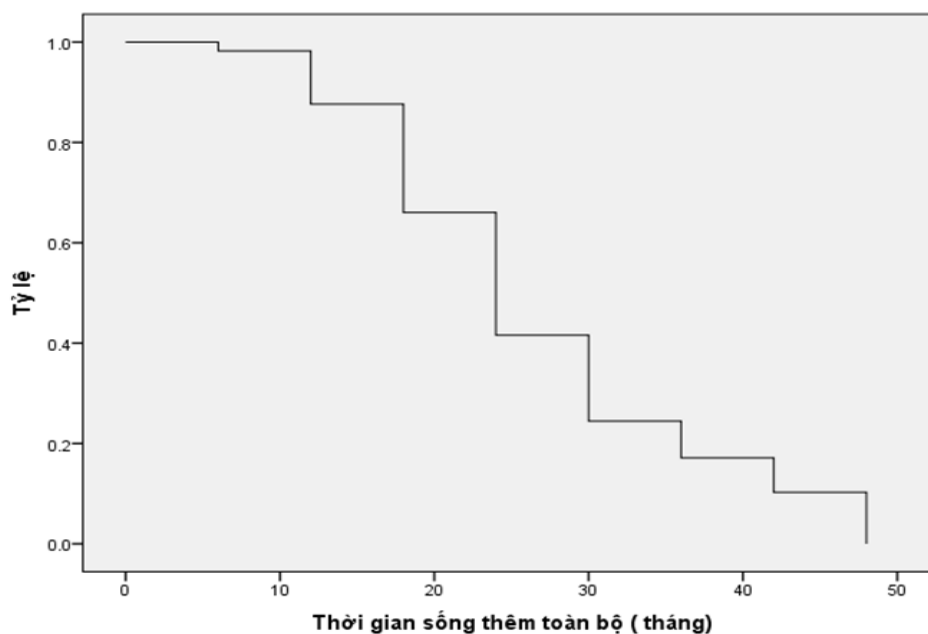
Giai đoạn bệnh	N	Thời gian sống thêm không tiến triển (tháng)	Tỷ lệ sống thêm (%)			P
			3 tháng	6 tháng	12 tháng	
IIIA	17	18.4±2.3	93	72	57	P= 0.024
IIIB	29	16.2±2.1	74	63	48	
IIIC	14	9.6±1.9	59	49	19	

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển GD IIIA (18.4±2.3 tháng), cao hơn GD IIIB (16.2±2.1 tháng), GD IIIC là (9.6±1.9 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0.024.

Bảng 9: Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển và MBH

Týp MBH	N	Tỷ lệ sống thêm (%)			P
		3 tháng	6 tháng	12 tháng	
UTBM tuyến	31	78±9.2	53±11.2	41±10.1	P= 0.471
UTBM khác	21	76±11.7	73±14.1	50±12.3	

Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển giữa các týp MBH với p=0.471



Biểu đồ 2: Sống thêm toàn bộ

Bảng 10: Sống thêm toàn bộ

Sống thêm toàn bộ	OS trung bình (tháng)	Tỷ lệ sống thêm (%)		
		12 tháng	18 tháng	24 tháng
	23.2±2.1	78	64	53

Sống thêm toàn bộ 1 năm là 78%, tại thời điểm 2 năm là 53%.

Bảng 11: Liên quan sống thêm toàn bộ theo GD bệnh

Giai đoạn bệnh (n=30)	N	Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) (tháng)	Tỷ lệ sống thêm (%)			P
			12 tháng	18 tháng	24 tháng	
IIIA	17	26.64±2.45	86	77	67	P=0.901
IIIB	29	23.59±2.15	79	68	59	
IIIC	14	19.73±1.86	53	42	35	

Có sự khác biệt thời gian sống thêm toàn bộ giữa ba nhóm GD bệnh, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0.901.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị và biến chứng sớm của nhóm BN nghiên cứu

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 90% cao hơn kết quả điều trị cho nhóm BN cùng tiêu chuẩn lựa chọn, giai đoạn, cùng phác đồ, chỉ khác sử dụng kỹ thuật xạ 3D là 68.7%³. Bảng 2 liều trung bình PTV nhận 59.8 Gy, tương ứng 99.7% liều chỉ định. Thử nghiệm điều trị nhận liều rất sát liều chỉ định lý thuyết, có thể tỷ lệ đáp ứng có xu hướng cao hơn so với điều trị kỹ thuật 3D, theo RTOG - 9311 của Bradley và cộng sự, thực hiện tăng liều xạ theo bậc thang với mục tiêu tăng kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng nhận thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tăng dần theo liều xạ. Nghiên cứu của Rusch VW và cộng sự điều trị HXTĐT trên 75 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III bằng phối hợp 2 chu kỳ EP với xạ trị 3D, liều xạ chỉ 45Gy, ghi nhận 62.7% đáp ứng toàn bộ, 28% bệnh giữ nguyên, 9.3% bệnh tiến triển. Cũng theo bảng 2 tất cả BN

nhóm NC nhận đủ liều xạ, tỷ lệ này cao hơn so với nhiều NC khác điều trị HXTĐT UTPKTBN GD III. Tác giả Lê Thị Yến (Bệnh viện K) ghi nhận chỉ có 20% số BN còn lại không nhận đủ liều xạ trị⁴. Lý do BN không tuân thủ tổng liều điều trị chủ yếu là tác dụng phụ và độc tính liên quan điều trị như VTQ, VP và giảm số lượng bạch cầu mức độ nặng. Thử nghiệm của Belani và cộng sự điều trị hóa xạ trị ung thư phổi sử dụng xạ 3D, ghi nhận có 70 - 81% bệnh nhân nhận đủ liều xạ trị. Nghiên cứu tại Nhật Bản, điều trị hóa xạ trị UTP, sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D cho tỉ lệ 8,8% BN nhận liều xạ dưới 60Gy.⁵ Tỷ lệ VP thấp, tương đồng với NC của nhiều tác giả về xạ trị ĐBL. Tác giả Zhongxing X.Liao và cộng sự trong một NC trên 496 BN UTPKTBN GD III, không mổ được, điều trị HXTĐT chia 2 nhóm xạ trị 3D và ĐBL, kết quả viêm phổi từ độ 3 trở lên của nhóm xạ ĐBL là 8% thấp hơn so với nhóm điều trị xạ 3D là 32%. Bảng 5, Viêm

thực quản 41.7%, tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với ghi nhận từ các NC khác trong điều trị HXTĐT BN UTPKTBN GĐ không mổ được khi sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D. Tác giả Lê Tuấn Anh (Bệnh viện Chợ Rẫy) ghi nhận có 66,7% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu viêm thực quản, trong đó 23,3% bệnh nhân viêm thực quản ở mức độ 3 hoặc độ 4⁶. Trong thử nghiệm SWOG9019 trên đối tượng và phác đồ tương tự nhưng áp dụng kỹ thuật xạ trị 3D, không sử dụng kỹ thuật xạ VMAT, ghi nhận tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3, độ 4 là 32% và 26%, hạ tiểu cầu độ 3, độ 4 đều là 6%, thiếu máu độ 3 và độ 4 đều là 12%. Độc tính trên huyết học trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với thử nghiệm trên.

4.2. Kết quả sống thêm và một số yếu tố liên quan của nhóm BN nghiên cứu

Bảng 7: tỷ lệ PFS ước lượng theo Kaplan-Meier tại thời điểm nghiên cứu (NC) 6 tháng và 1 năm lần lượt là 65% và 48%. Trung bình PFS đạt $14,8 \pm 1,9$ tháng, kết quả này khá tương đồng với kết quả trong NC của Lê Thị Yến (Bệnh viện K), PFS trung bình là 15,8 tháng ở nhóm BN giai đoạn IIIB⁴. Còn tác giả Hàng Quốc Tuấn cho thấy PFS 6 tháng và 1 năm ở nhóm BN là 97% và 76% cao hơn NC của chúng tôi nhưng thời gian PFS trung bình cho kết quả thấp hơn là 13,7 tháng. Kết quả NC của chúng tôi cũng tương đồng NC của Scott (2017) trên 713 BN UTPKTBN giai đoạn III cho thấy PFS 1 năm là 35% ở nhóm bệnh nhân điều trị HXTĐT không được củng cố bằng durvalumab.

Bảng 10: OS tại thời điểm 1 năm là 78%, tại thời điểm 2 năm là 53%. Kết quả này tương đương NC khác bệnh UTPKTBN GĐ III được HXTĐT như NC của Lê Thị Yến (2019) và Vũ Hữu Khiêm (2017) có OS 1 năm 67-78% và 2 năm 37-51%⁷. Kết quả này khá tương đồng thử nghiệm PACIFIC năm 2006 trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được điều trị HXTĐT không dùng durvalumab cho thấy OS 1 năm đạt 75% và 2 năm đạt 55%⁸.

Phân tích một số yếu tố liên quan với PFS, OS, chúng tôi nhận thấy giai đoạn bệnh được coi là yếu tố tác động đến mạnh PFS, bảng 8: PFS trung bình theo GĐ IIIA, IIIB, IIIC có khác biệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0.024$. Điều này tương tự kết quả NC nhiều tác giả khác như Lê Thị Yến (Bệnh viện K)...GĐ bệnh cũng có sự khác biệt về OS, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ u đáp ứng toàn bộ cao 90%, viêm TQ 41.7% chỉ có độ 1 và 2 và viêm da độ 1 là 22.3%, độ 2 là 1.7%. Viêm phổi độ 1 là 31.7% và độ 2 là 5%.

- STKTT trung bình của nhóm BN là 14.8 ± 1.9 tháng. STTB trung bình của nhóm BN là 23.2 ± 2.1 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan 2020. Globocan 2020.** [Online]. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>.

2. **ICRU Report No: 62** (1999). International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 62 (1999) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50).
3. **Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al** (2006), "Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small cell lung cancer: Study CTRT 99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group". J Clin Oncol; 24: pp.4397-4404.
4. **Lê Thị Yến** (2019). Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ Paclitaxel – Carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, Luận án Tiến Sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
5. **Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al** (2010). Phase III study comparing second and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG 0105". J Clin Oncol; 28(23): 3739- 3745.
6. **Lê Tuấn Anh** (2015). Hóa-xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. Luận án tiến sĩ y học, trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
7. **Vũ Hữu Khiêm** (2017). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hóa - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng, Luận án Tiến Sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
8. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al** (2017); PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM ĐIỀU TRỊ OSIMERTINIB Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN GEN T790M THỨ PHÁT TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thị Bích Phượng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen T790M thứ phát được điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 3 – osimertinib tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 06/2023.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát. 42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến T790M thứ phát, được điều trị bằng thuốc kháng tyrosine kinase thế hệ 3 - osimertinib từ 1/2018 đến tháng 06/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình $55,6 \pm 12,4$; hay gặp ở nữ giới 52,4%, đa phần người bệnh không hút thuốc 83,3%. Khoảng thời gian điều trị bước một với TKIs >12 tháng chiếm đến 60,1% các trường hợp. Tiến triển tại phổi hay gặp nhất với 54,8%. Vị trí sinh thiết lại nhiều nhất là hạch ngoại vi với 46,2%; 38,1% trường hợp phát hiện bằng mẫu máu, 9,5% trường hợp mẫu máu âm tính được khẳng định lại bằng mẫu mô.

Kết quả sống thêm: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là: $16,5 \pm 2,5$ tháng. Tỷ lệ STKTT tại thời điểm 6 tháng là: 82,1%; 12 tháng: 58,6%; 24 tháng: 21,0%.

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là: $39,2 \pm 3,0$ tháng. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 3

năm là 58,6%; thời điểm 5 năm là 12,7%

Kết luận: Điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ 3 osimertinib bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen T790M thứ phát mang lại hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ.

Từ khóa: Ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 3, osimertinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ đột biến T790M thứ phát, Bệnh viện K

SUMMARY

SURVIVAL OUTCOME OF OSIMERTINIB TREATMENT ACQUIRED T790M MUTATED NON- SMALL CELL LUNG CANCER AT K HOSPITAL VIETNAM

Objectives: Evaluate survival outcome of third-generation tyrosine kinase -osimertinib in acquired T790M mutated NSCLC

Patients and Methods: Retrospective analysis of 42 advanced stage NSCLC patients have acquired T790M mutation treated with osimertinib at National Cancer Hospital from january 2018 to June 2023.

Results: Mean age 55.6 ± 12.4 ; female 52.4%, non-smokers 83.3%. Duration of first-line treatment >12 months was 60.1%. Primary tumor progression was the most common with 54.8%. The most re-biopsy site is peripheral lymph nodes with 46.2%; 38.1% of cases detected T790M mutation by blood samples, 9.5% of cases of negative blood samples were confirmed by tissue samples.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Survival outcome: Median PFS was 16.5 ± 2.5 months. PFS rate 6 months was 82.1%; 12 months was 58.6% and 24 months was 21.0%

Median OS was $39. \pm 3.0$ months. OS rate 3 year was 58.6%; 5 year was 12.7%.

Conclusion: Third-generation tyrosine kinase – osimertinib prolonged progression free survival and overall survival for advanced non-small cell lung cancer patients has acquired T790M gene mutation.

Keywords: third-generation tyrosine kinase, acquired T790M mutation lung cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2020), ước tính mỗi năm trên thế giới có khoảng 2,2 triệu ca mới mắc và hơn 1,8 triệu ca tử vong hàng năm¹. Tại Việt Nam, theo ghi nhận năm 2020, tỷ lệ bệnh nhân mắc mới UTP lớn thứ hai chỉ sau ung thư gan với hơn 26 nghìn ca; chiếm 14,4% trong tất cả các loại ung thư¹. Bệnh thường phổ biến ở giới nam nhiều hơn nữ. Các yếu tố nguy cơ của UTP bao gồm hút thuốc lá, môi trường...²

Trong những năm gần đây, những tiến bộ và hiểu biết trong sinh học phân tử bệnh ung thư phổi, các thuốc điều trị nhắm vào đích phân tử của tế bào – TKI thế hệ 1 đã được áp dụng trong điều trị cho hiệu quả cao với thời gian sống thêm được cải thiện rõ rệt so với hóa trị. Chính vì vậy, các thuốc TKIs thế hệ 1 đã được coi là điều trị tiêu chuẩn đối với ung thư phổi giai đoạn tiến triển di căn có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên các thuốc này còn nhiều tác dụng phụ ngoại ý trên da hay tăng men gan, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các thuốc thế hệ 1 chỉ khoảng 9-13 tháng. Sau khi tiến triển với TKIs thế hệ 1, bệnh nhân quay trở lại điều trị

với hóa trị, mặc dù vậy kết quả điều trị thường ít khả quan.

Hiện nay, đột biến T790M được biết là đột biến kháng thuốc thứ phát đối với các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ 1 hay gặp nhất với khoảng 60% các trường hợp. Thuốc osimertinib là chất ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) thế hệ 3 với cơ chế ức chế không thuận nghịch thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (Epidermal Growth Factor Receptors - EGFRs), có hiệu quả tác dụng trên các đột biến nhạy cảm (EGFRm) và cả đột biến T790M thứ phát. Nhờ hiệu quả và độ an toàn đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng AURA1, AURA2 và AURA3, từ tháng 11/2015, thuốc osimertinib đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ FDA phê duyệt trong chỉ định điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa và di căn sau thất bại TKIs thế hệ 1 có đột biến T790M thứ phát³. Ở Việt Nam, osimertinib (Tagrisso) đã được Bộ Y tế cấp phép và bắt đầu sử dụng trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn từ tháng 1/2018. Hiện tại, ít có nghiên cứu hoặc báo cáo nào đánh giá kết quả của osimertinib trong điều trị bước sau ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến T790M thứ phát tại Việt Nam. Các nghiên cứu chủ yếu về tỷ lệ đột biến gen 790M thứ phát, hoặc báo cáo một vài trường hợp điều trị bệnh với thuốc. Chưa có nghiên cứu báo cáo nào đánh giá đầy đủ về đặc điểm bệnh nhân cũng như kết quả sống thêm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **“Đánh giá kết quả sống thêm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen T790M thứ phát được điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 3 – osimertinib tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 06/2023”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, thất bại sau điều trị TKIs thế hệ 1 hoặc thế hệ 2, có đột biến T790M thứ phát, được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 3 - osimertinib từ tháng 01/2018 đến tháng 06/2023.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định UTP tấp mô bệnh học không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV (theo tiêu chuẩn của AJCC 2017) hoặc giai đoạn tái phát di căn.

- BN đã thất bại điều trị với các thuốc TKI thế hệ 1 (gefitinib/erlotinib) hoặc thế hệ 2 (afatinib) trước khi được điều trị với osimertinib.

- Có đột biến EGFR T790M dương tính được xác định qua xét nghiệm RT-PCR hoặc NGS.

- Tình trạng đột biến T790M được xác định bằng mẫu mô khối u cố định trong khối nền (FFPE) hoặc mẫu huyết tương hoặc dịch thể tiết khối u (dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng)

- Được điều trị bằng osimertinib ít nhất 2 chu kì để đánh giá được đáp ứng và được theo dõi ghi nhận.

- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Có hồ sơ bệnh án thông tin điều trị và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh không tiến triển hay không có tác dụng mong muốn nghiêm trọng).

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.

- Bệnh nhân có thai, cho con bú hoặc đang mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong: suy tim độ IV, suy thận, suy gan không hồi phục,....

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Quan sát mô tả loạt bệnh

- Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng

Bước 2: Điều trị bằng osimertinib (Tagrisso) 80mg, uống ngày 1 viên đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được.

Bước 3: Đánh giá kết quả sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier.

2.3. Xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: dùng phần mềm SPSS 20.0

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh trung bình: Test ANOVA ($p < 0,05$). So sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p < 0,05$). Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm: Kaplan-Meier. So sánh đường cong sống thêm: Kiểm định Log rank ($p < 0,05$).

2.4. Vấn đề y đức

- Lợi ích của nghiên cứu: Các nghiên cứu trên thế giới đã cho kết quả tốt điều trị thuốc nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen T790M thứ phát, thuốc cũng đã được chấp thuận điều trị và lưu hành tại Việt Nam, việc đánh giá kết quả điều trị giúp bác sỹ lâm sàng có cơ sở dữ liệu nhằm phục vụ điều trị cho bệnh nhân.

- Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa

chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về quy trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy

ra. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đang 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	n	%	
Tuổi trung bình 55,6 ± 12,4. Min 30. Max 85			
Giới	Nam	20	47,6
	Nữ	22	52,4
Hút thuốc, thuốc lá	Có	11	16,7
	Không	31	83,3
PS	< 2	35	83,3
	≥ 2	7	16,7
Tình trạng đột biến EGFR trước	Đột biến exon 19	25	59,5
	Đột biến exon 21	15	35,7
	Khác	2	4,8
Thuốc sử dụng bước 1	Erlotinib	20	47,6
	Gefitinib	18	42,9
	Afatinib	4	9,5
Thời gian điều trị bước 1	≤12 tháng	13	30,9
	>12 tháng	29	69,1
Điều trị kết hợp	Thuốc chống huỷ xương	10	23,8
	Xạ trị tổn thương di căn	12	28,6

Nhận xét:

- Tuổi trung bình là 55,6 ± 12,4. Tuổi cao nhất là 85 và thấp nhất là 30 tuổi.

- Nữ giới chiếm đến 52,4%, đa phần bệnh nhân không hút thuốc chiếm 83,3%

- Có 16,7% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng kém (PS≥2)

- Đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn

55,2%. Còn lại 44,8% trường hợp có đột biến tại exon 21.

- 9,5% được điều trị bằng TKIs thế hệ 2.

- Phần lớn bệnh nhân được sử dụng TKIs thế hệ 1-2 > 12 tháng chiếm 69,1%.

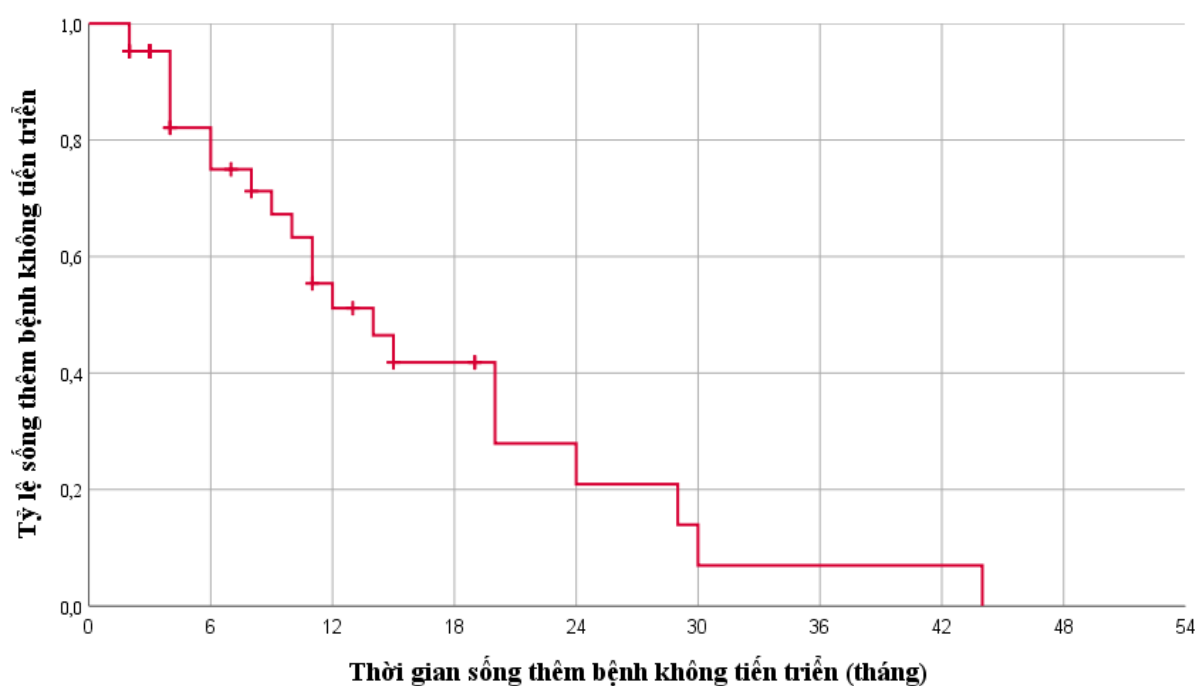
- Điều trị phối hợp: xạ trị tổn thương di căn chiếm 28,6%. Thuốc ức chế huỷ xương chiếm 23,8% trường hợp.

Bảng 2: Mẫu bệnh phẩm xét nghiệm tìm T790M

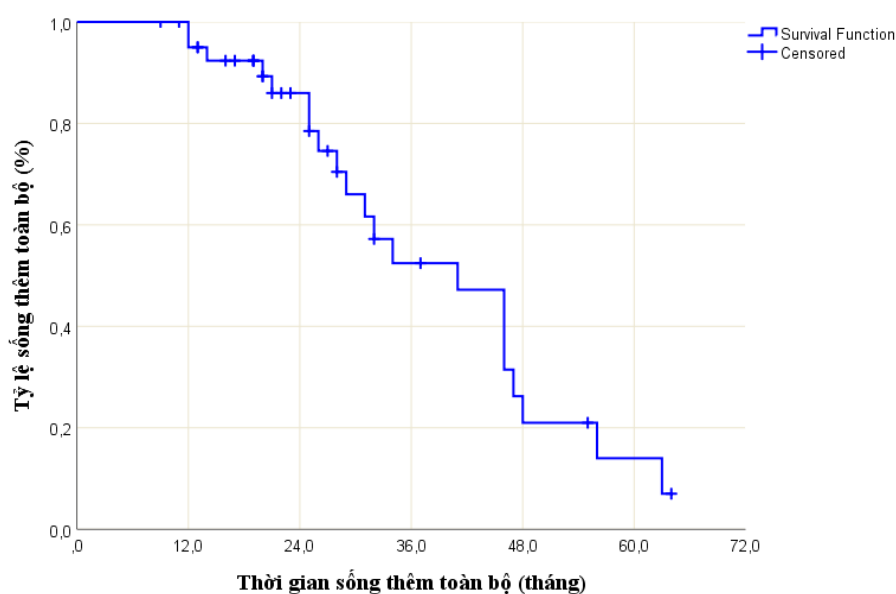
	Đặc điểm	n	%
Mẫu bệnh phẩm xét nghiệm T790M	Mẫu máu	16	38,1
	Mẫu mô	22	52,4
	Mẫu mô khi mẫu máu âm tính	4	9,5
Vị trí sinh thiết lại mẫu mô (n=26)	U nguyên phát phổi	3	11,5
	Tổn thương di căn gan	9	24,6
	Hạch trung thất	2	7,7
	Hạch ngoại vi di căn	12	46,2

Nhận xét:

- 16/42 bệnh nhân được phát hiện T790M bằng mẫu máu chiếm 38,1%
- Hạch ngoại vi là vị trí sinh thiết lại mẫu mô nhiều nhất chiếm 46,2%.

3.2. Kết quả sống thêm**Thời gian sống thêm không tiến triển (STKTT)****Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển**

Nhận xét: Thời gian STKTT trung bình là: $16,5 \pm 2,5$ (tháng), trung vị là: 14,0 (tháng) (ngắn nhất 2,0; dài nhất: 44,0). STKTT 6 tháng là: 82,1%; 12 tháng: 58,6%; 24 tháng: 21,0%.

**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Nhận xét: Thời gian STTB trung bình là: $39,2 \pm 3,0$ (tháng), trung vị là: 41,0 (tháng); ngắn nhất: 9,0 tháng; dài nhất: 64,0 tháng. STTB: 36 tháng: 58,6%; 60 tháng: 12,7%

Bảng 3. Các phương pháp điều trị sau tiến triển

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=42)	Tỷ lệ (%)
Đang điều trị osimertinib	15	35,7
Đã tiến triển sau điều trị osimertinib	27	64,3
Điều trị sau tiến triển (n=27)		
Hóa trị phác đồ kết hợp Platinum	7	25,9
Hóa trị đơn trị	3	11,1
Điều trị kết hợp miễn dịch	1	3,7
Chăm sóc giảm nhẹ	16	59,3
Tử vong	21	50,0

Nhận xét: Tính đến thời điểm dừng thu thập dữ liệu 30/06/2022 đã có 27 bệnh nhân tiến triển chiếm 64,3%, 15 bệnh nhân vẫn đang tiếp tục điều trị với thuốc. 21 bệnh nhân đã tử vong, chiếm tỷ lệ 50%.

Chỉ 37% bệnh nhân điều trị sau tiến triển bằng hóa trị, phần lớn chỉ điều trị chăm sóc giảm nhẹ chiếm 59,3%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

* **Tuổi, giới:** Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tuổi trung bình là $55,6 \pm 12,4$.

Tuổi cao nhất là 85 và thấp nhất là 30 tuổi. Kết quả này cho thấy độ tuổi của nhóm nghiên cứu thấp hơn trung bình bệnh nhân ung thư phổi nói chung. Đây cũng là đặc điểm của nhóm bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, nữ giới chiếm đến 52,4%; trong khi các nghiên cứu về ung thư phổi nói chung nam giới chiếm phần lớn². Điều này có thể giải thích do nữ giới có tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn ở nam giới, đặc biệt là nhóm nữ không hút thuốc, phổ biến tại các nước phương Đông trong đó có Việt Nam⁴. Hơn

nữ giới có tỷ lệ gặp đột biến thứ phát T790M cũng cao hơn so với nam giới.

* **Hút thuốc:** Nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chỉ chiếm 16,7%. Kết quả này thấp hơn nhiều nghiên cứu về dịch tễ và lâm sàng ung thư phổi trong nước. Theo tác giả Nguyễn Hoài Nga (2014), tỷ lệ hút thuốc là 90,2%⁵. Điều này có thể giải thích do phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là nữ giới. Hơn nữa, các nghiên cứu về đột biến gen EGFR, hay nghiên cứu về đột biến T790M thứ phát cũng cho thấy, nhóm bệnh nhân không hút thuốc có tỷ lệ xuất hiện đột biến T790M cao hơn nhóm hút thuốc hoặc đã từng hút thuốc.

* **Đặc điểm đột biến và điều trị bước 1:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy, với các đột biến EGFR bước 1, tỷ lệ đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn 59,5%; 35,7% trường hợp có đột biến tại exon 21. Đối với các thuốc điều trị, chỉ 9,5 bệnh nhân được điều trị bằng TKIs thế hệ 2. Đa phần bệnh nhân được điều trị TKIs thế hệ 1, trong đó 47,6% bệnh nhân điều trị với erlotinib. Về thời gian điều trị bước 1, phần lớn bệnh nhân được sử dụng TKIs thế hệ 1-2 > 12 tháng chiếm 69,1%. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu AURA1, AURA2 hay AURA3⁶. Kết quả về đột biến EGFR trong điều trị bước 1 của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trước đây trên nhóm bệnh nhân châu Á. Trong nghiên cứu phân tích của nhóm bệnh nhân người Nhật Bản trong nghiên cứu AURA3 cũng cho thấy, phần lớn bệnh nhân có đột biến exon 19, chiếm 56,1%. Đột biến exon 21 ít gặp hơn chiếm 39,1%; đột biến khác chỉ gặp 4,8%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi gặp 2 trường hợp đột biến khác bao gồm 1 trường hợp đột biến exon 19 kèm theo đột biến S768I và

một trường hợp đột biến G719X. Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận thấy các đột biến này là hiếm gặp, đặc biệt là khi xuất hiện đột biến T790M thứ phát.

4.2. Kết quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $16,5 \pm 2,5$ tháng. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu lâm sàng pha III trên thế giới. Trong đó phải kể đến nghiên cứu AURA3, PFS chỉ đạt 11 tháng⁸. Nghiên cứu AURAex và AURA2, PFS đạt 12,6 tháng. Điều này có thể do kết quả thời gian sống thêm của bệnh nhân ở Việt Nam cũng như các nước châu Á khác như Nhật Bản, Hàn Quốc, Đài Loan hay Trung Quốc cũng có kết quả cao hơn so với các nước Tây Âu, Mỹ, không chỉ là kết quả điều trị với thuốc thế hệ 3 mà ngay cả với các thuốc thế hệ 1, 2 cũng có kết quả cao hơn. Kết quả điều trị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là rất khả quan.

4.3. Kết quả thời gian sống thêm toàn bộ

Kết quả nghiên cứu này trên nhóm bệnh nhân người Việt Nam cho thấy, thời gian STTB trung bình là: $39,2 \pm 3,0$ (tháng), trung vị là: 41,0 (tháng); ngắn nhất: 9,0 tháng; dài nhất: 64,0 tháng. Tỷ lệ STTB tại thời điểm 36 tháng: 58,6%; 60 tháng: 12,7%. Kết quả này là cao hơn một chút so với kết quả từ nghiên cứu AURA3 hay cả trong nghiên cứu FLAURA khi sử dụng điều trị osimertinib bước 1. Điều này có thể thấy do nhóm bệnh nhân xuất hiện đột biến T790M thứ phát này bản thân đã có thời gian sống thêm không tiến triển với TKIs thế hệ 1, 2 trước đó đã cao. Hơn nữa khi xuất hiện đột biến T790M thứ phát, osimertinib vẫn cho thấy hiệu quả giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là

tương tự với kết quả từ các nghiên cứu đòi thực tiến hành tại Nhật Bản, Hàn Quốc hay Đài Loan trong kết quả chung từ nghiên cứu ASTRIS. Nghiên cứu của tác giả Marinis và CS (2020) báo cáo cho thấy, nhóm bệnh nhân châu Á có kết quả cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân tại châu Âu và châu Mỹ⁷.

V. KẾT LUẬN

Tiến hành nghiên cứu trên 42 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến T90M thứ phát, được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 3 – osimertinib tại Bệnh viện K từ 1/2018 đến 06/2023, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

5.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân trẻ $55,6 \pm 12,4$; đa phần là nữ giới chiếm 52,4%.

Đa phần bệnh nhân không hút thuốc chiếm 83,3%.

Có 16,7% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng kém ($PS \geq 2$)

Đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn 55,2%. 44,8% trường hợp có đột biến tại exon 21. 9,5% bệnh nhân được điều trị bằng TKIs thế hệ 2. Phần lớn bệnh nhân được sử dụng TKIs thế hệ 1-2 > 12 tháng chiếm 69,1%. 16/42 bệnh nhân được phát hiện T790M bằng mẫu máu chiếm 38,1%. Hạch ngoại vi là vị trí sinh thiết lại mẫu mô nhiều nhất chiếm 46,2%.

5.2. Kết quả sống thêm

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt được rất cao với PFS trung bình là: $16,5 \pm 2,5$ tháng. Tỷ lệ STKTT tại thời điểm 6 tháng là: 82,1%; 12 tháng: 58,6%; 24 tháng: 21,0%.

Thời gian sống thêm toàn bộ cũng thu được kết quả cao với OS trung bình là: $39,2 \pm 3,0$ tháng. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 3 năm là 58,6%; thời điểm 5 năm là 12,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. et al** (2021), Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin.* 71(3), 209-249.
2. **Trần Văn Thuấn Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang** (2019), “Ung thư phổi”, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư, 176-187.
3. **Khozin S., Weinstock C., Blumenthal G. M. et al** (2017), Osimertinib for the Treatment of Metastatic EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer, *Clin Cancer Res.* 23(9), 2131-2135.
4. **Mai Trọng Khoa Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và CS** (2016), Xác định đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2(Cận lâm sàng-Hệ thống tạo huyết), 7.
5. **Nguyễn Hoài Nga Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn, và CS** (2014), Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán điều trị tại Bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* số 2, 7.
6. **Mok T. S., Wu Y. L., Ahn M. J. et al** (2017), Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, *N Engl J Med.* 376(7), 629-640.
7. **Marinis F., Wu Y. L., de Castro G., Jr. et al** (2019), ASTRIS: a global real-world study of osimertinib in >3000 patients with EGFR T790M positive non-small-cell lung cancer, *Future Oncol.* 15(26), 3003-3014.

KẾT QUẢ XẠ TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ TUYẾN ỨC BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ 3D - CRT VÀ IMRT TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Văn Long¹, Hoàng Trọng Tùng¹,
Đồng Văn Hương¹, Chu Văn Lương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả xạ trị bổ trợ ung thư tuyến ức bằng kỹ thuật xạ trị 3D – CRT và IMRT tại Bệnh viện K.

Đối tượng nghiên cứu: 51 bệnh nhân ung thư tuyến ức giai đoạn phẫu thuật được II, III, IVA. Được xạ trị hậu phẫu bằng kỹ thuật 3D - CRT, IMRT trong đó 25 bệnh nhân được thực hiện kỹ thuật 3D-CRT, 26 bệnh nhân thực hiện với kỹ thuật IMRT, tổng liều chung cả 2 nhóm là 60 Gy.

Phương pháp nghiên cứu: Dựa trên kết quả so sánh tỷ lệ sống thêm giữa các giai đoạn bệnh, các chỉ số Vật lý liên quan đến kế hoạch xạ trị giữa 2 kỹ thuật 3D-CRT và IMRT.

Kết quả: Bệnh nhân ung thư tuyến ức giai đoạn II 35,3% (n=18), giai đoạn III 52,9% (n=27), giai đoạn IVA 6% (n=11,8), trong đó type Thymoma chiếm 68,6% (n=35), Thymic carcinoma chiếm 31,4% (n=16). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ không bệnh sau 3 năm giai đoạn II là 100%, giai đoạn III là 100% và giai đoạn IVA là 40%. Type Thymoma tỷ lệ sống thêm toàn bộ không bệnh là 100%, type Thymic carcinoma tỷ lệ chỉ là 62,5%. Tái phát, di căn xa gặp ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IVA ở type Thymic carcinoma. Độ bao phủ 95%, 100% liều chỉ định

trên PTV chỉ đạt 97.06 ± 0.628 và 92.82 ± 0.821 ở kế hoạch 3D-CRT thấp hơn so với trên kế hoạch IMRT (99.62 ± 0.028 và 95.51 ± 0.325). Ở các kế hoạch IMRT giá trị CI, HI [(0.882 ± 0.033) , (0.047 ± 0.003)] cao hơn và sát với giá trị lý tưởng so với trên kế hoạch 3D-CRT [(0.776 ± 0.042) , (0.062 ± 0.002)]. Liều vào tổ chức nguy cấp ở cả 2 nhóm kỹ thuật 3D-CRT và IMRT đều trong giới hạn cho phép.

Kết luận: Cả 2 kỹ thuật xạ trị: 3D-CRT và IMRT đều có khả năng thực hiện trên bệnh nhân ung thư tuyến ức. Giai đoạn II cho tỷ lệ sống thêm không bệnh là 100%, III là 100% và IVA là 40%. Type Thymoma là 100%, Thymic carcinoma là 66,2%.

Từ khóa: Ung thư tuyến ức, Thymoma, Thymic carcinoma.

SUMMARY

RESULT OF ADDITION RADIOTHERAPY OPERATIVE THYMIC CANCER BY 3D – CRT AND IMRT TECHNIQUE AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objectives: Evaluation Result of addition radiotherapy operative thymic cancer by 3D – CRT and IMRT radiation technique at National cancer hospital.

Subjects: Including 51 patients with thymic cancer stage II, III, IVA. Postoperative radiotherapy by 3D – CRT, IMRT (20 patient were treated by 3D-CRT, 31 patients with IMRT) with radiation dose of 60 Gy.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Long

Email: nguyenvlong7290@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

Method: Based on the comparison of the survival rate between different disease stages, the physical indices related to the radiotherapy treatment plan are compared between the 2 techniques: 3D-CRT and IMRT.

Results: Patients with thymic cancer stage II 35,3% (n=18), stage III 52,9% (n=27), stage IVA 6% (n=11,8), in which type Thymoma accounted for 68,6 % (n=35), Thymic carcinoma accounts for 31,4% (n=16). The disease-free overall survival rate after 3 year is 100% in stage II, 100% in stage III and 40% in stage IVA. Type Thymoma has a 100% disease-free overall survival rate, and the rate of thymic carcinoma is only 62,5%. Recurrence, distant metastases were found in patients with stage III, IVA in thymic carcinoma type. The coverage level of 95% and 100% of the prescribed dose on the Planning Target Volume (PTV) reached 97.06 ± 0.628 and 92.82 ± 0.821 in the 3D-CRT plan, lower than in the IMRT plan (99.62 ± 0.028 and 95.51 ± 0.325). In the IMRT plans, the values of CI (Conformity Index) and HI (Homogeneity Index) [(0.882 ± 0.033) , (0.047 ± 0.003)] were higher and closer to the ideal values compared to the 3D-CRT plans [(0.776 ± 0.042) , (0.062 ± 0.002)]. The dose to critical organs in both the 3D-CRT and IMRT technical groups remained within permissible limits for both groups.

Keywords: Thymic cancer, Thymoma, Thymic carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến ức ác tính (Ts) và ung thư biểu mô tuyến ức (TCs) là những khối u hiếm gặp của trung thất với tỷ lệ mắc là 1,7 / triệu mỗi năm ở Châu Âu. Phân loại mô học dựa trên tỷ lệ tế bào biểu mô tuyến ức không ác tính xuất hiện và tỷ lệ tế bào lympho (A, AB, B1, B2, B3 và C), trong khi hệ thống phân loại liên quan đến việc định vị các khu vực liên

quan. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính với tỷ lệ sống sót sau 10 năm là 80%, 78%, 75% và 42% đối với các giai đoạn I, II, III và IV, tương ứng với diện cắt R0. Xạ trị có vai trò trong các trường hợp được lựa chọn (bệnh nhân giai đoạn III hoặc còn lại là diện cắt R1-2) và hóa trị liệu dựa trên Cisplatin vẫn là tiêu chuẩn cho bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn di căn. Theo thống kê của SEER 2012, tỷ lệ mắc u biểu mô tuyến ức tại Mỹ chỉ khoảng 0,15/100.000 dân, tỷ lệ mắc nam/nữ là 1:1. Tại các nước châu Á Thái Bình Dương, tỷ lệ mắc của bệnh cao hơn gấp 3 lần, khoảng 0,49/100.000 dân, tỷ lệ mắc ở nam/nữ là 1,2/1.

U biểu mô tuyến ức nói chung là loại ung thư phát triển chậm. Khi được điều trị ở giai đoạn sớm, bệnh nhân có kết quả điều trị rất tốt. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính. Điều trị đa mô thức đang được áp dụng rộng rãi mang lại hiệu quả cao cho người bệnh. Giai đoạn sớm (giai đoạn I, II) phẫu thuật triệt căn. Giai đoạn III, IV xạ trị hậu phẫu làm tăng tỷ lệ sống thêm và giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ sau điều trị. Kỹ thuật 3D – CRT (Three Dimensional – Conformal Radiotherapy) thường được áp dụng trong điều trị ung thư tuyến ức, tuy nhiên kỹ thuật này vẫn chưa được xem là tối ưu. Hiện nay, trên thế giới có nhiều nghiên cứu về xạ trị IMRT cho kết quả tốt với việc tối ưu hóa liều tại u và giảm liều đáng kể lên các cơ quan nguy cấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân có chỉ định xạ trị hậu phẫu ung thư tuyến ức tại Trung tâm xạ trị - Bệnh viện K. Toàn bộ bệnh nhân được cố định bằng thiết bị cố định Wing-Step cho phần thân trên (ngực) của hãng Elekta (Hình 1).



Hình 1: Thiết bị giá đỡ vùng ngực

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- BN được chẩn đoán ung thư tuyến ức giai đoạn II - IVA.
- Mô bệnh học sau phẫu thuật type: AB, B1, B2, B3, C.
- Thể trạng chung tốt, ECOG = 0,2 theo thang điểm của WHO.

- Có thể theo dõi được bệnh nhân trong và sau quá trình điều trị.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu.

Cỡ mẫu: 51 bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

+ Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng

Bảng 1: Một số đặc điểm bệnh học

Tên chỉ số	Phân loại	N= 51	Tỉ lệ %
Tuổi	< 40	8	15,69
	41 - 50	11	21,57
	51 - 60	19	37,25
	>60	13	25,49
Giới	Nam	31	60,8
	Nữ	20	39,2
Triệu chứng	Đau tức ngực	41	80,4
	Ho	4	7,8
	Khàn tiếng	2	4,9
	Khó thở	1	2
	Nhược cơ	5	9,8
Thể mô bệnh học	Thymoma	35	68,7
	Thymic carcinoma	16	41,4
Diện cắt	R0	19	37,3
	R1	23	45,1
	R2	9	17,6
Giai đoạn bệnh theo AJCC 2017	II	18	35,3
	III	27	52,9
	IVA	6	11,8

Nhận xét: Tuổi thường gặp 51 - 60 tuổi chiếm 37,25%; Triệu chứng LS hay gặp: đau ngực chiếm tỉ lệ 80,4%; Thể MBH Thymoma chiếm 68,7%. Tỉ lệ nam/nữ: 31/20 ~ 1,55/1.

+ **Sống thêm toàn bộ theo Kaplan – Meier****Bảng 2: Sống thêm toàn bộ**

Sống TB (tháng)	Tỷ lệ sống thêm		
40,8 (38,3 - 43,2)	12 tháng	24 tháng	36 tháng
	100%	90,5%	75%

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ sau 24 và 36 tháng lần lượt là 90,5%, và 75%.

+ **Sống thêm không bệnh theo Kaplan – Meier****Bảng 3: Sống thêm không bệnh**

Sống TB (tháng)	Tỷ lệ sống thêm		
40,8 (38,4 - 43,2)	12 tháng	24 tháng	36 tháng
	98%	90,5%	75%

Nhận xét: sống thêm không bệnh tại thời điểm 12, 24 và 36 tháng lần lượt là: 98%, 90,5% và 75%.

+ **Thời gian sống thêm không bệnh****Bảng 4: Sống thêm không bệnh liên quan giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh	n (51)	Tỷ lệ sống thêm (%)			p
		12 tháng	24 tháng	36 tháng	
II	18	100	100	100	<0,001
III	27	100	100	100	
IVA	6	80	66,7	40	

Nhận xét: Giai đoạn II, III sống thêm không bệnh 3 năm là 100%, giai đoạn IVA là 40%.

+ **Sống thêm liên quan mô bệnh học****Bảng 5: Sống thêm không bệnh liên quan mô bệnh học**

Mô bệnh học	n (51)	Tỷ lệ sống thêm (%)			p
		12 tháng	24 tháng	36 tháng	
Thymoma	35	100	100	100	<0,018
Thymic carcinoma	16	93,3	80	62,5	

Nhận xét: 100% bệnh nhân type Thymoma DFS sau 3 năm là 100%. Thymic carcinoma DFS 1 năm là 100%, 2 năm là 80%, 3 năm là 62,5%.

+ **Sống thêm liên quan diện cắt sau phẫu thuật (R0, R1, R2)****Bảng 6: Sống thêm không bệnh liên quan diện cắt**

Diện cắt	n (51)	Tỷ lệ sống thêm (%)			p
		12 tháng	24 tháng	36 tháng	
R0	19	100	100	100	<0,02
R1	23	100	100	83,3	
R2	9	88,9	71,4	66,7	

Nhận xét: Diện cắt R0 DFS 1 năm, 2 năm và 3 năm là 100%. R1 DFS 1 năm, 2 năm là 100%, 3 năm là 83,3% DFS R2 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 88,9% và 71,4% và 66,7%.

+ Độ bao phủ liều trên thể tích PTV**Bảng 7: Độ bao phủ thể tích PTV**

Chỉ số	3D-CRT	IMRT
Dmax (Gy)	64.32±0.568	65.02±0.139
Dmin (Gy)	55.32±0.127	58.32±0.231
Vptv95 (%)	97.06±0.628	99.62±0.028
Vptv100 (%)	92.82±0.821	95.51±0.325

Nhận xét: Độ bao phủ 95%, 100% liều chỉ định trên PTV chỉ đạt 97.06±0.628 và 92.82±0.821 ở kế hoạch 3D-CRT thấp hơn so với trên kế hoạch IMRT (99.62±0.028 và 95.51±0.325).

+ Chỉ số CI, HI**Bảng 8: Chỉ số CI, HI**

Chỉ số	3D-CRT	IMRT
CI	0.776 ± 0.042	0.882 ± 0.033
HI	0.062 ± 0.002	0.047 ± 0.003

Nhận xét: Các chỉ số CI, HI được lấy trung bình trên toàn mẫu. Ở các kế hoạch IMRT giá trị CI (0.882 ± 0.033) cao hơn và sát với giá trị lý tưởng (CI = 1) so với trên kế hoạch 3D-CRT (0.776 ± 0.042). Về độ đồng

nhất liều trên PTV, giá trị HI ở nhóm kế hoạch IMRT (0.047 ± 0.003) sát với giá trị lý tưởng hơn so với kế hoạch 3D-CRT (0.062 ± 0.002).

+ Liều tại tổ chức nguy cấp**Bảng 9: Liều vào tổ chức nguy cấp**

Cơ quan	Chỉ số	3D-CRT	IMRT
Tim	V30 (%)	8,64	7,19
Phổi trái	V20 (%)	16,34	11,45
Phổi phải	V20 (%)	21,18	18,08
Thực quản	Dmean (Gy)	10,66	8,81
Tủy sống	Dmax (Gy)	26,91	18,71

Nhận xét: Trên nhóm thực hiện kỹ thuật IMRT, liều trung bình hay thể tích nhận liều, liều cực đại vào các tổ chức nguy cấp thấp hơn so với nhóm kế hoạch 3D-CRT. Tuy nhiên các chỉ số ở cả 2 nhóm 3D-CRT và IMRT đều trong các giới hạn cho phép.

+ Độc tính xạ trị**Bảng 10: Độc tính xạ trị**

Cơ quan	Đánh giá	N (51)	Tỷ lệ (%)
Viêm da	Độ 1	48	94,1
	Độ 2	3	5,9
Viêm thực quản	Độ 0	51	100
	Độ 1	0	0
Viêm xơ phổi	Độ 0	50	98
	Độ 1	1	2
Suy tim	Độ 0	45	100
	Độ 1	0	0

Nhận xét: Viêm da độ 1 là 94,1%, độ 2 là 5,9%. Viêm xơ phổi độ 1 là 2%. Không gặp trường hợp nào viêm thực quản và suy tim do xạ trị.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh học

Tuổi thường gặp trong nghiên cứu là 51-60 tuổi, chiếm tỉ lệ 37,25%. Tuổi này khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Gia tuổi thường gặp 41-50 tuổi, nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiềm tuổi trung bình 45,6; tuổi thường gặp 30 – 50 tuổi chiếm đa số. Nghiên cứu của Safieddine (2014) tuổi trung bình 46,3 và tuổi thường gặp 16 - 71 tuổi. Tỉ lệ Nam/nữ là 1,55/1, kết quả này thấp hơn

với Lê Ngọc Thành là 2,1/1, nhưng cao hơn của Nguyễn Hoàng Gia là 1,25/1, Nguyễn Khắc Kiềm là 1,2/1. Đau ngực là triệu chứng thường gặp chiếm tỉ lệ 80,4%, Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu của các tác giả trong nước khác như Nguyễn Khắc Kiềm, Lê Ngọc Thành, Mai Văn Viện, Nguyễn Hoàng Gia. Nghiên cứu của các tác giả trên đều cho thấy triệu chứng đau tức ngực là triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất chiếm > 80% các trường hợp.

Kết quả điều trị

Thời gian sống thêm toàn bộ và không tiến triển của chúng tôi cho kết quả là 75% với thời gian theo dõi là 36 tháng.

Bảng 11: Một số nghiên cứu nước ngoài

Nghiên cứu	n	Liều xạ trị	Kiểm soát tại chỗ	OS 5 năm
BruniA et al	114	50 - 60	95 - 98 %	95% (giai đoạn II-IVA)
Liao et al	150	50 - 60	95%	95,6% (Giai đoạn II - III)
Rimner et al	112	50 - 70	95%	95,7% (Giai đoạn III)
Ji Hyun Chang et al	76	50 - 54	95%	95,3% (Giai đoạn II-IVA)
Chen YD et al	66	60	97 - 98%	97,5% (Giai đoạn II)

Điểm chung trong nghiên cứu của các tác giả đều thấy rằng tỷ lệ sống không bệnh và thời gian sống trung bình của những bệnh nhân có khối u tuyến ức đã được cắt bỏ hoàn toàn (R0) không khác với những bệnh nhân có khối u được cắt bỏ hoàn toàn đã được xạ trị. Các tác giả kết luận xạ trị sau phẫu thuật có thể giúp kiểm soát tại chỗ, giảm tỷ lệ tái phát ở những bệnh nhân u tuyến ức không được cắt bỏ hoàn toàn (R1, R2). Tuy nhiên lợi ích mà xạ trị mang lại ít rõ rệt hơn ở những bệnh nhân giai đoạn IVA so với những bệnh nhân giai đoạn sớm hơn. Và type Thymic carcinoma có tiên lượng xấu hơn type Thymoma rất nhiều. Theo tác giả BruniA thì tỷ lệ sống sau 10 năm của nhóm Thymoma được xạ trị sau phẫu thuật từ 76%

đến 100% so với nhóm Thymic carcinoma từ 0% đến 67%.

Một phân tích hồi cứu gần đây của SEER đã đánh giá trên 2.234 bệnh nhân đã chứng minh lợi ích mà xạ trị sau phẫu thuật mang lại từ nhóm bệnh nhân giai đoạn III, IV đã làm tăng tỷ lệ OS và DFS. Vai trò của xạ trị trong ung thư tuyến ức giai đoạn xâm lấn (III, IVA) đã được chứng minh qua nghiên cứu của tác giả BruniA, Liao với tỷ lệ sống 5 năm và 10 năm OS lần lượt là 95% và 86%, 95,6 và 93,9%.

Các kỹ thuật xạ trị 3D – CRT và IMRT đều giúp đạt hiệu quả tốt hơn cho những bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ u tuyến ức. Điều thú vị là các tác giả đều thấy rằng sử dụng kỹ thuật IMRT giúp cho người bệnh

kiểm soát tại diện mô tốt hơn và giảm độc tính tại các tổ chức nguy cấp (đặc biệt là phổi) do xạ trị mang lại tốt hơn so với kỹ thuật 3D – CRT.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 94,1% bệnh nhân viêm da độ I, viêm da ở độ II ghi nhận là 5,9% không ghi nhận các trường hợp viêm da độ từ III trở lên. Nghiên cứu này của chúng tôi cũng khá tương đồng với tác giả Jilong Wei và Cs những thay đổi về da gặp ở 95% các bệnh nhân được xạ trị, đó là các phản ứng cấp tính của da và điều trị chủ yếu dùng steroid, kem, thuốc mỡ. Biến chứng viêm xơ phổi gặp 1/51 bệnh nhân, độc tính cũng chỉ xuất hiện ở mức độ I chiếm 2%. Không gặp trường hợp nào viêm thực quản, suy tim do xạ trị.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 51 bệnh nhân ung thư tuyến ức chúng tôi có một số kết luận sau: giai đoạn II chiếm tỉ lệ 35,3 % (n=18), giai đoạn III là 52,9% (n=27) và giai đoạn IVA là 11,8% (n=6).

Thời gian sống thêm toàn bộ sau 12 tháng của giai đoạn II, III, IVA là 100%. 24 tháng là 90,5%, 36 tháng là 75%. Sống thêm không bệnh của giai đoạn II, III, IVA lần lượt là 98%, 90,5% và 75%. Sống thêm toàn bộ diện cắt R0 sau 3 năm là 100%, R1 sau 2 năm là 100%, 3 năm là 83,3%, R2 sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 100%, 71,4% và 66,7%. Sống thêm không bệnh 3 năm diện cắt R0 là 100%, R1 sau 2 năm là 100 %, 3 năm là 83,3%, R2 sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 88,9%, 71,4% và 56,7%.

Thế tích PTV nhận 95% liều chỉ định xạ đều trên 95% đối với cả 2 nhóm kế hoạch 3D - CRT và IMRT (97.06 ± 0.628 và 99.62 ± 0.028).

Các chỉ số về đồng dạng và đồng nhất (CI, HI) trên kế hoạch IMRT cho kết quả tốt hơn và tiến tới giá trị lý tưởng hơn so với các kế hoạch xạ trị 3D-CRT.

Đối với cơ quan nguy cấp: liều lượng tại nhóm thực hiện kỹ thuật IMRT thấp hơn so với nhóm 3D-CRT, tuy nhiên các giới hạn đều ở trong mức chấp nhận ở cả 2 nhóm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Ngọc Hùng và Mai Văn Viện** (2009), Một số đặc điểm lâm sàng, X-quang và kết quả phẫu thuật cắt bỏ u tuyến ức điều trị bệnh nhược cơ, Y học Việt Nam. 328, tr. 16.
2. **Bruni A, Stefani A, Perna M**, The role of postoperative radiotherapy for thymomas: a multicentric retrospective evaluation from three Italian centers and review of the literature. J Thorac Dis. 2020 Dec.
3. **Group International Thymic Malignancy Interest** (2010), Proceedings of the First International Conference on Thymic Malignancies. August 20-21, 2009. Bethesda, Maryland, USA, J Thorac Oncol. 5(10 Suppl 4), tr. S259-370.
4. **Wilkins K. B., Sheikh E., Green R. et al** (1999), Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma, Ann Surg. 230(4), tr. 562-72; discussion 572-4.
5. **Lim YJ, Kim HJ, Wu HG**. The role of postoperative radiotherapy in unclassified thymoma: a trend-fit analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database... J Thorac Oncol 2015; 10: 1357-63. 10.1097
6. **Liao, Tingting Liu**, The role of postoperative radiation therapy for completely resected stage III thymoma and effect of higher heart radiation dose on risk of cardiovascular disease: A retrospective cohort study May 2018, Pages 345-349

NHẬN XÉT KẾT QUẢ SINH THIẾT XUYÊN THÀNH NGỰC CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG DẠNG U Ở PHỔI TẠI BỆNH VIỆN K

Đồng Văn Hưởng¹, Nguyễn Văn Long¹

TÓM TẮT

Ung thư phổi (UTP) là 1 trong 3 ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên phạm vi toàn cầu. UTP gồm 2 loại chính là UTP tế bào nhỏ (UTPTBN) và UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN)¹. UTP là ung thư có độ ác tính cao, tiến triển nhanh, tiên lượng xấu. Việc chẩn đoán sớm UTP để điều trị sớm còn gặp rất nhiều khó khăn. UTP có nhiều loại tế bào khác nhau, mỗi loại có phương pháp điều trị riêng. Tiên lượng UTP phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và loại mô bệnh học. Do đó, việc chẩn đoán xác định và phân loại tủy mô bệnh học UTP là rất cần thiết.²

Hiện nay, có nhiều phương pháp để chẩn đoán UTP như chụp X-Quang, chụp cắt lớp vi tính (CLVT) lồng ngực, xét nghiệm tế bào học đờm, sinh thiết u,... Phương pháp sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN) là một phương pháp nhanh chóng và khá an toàn được sử dụng để chẩn đoán hầu hết các tổn thương dạng u ở lồng ngực³.

Đối tượng và phương pháp: Gồm 106 bệnh nhân UTP được STXTN dưới hướng dẫn của CLVT tại khoa Xạ Quấn Sứ và khoa Ngoại Lồng ngực Bệnh viện K.

Kết quả: Trên phim X-Quang: Hình ảnh gợi ý UTP hay gặp nhất là “Bóng mờ nhám nhỏ

nhiều tua gai” 42,5%. Trên phim chụp CLVT: Phát hiện u ở tất cả các trường hợp, u ở phổi phải nhiều hơn ở phổi trái (1,79/1). Đa số khối u có kích thước <5cm (90/106). Số bệnh nhân có 1 u chiếm 70,8%. Đa số bệnh nhân được chẩn đoán xác định sau lần đầu sinh thiết (91,5%), số lần sinh thiết nhiều nhất là 3 lần. Số lần sinh thiết trung bình là 1,09. Tỷ lệ chẩn đoán xác định tăng dần theo số lần sinh thiết. Tất cả 100% số bệnh nhân được chẩn đoán xác định tủy mô bệnh học. Kết quả giải phẫu bệnh thu được: 17,9% là UTBM tế bào nhỏ; 32,1% UTBM tuyến; 20,8% UTBM vảy, 7,5% UTBM tuyến vảy, UTBM tế bào lớn chiếm 6,6% và 15,1% là các loại khác. Tỷ lệ tai biến của kỹ thuật thấp (12,3%) và mức độ nhẹ. Kích thước và vị trí u có ảnh hưởng đến tai biến của kỹ thuật.

Kết luận: Sinh thiết xuyên thành ngực là một phương pháp chẩn đoán mô bệnh học nhanh chóng, an toàn cho kết quả có độ chính xác cao.

Từ khóa: Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính.

SUMMARY

COMMENT ON THE RESULTS OF PERCUTANEOUS TRANSTHORACIC CT-GUIDED BIOPSIES OF TUMORAL LUNG LESIONS AT K HOSPITAL

Lung cancer is one of three most common cancer diseases and also is main cause of mortality world-wide. It includes two main types, one is small cell lung cancer (SCLC) and the other is non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung cancer has malignant high grade, fast progress and poor prognosis. Early diagnosis to

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đồng Văn Hưởng

Email: dongnhangiabao@gmail.com

Ngày nhận bài: 13.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

cure is very difficult. Lung cancer has various histopathological types and each of them has its own therapy. The prognosis depends on stages and histopathological types. Thus, specific diagnosis and classification of histopathological is essential. Nowadays, there are many approaches to diagnose lung cancer such as X-ray film, CT-scanner, bronchial mucus cytology, biopsy,... Percutaneous transthoracic CT-guided biopsy is fast and rather safe approach that used to diagnose most lung tumors.

Patients and methods: Including 106 patients with lung cancer on whom percutaneous transthoracic CT-guided biopsy performed at Quan Su Thoracic Radiation Department and Thoracic Surgery Department of K hospital.

Results: The most common images which can be seen on X-ray films are blurry shadows with many thorny tendrils (42.5%). All the tumors are detected on CT scans, the number of right lung tumors compared with left ones is more (1.79/1).

The size of most of tumors is less than 5cm (90/106). Percentage of the patients with one tumor is 70.8%. Most of the patients are diagnosed definitely at first biopsy (91.5%). Three times of biopsy is the most, the average is 1.09 and the more times of biopsy the more definite diagnosis. All of the patients have definite histopathological diagnosis. The gained histopathological rerults are SCLC (17.9%); Adenocarcinoma (32.1%); Squamous Cell Carcinoma (20.8%); Adeno-Squamous Cell Carcinoma (7.5%); Large Cell Carcinoma (6.6%) and the others (15.1%), alternately. Percentage of complication of the approach is low and slight (12.3%). Size and position of the tumors relate to complication of the approach.

Conclusion: Percutaneous transthoracic CT-guided biopsy is fast and safe approach with high accuracy for histopathological diagnosis.

Keywords: *Percutaneous transthoracic CT-guided biopsy.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viện K là bệnh viện đầu ngành về ung thư, hàng năm số bệnh nhân đến khám về ung thư nói chung và UTP nói riêng khá cao, kỹ thuật STXTN dưới hướng dẫn của chụp CLVT đã được triển khai tại Bệnh viện một cách thường quy, ít xảy ra tai biến, cho kết quả chẩn đoán nhanh và độ chính xác cao. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào nhằm nhận xét kết quả STXTN để chẩn đoán dạng u ở phổi tại Bệnh viện K. Vì vậy, chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nhận xét kết quả sinh thiết xuyên thành ngực chẩn đoán tổn thương dạng u ở phổi tại Bệnh viện K” với 2 mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm trên phim chụp X-Quang và CLVT lồng ngực bệnh nhân tổn thương dạng u ở phổi.
2. Đánh giá kết quả sinh thiết xuyên thành ngực

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Gồm 106 bệnh nhân được STXTN dưới hướng dẫn của CLVT tại 2 khoa Xạ Quán Sứ và khoa Phẫu thuật lồng ngực Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nghi ngờ UTP có tổn thương dạng u trên phim CLVT lồng ngực, tổn thương ở ngoại vi, nội soi phế quản không tiếp cận được.

- Hạch ngoại vi (-), dịch màng phổi, tế bào (-) hoặc Cell-Block (-)

Tiêu chuẩn loại trừ

- Rối loạn đông máu, cầm máu hoặc đang dùng thuốc chống đông.

- Nghi tổn thương u mạch, có kén khí ở vùng định chọc kim qua.

- Đã cắt phổi bên đối diện, ho liên tục.

- Suy tim, suy hô hấp nặng, phải thở máy, bệnh nhân không hợp tác.

- COPD nặng hoặc vừa ($FEV_1 < 1L$), hồ sơ không đầy đủ.

Cỡ mẫu, phương pháp chọn mẫu: Mô tả cắt ngang, mẫu thuận tiện

Biến số và chỉ số nghiên cứu

- Hình ảnh X-quang: Thấy u, không thấy u

- Hình ảnh CLVT lồng ngực: Vị trí u, thùy trên, thùy giữa, thùy dưới phổi phải, thùy trên, thùy dưới phổi trái

- Kích thước u: $< 5cm$; $\geq 5cm$. Số lượng u: 1 u, 2 u, 3 u, > 3 u

- Tính chất u: Bóng mờ nham nhở nhiều tua gai, bóng mờ có những bờ cong tạo thành

nhiều vòng cung, bóng mờ tròn bờ rõ, hình ảnh hoại tử tâm u, kết hợp bóng mờ nhiều vòng cung và nham nhở nhiều tua gai

- Số lần sinh thiết: 1 lần, 2 lần, 3 lần, > 3 lần.

- Kết quả giải phẫu bệnh: UTBM tế bào nhỏ, UTBM tế bào lớn, UTBM vảy, UTBM tuyến, UTBM tuyến vảy, các loại khác.

- Tỷ lệ chẩn đoán xác định ung thư.

- Tai biến sau sinh thiết: Ho ra máu, tràn khí màng phổi.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

- Thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Phân tích và xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 25.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Kết quả chụp X-Quang và CLVT

Kết quả	X-Quang		CLVT	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Thấy u	99	93,4%	106	100
Không thấy u	7	6,6%	0	0

Nhận xét: Trên phim chụp CLVT của tất cả các đối tượng nghiên cứu đều thấy u (100%). Có 6,6% số bệnh nhân không thấy u trên phim chụp X-Quang do khối u nằm ở vị trí khuất như sau tim nhưng thấy được dấu hiệu gợi ý ung thư.

Bảng 2. Vị trí tổn thương trên X-Quang và CLVT

Kết quả chụp X-Quang	Kết quả chụp CLVT					Tổng số
	Thùy trên phổi phải	Thùy giữa phổi phải	Thùy dưới phổi phải	Thùy trên phổi trái	Thùy dưới phổi trái	
Thùy trên phổi phải	21	0	2	1	1	25
Thùy giữa phổi phải	3	12	2	2	0	19
Thùy dưới phổi phải	0	0	20	1	0	21
Thùy trên phổi trái	4	0	1	22	1	28
Thùy dưới phổi trái	2	0	1	1	9	13
Tổng số	30	12	26	27	11	106

Nhận xét: Vị trí tổn thương trên phim X-Quang và CLVT cho kết quả khá tương đồng với 84/106 (79,3%) kết quả giống nhau. Vị trí tổn thương gặp nhiều nhất trên cả 2 phim là thùy trên phổi phải (trên X-Quang là 25/106; trên CLVT là 30/106); thùy trên phổi trái (trên X-Quang 28/106; CLVT 27/106). Tỷ lệ tổn thương phổi phải/phổi trái trên X-Quang là 1,59/1; CLVT là 1,79/1.

Bảng 3. Kích thước u trên X-Quang và CLVT

Kích thước u trên X-Quang	Kích thước u trên CLVT		Tổng số
	< 5cm	≥ 5cm	
< 5cm	67	10	77
≥ 5cm	23	6	29
Tổng số	90	16	106

Nhận xét: Về kích thước u, kết quả chụp X-Quang và CLVT có tỷ lệ giống nhau là 73/106 (68,9%). Đa số bệnh nhân có kích thước u <5cm: trên X-Quang có 77/106 bệnh nhân; trên CLVT có 90/106 bệnh nhân.

Bảng 4. Dấu hiệu gợi ý ung thư phổi trên phim X-Quang

Dấu hiệu gợi ý	n	Tỷ lệ %
Bóng mờ nhám nhở nhiều tua gai	45	42,5
Bóng mờ có những bờ cong tạo thành nhiều vòng cung	14	13,2
Bóng mờ tròn, bờ rõ	29	27,4
Hình ảnh hoại tử trong u	11	10,3
Kết hợp bóng mờ nhiều vòng cung và nhám nhở nhiều tua gai	7	6,6
Tổng số	101	100

Nhận xét: Qua phim chụp X-Quang, hình ảnh gợi ý ung thư phổi hay gặp nhất là “bóng mờ nhám nhở nhiều tua gai” chiếm 42,5%; hình ảnh “bóng mờ tròn bờ rõ” chiếm 27,4%. Chỉ có 6,6% số bệnh nhân có hình ảnh “kết hợp bóng mờ nhiều vòng cung và nhám nhở nhiều tua gai”.

Bảng 5. Số lần sinh thiết

Số lần sinh thiết	n	Tỷ lệ %
1 lần	97	91,5
2 lần	8	7,6
3 lần	1	0,9
Tổng số	106	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân nghiên cứu chỉ phải sinh thiết 1 lần (91,5%). Trong số 8,5% số bệnh nhân phải sinh thiết > 1 lần có 7,6% bệnh nhân sinh thiết 2 lần và chỉ có 1 bệnh nhân (0,9%) phải sinh thiết đến lần thứ 3. Không có bệnh nhân nào phải sinh thiết đến 4 lần.

Bảng 6. Kết quả theo số lần sinh thiết

Số lần sinh thiết	n	Chẩn đoán đúng	Tỷ lệ cộng dồn (%)
Lần 1	106	97	91,5
Lần 2	9	8	99,1
Lần 3	1	1	100

Nhận xét: Trung bình mỗi bệnh nhân phải trải qua 1,09 lần sinh thiết. Đa số bệnh nhân được chẩn đoán xác định ngay lần đầu (91,5%), Tỷ lệ chẩn đoán xác định tăng dần theo số lần sinh thiết.

Bảng 7. Kết quả giải phẫu bệnh

Kết quả GPB	n	Tỷ lệ %
UTBM tế bào nhỏ	19	17,9
UTBM tế bào lớn	7	6,6
UTBM vảy	22	20,8
UTBM tuyến	34	32,1
UTBM tuyến vảy	8	7,5
Các loại khác	16	15,1
Tổng số	106	100

Nhận xét: Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy 100% bệnh nhân xác định được tít mô bệnh học. Trong đó có 17,9% là UTBM tế bào nhỏ; 82,1% UTBM không phải tế bào nhỏ. Trong các loại tế bào ung thư, UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 32,1%; UTBM vảy 20,8%; UTBM tuyến vảy 7,5%; UTBM tế bào lớn 6,6%; các loại khác chiếm 15,1%.

Bảng 8. Số lần sinh thiết theo kích thước u

Kích thước u	Sinh thiết 1 lần		Sinh thiết > 1 lần		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	
< 5cm	83	92,2	7	7,8	90	84,9	0,66
≥ 5cm	14	87,5	2	12,5	16	15,1	

Nhận xét: Trong số các đối tượng nghiên cứu, số trường hợp phải sinh thiết > 1 lần ở nhóm đối tượng có kích thước u < 5cm cao hơn nhóm đối tượng có kích thước u ≥ 5cm. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 9. Xử lý tai biến sau sinh thiết

Loại tai biến	n	Phải xử lý tai biến
Ho ra máu	5	0
Tràn khí màng phổi	8	1
Tổng số	13	1

Nhận xét: Trong số 13 trường hợp tai biến chỉ có một trường hợp tràn khí màng phổi phải can thiệp dẫn lưu khí màng phổi (1%) không có tai biến nặng dẫn đến tử vong.

IV. BÀN LUẬN

Hình ảnh tổn thương trên CT giúp đánh giá được vị trí, kích thước, tính chất của tổn thương, đồng thời còn định hướng bản chất của tổn thương^{4,5}. Trên phim chụp CLVT có thể xác định được hình dáng của tổn thương

và các góc hoặc đường vào khi tiến hành sinh thiết để có thể lấy mô một cách tối ưu và an toàn nhất^{6,7}. Kết quả chụp CLVT phát hiện u ở 100% bệnh nhân⁸. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6,6% bệnh nhân không thấy u trên phim chụp X-Quang do khối u nằm ở

vị trí khuất như sau tim, nhưng thấy được những dấu hiệu gợi ý ung thư.

Bảng 2 cho thấy kết quả trên phim X-Quang và CLVT về vị trí tổn thương trong lồng ngực. Kết quả của 2 phim chụp khá tương đồng với 84/106(79,3%) kết quả giống nhau. Có 9 trường hợp trên chụp CLVT cho kết quả là thùy trên phổi phải, nhưng trên phim X-Quang lại cho kết quả khác: 3 trường hợp ở thùy giữa phổi phải, 4 trường hợp thùy trên phổi trái, 2 trường hợp ở thùy dưới phổi trái. Vị trí tổn thương hay gặp nhất ở cả 2 phim chụp là thùy trên phổi phải (trên phim X-Quang là 25/106; phim CLVT là 30/106); thùy trên phổi trái (phim X-Quang 28/106; phim CLVT 27/106). Tỷ lệ tổn thương phổi phải/phổi trái trên phim chụp X-Quang là 1,59/1; phim chụp CLVT là 1,79/1. Kết quả nghiên cứu cho thấy tổn thương ở đỉnh phổi cao hơn và phổi phải nhiều hơn phổi trái. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Choi và Cs (2012) đã nghiên cứu trên 173 lượt STXTN dưới hướng dẫn của CLVT trên 161 bệnh nhân thấy tổn thương ở đỉnh phổi 2 bên và thùy giữa chiếm tỷ lệ cao hơn thùy dưới 106/173 (61,3%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp các u có kích thước <5cm (trên phim X-Quang có 77/106 bệnh nhân; trên phim CLVT có 90/106 bệnh nhân). Theo nghiên cứu của Nguyễn Đình Hương và Cs (2011) trên 280 trường hợp u phổi được STXTN dưới hướng dẫn của chụp CLVT thấy u có kích thước >3cm có tỷ lệ ác tính 89,9%.

Hình ảnh gợi ý ung thư phế quản hay gặp nhất là “bóng mờ nham nhở nhiều tua gai” chiếm tỷ lệ 42,5%, hình ảnh “bóng mờ tròn, bờ rõ” chiếm 27,4%. Theo Ngô Quý Châu

(2001) các khối u có dạng “Bóng mờ nham nhở nhiều tua gai” chiếm tỷ lệ cao nhất (65%).

Khi sinh thiết lần 1 phát hiện được 97 trường hợp (91,5%) ung thư, có 9 bệnh nhân phải tiến hành sinh thiết lần 2 phát hiện thêm được 8 trường hợp (7,6%) ung thư, có 1 trường hợp cuối phải sinh thiết lần 3 mới phát hiện được. Trung bình mỗi bệnh nhân trải qua 1,09 lần sinh thiết, tỷ lệ chẩn đoán xác định ung thư sau lần 1 là 91,5%, sau lần 2 là 99,1%. Trường hợp phải sinh thiết 3 lần cho kết quả mô bệnh học là UTBM tế bào vảy. Không có trường hợp nào phải sinh thiết > 3 lần. Theo nghiên cứu của Đặng Thị Kiều Chinh và Trần Văn Ngọc (2010) sinh thiết trên 39 bệnh nhân, có 5 bệnh nhân sinh thiết 2 lần (12,8%) và 1 bệnh nhân sinh thiết 3 lần (2,6%); trung bình mỗi bệnh nhân trải qua 1,15 lần sinh thiết, tỷ lệ chẩn đoán xác định sau lần 1 là 73,3%, sau lần 2 là 84,4%.

Tất cả 100% bệnh nhân chẩn đoán xác định được tít mô bệnh học trong đó: 17,9% là UTBM tế bào nhỏ, 82,1% không phải là UTBM tế bào nhỏ. Trong các loại tế bào ung thư, UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 32,1%; UTBM vảy 20,8%; UTBM tế bào lớn chiếm 6,6%; UTBM tuyến vảy chiếm 7,5%; các loại khác chiếm 15,1%. Theo Đồng Khắc Hưng UTBM vảy chiếm 26,3% và UTBM tuyến chiếm 30,1%.^{9,10}

Khi xem xét các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán chúng tôi thấy kích thước tổn thương, vị trí tổn thương và kết quả mô bệnh học có ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán của kỹ thuật STXTN. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi nhận xét: *kích thước tổn thương có ảnh hưởng đến khả năng chẩn*

đoán chính xác của kỹ thuật. Những khối u có kích thước nhỏ thì khó chọc trúng, hoặc khi bắn lấy bệnh phẩm, kim sinh thiết dễ bắn ra ngoài khối u. Tồn thương có kích thước <5cm có số trường hợp phải sinh thiết >1 lần cao hơn số nhóm bệnh nhân có kích thước tồn thương ≥ 5 cm. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 2 loại tai biến sớm là TKMP và ho ra máu, có 1 trường hợp (0,8%) ho ra máu được theo dõi sau sinh thiết đến khi bình thường. Tổng số trường hợp bị tai biến là 13, trong đó có 8 trường hợp TKMP, 5 trường hợp ho ra máu. Không có trường hợp nào bị cả 2 tai biến. Tỷ lệ tai biến chung là 13/106 (12,3%). Trong các trường hợp tai biến, chỉ có 1 trường hợp TKMP phải xử trí bằng cách chọc hút khí, còn các trường hợp khác chỉ là tai biến nhẹ không cần can thiệp. Không có trường hợp nào tai biến nặng dẫn đến tử vong. Wo CC (2011) nhận xét tỷ lệ ho ra máu gặp 14% khi sinh thiết.¹¹

Tỷ lệ tai biến ở nhóm bệnh nhân có kích thước u <5cm là 12/90 (13,3%), nhóm u ≥ 5 cm là 1/16 (6,2%). Kích thước khối u lớn thì tỷ lệ tai biến giảm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,45$).

Tai biến sinh thiết gặp ở tất cả các vị trí u, thùy dưới phổi phải gặp với tỷ lệ cao nhất 19,2% (5 trường hợp), thùy trên phổi phải 16,7% (5 trường hợp); các vị trí khác mỗi vị trí chỉ có 1 trường hợp tai biến. Qua kết quả nghiên cứu này ta thấy tai biến hay gặp nhất là ở phổi phải, đặc biệt là ở thùy dưới phổi phải. Tương tự như vậy, theo nghiên cứu của Hiraki và Cs (2010) thấy vị trí sinh thiết ở

thùy dưới có tỷ lệ TKMP cao hơn rõ rệt với $p<0,0001$.

V. KẾT LUẬN

Tiến hành nghiên cứu trên 106 bệnh nhân UTPQ được tiến hành STXTN dưới hướng dẫn của CLVT tại khoa Xạ tổng hợp Quán Sứ và khoa Phẫu thuật Lồng ngực – Bệnh viện K, chúng tôi kết luận:

Đặc điểm cận lâm sàng chẩn đoán hình ảnh

- Trên phim X-Quang : Hình ảnh gợi ý UTPQ hay gặp nhất là “Bóng mờ nham nhở nhiều tua gai” 42,5%.

- Trên phim chụp CLVT: Phát hiện u ở tất cả các trường hợp, tồn thương ở phổi phải nhiều hơn ở phổi trái (1,79/1). Đa số khối u có kích thước <5cm (90/106). Số bệnh nhân có 1 u chiếm 70,8%.

Vai trò của STXTN dưới hướng dẫn của CLVT

- Đa số bệnh nhân được chẩn đoán xác định sau lần đầu sinh thiết (91,5%), số lần sinh thiết nhiều nhất là 3 lần.

- Số lần sinh thiết trung bình là 1,09. Tỷ lệ chẩn đoán xác định tăng dần theo số lần sinh thiết.

- Tất cả 100% số bệnh nhân được chẩn đoán xác định tít mô bệnh học. Kết quả giải phẫu bệnh thu được: 17,9% là UTBM tế bào nhỏ, 32,1% UTBM tuyến, 20,8% UTBM vảy, 7,5% UTBM tuyến vảy, UTBM tế bào lớn chiếm 6,6% và 15,1% là các loại khác.

- Tỷ lệ tai biến của kỹ thuật thấp (12,3%) và mức độ nhẹ. Kích thước và vị trí u có ảnh hưởng đến tai biến của kỹ thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Thuần, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang** (2019). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học, 92
2. **David E., Midthun** (2013), “Early diagnosis of lung cancer”, F1000 Prime, 5-12.
3. **Beslic, S, F. Zukic, and S. Milisic**, (2012), “Percutaneous transthoracic CT guide biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy”, Radiol Oncol, 46(1), 19-22.
4. **Javitz HS, Zbikowski SM, et al** (2011), “Cost-effectiveness of varenicline and three different behavioral treatment formats for smoking cessation”, Transl Behav Med 1, 90-182.
5. **Qiang Lu, Wei Cao, Lijun Huang, Yi Wan, Tonggang Liu, Qingshu Cheng, Yong Han and Xiaofei Li** (2012), “CT-guided percutaneous microwave ablation of pulmonary malignancies: Results in 69 cases”, World Journal of Surgical Oncology 1477, 10-80.
6. **Farhood Farjah and Valerie W. Rush** (2011), “Surgical staging of lung cancer for advances in radiation oncology of lung cancer”, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 93.
7. **Tuna T, Ozkaya S, Dirican A, Findik S, Atici AG, Erkan L** (2013), “Diagnostic efficacy of computed tomography-guided transthoracic needle aspiration and biopsy in patients with pulmonary disease”, Oncol Targets Ther, 6, 1553-7.
8. **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 y học, Đại học Y Hà Nội.
9. **Đồng Đức Hưng, Nguyễn Hoài Nam và Cs** (2012), “Đối chiếu kết quả mô bệnh học của ung thư phổi trước và sau phẫu thuật bằng phương pháp sinh thiết xuyên thành ngực”, Tạp chí ngoại khoa số đặc biệt, Hội ngoại khoa Việt Nam, 61.
10. **Đồng Đức Hưng** (2014), Nghiên cứu phương pháp sinh thiết xuyên thành ngực trong chẩn đoán tổn thương phổi, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
11. **Wo CC, Maher MM, Shepard JA** (2011), “Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management”, American Journal of Roentgenology 180, 196(6), 687-82.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI LỒNG NGỰC MỘT LỖ TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN I-III A TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Khắc Kiểm¹, Mai Văn Tuấn¹, Vũ Minh Tuấn¹

TÓM TẮT

Ung thư phổi là một trong những ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới. Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022, có 26262 ca mắc mới, xếp hàng thứ 2 ở cả nam và nữ. Trong đó, chỉ khoảng 30% số bệnh nhân có khả năng phẫu thuật. Hiện nay, phẫu thuật cắt phân thùy phổi kèm nạo vét hạch điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-III A bằng phẫu thuật nội soi 1 lỗ được áp dụng tại nhiều trung tâm trên thế giới. Tại Bệnh viện K đã triển khai thường quy phẫu thuật này, tuy nhiên chưa có nhiều tổng kết và nhận xét về hiệu quả của phương pháp điều trị này.

Phương pháp: mô tả, hồi cứu, 113 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-III A được điều trị phẫu thuật nội soi lồng ngực 1 lỗ từ tháng 1/2022 đến tháng 12/2022 về các thông số trước, trong và sau mổ, tỉ lệ biến chứng.

Kết quả: Bao gồm 67 nam và 46 nữ, tuổi trung bình là $61,2 \pm 7,9$ (32-75), thời gian phẫu thuật trung bình $144 \pm 34,4$ phút, số hạch vét được trong mổ: Hạch N1 $7,2 \pm 2,9$; hạch N2 $5,6 \pm 2,3$; thời gian dẫn lưu màng phổi trung bình $4,2 \pm 2,3$ ngày; thời gian nằm viện trung bình $7,25 \pm 3,13$ ngày.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi lồng ngực 1 lỗ trong điều trị ung thư phổi giai đoạn I-III A là một kỹ thuật an toàn, khả thi và có nhiều ưu điểm so với các kỹ thuật khác.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, cắt thùy, vét hạch, phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ.

SUMMARY

SURGICAL OUTCOMES OF UNI-PORT VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE I-III A AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Lung cancer is one of the most common cancers and a leading cause of death due to cancer worldwide. In Vietnam, according to GLOBOCAN 2022, there were 26,262 new cases, ranking second in both males and females. Among these cases, only about 30% of patients are eligible for surgery. Currently, uniport video-assisted thoracoscopic surgery with lymph node dissection is applied for the treatment of stage I-III A non-small cell lung cancer at various centers worldwide. Vietnam national cancer Hospital has implemented this standard procedure, but there haven't been many assessments and comments on the effectiveness of this treatment method.

Method: The study describes the experience of treating 113 patients with stage I-III A non-small cell lung cancer using uniport video-assisted thoracoscopic surgery from January 2022 to December 2022, including preoperative,

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Mai Văn Tuấn

Email: maituan115@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

intraoperative, and postoperative parameters, as well as the complication rate.

Results: The study included 67 males and 46 females, with an average age of 61.2 ± 7.9 years (ranging from 32 to 75). The mean operation time was 144 ± 34.4 min, and the number of dissected lymph nodes during the operation was N1 lymph nodes: 7.2 ± 2.9 , N2 lymph nodes: 5.6 ± 2.3 . Duration of postoperative drainage was 4.2 ± 2.3 days, and hospitalization 7.25 ± 3.13 days.

Conclusion: is a safe and feasible technique for treating stage I-IIIa lung cancer with several advantages over other techniques.

Keywords: Non-small cell lung cancer, lobectomy, lymph node dissection, uniport thoracoscopic surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi đứng hàng đầu về tỉ lệ mắc và tử vong do ung thư trên thế giới. Tại Việt Nam theo GLOBOCAN 2020, tỉ lệ mắc ung thư phổi xếp thứ 2 ở nam giới sau ung thư gan và thứ 2 ở nữ giới sau ung thư vú. Phẫu thuật vẫn là điều trị cơ bản trong ung thư phổi giai đoạn sớm, hóa chất và tia xạ có vai trò hỗ trợ sau mổ. Ngày nay, với nhu cầu tìm kiếm phương pháp phẫu thuật xâm lấn tối thiểu hơn, phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (VATS) đã được chứng minh là phương pháp phẫu thuật an toàn và hiệu quả, được áp dụng rộng rãi, trong đó, U-VATS-phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ có video hỗ trợ cho thấy nhiều ưu điểm về mức độ xâm lấn trong mổ, chăm sóc sau mổ. Phẫu thuật này được báo cáo lần đầu tiên bởi Rocco năm 2004 về phẫu thuật cắt phổi hình chêm, sau đó đã được Gonzalez-Rivas phát triển và hoàn thiện hơn. Tại Bệnh viện K, từ năm 2022 đã triển khai thường quy phương pháp phẫu thuật này, đem lại hiệu quả cao về

mặt ung thư học và giảm các biến chứng trong và sau mổ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bao gồm các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa được điều trị bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực 1 lỗ tại khoa ngoại Lồng ngực-Bệnh viện K từ tháng 1/2022 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa bằng lâm sàng, cận lâm sàng (với kết quả giải phẫu bệnh trước mổ hoặc sinh thiết tức thì trong mổ) và được điều trị bằng phẫu thuật cắt thùy phổi kèm nạo vét hạch bằng phương pháp phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ. Chẩn đoán sau mổ là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa.

2.2. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Quy trình phẫu thuật:

- Tư thế và tạo lỗ vào: Gây mê bằng ống nội khí quản 2 nòng làm xẹp phổi bên tổn thương. Chuẩn bị tư thế, lỗ vào là đường rạch da dài khoảng 3 cm qua khoang liên sườn 5 đường nách giữa.

- Thì cắt thùy phổi: Phẫu tích động mạch, tĩnh mạch và phế quản thùy phổi bệnh lý, cắt các thành phần này bằng dụng cụ khâu- cắt tự động (stapler).

- Thì nạo vét hạch: Sử dụng dao ligasure nạo vét hạch nhóm hạch trong trung thất

- Cầm máu và kết thúc phẫu thuật. Đặt 1 dẫn lưu màng phổi bằng ống silicon 32F, nờ phổi trước khi đóng vết mổ.

- Chăm sóc và theo dõi sau phẫu thuật: Theo dõi thời gian nằm viện, dịch dẫn lưu; các biến chứng sau mổ.

Thu thập và xử lý số liệu: Số liệu được tổng hợp và thu thập trước trong và sau mổ như lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả giải phẫu bệnh, biến chứng sau mổ, thời gian nằm viện, điều trị sau mổ, theo một bệnh án mẫu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo dõi 113 bệnh nhân, chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

- Tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu là $61,2 \pm 7,9$ (32-75) tuổi.
- Số bệnh nhân nam: 67, số bệnh nhân nữ: 46, tỉ lệ nam/ nữ: 1,46/1.

Bảng 1: Một số đặc điểm bệnh nhân trước mổ

Kích thước u	n	Tỉ lệ (%)
≤ 1 cm	8	7,1
1-2 cm	31	27,4
2-3cm	53	46,9
3-5 cm	20	17,7
>5 cm	1	0,9
Giai đoạn trước mổ		
IA	30	26,5
IB	47	41,6
IIA	23	20,3
IIB	12	10,6
IIIA	1	0,9

Bảng 2: Kết quả phẫu thuật

Biến số	n	Tỉ lệ (%)
Số thùy phổi được cắt bỏ		
Một thùy	106	93,8
Hai thùy	5	4,4
Cắt 1 thùy kèm cắt không điển hình thùy khác	2	1,8
Số hạch vét được theo từng chặng	Số hạch	Tỉ lệ đi căn (%)
N1	$7,2 \pm 2,9$	15
N2	$5,6 \pm 2,3$	14,2
Thời gian phẫu thuật (phút)	$144 \pm 34,4$ (87-240)	
Thời gian dẫn lưu màng phổi (ngày)	$4,2 \pm 2,3$ (2-7)	
Thời gian điều trị sau mổ (ngày)	$7,25 \pm 3,13$ (4-11)	
Biến chứng sau mổ		
Không biến chứng	97	85,8
Sốt	8	7,1
Tràn dịch, khí màng phổi	4	3,5
Viêm phổi	2	1,8
Xẹp phổi	2	1,8

Giai đoạn sau mổ		
IA	16	14,2
IB	38	33,6
IIA	24	21,2
IIB	9	8,0
IIIA	14	12,4
Giải phẫu bệnh sau mổ		
Carcinoma tuyến	107	94,6
Carcinoma vảy	3	2,7
Carcinoma TKNT tế bào lớn	3	2,7

Bảng 3: Theo dõi sau mổ

Số bệnh nhân điều trị sau mổ	n	Tỉ lệ (%)
Không điều trị	9	8,0
Không có chỉ định điều trị	25	22,1
Hóa chất bổ trợ	65	57,5
Hóa xạ đồng thời	14	12,4
Giảm đau sau mổ	90	80%
Gây tê tủy sống (trong mổ)		
Thuốc giảm đau sau mổ		
- Giảm đau bậc 1 (Acetaminophen)	80	70,7%
- Giảm đau bậc 2	33	29,3%
- Morphin	0	0%
Điểm đau sau mổ (VAS)	Ngày 1	Ngày 3
- Đau nhẹ (1-3 điểm)	43 (42,4%)	81 (71,7%)
- Đau trung bình (4-6 điểm)	68 (60,1%)	31 (27,4%)
- Đau nhiều (≥ 7 điểm)	2 (1,8%)	1 (0,9%)

IV. BÀN LUẬN

Trong phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ, chúng tôi sử dụng những dụng cụ chuyên dụng, kinh nghiệm và kỹ thuật mổ thành thạo giúp thời gian mổ được rút ngắn: Thời gian mổ trung bình là 144 phút, ngắn nhất là 87 phút, dài nhất 240 phút, tương đương với một số tác giả khác. Báo cáo của Gonzales-Rivas (2011) gồm 102 bệnh nhân được phẫu thuật lồng ngực nội soi một lỗ, thời gian phẫu thuật trung bình là 154,1 phút, trong đó có 2 bệnh nhân cắt 2 thùy phổi và 5 bệnh nhân cắt toàn bộ phổi.¹ Cũng trong báo cáo, có 3 bệnh nhân phải chuyển sang mổ mở và

2 bệnh nhân chuyển sang phẫu thuật nội soi 2 lỗ chủ yếu do chảy máu trong mổ. Theo Rocco và cộng sự: tỉ lệ chuyển từ phẫu thuật nội soi một lỗ sang phương pháp khác là 3,7%; theo Chung và cộng sự: tỉ lệ chuyển phương pháp là 35,5%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5 bệnh nhân chuyển sang phương pháp mổ khác, chiếm tỉ lệ 4,4%, chủ yếu do dính và chảy máu trong phẫu thuật.²

Thời gian điều trị sau mổ trung bình trong nghiên cứu là 7 ngày, ngắn nhất 4 ngày và dài nhất 11 ngày, tương đương với một số nghiên cứu trong nước. Nghiên cứu của Phạm Hữu Lư (2021) trên 37 bệnh nhân, thời

gian hậu phẫu trung bình là $7,54 \pm 1,86$ ngày (4-12 ngày).³ Tham khảo một số nghiên cứu khác cho thấy mổ nội soi có thời gian hậu phẫu ngắn hơn so với mổ mở, ít biến chứng hơn.

Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, phẫu thuật nội soi một lỗ so với các phương pháp mổ khác đạt hiệu quả tương đương về mặt điều trị ung thư (cắt thùy phổi- nạo vét hạch), thậm chí số hạch được nạo vét nhiều hơn so với phẫu thuật nội soi 2 lỗ, 3 lỗ.

Trước mổ bệnh nhân được đánh giá cận lâm sàng, kết hợp sinh thiết u làm giải phẫu bệnh, tuy nhiên trên thực tế vẫn có những chênh lệch về giai đoạn bệnh sau mổ mà nguyên nhân chủ yếu do các phương tiện chẩn đoán hình ảnh chưa đánh giá được chính xác nhất tính chất của các hạch di căn, sự xâm lấn của u vào màng phổi tạng, rãnh liên thùy. Điều này đã được đề cập bởi một số tác giả, theo Chao và cộng sự: độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và âm tính của PET/CT so với CT phát hiện hạch di căn là 73%; 91%; 71%; 90% so với 74%; 73%; 52%; 88%.⁴

Nạo vét hạch trong phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ đạt hiệu quả tương đương so với phẫu thuật nội soi nhiều lỗ hoặc mổ mở kinh điển. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được cắt thùy phổi theo tiêu chuẩn đảm bảo về mặt ung thư học, nạo vét hạch chặng N1 và N2, đảm bảo tối thiểu 3 chặng, trung bình 13 hạch/ 1 bệnh nhân, tối thiểu là 5 hạch, tối đa 26 hạch. Trong nghiên cứu của Dania Nachira và cộng sự (2022), nghiên cứu trên 230 bệnh nhân, số hạch vét được trung bình là $16,53 \pm 8,86$.⁵

Mặt khác, phẫu thuật nội soi một lỗ có ưu điểm: kích thước vết mổ ngắn, thời gian điều

trị sau mổ ngắn, hậu phẫu nhẹ nhàng, và các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hài lòng về mặt thẩm mỹ và về các dấu hiệu như đau, dị cảm vết mổ. Dania Nachira và cộng sự so sánh U-VATS và phẫu thuật lồng ngực mở cho thấy U-VATS có điểm đau sau mổ 1 ngày (VAS) thấp hơn ($3,7 \pm 1,2$ vs $7,5 \pm 2,4$), thời gian dẫn lưu màng phổi ngắn hơn ($4,8 \pm 2,0$ vs $5,9 \pm 1,7$), thời gian nằm viện ngắn hơn ($5,7 \pm 2,2$ vs $6,5 \pm 1,9$).⁵ Trong phân tích trên 120 bệnh nhân của Paolo Mendogni, so với phẫu thuật nội soi lồng ngực 3 lỗ, phẫu thuật nội soi một lỗ sử dụng thuốc giảm đau trong mổ với liều lượng thấp hơn, tỉ lệ đau sau mổ thấp hơn có ý nghĩa.⁶

Đã có hai báo cáo về phân tích gộp được công bố so sánh đau sau phẫu thuật sau U-VATS và M-VATS (phẫu thuật nội soi lồng ngực nhiều lỗ có video hỗ trợ). Năm 2018, Yang và cộng sự đã tổng hợp kết quả được báo cáo trong 3 nghiên cứu và đưa ra nhận định rằng đau sau phẫu thuật, được đánh giá bằng thang điểm VAS, thấp đáng kể vào 3 ngày đầu sau phẫu thuật U-VATS so với M-VATS, đặc biệt trong 24h đầu tiên. Phân tích gộp thứ 2, được công bố bởi Ng và cộng sự vào năm 2019, là một phân tích tổng hợp của 2 nghiên cứu, cho thấy kết quả tương tự: bệnh nhân phẫu thuật U-VATS có điểm thấp hơn đáng kể vào ngày đầu, cũng như vào ngày thứ 3, ngày thứ 7 và ngày thứ 30 sau phẫu thuật, so với bệnh nhân phẫu thuật M-VATS.

Biến chứng sau mổ xảy ra ở 14,2% bệnh nhân, chủ yếu là sốt sau mổ, tràn dịch- khí màng phổi, chủ yếu điều trị nội khoa, không có trường hợp nào phải mổ lại, không có tử vong hậu phẫu.⁷

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, et al.** Uniportal fully robotic-assisted major pulmonary resections. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2023;12(1):521-561. doi:10.21037/acs-2022-urats-29
2. **Rocco G.** One-port (uniportal) video-assisted thoracic surgical resections--a clear advance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(3):S27-31. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.06.006
3. **Phạm HL, Nguyễn MH.** Kết quả phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *VMJ*. 2021;507(1). doi:10.51298/vmj.v507i1.1363
4. **Chao F, Zhang H.** PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 783739. doi: 10.1155/2012/783739
5. **Nachira D, Congedo MT, Tabacco D, et al.** Surgical Effectiveness of Uniportal-VATS Lobectomy Compared to Open Surgery in Early-Stage Lung Cancer. *Frontiers in Surgery*. 2022;9. Accessed July 29, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/f surg.2022.840070>
6. **Mendogni P, Mazzucco A, Palleschi A, et al.** Uniportal and three-portal video-assisted thoracic surgery pulmonary lobectomy for early-stage lung cancer (UNIT trial): study protocol of a single-center randomized trial. *Trials*. 2021;22:163. doi:10.1186/s13063-021-05115-w
7. **Bulgarelli Maqueda L, García-Pérez A, Minasyan A, Gonzalez-Rivas D.** Uniportal VATS for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(7):707-715. doi:10.1007/s11748-019-01221-4

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ U TẾ BÀO KHÔNG LỖ XƯƠNG TẠI KHOA NGOẠI CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN K

Hoàng Lê Minh¹, Hoàng Tuấn Anh¹, Ứng Trần Trí¹, Phạm Anh Tuấn¹

TÓM TẮT

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 55 bệnh nhân u tế bào khổng lồ của xương, được điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K từ tháng 5/2018 đến 05/2023.

Mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân u tế bào khổng lồ của xương tại khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K. 2. Đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị bệnh u tế bào khổng lồ của xương tại khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn, lấy hồ sơ bệnh án, thu thập thông tin theo bệnh án nghiên cứu, đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật. **Kết quả:** Trong số 55 bệnh nhân được điều trị phẫu thuật, nhóm tuổi từ 30-50 tuổi chiếm tỉ lệ nhiều nhất là 43,6%, tỉ lệ nam/ nữ gần tương đương nhau. Các vị trí u thường gặp nhất theo thứ tự là: đầu dưới xương đùi, đầu dưới xương quay, đầu trên xương chày và đầu trên xương cánh tay. Triệu chứng chính khiến bệnh nhân đi khám là đau, ngoài ra có thể kèm theo sưng và hạn chế vận động, gãy xương bệnh lý hiếm gặp chỉ chiếm 6,5%. Tỉ lệ tái phát sau điều trị phẫu thuật là 7,3%, chức năng chi thể trung bình sau phẫu thuật ở 2 phương pháp nạo u và cắt rộng u đánh giá bằng thang điểm MSTS là $23,5 \pm 3,6$. Vị trí u ở xương chậu có tỉ lệ tái phát cao

hơn có ý nghĩa thống kê so với các vị trí khác.

Kết luận: Phẫu thuật là phương pháp điều trị u tế bào khổng lồ của xương hiệu quả với tỉ lệ tái phát thấp và bảo tồn tốt chức năng chi thể.

Từ khóa: u tế bào khổng lồ xương, điều trị phẫu thuật

SUMMARY

RESULT OF SURGERY TREATMENT FOR GIANT CELL TUMORS OF BONE AT DEPARTMENT OF MUSCOSKELETAL SURGERY IN VIET NAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

We studied the value of operative treatment for giant cell tumor of bone in a consecutive series of 55 patients. **Objectives:** Describe the characteristics of giant cell tumor patients; evaluate the result of surgical treatment for giant cell tumor of bone. **Methods:** Design a retrospective study on 55 patients with confirmed diagnosis of giant cell tumor of bone on histopathology. In which, 24 patients were treated with intralesion curettage, 26 with wide resection and 5 with amputation. We evaluate the recurrence rate and functional result by MSTS score. **Results:** In 55 patients, 43,6% are between 30-50 years old, the male/female ratio is approximate 1/1. Top four common tumor locations are: distal femur, distal radius, proximal tibia and proximal humerus. Chief complaint is pain, other common symptoms are lump and limit mobility; pathological fracture are uncommon, only present in 6,5% case. The local recurrence rate was 7,3% and iliac bone tumors

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Lê Minh

Email: drleminh17@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

had significant higher recurrence rate than other tumor locations. The medium MSTS score of limb salvage group was $23,5 \pm 3,6$. **Conclude:** Intralesion curettage should be prefer for treatment of giant cell tumor of bone and special attention must be given to giant cells tumor of iliac bone.

Keywords: giant cell tumor of bone, operative treatment

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tế bào khổng lồ của xương là một u xương thường gặp, nó chiếm khoảng 20% các bệnh lý u xương lành tính và khoảng 5% tổng số u xương. Khoảng 90% u tế bào khổng lồ xảy ra ở vùng đầu xương, tiến triển có thể xâm lấn mặt khớp gây hạn chế vận động, thậm chí là tàn phế. Bệnh hiếm khi di căn song tỉ lệ tái phát cao, trước đây có thể lên tới 50%, tuy nhiên nhờ nhiều cải tiến về kỹ thuật mổ và các hoá chất điều trị tại chỗ, nên tỉ lệ này giảm xuống còn ~20%.² Phẫu thuật là điều trị chính đối với u tế bào khổng lồ của xương, với 2 phương pháp chính là nạo u hoặc cắt rộng u. Do tính chất lành tính, xảy ra ở vùng đầu xương nên đa số tác giả ủng hộ nạo u và ghép xương hoặc sử dụng cement để điều trị u tế bào khổng lồ. Xạ trị và điều trị bằng denosumab chỉ định hạn chế khi không còn khả năng phẫu thuật hoặc ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao với phẫu thuật. Ở nước ta hiện nay chưa có nhiều công trình nghiên cứu về u tế bào khổng lồ, nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân u tế bào khổng lồ của xương tại khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K.
2. Đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị u tế bào khổng lồ của xương ở khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian nghiên cứu: 01/05/2018 - 31/05/2023.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K.

2.3. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 55 bệnh nhân được chẩn đoán u tế bào khổng lồ của xương được phẫu thuật tại khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K từ tháng 5/2018 đến tháng 5/2023

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Các bệnh nhân u xương nhập viện và điều trị tại Khoa Ngoại Cơ Xương Khớp trong thời gian nghiên cứu.
- Có kết quả giải phẫu bệnh chẩn đoán xác định là u tế bào khổng lồ của xương.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không có đầy đủ thông tin hồ sơ bệnh án.

2.4. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.5. Mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện. Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn theo một mẫu bệnh án thống nhất

2.6. Quản lý, phân tích số liệu: Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các kết quả được tính toán: tỷ lệ phần trăm, so sánh các tỷ lệ, mối tương quan giữa các biến số. Các test nghiên cứu: χ^2 test, T test với $p < 0,05$ là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong vòng 5 năm, có 55 bệnh nhân u tế bào khổng lồ của xương phù hợp với tiêu chí của nghiên cứu được điều trị ở khoa Ngoại Cơ Xương Khớp Bệnh viện K. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu (n=55)

Lứa tuổi	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
<20	8	14,5
20 – 29	13	24,2
30 – 50	24	43,6
>50	10	17,7
Giới	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Nam	26	48,4
Nữ	29	51,6
Vị trí u	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Đầu dưới xương đùi	17	31,0
Đầu dưới xương quay	12	21,8
Đầu trên xương chày	9	16,3
Đầu trên xương cánh tay	7	12,7
Xương chậu	5	9,0
Đầu trên xương mác	3	5,4
Xương sườn	2	3,8
Đau	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Có	55	100
Không	0	0
Sưng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Có	46	83,9
Không	9	16,1
Hạn chế vận động	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Có	49	88,7
Không	6	11,3
Gãy xương bệnh lý	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Có	4	6,5
Không	51	93,5
Phân loại Campanacci	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Độ I	3	4,8
Độ II	12	24,0
Độ III	40	74,2
Tình trạng bệnh lúc nhập viện	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Phát hiện lần đầu	45	82,3
Tái phát	10	17,7

Phần lớn bệnh nhân nằm trong nhóm tuổi từ 30-50 tuổi chiếm 43,6%, tỉ lệ nam/ nữ gần tương đương nhau. Các vị trí u thường gặp nhất theo thứ tự là: đầu dưới xương đùi, đầu

dưới xương quay, đầu trên xương chày và đầu trên xương cánh tay. Ngoài ra bệnh còn gặp ở các vị trí khác với số lượng ít hơn như: xương chậu, xương sườn, đầu trên xương

mác. Triệu chứng chính khiến bệnh nhân đi khám là đau, ngoài ra có thể kèm theo sưng và hạn chế vận động, gãy xương bệnh lý hiếm gặp chỉ chiếm 6,5%.

3.2. Kết quả điều trị phẫu thuật

Các phương pháp điều trị và phương pháp phục hồi, lấp đầy khuyết hồng được trình bày trong bảng 2

Bảng 2: Các phương pháp điều trị và phục hồi, lấp đầy khuyết hồng

Các phương pháp mổ	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Nạo u	24	43,6
Cắt rộng u	26	47,3
Cắt cụt	5	9,1
Các phương pháp phục hồi, lấp đầy khuyết hồng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Nạo u	24	100
Ghép cement	19	79,2
Ghép xương	5	20,8
Cắt rộng u	26	100
Ghép xương tự thân	7	26,9
Thay khớp	10	38,5
Không	9	34,6

Trong số 55 bệnh nhân có 04 trường hợp tái phát bệnh chiếm tỉ lệ 7,3%. Liên quan giữa tái phát bệnh và một số yếu tố được thể hiện trong bảng 3

Bảng 3: Liên quan giữa tái phát và một số yếu tố

Vị trí u	Tái phát	Không tái phát	Tỉ lệ tái phát %
Xương chậu	2	3	40,0
Đầu dưới xương quay	1	12	7,7
Đầu trên xương mác	1	2	33,3
Các vị trí khác	0	34	0
Tổng	4	51	7,3
Phân loại Campanacci	Tái phát	Không tái phát	Tỉ lệ tái phát %
Độ I	0	3	0
Độ II	0	10	0
Độ III	4	38	9,5
Phương pháp mổ	Tái phát	Không tái phát	Tỉ lệ tái phát %
Nạo u	0	24	0
Cắt rộng u	4	22	15,4
Cắt cụt	0	5	0
Phương pháp phục hồi sau cắt rộng u	Tái phát	Không tái phát	Tỉ lệ tái phát %
Ghép xương tự thân	1	6	14,3
Thay khớp	2	8	20,0
Không	1	8	12,5

Tất cả các trường hợp tái phát đều có hình ảnh Xquang theo phân loại của Campanacci là độ III, đều được mổ cắt rộng u, trong đó 02 trường hợp u nằm ở xương chậu, 01 trường hợp u đầu dưới xương quay và 01 trường hợp u đầu trên xương mác. Tỷ lệ tái phát đối với các khối u tế bào khổng lồ ở xương chậu cao hơn khối u ở các vị trí khác có ý nghĩa thống kê với $p=0,037$. Trong nhóm mổ cắt rộng u, tỉ lệ tái phát ở nhóm

thay khớp cao hơn nhóm ghép xương tự thân cũng như nhóm không cần phục hồi về giải phẫu, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Chức năng chi sau phẫu thuật được đánh giá bằng thang điểm Musculoskeletal tumor society score (MSTS) trên 48 bệnh nhân mổ nạo u hoặc cắt rộng u ở chi. Kết quả thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4: Chức năng chi theo thang điểm MSTS

Vị trí u	Điểm MSTS trung bình (min-max)
Đầu dưới xương đùi	$23,5 \pm 2,9$ (18 - 28)
Đầu trên xương chày	$23,2 \pm 1,3$ (15 - 27)
Đầu dưới xương quay	$22,2 \pm 4,1$ (15 - 27)
Đầu trên xương cánh tay	$22,5 \pm 4,3$ (18 - 27)
Tổng	$23,5 \pm 3,6$ (15 - 29)
Phương pháp mổ	Điểm MSTS trung bình (min-max)
Nạo u	$24,7 \pm 1,9$ (21 - 28)
Cắt rộng u	$22,3 \pm 4,5$ (15 - 29)
Phân loại Campanacci	Điểm MSTS trung bình (min-max)
Độ I	$25,3 \pm 0,6$ (25 - 26)
Độ II	$24,5 \pm 3,7$ (18 - 29)
Độ III	$23,1 \pm 3,7$ (15 - 28)

Chức năng chi sau mổ trung bình là $23,5 \pm 3,6$. So sánh về chức năng chi sau điều trị ở các vị trí u thường gặp, u ở vị trí đầu dưới xương đùi và đầu trên xương chày cho kết quả tốt hơn so với u ở đầu dưới xương quay và đầu trên xương cánh tay, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự, chức năng chi sau mổ cũng kém hơn ở các nhóm có phân loại theo Campanacci cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê. Chức năng chi sau mổ ở nhóm nạo u tốt hơn nhóm cắt rộng u có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$.

IV. BÀN LUẬN

U tế bào khổng lồ của xương là một bệnh lý lành tính song tỉ lệ tái phát cao, con số báo

cáo thay đổi tùy từng tác giả, tùy từng nghiên cứu. Dương Đình Toàn và cộng sự nghiên cứu 24 trường hợp thấy tái phát 8,3%.¹ Tác giả Lausten và cộng sự theo dõi 31 trường hợp trong thời gian trung bình 13,1 năm thấy tỉ lệ tái phát là 32%.⁷ Tác giả Gouin và cộng sự nghiên cứu 193 trường hợp theo dõi trong trung bình 6 năm và 11 tháng thấy tỉ lệ tái phát là 36%.⁶ Tác giả Errani và cộng sự nghiên cứu 349 trường hợp theo dõi trong trung bình 91 tháng thấy tỉ lệ tái phát là 14,3%.³

Con số này trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,3%. Sự khác biệt này có thể đến từ thời gian theo dõi chưa đủ dài vì theo tác giả Lausten báo cáo thời gian từ khi phẫu thuật

đến tái phát trung bình là 71 tháng và có 03 trường hợp tái phát sau hơn 12 năm từ thời điểm điều trị.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận các trường hợp tái phát đều xảy ra ở các bệnh nhân mổ cắt rộng u và có phân loại u trên Xquang theo Campanacci là độ III. Tuy nhiên do số lượng bệnh nhân còn ít chúng tôi chưa thể kiểm tra sự liên quan của các yếu tố này với tỉ lệ tái phát bệnh. Trong các yếu tố tiên lượng, chỉ có vị trí u ở xương chậu là liên quan có ý nghĩa thống kê với tỉ lệ tái phát. Do đặc điểm ít gặp, giải phẫu phức tạp, bệnh nhân thường đến muộn khi kích thước khối u lớn, xâm lấn vào nhiều cấu trúc quan trọng khiến việc điều trị các u tế bào khổng lồ vùng xương chậu luôn là một thách thức. Tác giả Kai Zheng tiến hành phân tích tổng quan hệ thống trên 165 bệnh nhân u tế bào khổng lồ xương chậu đã kết luận, u tế bào khổng lồ ở xương chậu có tỉ lệ tái phát cao hơn (24,6%), tỉ lệ biến chứng điều trị cao (32,5%) đặc biệt ở nhóm điều trị phẫu thuật cắt rộng u.⁴

Trong số các bệnh nhân cắt rộng u thì nhóm được tái tạo bằng phương pháp thay khớp có tỉ lệ tái phát cao nhất là 02/10 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 20%. Tuy nhiên cả 2 bệnh nhân này đều có u ở vị trí xương chậu, u xâm lấn phá hủy ổ cối và được mổ thay khớp háng. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp tái phát nào ở các bệnh nhân mổ thay khớp ở vị trí khác. Do đó, tỉ lệ tái phát cao có lẽ xuất phát từ đặc điểm giải phẫu phức tạp của vùng xương chậu mà không liên quan đến phương pháp thay khớp. Cần thời gian theo dõi dài hơn và số lượng bệnh nhân lớn hơn để kiểm chứng nhận định này.

Nhiều yếu tố được cho là liên quan đến tỉ lệ tái phát như: mức độ phá hủy xương và xâm lấn phần mềm, vị trí khối u, phương

pháp phẫu thuật, việc sử dụng các hóa chất tại chỗ...Tuy nhiên các kết quả nghiên cứu còn nhiều tranh cãi cũng như chưa đủ độ mạnh để chứng minh.

Về việc điều trị tổn thương tái phát, đa số các tác giả ủng hộ điều trị bằng nạo u đơn thuần. Gouin chỉ ra kết quả điều trị ở hai nhóm phát hiện u lần đầu và tái phát là không khác biệt. Trong nghiên cứu này, có 03/04 bệnh nhân tái phát tại chỗ được điều trị bằng nạo u; chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tái phát lần 2 tính đến thời điểm theo dõi. 01/04 bệnh nhân từ chối điều trị phẫu thuật được điều trị bằng Denosumab.

Về chức năng chi thể sau điều trị, chúng tôi ghi nhận kết quả tốt hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm phẫu thuật nạo u so với cắt rộng u. Nhiều tác giả cũng thu được kết quả tương tự khi so sánh phương pháp nạo u và cắt rộng u. Errani và cộng sự ghi nhận chức năng chi sau mổ đánh giá bằng thang điểm MSTS cao hơn có ý nghĩa thống kê đôi với phương pháp mổ nạo u.³ Gitelis và cộng sự cũng ghi nhận phẫu thuật nạo u có tỉ lệ biến chứng thấp hơn và chức năng chi tốt hơn so với cắt rộng.⁵ Tuy nhiên kết quả này cần được cân nhắc đến việc lựa chọn cắt rộng u thường được chỉ định cho các khối u lớn và xâm lấn rộng phần mềm. Ở cơ sở của chúng tôi, đa số bệnh nhân thường được ưu tiên phẫu thuật nạo u nhằm bảo tồn tối đa các cấu trúc giải phẫu và chức năng chi cho bệnh nhân. Chỉ định cắt rộng u thường cân nhắc khi u kích thước lớn, đến muộn, u xâm lấn phần mềm quanh khớp gây ảnh hưởng đến vận động của khớp hoặc u ở các vị trí không ảnh hưởng chức năng vận động như: xương sườn, cánh chậu, đầu trên xương mác... Chỉ định cắt cụt chỉ đặt ra khi bệnh nhân đến rất muộn, u kích thước khổng lồ gây biến dạng và mất hoàn toàn chức năng khớp.

Nhìn chung, nhiều tác giả ủng hộ nạo u là điều trị đầu tay cho u tế bào khổng lồ của xương; cắt rộng u với hi vọng giảm tỉ lệ tái phát được thu hẹp chỉ định cho các trường hợp khối u lớn, xâm lấn rộng phần mềm hoặc các vị trí mà phẫu thuật cắt rộng ít ảnh hưởng đến chức năng chi.

V. KẾT LUẬN

Phần lớn bệnh nhân u tế bào khổng lồ của xương nằm trong nhóm tuổi từ 30-50 tuổi chiếm 43,6%, tỉ lệ nam/ nữ gần tương đương nhau. Các vị trí u thường gặp nhất theo thứ tự là: đầu dưới xương đùi, đầu dưới xương quay, đầu trên xương chày và đầu trên xương cánh tay. Triệu chứng chính khiến bệnh nhân đi khám là đau, ngoài ra có thể kèm theo sưng và hạn chế vận động, gãy xương bệnh lý hiếm gặp chỉ chiếm 6,5%.

Phẫu thuật điều trị u tế bào khổng lồ của xương cho kết quả tốt, tỉ lệ tái phát là 7,3%, chức năng chi thể trung bình sau phẫu thuật đánh giá bằng thang điểm MSTS là $23,5 \pm 3,6$. Vị trí u ở xương chày có tỉ lệ tái phát cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các vị trí khác. Phẫu thuật nạo u cho kết quả chức năng tốt hơn so với cắt rộng u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Toàn DD, Tài NT, Vinh DL.** Kết quả phẫu thuật nạo u và ghép xương điều trị u tế bào khổng lồ xương. Tạp Chí Nghiên Cứu Học. 2022; 153(5): 165-170. doi: 10.52852/tencyh.v153i5.846
2. **Turcotte RE.** Giant cell tumor of bone. Orthop Clin North Am. 2006;37(1):35-51. doi:10.1016/j.ocl.2005.08.005
3. **Errani C, Ruggieri P, Asenzio MAN, et al.** Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. Cancer Treat Rev. 2010; 36(1):1-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.09.002
4. **Zheng K, Wang Z, Wu S jia, et al.** Giant cell tumor of the pelvis: a systematic review. Orthop Surg. 2015; 7(2): 102-107. doi: 10.1111/os.12174
5. **Gitelis S, Mallin BA, Piasecki P, Turner F.** Intralesional excision compared with en bloc resection for giant-cell tumors of bone. J Bone Joint Surg Am. 1993;75(11):1648-1655. doi: 10.2106/00004623-199311000-00009
6. **Gouin F, Dumaine V,** French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups GSF-GETO. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). Orthop Traumatol Surg Res OTSR. 2013; 99 (6Suppl): S313-318. doi: 10.1016/j.otsr.2013.07.006
7. **Lausten GS, Jensen PK, Schiødt T, Lund B.** Local recurrences in giant cell tumour of bone. Long-term follow up of 31 cases. Int Orthop. 1996; 20(3): 172-176. doi: 10.1007/s002640050057

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ HẮC TỔ DA TẠI KHOA NGOẠI CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN K

Hoàng Tuấn Anh¹, Hoàng Lê Minh¹, Ứng Trần Trí¹, Hoàng Minh Sâm¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả phẫu thuật UTHTD. **Đối tượng, phương pháp:** mô tả tiền - hồi cứu 86 bệnh nhân ung thư hắc tố da được mổ tại khoa ngoại cơ xương khớp Bệnh viện K từ Tháng 5/2018 đến Tháng 5/2023. **Kết quả:** nam/nữ 1,2 hay gặp > 60 tuổi, chi dưới 79,1%, thể lan tràn nông 52,3%, Clark IV, V 72,1%, loét 53,5%, xâm nhập mạch 23,2%, di căn hạch 48,8%, 74,1% mổ cắt rộng u và vét hạch vùng, hoại tử vạt da sau mổ là 2,3%, Thời gian nằm viện trung bình là $10,5 \pm 3,4$ ngày, sống thêm 5 năm 48,1%. **Kết luận:** ung thư hắc tố hay gặp ở bệnh nhân > 60 tuổi, phẫu thuật điều trị ung thư hắc tố cho kết quả khả quan, các yếu tố độ dày u, hạch vùng, giai đoạn u có giai đoạn sống thêm 5 năm toàn bộ khác nhau với $p < 0,05$

Từ khóa: ung thư hắc tố da, phẫu thuật chuyển vạt, vét hạch

SUMMARY

RESULT OF SURGERY TREATMENT FOR CUTANEOUS MELANOMA AT DEPARTMENT OF MUSCOSKELETAL SURGERY IN VIET NAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objective: Study on clinical, histopathological features and some prognostic

factors of cutaneous melanoma. **Subjects, methods:** A retrospective and prospective study on 86 cutaneous melanoma patients in stage 2,3 who were operated at K hospital from May 2018 to May 2023. **Results:** male/female 1,2, common age is over 60 years, location in lower limbs 79,1%, superficial spreading melanoma 52,3%, Clark IV, V 72,1%, 53,5% developed ulcer and invasion to blood vessel 23,2%, lymph nodes positive 48,8%, 74,1% of the patients underwent extensive resection and had local lymph nodes removed. 2,3% had developed skin flap necrosis. Mean hospital stay time was $10,5 \pm 3,4$ days, 5 years survival rate was 48,1% Prognostic factors: histopathological type, thickness, Clark, the vertical stage, satellite, ulcer, invasion to blood vessel, invade mesoderm, invasive lymphocytes, number of lymph nodes metastasis and stage. **Conclusion:** cutaneous melanoma common in female, age >60, surgery in cutaneous melanoma brings positive results. Tumor thickness, regional lymph nodes and tumor stage have different overall 5- years survival factors. With $P < 0,05$

Keywords: Cutaneous melanoma, skin flap surgery, lymph nodes removal

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hắc tố (UTHT) là bệnh lý ác tính của các tế bào sinh sắc tố melanin ở da. Các tế bào này phân bố chủ yếu ở lớp đáy của thượng bì (90%), ngoài ra còn gặp ở niêm mạc, màng não, võng mạc mắt, sinh dục, đại trực tràng, ống hậu môn... UTHT là một bệnh rất ác tính, tiến triển nhanh, di căn sớm¹. Theo ước tính của GLOBOCAN 2020, trên thế giới có khoảng 324.635 trường hợp

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Tuấn Anh

Email: hoangtuananhbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

UTHT da mắc mới và 57.043 trường hợp tử vong². Tỷ lệ mắc UTHT tăng liên tục trong nhiều thập kỷ qua, chủ yếu ở các nước châu Âu, châu Mỹ, Úc và Newzealand. Tỷ lệ mắc mỗi năm của UTHT đang gia tăng nhanh chóng (4-6%/năm) và chỉ đứng sau ung thư phổi³. Bệnh chiếm phần lớn các ca tử vong do ung thư da, trong khi bệnh chỉ chiếm dưới 2% các ca ung thư da. Tại Việt Nam, chưa có công bố cụ thể về tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong của UTHT da. Theo ghi nhận của Phạm Thị Hoàng Anh năm 2002, tỷ lệ mắc là 0,3-0,4/100.000 dân.

Đa số trường hợp UTHT da được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, tại Hoa Kỳ 84% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tại chỗ⁴. Tại Việt Nam, do hiểu biết về bệnh này còn nhiều hạn chế nên trên 80% bệnh nhân đến khám ở giai đoạn II, III. Đối với giai đoạn tại chỗ, phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất với tỉ lệ sống sót sau 5 năm lên đến 90%⁵. Tiên lượng bệnh nhân UTHT giai đoạn sớm sẽ xấu hơn khi đi kèm theo các yếu tố nguy cơ như u xâm nhập sâu và di căn hạch. Khi bệnh ở giai đoạn III tỉ lệ sống sót sau 5 năm giảm đáng kể dao động từ 20-70%⁵.

Phẫu Thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư hắc tố. Do các liệu pháp hoá chất thông thường có hiệu quả rất kém với UTHT, các liệu pháp miễn dịch có cải thiện thời gian sống thêm tuy nhiên chi phí điều trị cao phần lớn các bệnh nhân khó tiếp cận.

Hiện nay còn ít các nghiên cứu tại Việt Nam Về đánh giá hiệu quả của điều trị phẫu thuật với bệnh nhân UTHT. Điều đó thúc đẩy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Kết quả điều trị ung thư hắc tố da tại khoa ngoại Cơ xương khớp Bệnh viện K” nhằm hai mục tiêu.

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư hắc tố tại khoa ngoại Cơ xương khớp Bệnh viện K*

2. *Kết quả phẫu thuật điều trị ung thư hắc tố ở nhóm bệnh nhân trên*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 86 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư hắc tố được phẫu thuật tại khoa ngoại Cơ xương khớp Bệnh viện K từ tháng 5 /2018 đến tháng 5 /2023

Tiêu chuẩn lựa chọn: UTHTD giai đoạn chưa di căn xa được mổ cắt rộng u, vét hạch vùng, mô bệnh là UTHTD, có hồ sơ bệnh án lưu trữ, giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư hắc tố.

Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp không đủ tiêu chuẩn trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: thiết kế nghiên cứu mô tả tiến cứu và hồi cứu.

Cỡ mẫu, chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

Các biến số, chỉ số: nhóm tuổi < 50, 50-60, > 60 giới nam, nữ, vị trí thân mình, chi trên, chi dưới, thể lan tràn nông, nốt, nốt ruồi son, nốt ruồi son đỉnh. Bề dày u ≤ 1,0, 1,01 – 2,0, 2,01 – 4,0, > 4,0 mm. Clark I, II, III, IV, V, loét u, u xâm nhập mạch, hạch N0 chưa di căn, N1 di căn 1 hạch, N2: 2 – 3 hạch, N3 > 3 hạch. Phương pháp phẫu thuật, thời gian nằm viện trung bình, tỷ lệ tai biến, thời gian sống thêm sau 5 năm. một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm sau 5 năm.

Quy trình nghiên cứu:

Chuẩn bị trước mổ

- Làm Bilan toàn thân trước mổ. giúp loại trừ UT hắc tố có nguy cơ lan tràn toàn thân từ thời điểm phát hiện

- Nâng cao thể trạng: truyền đạm, truyền máu, bồi phụ nước, điện giải..

- Chuẩn bị vùng mổ và vị trí vết hạch vùng di căn

Phương pháp vô cảm: bệnh nhân được gây mê nội khí quản hoặc gây tê tuỷ sống

Các thì phẫu thuật:

- Sát khuẩn vùng mổ và vị trí vết hạch vùng tương ứng

- Sinh thiết tức thì khối u trong trường hợp chưa có giải phẫu bệnh xác chẩn trước mổ

- Vết hạch vùng tương ứng theo đường đi hệ bạch huyết của vị trí u nguyên phát (đánh giá hạch dựa trên siêu âm > 4mm, bằng thăm khám lâm sàng, hoặc CT, MRI, PET-CT)

- Cắt rộng tổ chức u theo nguyên tắc điều trị ung thư hắc tố

- Đóng mồn cụt hoặc tạo hình chuyển vạt

- Băng vết mổ

Đầu ra của phân tích là tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ. Theo dõi bệnh nhân hẹn khám định kỳ 3 tháng 1 lần để phát hiện tái phát di căn. Thời gian sống thêm với bệnh nhân đã chết được tính theo tháng kể từ ngày mổ cho đến ngày chết do ung thư, với bệnh nhân còn sống được tính từ ngày mổ cho đến ngày kết thúc nghiên cứu.

Xử lý số liệu: dùng SPSS 20.0 để nhập, phân tích số liệu, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ dùng Kaplan – Meier.

Địa điểm, thời gian nghiên cứu: tại Bệnh viện K, từ 5/2018 đến 5/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (n = 86)

		Số BN	Tỷ lệ %	P
Nhóm tuổi	< 50	10	11,6	<0,05
	50-60	26	30,2	
	>60	50	58,1	
Giới	Nam	47	54,7	
	Nữ	39	45,3	
vị trí u	Thân mình	6	7,0	
	Chi trên	11	12,8	
	Chi dưới	68	79,1	
Mô bệnh học	Thể lan tràn nông	45	52,3	
	Thể nốt	18	21	
	Thể nốt ruồi son	12	14	
	Thể nốt ruồi son đỉnh	11	12,7	
Bề dày u (mm)	≤ 1,0	5	5,8	
	1,1-2,0	4	4,6	
	2,1-4,0	34	39,5	
	> 4,0	43	50,1	
Clark	I	5	5,8	
	II	6	7,0	
	III	13	15,1	
	IV	50	58,1	
	V	12	14	

Loét u	Không	40	46,5
	Có	46	53,5
Xâm nhập mạch	Có	20	23,2
	Không	66	76,8
Hạch vùng	Chưa di căn	44	51,1
	Di căn 1 hạch	17	19,8
	2 -3 hạch	16	18,6
	> 3 hạch	9	10,5
Giai đoạn	1	5	5,8
	2	30	34,8
	3	51	59,4

Nhận xét: Tuổi TB $60,09 \pm 1,7$, nam/nữ 1.2. Vị trí hay gặp chi dưới 79,1%, thể lan tràn nông 52,3%, bề dày 2,1 – 4,0mm 39,5%, > 4,0mm 50,1%, Clark IV 58,1%, loét 53,5%, xâm nhập mạch 23,2%. Di căn hạch 48,8%. U giai đoạn 2,3 chiếm 94,2 %

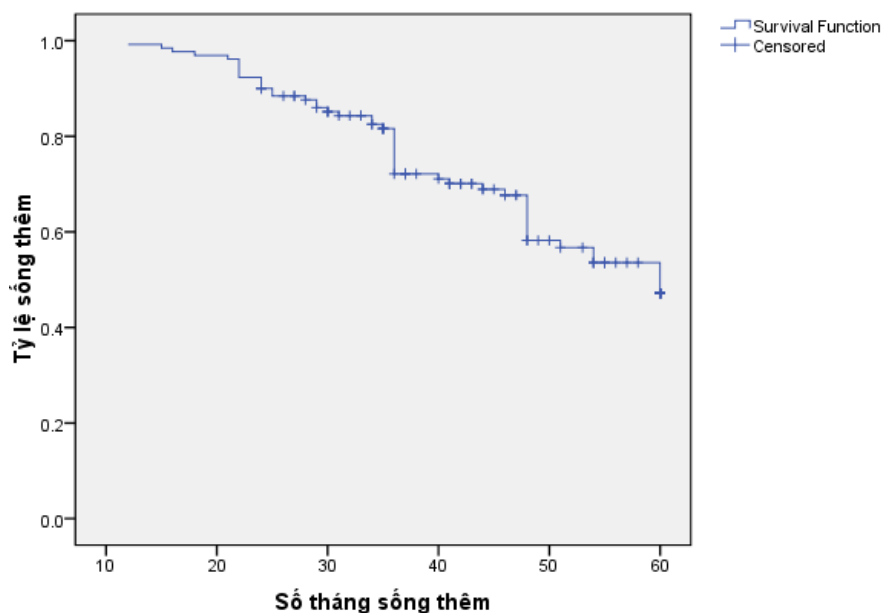
3.2. Kết quả phẫu thuật

Bảng 2: Kết quả điều trị ung thư hắc tố da

Phương pháp mổ	Số BN	Tỷ lệ %
Cắt rộng khối u + vét hạch khu vực	59	68,1
Cắt cụt chi, tháo khớp bàn ngón + vét hạch khu vực	17	19,9
Cắt rộng u + vét hạch khu vực + nạo vét chằng hạch kế tiếp	5	6,0
Nạo vét hạch khu vực đơn thuần (u đã PT trước vào viện)	5	6,0
Tạo hình khuyết hổng		
không tạo hình	44	51,2
vạt da cơ có cuống mạch nuôi	31	36,0
vạt da hoán vị	2	2,3
vá da rời	9	10,5
Biến chứng sau mổ		
Không biến chứng	76	88,4
Nhiễm trùng vết mổ	3	3,5
Chảy máu vết mổ	2	2,3
Phù bạch mạch sau vét hạch	3	3,5
Hoại tử vạt da	2	2,3
Điều trị bổ trợ bằng Pembrolizumab		
Có	14	16,3
Không	72	83,7

Nhận xét: Thời gian nằm viện trung bình là $10,5 \pm 3,4$ ngày, cắt rộng khối u + vét hạch khu vực là 68,1%, tạo hình bằng vạt da có cuống mạch nuôi 36,0 %, 16,3 % điều trị miễn dịch

Sống thêm 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật: là 48,1%.



Biểu đồ: Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ

Bảng 3: Một số yếu tố liên quan sống thêm 5 năm toàn bộ

Yếu tố		Sống thêm 5 năm%	TG sống thêm TB (tháng)	Số chết	p
Độ dày u (n=86)	T2	100	57,06 ± 0,57	0	0,0001
	T3	56,8	39,34 ± 1,68	10	
	T4	35,6	34,51 ± 2,47	24	
Clark (n=86)	Clark 2,3	80,5	59,15 ± 0,82	5	0,0001
	Clark 4,5	18,4	37,45 ± 1,64	30	
Hạch vùng (n=86)	Hạch (-)	73,5	59,11 ± 0,55	4	0,0001
	1 hạch (+)	27,6	46,23 ± 1,98	6	
	2-3 hạch (+)	18,1	39,56 ± 2,87	10	
	>3 hạch (+)	9,3	26,37 ± 2,12	14	
Giai đoạn (n =86)	2	68,9	59,79 ± 0,63	3	0,0001
	3	27,3	39,89 ± 1,68	31	
Điều trị bổ trợ (n=86)	có	69,7	60,58 ± 0,76	4	0,0001
	không	37,4	40,81 ± 1,65	30	

Nhận xét: các yếu tố độ dày u, hạch vùng, giai đoạn u có giai đoạn sống thêm 5 năm toàn bộ khác nhau với $p < 0,05$

Tuổi, giới, vị trí u: kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình $60,09 \pm 1,7$. tỷ lệ nam / nữ là 1.2. Vị trí hay gặp chi dưới 79,1%,

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Kết quả này tương tự với kết quả của Balch, tuổi trung bình 58,2; nam / nữ là 1,2,

vị trí hay gặp chỉ dưới 51%, thân mình 23,4%.⁶ Vị trí u hay gặp ở chi dưới có sự khác biệt với kết quả của Balch do Ở người châu Á, thể phát triển trên bề mặt SSM ít gặp. hay gặp nhất là ALM (u lòng bàn tay-chân và dưới móng). 1 nghiên cứu ở Hàn Quốc, ALM chiếm >70% số ca bệnh. Ở lòng bàn chân thì gót chân là nơi dễ gặp nhất. Chúng tôi cũng nhận thấy với ung thư hắc tố da tuổi mắc bệnh thường ở độ tuổi trưởng thành và tuổi già, tuổi càng cao thì nguy cơ mắc bệnh càng cao tỷ lệ mắc tăng lên nhanh chóng ở độ tuổi > 60 tuổi là 58,1%

Mô bệnh học, độ dày u, Clark u: kết quả nghiên cứu thể lan tràn nông 52,3%, bề dày 2,1 – 4,0mm 39,5%, > 4,0mm 50,1%, Clark IV 58,1%, loét 53,5%, xâm nhập mạch 23,2%, di căn hạch 48,8%. thể lan tràn nông tỷ lệ cao 52,3%, thể nốt 20,8%. Theo nghiên cứu của Balch trên 17600 bệnh nhân, thể lan tràn nông 70%, thể nốt 15%, Clark IV, V chỉ có 47,3%.⁶ Kết quả của chúng tôi độ dày u và Clark IV,V tỷ lệ cao hơn, do bệnh nhân của chúng tôi thường đến viện ở giai đoạn không sớm. kết quả trên cũng tương tự với nghiên cứu của Vũ Thanh Phương và cộng sự trên 130 bệnh nhân thì tỷ lệ lan tràn nông là 52,3%, Clark IV,V là 32,3% và 48,5%

Giai đoạn phát triển loét u: kết quả nghiên cứu này có loét u 53,3 %. Nghiên cứu của Garbe C, thấy 18,3% có vết lành và 25% có loét khối u,⁷ sự khác nhau này do các bệnh nhân của họ thường phát hiện ở giai đoạn sớm nên giai đoạn phát triển thẳng đứng, có vết lành, loét u có tỷ lệ thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Xâm nhập mạch và số hạch khu vực di căn: nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xâm

nhập mạch của u chiếm 23,2% di căn hạch vùng là 48,9% kết quả này tương tự nghiên cứu của Vũ Thanh Phương với tỷ lệ xâm nhập mạch và di căn hạch vùng lần lượt là 20,8% và 48,5%⁸. Nhưng cao hơn nhiều so với kết quả của Garbe C là 18,8% và giai đoạn 3 cũng cao hơn nhiều kết quả của Garbe C cụ thể là 56,9% so với 26,5%.⁷ Nguyên nhân là bệnh nhân của chúng tôi thường đến viện ở giai đoạn muộn hơn. Đây là yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm và tái phát bệnh của bệnh nhân ung thư hắc tố có thể thấy việc phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn làm tăng rõ rệt tỷ lệ di căn hạch cũng như xâm nhập mạch của u.

4.2. Kết quả phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật: với 86 bệnh nhân trong nghiên cứu này có 64 bệnh nhân chiếm 74,1% được chỉ định mổ cắt rộng u và nạo vét hạch vùng tương ứng, có 6% bệnh nhân đã phẫu thuật cắt u ở u tế cơ sở nhưng chưa nạo vét hạch vùng kết quả này tương tự nghiên cứu của Vũ Thanh Phương tỷ lệ cắt rộng u + vét hạch là 80,4%.

Tạo hình khuyết hồng: tỷ lệ tạo hình vật da có cuống mạch nuôi là 36 %, tỷ lệ này cao hơn so nghiên cứu của Vũ Thanh Phương tương ứng là 21,5% do trong số lượng bệnh nhân của chúng tôi tỷ lệ ung thư hắc tố ở chi dưới cao 79,1% đặc biệt là số lượng u vùng gan chân vị trí tỳ đè và do ung thư hắc tố có xung hướng di căn và lan toả cao nên chúng tôi chủ động cắt rộng diện u >2cm giúp hạn chế khả năng tái phát tại chỗ của u nên chỉ định chuyển vật che khuyết hồng lớn về phần mềm cao hơn so với các nghiên cứu khác.

Biến chứng sau mổ: trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ biến chứng chung là

11,6% trong đó có 3 bệnh nhân tương ứng với 3,5% có nhiễm trùng vết mổ vị trí vết hạch do cả 3 bệnh nhân này đều có bệnh đái tháo đường phối hợp và không được kiểm soát đường huyết tốt các bệnh nhân đều được điều trị nội khoa thay băng tại chỗ và điều chỉnh đường huyết. có 02 bệnh nhân chiếm 2,3% có hoại tử vạt gan chân trong do trong quá trình chuyển vạt mạch căng nuôi dưỡng kém, hai bệnh nhân này sau đó được chúng tôi tiến hành can thiệp phẫu thuật chuyển vạt sural cho kết quả điều trị tốt sau chuyển vạt lần hai.

Phù bạch mạch sau vết hạch chiếm 3,5%, tỷ lệ này thấp so với nghiên cứu của Vũ Thanh Phương là 14,1%⁸, do trong quá trình vết hạch chúng tôi tiến hành bảo tồn tối đa hai nhánh tĩnh mạch hiển cũng như các nhánh mạch bạch huyết chính vùng bẹn, giúp hồi lưu máu trở lại tốt hơn hạn chế biến chứng phù sau mổ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16,3% điều trị bằng Pembrolizumab sau mổ giúp tăng thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ lên 48,1%.

Độ dày u, phân độ Clark, số hạch khu vực di căn, giai đoạn, điều trị bổ trợ: trên

bảng 3 có thể thấy các yếu tố độ dày u, hạch vùng, giai đoạn u, điều trị bổ trợ có giai đoạn sống thêm 5 năm toàn bộ khác nhau với $p < 0,05$.

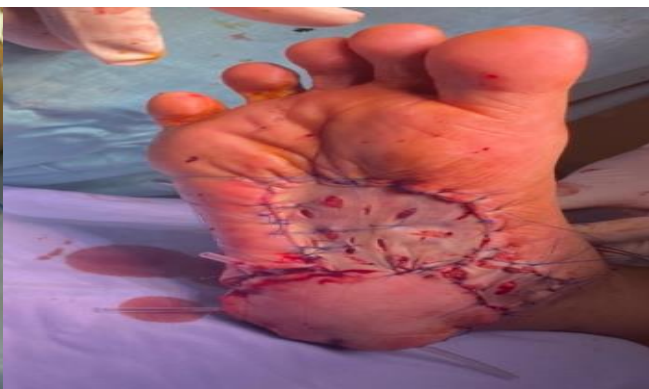
Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống thêm 5 năm nhóm chưa di căn hạch khu vực 73,5%, nhóm có 1 hạch di căn 27,6%, nhóm > 3 hạch di căn tỷ lệ chỉ còn 9,3%. Sống thêm 5 năm giai đoạn 2,3 là 68,9%, 27,3%. Nghiên cứu của Garbe C, Sống thêm 5 năm khi 1 hạch khu vực di căn là 50%, có 2-3 hạch di căn là 37%, di căn 4 hạch trở lên chỉ còn 27%. Sống thêm 5 năm giai đoạn 2,3 là 79,5% và 26,4%.⁷, nghiên cứu của Vũ Thanh Phương cũng cho kết quả tương tự.

Thời gian sống thêm sau 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật của chúng tôi là 48,1% do ung thư hắc tố là bệnh lý có độ ác tính cao dễ tái phát và di căn, đa số các trường hợp bệnh nhân đến với chúng tôi ở giai đoạn muộn hoặc đã có can thiệp trước đó ở tuyến y tế cơ sở, số bệnh nhân ở giai đoạn sớm chỉ là 5 bệnh nhân với 100% sống thêm sau 5 năm.

Tỷ lệ bệnh nhân sống sau 5 năm của nhóm được điều trị bổ trợ bằng Pembrolizumab khác nhau có ý nghĩa thống kê.



Ảnh 1: cắt rộng K hắc tố gót chân



Ảnh 2: tạo hình chuyển vạt

V. KẾT LUẬN**Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Bệnh hay gặp: trên 60 tuổi chiếm 58,1%
vị trí chi dưới chiếm 79,1% thể lan tràn
nông 52,3%

Nam/nữ là 1,2, loét u 53,5%, u xâm nhập
mạch 23,2%, di căn hạch khu vực 48,8%,

Kết quả phẫu thuật

Có 64 bệnh nhân chiếm 74,1 % được chỉ
định mổ cắt rộng u và nạo vét hạch vùng

Tỷ lệ tạo hình vạt da có cuống mạch nuôi
là 36 %

Tỷ lệ hoại tử vạt da sau mổ là 2,3%

Thời gian nằm viện trung bình là 10,5 ±
3,4 ngày

Sống thêm 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật
là 48,1%. các yếu tố độ dày u, hạch vùng,
giai đoạn u, điều trị hỗ trợ có tỷ lệ sống thêm
5 năm toàn bộ khác nhau với $p < 0,05$

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Albino A.P, Reed J.A., McNutt N.S.** Molecular Biology of Cutaneous Melanoma, Principles and practice of Oncology. Lippincott Raven. 1997;2(46).
2. **Lê Đình Roanh.** U hắc tố ác tính, giải phẫu bệnh học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 1998.
3. **Marc Hurlbert.** 2020 Melanoma mortality rates decreasing despite ongoing increase in incidence. Melanoma research Alliance 2020.
4. **Phạm Hoàng Anh.** Ung thư Hà Nội 1991-1992. Y học Việt Nam. 1993;173(7):14-21.
5. **Đào Tiến Lục.** Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố tiên lượng của ung thư hắc tố ác tính. Hà Nội: Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội; 2001.
6. **Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al.** Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(16):3622-3634.
7. **Garbe C, Büttner P, Bertz J, et al.** Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. Cancer. 1995;75(10):2484-2491.
8. **Vũ Thanh Phương.** Nghiên cứu đặc điểm di căn hạch và kết quả điều trị ung thư hắc tố da giai đoạn II, III. Hà Nội: Luận văn tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội; 2023.

U LYMPHO T DẠNG VIÊM MÔ MỠ DƯỚI DA KÈM HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP

Nguyễn Khắc Tuyền¹, Từ Thị Thảo Vy¹, Trần Viết Hiếu¹,
Lê Xuân Thắng¹, Lê Thị Linh²

TÓM TẮT

U lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTLP) là bệnh lý u lympho T nguyên phát tại da có biểu hiện lâm sàng giống viêm mô mỡ dưới da, đặc trưng bởi nhiều mảng hoặc nốt ban đỏ dưới da, thường xuất hiện ở các chi và thân mình. SPTLP gặp ở nữ giới nhiều hơn nam giới, có thể gặp ở trẻ em và người lớn với độ tuổi trung bình là 30 tuổi. Chẩn đoán SPTLP vẫn là một thách thức, chủ yếu dựa vào sinh thiết da với sự bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch dòng tế bào lympho T gây độc. Điều trị SPTLP chưa thống nhất. Corticoid có thể là điều trị chính ban đầu mang lại hiệu quả đối với nhiều bệnh nhân (BN) nhưng hầu hết BN cần hóa trị khi bệnh đáp ứng kém hoặc tái phát. SPTLP thường tiến triển chậm, tuy nhiên khoảng 20% BN có hội chứng thực bào máu (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH) thường tiên lượng xấu. Chúng tôi báo cáo trường hợp một BN nam trẻ tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 175 với tình trạng sốt kéo dài, tổn thương da nhiều vị trí kèm HLH, diễn biến xấu và tử vong, được sinh thiết da chẩn đoán giải phẫu bệnh phù hợp SPTLP.

Từ khóa: U lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da, hội chứng thực bào máu

SUMMARY

SUBCUTANEOUS PANNICULITIS-LIKE T-CELL LYMPHOMA WITH HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS: A RARE CASE REPORT

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTLP) is a primary cutaneous T-lymphoma that mimics panniculitis, characterized by erythematous subcutaneous plaques and nodules, usually occurring on extremities and trunk. SPTLP is more common in women than in men, and can occur in children and adults with a mean age of 30 years. The diagnosis of SPTLP is challenging, mainly based on skin biopsy with the expression of cytotoxic T-cell lineage immunohistochemical markers. Treatment of SPTLP is inconsistent. Corticosteroids can be the main treatment to be effective for many patients, but most patients need chemotherapy when the disease responds poorly or recurs. SPTLP usually progresses slowly, however, about 20% of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis which is less responsive to treatment and has a very poor prognosis. We report a case of a young male patient who came for examination and treatment at Military Hospital 175 with persistent fever, multiple skin lesions and hemophagocytic lymphohistiocytosis. The patient had a skin lesion biopsy with suitable pathological

¹Bệnh viện Quân Y 175

²Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Tuyền

Email: khactuyenqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 31.07.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

diagnosis of SPTLP. The patient's condition deteriorated and died.

Keywords: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, hemophagocytic lymphohistiocytosis.

I. TỔNG QUAN

U lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da là một dạng u lympho tế bào T nguyên phát hiếm gặp, biểu hiện liên quan đến viêm mô mỡ dưới da¹. Theo phân loại các u dạng lympho của Tổ chức Y Tế Thế Giới (WHO) năm 2016 và theo phân loại của Tổ chức Nghiên cứu, Phân loại và Điều trị Ung thư Châu Âu năm 2018 đã xác định SPTCL là nhóm bệnh có biểu hiện sự sắp xếp lại thụ thể anpha/beta của gen tế bào lympho T (TCR). Những u có sự biểu hiện của thụ thể gamma/delta của tế bào lympho T đã được phân loại riêng, đó là u lympho tế bào T nguyên phát nhóm gamma/delta tại da (Primary cutaneous gamma-delta T cell lymphoma, PCGD-TCL)¹. Như vậy, ngày nay SPTLP được xem là thể bệnh có sự hiện diện của các tế bào lympho T gây độc với sự biểu hiện của các thụ thể alpha và beta, về hóa mô miễn dịch bệnh thường có CD3 (+), CD4 (-), CD8 (+), CD56 (-). Bệnh tiên lượng tốt hơn PCGD-TCL, nhưng tiên lượng xấu khi có đi kèm với HLH.

II. CA LÂM SÀNG

BN nam giới, 20 tuổi không có tiền căn dị ứng. Bệnh diễn biến trước vào viện khoảng 3 tháng với các triệu chứng sốt cao, kèm nổi những mảng da thâm nhiễm đỏ sẫm, hình oval giới hạn khá rõ đường kính từ 4 đến 8cm, sờ cứng ở hai bên ngực, lưng, thất lưng được điều trị Medrol 32mg/ ngày + Tacrolimus thoa tổn thương, BN hết sốt, các tổn thương da giảm viêm, xuất viện, ngưng

medrol, duy trì thuốc thoa. 3 tuần trước vào viện, BN có sốt cao liên tục 38 °C - 39°C, mảng da tăng sắc tố nâu sậm vùng ngực, thất lưng hông, không xơ cứng, nhạy cảm đau tại tổn thương da, đau nhức cổ chân hai bên khi đi lại nhiều chuyển đến Bệnh viện Quân y 175 khám và điều trị. Một số kết quả xét nghiệm nổi bật như sau:

+ WBC: 0.5 G/L; NEU: 0.2 G/L, RBC: 2.57 T/L, PLT: 57 G/L;

+ TQ: không đông, TCK: 48.8 Giây, Fibrinogen: 0.62 G/L;

+ GOT: 623 U/L; GPT: 296 U/L; Bilirubin TP/TT: 208/212; NH3: 39.7; Albumin: 28.1g/l; CK: 1026 U/L, LDH: 4482 U/L;

+ Ferritin: 706 - 580 ng/ml, Triglycerid: 5.8 - 4.5 mmol/l, D- dimer: 209576

+ Tủy đồ: Hình ảnh giảm sinh tủy.

+ CT ngực: Tổn thương xẹp nhẹ, dày mô kẽ, đông đặc phần lưng thùy dưới hai phổi. Tràn dịch màng phổi hai bên, tràn dịch màng tim. Phù nề da và tổ chức dưới da lan tỏa thành ngực. Vài hạch nách hai bên, dạng hạch phản ứng, viêm.

+ Siêu âm bụng: Gan to, lách to.

+ Xét nghiệm 18 tự kháng thể về cơ âm tính.

+ ANA 8 profile âm tính

+ Sinh thiết da lần thứ nhất: Mô bệnh học da không thấy tổn thương (do có rối loạn đông máu nên mẫu sinh thiết da chưa lấy được lớp mỡ ở hạ bì).

BN được chẩn đoán HLH, Suy gan cấp, Theo dõi bệnh hệ thống – chưa loại trừ bệnh ác tính (chưa loại trừ SPTCL, HLH), điều trị pulse Corticoid: Methylprednisolon 1g/ngày kết hợp Cyclosporin 6mg/kg/ngày, oxy liệu pháp, thuốc kích bạch cầu, điều chỉnh rối loạn đông máu, dự phòng xuất huyết, bảo vệ tế bào gan.

Sau 3 ngày điều trị, BN suy hô hấp tiến triển được lọc huyết tương 2 lần, truyền IVIG, nâng bậc kháng sinh, duy trì Solumedrol 80mg/ngày, Cyclosporin 6mg/kg/ ngày, thở HFNC, được sinh thiết da lại lần thứ hai, chẩn đoán xác định SPTCL với đặc điểm mô bệnh học: Hình ảnh lớp biểu bì và lớp trung bì bình thường, lớp mỡ dưới da xâm nhập nhiều tế bào lympho

không điển hình, tập trung vây quanh viên tế bào mỡ, nhân tăng sắc, màng nhân không đều, kích thước nhỏ đến trung bình; hình ảnh hóa mô miễn dịch: CD3 (+); CD 20 (-); Ki 67 (+, 50%), CD8 (+), CD4 (-), CD56 (-). Do đáp ứng kém với điều trị, BN diễn biến nguy kịch và tử vong.

Một số hình ảnh tổn thương da của BN:



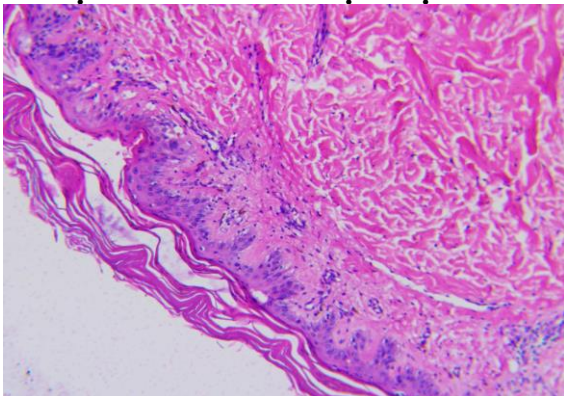
A



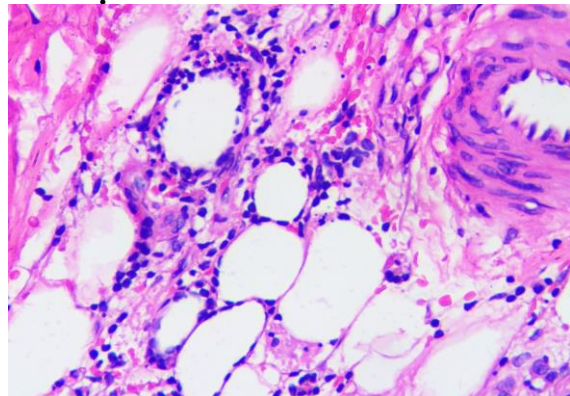
B

Hình 1. Hình ảnh tổn thương da: Tổn thương mảng, nốt hồng ban da vùng cẳng chân phải (A) và vùng bụng (B)

Một số hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của BN



A

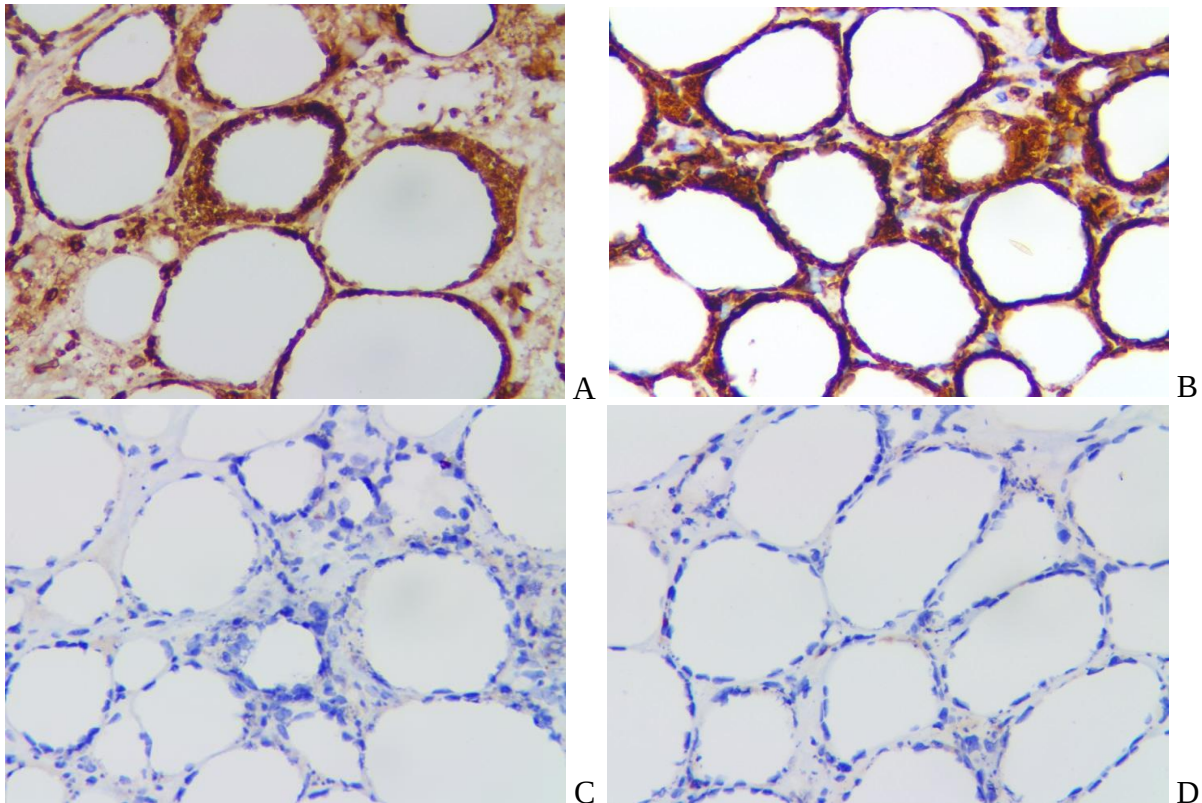


B

Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học

A. Hình ảnh lớp biểu bì và lớp trung bì bình thường (200x)

B. Lớp mỡ dưới da xâm nhập nhiều tế bào lympho không điển hình (mũi tên nâu), tập trung vây quanh viên tế bào mỡ, nhân tăng sắc, màng nhân không đều, kích thước nhỏ đến trung bình (400x)



Hình 3. Hình ảnh hóa mô miễn dịch

Các tế bào u dương tính (bắt màu vàng nâu) với CD3 (A, mũi tên xanh, 400x) và CD8 (B, 400x); âm tính với CD4 (C, 400x) và CD56 (D, 400x).

III. BÀN LUẬN

U lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da là một dạng u lympho T tại da nguyên phát hiếm gặp, đặc trưng bởi sự xâm nhập các tế bào T gây độc ở mô dưới da, biểu hiện giống như viêm mô mỡ, tỷ lệ của bệnh nhỏ hơn 1% trong các u lympho non-Hodgkin². Gần đây một số tác giả tổng kết y văn thấy tỉ lệ bệnh gặp ở nam và nữ ngang nhau, tuổi trung bình của bệnh là 46,5 và 20% BN có tuổi nhỏ hơn 20¹. Bệnh có 20% bệnh tự miễn đi kèm như lupus ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp...và 15 - 20% số BN có HLH đi kèm, tiên lượng thường xấu³.

SPTCL là bệnh thường khu trú ở mô dưới da, chỉ 1 số trường hợp tổn thương máu, hạch lympho và tủy xương. Các xét nghiệm giảm các dòng tế bào máu và tăng men gan, gan lách to gợi ý HLH đi kèm. Đợt 2 BN của chúng tôi nhập viện ghi nhận tình trạng nặng hơn của bệnh với biểu hiện HLH đi kèm vào tuần thứ 2 sau nhập viện. Mặc dù sinh thiết tủy không ghi nhận bất thường nhưng BN đáp ứng đủ 5/8 tiêu chuẩn chẩn đoán HLH của Histiocyte Society bao gồm: (1) sốt cao liên tục trên 38,5° C trong hơn 7 ngày, (2) lách to, (3) tăng triglyceride máu trên 3mmol/l, (4) tăng ferritin > 500 ng/mL, (5)

giảm fibrinogen máu $\leq 1.5\text{g/L}^4$. HLH là một rối loạn hiếm gặp liên quan đến sự hoạt hóa bất thường các tế bào T và tế bào giết tự nhiên dẫn đến sự gia tăng lượng lớn cytokin trong máu, mất sự kiểm soát các đại thực bào, đưa đến sự thực bào quá mức trong hệ thống võng nội mô.

Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh lý SPTCL. Bệnh có các đặc điểm lâm sàng và bệnh học chồng lấp với các bệnh lý u lympho tế bào T khác có liên quan đến da nên chẩn đoán bệnh thường khó khăn, thường phải dựa vào kết hợp đặc điểm mô bệnh học, miễn dịch cũng như biểu hiện lâm sàng của BN. Biểu hiện đặc trưng trên mô bệnh học có thể gặp:

+ Xâm nhập các tế bào lympho không điển hình với đặc điểm hạt nhân tế bào lympho không đều và tăng sắc với 1 viên tế bào chất nhạt màu xung quanh vào các tiểu thùy mỡ, nhưng không có tổn thương ở trung bì, thượng bì⁵.

+ Các tế bào lympho ác tính vây quanh hoặc ở viên các tế bào mỡ riêng rẽ và có thể xâm nhập vào xung quanh tuyến mồ hôi và/hoặc nang lông⁵.

SPTCL cần chẩn đoán phân biệt với nhiều bệnh khác có biểu hiện lâm sàng tương tự như PCGD-TCL, lupus ban đỏ dạng viêm mô mỡ dưới da, Mycosis fungoid, extranodal NK/T cell lymphoma, đặc điểm phân biệt 1 số bệnh kể trên như sau:

+ PCGD-TCL: đây là bệnh thường liên quan đến lớp bì và thượng bì da, thường có loét da. Kiểu hình miễn dịch tương tự như SPTCL, nhưng dạng lymphoma này biểu

hiện có CD56 và gamma -TCR. Trái với SPTCL, bệnh lymphoma này có tiên lượng xấu do lâm sàng tiến triển xấu diễn ra nhanh và thường đồng thời mắc HLH^{1,2}.

+ Extranodal NK/T cell lymphoma (U tế bào T và tế bào giết tự nhiên NK ngoài hạch lympho): đây là u lympho tế bào T của dòng tế bào giết tự nhiên mà có thể thỉnh thoảng ảnh hưởng đến da, nhưng không bao giờ giới hạn ở mô dưới da. Kiểu hình miễn dịch tương tự như SPTC nhưng âm tính với CD8 và dương tính với CD56, thường liên quan đến nhiễm EBV và âm tính với thụ thể TCR trên gen tế bào T¹.

+ Viêm mô mỡ lupus: đây là nhóm bệnh đặc trưng bởi tình trạng viêm lớp mỡ dưới da. Lâm sàng tương tự như SPTCL nhưng mô bệnh học liên quan đến tế bào T, tế bào B và tương bào với các thay đổi fibrin hóa mô liên kết quanh mạch máu và thiếu các tế bào không điển hình. Cả tế bào T CD8 và CD4 dương tính cùng với 1 lượng tương bào của các tế bào tua gai (CD123+). Hơn nữa, sự sắp xếp lại các dòng thụ thể TCR của tế bào lympho T cũng không có¹.

Chúng tôi đã làm thêm xét nghiệm hóa mô miễn dịch hỗ trợ cho chẩn đoán mô bệnh học ca bệnh này, đặc biệt là chẩn đoán phân biệt, nhất là phân biệt với PCGD-TCL. Ở SPTCL, biểu hiện CD3 (+), CD8 (+), CD4 (-), CD56 (-), có sự biểu hiện mạnh của các Protein gây độc: Granzyme B, TIA-1 và perforin (Từ tế bào u tiết ra) và Alpha/beta TCR (+), Gamma TCR (-), Ki67 cao. Kết quả hóa mô miễn dịch phù hợp với SPTCL, biểu hiện ở các tế bào u dương tính với CD3,

CD8, âm tính với CD4 và CD56 và Ki67 cao khoảng 50%.

Về điều trị, đa hóa trị liệu với 1 hoặc nhiều thuốc đã từng được xem là tiêu chuẩn để điều trị SPTCL và PCGD-TCL khi 2 bệnh được xem là cùng 1 bệnh. Tuy nhiên do tiên lượng 2 bệnh khác nhau, năm 2008, WHO đã phân biệt 2 thể bệnh riêng biệt nhưng SPTCL hiện tại vẫn chưa có phương pháp điều trị chuẩn⁶⁻⁸. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng hầu hết các trường hợp được điều trị thành công bằng corticosteroid toàn thân hoặc các chất ức chế miễn dịch như etoposide, cyclosporine A, methotrexate, chlorambucil và bexarotene^{7,9}. Tại Việt Nam, 1 số tác giả trong nước có báo cáo các ca lâm sàng SPTCL điều trị thành công với phác đồ đơn trị liệu với corticoid. Hóa trị dựa trên doxorubicin thông thường có thể được áp dụng khi bệnh đang tiến triển. Ở những BN bị HLH kết hợp, điều trị được lựa chọn là corticosteroid liều cao kết hợp với cyclosporin A hoặc cấy ghép tế bào gốc với hóa trị liệu. BN của chúng tôi điều trị ban đầu khi nhập viện là corticoid, tăng dần liều với tình trạng bệnh lý tiến triển. Khi BN có kèm theo HLH, bên cạnh các điều trị tổn thương đa cơ quan như lọc huyết tương, điều chỉnh rối loạn đông máu, BN cũng đã được pulse liều cao corticoid kết hợp điều trị với cyclosporine với liều 6mg/kg/ngày nhưng kết cục xấu dần và tử vong sau đó.

Về tiên lượng, hầu hết các ca có tiên lượng tốt, bệnh diễn tiến chậm, với thời gian sống quá 5 năm từ 85% đến 91%, ít nguy cơ liên quan đến hạch hay lan tràn toàn thân².

HLH xuất hiện 15% đến 20% các ca và có tiên lượng xấu, và chỉ có 46 % sống quá 5 năm. Trên BN của chúng tôi, trong giai đoạn sau của bệnh, BN cũng có HLH đi kèm, diễn biến bệnh nhanh và nặng nên mặc dù được theo dõi sát và điều trị tích cực với nhiều chuyên khoa khác nhau nhưng BN vẫn tử vong do tình trạng nhiễm khuẩn huyết, tổn thương gan và rối loạn đông máu nặng nề.

IV. KẾT LUẬN

U lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da là 1 bệnh hiếm gặp có nguồn gốc từ tế bào T gây độc với biểu hiện thụ thể alpha/beta, chẩn đoán và điều trị bệnh hiện nay vẫn là thách thức. Chẩn đoán phụ thuộc vào kết quả sinh thiết da, kết quả mô bệnh thấy tăng sinh các tế bào lympho T không điển hình, xâm nhập vào mô mỡ, nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn CD3 (+), CD8 (+), CD4 (-), CD56 (-) có sự biểu hiện mạnh của các Protein gây độc: Granzyme B, IA-1 và Perforin và alpha/beta TCR (+), Gamma TCR (-), Ki67 (+, cao). Cần tránh bỏ qua chẩn đoán bệnh trước 1 trường hợp có viêm mô mỡ dưới da kèm sốt kéo dài không rõ nguyên nhân. Việc sinh thiết da làm giải phẫu bệnh để xác định bệnh cần đảm bảo lấy đúng vị trí tổn thương da, đảm bảo độ sâu cần thiết, vì bệnh biểu hiện mô bệnh học ở lớp hạ bì, lớp mỡ sâu dưới da. Bệnh cần sớm được chẩn đoán và điều trị kịp thời để hạn chế các biến chứng, tăng tỉ lệ sống cho BN. Trong điều trị, corticoid có thể là điều trị chính ban đầu mang lại hiệu quả đối với nhiều BN nhưng hầu hết BN cần hóa trị liệu

khi bệnh đáp ứng kém hoặc tái lại. Cần có những nghiên cứu thêm để có những chiến lược điều trị hợp lý với SPTCL và cần theo dõi sát tình trạng BN và các xét nghiệm cận lâm sàng, phát hiện sớm HLH để có điều trị hợp lý do bệnh diễn biến nhanh và tiên lượng xấu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alsomali D. Y., et al.** (2021), Diagnosis and treatment of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A systematic literature review, *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 12, S1658-3876(21)00051.
2. **Sugeeth M. T., et al.** (2017), Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 30(1), 76-77.
3. **Freedman Arnold S, et al.** Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma".
4. **Janka Gritta E. J.,** (2007), Hemophagocytic syndromes, *Blood reviews*, 21(5), 245-253.
5. **Lê Thị Thanh Hằng, Trần Thị Vân Anh** (2022), Bệnh u lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da, *Tạp chí Da liễu học Việt Nam*, 35, 86-94, <https://vjdv.vn/index.php/vjdv/article/view/9>.
6. **Marzano Angelo V., et al.** (2000), Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases, *Arch Dermatol*, 136(7), 889-896.
7. **Ohtsuka Mikio, Miura Takako, Yamamoto Toshiyuki** (2017), Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases, *European Journal of Dermatology*, 27(1), 34-41, <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2914>.
8. **Parveen Zahida, Thompson Karen** (2009), Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma: Redefinition of Diagnostic Criteria in the Recent World Health Organization–European Organization for Research and Treatment of Cancer Classification for Cutaneous Lymphomas, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 133(2), 303-308, <https://doi.org/10.5858/133.2.303>.
9. **Trần Thị Thúy** (2011), Bệnh u lympho tế bào T dạng viêm mô mỡ dưới da ở trẻ em, *Tạp Chí Y Dược Học Lâm Sàng - Bệnh Viện Trung Ương Huế*, 74, 99-105, <https://sti.vista.gov.vn/tw/Lists/TaiLieuKHCN/Attachments/333949/CVv514S742021099.pdf>

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ HYPERCVAD TRÊN BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN NGUYÊN BÀO LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN 2019-2023

Đỗ Huyền Nga¹, Nguyễn Tiến Quang¹, Nguyễn Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và một số tác dụng không mong muốn của hóa trị phác đồ HyperCVAD trong điều trị U lympho không Hodgkin nguyên bào lympho tại Bệnh viện K từ năm 2019 đến 2023; **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 12 bệnh nhân u lympho không Hodgkin nguyên bào lympho điều trị tại khoa Nội Hệ tạo Huyết Bệnh viện K từ 05/2019-08/2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 27,75; nam giới chiếm 75%; các bệnh nhân đều có PS từ 0-1; Đa số bệnh nhân vào viện do nổi hạch và bệnh ở giai đoạn muộn 3-4 chiếm 67%. Tại thời điểm đánh giá cuối đợt có 66,7% bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn và có 33,3% bệnh nhân tiến triển. Tỷ lệ chu kỳ truyền gặp tác dụng không mong muốn độ 3 chiếm 36,8%; trong đó tác dụng không mong muốn huyết học chiếm đa số với tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 35,6%; tỷ lệ hạ tiểu cầu chiếm 25,3%. Chỉ số bạch cầu trung tính thấp nhất trung vị là 0,07 và thời gian hạ bạch cầu trung vị là 4 ngày. Chu kỳ chẵn (part B) có tỷ lệ hạ bạch cầu cao hơn (39,5% > 31,8%), thời gian hạ bạch cầu dài hơn (5 ngày so với 4,5 ngày), sử dụng nhiều thuốc kích cầu hơn (14 bơm > 13 bơm), và chỉ số bạch

cầu trung tính thấp hơn ($0,01 < 0,1$) so với chu kỳ lẻ (part A). Các bệnh nhân được truyền trung vị 2 khối hồng cầu và 4 khối tiểu cầu chủ yếu được truyền vào chu kỳ chẵn. **Kết luận:** Phác đồ HyperCVAD đạt hiệu quả cao và an toàn cho các bệnh nhân u lympho không Hodgkin nguyên bào lympho.

Từ khóa: LBL (U lympho nguyên bào lympho)

SUMMARY

TREATMENT RESULTS OF HYPERCVAD REGIMEN IN LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA PATIENTS AT THE K HOSPITAL 2019-2023

Objective: To evaluate the effectiveness and some side effects of HyperCVAD regimen in the treatment of lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma at K hospital from 2019 to 2023; **Research subjects and methods:** A cross-sectional prospective study conducted on 12 patients with lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma treated at the Department of Hematopoietic Internal Medicine, Hospital K from May 2019 to August 2023. **Results:** The average age was 27.75 years; Men accounted for 75%; All patients had PS=0-1; Most patients were hospitalized due to lymphadenopathy and the disease was in the advanced stage 3-4 accounted for 67%. At end-of-treatment evaluation, 66.7% patients achieved a complete response and 33.3% patients progressed. The rate of grade 3 toxicity per cycle was 36.8%; Of which the rate of grade 3-4 leukopenia accounted

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

for 35.6%; The rate of thrombocytopenia is 25.3%. The median nadir neutrophil was 0.07 and the median duration of neutropenia was 5 days. Part B cycles have a higher rate of leukopenia (36.9% > 29.7%), longer duration of leukopenia (5 days versus 4.5 days), and more use of stimulants (14 pumps > 13 pumps), and the neutrophil nadir was lower (0.01 G/L<0.1) compared to part A cycles. Patients received a median of 2 packed red blood cells and 4 packed platelets, mainly in Part B cycles. Patients received a median transfusion of 2 packed red blood cells and 4 packed platelets. **Conclusion:** HyperCVAD regimen is highly effective and safe for patients with lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma.

Keyword: LBL (Lymphoblastic lymphoma)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho nguyên bào lympho (LBL-lymphoblastic lymphoma) chiếm 2% đến 4% u lympho không Hodgkin (NHL-Non Hodgkin lymphoma)⁶. Đây là loại ung thư hạch độ ác tính cao có một số đặc điểm lâm sàng và bệnh học riêng biệt so với các thể u lympho khác. Trên lâm sàng bệnh thường có triệu chứng nổi hạch trung thất và hạch trên cơ hoành, kèm theo triệu chứng như ho, khó thở, và hội chứng tĩnh mạch chủ trên (SVC-superior vena cava). Tỷ lệ xâm lấn thần kinh trung ương (CNS) khoảng 20% trường hợp và bệnh thường tái phát tại thần kinh trung ương khi không được điều trị dự phòng xâm lấn thần kinh trung ương. Khi LBL xâm lấn tủy xương hoặc tiến triển đến giai đoạn bệnh bạch cầu (25% nguyên bào tủy), có thể không phân biệt được với bệnh bạch cầu lympho cấp tính tế bào T (ALL). Các triệu chứng như có hay không có hạch to, lách to và/hoặc giảm tiểu cầu có thể phân biệt 2 thể bệnh này và có ý nghĩa tiên lượng rõ hơn. Trước đây khi các bác sĩ áp dụng các phác đồ

điều trị ALL cho điều trị LBL, tiên lượng bệnh rất kém. Khi điều trị LBL bằng phác đồ giống như điều trị ALL, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR-complete response) đạt khoảng 70% đến 80% và tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS-Disease free survival) đạt khoảng 30% đến 50%^{2,3}. Khi điều trị LBL bằng các phác đồ điều trị ung thư hạch thường qui như CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) và phác đồ có asparaginase, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn dao động từ 40% đến 70% với tỷ lệ sống thêm không bệnh dao động từ 20% đến 50%^{6,5}.

Mặc dù rất khó để xác định tính vượt trội của các phác đồ điều trị ALL so với những phác đồ dùng cho U lympho khi điều trị LBL do tính không đồng nhất của các phác đồ này, nhưng vẫn có thể rút ra một số kinh nghiệm trong điều trị LL: 1, Phác đồ hóa trị liệu tấn công mạnh hơn có hiệu quả vượt trội hơn, 2, các phác đồ hóa trị liệu ngắn hạn mà không bao gồm điều trị duy trì làm tăng nguy cơ tái phát bệnh và điều trị dự phòng xâm nhiễm thần kinh trung ương tích cực là cần thiết để giảm tỷ lệ tái phát tại hệ thần kinh trung ương. Như vậy phác đồ HyperCVAD với lộ trình tấn công mạnh và dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương có tính phù hợp cao khi điều trị LL⁴. Ở Việt Nam nói chung và tại Bệnh viện K nói riêng chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ phác đồ HyperCVAD trong điều trị U lympho không Hodgkin. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Đánh giá hiệu quả phác đồ HyperCVAD trong điều trị U lympho không Hodgkin”** với mục tiêu: **Đánh giá hiệu quả và một số tác dụng không mong muốn của hóa trị phác đồ HyperCVAD trong điều trị U lympho không Hodgkin nguyên bào lympho tại Bệnh viện K từ năm 2019 đến 2023.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu****Tiêu chuẩn lựa chọn**

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán u lympho không Hodgkin tại Bệnh viện K đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu sau:

- Từ đủ 18 tuổi trở lên.
- Chẩn đoán là u lympho không Hodgkin chưa điều trị trước đây.
- Kết quả giải phẫu bệnh cho hình ảnh vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin dòng nguyên bào lympho.
- Chức năng gan thận bình thường
- Bệnh nhân đồng ý điều trị hóa trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Anti – HIV (+), dấu hiệu hoạt động của HBV, HCV.
- Bệnh lý ác tính kèm theo có tiên lượng sống < 1 năm.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 12 bệnh nhân LBL từ tháng 05/2019 đến tháng 11/2022 tại Khoa Nội Hệ tạo Huyết – Bệnh viện K3 cơ sở Tân Triều.

Phác đồ điều trị: HYPERCVAD theo NCCN¹

Phác đồ HyperCVAD

Chu kì 1,3

Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Ngày dùng
Dexamethasone	40 mg/ngày	Tiêm, truyền hoặc uống	1 đến 4 và 11 đến 14
Mesna	600 mg/m ²	Truyền	1 đến 3
Cyclophosphamide	300 mg/m ² x 2 lần/ngày	Truyền	1 đến 3
Methotrexate	12 mg	Tiêm nội tủy	2
Doxorubicin	50 mg/m ²	Truyền	4
Vincristine	2 mg	Truyền	4 và 11
Filgrastim	10 micrograms/kg	Tiêm dưới da	Từ ngày thứ 5 tới khi bạch cầu hồi phục
Cytarabine (Ara-C)	100 mg	Tiêm nội tủy	8

Chu kì 5,7

Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Ngày dùng
Dexamethasone	40 mg/ngày	Tiêm, truyền hoặc uống	1 to 4 and 11 to 14
Mesna	600 mg/m ²	Truyền	1 to 3
Cyclophosphamide	300 mg/m ² x 2 lần/ngày	Truyền	1 to 3
Doxorubicin	50 mg/m ²	Truyền	4
Vincristine	2 mg	Truyền	4 and 11
Filgrastim	10 micrograms/kg	Tiêm dưới da	Từ ngày thứ 5 tới khi bạch cầu hồi phục

Chu kì 2,4

Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Ngày dùng
Methylprednisolone sodium succinate	50 mg x 2 lần/ngày	Truyền	1 đến 3
Methotrexate	200 mg/m ²	Truyền	1
Methotrexate	800 mg/m ² trong khoảng 22h	Truyền	1
Calcium folinate (Leucovorin)	15 mg/m ² mỗi 6h	Truyền	2
Cytarabine (Ara-C)	3,000 mg/m ² x 2 lần/ngày	Truyền	2 and 3
Methotrexate	12 mg	Tiêm nội tủy	2
Filgrastim	10 micrograms/kg	Tiêm dưới da	Từ ngày thứ 4 tới khi bạch cầu hồi phục
Cytarabine (Ara-C)	100 mg	Tiêm nội tủy	8

Chu kì 6,8

Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Ngày dùng
Methylprednisolone sodium succinate	50 mg x 2 lần/ngày	Truyền	1 to 3
Methotrexate	200 mg/m ²	Truyền	1
Methotrexate	800 mg/m ² trong khoảng 22h	Truyền	1
Calcium folinate (Leucovorin)	15 mg/m ² mỗi 6h	Truyền	2
Cytarabine (Ara-C)	3,000 mg/m ² x 2 lần/ngày	Truyền	2 và 3
Filgrastim	10 micrograms/kg	Tiêm dưới da	Từ ngày thứ 4 tới khi bạch cầu hồi phục

* Các thông số nghiên cứu: được thu thập từ thăm khám lâm sàng trực tiếp và hồ sơ bệnh án gốc.

- Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị: tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng.

- Đặc điểm cận lâm sàng: CT scan/PET/CT, đặc điểm giải phẫu bệnh khối u theo WHO 2022.

- Đáp ứng điều trị sau 3-4 đợt, 6-8 đợt điều trị theo Lugano.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn: tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết (hạ bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, thời gian hạ bạch cầu), hệ hô hấp, hệ tiêu hóa,... theo CTCAE 5.0.

Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị: theo Lugano (NCCN)¹

Bảng tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị theo Lugano

Đánh giá đáp ứng	PET	CT
Đáp ứng hoàn toàn	Điểm PET 1-3	Nốt hạch thoái triển kích thước dưới 1,5cm và không có tổn thương ngoài hạch và lách về bình thường

Đáp ứng một phần	Điểm PET 4-5 giảm SUV so với ban đầu Không tổn thương mới	Kích thước tổn thương hạch và ngoài hạch giảm trên 50%; phần kích thước tăng thêm của lách giảm 50%
Bệnh giữ nguyên	Điểm PET 4-5 tương đương SUV với ban đầu Không tổn thương mới	Kích thước tổn thương giảm dưới 50% Lách không tăng kích thước
Bệnh tiến triển	Điểm PET 4-5 tăng SUV so với ban đầu hoặc có tổn thương mới	Nốt tổn thương $\geq 1,5\text{cm}$ kích thước tăng trên 50% so với điểm thấp nhất. Tăng kích thước lách trên 50% kích thước tăng thêm Tổn thương mới hạch $> 1,5\text{cm}$, ngoài hạch $> 1\text{cm}$

2.3. Xử lý số liệu và đạo đức nghiên cứu

Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

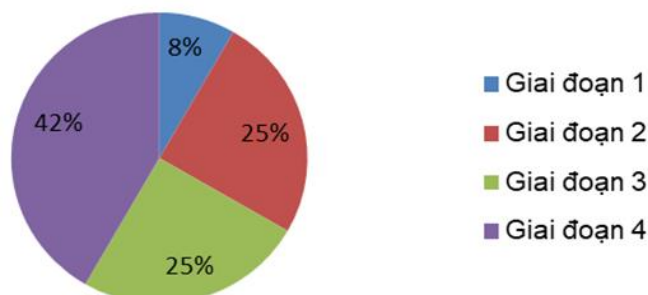
Đặc điểm (n=12)		Thông số
Tuổi		27,75 $\pm$ 10,44 (16 – 44)
Giới	Nam	9 (75%)
	Nữ	3 (25%)
PS	0	7 (58,3)
	1	5 (41,7)
	2	0
Hội chứng B		4 (33,3)

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 27,75 tuổi; đa số là nam giới 75%; các bệnh nhân đều có PS từ 0-1; Tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng B là 33,3%.

Bảng 2. Lý do nhập viện

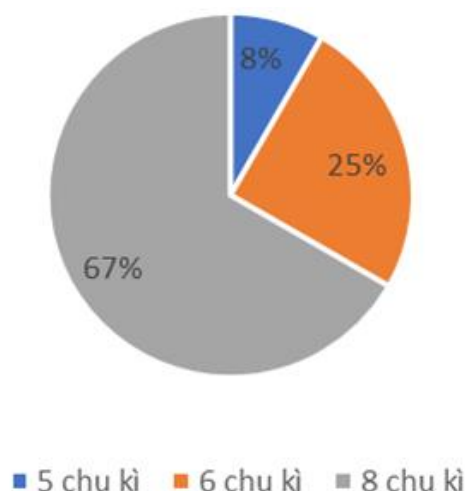
Lý do nhập viện (n=12)	n (%)
Nổi hạch	8 (66,7)
Đau bụng	1 (8,3)
Đau ngực	3 (25,0)

Nhận xét: Đa số bệnh nhân vào viện do nổi hạch chiếm 66,7%.



Biểu đồ 1. Giai đoạn bệnh

Nhận xét: Đa số bệnh nhân ở giai đoạn muộn 3-4 chiếm 67%.



Biểu đồ 2. Số chu kỳ hóa trị sử dụng

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân điều trị 8 chu kỳ chiếm 67%; có 25% bệnh nhân điều trị 6 chu kỳ và 8% (1 BN) điều trị 5 chu kỳ hóa chất bị dừng do bệnh tiến triển dẫn tới tử vong.

Bảng 3. Đánh giá giữa kỳ và cuối đợt

Tỷ lệ đáp ứng	Tỷ lệ đáp ứng giữa kỳ	Tỷ lệ đáp ứng cuối đợt
CR	8 (66,7)	8 (66,7)
PR	4 (33,3)	0
SD	0	0
PD	0	4 (33,3)
ORR (CR+PR)	12 (100)	8 (66,7)

Nhận xét: Tại thời điểm đánh giá giữa kỳ tất cả các bệnh nhân đều có đáp ứng với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 66,7%. Tại thời điểm đánh giá cuối đợt có 66,7% bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn và có 33,3% bệnh nhân tiến triển.

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn theo chu kỳ

Tác dụng không mong muốn (n=87 cycles)	Giá trị - n (%)
Tác dụng không mong muốn $\geq$ độ 3	32 (36,8)
Tác dụng không mong muốn hệ tạo huyết	
Hạ bạch cầu độ 3-4	31 (35,6)
Hạ bạch cầu có sốt	9 (10,3)
Thời gian hạ bạch cầu (ngày)	5 (2-15)
Chỉ số bạch cầu trung tính thấp nhất	0,07 (0-0,8)
Chỉ số bạch cầu tổng thấp nhất	0,4 (0,1-1,7)
Hạ tiểu cầu độ 3-4	22 (25,3)
Thiếu máu	9 (10,3)
Tác dụng không mong muốn không phải hệ tạo huyết	
Tác dụng không mong muốn tiêu hóa	2 (2,3)
Tác dụng không mong muốn thần kinh	0
Viêm phổi	2 (2,3)

Nhận xét: Tỷ lệ chu kỳ truyền gấp tác dụng không mong muốn độ 3 chiếm 36,8%; trong đó tác dụng không mong muốn huyết học chiếm đa số với tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 35,6%; tỷ lệ hạ tiểu cầu chiếm 25,3%.

Chỉ số bạch cầu trung tính thấp nhất trung vị là 0,07 và thời gian hạ bạch cầu trung vị là 4 ngày. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa chiếm 2,3%; viêm phổi chiếm 2,3%.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết theo chu kỳ truyền hóa chất

Tác dụng không mong muốn (n=87 cycles)	Chu kỳ lẻ (A) n=44 n (%)	Chu kỳ chẵn (B) n=43 n (%)	P
Tác dụng không mong muốn hệ tạo huyết			
Hạ bạch cầu độ 3-4	14 (31,8%)	17 (39,5%)	
Hạ bạch cầu có sốt	2 (4,5%)	7 (16,3%)	
Thời gian hạ bạch cầu (ngày)	4,5 (2-8)	5 (2-15)	
Chỉ số bạch cầu trung tính thấp nhất	0,1 (0,0-0,8)	0,01 (0,0-0,6)	< 0,001
Chỉ số bạch cầu tổng thấp nhất	0,6 (0,11-1,7)	0,35 (0,1-1,5)	< 0,001
Hạ tiểu cầu độ 3-4	6 (13,6%)	16 (37,2%)	
Thiếu máu	2 (4,5%)	7 (16,3%)	
Tổng số bơm thuốc kích cầu sử dụng	13 (10-18)	14 (10-30)	

Nhận xét: Chu kỳ chẵn có tỷ lệ hạ bạch cầu, tiểu cầu cao hơn, chỉ số bạch cầu thấp hơn, số ngày hạ bạch cầu kéo dài hơn so với chu kỳ lẻ.

Bảng 6. Truyền máu

Truyền máu	Trung vị (tối thiểu-tối đa)
Khối hồng cầu	2 (0-9)
Khối tiểu cầu	4 (0-10)

Nhận xét: Các bệnh nhân được truyền trung vị 2 khối hồng cầu và 4 khối tiểu cầu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Theo các thống kê trên thế giới các bệnh nhân u lympho không Hodgkin nguyên bào lympho đa số mắc chiếm khoảng 15-25% u lympho ở độ tuổi thanh thiếu niên, và chỉ chiếm khoảng 2% số ca bệnh ở người trưởng thành và tỷ lệ nam/nữ ~ 2:1. Nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của bệnh nhân là 27,75 tuổi; tỷ lệ nam/nữ là 3:1 %. Nghiên cứu của tác giả Deborah A. Thomas (2004) trên

33 bệnh nhân LBL/ALL được điều trị bằng phác đồ HyperCVAD cho kết quả tuổi > 25 chiếm 61%; tỷ lệ nam/nữ ~ 4.5⁴. Nghiên cứu của tác giả Yasmin Abaza (2018) trên 142 bệnh nhân LBL/ALL được điều trị bằng phác đồ HyperCVAD +/- Nelarabine cho kết quả tuổi trung vị là 30 tuổi; tỷ lệ nam/nữ là ~ 3:1⁷.

4.2. Lâm sàng và giai đoạn bệnh

Các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra tại thời điểm nhập viện 80% bệnh nhân ở giai đoạn 3 hoặc 4 và có khoảng 50% bệnh nhân

có hội chứng B, các bệnh nhân thường có tăng LDH và xâm lấn tủy xương. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm vào viện đa số bệnh nhân có PS=0 chiếm 58,3%. Tỷ lệ gặp hội chứng B chiếm 33,3%. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn 3,4 chiếm 67%. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Yasmin Abaza⁷ cho kết quả tỉ lệ PS 0-1 chiếm 81% và Deborah A. Thomas cho kết quả tỉ lệ hội chứng B là 30% và có 70% bệnh nhân ở giai đoạn 3,4⁴.

4.3. Hiệu quả phác đồ và tác dụng không mong muốn

4.3.1. Hiệu quả phác đồ và số chu kì hóa trị

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tại thời điểm đánh giá giữa kì tất cả các bệnh nhân đều có đáp ứng với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 66,7%. Tại thời điểm đánh giá cuối đợt có 66,7% bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn và có 33,3% bệnh nhân tiến triển. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị 8 chu kì chiếm 67%; có 25% bệnh nhân điều trị 6 chu kì và 8% (1 BN) điều trị 5 chu kì hóa chất bị dừng do bệnh tiến triển dẫn tới tử vong. Trong nghiên cứu có 1 bệnh nhân nam, 40 tuổi tiến triển tại não sau 5 đợt điều trị và tử vong sớm do bệnh. Một bệnh nhân nữ 18 tuổi đạt đáp ứng hoàn toàn sau 4 và 8 chu kì tuy nhiên bệnh tiến triển ngay sau chu kì 8 dẫn tới tử vong. Hai bệnh nhân đạt đáp ứng một phần sau 4 chu kì tuy nhiên tiến triển tại thời điểm 8 chu kì và tử vong sớm do bệnh. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có thể được hiệu chỉnh số lượt điều trị hóa chất dựa trên đáp ứng và dung nạp thuốc. Nghiên cứu của Deborah A. Thomas cho kết quả tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 91%, trong đó có 63% bệnh nhân đạt đáp

ứng hoàn toàn sau 1 chu kì, 17% đạt CR sau 2 chu kì và 20% đạt CR sau ≥ 3 chu kì. Có 3 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần vẫn còn tổn thương >2 cm trên cắt lớp vi tính. Trong thời gian 8-12 tháng sau điều trị có 16,7% bệnh nhân tiến triển. Bệnh nhân đạt PFS cao nhất trong nghiên cứu tới 29 tháng⁴. Nghiên cứu của Yasmin Abaza cho kết quả tỉ lệ đáp ứng chung là 96% trong đó 93% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và 4% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần với thời gian đạt đáp ứng hoàn toàn trung vị là 1,2 tháng. Tác giả theo dõi 42,5 tháng cho kết quả 63% bệnh nhân còn sống và trong đó 55% bệnh nhân vẫn duy trì đáp ứng hoàn toàn⁷. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỉ lệ đáp ứng thấp hơn so với các tác giả trên thế giới có thể là do cỡ mẫu còn hạn chế.

4.3.2. Tác dụng không mong muốn

Tỉ lệ chu kì truyền gặp tác dụng không mong muốn độ 3 chiếm 36,8%; trong đó tác dụng không mong muốn huyết học chiếm đa số với tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 35,6%; tỉ lệ hạ tiểu cầu chiếm 25,3%. Chỉ số bạch cầu trung tính thấp nhất trung vị là 0,07 và thời gian hạ bạch cầu trung vị là 4 ngày. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa chiếm 2,3%; viêm phổi chiếm 2,3%. Chu kì chấn (B) có tỉ lệ hạ bạch cầu, tiểu cầu cao hơn, chỉ số bạch cầu thấp hơn, số ngày hạ bạch cầu kéo dài hơn so với chu kì lẻ (A).

Nghiên cứu của tác giả Deborah A. Thomas cho kết quả tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị tấn công có tỉ lệ biến chứng sốt chiếm 18,3%; sốc nhiễm khuẩn chiếm 11,2%; viêm phổi 2,8%; nhiễm nấm 1,4%. Tác dụng không mong muốn trong quá trình duy trì có tỉ lệ sốt 24,4%; sốc

nhiễm khuẩn 6,9%; tác dụng không mong muốn đường tiêu hóa chiếm 13,7%⁴. Nghiên cứu của tác giả Yasmin Abaza kết hợp HyperCVAD + Nelarabine cho kết quả tỉ lệ tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học gặp ở 91% bệnh nhân trong đó tỉ lệ nhiễm khuẩn là 84%; hạ kali 46%; hạ phốt phát máu 40%; tỉ lệ tác dụng không mong muốn thần kinh ngoại vi 69% chủ yếu ở độ 1-2; đau đầu 6%⁷.

Như vậy, tỉ lệ biến chứng của chúng tôi thấp hơn các tác giả trên thế giới có thể là do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được theo dõi sát trong quá trình điều trị và sử dụng các thuốc kháng sinh phù hợp cũng như tiêm đủ liều kích cầu khi xuất hiện tình trạng hạ bạch cầu và sốt hạ bạch cầu nên các biến chứng này đều kiểm soát tốt và bệnh nhân hồi phục tốt sau điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy phác đồ Hyper CVAD đạt hiệu quả tốt với tỉ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn 66,7% cũng như có tính an toàn cao với tỉ lệ tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên chiếm 36,8% và các tác dụng không mong muốn này đều được kiểm soát tốt. Kết quả này có thể mở đầu cho việc ứng dụng rộng rãi điều trị phác đồ Hyper CVAD cho các bệnh nhân U lympho không Hodgkin nguyên bào lympho.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Andrew D.Z. et al.** NCCN Clinical practice guidelines in Oncology - B-Cell lymphomas. NCCN. 2023:12-65.
2. **Bouabdallah L, Xerri L, Bardou VJ ea.** Role of induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adult lymphoblastic lymphoma: a report on 62 patients from a single center. *Ann Oncol.* 1998;9:619-625.
3. **Daenen S, van Imhoff GW, Haaxma-Reiche H ea.** Outcome of a hybrid chemotherapy regimen with mediastinal irradiation in leukemic T-lymphoblastic lymphoma [abstract]. *Blood.* 1995;86:754a.
4. **Deborah A. Thomas, Susan O'Brien, Jorge Cortes et al.** Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood.* 2004;104:1624-1631.
5. **Picozzi VJ Jr, Coleman CN.** Lymphoblastic lymphoma. *Semin Oncol.* 1990;17:96-103.
6. **Thomas D, Kantarjian H.** Lymphoblastic lymphoma. In: Kantarjian H, Hoelzer D, Larson R, eds. *Hematology/Oncology Clinics of North America: Advances in the Treatment of Adult Leukemia. Part II Vol 15* Philadelphia, PA: WB Saunders. 2001:51-95.
7. **Yasmin Abaza, Hagop M. Kantarjian, Stefan Faderl ea.** Hyper-CVAD plus Nelarabine in Newly Diagnosed Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and T-Lymphoblastic Lymphoma. *American Journal of Hematology.* 2018:1-18.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ R-GDP TRONG U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B TÁI PHÁT/KHÁNG TRỊ TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN 2019-2023

Đỗ Huyền Nga¹, Nguyễn Tiến Quang¹,
Nguyễn Thanh Tùng¹, Đỗ Thị Kim Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và một số tác dụng không mong muốn của hóa trị phác đồ R-GDP trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát/kháng trị tại Bệnh viện K từ năm 2019 đến 2023; **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 30 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát/kháng trị điều trị tại khoa Nội Huyết Bệnh viện K từ 05/2019-08/2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 49 tuổi; nam giới chiếm đa số 56,4%; hầu hết bệnh nhân nhập viện có PS=1 chiếm 61,5%. Hầu hết các bệnh nhân được sử dụng 1 phác đồ hóa trị trước đó chiếm 97,4%. Tỷ lệ kháng trị là 38,5%. Thời gian từ phác đồ gần nhất tới điều trị R-GDP trung vị là 10 tháng. bệnh nhân tái phát giai đoạn 3 chiếm tỷ lệ cao nhất 59%; Đa số các bệnh nhân có thể mô bệnh học là DLBCL chiếm 77%. Tại thời điểm đánh giá cuối kỳ tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng chiếm 71,8% trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 51,3%; đáp ứng một phần là 20,5%. Tỷ lệ bệnh tiến triển là 28,2%. Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên chiếm 25,6%. Trong đó tỷ lệ bệnh nhân có hạ bạch cầu chiếm 15,4%; sốt hạ bạch cầu 5,1%; tác dụng

không mong muốn hệ tiêu hóa như nôn, tiêu chảy chiếm 10,3%. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển đạt trung vị 19 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ đạt trung vị 26 tháng. **Kết luận:** Phác đồ R-GDP có hiệu quả cao và an toàn cho các bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát/kháng trị.

Từ khóa: R/R NHL (U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát, kháng trị)

SUMMARY

TREATMENT RESULTS OF R-GDP REGIMEN IN RELAPSED/ REFRACTORY B CELL LYMPHOMA AT THE K HOSPITAL 2019-2023

Objectives: To evaluate the treatment results and some side effects of R-GDP regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma treatment at the K hospital from 2019 to 2023; **Subjects and methods:** A cross-sectional prospective study performed on 39 patients with relapsed/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma treated at the Hematologic Oncology Department, K Hospital from 05/2019-08/2023. **Results:** The mean age was 49 years old; Men accounted for 56.4%; PS=1 accounted for 61.5%. Almost patients treated by one previous chemotherapy regimen accounted for 97.4%. The refractory rate was 38.5%. Median time from last regimen to R-GDP treatment was 10 months. Stage 3 accounted for 59%; The majority pathology were DLBCL accounted for 77%. At end-of-treatment evaluation, the overall

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

response rate of patients was 71.8%, of which the complete response rate was 51.3%; partial response was 20.5%. The disease progression rate was 28.2%. The rate of patients experiencing grade 3 toxicity or higher accounted for 25.6%. Of which, the rate of patients with leukopenia accounted for 15.4%; neutropenic fever 5.1%; Digestive system toxicity such as vomiting and diarrhea accounted for 10.3%. The median progression-free survival time was 19 months. The median overall survival time was 26 months.

Conclusion: The R-GDP regimen is highly effective and safe for patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.

Keywords: R/R NHL (Relapsed/Refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là một nhóm bệnh tăng sinh ác tính của mô lympho. Đây là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Bệnh có tỷ lệ mắc cao ở các nước phát triển như Mỹ, châu Âu, Úc..., thấp hơn châu Á và các nước đang phát triển. Tại Việt Nam bệnh ULAKH có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 4,0/100.000 dân, ở nữ là 2,7/100.000 dân, tính chung cả hai giới là 3,3/100.000 dân và là một trong số 14 loại ung thư thường gặp hiện nay⁴. ULAKH là một trong những bệnh ung thư có thể điều trị khỏi. Với sự tiến bộ của các phương pháp chẩn đoán giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch, sinh học tế bào, sinh học phân tử đã giúp phân loại chi tiết và chính xác các thể mô bệnh học. Cùng với sự phát triển của các phương pháp điều trị như hóa trị, xạ trị, các kháng thể đơn dòng, một số thể bệnh ULAKH có thể chữa khỏi với tỷ lệ sống sau 5 năm đạt được từ 30-55%². Mặc dù vậy vẫn

còn một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân kháng điều trị (refractory) hoặc tái phát (relapse) sau điều trị ban đầu.

Trong số các type mô bệnh học của ULAKH thì thể tiến triển nhanh chiếm phần lớn nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (Diffuse large B cell lymphoma - DLBCL) đặc trưng bởi độ ác tính và tỷ lệ tái phát cao. Khoảng 50 – 60% bệnh nhân DLBCL đạt đáp ứng hoàn toàn và duy trì đáp ứng sau điều trị ban đầu, khoảng 30 - 40% số bệnh nhân sẽ tái phát và có khoảng 10% số bệnh nhân sẽ kháng với điều trị ban đầu. Trong khi đó các thể bệnh u lympho tiến triển chậm có tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn với phác đồ hóa trị ban đầu khoảng 40-80%, khoảng 10% bệnh nhân kháng trị từ đầu và hầu như toàn bộ các bệnh nhân sẽ diễn biến tới tiến triển và tái phát trong cuộc đời. Điều trị ULAKH tái phát hoặc kháng điều trị vẫn còn gặp rất nhiều khó khăn do bệnh nhân đã trải qua một thời gian điều trị hóa chất kéo dài, thể trạng yếu... vì vậy việc lựa chọn phác đồ điều trị tiếp theo có nhiều khó khăn. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về ULAKH tái phát và kháng điều trị, trong đó điều trị chuẩn là hóa chất vớt vát (Salvage) nhằm đạt đáp ứng trước khi tiến hành hóa chất liều cao và ghép tủy. Phương pháp này giúp đạt tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm kéo dài. Tuy nhiên không phải tất cả các bệnh nhân tái phát hoặc kháng điều trị đều thích hợp cho phương pháp điều trị này. Khi đó phương pháp điều trị chủ yếu là hóa chất. Một số phác đồ hóa trị (R-ICE, R-GemOx, R-DHAP, R-ESHAP,...) chứng minh được hiệu quả trong việc kéo dài thời gian sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ cho nhóm bệnh nhân này⁶.

Qua nghiên cứu và thực hành điều trị lâm sàng, phác đồ R-GDP (Rituximab,

Gemcitabine, Dexamethason và Cisplatin) đã được đưa vào sử dụng để điều trị bệnh nhân ULAKH tái phát hoặc kháng điều trị. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra hiệu quả tích cực và tác dụng không mong muốn thấp của phác đồ này³. Mặt khác phác đồ R-GDP cũng có thể đóng vai trò cầu nối tới ghép tế bào gốc tạo máu cho các bệnh nhân có chỉ định ghép. Tại Bệnh viện K những năm gần đây đã và đang áp dụng phác đồ R-GDP cho bệnh nhân ULAKH tái phát hoặc kháng điều trị, tuy nhiên chưa có nhiều đề tài nghiên cứu lâm sàng đánh giá về hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ này. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “*Đánh giá hiệu quả phác đồ R-GDP trong điều trị U lympho không Hodgkin tái phát/kháng trị*” với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả và một số tác dụng không mong muốn của hóa trị phác đồ R-GDP trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát/kháng trị tại Bệnh viện K từ năm 2019 đến 2023.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Gồm các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là u lympho ác tính không Hodgkin tái phát hoặc kháng điều trị được điều trị bằng phác đồ R-GDP tại Bệnh viện K thỏa mãn tiêu chuẩn sau:

- Có chẩn đoán xác định là ULAKH tái phát hoặc kháng điều trị với thể mô bệnh học là tế bào B có CD20+ theo phân loại của WHO 2016.
- Tình trạng toàn thân, chỉ số toàn trạng ECOG 0-2.
- Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, chức năng tim mạch đủ tiêu chuẩn điều trị

hóa chất.

- Chưa được nhận một phác đồ điều trị nào có Gemcitabine, hóa chất liều cao, hoặc ghép tủy trước đó.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc bệnh ung thư khác kèm theo.
- Bệnh nhân mắc các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng (suy gan, suy thận nặng...) có nguy cơ gây tử vong gần.
- Bệnh biểu hiện ở thần kinh trung ương trước điều trị.
- Bệnh nhân nhiễm HIV, HBV, HCV và đang trong tình trạng hoạt động mạnh của virus.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 39 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B tái phát/kháng trị từ tháng 05/2019 đến tháng 08/2023 tại Khoa Nội Hệ tạo Huyết – Bệnh viện K3 cơ sở Tân Triều.

*Các thông số nghiên cứu: được thu thập từ thăm khám lâm sàng trực tiếp và hồ sơ bệnh án gốc.

- Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị: tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng.

- Đặc điểm cận lâm sàng: CT scan/PET/CT, đặc điểm giải phẫu bệnh khối u theo WHO 2022.

- Đáp ứng điều trị sau 3 đợt, 6 đợt điều trị theo Lugano.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn: tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết (hạ bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, thời gian hạ bạch cầu), hệ hô hấp, hệ tiêu hóa, ... theo CTCAE 5.0.

*** Phác đồ điều trị theo NCCN¹**

Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Ngày dùng
Rituximab	375 mg/m ²	Truyền	1
Gemcitabine	1,000 mg/m ²	Truyền	1 và 8
Cisplatin	75 mg/m ²	Truyền	1
Dexamethasone	40 mg/ngày	Tiêm, truyền hoặc uống	1 đến 4
Filgrastim	300MUI/ngày	Tiêm dưới da	10 đến 16
Chu kỳ 21 ngày			

Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị: theo Lugano (NCCN)¹

Bảng tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị theo Lugano

Đánh giá đáp ứng	PET	CT
Đáp ứng hoàn toàn	Điểm PET 1-3	Nốt hạch thoái triển kích thước dưới 1,5cm và không có tổn thương ngoài hạch và lách về bình thường
Đáp ứng một phần	Điểm PET 4-5 giảm SUV so với ban đầu Không tổn thương mới	Kích thước tổn thương hạch và ngoài hạch giảm trên 50%; phần kích thước tăng thêm của lách giảm 50%
Bệnh giữ nguyên	Điểm PET 4-5 tương đương SUV với ban đầu Không tổn thương mới	Kích thước tổn thương giảm dưới 50% Lách không tăng kích thước
Bệnh tiến triển	Điểm PET 4-5 tăng SUV so với ban đầu hoặc có tổn thương mới	Nốt tổn thương $\geq 1,5$ cm kích thước tăng trên 50% so với điểm thấp nhất. Tăng kích thước lách trên 50% kích thước tăng thêm Tổn thương mới hạch > 1,5cm, ngoài hạch > 1cm

2.3. Xử lý số liệu và đạo đức nghiên cứu

Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức Bệnh viện K

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

Đặc điểm (n=39)		Trung bình $\pm$ SD (nhỏ nhất-lớn nhất)
Tuổi		49,0 $\pm$ 14,3 (24-75)
Giới	Nam	22 (56,4)
	Nữ	17 (43,6)
PS	0	14 (35,9)
	1	24 (61,5)
	2	1 (2,6)
Hội chứng B		9 (23,1)

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 49 tuổi; nam giới chiếm đa số 56,4%; hầu hết bệnh nhân nhập viện có PS=1 chiếm 61,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng B chiếm 23,1%.

Bảng 2. Số phác đồ điều trị từ trước và thời gian từ phác đồ gần nhất tới điều trị R-GDP

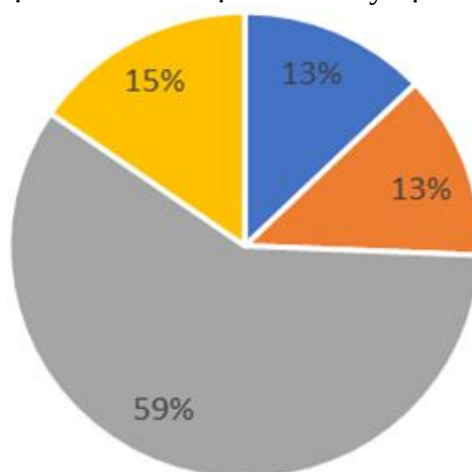
Số phác đồ điều trị từ trước (n=39)	n (%)
Trung bình $\pm$ SD	1,03 $\pm$ 0,16
1 phác đồ	38 (97,4)
2 phác đồ	1 (2,6)
≥ 3 phác đồ	0 (0)
Tỉ lệ kháng trị	15 (38,5)
Thời gian từ phác đồ gần nhất tới điều trị R-GDP Trung vị (min-max)	10 (1-110) tháng

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân được sử dụng 1 phác đồ hóa trị trước đó chiếm 97,4%. Tỉ lệ kháng trị là 38,5%. Thời gian từ phác đồ gần nhất tới điều trị R-GDP trung vị là 10 tháng.

Bảng 3. Lý do vào viện

Lý do vào viện (n=39)	n (%)
Nổi hạch	27 (69,2)
Đau ngực	6 (15,4)
Đau bụng	3 (7,7)
Đau lưng	1 (2,6)
Sốt về chiều	1 (2,6)
Khám định kì	1 (2,6)

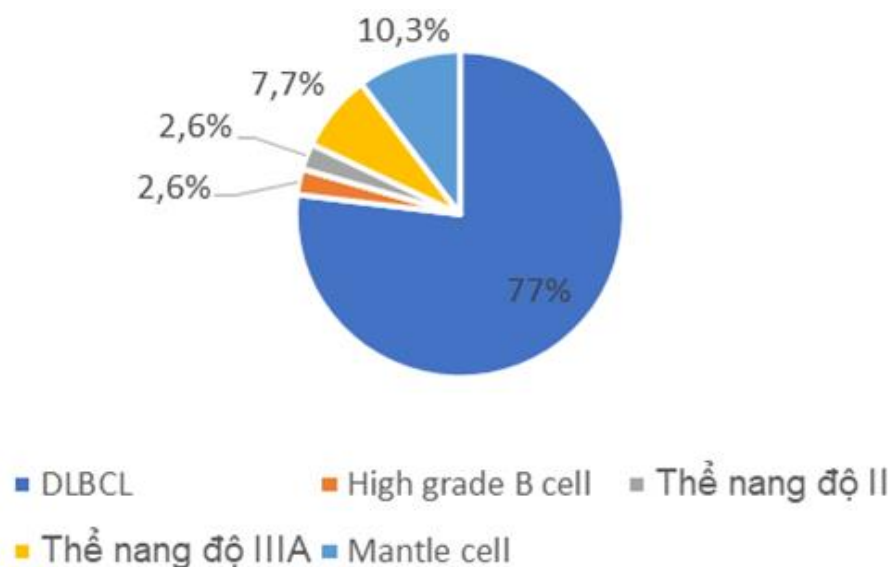
Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân vào viện do sờ thấy hạch ngoại vi chiếm 69,2%.



■ Giai đoạn 1 ■ Giai đoạn 2 ■ Giai đoạn 3 ■ Giai đoạn 4

Biểu đồ 1. Phân loại giai đoạn bệnh

Nhận xét: Bệnh nhân tái phát giai đoạn 3 chiếm tỉ lệ cao nhất 59%; giai đoạn 4 chiếm 15%; giai đoạn 2 chiếm 13%; giai đoạn 1 chiếm 13%.

**Biểu đồ 2. Phân loại mô bệnh học**

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân có thể mô bệnh học là DLBCL chiếm 77%; Thê Mantle cell chiếm 10,3%; thể nang độ IIIA chiếm 7,7%; thể nang độ II hoặc High grade B cell lymphoma chiếm 2,6%.

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng giữa kỳ và cuối kỳ

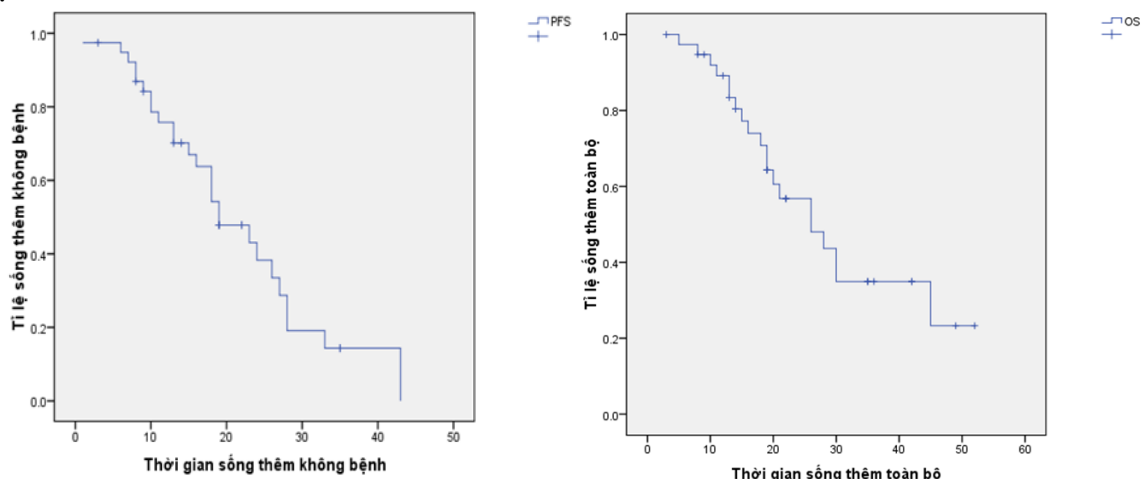
Phân loại đáp ứng (n=39)	Giữa kỳ n (%)	Cuối kỳ n (%)
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	6 (15,4)	20 (51,3)
Đáp ứng một phần (PR)	28 (71,8)	8 (20,5)
Bệnh giữ nguyên (SD)	0	0
Bệnh tiến triển (PD)	5 (12,8)	11 (28,2)
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (CR+PR)	34 (87,2)	28 (71,8)

Nhận xét: Tại thời điểm đánh giá giữa kỳ tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng chiếm 87,2% trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 15,4%; đáp ứng một phần 71,8%. Tỷ lệ bệnh tiến triển là 12,8%. Tại thời điểm đánh giá cuối kỳ tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng chiếm 71,8% trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 51,3%; đáp ứng một phần là 20,5%. Tỷ lệ bệnh tiến triển là 28,2%.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn (n=39)	n (%)
Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên	10 (25,6)
Hạ bạch cầu độ 3-4	6 (15,4)
Sốt hạ bạch cầu	2 (5,1)
Hạ tiểu cầu	0 (0)
Thiếu máu	1 (2,6)
Tác dụng không mong muốn hệ tiêu hóa	4 (10,3)
Viêm phổi	1 (2,6)
Tăng men gan	2 (5,1)
Suy thận	1 (2,6)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên chiếm 25,6%. Trong đó tỷ lệ bệnh nhân có hạ bạch cầu chiếm 15,4%; sốt hạ bạch cầu 5,1%; hạ tiểu cầu 0%; tác dụng không mong muốn hệ tiêu hóa như nôn, tiêu chảy chiếm 10,3%; tác dụng không mong muốn tăng men gan chiếm 5,1%; 2,6% bệnh nhân gặp viêm phổi; 2,6% bệnh nhân suy thận.



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh đạt trung vị 19 tháng; thời gian sống thêm toàn bộ đạt trung vị 26 tháng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Theo các thống kê trên thế giới các bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa có độ tuổi trung bình 64 và tỷ lệ nam giới chiếm 55%. Nghiên cứu của chúng tôi đa phần là bệnh nhân u lympho thể tế bào B lớn lan tỏa (77%) thu được kết quả 49 tuổi; nam giới chiếm 56,4%. Nghiên cứu của tác giả Francesco Ghio tỷ lệ bệnh nhân dưới 65 tuổi chiếm 80%; tỷ lệ nam/nữ: 0,8⁵. Nghiên cứu của J. Rovira cho kết quả tuổi trung vị 55 tuổi, tỷ lệ nam/nữ: 2,56⁷. Như vậy các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trẻ hơn có thể do chúng tôi lựa chọn điều trị phác đồ RGDP cho các bệnh nhân trẻ và có thể hướng tới ghép tế bào gốc tự thân.

4.2. Lâm sàng

Thể trạng chung và hội chứng B

Tại thời điểm vào viện đa số bệnh nhân có PS=1 chiếm 61,5%. Tỷ lệ gặp hội chứng B chiếm 23,1%.

Các phác đồ hóa trị sử dụng từ trước

Trong nghiên cứu của chúng tôi Hầu hết các bệnh nhân được sử dụng 1 phác đồ hóa trị trước đó chiếm 97,4%, tỷ lệ sử dụng 2 phác đồ từ trước 2,6%; Tỷ lệ kháng trị là 38,5%. Thời gian từ phác đồ gần nhất tới điều trị R-GDP trung vị là 10 tháng. Nghiên cứu của tác giả Francesco Ghio trên 45 bệnh nhân DLBCL tái phát/kháng trị điều trị RGDP cho kết quả trung vị các bệnh nhân điều trị 2 phác đồ trước đó (1-5 phác đồ)⁵. Ở các nước phát triển có nhiều lựa chọn hóa trị hơn và các bệnh nhân có nhiều khả năng tham gia ghép tế bào gốc tạo máu do vậy tỷ lệ sử dụng phác đồ R GDP ngay line 2 thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.3. Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân tái phát giai đoạn 3 chiếm tỉ lệ cao nhất 59%; giai đoạn 4 chiếm 15%; giai đoạn 2 chiếm 13%; giai đoạn 1 chiếm 13%. Nghiên cứu của tác giả Francesco Ghio trên 45 bệnh nhân DLBCL tái phát/kháng trị điều trị RGDP cho kết quả tỉ lệ giai đoạn 4 chiếm 45%; giai đoạn 2 chiếm 26%, giai đoạn 3 chiếm 25%; giai đoạn 1 chiếm 4%.

4.4. Mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy đa số các bệnh nhân có thể mô bệnh học là DLBCL chiếm 77%; trong đó có 1 (2,6%) trường hợp DLBCL chuyển dạng từ thể nang; Thể Mantle cell chiếm 10,3%; thể nang độ IIIA chiếm 7,7%; thể nang độ II hoặc High grade B cell lymphoma chiếm 2,6% và. Thể mô bệnh học tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) chiếm đa số do tính chất thường tái phát/ kháng trị và bệnh chiếm tỉ lệ cao trong nhóm u lympho. Trong nghiên cứu chúng tôi thu được tỉ lệ 66,7% bệnh nhân DLBCL tủy không tâm mầm và 33,3% thuộc các tủy khác của DLBCL. Các bệnh nhân DLBCL tủy không tâm mầm có tiên lượng kém hơn và thường tái phát/kháng trị sớm so với các tủy mô bệnh học khác. Nghiên cứu của J. Rovira trên 57 bệnh nhân u lympho tế bào B tái phát kháng trị điều trị RGDP cho kết quả mô bệnh học DLBCL chiếm 63,2%, thể tế bào B tiến triển nhanh khác chiếm 19,3%; thể nang chiếm 17,5%; DLBCL chuyển dạng từ thể tiến triển chậm chiếm 17,5%⁷.

4.5. Hiệu quả phác đồ và tác dụng không mong muốn

4.5.1. Hiệu quả phác đồ

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tại thời điểm đánh giá giữa kì tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng chiếm 87,2% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 15,4%; đáp ứng một phần 71,8%. Tỉ lệ

bệnh tiến triển là 12,8%. Tại thời điểm đánh giá cuối kì tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng chiếm 71,8% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 51,3%; đáp ứng một phần là 20,5%. Tỉ lệ bệnh tiến triển là 28,2%.

Nghiên cứu của J. Rovira trên 57 bệnh nhân u lympho tế bào B tái phát kháng trị điều trị RGDP cho kết quả tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 32%; đáp ứng một phần là 19%; bệnh tiến triển 49%⁷. Nghiên cứu của tác giả Francesco Ghio trên 45 bệnh nhân DLBCL tái phát/kháng trị điều trị RGDP cho kết quả tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 48,8%; tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 33,3%; đáp ứng một phần đạt 15,5%⁵. Tỉ lệ đáp ứng của chúng tôi cao hơn các tác giả trên thế giới có thể do hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được sử dụng RGDP ngay bước 2 trong khi các tác giả điều trị RGDP ở bước 3 trở lên.

4.5.2. Tác dụng không mong muốn

Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên chiếm 25,6%. Trong đó tỉ lệ bệnh nhân có hạ bạch cầu chiếm 15,4%; sốt hạ bạch cầu 5,1%; hạ tiểu cầu 0%; tác dụng không mong muốn hệ tiêu hóa như nôn, tiêu chảy chiếm 10,3%; tác dụng không mong muốn tăng men gan chiếm 5,1%; 2,6% bệnh nhân gặp viêm phổi; 2,6% bệnh nhân suy thận. Nghiên cứu của J. Rovira trên 57 bệnh nhân u lympho tế bào B tái phát kháng trị điều trị RGDP cho kết quả tỉ lệ gặp tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên chiếm 42% trong đó chủ yếu là tác dụng không mong muốn huyết học. Tỉ lệ sốt hạ bạch cầu chiếm 42% mặc dù đã tiêm GCSF dự phòng⁷. Nghiên cứu của tác giả Francesco Ghio trên 45 bệnh nhân DLBCL tái phát/kháng trị điều trị RGDP cho kết quả tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 6,6%, không có bệnh nhân nào bị sốt hạ bạch cầu; tỉ lệ tác dụng không mong muốn thần kinh độ 2

chiếm 2,2% không có trường hợp nào gặp tác dụng không mong muốn thần kinh độ 3,4⁵.

Như vậy tỉ lệ biến chứng trong quá trình điều trị của chúng tôi thấp hơn có thể là do các bệnh nhân trải qua ít phác đồ hóa trị trước đây hơn và không có bệnh nhân nào từng ghép tủy cũng như tuổi trung bình của chúng tôi thấp hơn nên nhìn chung thể trạng và tình trạng tủy xương của bệnh nhân tốt hơn so với các nghiên cứu nước ngoài.

4.6. Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian theo dõi trung bình là 22 tháng (ngắn nhất 3 tháng dài nhất 51 tháng) đã xảy ra 26 sự kiện tái phát và 20 sự kiện tử vong. Thời gian sống thêm không bệnh của nghiên cứu đạt trung vị 19 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ của nghiên cứu đạt trung vị 26 tháng. Nghiên cứu của tác giả Francesco Ghio trên 45 bệnh nhân DLBCL tái phát/kháng trị điều trị RGDP cho kết quả trong thời gian theo dõi 57 tháng, tỉ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm đạt 70%⁵. Nghiên cứu của J. Rovira trên 57 bệnh nhân u lympho tế bào B tái phát kháng trị điều trị RGDP cho kết quả tỉ lệ sống thêm không bệnh 2 năm đạt 22% và tỉ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm đạt 36%⁷. Như vậy, phác đồ GDP đạt hiệu quả kiểm soát bệnh tốt và là lựa chọn phù hợp cho các bệnh nhân u lympho tế bào B tái phát/kháng trị có thể hướng tới điều trị hóa chất liều cao và ghép tế bào gốc tự thân.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy phác đồ RGDP ứng dụng trong điều trị U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát/kháng trị đạt tỉ lệ đáp ứng cuối kì đạt 71,8%, tỉ lệ gặp tác dụng không mong muốn 25,6%, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển đạt 19 tháng

và thời gian sống thêm toàn bộ đạt 26 tháng. Kết quả này có thể mở đầu cho việc ứng dụng rộng rãi điều trị phác đồ R-GDP cho các bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B tái phát/kháng trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Andrew D.Z. et al.** NCCN Clinical practice guidelines in Oncology - B-Cell lymphomas. NCCN. 2023;12-65.
2. **Ansell SM. & Armitage J.** Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2005;80:1087–1097.
3. **Crump M. ea.** Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014;32:3490–3496.
4. **Ferlay J. ea.** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018. International journal of cancer, Globocan 2018. 2018;8:1941-1953.
5. **Francesco Ghio, Giulia Cervetti, Nadia Cecconi ea.** Prognostic factors and efficacy of GDP-R therapy in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphomas not eligible for high-dose therapy. Journal of Cancer Metastasis and Treatment. 2016:59-63.
6. **Gisselbrecht C. ea.** Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28:4184–4190.
7. **J. Rovira, E. González-Barca, J. M. Sancho ea.** R-GDP schedule in patients with refractory or relapsed B-cell non-hodgkin lymphoma (B-NHL). Hematological Oncology. 2021:2881-2889.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG KHÁNG SINH COLISTIN TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN 2017 - 2021

Vũ Đình Tiến¹, Hoàng Thị Minh Thu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sử dụng kháng sinh colistin tại Bệnh viện K. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 91 bệnh nhân nội trú có sử dụng colistin tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 12/2021.

Kết quả: 29,7% bệnh nhân được chỉ định colistin theo kinh nghiệm. 74,7% bệnh nhân trong nghiên cứu được dùng liều nạp, trung vị liều nạp là 6 MIU. Chế độ liều duy trì đa dạng, trung vị liều duy trì hàng ngày là 6 MIU. Độc tính thận được ghi nhận trên 19,2% bệnh nhân.

Kết luận: Bệnh viện cần xây dựng hướng dẫn quản lý và sử dụng colistin nhằm thống nhất chỉ định và chế độ liều colistin trong toàn viện, từ đó nâng cao hiệu quả và tính an toàn của kháng sinh dự trữ này.

Từ khóa: colistin, liều duy trì, liều nạp, độc tính thận.

SUMMARY

USE OF COLISTIN AT NATIONAL CANCER HOSPITAL: A 2017 – 2021 RETROSPECTIVE STUDY

Objective: Investigate the use of colistin at National Cancer hospital. **Method:** Retrospective analysis of 91 inpatients treated with colistin at National Cancer hospital from January 2017 to December 2021. **Results:** 29.7% patients were

prescribed colistin as empirical treatment. A loading dose was applied for 74.7% patients. The median loading dose was 6 MIU. The maintenance dose varied among patients and the median maintenance dose was 6 MIU. Nephrotoxicity was observed in 19.2% patients.

Conclusions: Guideline for the optimal use of colistin should be established to unify the indication and dosing regimen of colistin in the hospital, thereby improving the effectiveness and safety of this reserve antibiotic.

Keywords: colistin, maintenance dose, loading dose, nephrotoxicity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Colistin là kháng sinh lâu đời thuộc nhóm polymyxin nhưng bị hạn chế trên thị trường một thời gian dài do những lo ngại về độc tính cao trên thận cùng với sự nổi lên của các kháng sinh khác an toàn hơn. Tuy nhiên, trước sự gia tăng mạnh mẽ của các chủng vi khuẩn gram âm đa kháng như *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, colistin đã được sử dụng trở lại như là biện pháp cuối cùng. Với vai trò đó, colistin được WHO phân loại là kháng sinh dự trữ trong bảng AWaRe và nằm trong danh mục kháng sinh ưu tiên quản lý của “Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện” năm 2020 của Bộ Y tế^{1,8}. Tuy nhiên, hiện nay Bệnh viện K chưa có hướng dẫn sử dụng kháng sinh này để thống nhất áp dụng trong toàn bệnh viện. Để có cái nhìn toàn diện về thực trạng sử dụng colistin, từ đó cung cấp những căn cứ cho thấy việc cần thiết phải có hướng dẫn sử

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đình Tiến

Email: tienvd2003@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.09.2023

Ngày phản biện khoa học: 28.09.2023

Ngày duyệt bài: 28.09.2023

dụng colistin tại bệnh viện, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các chỉ tiêu khảo sát thông tin về đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng colistin và bước đầu tổng kết nguy cơ độc tính trên thận của colistin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh án của bệnh nhân trên 18 tuổi có sử dụng colistin ít nhất 2 ngày tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ 01/01/2017 đến 31/12/2021.

Đối với chỉ tiêu đặc điểm về độc tính trên thận liên quan đến sử dụng colistin, chúng tôi áp dụng thêm các tiêu chuẩn loại trừ như sau:

- Bệnh nhân có lọc máu trước điều trị.
- Bệnh nhân không có xét nghiệm creatinin trong vòng 2 ngày trước hoặc không có đủ 2 xét nghiệm creatinin trong vòng 2 ngày sau khi chỉ định colistin.
- Bệnh nhân gặp độc tính thận trong 2 ngày kể từ khi bắt đầu sử dụng colistin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu.

Các quy ước trong nghiên cứu

Độc tính thận: được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5 lần hoặc mức lọc cầu thận giảm từ 25% trở lên so với giá trị tại thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc, duy trì trong ít nhất 24 giờ và xảy ra sau ít nhất 2 ngày dùng colistin. Độc tính thận được quan sát kể từ ngày bắt đầu dùng thuốc cho đến khi bệnh nhân kết thúc điều trị tại bệnh viện.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Trong thời gian 5 năm, tổng cộng 116 bệnh án được ghi nhận sử dụng colistin trong đó có 91 bệnh án thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu. Một số đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (N = 91)

Chỉ tiêu	n (%)
Tuổi (min; max)	61 (50-66) ^a (18; 85)
Giới tính (Nam)	72 (79,1)
Có can thiệp thủ thuật phẫu thuật	84 (92,3)
Phẫu thuật	47 (51,6)
Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm	45 (49,5)
Đặt ống nội khí quản	34 (37,4)
Thanh thải creatinin trên bệnh nhân không lọc máu (N= 86)	
> 130 mL/phút	3 (3,5)
> 80 mL/phút	31 (36,0)
Trên 50 đến 80 mL/phút	31 (36,0)
Trên 30 đến 50 mL/phút	15 (17,5)
Trên 10 đến 30 mL/phút	6 (7,0)

^a Biến liên tục có phân phối không chuẩn, được biểu diễn bằng trung vị, khoảng tứ phân vị.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có trung vị tuổi là 61 tuổi trong đó nam giới chiếm 79,1%. Trên 90% bệnh nhân có can thiệp thủ thuật, phẫu thuật trước khi điều trị colistin.

Trong các bệnh nhân không lọc máu và có làm xét nghiệm creatinin, gần 25% bệnh nhân có Cl_{cr} dưới 50 mL/phút trở lên, 3,5% bệnh nhân có tăng thanh thải thận ($Cl_{cr} > 130$ mL/phút).

Đặc điểm sử dụng colistin trong mẫu nghiên cứu

Chỉ định, vị trí, đặc điểm phác đồ colistin cũng như chế độ liều được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng colistin trong mẫu nghiên cứu (N = 91)

Thông số	n (%)
Chỉ định	
Theo kinh nghiệm	28 (29,7)
Theo đích vi khuẩn	63 (70,3)
Phác đồ colistin phối hợp	91 (100)
Phác đồ phối hợp với carbapenem ^a	79 (86,8)
Khác	12 (13,2)
Thời gian điều trị colistin (ngày) (min, max)	10 (5-13) ^b (2; 21)
Liều nạp	
Số bệnh nhân được dùng liều nạp	68 (74,7)
Liều nạp (MIU) (min; max)	6 (6-8) ^b (1; 10)
Liều duy trì hàng ngày (MIU)	6 (6 - 8) ^b

^a Đánh giá trên các phác đồ phối hợp ban đầu với colistin.

^b Biện liên tục có phân phối không chuẩn, được biểu diễn bằng trung vị, khoảng tứ phân vị.

29,7% bệnh nhân được chỉ định colistin theo kinh nghiệm. 100% colistin được sử dụng phối hợp với kháng sinh khác, trong đó phác đồ phối hợp giữa colistin và carbapenem chiếm đa số (86,8%). Trung vị thời gian dùng colistin là 10 ngày. 74,7% bệnh nhân trong nghiên cứu được dùng liều nạp, trung vị liều nạp là 6 MIU. Trung vị liều hàng ngày là 6 MIU.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 bệnh nhân không có xét nghiệm creatinin trước khi sử dụng colistin và 4 bệnh nhân có lọc máu từ trước khi điều trị colistin. Phân bố các mức tổng liều colistin trong ngày theo độ thanh thải creatinin của 86 bệnh nhân còn lại được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Phân bố các mức tổng liều trong ngày theo độ thanh thải creatinin

Tổng liều 1 ngày (MIU)	Độ thanh thải creatinin (mL/phút)				Tổng (N=86)
	> 80	Trên 50 - 80	Trên 30 - 50	Trên 10 - 30	
2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	2 (2,3%)	3 (3,5%)
3	1 (1,2%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	1 (1,2%)	4 (4,7%)
4	1 (1,2%)	3 (3,5%)	4 (4,7%)	2 (2,3%)	10 (11,6%)
6	18 (20,9%)	17 (19,8%)	8 (9,3%)	1 (1,2%)	44 (51,2%)
8	2 (2,3%)	8 (9,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (11,6%)
9	11 (12,8%)	4 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (17,4%)
Tổng	33 (38,4%)	32 (37,2%)	15 (17,4%)	6 (7,0%)	83 (100%)

Với Cl_{cr} hơn 80 mL/phút, bệnh nhân chủ yếu được sử dụng chế độ liều từ 6-9 MIU/ngày. Trên bệnh nhân có Cl_{cr} hơn 50 mL/phút, chế độ liều chủ yếu được áp dụng là 6 MIU/ngày. Trên bệnh nhân có Cl_{cr} trên 30 mL/phút, phần lớn các chế độ liều từ 4 - 6 MIU/ngày. Với nhóm bệnh nhân có Cl_{cr} từ 10 - 30 mL/phút, liều thường dùng từ 2 - 4 MIU/ngày.

Độc tính trên thận liên quan đến sử dụng colistin

Tổng cộng 78 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để khảo sát độc tính trên thận. Độc tính thận xảy ra trên 15 (19,2%) bệnh nhân. Đặc điểm về độc tính thận sau chỉ định colistin được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Độc tính trên thận của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (N=15)

Đặc điểm	n (%)
Thời điểm khởi phát độc tính thận (ngày)	8 (5 - 11) ^a
Số bệnh nhân có độc tính khởi phát sau khi ngừng colistin	4 (26,7)
Thời điểm sCr cao nhất (ngày) (min, max)	10 (8 - 15) ^a
Số bệnh nhân phải lọc máu cấp cứu	1 (6,7)
Đặc điểm hồi phục độc tính thận	
<i>Có hồi phục trước ra viện</i>	2 (13,3)
<i>Không hồi phục, xuất viện</i>	13 (86,7)

^a Biến liên tục có phân phối không chuẩn, được biểu diễn bằng trung vị, khoảng tứ phân vị.

Thời gian xuất hiện độc tính thận ghi nhận được từ 2 – 17 ngày, trung vị là 8 ngày. Có 4 (26,7%) bệnh nhân gặp độc tính sau khi ngừng colistin. Trong 15 bệnh nhân có phát sinh độc tính thận, chúng tôi chỉ quan sát được 2 bệnh nhân có hồi phục. Với 13 bệnh nhân còn lại, chúng tôi không theo dõi được do chuyển viện hoặc bệnh nhân nặng xin về. Trong số này, có 1 trường hợp phải can thiệp bằng lọc máu (6,7%).

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm gần 80%. Trung vị tuổi của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 61 tuổi. Hơn 90% bệnh nhân trong nghiên cứu đều trải qua ít nhất 1 can thiệp thủ thuật hoặc phẫu thuật. Các bệnh nhân còn lại tuy không có

can thiệp thủ thuật nào nhưng đều có sốt hạ bạch cầu sau hóa trị hoặc xạ trị trước đó. Đây đều là các yếu tố nguy cơ gây nhiễm khuẩn Gram âm đa kháng, dẫn tới việc phải sử dụng kháng sinh dự trữ như colistin. Về chức năng thận của các bệnh nhân, trong 86 bệnh nhân không lọc máu, Cl_{cr} dao động rất rộng từ 12ml/phút đến 156 ml/phút. Như vậy, liều dùng colistin trên các bệnh nhân sẽ rất khác nhau, do đó, việc đánh giá chức năng thận và điều chỉnh liều phù hợp cần hết sức được lưu tâm.

Về đặc điểm sử dụng colistin trong mẫu nghiên cứu

Khoảng 30% bệnh nhân trong nghiên cứu chưa phân lập được vi khuẩn và được chỉ định colistin theo kinh nghiệm. Do colistin được coi là "vũ khí cuối cùng" trong điều trị, các phác đồ dùng ngay trước colistin, đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân được chỉ định

colistin theo kinh nghiệm cần được tối ưu hóa. Khi phác đồ carbapenem không đạt đáp ứng lâm sàng, bác sĩ có thể cân nhắc phối hợp colistin.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả colistin đều được sử dụng phối hợp với ít nhất 1 kháng sinh khác. Các kháng sinh được phối hợp với colistin khá đa dạng, trong đó carbapenem chiếm gần 90%. Thực hành này phù hợp với khuyến cáo trong đồng thuận năm 2019 về sử dụng polymyxin, trong đó phác đồ phối hợp được đề xuất do tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn *in vitro* đã được ghi nhận, giảm phát sinh đột biến kháng thuốc, đặc biệt trên các chủng kháng carbapenem⁷.

Bên cạnh đó, colistin là thuốc có dược động học phức tạp, do đó chế độ liều tối ưu, cân bằng hiệu quả - độc tính là vấn đề rất được quan tâm. Liều nạp được khuyến cáo thực hiện trên tất cả các bệnh nhân để nhanh đưa đạt nồng độ colistin đạt đến trạng thái cân bằng, đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân nguy kịch. Garonzik và cộng sự⁴ đưa ra chế độ liều nạp tính theo cân nặng, liều nạp tối đa khuyến cáo là 9 MIU. Trong khi đó, EMA và đồng thuận quốc tế năm 2019⁷ ủng hộ chế độ liều nạp duy nhất 9 MIU cho tất cả bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 74,7% bệnh nhân được dùng liều nạp. Mức liều nạp cao nhất được dùng là 10 MIU, thấp nhất là 1 MIU, trung vị là 6 MIU. Mặc dù các bằng chứng hiện nay chưa chỉ ra mối liên quan giữa liều nạp cao và nguy cơ độc tính trên thận của colistin, tuy nhiên các bác sĩ vẫn có xu hướng sử dụng liều nạp thấp hơn cho các bệnh nhân Việt Nam do thể trạng người châu Á nhỏ bé hơn so với người châu Âu.

Liều duy trì được xác định dựa trên chức năng thận của bệnh nhân. Trên bệnh nhân không lọc máu, phân bố liều của bệnh nhân

tăng dần theo các khoảng mức lọc cầu thận. Với Clcr hơn 80 mL/phút, bệnh nhân chủ yếu được sử dụng chế độ liều từ 6-9 MIU/ngày. Trên bệnh nhân có Clcr hơn 50 mL/phút, chế độ liều chủ yếu được áp dụng là 6 MIU/ngày. Trên bệnh nhân có Clcr trên 30 mL/phút, phần lớn các chế độ liều từ 4 - 6 MIU/ngày. Với nhóm bệnh nhân có Clcr từ 10 - 30 mL/phút, liều thường dùng từ 2 - 4 MIU/ngày. Như vậy, xu hướng điều chỉnh liều đã được bác sĩ lưu ý đến. Tuy nhiên, mức liều vẫn phân bố khá rộng ngay trong một khoảng mức lọc cầu thận của bệnh nhân và thấp hơn so với liều duy trì khuyến cáo tính theo công thức của Garonzik⁴ và đồng thuận quốc tế về sử dụng colistin 2019⁷. Từ đó đặt ra nhu cầu cấp thiết cần có một hướng dẫn chính thức về việc lựa chọn các mức liều colistin phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn.

Về độc tính trên thận liên quan đến sử dụng colistin

Trong 78 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để khảo sát độc tính trên thận trong quá trình sử dụng colistin, nghiên cứu ghi nhận độc tính thận xảy ra trên 15 bệnh nhân (19,2%). So với các nghiên cứu của Dương Thanh Hải³ tại Bệnh viện Bạch Mai và Điều Thị Ngọc Châu² tại Bệnh viện đại học Y Hà Nội với tỷ lệ độc tính trên thận tương ứng là 22,9% và 23,5%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng.

Trung vị thời gian khởi phát độc tính thận được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là 8 ngày, khoảng tứ phân vị là 5-11 ngày. Kết quả này là phù hợp với các nghiên cứu về độc tính thận được báo cáo xuất hiện chủ yếu trong vòng 1 - 2 tuần đầu tiên điều trị⁶. Có 4 bệnh nhân xuất hiện độc tính thận sau khi đã ngừng colistin. Điều này

đã được ghi nhận trong nghiên cứu của Hartzell, kết quả cho thấy nồng độ creatinin huyết thanh vẫn tiếp tục tăng cao đáng kể sau khi kết thúc điều trị colistin một tuần⁵.

Trên 15 bệnh nhân được xác định có độc tính thận, chúng tôi chỉ quan sát được 2 bệnh nhân có hồi phục, tương đương với tỷ lệ 13,3%. Cả 2 trường hợp đều hồi phục sau khi ngừng thuốc với thời gian là 15 ngày và 53 ngày kể từ ngày cuối cùng sử dụng colistin. Tỷ lệ hồi phục độc tính thận này thấp hơn các nghiên cứu của Ko⁶, Zaidi⁹ và Dương Thanh Hải³ với tỷ lệ hồi phục từ 20% - 50% và thời gian hồi phục trong vòng 1 – 2 tuần. Sự khác biệt này có thể là do nghiên cứu của chúng tôi chỉ theo dõi sự hồi phục độc tính của bệnh nhân đến khi xuất viện, do đó tỷ lệ hồi phục độc tính thận trên thực tế có thể cao hơn. Mặt khác, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn là bệnh nhân ung thư nên thể trạng và khả năng phục hồi chậm hơn.

V. KẾT LUẬN

Khoảng 30% bệnh nhân được chỉ định colistin theo kinh nghiệm. Gần 25% bệnh nhân không được dùng liều nạp và mức liều duy trì cho các bệnh nhân trong nghiên cứu phân bố khá rộng và thấp hơn so với liều duy trì khuyến cáo. Những kết quả này đặt ra nhu cầu cấp thiết cần xây dựng hướng dẫn quản lý và sử dụng colistin nhằm thống nhất chỉ định và cập nhật chế độ liều colistin trong toàn viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020), "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện".
2. **Điền Thị Ngọc Châu** (2019), "Khảo sát tình hình sử dụng colistin tại Bệnh viện Đại học

Y Hà Nội", Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội.

3. **Dương Thanh Hải** (2016), "Nghiên cứu độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng colistin tại Khoa hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai", Luận văn Thạc sĩ Dược học.
4. **Garonzik S. M. Li J., et al.** (2011), "Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7), pp. 3284-94.
5. **Hartzell J. D. Neff R.** (2009), "Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center", *Clin Infect Dis*, 48(12), pp. 1724-8.
6. **Ko HJ Jeon Mh, et al.** (2011), "Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin", *Nephron Clin Pract*, 117(3), pp. c284-8.
7. **Tsuji B. T. Pogue J. M., et al.** (2019), "International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)", *Pharmacotherapy*, 39(1), pp. 10-39.
8. **WHO.** Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021.
9. **Zaidi S. T. Al Omran S., et al.** (2014), "Efficacy and safety of low-dose colistin in the treatment for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria", *J Clin Pharm Ther*, 39(3), pp. 272-6.