ĐẦU CỔ

KHẢO SÁT YẾU TỐ TIÊN ĐOÁN TÌNH TRẠNG HẠCH CỔ XÂM LẤN VỎ BAO TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ HỐC MIỆNG

Trần Hoàn[1], Nguyễn Anh Khôi[2], Nguyễn Anh Tuấn[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu:

Hạch cổ xâm lấn vỏ bao đã được chứng minh là một yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư hốc miệng. Bệnh nhân ung thư hốc miệng có tình trạng này thường tiên lượng rất kém dù đã được can thiệp điều trị tích cực. Nghiên cứu này thực hiện nhằm xác định những yếu tố tiên đoán tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao trong chẩn đoán trước điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu thực hiện trên 106 bệnh nhân ung thư hốc miệng có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai được phẫu thuật có kèm nạo hạch cổ. Bệnh nhân sẽ được thăm khám lâm sàng đánh giá mức độ di động của hạch. CT-scan vùng hằm mặt có cản quang đánh giá hạch xâm lấn vỏ bao qua đặc điểm hạch hoại tử trung tâm hoặc hạch có bờ không đều. Kết quả hạch cổ xâm lấn vỏ bao sau mổ được xác định dựa trên kết quả giải phẫu bệnh, đồng thời tiến hành khảo sát mối tương quan giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng với tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao.

Kết quả:

Tỷ lệ bệnh nhân có hạch xâm lấn vỏ bao là 23,59%. Kích thước hạch lớn nhất và xếp hạng giai đoạn hạch có mối tương quan với tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao ($p < 0,001$). Tất cả trường hợp đánh giá hạch dính cứng trên lâm sàng đều ghi nhận kết quả xâm lấn vỏ bao sau mổ. Yếu tố hạch hoại tử trung tâm và hạch có bờ không đều trên CT-scan giúp tiên đoán tình trạng xâm lấn ra khỏi vỏ bao của hạch với giá trị tiên đoán dương là 84,62%.

Kết luận:

Hạch dính cứng khi thăm khám lâm sàng, dấu hiệu hoại tử trung tâm và đường bờ không đều trên CT-scan là những yếu tố giúp tiên lượng tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao.

Từ khóa: hạch xâm lấn vỏ bao, ung thư hốc miệng.

SUMMARY

PREDICTORS OF EXTRANODAL EXTENSION IN PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Objectives: Extranodal extension is a poor prognostic factor in several studies. The outcome is very poor despite aggressive treatment. The purpose of this study is to figure out predictive factors for extranodal extension.

Subjects and methods: We conducted an observation study of 106 patients with biopsy-

[1]*Bác sĩ Khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*TS.BS. Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Hoàn

Email: tranhoanpnt@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

proven squamous cell carcinomas of oral who underwent definitive surgery without neoadjuvant chemotherapy or radiation. Clinical examination by experienced surgeon to detect the fixation of cercical lymp nodes. Enhanced contrast CT-scan were evaluated the level involvement, presence of central necrosis, presence of irregular border. Extranodal extension in lymp nodes on the postoperative pathology were correlated with clinical and radiological factors.

Results: The rate of extranodal extension was 23,59%. Nodal size and nodal stage were significantly correlated to extranodal extension ($p < 0,001$). All of patients who had nodal fixation on clinical examination that showed ENE on postoperative specimens. Central necrosis node and the irregular border node predict extranodal extension with positive predictive values of 84,62%.

Conclusion: The fixed node and central necrosis node and the irregular border node were predictors for extranodal extension on oral squamous cell carcinoma.

Keywords: Extranodal extension, Oral carcinoma, radiological signs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hạch cổ xâm lấn vỏ bao (ENE) và độ xâm lấn sâu của bướu (DOI) là 2 tiêu chuẩn mới được cập nhật trong xếp giai đoạn ung thư hốc miệng theo AJCC 8th[3]. Trong đó hạch cổ xâm lấn vỏ bao là yếu tố tiên lượng xấu độc lập, làm tăng gấp đôi tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng và di căn xa[5]. Hiện nay tiêu chuẩn vàng chẩn đoán hạch xâm lấn vỏ bao dựa trên kết quả giải phẫu bệnh. Phẫu thuật vẫn là lựa chọn điều trị đầu tay đối với những trường hợp ung thư hốc miệng tiến xa tại chỗ tại vùng. Những bệnh nhân ghi nhận kết quả hạch xâm lấn vỏ bao sau phẫu thuật có chỉ định hóa xạ trị đồng thời bổ túc. Mặc dù được can thiệp tích cực, nhóm bệnh nhân này thường có tiên lượng rất xấu với tỷ lệ sống còn 5 năm là 23%[5]. Do đó bệnh nhân ung thư hốc miệng cần được khảo sát kỹ tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao trước điều trị.

Chẩn đoán hạch xâm lấn vỏ bao trước điều trị hiện nay vẫn còn là một thách thức trong thực hành lâm sàng. Hạch xâm lấn vỏ bao có thể phát hiện qua thăm khám lâm sàng hoặc dựa trên phương tiện hình ảnh học như CT-scan hoặc MRI. Trong đó CT-scan có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong việc phát hiện hạch xâm lấn vỏ bao[1]. Tuy nhiên những đặc điểm nhằm tiên đoán tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao vẫn chưa được làm rõ. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát mối tương quan giữa những đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học với tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao trên bệnh nhân ung thư hốc miệng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang, khảo sát trên 106 bệnh nhân ung thư hốc miệng được phẫu thuật tại khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2021 đến 12/2021. Bệnh nhân ung thư hốc miệng có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai sẽ được thăm khám lâm sàng, siêu âm vùng cổ, chụp CT-scan vùng hàm mặt có cản quang nhằm chẩn đoán giai đoạn bệnh. Xếp hạng giai đoạn bệnh được thực hiện dựa trên tiêu chuẩn xếp hạng ung thư hốc miệng theo AJCC 8th. Hạch dính cứng qua thăm khám lâm sàng được đánh giá bởi phẫu thuật viên có kinh nghiệm và áp dụng làm tiêu chuẩn hạch xâm lấn vỏ bao qua thăm khám (cENE). Chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn hạch hoại tử trung tâm và hạch có bờ không đều trên CT-scan là tiêu

chuẩn chẩn đoán hạch xâm lấn vỏ bao trên hình ảnh học (rENE).

Tất cả những bệnh nhân trong nghiên cứu đều được phẫu thuật cắt rộng khối bướu kết hợp với nạo vét hạch cổ. Bệnh nhân có di căn hạch cổ đối bên hay bướu lan tới đường giữa sẽ có chỉ định nạo vét hạch cổ 2 bên. Chúng tôi tiến hành nạo vét hạch cổ chọn lọc nhóm I - IV đối với những trường hợp được xếp hạng giai đoạn cN0 - cN1. Đối với những trường hợp giai đoạn cN2 - 3 chúng tôi tiến hành nạo hạch cổ tận gốc biến đổi. Bệnh phẩm sau phẫu thuật sẽ được đánh giá tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao bởi bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ cần có sự hiện diện của tế bào ung thư phá vỡ vỏ bao hạch và xâm lấn ra ngoài mô hạch sẽ được ghi nhận là có hạch xâm lấn vỏ bao (pENE).

Mối tương quan giữa các yếu tố lâm sàng và hình ảnh học với tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao sẽ được thực hiên bằng phép kiểm Chi bình phương. Các giá trị được phân tích bởi phần mềm SPSS 22.0, nếu phân tích đơn biến có ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, các biến số này sẽ được phân tích đa biến.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi ghi nhận 106 trường hợp carcinôm tế bào gai hốc miệng thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh được phẫu thuật đầu tay. Trong đó ung thư lưỡi chiếm 76,4%, ung thư sàn miệng chiếm 17%, các vị trí còn lại chỉ chiếm tổng cộng 5,4%. Trong đó có 73 bệnh nhân nam và 33 bệnh nhân nữ, tuổi trung bình ghi nhận là 52. Phần lớn bệnh nhân có chỉ định nạo hạch cổ 2 bên (54,72%). Có đến 36% bệnh nhân được nạo hạch cổ tận gốc biến đổi.

Kết quả giải phẫu bệnh ghi nhận 25 trường hợp hạch xâm lấn vỏ bao, chiếm 23,59%. Có 51 trường hợp được phân giai đoạn cN0, 31 trường hợp cN1, 10 trường hợp cN2 và 14 trường hợp cN3 với tỷ lệ xuất hiện hạch xâm lấn vỏ bao tăng dần theo xếp giai đoạn hạch. Nghiên cứu này ghi nhận 98,1% bệnh nhân có kích thước hạch lớn nhất < 3cm, những trường hợp còn lại có hạch > 3cm đều ghi nhận hạch xâm lấn vỏ bao trên mô bệnh học (chiếm 100%). Đồng thời chúng tôi ghi nhận có sự tương quan giữa kích thước hạch lớn nhất với tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao ($p < 0,001$).

Có 14 trường hợp ghi nhận hạch dính cứng qua thăm khám lâm sàng với kết quả hạch xâm lấn vỏ bao sau mổ là 100%. Khảo sát trên CT-scan ghi nhận 13 trường hợp có hạch hoại tử trung tâm và 13 trường hợp có ghi nhận đường bờ không đều, với giá trị tiên đoán dương là 84,62%. Chúng tôi đồng thời ghi nhận có mối liên quan giữa đặc điểm hình ảnh học trên với tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao ($p < 0,001$).

Khi tiến hành phân tích đa biến, chúng tôi ghi nhận kích thước hạch lớn nhất và xếp giai đoạn hạch là yếu tố tiên lượng hạch xâm lấn vỏ bao.

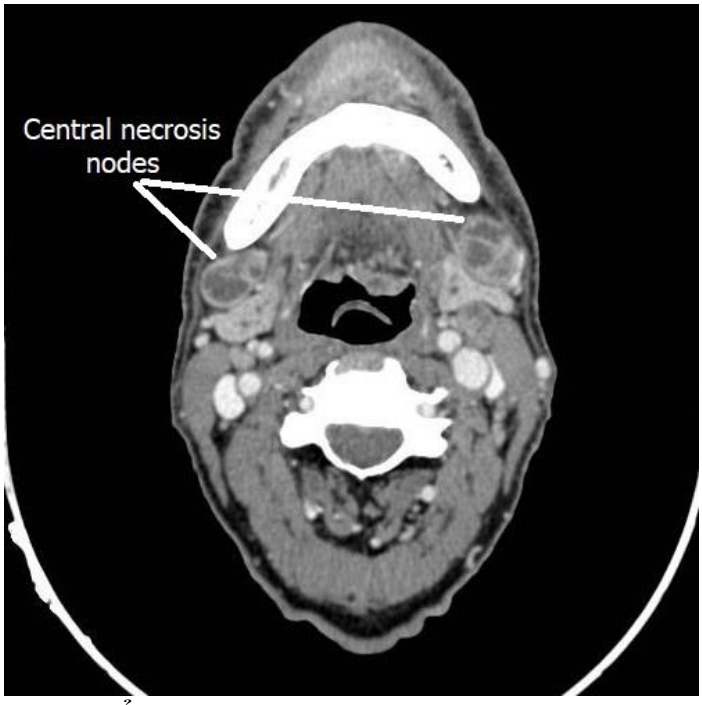
Bảng 1. So sánh đặc điểm lâm sàng dựa trên tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao

Đặc điểm	No. (%)		p Value
	ENE (+)	ENE (-)	
Tổng cộng	25 (23,59%)	81 (76,41%)	
Giới tính			
Nam	16 (21,92%)	57 (78,08%)	0,548
Nữ	9 (27,27%)	24 (72,73%)	

Hút thuốc lá			
Không	8 (20%)	32 (80%)	0,001
≤ 20 gói/năm	3 (8,10%)	34 (91,10%)	
> 20 gói/năm	14 (48,28%)	15 (51,72%)	
Tuổi			
≤ 40	3 (23,07%)	13 (76,94%)	0,621
> 40	22 (24,44%)	68 (75,56)	
Kích thước bướu			
≤ 2cm	0 (0%)	8 (100%)	0,159
2 – 4cm	5 (18,52%)	22 (81,48%)	
> 4 cm	20 (28,17%)	51 (71,83%)	
rDOI			
≤ 5mm	0 (0%)	4 (100%)	0,477
6 - 10mm	3 (20%)	12 (80%)	
> 10mm	22 (25,3%)	65 (74,7%)	
Grad mô học			
Grad 1	10 (22,7%)	34 (77,3%)	0,808
Grad 2	11 (22,4%)	38 (77,6%)	
Grad 3	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
Kích thước hạch			
≤ 1cm	1 (3,85%)	25 (96,15%)	< 0,001
1 – 2cm	12 (20%)	48 (80%)	
2 – 3cm	10 (55,56%)	8 (44,44%)	
> 3cm	2 (100%)	0 (0%)	
Giai đoạn hạch			
N0	2 (3,92%)	49 (96,08%)	< 0,001
N1	8 (25,81%)	23 (74,19%)	
N2-3	15 (62,5%)	9 (37,5%)	

Bảng 2. Tương quan giữa tiêu chuẩn chẩn đoán hạch xâm lấn vỏ bao trên lâm sàng và hình ảnh học

		No. (%)		**p value**
		ENE (+)	**ENE (-)**	
Hạch dính cứng	Có	14 (100%)	0 (0%)	< 0,001
	Không	11 (11,96%)	81 (88,04%)	
Hạch hoại tử trung tâm	Có	11 (84,62%)	2 (15,38%)	< 0,001
	Không	14 (15,05%)	79 (84,95%)	
Hạch có bờ không đều	Có	11 (84,62%)	2 (15,38%)	< 0,001
	Không	14 (15,05%)	79 (84,95%)	



Hình 1. Hạch cổ 2 bên dạng di căn với hình ảnh hoại tử trung tâm

IV. BÀN LUẬN

Hạch xâm lấn vỏ bao là yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến sống còn cũng như chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư hốc miệng[5,7]. Những bệnh nhân này được đánh giá thuộc nhóm có nguy cơ cao tái phát cũng như di căn xa. Do đó hạch xâm lấn vỏ bao là một thách thức lớn trong điều trị bệnh nhân ung thư hốc miệng.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hạch xâm lấn vỏ bao là 23,59%, tương tự kết quả của các tác giả khác[5][4]. Shaw và cộng sự cũng ghi nhận tình trạng hút thuốc lá > 40 gói.năm và xếp giai đoạn hạch có liên quan đến tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao tương tự nghiên cứu của chúng tôi[5]. Tuy nhiên khi tiến hành phân tích đa biến chúng tôi chỉ ghi nhận xếp hạng giai đoạn hạch và kích thước hạch lớn nhất là yếu tố tiên lượng hạch xâm lấn vỏ bao. Thomas và cộng sự cũng ghi nhận tỷ lệ xuất hiện hạch xâm lấn vỏ bao tăng theo kích thước hạch[6].

Mối tương quan của hạch dính cứng qua thăm khám với tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao ít được nhắc đến trong y văn một phần do mang tính chủ quan của người thực hiện thăm khám. Mặc dù vậy khi được thực hiện bởi phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm, tiêu chuẩn này vẫn rất đáng tin cậy. Nghiên cứu của chúng tôi đã xác nhận điều này với tỷ lệ 100% bệnh nhân có hạch dính cứng ghi nhận hạch xâm lấn vỏ bao trên mô bệnh học.

Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn hạch hoại tử trung tâm và hạch có bờ không đều nhằm tiên đoán tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao. Cả 2 đặc điểm hình ảnh học này đều có giá trị trong tiên đoán hạch xâm lấn vỏ bao. Zoumalan và cộng sự ghi nhận giá trị tiên đoán dương của hạch hoại tử trung tâm là 77%[8], trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kết quả cao hơn là 84,62%.

Những yếu tố tiên đoán tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao đóng vai trò quan trọng trong

phân loại bệnh nhân và lập kế hoạch trước điều trị. Hiện nay chưa có sự đồng thuận về phương pháp điều trị tối ưu đối với những bệnh nhân có hạch xâm lấn vỏ bao. Phẫu thuật trước sau đó phối hợp hóa xạ trị đồng thời bổ túc vẫn là lựa chọn đầu tay đối với bệnh nhân ung thư hốc miệng tiến xa tại chỗ tại vùng[2]. Tuy nhiên vẫn có một số ý kiến ủng hộ việc hóa xạ trị đồng thời đối với những bệnh được đánh giá nguy cơ cao có hạch xâm lấn vỏ bao[6].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kích thước hạch lớn nhất và xếp hạng giai đoạn hạch có liên quan đến tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao. Tiêu chuẩn hạch dính cứng qua thăm khám lâm sàng, hạch hoại tử trung tâm và hạch có bờ không đều trên CT-scan có thể áp dụng trên thực hành nhằm tiên đoán tình trạng hạch xâm lấn vỏ bao trên bệnh nhân ung thư hốc miệng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Almulla A, Noel CW, Lu L, et al.** (2018) Radiologic-Pathologic Correlation of Extranodal Extension in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for Future Editions of the TNM Classification. Int J Radiat Oncol Biol Phys.; 102(4):698-708. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.020
2. **Alzahrani R, Obaid A, Al-Hakami H, et al.** (2020) Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care?;27(1): 1073274820920727. doi: 10.1177/ 1073274820920727.
3. **Amin MB, Byrd DR, Edge SB, Greene FL.** (2017) AJCC cancer staging manual 8th Edition. vol Lip and oral cavity. Springer International Publishing AG: 79-94.
4. **Rabie ER SC.** (2021) The Correlation between Clinical and Pathological Lymph Node Status in Oral Squamous Cell Carcinoma. Oral Cancer Research: 49-56.
5. **Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA, et al.** (2010) Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. Head Neck; 32(6):714-22. doi:10.1002/hed.21244.
6. **Vengaloor Thomas T, Kanakamedala MR, Bhanat E, et al.** (2021) Predictors of Extracapsular Extension in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Outcome Analysis. Cureus.; 13(7):e16680. doi:10.7759/cureus.16680.
7. **Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al.** Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. Head & neck. 2016; 38 Suppl 1 (Suppl 1): E1192-E1199. doi:10.1002/ hed.24190.
8. **Zoumalan RA, Kleinberger AJ, Morris LG, et al.** (2010) Lymph node central necrosis on computed tomography as predictor of extracapsular spread in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pilot study. The Journal of laryngology and oncology; 124(12):1284-8. doi:10.1017/s0022215110001453.

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN DI CĂN HẠCH CỔ NHÓM VI CỦA CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH TRONG CARCINÔM TUYẾN GIÁP DẠNG NHÚ

Từ Anh Khoa[1], Nguyễn Anh Khôi[2], Lê Bùi An Huy[1]

TÓM TẮT

Giới thiệu: Hạch cổ nhóm VI là vị trí thường bị di căn ở bệnh nhân carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Theo nhiều nghiên cứu, siêu âm có độ nhạy thấp hơn chụp cắt lớp vi tính (CT Scan) trong chẩn đoán di căn hạch nhóm VI. Tuy nhiên còn khá ít nghiên cứu về vấn đề này tại Việt Nam.

Mục tiêu: Xác định giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của chụp cắt lớp vi tính. So sánh giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của siêu âm và chụp cắt lớp vi tính trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các bệnh nhân được siêu âm và chụp CT Scan trước phẫu thuật và được phẫu thuật có nạo hạch cổ nhóm VI tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 03/2023 đến hết tháng 09/2023. Nghiên cứu thu được 76 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu.

Kết quả: Giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của CT Scan có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác lần lượt là 64,4%; 88,2% và 69,7%. CT Scan có độ nhạy cao hơn siêu âm vùng cổ trong đánh giá di căn nhóm hạch này (p = 0,035).

Kết luận: CT Scan có độ nhạy cao hơn siêu âm vùng cổ trong đánh giá di căn hạch nhóm VI ở bệnh nhân Carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

Từ khóa: Hạch cổ nhóm VI, chụp cắt lớp vi tính, carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

SUMMARY

DIAGNOSTIC ACCURACY OF COMPUTED TOMOGRAPHY FOR EVALUATING METASTATIC CERVICAL LYMPH NODES LEVEL VI IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Introduction: Lymph nodes level VI metastasis has a relatively high prevalence in papillary thyroid carcinoma (PTC) patients. According to many studies, computed tomography had higher sensitivity than ultrasonography in the detection of lymph node level VI metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma.

Objectives: The purpose of this study was to determine the diagnostic accuracy of CT Scan in the preoperative evaluation of cervical lymph nodes level VI in patients with papillary thyroid carcinoma and to determine whether CT Scan has greater diagnostic value than ultrasonography in the care of these patients.

Patients and methods: Cross-sectional study was performed on all patients with surgically proven PTC who underwent ultrasonography and computed tomography for preoperative evaluation and central neck dissection in Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 03/2023 to 09/2023. 76 patients

[1]*BSNT. Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
[2]*TS.BS. Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Từ Anh Khoa
Email: anhkhoa171996@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

that underwent surgery were included in the study.

Results: The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy in the preoperative evaluation of cervical lymph nodes level VI were 64,4%; 88,2%, 69,7% for CT Scan with a significant difference in the sensitivity of ultrasonography (p = 0.035).

Conclusion: Computed tomography had higher sensitivity than ultrasound in the detection of lymph node level VI metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma.

Keywords: Cervical lymph nodes level VI, computed tomography, papillary thyroid carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm tuyến giáp dạng nhú thường di căn hạch cổ nhóm VI chiếm khoảng 95% các trường hợp di căn. Nhóm hạch này là vị trí tái phát thường gặp nhất (74%) sau điều trị, phẫu thuật lại gây khó khăn và tăng biến chứng. Vì vậy nên loại bỏ hạch di căn đại thể trong phẫu thuật ban đầu[7]. Do đó, vai trò của hình ảnh học trước phẫu thuật là rất quan trọng. Siêu âm vùng cổ phát hiện di căn hạch cổ bên với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, nhưng với hạch nhóm VI do bị che lấp bởi tuyến giáp nên khó phát hiện. Theo nhiều nghiên cứu, chụp cắt lớp vi tính (CT Scan) có khả năng chẩn đoán di căn hạch nhóm VI với độ nhạy tốt hơn siêu âm. Ngoài ra còn cung cấp thông tin về giải phẫu, vị trí hạch và liên quan giải phẫu[5],[7]. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm khảo sát giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của chụp cắt lớp vi tính trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú, nhằm gợi ý phương hướng đánh giá giai đoạn trước điều trị cho nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến giáp dạng nhú, được siêu âm vùng cổ, chụp cắt lớp vi tính có cản quang vùng đầu cổ trước phẫu thuật và được phẫu thuật có nạo hạch cổ nhóm VI tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM được lựa chọn vào nghiên cứu. Loại trừ những bệnh nhân có tiền căn phẫu thuật tuyến giáp, bệnh nhân mắc ung thư thứ hai, hồ sơ thất lạc hoặc ghi nhận không đầy đủ. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 03/2023 đến hết tháng 09/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang mô tả, đối chiếu kết quả chụp cắt lớp vi tính và kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Các bệnh nhân được chụp CT Scan có tiêm thuốc cản quang, mỗi lát cắt cách nhau 0,625mm. Trong đó, hạch cổ nhóm VI nghi ngờ di căn trên CT Scan khi có một trong các đặc điểm: hạch tròn, vôi hóa, bắt thuốc mạnh, bắt thuốc không đồng nhất và hóa nang. Hạch cổ nhóm VI nghi ngờ di căn trên siêu âm khi có các đặc điểm: mất rốn hạch, giảm hồi âm, hạch tròn, vôi hóa, phân bố mạch máu hỗn loạn hoặc ở ngoại biên, hóa nang, đường viền sắc nét và tăng kích thước. Các kết quả hình ảnh học và giải phẫu bệnh được đọc bởi các bác sĩ chuyên khoa tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0. Khảo sát mối tương quan bằng phép kiểm $\chi 2$ và phép kiểm McNemar. Tương quan được xem là có ý nghĩa khi phép kiểm có giá trị p < 0,05 với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Chúng tôi ghi nhận được 76 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, có độ tuổi từ 21 – 73 tuổi, tuổi trung bình 45, có 59 bệnh nhân là nữ, 17 bệnh nhân là nam giới, bệnh nhân nữ chiếm ưu thế (77,6%). Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu của chúng tôi trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Yếu tố	Dân số chung (n = 76)
Tỉ lệ nam: nữ	1:3,47
Tuổi lúc chẩn đoán	45,22 ± 13,282 tuổi
Kích thước bướu	≤ 2cm (40,8%)
	2 – 4cm (39,5%)
	> 4cm (19,7%)
Xếp giai đoạn bướu	T1 (22,4%)
	T2 (7,9%)
	T3 (48,7%)
	T4 (21,1%)

3.2. Đặc điểm phẫu thuật của nhóm bệnh nhân được khảo sát

Tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được cắt toàn bộ tuyến giáp, trong đó 26 trường hợp được nạo hạch nhóm VI đơn thuần (34,2%) và 50 trường hợp được nạo hạch nhóm VI kèm hạch cổ bên (65,8%). Sau phẫu thuật, có 335 hạch cố nhóm VI được gửi làm giải phẫu bệnh, ghi nhận tỉ lệ di căn hạch nhóm VI là 48,7%.

3.3. Giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của CT Scan

Chúng tôi ghi nhận kết quả chụp CT Scan: Nếu ghi nhận hình ảnh hạch nhóm VI di căn bệnh nhân sẽ được xếp vào nhóm ác tính và ngược lại được xếp vào nhóm lành tính. Số liệu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đối chiếu kết quả CT Scan và giải phẫu bệnh

Kết quả (n = 76)		Kết quả GPB		Tổng
		Ác tính	Lành tính	
Kết quả CT scan	Ác tính	38	2	40
	Lành tính	21	15	36
Tổng		**59**	**17**	**76**

Trong 76 trường hợp của mẫu nghiên cứu ghi nhận được 40 trường hợp nghi ngờ di căn hạch cổ nhóm VI trên CT Scan chiếm tỷ lệ 52,6%. Chỉ số Kappa ghi nhận được là 0,4 cho thấy phương tiện này có độ phù hợp mức độ trung bình với với kết quả giải phẫu bệnh.

Tương tự chúng tôi cũng đối chiếu kết quả siêu âm cổ trong đánh giá hạch cổ nhóm VI với kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật.

Bảng 3. Đối chiếu kết quả siêu âm và giải phẫu bệnh

Kết quả (n = 76)		Kết quả GPB		Tổng
		Ác tính	Lành tính	
Kết quả siêu âm	Ác tính	29	7	36
	Lành tính	30	10	40
Tổng		**59**	**17**	**76**

Trong 76 trường hợp của mẫu nghiên cứu ghi nhận được 36 trường hợp nghi ngờ di căn hạch cổ nhóm VI trên siêu âm chiếm tỷ lệ 47,4%. Chỉ số Kappa ghi nhận được là 0,05 cho thấy phương tiện này có độ phù hợp mức độ thấp với với kết quả giải phẫu bệnh.

Từ đó tính ra được giá trị chẩn đoán của các phương pháp.

Bảng 4. Giá trị chẩn đoán của các phương tiện

Giá trị chẩn đoán	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)	Độ chính xác (%)
CT Scan	64,4	88,2	95,0	41,7	69,7
Siêu âm	49,2	58,8	80,6	25,0	51,3

CT Scan có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI (64,4% và 88,2%). Siêu âm có độ nhạy thấp (49,2%) trong chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI.

3.4. So sánh giá trị chẩn đoán của CT Scan và siêu âm

Chúng tôi sử dụng phép kiểm McNemar để kiểm định sự khác biệt về giá trị chẩn đoán của hai phương tiện trên cùng một dân số nghiên cứu. Từ đó ghi nhận được: CT Scan có độ nhạy cao hơn siêu âm trong chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI (64,4% so với 49,2%) (p = 0,035). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về độ đặc hiệu giữa CT Scan và siêu âm (p = 0,063).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi phân bố từ 21 đến 73 tuổi, tuổi trung bình là 45 tuổi. Tỷ lệ nữ trong nghiên cứu chiếm đa số với 77,6% trường hợp, tỷ lệ nữ/nam = 3.47/1. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Ji Soo Choi (2009) trên 299 bệnh nhân cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân nữ mắc bệnh là 85,3%, tuổi trung bình là 45 tuổi[4]. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS) năm 2022, bệnh thường được chẩn đoán ở độ tuổi trẻ hơn so với các bệnh ung thư khác và phụ nữ có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 3 lần so với nam giới[3].

Giai đoạn bướu trong nghiên cứu tập trung chủ yếu ở nhóm T3 - T4 (69,8%). Nghiên cứu với thiết kế tương tự của tác giả Yang (2019) ghi nhận tỷ lệ này là 57,4%[8]. Điều này phù hợp với chỉ định chụp CT Scan đánh giá trước phẫu thuật của ATA 2015: CT scan thường được chỉ định ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp tiến triển như: bướu to gây chèn ép, xâm lấn tại vùng, bướu thòng trung thất, nhiều nhóm hạch di căn hoặc hạch lớn (> 3cm), nghi ngờ di căn xa[5]. Trong tổng số 76 bệnh nhân nghiên cứu, có 59 bệnh nhân di căn hạch cổ nhóm VI chiếm tỷ lệ là 77,6% và 50 bệnh nhân có di căn hạch cổ bên (65,9%). Trong nhóm bệnh nhân di căn hạch cổ bên 98% số bệnh nhân có di căn hạch nhóm VI. Theo tác giả Nguyễn Xuân Hậu (2022) ghi nhận trên 196 bệnh nhân Carcinôm ghi nhận tỷ lệ di căn hạch là

60,2%, tỉ lệ hạch nhóm VI di căn cao hơn hạch cổ bên (53,1% so với 37,8%)[1].

4.2. Giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của các phương tiện

Siêu âm là công cụ hình ảnh chính trong ung thư tuyến giáp. Tuy nhiên, giá trị của siêu âm phụ thuộc vào kỹ năng, cũng như chất lượng của thiết bị được sử dụng. Hướng dẫn của ATA năm 2015 khuyến cáo khảo sát hạch cổ bằng siêu âm trên tất cả các bệnh nhân ung thư tuyến giáp trước phẫu thuật. Siêu âm tốt hơn CT scan trong đánh giá di căn hạch nhóm cổ bên. Tuy nhiên, siêu âm vùng cổ trung tâm có độ nhạy rất thấp để phát hiện các hạch cổ nhóm VI di căn do của thanh quản, khí quản và tuyến giáp hạn chế hình ảnh. Một phân tích tổng hợp của tác giả Hengqiang Zhao (2018) qua 19 nghiên cứu trên 4.014 bệnh nhân PTC ghi nhận độ nhạy, độ đặc hiệu của siêu âm trong phát hiện hạch cổ nhóm VI di căn là 33% và 93%, đối với hạch cổ bên là 70% và 84%[9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của siêu âm với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác lần lượt là 49,2%; 58,8%; 51,3%. Điều này tương đồng với các nghiên cứu của tác giả Yang (2019) với các giá trị lần lượt là 38%, 88%, 57%, và tác giả Ji Soo Choi ghi nhận các giá trị 53%, 80%, 70%[4][8]. Mặc dù giá trị chẩn đoán của siêu âm khác nhau giữa các nghiên cứu nhưng nhìn chung siêu âm có độ nhạy thấp trong đánh giá hạch cổ nhóm VI trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp.

Theo tác giả David Lesnik (2012), độ nhạy của CT scan vượt trội so với siêu âm trong khảo sát hình ảnh khoang cổ trung tâm của bệnh nhân phẫu thuật ung thư tuyến giáp lần đầu (50% so với 26%). Nghiên cứu này còn cho thấy một điều quan trọng có khoảng 25% bệnh nhân ở lần phẫu thuật đầu và 27% bệnh nhân phẫu thuật lại được loại bỏ hạch di căn nhờ CT scan phát hiện những hạch di căn không thấy trên siêu âm[6]. Tác giả Ji Soo Choi (2019) cũng đồng ý với kết luận CT scan có độ nhạy cao hơn siêu âm trong đánh giá hạch cổ nhóm VI bất kể tính chất tổn thương tuyến giáp[4]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của CT Scan trong đánh giá di căn hạch cổ nhóm VI lần lượt là 64,4%; 88,2% và 69,7%. Các giá trị này theo tác giả Ji Eun Ahn (2008) là 74%, 44% và 64%[2], theo tác giả Ji Soo Choi là 67%, 79% và 75%[2].

4.3. Giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI của các phương tiện

Trong nghiên cứu của chúng tôi độ nhạy của CT Scan cao hơn siêu âm trong đánh giá di căn hạch cổ nhóm VI ($p = 0,035$) tuy nhiên không có sự khác biệt về độ đặc hiệu ($p = 0,063$). Theo nghiên cứu tác giả So Yeon Yang (2019) và nghiên cứu của tác giả Ji Soo Choi đều cho thấy CT Scan có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn siêu âm ($p < 0.001$)[4],[8].

V. KẾT LUẬN

Giá trị chẩn đoán di căn hạch cổ nhóm VI trong carcinôm tuyến giáp dạng nhú của CT Scan có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác lần lượt là là 64,4%; 88,2% và 69,7%. CT Scan có độ nhạy cao hơn siêu âm vùng cổ trong đánh giá di căn nhóm hạch này. Vì vậy, có thể cân nhắc chụp cắt lớp vi tính trong đánh giá giai đoạn trước phẫu thuật để lập kế hoạch điều trị ở bệnh nhân carcinôm tuyến giáp dạng nhú trong một số trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Xuân Hậu, Lê Văn Quảng.** Tình trạng di căn hạch cổ của bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Tạp chí Y học Việt Nam. 06/22 2022; 515(1) doi: 10.51298/ vmj. v515i1.2705.
2. **Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al.** Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. World journal of surgery. 2008; 32(7):1552-8.
3. **American Cancer Society.** Cancer Facts & Figures 2023. Ga: American Cancer Society. 2023.
4. **Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK.** Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. AJR American journal of roentgenology. Sep 2009; 193(3):871-8. doi:10.2214/ajr.09.2386.
5. **Haugen B, Alexander E, Bible K, 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: official journal of the American Thyroid Association. 01/01 2016; 26:1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
6. **Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, et al.** Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. Head & neck. Feb 2014; 36(2):191-202. doi:10.1002/ hed.23277.
7. **Teixeira G.** Elective Central Compartment Neck Dissection for Papillary Thyroid Cancer-Hot Topics. Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy. 01/01 2012;03doi:10.4172/2155-9619.1000e106.
8. **Yang SY, Shin JH, Hahn SY, et al.** Comparison of ultrasonography and CT for preoperative nodal assessment of patients with papillary thyroid cancer: diagnostic performance according to primary tumor size. Acta Radiologica. 2020/01/01 2019; 61(1): 21-27. doi: 10.1177/ 0284185119847677.
9. **Zhao H, Li H.** Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. European journal of radiology. Mar 2019; 112:14-21. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.01.006.

GIÁ TRỊ CỦA CÁC PHƯƠNG TIỆN TRONG CHẨN ĐOÁN BƯỚU TUYẾN MANG TAI

Giang Trí Cường[1], Nguyễn Anh Khôi[1]

TÓM TẮT

Giới thiệu:

Bệnh lý tuyến mang tai tương đối hiếm và 80% bướu tuyến mang tai là lành tính. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính, có khả năng tổn thương thần kinh mặt và có bệnh lý không cần phẫu thuật. Nghiên cứu này giúp xác định giá trị của các phương pháp chẩn đoán trước mổ bệnh lý tuyến mang tai.

Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu thực hiện trên 204 bệnh nhân có bướu tuyến mang tai được thực hiện FNA dưới hướng dẫn siêu âm để chẩn đoán tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 05/2019 đến 4/2020. Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật và kết quả FNA chẩn đoán trước mổ được đánh giá bằng hệ thống Milan, sau đó đối chiếu với kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

Kết quả:

Nghiên cứu gồm 204 bệnh nhân, trong đó có 11 bệnh nhân có tổn thương hai bên tuyến mang tai. Tỉ lệ nam là 56%, tuổi thường gặp là 46 – 60, thời gian khởi bệnh trung bình là 28,4 tháng. Trong 215 tổn thương tuyến mang tai có 33 trường hợp là ác tính và 182 trường hợp là lành tính.

Tỉ lệ không chẩn đoán được và không xác định được lành ác bằng FNA là 1,9% và 3,7%. Nguy cơ ác tính theo hệ thống Milan theo các nhóm I, II, III, IVA, IVB, V, VI lần lượt là 23,1%, 20%, 50%, 1%, 10,3%, 84,6% và 100%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm, độ chính xác của FNA theo hệ thống Milan là 90,9%, 98,2%, 90,9%, 98,9% và 97%.

Kết luận:

Có thể kết hợp sử dụng hệ thống Milan trong chẩn đoán tổn thương tuyến mang tai để giúp bác sĩ lâm sàng tiên lượng khả năng ác tính của một tổn thương, từ đó cải thiện chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

[1]*Khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Giang Trí Cường

Email: drgiangtricuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

THE VALUE OF METHODS IN DIAGNOSING PAROTID GLAND TUMORS

Background:

Parotid gland disease is relatively rare and 80% of parotid gland tumors are benign. Surgery is the major treatment, but it is a possibility of facial nerve damage and a few diseases do not require surgery. This study helps to determine the value of preoperative diagnostic methods for salivary gland disease.

Subjects and methods:

A study was conducted on 204 patients with parotid tumors diagnosed by clinical examination, ultrasound, and FNA under ultrasound guidance at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from May 1, 2019 to April 30, 2021. The FNA results of the present study were re-categorized according to the Milan

system and number of false positives, false negatives, true positives and true negatives were assessed in comparison with the final histopathological diagnosis and thus the accuracy and risk of malignancy of each diagnostic category were calculated.

Results:

This study included 204 patients, including 11 patients with bilateral parotid gland lesions. There were 115 men (56%), the common age is 46 - 60 years, The mean duration of symptoms for disease was 28,4 months. Pathology results were 33 cases for malignant and 182 cases for benign. The risk of malignancy for each categories according to "The Milan system for reporting salivary gland cytopathology" (MSRSGC) were 23,1% (nonneoplastic), 20% (atypical), 50% (neoplastic), 1% (benign), 10,3% (salivary neoplasm of uncertain neoplastic potential), 84,6% (suspicious for malignancy), and 100% (malignant) categories. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy of fine needle aspiration cytology under ultrasound guidance were 90,9%, 98,2%, 90,9%, 98,9% and 97%.

Conclusion:

Use of The Milan System of Reporting salivary gland Cytopathology can increase the overall effectiveness and communication with clinicians and between institutions thus improving the overall patient care.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu tuyến nước bọt là bệnh lý tương đối hiếm, với tỉ lệ mắc bệnh khoảng 2,5 - 3/100.000 dân mỗi năm và chiếm 2 - 3% của tất cả các bướu vùng đầu cổ. Trong đó, khoảng 80% là lành tính. Bướu ác tuyến nước bọt chiếm khoảng 5% bướu ác vùng đầu cổ.

Khoảng 70 - 90% bướu tuyến nước bọt nằm ở tuyến mang tai và trong số đó bướu lành chiếm khoảng 80 - 85%. Các triệu chứng lâm sàng rất khó để phân biệt được bướu lành hay ác. Để chẩn đoán xác định, cần phẫu thuật cắt tuyến mang tai và kiểm tra bằng giải phẫu bệnh. Tuy nhiên phẫu thuật này có nguy cơ tổn thương thần kinh mặt, cùng các biến chứng khác. Do đó phương pháp chẩn đoán ban đầu ít xâm lấn được ưa thích hơn bởi vì có thể tránh được phẫu thuật không cần thiết với một số bệnh lý lành tính.

Siêu âm là phương tiện đầu tay để chẩn đoán vì thực hiện đơn giản, rẻ tiền, ít độc hại, có thể xác định cơ quan mang bướu, vị trí bướu trong nhu mô tuyến hay ngoài tuyến và hướng dẫn thực hiện FNA. Siêu âm trong chẩn đoán lành ác bướu tuyến mang tai có độ nhạy là 38,9%, độ đặc hiệu là 90,1%.

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ hay còn được gọi là FNA đã được áp dụng rộng rãi trên thế giới như là một phương tiện chẩn đoán đầu tay đối với các tổn thương ở tuyến nước bọt. Ưu điểm của FNA là nhanh, an toàn, chi phí thấp. FNA cũng có tỉ lệ cao không chẩn đoán được, chiếm 8,6% theo Robert và chiếm 13,3% theo Carrie Liu. FNA dưới hướng dẫn của siêu âm có độ nhạy (84,8%) và độ đặc hiệu (98%) cao hơn khi phân biệt lành ác tuyến mang tai. Tại Việt Nam ít nghiên cứu nói về giá trị của lâm sàng và siêu âm trong chẩn đoán bướu tuyến mang tai mặc dù FNA và siêu âm là hai phương tiện đầu tay. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với hai mục tiêu:

1. Xác định giá trị và độ chính xác của lâm sàng, siêu âm, FNA dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán các bướu tuyến mang tai.

2. Khảo sát sự tương hợp và sự phối hợp của lâm sàng, siêu âm và FNA dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán các bướu tuyến mang tai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân có bướu tuyến mang tai được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/05/2019 đến 30/04/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích. Tất cả các bệnh nhân có bướu tuyến mang tai sẽ được khám lâm sàng, thực hiện siêu âm và FNA dưới hướng dẫn của siêu âm để chẩn đoán tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Sau đó, bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật và so sánh với tiêu chuẩn vàng là kết quả giải phẫu bệnh sau mổ. Những trường hợp có bướu tuyến mang tai tái phát hoặc được phẫu thuật hoặc sinh thiết bướu tuyến mang tai và có kết quả giải phẫu bệnh trước đó sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu. Các số liệu lâm sàng như tuổi, giới, vị trí bướu, kết quả siêu âm và kết quả FNA, tường trình phẫu thuật và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ được thu thập từ hồ sơ bệnh án và điền vào phiếu thu thập số liệu. Bệnh nhân được thực hiện FNA, người thực hiện là bác sĩ siêu âm, dụng cụ thực hiện là kim nhỏ 23G cùng ống tiêm 10ml, sau khi bác sĩ siêu âm hút được tế bào, sẽ trải dịch hút ra 2 lame, sau đó lame được cố định trong dung dịch formol 10%. Tiếp theo sẽ được gửi tới khoa Giải phẫu bệnh xử lý và gửi cho các bác sĩ giải phẫu bệnh đọc kết quả. Chúng tôi cũng đọc tất cả các kết quả tế bào học, phân nhóm theo hệ thống Milan để đánh giá nguy cơ ác tính trong mẫu nghiên cứu. Kết quả giải phẫu bệnh được phân loại theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) cập nhật năm 2017.

Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Độ tương hợp giữa 2 phương tiện chẩn đoán chúng tôi dùng chỉ số Kappa. Xác định giá trị các phương tiện chẩn đoán bằng độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, độ chính xác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

Từ tháng 5/2019 đến tháng 4/2020 tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM, chúng tôi ghi nhận được 204 bệnh nhân, trong đó có 11 bệnh nhân có tổn thương hai bên tuyến mang tai. Trong 215 tổn thương tuyến mang tai có 33 trường hợp là ác tính và 182 trường hợp là lành tính. Trong 204 bệnh nhân có 115 nam và 89 nữ, tỉ lệ nam/nữ là 1,3:1. Tỉ lệ nam ở nhóm bướu ác là 39,4%, thấp hơn ở nữ. Trong khi đó, tỉ lệ nam ở nhóm bướu lành là 59,6% cao hơn ở nữ. Tuổi mắc bệnh trung bình là 51 tuổi, nhỏ nhất là 16 tuổi và lớn nhất là 90 tuổi. Nhóm tuổi từ 46 đến 60 tuổi chiếm tỉ lệ mắc bệnh cao nhất là 40,7%. Thời gian diễn biến lâm sàng từ lúc phát hiện bệnh tới lúc nhập viện trung bình là 28,4 tháng và đa số nhập viện dưới 6 tháng (chiếm 47,6%). Bệnh nhân có thời gian diễn biến lâm sàng sớm nhất là 1 tuần và trễ nhất là 25 năm. Tỉ lệ bệnh nhân hút thuốc chiếm 43,1%, ở nhóm bướu ác chiếm 24,2%, ở nhóm bướu lành chiếm 46,8%. Đặc biệt, tỉ lệ bệnh nhân hút thuốc trong nhóm bướu Warthin là 94,9%.

Bướu ác tính

- Carcinôm tế bào túi tuyến
- Carcinôm chế tiết
- Carcinôm nhầy bì
- Carcinôm bọc dạng tuyến
- Carcinôm tuyến đa hình
- Carcinôm cơ biểu mô – biểu mô
- Carcinôm tế bào sáng
- Carcinôm tuyến tế bào đáy
- Carcinôm dạng tuyến bã
- Carcinôm trong ống

- Carcinôm tuyến nang
- Carcinôm tuyến không đặc hiệu khác
- Carcinôm ống tuyến nước bọt
- Carcinôm cơ biểu mô
- Carcinôm phối hợp bướu hỗn hợp
- Sarcôm dạng biểu mô
- Carcinôm kém biệt hóa
- TKNT và không TNKT
- Carcinôm không biệt hóa
- Carcinôm TKNT tế bào lớn
- Carcinôm TKNT tế bào nhỏ
- Carcinôm lympho biểu mô
- Carcinôm tế bào gai
- Carcinôm phổng bào

Bướu giáp biên

- Bướu nguyên bào TNB

Bướu lành

- Bướu hỗn hợp
- Bướu tế bào cơ biểu mô
- Bướu tuyến tế bào đáy
- Bướu Warthin
- Bướu phổng bào
- Bướu tuyến lymphô
- Bướu tuyến nang
- Bướu tuyến dạng nhú
- Bướu nhú trong ống
- Bướu tuyến bã
- Bướu tuyến ống nhỏ

Tổn thương biểu mô khác

- Bệnh tuyến đa nang xơ hóa
- Tăng sản phổng bào dạng nốt
- Tổn thương lymphô biểu mô
- Tăng sản ống gian tiểu thùy

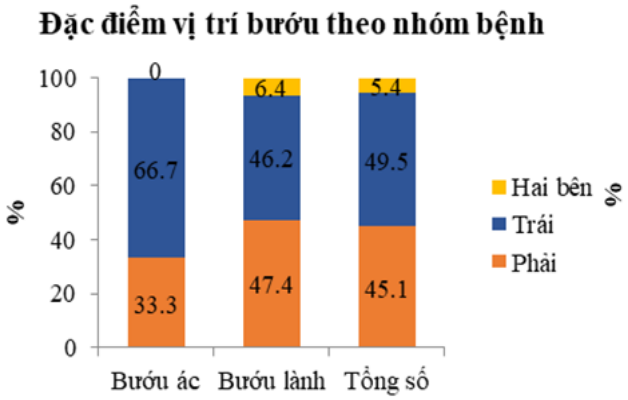
Tổn thương mô mềm

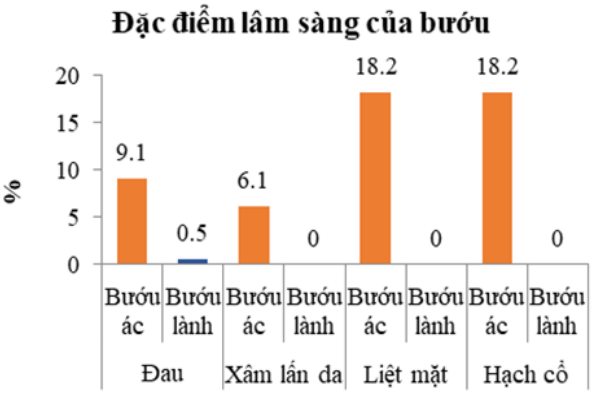
- Bướu mạch máu
- Bướu mỡ
- Viêm mạc dạng nốt

Bướu lymphô – tạo huyết

- Lymphôm MALT vùng rìa ngoài hạch

3.2. Đặc điểm lâm sàng





3.2.1. Đặc điểm lâm sàng:

Tỉ lệ bướu bên phải và bên trái gần tương đương, có 11 bệnh nhân có bướu ở hai bên, và chiếm khoảng 5,4%. Kích thước bướu trên lâm sàng nhỏ nhất là 1cm và lớn nhất là 15cm, trung bình là 2,88cm. Trong nhóm bướu ác, bướu ≤ 2cm chiếm 51,5%, trong nhóm bướu lành, thường gặp là từ 2 – 4cm (chiếm 54,4%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bướu ác và bướu lành về mật độ bướu ($p < 0,001$) giới hạn bướu ($p < 0,001$), độ di động của bướu ($p < 0,001$). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bướu ác và bướu lành về triệu chứng đau ($p = 0,001$), liệt mặt ($p < 0,001$), xâm lấn da ($p = 0,001$), và khám thấy hạch cổ ($p < 0,001$).

3.2.2. Đối chiếu lâm sàng và giải phẫu bệnh:

		Kết quả GPB		Tổng
		Ác tính	Lành tính	
Chẩn đoán lâm sàng	Ác tính	19	4	23
	Lành tính	14	178	192
	Tổng	**33**	**182**	**215**

Độ nhạy của khám lâm sàng là 57,6%. Độ đặc hiệu của khám lâm sàng là 97,8%. Giá trị tiên đoán dương của khám lâm sàng là 82,6%. Giá trị tiên đoán âm của khám lâm sàng là 92,7%. Độ chính xác của khám lâm sàng là 91,6%.

3.3. Đặc điểm siêu âm

3.3.1. Đặc điểm bướu trên siêu âm:

Vị trí bướu trên siêu âm thùy nông (74%), thùy sâu (0,9%), cả hai thùy (25,1%). Khi đối chiếu với vị trí bướu trong mổ, siêu âm có độ chính xác là 75,3%. Kích thước bướu trên siêu âm nhỏ nhất là 0,8cm và lớn nhất là 16cm, kích thước bướu trung bình là 2,96cm. Đa số có một khối bướu trong một tuyến mang tai (chiếm 94,9%), có 11 trường hợp là đa bướu và trường hợp có nhiều bướu nhất là 3 bướu.

Đặc điểm trên siêu âm		Bướu ác (%)	Bướu lành (%)	P
Giới hạn	Không rõ	27,3	3,3	< 0,001
Đồng nhất	Không	90,9	75,3	0,047
Tăng sinh mạch máu	Có	21,2	15,4	0,404
Vôi hóa	Có	12,1	2,2	0,006
Hạch cổ	Di căn	18,2	0	< 0,001

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bướu ác và bướu lành trên siêu âm về giới hạn, độ đồng nhất, tình trạng vôi hóa, hạch cổ di căn. Không có sự khác biệt về độ phản âm và tình trạng tăng sinh mạch máu.

3.3.2. Đối chiếu siêu âm và giải phẫu bệnh:

Chúng tôi siêu âm cho tất cả bệnh nhân, tổng cộng 215 tổn thương tuyến mang tai và có 9 trường hợp siêu âm không xác định được lành ác và 206 trường hợp xác định lành ác.

		Kết quả GPB		Tổng
		Ác tính	Lành tính	
Chẩn đoán siêu âm	Không xác định	2	7	9
	Ác tính	14	17	31
	Lành tính	17	158	175
	Tổng	**33**	**182**	**215**

Tỉ lệ không xác định lành ác bằng siêu âm là 4,2%. Độ nhạy của siêu âm là 45,2%. Độ đặc hiệu của siêu âm là 90,3%. Giá trị tiên đoán dương của siêu âm là 45,2%. Giá trị tiên đoán âm của siêu âm là 90,3%. Độ chính xác của siêu âm là 83,5%.

3.4. Đặc điểm FNA

3.4.1. Đối chiếu FNA và giải phẫu bệnh

Tỉ lệ không chẩn đoán được bằng FNA là 1,9%. Tỉ lệ không xác định lành ác bằng FNA là 3,7%. Độ nhạy của FNA là 78,6%. Độ đặc hiệu của FNA là 99,4%. Giá trị tiên đoán dương của FNA là 95,7%. Giá trị tiên đoán âm của FNA là 96,7%. Độ chính xác của FNA là 96,6%.

		Kết quả GPB		**Tổng**
		Ác tính	**Lành tính**	
Chẩn đoán FNA	Không chẩn đoán	1	3	4
	Không xác định	4	4	8
	Ác tính	22	1	23
	Lành tính	6	174	180
	Tổng	**33**	**182**	**215**

3.4.2. Đặc điểm tế bào học theo hệ thống Milan

Nhằm giúp cải thiện tính hiệu quả của chọc hút bằng kim nhỏ trong chẩn đoán bướu tuyến nước bọt, một hệ thống báo cáo kết quả tế bào học tuyến nước bọt đã ra đời, được đặt tên là The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC). Hệ thống này nhấn mạnh nguy cơ theo các tầng khác nhau hơn là việc chẩn đoán đặc hiệu và nó cung cấp nguy cơ ác tính theo các tầng hơn là việc phân biệt lành ác trong từng trường hợp cụ thể. Mục tiêu của hệ thống này là giúp cho các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh có được sự thông hiểu với nhau và cải thiện chất lượng chăm sóc bệnh nhân.

Nhóm chẩn đoán	**Số ca**	**Nguy cơ ác tính**
I. Không chẩn đoán (Non – Diagnostic)	13	23,1%
II. Không phải bướu (Non – Neoplastic)	5	20%
III. Không điển hình ý nghĩa không xác định (AUS – Atypia of Undetermined Significance)	2	50%
IV. Bướu A. Bướu lành (Benign)	105	1%
IV. Bướu B. Bướu TNB tiềm năng ác tính không xác định (SUMP – Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential)	68	10,3%
V. Nghi ngờ ác tính (SM -Suspicious for Malignancy)	13	84,6%
VI. Ác tính (Malignant)	9	100%
Tổng số	**215**	

3.4.3. Đối chiếu kết quả FNA theo hệ thống Milan và giải phẫu bệnh:

		Kết quả GPB		**Tổng**
		Ác tính	**Lành tính**	
Kết quả FNA theo hệ thống Milan	Ác tính (nhóm V + VI)	20	2	22
	Lành tính (nhóm II + IVA)	2	108	110
	Tổng	**22**	**110**	**132**

Độ nhạy của FNA theo hệ thống Milan là 90,9%. Độ đặc hiệu của FNA theo hệ thống Milan là 98,2%. Giá trị tiên đoán dương của FNA theo hệ thống Milan là 90,9%. Giá trị tiên đoán âm của FNA theo hệ thống Milan là 98,2%. Độ chính xác của FNA theo hệ thống Milan là 97%.

3.5. Đặc điểm kết quả giải phẫu bệnh

Bướu ác	Số ca	Phần trăm	Bướu lành	Số ca	Phần trăm
Carcinôm nhầy bì	17	51,5	Bướu Warthin	79	43,4
Carcinôm tế bào túi tuyến	6	18,2	Bướu hỗn hợp	69	37,9
Carcinôm bọc dạng tuyến	5	15,2	Bướu tuyến tế bào đáy	13	7,1
Carcinôm cơ biểu mô – biểu mô	2	6,1	Bướu vỏ bao thần kinh	4	2,2
Carcinôm lymphô – biểu mô	1	3,0	Bướu phồng bào	3	1,6
Carcinôm ống tuyến nước bọt	1	3,0	Bướu tuyến đơn dạng	3	1,6
Lymphôm tế bào B	1	3,0	Bướu tế bào cơ biểu mô	2	1,1
			Hạch viêm hoại tử dạng hạt	2	1,1
			Bướu mạch máu dạng hang	1	0,5
			Hạch viêm trong mô tuyến nước bọt	1	0,5
			Tăng sinh mô lymphô tuyến nước bọt	1	0,5
			Viêm kinh niên tuyến nước bọt	1	0,5
			Bọc dịch nhầy	1	0,5
			Bọc ứ đọng	1	0,5
			Bọc lymphô biểu mô	1	0,5
Tổng	**33**	**100**	**Tổng**	**182**	**100**

3.6. Sự tương hợp giữa các phương tiện chẩn đoán trước phẫu thuật:

Phương tiện	Kappa	Ý nghĩa
Siêu âm và FNA	0,349	Tương hợp thấp
Lâm sàng và siêu âm	0,431	Tương hợp vừa
Lâm sàng và FNA	0,675	Tương hợp khá

3.7. Giá trị của các phương tiện chẩn đoán và sự phối hợp của các phương tiện:

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có 14 trường hợp thực hiện CT scan, trong đó có 10 trường hợp xác định được lành ác. Chúng tôi cũng quan sát đại thể ở tất cả trường hợp phẫu thuật, có 188 trường hợp xác định được lành ác và 27 trường hợp không xác định được. Cắt lạnh thực hiện ở 26 trường hợp, có 1 trường hợp không xác định được lành ác.

Phương tiện	Nhạy	Đặc hiệu	Tiên đoán dương	Tiên đoán âm	Chính xác
Lâm sàng	57,6	97,8	82,6	92,7	91,6
Siêu âm	45,2	90,3	45,2	90,3	83,5
CT scan	66,7	100	100	66,7	80
FNA	78,6	99,4	95,7	96,7	96,6

FNA (Milan)	90,2	98,2	90,9	98,2	97
Đại thể	83,3	99,4	95,2	97,6	97,3
Cắt lạnh	83,3	100	100	95	96
LS + SA	66,7	89,6	53,7	93,7	86
LS + FNA	75,8	97,3	83,3	95,7	94
SA + FNA	78,8	90,7	60,5	95,9	88,8
LS + SA + FNA	81,8	89,6	58,7	96,4	88,4

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1. Đặc điểm bướu trên lâm sàng:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bướu vị trí bên phải chiếm 45,1%, bên trái chiếm 49,5% và hai bên chiếm 5,4%. Theo Trần Trung Kiên, bên phải chiếm 38,5%, bên trái chiếm 58,4% và hai bên chiếm 3,1%. Theo tác giả Maahs, bướu bên phải chiếm 48%, bên trái chiếm 51% và hai bên chiếm 1%.

Đau vị trí bướu xảy ra ở 4 bệnh nhân (chiếm 1,9%) trong nghiên cứu của chúng tôi, trong đó tỉ lệ đau gặp trong bướu ác là 9,1% (3 bệnh nhân) và đau gặp trong bướu lành 0,5% (1 bệnh nhân), sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê (p = 0,001). Theo Trần Trung Kiên, tỉ lệ đau chiếm 8,2% trên tổng số bệnh nhân, trong nhóm bướu ác tỉ lệ đau là 25% và trong nhóm bướu lành tỉ lệ đau là 4,9%. Theo Zbar, triệu chứng đau xảy ra ở 46,1% trong nhóm bướu ác và 17,8% trong nhóm bướu lành. Theo tác giả Diom, có khoảng 20,4% than phiền có triệu chứng đau ở vùng mang tai. Trong nghiên cứu của tác giả Mallon, bệnh nhân có triệu chứng đau xảy ra 10,4% và kết luận là đau không làm tăng khả năng ác tính (p = 0,17). Xâm nhiễm da vùng bướu là một dấu hiệu lâm sàng giúp các bác sĩ chẩn đoán bướu ác tính. Xâm lấn da vùng bướu xảy ra ở 2 bệnh nhân (chiếm 1%) trong nghiên cứu của chúng tôi, và cả 2 bệnh nhân này đều là bướu ác. Sự khác biệt này so với bướu lành là có ý nghĩa thống kê (p = 0,001). Theo Trần Trung Kiên, xâm lấn da chiếm 5,5% và có 3 trong số 4 trường hợp xâm nhiễm là bướu ác.

Khi thăm khám bướu tuyến mang tai, cần chú ý khám thần kinh VII ở tất cả các trường hợp. Yếu liệt thần kinh mặt thường là một dấu hiệu ác tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liệt thần kinh mặt xảy ra ở 6 bệnh nhân (chiếm 2,9%) và tất cả đều có giải phẫu bệnh là bướu ác. Sự khác biệt này so với bướu lành là có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Theo tác giả Diom, có 7 trong số 40 bệnh nhân được đánh giá (chiếm 17,5%) có biểu hiện liệt mặt ngoại biên. Trong nghiên cứu của Mallon, liệt mặt chiếm 2,5% và triệu chứng liệt mặt thì có mối tương quan với bướu ác tính (p < 0,0001).

Nổi hạch vùng là một đặc điểm quan trọng gợi ý tới một khối bướu ác tính. Tỉ lệ di căn hạch sờ thấy trên lâm sàng được báo cáo cáo khoảng từ 14% đến 20%. Tỉ lệ di căn hạch trong ung thư tuyến mang tai thì rất dao động từ 12% đến 48%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạch cổ sờ thấy cùng với bướu xảy ra ở 6 bệnh nhân và cả 6 bệnh nhân này đều có GPB là bướu ác. Sự khác biệt này so với bướu lành là có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Hạch sờ thấy ở nhóm II và nhóm V cùng bên bướu. Theo Stennert, tỉ lệ hạch cổ di căn sờ thấy trên lâm sàng là 13% và tỉ lệ hạch di căn âm thầm khi hạch không sờ thấy trên lâm sàng là 45%. Di căn hạch âm thầm tìm thấy ở 29% bướu T1, 54% bướu T2, 65% bướu T3

và 54% bướu T4. Theo tác giả Shinomiya, tỉ lệ hạch dương tính thay đổi theo grad mô học của bướu, tỉ lệ hạch dương là 63% đối với grad cao, 10% đối với grad trung bình và 9,4% đối với grad thấp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào di căn xa. Theo tác giả Safina Ali, khoảng 18,9% bệnh nhân phát triển di căn xa sau 5 năm theo dõi. Vị trí di căn thường gặp nhất là phổi, kế tiếp là xương, gan, mô mềm. Các yếu tố dự đoán di căn xa là bướu lâm sàng là T4, hạch dương tính, giới tính nam, mô học grad cao, xâm lấn khoảng quanh thần kinh.

Như vậy, về mặt lâm sàng, các đặc điểm giúp tiên đoán khả năng bướu ác tính là mật độ cứng, giới hạn không rõ, không di động, đau, xâm lấn da, liệt mặt và sờ thấy hạch cổ.

4.1.2. Đối chiếu lâm sàng và giải phẫu bệnh:

Giá trị lâm sàng	Số trường hợp	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị tiên đoán dương %	Giá trị tiên đoán âm %	Độ chính xác %
Trần Trung Kiên	73	66,7	91,8	61,5	93,3	87,7
Wei-Han Lee	42	100	82,4	57,1	100	85,7
NC này	**215**	**57,6**	**97,8**	**82,6**	**92,7**	**91,6**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 33 trường hợp bướu ác, trong đó 19 trường hợp được chẩn đoán đúng trên lâm sàng, nên độ nhạy khi kết luận lâm sàng là 57,6%. Có 4 trường hợp chúng tôi nghĩ là ác tính nhưng giải phẫu bệnh là lành tính, do các trường hợp này ghi nhận bướu đau, mật độ cứng, di động kém. Khi so sánh với tác giả Trần Trung Kiên và Wei-Han Lee, có thể thấy độ nhạy và giá trị tiên đoán âm trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, nhưng độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương lại cao hơn. Độ chính xác của chẩn đoán lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi (91,6%) cũng cao hơn so với tác Trần Trung Kiên (87,7%) và tác giả Wei-Han Lee (85,7%).

4.2. Đặc điểm siêu âm

4.2.1. Đặc điểm bướu trên siêu âm:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ phản âm kém ở nhóm bướu ác chiếm 90,9% và nhóm bướu lành chiếm 82,4%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong các nhóm độ phản âm (p = 0,356). Theo Đinh Xuân Thành, trong nhóm bướu ác, độ phản âm kém chiếm 66,6% và trong nhóm bướu lành chiếm 92,6%. Theo Wu, độ phản âm kém trong nhóm bướu ác chiếm 100%, trong nhóm bướu lành chiếm 87,1% và không có sự khác biệt đáng kể về độ phản âm giữa bướu lành và bướu ác.

Siêu âm giới hạn rõ chiếm 93% tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Giới hạn không rõ trong nhóm bướu ác chiếm 27,3% và trong nhóm bướu lành chiếm 3,3%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Theo Trần Trung Kiên, giới hạn rõ chiếm 90,4%. Theo Đinh Xuân Thành, 100% bướu lành có giới hạn rõ và 100% bướu ác có giới hạn không rõ. Theo tác giả Wu, trong nhóm bướu ác, bờ tròn chiếm 83,3%, bờ gai chiếm 5,6%, bờ không rõ chiếm 11,1%. Còn trong nhóm bướu lành, bờ tròn chiếm 92,4%, bờ gai chiếm 1,2%, bờ không rõ chiếm 6,4%. Tác giả cũng kết luận là không có sự khác biệt về giới hạn trên siêu âm giữa bướu lành và bướu ác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bướu trên siêu âm có mật độ không đồng nhất (chiếm 77%), trong nhóm bướu ác chiếm 90,9% và trong nhóm bướu lành chiếm 75,3%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,047). Theo tác giả Wu, mật độ không đồng nhất chiếm 83,3% trong nhóm bướu ác và 91,2% trong nhóm bướu lành, tác giả cũng kết luận không có sự khác biệt về mật độ trên siêu âm giữa bướu lành và bướu ác.

Đa số bướu trên siêu âm không có vôi hóa, bướu vôi hóa gặp ở 8 trường hợp (chiếm 3,7%), trong nhóm bướu ác chiếm 12,1% và trong nhóm bướu lành chiếm 2,2%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,006). Theo Trần Trung Kiên, vôi hóa gặp ở 5,5% trường hợp, tỉ lệ vôi hóa trên bướu lành là 4,9%, bướu ác là 8,3%, và không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Theo tác giả Wu, vôi hóa trên siêu âm chiếm 16,7% bướu ác và 11,7% bướu lành, tác giả cũng kết luận không có sự khác biệt về trình trạng vôi hóa trên siêu âm giữa bướu lành và bướu ác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bướu trên siêu âm không tăng sinh mạch máu (chiếm 83,7%), tăng sinh mạch máu trong nhóm bướu ác chiếm 21,2% và trong nhóm bướu lành chiếm 15,4%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng tăng sinh mạch máu (p = 0,404). Theo Trần Trung Kiên, tăng sinh mạch máu gặp ở 28,8% trường hợp, trong số bướu ác, tăng sinh mạch máu chiếm 25% trường hợp. Theo tác giả Wu, tăng sinh mạch máu trên siêu âm chiếm 77,2% bướu ác và 63,7% bướu lành, tác giả cũng kết luận không có sự khác biệt về trình trạng tăng sinh mạch máu trên siêu âm giữa bướu lành và bướu ác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bướu tuyến mang tai là không có hạch (chiếm 81,4%), có 6 trường hợp siêu âm nghĩ có hạch cổ di căn (chiếm 6,1%) và kết quả giải phẫu bệnh bướu tuyến mang tai đều là bướu ác, có 34 trường hợp nghĩ là hạch viêm (chiếm 15,8%). Trong 6 trường hợp nghĩ hạch di căn, có 4 trường hợp được nạo hạch cổ, 1 trường hợp được sinh thiết hạch trong lúc mổ và kết quả cắt lạnh hạch viêm nên không nạo hạch cổ, 1 trường hợp được chọc hút kim nhỏ trước mổ và kết quả hạch viêm nên không nạo hạch cổ. Sự khác biệt về hạch cổ có ý nghĩa thống kê giữa bướu lành và bướu ác (p < 0,001). Theo Trần Trung Kiên, có hạch cổ chiếm 26% tổng số ca nghiên cứu. Theo Kovacevic, có sự khác biệt về hạch vùng giữa tổn thương lành tính và ác tính (p < 0,01).

Như vậy, về mặt siêu âm, theo nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm có thể giúp dự đoán bướu ác tính là giới hạn không rõ, vôi hóa, mật độ không đồng nhất và hạch cổ nghĩ di căn. Tuy nhiên, giá trị của mật độ không đồng nhất còn chưa cao (p = 0,047). Theo một số nghiên cứu thì cho thấy không có yếu tố nào trên siêu âm có thể giúp phân biệt lành ác, nhưng một số nghiên cứu khác lại cho thấy siêu âm có thể phân biệt bướu lành ác dựa trên một số yếu tố như thang xám, độ đồng nhất, giới hạn không rõ, tăng âm phía sau, hạch vùng,… Vì thế, cần kết hợp với lâm sàng và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ để có thể giúp chẩn đoán chính xác hơn các loại bướu tuyến mang tai.

4.2.2. Đối chiếu siêu âm và giải phẫu bệnh:

Giá trị siêu âm	Số trường hợp	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị tiên đoán dương %	Giá trị tiên đoán âm %	Độ chính xác %
Trần Trung Kiên	73	25,0	95,1	50,0	86,6	83,6
Đinh Xuân Thành	32	40,0	100	100	90,0	90,6
Wu S	189	38,9	90,1	29,2	93,3	85,2
Claudia Rudack	109	53,6	87,7	60,0	84,5	78,9
Ying Liu	784	62,9	92,0	-	-	-
NC này	**206**	**45,2**	**90,3**	**45,2**	**90,3**	**83,5**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, siêu âm có độ nhạy là 45,2% cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả trong nước và tác giả Wu, nhưng lại thấp hơn nghiên cứu của tác giả Claudia và phân tích tổng hợp của tác giả Ying Liu. Siêu âm trong nghiên cứu của chúng tôi có độ đặc hiệu là 90,3%, tương đương với các nghiên cứu của các tác giả trong nước và ngoài nước. Giá trị tiên đoán dương và tiên đoán âm của siêu âm cũng tương tự với các nghiên cứu khác. Độ chính xác của siêu âm đạt 83,5%, gần tương đương với các nghiên cứu khác, có thấp hơn so với độ chính xác của lâm sàng. Điều này có thể lý giải vì sự trùng lắp về hình ảnh siêu âm của các tổn thương lành tính và ác tính tuyến nước bọt và hình ảnh về độ phản âm không đặc hiệu cho bất kì một bệnh lý tuyến nước bọt nào, dẫn tới sự nhầm lẫn khi chẩn đoán bằng siêu âm.

Như vậy với các phương tiện sẵn có, xét về tính hiệu quả và chi phí, thì siêu âm vẫn là một phương tiện đầu tiên giúp đánh giá khối vùng tuyến mang tai, bao gồm xác nhận hay loại trừ tổn thương thuộc tuyến mang tai, xác định vị trí bướu, kích thước bướu, số lượng bướu, gợi ý bản chất của bướu là lành tính hay ác tính với độ chính xác khá cao. Ngoài ra, siêu âm còn giúp hướng dẫn chọc hút tế bào bằng kim nhỏ để tăng độ chính xác cho kết quả tế bào học.

4.3. Đặc điểm FNA

4.3.1. Kết quả FNA:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 204 bệnh nhân với 215 kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, trong đó có 11 bệnh nhân có bướu hai bên nên được chọc hút tế bào cả hai bên bướu. Kĩ thuật chọc hút tế bào bằng bằng kim nhỏ được thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm và do bác sĩ siêu âm thực hiện. Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đều chỉ chọc hút một lần duy nhất, không có trường hợp nào phải chọc hút lại. Không ghi nhận biến chứng trong tất cả các trường hợp được chọc hút, chỉ có 6 bệnh nhân (chiếm 2,8%) than phiền là đau vị trí chọc mức độ nhẹ và giảm đau sau vài ngày. Theo Mallon, biến chứng tụ máu nhẹ gặp ở 0,5% bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi với 215 kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ thì có 4 trường hợp không chẩn đoán được (chiếm 1,9%), 8 trường hợp không xác định được lành ác (chiếm 3,7%), 180 trường hợp chẩn đoán là lành tính (chiếm 83,7%) và 23 trường hợp chẩn đoán là ác tính (chiếm 10,7%). Trong 4 trường hợp không chẩn đoán được thì có 1 trường hợp ác tính (chiếm 25%). Trong 8 trường hợp không xác định được lành ác thì có có 4 trường hợp là ác tính (chiếm 50%). Theo Hứa Chí Minh, tỉ lệ không xác định lành ác là 5,1%. Theo Mallon, không đủ mẫu để chẩn đoán chiếm 3%, kết quả không xác định chiếm 13,9%. Theo tác giả Eom, tỉ lệ không kết luận của FNA là 19%, trong đó, không đủ mẫu chẩn

đoán là 9% và không xác định được lành ác là 10%. Theo tác giả Al-Khafaji, FNA không chẩn đoán được chiếm 2,6%, trong đó có 2 trên 4 bệnh nhân là ác tính. Theo Fakhry, có 47 trường hợp FNA không xác định được lành ác, và 8 trường hợp trong đó được chẩn đoán là ác tính (chiếm 17%). Theo phân tích tổng hợp của tác giả Carrie Liu trên 6784 mẫu FNA, thì có 518 mẫu không chẩn đoán được (chiếm 7,6%) và 385 mẫu không xác định được lành ác (chiếm 5,7%). Như vậy, số trường hợp không chẩn đoán được và không xác định được trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Việc xếp các kết quả FNA vào các nhóm chẩn đoán trung gian rất khác nhau giữa các nghiên cứu, từ đó dẫn tới việc dao động của độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán là rất lớn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả tế bào học trả lời rất đa dạng, thường gặp là bướu hỗn hợp (chiếm 37,7%), kế tiếp là bướu Warthin (chiếm 32,6%). Theo Hứa Chí Minh, kết quả FNA thường gặp là bướu hỗn hợp (58,6%), bướu Wartin (5,1%). Theo Mallon, kết quả FNA thường gặp là bướu hỗn hợp (chiếm 48,8%), bướu Warthin (chiếm 15,4%) và carcinôm (chiếm 9%).

4.3.2. FNA trong phân biệt tổn thương bướu và không phải bướu:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5 trường hợp không phân biệt được tổn thương là bướu hay không phải bướu (chiếm 2,3%), trong đó có 4 trường hợp giải phẫu bệnh là bướu và 1 trường hợp giải phẫu bệnh là hạch viêm trong mô tuyến nước bọt. Trong 210 trường hợp còn lại, khi phân tích cho thấy độ nhạy của FNA khi chẩn đoán bướu là 93,6%, độ đặc hiệu là 85,7%, giá trị tiên đoán dương là 99,5%, giá trị tiên đoán âm là 31,6% và độ chính xác là 93%. Trong 13 trường hợp FNA chẩn đoán là tổn thương không phải bướu, nhưng kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là bướu, chẩn đoán lầm thường gặp của tế bào học là bọc ứ đọng (chiếm 10/13 trường hợp). Theo tác giả Phạm Minh Anh, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ trong chẩn đoán phân biệt tổn thương bướu và không phải bướu có độ nhạy là 85%, độ đặc hiệu là 73,7%, giá trị tiên đoán dương là 93,2%, giá trị tiên đoán âm là 53,8%, độ chính xác là 82,8%. Theo phân tích tổng hợp của tác giả Hall trên 795 trường hợp, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ trong phân biệt tổn thương bướu và không phải bướu có độ nhạy 96%, độ đặc hiệu là 98%, giá trị tiên đoán dương là 100% và giá trị tiên đoán âm là 81%.

Như vậy, trong việc chẩn đoán phân biệt tổn thương bướu và không phải bướu, thì chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối cao, giá trị tiên đoán dương rất cao (99,5%), điều này chứng tỏ nếu kết luận của FNA là bướu thì khả năng rất cao tổn thương này là bướu thật sự và từ đó giúp cho các nhà lâm sàng quyết định việc điều trị cho bệnh nhân. Tuy nhiên, giá trị tiên đoán âm trong nghiên cứu của chúng tôi còn thấp so với các nghiên cứu khác trong nước và ngoài nước. Điều này có thể lý giải là vì tính chất đa dạng của tổn thương tuyến nước bọt, hoặc do khi tiến hành chọc hút tế bào thì chỉ lấy phần dịch dẫn đến sai lầm trong việc dự đoán kết quả. Vì thế, khi nhận được một kết quả FNA là không phải bướu, thì cần phối hợp thêm các yếu tố về lâm sàng và siêu âm, hoặc có thể thực hiện thêm sinh thiết lõi kim để chẩn đoán chính xác hơn tổn thương.

4.3.3. Đối chiếu FNA và giải phẫu bệnh:

Giá trị FNA dưới hướng dẫn siêu âm	Số trường hợp	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị tiên đoán dương %	Giá trị tiên đoán âm %	Độ chính xác %
Hứa Chí Minh	99	57,7	97,0	88,9	87,0	86,2
Trần Trung Kiên	73	50,0	98,4	85,7	90,9	90,4
Phạm Minh Anh	103	75,0	100	100	99,0	99,0
Mallon	211	52,0	98,0	78,0	93,0	92,0
Bajaj Y	69	84,6	96,4	84,6	96,4	94,2
Al-Khafaji	154	82,4	85,5	84,7	83,3	84,0
Fakhry	249	79,6	89,2	72,9	92,3	86,6
Zbaren	110	74,0	88,0	91,0	67,0	79,0
Hall	6196	80,0	97,0	90,0	94,0	-
Carrie Liu	6784	78,0	98,0	-	-	-
NC này	**215**	**78,6**	**99,4**	**95,7**	**96,7**	**96,6**

Về độ nhạy, nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của các tác giả trong nước và gần như tương đương so với tác giả nước ngoài. Điều này có thể là do chúng tôi thực hiện FNA dưới hướng dẫn của siêu âm, còn các nghiên cứu khác trong nước thì không. Về độ đặc hiệu, nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu trong nước, riêng nghiên cứu của tác giả Phạm Minh Anh, do số trường hợp bướu ác chỉ có 4 ca (chiếm 3,9% tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu), nên kết quả độ đặc hiệu là 100%. Còn các nghiên cứu còn lại của các tác giả khác cho thấy tỉ lệ bướu ác trong nghiên cứu dao động từ 15% đến 30%. Độ đặc hiệu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, có thể là do sự khác nhau về tỉ lệ bướu ác và bướu lành trong nghiên cứu. Có 1 trường hợp dương tính giả, kết quả FNA là bướu tuyến nước bọt nghi ngờ ác, nhưng kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là bướu hỗn hợp.

Giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu khác và có thể thấy giá trị tiên đoán dương thường cao hơn giá trị tiên đoán âm. Nguyên nhân có thể là do các bác sĩ giải phẫu bệnh thường rất thận trọng khi đưa ra kết luận ác tính, do đó dẫn tới tỉ lệ âm tính giả còn cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng ghi nhận 6 trường hợp âm tính giả. Trong đó, có 2 trường hợp FNA chẩn đoán bướu hỗn hợp, kết quả sau phẫu thuật là carcinôm nhầy bì; 1 trường hợp FNA chẩn đoán bướu Warthin, kết quả sau phẫu thuật là carcinôm tế bào túi tuyến; 1 trường hợp FNA nghĩ bướu phồng bào, kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm nhầy bì; 1 trường hợp chẩn đoán bọc ứ đọng, kết quả sau phẫu thuật là carcinôm cơ biểu mô – biểu mô; 1 trường hợp FNA nghĩ là hạch viêm tăng sản trong tuyến mang tai, giải phẫu bệnh sau mổ là lymphôm tế bào B nhỏ. Nguyên nhân dẫn đến chẩn đoán sai lầm có thể do đặc điểm đa dạng của tổn thương tuyến nước bọt, một số loại bướu ác thường nhầm lẫn với bướu lành. Vì thế, FNA có giá trị khi dương tính (chẩn đoán bướu ác) và kết quả FNA âm tính thì không thể loại trừ ác tính, cần phối hợp thêm các phương tiện khác như lâm sàng, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ và cắt lạnh.

Độ chính xác của FNA trong việc chẩn đoán lành ác trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao (96,6%) và tương tự với các nghiên

cứu khác. Điều này có thể lý giải là do các bác sĩ giải phẫu bệnh đã có nhiều kinh nghiệm hơn trong việc chẩn đoán các tổn thương tuyến nước bọt.

Khả năng chẩn đoán chính xác bướu hỗn hợp của FNA trong nghiên cứu của chúng tôi là 82,8% (53/64 trường hợp). Khả năng chẩn đoán chính xác bướu Warthin của FNA là 92,9% (65/70 trường hợp). Theo Fakhry, khả năng chẩn đoán chính xác loại bướu trên FNA là 79,5% trường hợp (86% cho bướu lành và 44% cho bướu ác).

Tóm lại, FNA dưới hướng dẫn của siêu âm là một phương tiện rẻ tiền, sẵn có, dễ thực hiện, ít biến chứng, cho độ chính xác cao trong việc phân biệt tổn thương lành ác của tuyến mang tai. Tuy nhiên, tổn thương tuyến nước bọt cần được đọc bởi các chuyên gia giải phẫu bệnh – tế bào học có kinh nghiệm.

4.3.4. Đặc điểm kết quả FNA theo hệ thống Milan:

Nghiên cứu	Số ca	Nguy cơ ác tính theo nhóm (%)						
		I	II	III	IVA	IVB	V	VI
Amita	131	0	6,3	100	0	25	100	100
Kala	172	25	5	20	4,4	33,3	85,7	97,5
Viswanathan	627	6,7	7,1	38,9	5,0	34,2	92,9	92,3
Maleki	734	10,6	7,5	27,6	3,2	41,9	82,3	93,6
Hệ thống Milan		**25** 0 - 67	**10** 0 - 20	**20** 10 - 35	**< 5** 0 - 13	**35** 0 - 100	**60** 0 - 100	**90** 57 - 100
NC này	**215**	**23,1**	**20**	**50**	**1**	**10,3**	**84,6**	**100**

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới, và các nguy cơ ác tính thì nằm trong biên độ dao động chấp nhận được của hệ thống Milan, chỉ riêng nhóm III (tổn thương không điển hình ý nghĩa không xác định) nguy cơ ác tính là 50% khá cao, do nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 trường hợp được xếp vào nhóm này, trong đó 1 trường hợp là ác tính với kết quả carcinôm nhầy bì grad thấp và 1 trường hợp là lành tính với kết quả bướu Warthin. Nguy cơ ác tính nhóm IVB (bướu tiềm năng ác tính không xác định) là 10,3%. Các kết quả trung gian này, khi so sánh với nhóm không xác định lành ác trong nghiên cứu của chúng tôi khi đọc kết quả FNA tại Bệnh viện Ung Bướu thì gần như tương tự (nguy cơ ác tính trong nhóm không xác định là 50%, có 4/8 trường hợp).

Trong nhóm không chẩn đoán được theo nghiên cứu của chúng tôi với cách đọc FNA hiện tại, tỉ lệ ác tính là 25% (1/4 trường hợp), điều này cũng tương tự với hệ thống Milan nhóm I (không chẩn đoán) với tỉ lệ lệ ác tính là 23,1%.

Nguy ác tính ở nhóm IVA (bướu lành) rất thấp chỉ 1% và nguy cơ ác tính của nhóm II (không phải bướu) là 20%. Nguy cơ ác tính khi FNA chẩn đoán lành tính với cách đọc FNA hiện tại là 3,3% (6/180 trường hợp). Nguy cơ ác tính của nhóm V (nghi ác) và nhóm VI (ác tính) khá cao, lần lượt là 84,6% và 100%. Với cách đọc FNA hiện tại, khi FNA chẩn đoán ác tính, thì khả năng ác tính thật sự là 95,7% (22/23 trường hợp). Như vậy hệ thống Milan giúp phân tầng nguy cơ ác tính theo nhóm rõ ràng hơn, từ đó giúp các nhà lâm sàng có thể đưa ra quyết định điều trị tốt hơn cho các bệnh nhân.

4.3.5. Đối chiếu FNA theo hệ thống Milan và giải phẫu bệnh:

Giá trị FNA theo Milan	Số trường hợp	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị tiên đoán dương %	Giá trị tiên đoán âm %	Độ chính xác %
Amita	131	89,4	100	100	95,7	-
Kala	293	83,3	98,3	95,7	92,8	-
NC này (theo Milan)	**215**	**90,9**	**98,2**	**90,9**	**98,2**	**97**
NC này	215	78,6	99,4	95,7	96,7	96,6

Khi phân theo hệ thống Milan để xác định lành ác, thì các kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trên thế giới, và độ nhạy thì cao hơn. Khi so sánh với phân loại lành ác đọc tại Bệnh viện Ung Bướu, thì các kết quả cũng gần như tương đương, độ nhạy khi theo Milan thì cao hơn, nhưng độ chính xác toàn bộ thì bằng nhau. Điều này cho thấy với cách đọc kết quả FNA tại Bệnh viện Ung Bướu thì khả năng chính xác khá tốt, đối với các kết quả trung gian không xác định hoặc không chẩn đoán được, có thể đọc thêm phân nhóm theo Milan để các nhà lâm sàng có thể đưa ra điều trị thích hợp cho mỗi bệnh nhân.

4.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Nghiên cứu	Số ca	Bướu ác	Bướu lành
Trần Trung Kiên	73	16,5%	83,5%
Ungari	282	12%	88%
Maahs	154	21%	79%
NC này	215	15,3%	84,7%

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 33 trường hợp bướu ác, carcinôm nhầy bì chiếm tỉ lệ cao nhất (51,5%), kế tiếp là đến carcinôm tế bào túi tuyến (18,2%) và carcinôm bọc dạng tuyến (15,2%). Ngoài ra chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp carcinôm cơ biểu mô – biểu mô, 1 trường hợp carcinôm lymphô – biểu mô, 1 trường hợp carcinôm ống tuyến nước bọt và 1 trường hợp lymphôm tế bào B. Theo tác giả Trần Trung Kiên với 12 trường hợp bướu ác, carcinôm nhầy bì chiếm 58,3%, carcinôm tế bào túi tuyến chiếm 25%. Theo tác giả Cao Anh Tiến nghiên cứu trên 87 trường hợp bướu ác, carcinôm nhầy bì chiếm 55,5%, kế đến là carcinôm tế bào cơ biểu mô (11,5%), carcinôm tế bào túi tuyến (9,2%), carcinôm bọc dạng tuyến (6,9%). Theo Trương Công Tuấn Anh nghiên cứu trên 79 trường hợp bướu ác, carcinôm nhầy bì chiếm tỉ lệ cao nhất (65,8%), kế đến carcinôm tế bào túi tuyến (13,9%), carcinôm bọc dạng tuyến (10,1%). Theo tác giả Ungari trong 28 trường hợp bướu ác biểu mô, carcinôm nhầy bì và carcinôm tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất, đều chiếm 25%, kế đến là carcinôm bọc dạng tuyến (14,3%). Theo tác giả Maahs nghiên cứu 33 trường hợp bướu ác, carcinôm nhầy bì chiếm (27,3%), kế đến carcinôm tế bào gai (21,2%) và lymphôm (18,1%). Như vậy, carcinôm nhầy bì là loại giải phẫu bệnh thường gặp nhất trong bướu ác tuyến mang tai.

Trong 182 trường hợp bướu lành của nghiên cứu này, bướu Warthin chiếm tỉ lệ cao nhất (43,4%), kế đến là bướu hỗn hợp (37,9%) và bướu tuyến tế bào đáy (7,1%). Theo Trần Trung Kiên nghiên cứu 61 trường hợp bướu lành, bướu hỗn hợp chiếm 54,1%, kế tiếp là bướu Warthin (27,9%). Theo Đinh Xuân Thành nghiên cứu 61 trường hợp bướu lành, bướu hỗn hợp chiếm 47,4%, bướu

Warhin chiếm 17,1%. Theo tác giả Ungari, 231 trường hợp bướu lành, bướu hỗn hợp chiếm 74,5%, bướu Warthin chiếm 24,2%. Theo tác giả Maahs nghiên cứu 121 trường hợp bướu lành, bướu hỗn hợp chiếm tỉ lệ cao nhất 73,6%, bướu Warthin chiếm 8,3%. Như vậy, hai loại bướu thường gặp nhất là bướu hỗn hợp và bướu Warthin, điều này cũng tương tự so với các nghiên cứu.

4.5. Sự tương hợp giữa các phương pháp chẩn đoán

Chẩn đoán tổn thương tuyến mang tai trước phẫu thuật là một thách thức đối với các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh. Hiện tại, các phương tiện thường dùng để chẩn đoán trước phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu là lâm sàng, siêu âm và FNA. Chúng tôi tiến hành đánh giá sự tương hợp giữa 2 phương pháp chẩn đoán bằng chỉ số Kappa. Cho thấy sự tương hợp cao nhất là giữa lâm sàng và FNA (Kappa là 0,675). Kế tiếp là sự tương hợp giữa lâm sàng và siêu âm (Kappa là 0,431) và cuối cùng là sự tương hợp giữa siêu âm và FNA (Kappa là 0,349).

Nhìn chung, sự phù hợp chẩn đoán giữa các phương tiện chẩn đoán trước phẫu thuật còn thấp, điều này có thể lý giải là do sự đa dạng về bệnh lý của tuyến nước bọt trong chẩn đoán tế bào học; khi bướu chưa có các dấu hiệu ác tính rõ như xâm lấn da, đau, liệt mặt, hạch cổ đi kèm thì khám lâm sàng rất khó phân biệt bướu lành và bướu ác; sự trùng lắp hình ảnh giữa bướu ác và bướu lành của tổn thương tuyến mang tai trên siêu âm dẫn đến sự nhầm lẫn của các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh.

4.6. Sự phối hợp giữa các phương pháp chẩn đoán

Khi phối hợp các phương tiện, chúng tôi dùng quy luật, nếu một trong hai phương tiện chẩn đoán là ác tính, thì kết luận là ác tính. Khi cả 2 phương tiện đều chẩn đoán là lành tính thì kết luận là lành tính.

Khi phối hợp cả ba yếu tố lâm sàng, siêu âm và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ sẽ cho độ nhạy chẩn đoán và giá trị tiên đoán âm cao nhất là 81,8% và 96,4%. Độ đặc hiệu và độ chính xác khi phối hợp ba phương tiện là 89,6% và 88,4%. Các kết quả này tương tự so với tác giả Trần Trung Kiên, khi phối hợp ba phương tiện thì có độ nhạy là 75%, độ đặc hiệu là 88,5%, độ chính xác là 86,3%.

Khi phối hợp giữa lâm sàng và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ sẽ cho độ đặc hiệu chẩn đoán và giá trị tiên đoán dương cao nhất là 97,3% và 83,3%. Độ chính xác khi phối hợp giữa lâm sàng và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ là cao nhất 94%. So với tác giả Trần Trung Kiên, độ chính xác khi phối hợp lâm sàng và FNA là 89%, độ đặc hiệu là 91,8%, phối hợp này cũng cho kết quả cao nhất trong các phối hợp. Điều này có thể lý giải là do các bác sĩ đã có nhiều kinh nghiệm hơn trong khám lâm sàng và đọc kết quả tế học.
Như vậy, chúng tôi khuyến cáo nên phối hợp nhiều phương pháp chẩn đoán để tránh bỏ sót các trường hợp ác tính, dẫn đến chọn lựa phương pháp phẫu thuật không phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Giá trị của các phương tiện như lâm sàng, siêu âm và FNA trong chẩn đoán tổn thương tuyến mang tai trước phẫu thuật tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM là khá cao và tương tự với thế giới. Hệ thống Milan giúp dự đoán nguy cơ ác tính theo nhóm, từ đó giúp các bác sĩ đưa ra xử lý thích hợp. Sự phù hợp giữa các phương tiện chẩn đoán trước phẫu thuật còn thấp và sự phối hợp giữa các phương tiện giúp tránh bỏ sót bướu ác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Trung Kiên,** (2013), Khảo sát sự tương hợp của các yếu tố chẩn đoán bướu tuyến mang tai, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, pp. 1-70.
2. **Amita K, Rakshitha H B, Singh A, Shankar S V,** (2020), "Evaluation of Accuracy of Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology: Review of Morphology and Diagnostic Challenges in Each Category", J Cytol, 37 (1), pp. 18-25.
3. **Eom H J, Lee J H, Ko M S, Choi Y J, et al,** (2015), "Comparison of fine-needle aspiration and core needle biopsy under ultrasonographic guidance for detecting malignancy and for the tissue-specific diagnosis of salivary gland tumors", AJNR Am J Neuroradiol, 36 (6), pp. 1188-1193.
4. **Hall B J, Schmidt R L, Layfield L J, Wilson A R,** (2011), "A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Parotid Gland Lesions", American Journal of Clinical Pathology, 136 (1), pp. 45-59.
5. **John C Watkinson, Ralph W Gilbert,** (2012), Stell and Maran's Textbook of Head and Neck Surgery and Oncology, Hodder Arnold, United Kingdom, pp. 714-729.
6. **Kala C, Kala S, Khan L,** (2019), "Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: An Experience with the Implication for Risk of Malignancy", J Cytol, 36 (3), pp. 160-164.
7. **Lee W H, Tseng T M, Hsu H T, Lee F P, et al,** (2014), "Salivary gland tumors: A 20-year review of clinical diagnostic accuracy at a single center", Oncol Lett, 7 (2), pp. 583-587.
8. **Liu C C, Jethwa A R, Khariwala S S, Johnson J, et al,** (2016), "Sensitivity, Specificity, and Posttest Probability of Parotid Fine-Needle Aspiration: A Systematic Review and Meta-analysis", Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 154 (1), pp. 9-23.
9. **Liu Y, Li J, Tan Y R, Xiong P, et al,** (2015), "Accuracy of diagnosis of salivary gland tumors with the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: A meta-analysis", Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 119 (2), pp. 238-245.e232.
10. **Maleki Z, Baloch Z, Lu R, Shafique K, et al,** (2019), "Application of the Milan System for Reporting Submandibular Gland Cytopathology: An international, multi-institutional study", Cancer Cytopathol, 127 (5), pp. 306-315.
11. **Mallon D H, Kostalas M, MacPherson F J, Parmar A, et al,** (2013), "The diagnostic value of fine needle aspiration in parotid lumps", Annals of the Royal College of Surgeons of England, 95 (4), pp. 258-262.
12. **Shinomiya H, Otsuki N, Yamashita D, Nibu K,** (2016), "Patterns of lymph node metastasis of parotid cancer", Auris Nasus Larynx, 43 (4), pp. 446-450.
13. **Viswanathan K, Sung S, Scognamiglio T, Yang G C H, et al,** (2018), "The role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A 5-year institutional experience", Cancer Cytopathol, 126 (8), pp. 541-551.
14. **William C. Faquin, Esther Diana Rossi,** (2018), The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, Springer, Switzerland, pp. 3-4.
15. **Wu S, Liu G, Chen R, Guan Y,** (2012), "Role of ultrasound in the assessment of benignity and malignancy of parotid masses", Dentomaxillofac Radiol, 41 (2), pp. 131-135.

ỨNG DỤNG VẠT DƯỚI CẰM TRONG TÁI TẠO KHUYẾT HỔNG SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ VÙNG ĐẦU CỔ

Trương Công Tuấn Anh[1], Võ Duy Phi Vũ[2], Lê Văn Cường[3], Nguyễn Việt Dũng[3], Phạm Duy Hoàng[4], Châu Đức Toàn[1], Trần Sơn Vũ[1], Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh[1], Hồ Thiên Tân[1], Nguyễn Đăng Khoa[1], Nguyễn Hoàng Thiên Bảo[1], Trần Thanh Tùng[1], Nguyễn Xuân Trực[1], Đặng Thanh Hào[1], Nguyễn Trần Minh Khánh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị vạt dưới cằm trong tái tạo khuyết hổng sau phẫu thuật ung thư vùng đầu cổ.

Phương pháp: Mô tả loạt ca ung thư vùng đầu cổ có tái tạo bằng vạt dưới cằm được điều trị từ 09/2021 đến 10/2022 tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng và khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Trong thời gian từ tháng 09/2021 đến tháng 10/2022, chúng tôi đã thực hiện 33 trường hợp phẫu thuật ung thư vùng đầu cổ có tái tạo bằng vạt dưới cằm. Tỷ lệ nam/nữ: 2,3/1. Tuổi trung bình: 53,8 (21t – 77t). Vị trí ung thư: hốc miệng, khẩu hầu, hạ hầu thanh quản và da. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: 60,7% TH Carcinôm tế bào gai. Thời gian lấy vạt trung bình 45 phút (30 phút - 50 phút). Kích thước vạt trung bình 26,5cm^2 (12 - 66cm^2). Tĩnh mạch mặt chung hồi lưu về tĩnh mạch cảnh trong với 31 trường hợp chiếm tỉ lệ 93,9%. Vạt sống là 30 trường hợp chiếm tỉ lệ 91%, vạt hoại tử một phần có 3 trường hợp chiếm tỉ lệ 9%. Thời gian theo dõi trung vị là 4 tháng (1,5 - 18 tháng), không có trường hợp nào tái phát.

Kết luận: Vạt dưới cằm là vạt đơn giản để lấy, an toàn và đáng tin cậy.

Từ khóa: Vạt dưới cằm, vạt tại vùng, tái tạo khuyết hổng vùng đầu cổ.

SUMMARY

SUBMENTAL FLAP FOR RECONTRUCTION OF HEAD AND NECK CANCER POST RESECTION DEFECTS

Objective: To evaluate the effectiveness of submental flap in the treatment of head and neck cancers.

Material and method: A series report of using submental flap for head and neck reconstruction in the Department of Head and Neck Surgery, Ho Chi Minh City Oncology Hospital between 09/2021 and 10/2022.

Results: Out of 33 patients, the male-to-female ratio was 2.3:1. The average age was 53.8 years (21 - 77 years). The locations of the cancer included the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx, and skin. Postoperative

[1]*Bác sĩ Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng– Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*TS.BS. Phó Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng– Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[4]*ThS.BSCKII. Phó Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt– Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trương Công Tuấn Anh

Email: drtuananh78@icloud.com

Ngày nhận bài: 08/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

pathological results: 60.7% of cases were squamous cell carcinoma. The average time for flap harvesting was 45 minutes (30 - 50 minutes). The average flap size was 26.5cm^2 (12 - 66cm^2). Venous drainage was predominantly through the internal jugular vein in 31 cases (93.9%). Thirty cases (91%) had viable flaps, while there were 3 cases (9%) with partial flap necrosis. The median follow-up period was 4 months (1,5 - 12 months), and there were no cases of recurrence.

Conclusion: The submental flap is a simple, safe, and reliable method for reconstruction.

Keywords: submental flap, regional flap, head and neck reconstruction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vùng đầu cổ là loại ung thư đứng thứ 6 trên thế giới[1]. Phẫu thuật và xạ trị là hai phương pháp điều trị chính. Phẫu thuật triệt để sẽ gây nên những khuyết hổng lớn vùng đầu cổ, làm giảm chức năng nói và nuốt. Việc tái tạo khuyết hổng vùng đầu cổ không chỉ đảm bảo an toàn ung thư mà còn bảo tồn chức năng cơ quan trong hốc miệng, khẩu hầu và hạ hầu thanh quản, đồng thời đảm bảo thẩm mỹ đối với những khuyết hổng ở vùng da mặt. Đây là một thách thức đối với phẫu thuật viên vùng đầu cổ. Ban đầu, vạt tự do được dùng nhằm tái tạo các khuyết hổng vùng đầu cổ, chủ yếu là đối với ung thư hốc miệng. Năm 1993, lần đầu tiên Martin và cộng sự[2] nghiên cứu trong 8 bệnh nhân trong đó có 6 bệnh nhân ung thư đầu cổ bao gồm: ung thư ổ mắt, ung thư da vùng mặt và 2 bệnh nhân do chấn thương, đã giới thiệu và thử nghiệm vạt dưới cằm ứng dụng trên lâm sàng và trình bày giải phẫu cuống mạch máu dưới cằm. Vạt dưới cằm cho thấy nhiều ưu điểm so với vạt tự do như thời gian phẫu thuật nhanh hơn, không sử dụng các dụng cụ chuyên biệt vi phẫu… Từ kết quả trên, các tác giả trên thế giới cải tiến kỹ thuật mổ để giảm thiểu thất bại của vạt, tiếp tục nghiên cứu ứng dụng của vạt này trong các khuyết hổng khác vùng đầu cổ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư đầu và cổ có chỉ định tạo hình bằng vạt dưới cằm từ 09/2021 - 10/2022 tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng và khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, báo cáo loạt ca.

2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân ung thư đầu cổ được chỉ định tạo hình bằng vạt dưới cằm.
- Khuyết hổng không lớn hơn 5 x 8cm (40cm^2): Vị trí hốc miệng, khẩu hầu.
- Khuyết hổng không lớn hơn 7 x 18cm (126cm^2): Vị trí 2/3 dưới vùng mặt, hạ hầu thanh quản.
- Véo da: Đánh giá độ rộng và bảo đảm khép da vị trí cho vạt.

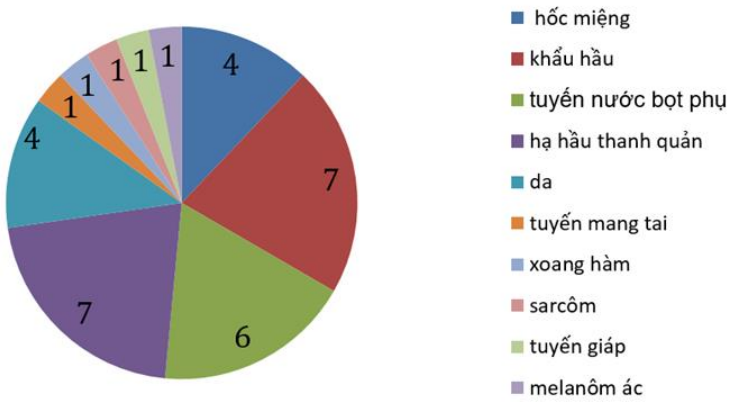
2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- Da cằm bị nhiễm trùng.
- Bệnh nhân xạ trị vùng cổ.
- Kích thước lớn không phù hợp tạo hình bằng vạt dưới cằm.
- Bệnh nhân có sẹo mổ vị trí lấy vạt.
- Bệnh lý có hạch di căn nhóm I cùng bên vạt dưới cằm được lấy.
- Bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 33 trường hợp điều trị ung thư vùng đầu cổ có sử dụng vạt dưới cằm tái tạo khuyết tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng và khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, từ tháng 9 - 2021 đến tháng 9 - 2022, chúng tôi thu được

một số kết quả như sau: Tỉ lệ nam: nữ = 2,3: 1, lứa tuổi thường gặp nhất là nhóm tuổi từ 40 đến 60 tuổi chiếm tỉ lệ 60,6%, tuổi trung bình: 53,8 (21t – 77t). Nhóm thể trạng bình thường chiếm đa số với 25 trường hợp chiếm tỉ lệ 75,8%.



Biểu đồ 1. Đặc điểm về bệnh lý ung thư

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng bướu, giai đoạn

Đặc điểm		Trường hợp	(%)
Bướu (33)	T2	13	39,4
	T3	9	27,3
	T4	11	33,3
Giai đoạn	II	12	36,4
	III	11	33,3
	IV	10	30,3

3.1. Đặc điểm phẫu thuật

Toàn bộ các vạt dưới cằm trong nghiên cứu chúng tôi đều có da, cơ bám da cổ, bụng trước cơ nhị thân và một phần cơ hàm móng.

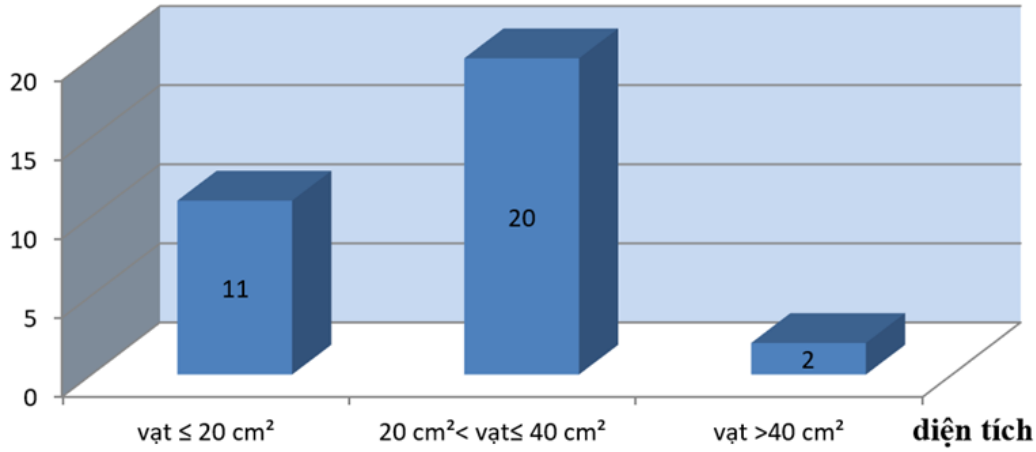
Thời gian phẫu thuật trung bình 242,5 ± 11,3 phút, thời gian phẫu thuật ngắn nhất 120 phút, thời gian phẫu thuật dài nhất 360 phút.

Thời gian lấy vạt trung bình 45 ± 5,2 phút, thời gian lấy vạt ngắn nhất 30 phút, thời gian lấy vạt dài nhất 50 phút.

Lượng máu mất trung bình khi lấy vạt 30 ± 4,7ml, lượng máu mất ít nhất 20ml, lượng máu mất nhiều nhất 50ml.

Trong nghiên cứu này, cấu trúc mất niêm mạc, cơ chiếm tỉ lệ cao nhất với 21 trường hợp chiếm tỉ lệ 63,6%; kế đó là cấu trúc mất da, cơ, mô mềm có 6 trường hợp chiếm tỉ lệ 18,2%; cấu trúc mất niêm mạc, xương có 3 trường hợp chiếm tỉ lệ 9,1%; cấu trúc mất niêm mạc, cơ, xương có 3 trường hợp chiếm tỉ lệ 9,1%.

Diện tích khuyết hổng trung vị 24cm^2, khoảng tin cậy 95% (24 - 28), bách vị phân các vị trí 25%, 75% lần lượt là 20cm^2 và 30cm^2. Kích thước lớn nhất là 225cm^2, kích thước nhỏ nhất là 12cm^2. Trong đó có 2 trường hợp ung thư da có khuyết hổng lớn: 1 trường hợp diện tích khuyết hổng 120cm^2 được dùng phối hợp 2 vạt, vạt cơ ngực lớn 8×12cm và vạt dưới cằm 8×4cm, 1 trường hợp diện tích khuyết hổng 225cm^2 được dùng phối hợp 2 vạt, vạt cơ ngực lớn 13×15cm và vạt dưới cằm 6×4cm.



Biểu đồ 2. Đặc điểm về nhóm kích thước của vạt

Bảng 2. Đặc điểm về kiểu vạt, hồi lưu tĩnh mạch mặt chung

Đặc điểm	Trường hợp		(%)
Kiểu vạt	Xuôi dòng	28	84,8
	Ngược dòng	5	
	Ngược dòng ĐM, TM	2	6
	Ngược dòng ĐM	3	9,2
Hồi lưu tĩnh mạch mặt chung	TMC trong	31	93,9
	TMC ngoài	2	6,1

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3. So sánh biến chứng khuyết hổng hốc miệng và khẩu hầu

Biến chứng	Chúng tôi (n = 17)	Pervez, 2017 (n = 12)[3]
Không biến chứng	12 (70%)	8 (66%)
Hở vết mổ	1 (6%)	3 (25%)
Rò nước bọt	1 (6%)	0
Hở vết mổ + Lông trong hốc miệng	1 (6%)	0
Vạt to	1 (6%)	0
Nhiễm trùng	1 (6%)	1 (9%)

Bảng 4. Đặc điểm về biến chứng tại vạt

	Trường hợp	Sung huyết	Vạt hoại tử một phần	Vạt hoại tử toàn bộ
Paydarfar, 2022[4]	59	3	11	1
Setty, 2021[5]	40	3	3	2
Lin, 2017[6]	70	0	3	0
Chúng tôi	33	1	3	0

Bảng 5. Đặc điểm về kết quả theo dõi

Kết quả theo dõi	Trường hợp	(%)
Không tái phát	31	93,9
Bệnh tiến triển	2	6,1
Tổng số	**33**	**100,0**

Bảng 6. Đặc điểm về biến chứng thần kinh bờ hàm dưới

	Trường hợp	Liệt tạm thời	Liệt vĩnh viễn
Taghinia, 2009[7]	12	0	1
Thomas, 2015[8]	229	0	11
Chúng tôi	33	6	1

3.3. Kết quả chức năng và thẩm mỹ

Bảng 7. So sánh về chức năng nuốt

	Pervez, 2017 n = 12	Paydarfar 2011 n = 27	NC chúng tôi n = 27
- Ăn uống bình thường	11	20	26
- Chế độ ăn mềm	0	3	1
- Chế độ ăn lỏng	0	1	0
- Chế độ ăn vừa miệng và ống thông dạ dày	0	2	0
- Chế độ ăn qua ống thông dạ dày	1	1	0

Bảng 8. So sánh về chức năng nói trong khuyết hổng hốc miệng

Giọng nói	Chúng tôi N = 11	Paydarfar 2011 N = 27
Rất tốt	11	23
Tốt	0	3
Trung bình	0	1

Đối với sẹo mổ dưới cằm, điểm trung bình theo thang điểm POSAS 16,06 ± 1,02, điểm thấp nhất là 14, điểm lớn nhất là 18. Ba trường hợp được đánh giá sẹo mổ vị trí nhận vạt là ung thư da T4N0M0, ung thư sarcôm vùng gáy T3N0M0 và K tuyến mang tai T4N0M0 có điểm POSAS trung bình 17, điểm thấp nhất là 13, điểm cao nhất là 21. Các bệnh nhân đều hài lòng với sẹo mổ vị trí dưới cằm.

3.4. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng vạt

Bảng 9. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng vạt

	Chúng tôi (P)	Paydarfar, 2022 (P)
Tuổi	0,53	0,14
Thời gian mổ	0,87	0,11
Kích thước vạt	0,6	0,77
Giai đoạn	0,39	0,43

IV. BÀN LUẬN

Năm 1993, lần đầu tiên Martin và cộng sự[2] giới thiệu và thử nghiệm vạt dưới cằm ứng dụng trên lâm sàng và trình bày giải phẫu cuống mạch máu dưới cằm. Qua đó cho thấy vạt dưới cằm nên bao gồm bụng trước cơ nhị thân và một phần cơ hàm móng. Vincent Pistre[9], Kim[10] và cộng sự mô tả rõ cơ chế cung cấp máu ngược dòng qua động tĩnh mạch gốc. Sự cải tiến này làm giảm tỷ lệ hoại tử và sung huyết vạt và tăng gốc xoay của vạt giúp vạt có thể vươn tới một phần ba

trên của mặt. Vị trí cắt là tĩnh mạch mặt chung, khi đó tĩnh mặt dưới cằm hồi lưu qua nhánh nối đổ về tĩnh mạch cảnh ngoài. Có ít nhất một tĩnh mạch kết nối giữa tĩnh mạch mặt và tĩnh mạch cảnh ngoài. Điều này cho phép sử dụng cho tĩnh mạch cảnh ngoài của vạt trong một số trường hợp biến thể trong vạt dưới cằm[11].

Vị trí phân nhánh của cuống mạch máu dưới cằm gồm động mạch mặt đoạn gần và tĩnh mạch mặt chung là nơi cột và cắt, khi đó vạt dưới cằm được cấp máu bởi cuống mạch máu mặt xa. Tĩnh mạch mặt không có van. Tĩnh mạch dưới cằm có thể kết nối với các tĩnh mạch khác như tĩnh mạch môi trên, tĩnh mạch môi dưới[12].

Sau khi cắt động mạch mặt đoạn gần, vạt được nuôi bởi cấp máu ngược dòng từ động mạch môi trên và động mạch môi dưới cùng bên. Rojananin và cộng sự[12] nhận thấy rằng, sau khi cắt đoạn gần động mạch mặt, không có sự thay đổi đáng kể nào về áp lực nội động mạch trung bình và tình trạng tắc mạch của động mạch mặt đoạn xa. Điều này cho thấy rằng vạt dưới cằm ngược dòng của động mạch mặt là đáng tin cậy.

Chúng tôi ghi nhận không tái phát 31 trường hợp chiếm tỉ lệ 93,9%, có 2 trường hợp bệnh tiến triển, 1 trường hợp ung thư da T4N0M0 sau phẫu thuật được xạ trị hỗ trợ; 1 trường hợp melanôm ác nướu răng hàm trên T4N0M0, sau phẫu thuật và xạ trị đánh giá bệnh tiến triển tại chỗ, di căn hạch cổ, di căn cột sống , bệnh nhân được chuyển qua khoa hóa trị tiếp tục điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng hở vết mổ và nhiễm trùng tương đương so với nghiên cứu của Pervez[3]. Đây là trường hợp ung thư khẩu cái mềm T3N0M0 vết thương hở 2cm ở vị trí 12 giờ giữa vạt và khẩu cái cứng, bệnh nhân được tiến hành khâu vết thương hở dưới gây tê, vấn đề lông hốc miệng sẽ được xạ trị điều trị. Rahpeyma[13] trong nghiên cứu cho rằng vấn đề lông trong hốc miệng có thể điều trị bằng phương pháp xạ trị. Một trường hợp ung thư tuyến giáp T4N1M0 vết thương hở 1,5cm giữa vạt và hầu - thực quản, bệnh nhân được tiến hành khâu vết thương hở dưới gây mê; rò nước bọt ở bệnh nhân ung thư hạ hầu T2N0M0, rò nước bọt xảy ra hậu phẫu ngày 4, bệnh nhân ổn định sau khi được băng ép 1 tuần. Vạt to ở bệnh nhân ung thư tuyến nước bọt phụ niêm mạc má T2N0M0, không ảnh hưởng chức năng nói và nuốt, vạt sẽ teo dần đi theo thời gian, bệnh nhân có chỉ định xạ trị, bệnh nhân sẽ được đánh giá lại sau xạ trị.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác nhau giữa tình trạng của vạt và yếu tố như: tuổi, thể trạng, kích thước vạt, thời gian phẫu thuật, nhóm hạch cổ được nạo, giai đoạn bệnh. Kết quả này tương tự với nghiên cứu tác giả Paydarfar. Ngoài ra, chúng tôi không ghi nhận mối liên quan đến tình trạng của vạt với các yếu tố như: kiểu vạt xuôi dòng hay ngược dòng, hồi lưu tĩnh mạch, nạo hạch cổ, nhóm hạch được nạo.

Qua kết quả trên, chúng tôi nhận thấy kỹ thuật lấy vạt là yếu tố tác động trực tiếp đến tình trạng sống còn của vạt.

Về mặt ung thư, bước đầu theo dõi thời gian trung vị 4 tháng với rìa diện cắt âm tính, không có trường hợp nào tái phát, chúng tôi cần thêm số liệu và thời gian để có kết quả ý nghĩa mang tính thống kê.

V. KẾT LUẬN

Vạt dưới cằm có độ tin cậy cao, dễ thực hiện, có tính mềm dẻo, góc xoay rộng, có thể vươn xa đến 2/3 dưới của mặt; Vạt dưới cằm cho thấy nhiều ưu điểm so với vạt tự do như thời gian phẫu thuật nhanh hơn, không sử dụng các dụng cụ chuyên biệt vi phẫu. Do đó vạt dưới cằm là một lựa chọn đầu tiên cho các khuyết hổng khác nhau vùng đầu mặt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Athanassios A, Michalis V, David R, et al.** Head and neck cancer. Lancet, 2008; 371 (9625): 1695–1709. doi: 10.1016/S0140-673(08)60728-X.
2. **Martin D, Pascal J, Baudet J, et al.** The submental island flap:a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. Plast Reconstr Surg. 1993; 92: 867–873.
3. **Pervez A., Caldroney S, Isaiah A, et al.** A Retrospective Volume Matched Analysis of the Submental Artery Island Pedicled Flap as Compared to the Forearm Free Flap: Is It a Good Alternative Choice for the Reconstruction of Defects of the Oral Cavity and Oropharynx? J Oral Maxillofac Surg. 2018 Mar; 76(3): 656-663. doi: 10.1016/ j.joms.2017.08.003.
4. **Paydarfar J, Peter W., Polacco M, et al.** The submental island flap in head and neck reconstruction: A 10-year experience examining application, oncologic safety, and role of comorbidity. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2022; 7:361–368. DOI: 10.1002/lio2.741.
5. **Setty C, Vidya K, Amit J, et al.** The submental flap – Outcomes and oncologic safety in head and neck reconstruction, Advances in Oral and Maxillofacial Surgery Volume 3, 2021; 100082. doi:10.1016.j. adoms.2021. 100082.
6. **Lin H., Huang Y, Chu Y, et al.** Vascular anatomy is a determining factor of successful submental flap raising: a retrospective study of 70 clinical cases. PeerJ. 2017; 5: e3606. doi: 10.7717/peerj.3606.
7. **Taghinia A, Movassaghi K, Wang A, et al.** Reconstruction of the upper aerodigestive tract with the submental artery flap. Plast Reconstr Surg 2009; 123: 562–570. doi: 10.1097/ PRS.0b013e3181977fe4.
8. **Thomas S., BipinT. V, AlaguGanesh S, et al.** Oncological Safety of Submental Artery Island Flap in Oral Reconstruction - Analysis of 229 Cases.Indian J Surg Oncol. 2016; 7(4): 420–424. doi: 10.1007/s13193-016-0532-2.
9. **Pistre V, Pelissier S, Martin D, et al.** Ten years of experience with the Submental Flap. Plast.Reconstr.urg. 2001; 18: 1576. doi: 10.1097/0000653 4-200111000-00021.
10. **Kim J., Kim S, Koshima I, et al.** An anatomic study and clinical applications of the reversed submental perforator-based island flap, Plastic and Reconstructive Surgery. 2002; 109(7):2204–2210. doi: 10.1097/00006534-200206000-00004.
11. **Lin H., Huang Y, Chu Y, et al.** Vascular anatomy is a determining factor of successful submental flap raising: A retrospective study of 70 clinical cases. PeerJ. 2017; 5: e3606. doi: 10.7717/peerj.3606.
12. **Rojananin S, Igarashi T, Ratanavichitrasin A, et al.** Experimental study of the facial artery: relevance to its reverse flow competenceand cutaneous blood supply of the neck for clinical use as a new flap. Head Neck. 1996; 18: 17-23.
13. **Rahpeyma A, Khajehahmadi S.** A Protocol for Management of the Hairs Problem in Oral Cavity Reconstruction by Submental Flap. J Maxillofac Oral Surg. 2017; 16(1):108-112. doi: 10.1007/s12663-016-0925-3.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT U MŨI – XOANG

Võ Duy Phi Vũ[1], Nguyễn Đức Hương[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trên thế giới, phẫu thuật nội soi nói chung và nội soi hốc mũi - xoang đã, đang và sẽ ngày càng phát triển vì những lợi ích mà nó mang lại cho bệnh nhân. Trong đó, nhiều trung tâm hàng đầu về ung thư cũng như phẫu thuật đầu cổ, đã ứng dụng rộng rãi nội soi để phẫu trị các bệnh lý u hốc mũi - xoang. Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi mũi xoang chủ yếu được thực hiện trong điều trị các bệnh lý viêm nhiễm thông thường ở hốc mũi - xoang, và còn hạn chế trong phẫu thuật cắt u, nhất là các u ác tính. Chính vì vậy; chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích đánh giá tính hiệu quả, khả thi cũng như những lợi ích của phẫu thuật nội soi mũi xoang mang lại cho bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, thu thập được 48 ca bệnh, tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, trong thời gian 10/2020 đến 12/2022.

Kết quả: Có 35/48 trường hợp bướu lành tính được chúng tôi tiến hành phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt trọn bướu. Trong khi đó, có 6/48 trường hợp bướu ác tính được phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt rộng bướu với các trường hợp bướu T1-2. Ngoài ra có 7/48 trường hợp được tiến hành sinh thiết bướu qua ngã nội soi mũi xoang để có giải phẫu bệnh, dần thay thế cho các đường mổ hở kinh điển (như Caldwell-Luc). Hầu như bệnh nhân đều hài lòng với kết quả phẫu thuật nội soi mang lại, vừa đảm bảo điều trị bệnh vừa bảo tồn được cấu trúc giải phẫu, chức năng quan trọng của mũi xoang, không để lại sẹo.

[1]*BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*ThS.BSCKI. Bác sĩ Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Hương

Email: bsnguyenduchuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

ENDOSCOPIC SURGERY FOR TREATMENT TUMOR OF NASAL CAVITY AND SINUSES

Background: General endoscopic surgery as well as sinus endoscopic surgery have been developing increasingly on the world because of its benefits. So far, many big oncology hospitals and department of head and neck surgery of medical centers have widely applied sinus endoscopic surgery to remove tumors of the nasal cavity and sinuses. In Vietnam, sinus endoscopic surgery is mainly performed in the treatment for inflammatory diseases, and is limited in tumor resection, especially malignant tumors. Therefore, we carried out this study with the goal of evaluating the effectiveness, and benefits of sinus endoscopic surgery.

Materials and methods: Case series study, collected 48 cases, at the Department of Head and Neck Surgery - ENT, in Oncology Hospital of Ho Chi Minh City, from October 2020 to December 2022.

Results: 35/48 cases were benign tumors and removed completely by sinus endoscopic surgery. Meanwhile, 6/48 cases were malignant tumors. Sinus endoscopic was used for wide resection surgery with cases of staging T1-2. Besides, 7/48 cases of tumor were biopsied by endoscopic surgery, instead of classical open surgery, for example, Caldwell-Luc Surgery. Most of patients had been satisfied because of the results of sinus endoscopic surgery. They were: ensuring the treatment, preserving the important anatomical structures and physical functions of the nose and sinuses, and no scars on the face.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, phẫu thuật nội soi nói chung và nội soi hốc mũi - xoang cạnh mũi nói riêng (gọi chung là phẫu thuật nội soi mũi xoang) đã, đang và ngày càng phát triển vì những lợi ích mà nó mang lại cho bệnh nhân. Nhiều trung tâm hàng đầu về ung thư cũng như phẫu thuật đầu cổ, đã ứng dụng rộng rãi nội soi để phẫu trị các bệnh lý u hốc mũi - xoang. Trong khi đó, tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi mũi xoang chủ yếu được thực hiện trong điều trị các bệnh lý viêm nhiễm thông thường ở hốc mũi và xoang cạnh mũi, và còn rất hạn chế trong phẫu thuật cắt u, nhất là các u ác tính. Gần đây, một số công trình nghiên cứu của các trung tâm lớn về phẫu thuật mũi xoang cũng như phẫu thuật đầu cổ (như Bệnh viện Tai mũi họng TP. HCM, Bệnh viện Chợ Rẫy) đã ứng dụng và triển khai một cách rộng rãi phẫu thuật nội soi trong điều trị các bệnh lý u mũi xoang, cả lành tính lẫn ác tính. Các nghiên cứu này đều chỉ rõ những lợi ích mà phẫu thuật nội soi mũi xoang mang lại: bảo tồn chức năng tốt hơn, thẩm mỹ hơn, ít di chứng hơn mà vẫn đảm bảo việc điều trị bệnh.

Nhằm hướng tới chất lượng điều trị tốt hơn cho bệnh nhân, tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu "Phẫu thuật nội soi cắt u mũi - xoang". Và bước đầu, cũng cho thấy tính hiệu quả, khả thi trong điều trị các bệnh lý u bướu hốc mũi - xoang, từ đó có thể tiếp tục triển khai rộng rãi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tất cả các bệnh nhân u hốc mũi - xoang được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.
- Thời gian: Từ 1/10/2020 đến 31/12/2022.
- Quá trình nghiên cứu, chúng tôi thu thập được cỡ mẫu 48 ca bệnh.

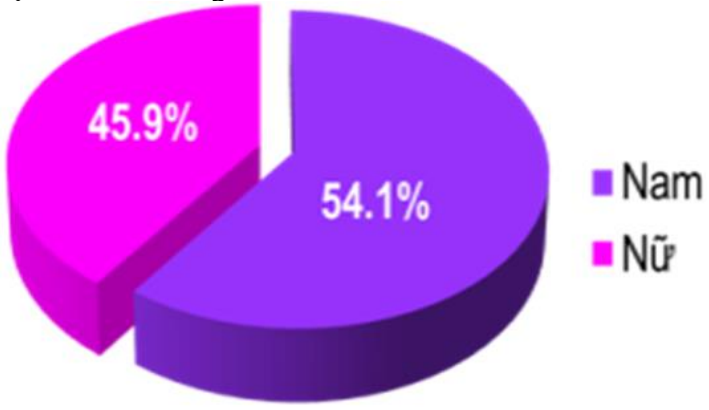
2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả hàng loạt ca (tiến cứu và hồi cứu).
- Hồ sơ bệnh án: Đầy đủ thông tin (lâm sàng, cận lâm sàng, nội soi tai mũi họng, CTScan hoặc MRI mũi xoang, mô bệnh học, phương pháp điều trị).
- Thông tin bệnh nhân được thu thập số liệu và xử lý đơn giản bằng phần mềm Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính:



Biểu đồ 1. Tỉ lệ phân bố nam/nữ

Trong 48 bệnh nhân nghiên cứu, có 26 bệnh nhân nam, chiếm tỉ lệ 54.1%. Nhìn chung, tỉ lệ nam vẫn trội hơn nữ, phù hợp với nhiều công trình nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo độ tuổi:

Về độ tuổi, chúng tôi ghi nhận ở thời điểm nghiên cứu: trẻ nhất là 20 tuổi (sinh năm 2002) và lớn nhất là 75 tuổi (1947).

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

3.2.1. Lý do nhập viện (triệu chứng cơ năng):

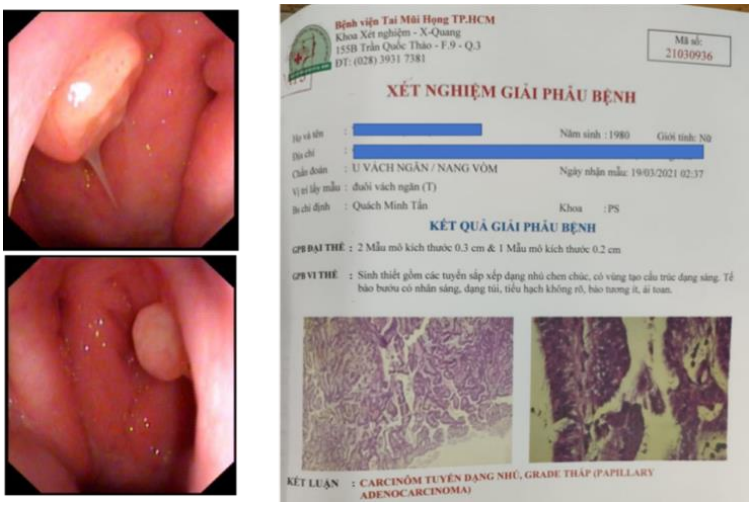
Đa số bệnh nhân nhập viện vì lý do nghẹt mũi, kế đến là chảy máu mũi. Trong lô nghiên cứu của chúng tôi, cũng ghi nhận có 3/48 trường hợp nhập viện vì tình trạng biến dạng khuôn mặt do bướu.



Hình 1. Trường hợp bệnh nhân nữ, nhập viện vì biến dạng khuôn mặt do bướu

3.2.2. Triệu chứng thực thể qua nội soi tai mũi họng:

Đa phần (37/48 trường hợp) u vẫn còn khu trú ở các khe mũi và ở hốc mũi xoang. Có 3/48 trường hợp u chiếm toàn bộ hốc mũi, gây bít tắc nặng, làm biến dạng vùng mặt, chèn ép các cấu trúc trong hốc mũi, đồng thời lan rộng đến các cấu trúc lân cận hốc mũi xoang như: não, mắt. Cả 3 trường hợp này đều nghi ngờ ác tính cao và được tiến hành phẫu thuật nội soi sinh thiết bướu để có giải phẫu bệnh.



Hình 2. Vị trí bướu ở đuôi vách ngăn mũi (đã có giải phẫu bệnh)

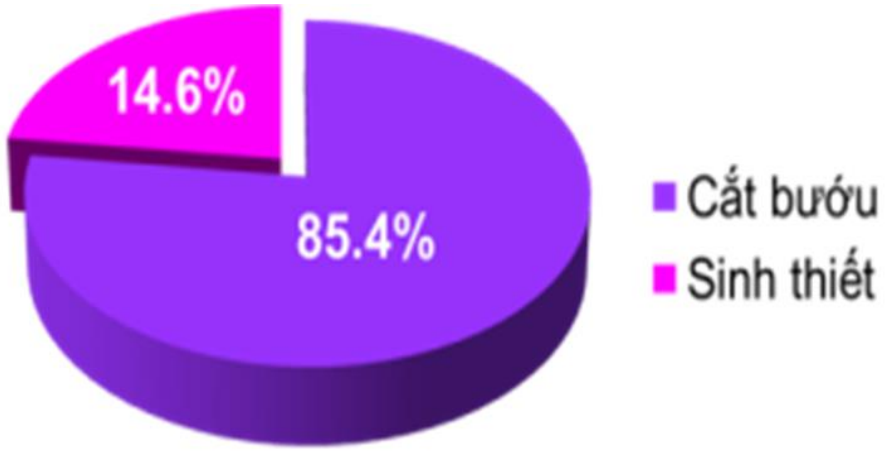
Bảng 1. Đặc điểm vị trí bướu qua nội soi hốc mũi

Vị trí	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bướu khu trú ở hốc mũi – xoang	37	77.08%
Bướu chiếm toàn bộ hốc mũi – xoang	3	6.25%
Bướu ở vách ngăn mũi	3	6.25%
Bướu ở cửa mũi sau	3	6.25%
Bướu ở tiền đình mũi	2	4.2%
Tổng số	**48**	**100**

3.3. Đặc điểm phẫu thuật

3.3.1. Mục đích phẫu thuật:

Chúng tôi tiến hành phẫu thuật qua ngã nội soi mũi xoang với 2 mục đích: Sinh thiết bướu để có giải phẫu bệnh và điều trị triệt để (phẫu thuật cắt bướu triệt để đối với bướu lành và cắt rộng trong các trường hợp ung thư giai đoạn T1-2). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 7/48 trường hợp được tiến hành sinh thiết bướu qua ngã nội soi mũi xoang, chiếm 14.6%.

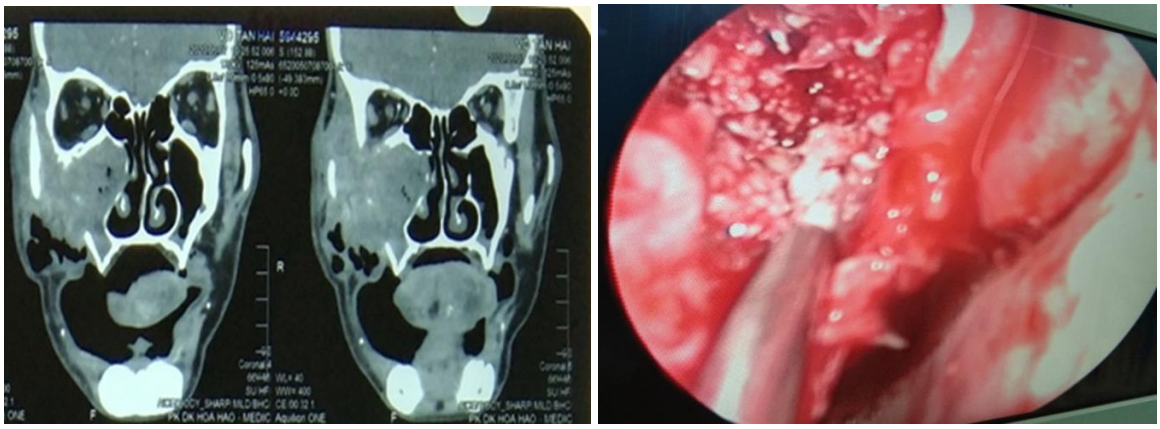


Biểu đồ 2. Tỉ lệ phân bố mục đích phẫu thuật trong nghiên cứu

Nhận xét: Với mục đích sinh thiết bướu để có giải phẫu bệnh, chúng tôi nhận thấy phẫu thuật nội soi mũi xoang là phù hợp, với nhiều ưu điểm: ít xâm lấn, vẫn đảm bảo được lượng mô cần thiết, dần thay thế cho các đường mổ hở kinh điển như phẫu thuật Caldwell-Luc.

Bảng 2. Kết quả mô bệnh học sinh thiết bướu qua ngã nội soi mũi xoang

Mô học	Trường hợp	Tỷ lệ (%)
Lymphoma	3	37.5
Carcinoma tế bào gai	2	25
Nghịch sản nặng	1	12.5
U sợi sinh mạch	1	12.5
Tổng số	**8**	**100**



Hình 3. Phẫu thuật nội soi mũi xoang sinh thiết bướu/ Theo dõi ung thư xoang hàm phải lan hốc mũi (thay vì phẫu thuật mổ hở đường Caldwell – Luc)

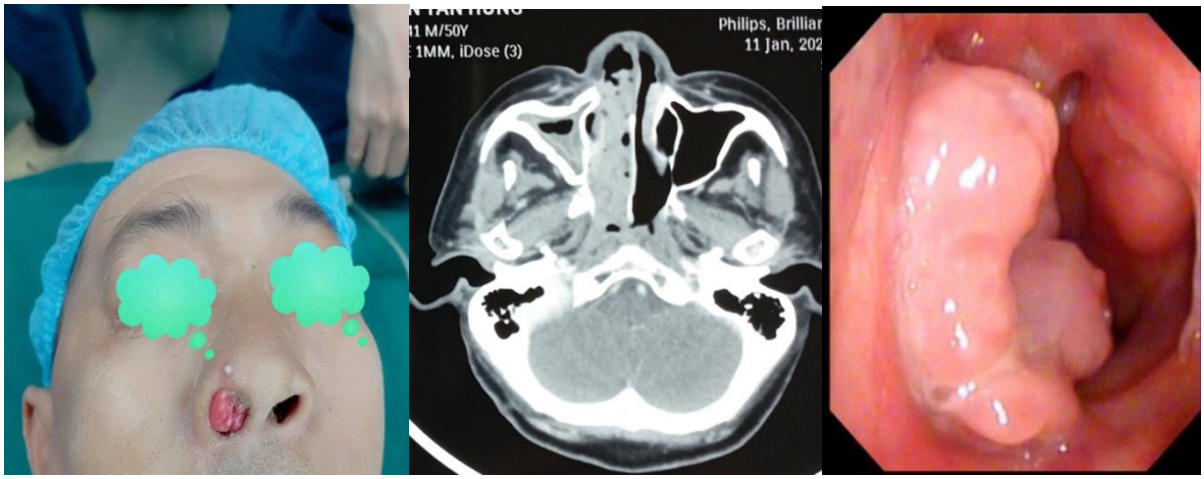
3.3.2. Phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt bướu triệt để (lành tính):

Trong lô nghiên cứu, có 35/48 trường hợp bướu lành tính được chúng tôi tiến hành phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt bướu triệt để.

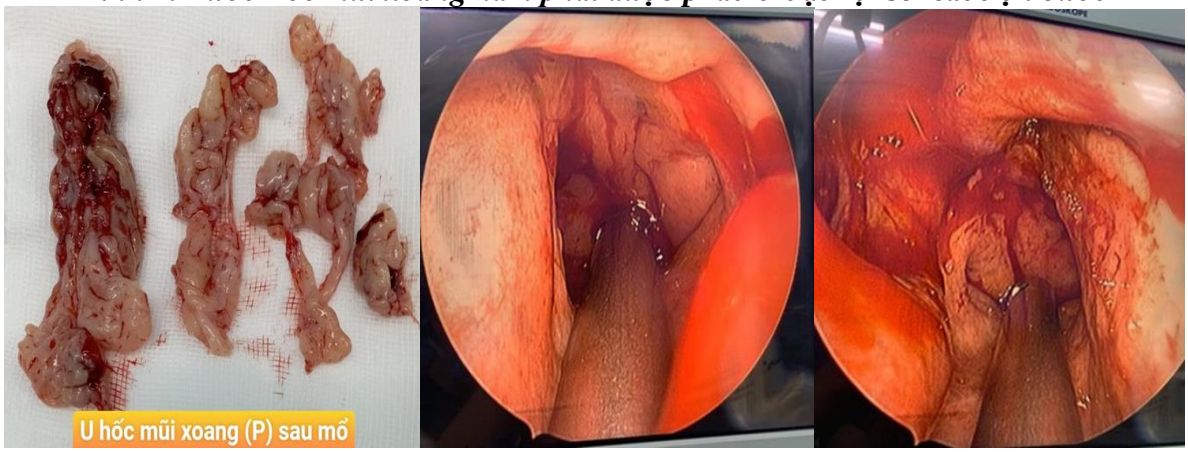
Nhận xét: Với các trường hợp bướu lành tính, việc tiếp cận phẫu thuật nội soi mũi xoang có thể tiến hành cắt bướu triệt để ở hầu hết các ca bệnh. Phẫu thuật nội soi mũi xoang đã và đang được nhiều tác giả trong và ngoài nước tiến hành với nhiều ưu điểm nổi bật mang lại cho bệnh nhân: ít đau, ít xâm lấn, bảo tồn cơ quan chức năng tốt, rút ngắn thời gian nằm viện, giảm thiểu chi phí điều trị. Phương pháp phẫu trị cắt bướu lành tính hốc mũi xoang mà chúng tôi đang áp dụng là phù hợp với y văn cũng như xu hướng y học hiện đại.

Bảng 3. Kết quả mô bệnh học phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt bướu triệt để

Mô học	Trường hợp	Tỷ lệ (%)
Polyp mũi	15	42.8
U nhú đảo ngược	5	14.2
Bướu hỗn hợp TNB phụ	4	11.4
Nấm	3	8.6
Nang nhầy	2	5.7
U mạch máu	2	5.7
U nhú (thường)	1	2.9
U sợi sinh mạch	1	2.9
U vỏ bao thần kinh	1	2.9
U nguyên bào thần kinh khứu giác	1	2.9
Tổng số	**35**	**100**



Hình 4. Bướu hốc mũi xoang hàm phải được phẫu thuật nội soi cắt trọn bướu



Hình 5. Đại thể của bướu và phẫu trường sau mổ nội soi mũi xoang cắt trọn bướu

3.3.3. Phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt rộng bướu (ác tính):

Trong lô nghiên cứu, có 6/48 trường hợp bướu ác tính được chúng tôi tiến hành phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt rộng bướu với các trường hợp bướu T1-2. Theo y văn, thì với các trường hợp bướu ác tính giai đoạn sớm (T1-2), còn khu trú, chưa lan rộng, phẫu thuật nội soi mũi xoang vẫn là có thể đảm bảo được bờ phẫu thuật an toàn.

Bảng 4. Kết quả mô bệnh học phẫu thuật nội soi mũi xoang cắt rộng bướu

Mô học	**Trường hợp**	**Tỷ lệ (%)**
Carcinoma tuyến	3	50
Carcinoma bọc dạng tuyến	1	16.7
Carcinoma tế bào gai	2	33.3
Tổng số	**6**	**100**

3.4. Đặc điểm hậu phẫu

3.4.1. Thời gian nằm viện: Hầu hết bệnh nhân trong lô nghiên cứu của chúng tôi có thời gian nằm viện ngắn, trung bình từ 1 - 2 ngày. Điều này có thể do phẫu thuật nội soi mũi xoang là phẫu thuật ít xâm lấn, nhẹ nhàng, ít đau nên rút ngắn được thời gian nằm viện.

3.4.2. Mức độ hài lòng: Chúng tôi khảo sát mức độ hài lòng của bệnh nhân qua phỏng vấn trực tiếp sau mổ và khi tái khám, ghi nhận hầu hết bệnh nhân đều hài lòng với kết quả ban đầu của phẫu thuật nội soi mũi xoang mang lại, vừa mang lại hiệu quả trong việc điều trị mà vẫn bảo tồn được cấu trúc giải phẫu, chức năng sinh lý và không để lại sẹo (thẩm mỹ).

IV. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu 48 trường hợp phẫu thuật nội soi cắt u mũi xoang tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, từ tháng 10/2020 đến tháng 12/2022, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

4.1. Về đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng thường gặp nhất của u mũi xoang là nghẹt mũi, ảnh hưởng chức năng thở của bệnh nhân. Triệu chứng gợi ý ác tính: chảy máu mũi, kèm gây biến dạng vùng mặt (do u xâm lấn).

4.2. Về đặc điểm phẫu thuật

- Phẫu thuật nội soi với mục đích sinh thiết u mũi xoang hoặc điều trị cắt u lành tính triệt để là phù hợp với sinh lý và chức năng mũi xoang, mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân. Qua đó, dần thay thế những phẫu thuật mổ hở (như phẫu thuật Caldwell – Luc) mang tính tàn phá không cần thiết.
- Phẫu thuật nội soi vẫn có thể thực hiện được với các trường hợp u ác mũi xoang giai đoạn T1-2, vừa đảm bảo lấy sạch u và rìa diện cắt cũng như đảm bảo chức năng sinh lý mũi xoang.
- Ngoài ra, phẫu thuật nội soi cắt u mũi xoang khi cần thiết, có thể kết hợp với các đường mổ hở kinh điển, để giúp cho phẫu thuật mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân.
- Phẫu thuật nội soi cắt u mũi xoang là phù hợp với sinh lý chức năng mũi xoang, cũng là xu hướng tất yếu, đã và đang phát triển mạnh mẽ trên thế giới cũng như Việt Nam. Vì vậy, phẫu thuật nội soi cắt u mũi xoang cần được tiếp tục áp dụng vì những lợi ích mà nó mang lại cho bệnh nhân.
- Nghiên cứu thêm những hướng phát triển mới trong việc ứng dụng nội soi mũi xoang cắt u trong các trường hợp ác tính giai đoạn trễ T3-4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Kiên Hữu, Nguyễn Hữu Khôi** (2004), "Góp phần nghiên cứu một số mốc giải phẫu vùng mũi xoang ứng dụng trong phẫu thuật nội soi mũi xoang", Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, Chuyên đề Tai mũi họng – Mắt, Tập 8, Phụ bản số 1, Nhà xuất bản Y học TP.Hồ Chí Minh, trang: 10-17.
2. **Nguyễn Minh Hảo Hớn, Từ Cẩm Hương** (2022), "Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của u ác tính mũi xoang tại bệnh viện Tai Mũi Họng TP.Hồ Chí Minh từ tháng 01/2019 – tháng 12/2020", Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh, Chuyên đề Tai mũi họng –

Phẫu thuật đầu cổ, Nhà xuất bản Y học TP.Hồ Chí Minh, trang: 65-69.

3. **Trần Viết Luân, Lê Thanh Lâm** (2021), "Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi mũi lấy u lành tính trong xoang hàm bằng cách kết hợp đường vào trước ống lệ mũi", Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh, Chuyên đề Tai mũi họng – Phẫu thuật đầu cổ, Nhà xuất bản Y học TP.Hồ Chí Minh, trang: 136-141.
4. **Trần Minh Trường, Hoàng Bá Dũng, Nguyễn Hữu Dũng, Phan Thị Thanh Nhân** (2022), "Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật sớm sau phẫu thuật ung thư hàm sàng theo giai đoạn bệnh tại khoa Tai Mũi Họng – Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 9/2020 đến tháng 06/2021", Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh, Chuyên đề Tai mũi họng – Phẫu thuật đầu cổ, Nhà xuất bản Y học TP.Hồ Chí Minh, trang: 139-151.
5. **Basavaraj P. Belaldavar, Ritika Batra** (2020), "Adenoid cystic carcinoma of the nasal septum: A rare case report", Journal of the Scientific Society, Vol 40/ Issue 1/ January-April 2013: 39-40.
6. **Jaspreet Singh Badwal** (2017), "Cancer of the nasa septum", World Journal of pharmaceutical and medical research, 3(1): 197-200.
7. **Huseyin Barkın Yavuz** (2019). "Endoscopic Surgery for Sinonasal Cancer", Eur J Rhinol Allergy 2019; 2(3): 75-78.
8. **European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base - EPOS** (2020), Supplement-22, 20-59.

ĐÁNH GIÁ PHẪU THUẬT TẠO HÌNH UNG THƯ DA MẶT BẰNG VẠT ĐẢO MŨI MÁ

Nguyễn Xuân Trực[1], Lê Văn Cường[2], Nguyễn Việt Dũng[2], Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh[1], Nguyễn Đăng Khoa[1], Trần Thanh Tùng[1], Võ Nguyễn Phương Nam[1], Võ Duy Phi Vũ[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định kết quả điều trị phẫu thuật ung thư da mặt có sử dụng kỹ thuật tạo hình bằng vạt đảo mũi má.

Phương pháp: Mô tả loạt ca ung thư da mặt được điều trị phẫu thuật cắt rộng bướu, tạo hình khuyết hổng bằng vạt đảo mũi má tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng và khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2021 đến 10/2022.

Kết quả: 32 trường hợp ung thư da mặt đã được phẫu thuật cắt rộng và tạo hình bằng vạt đảo mũi má. Tỷ lệ nam/nữ là 1,46. Tuổi trung bình là 65,7 tuổi (46 - 92 tuổi). Giải phẫu bệnh carcinôm tế bào đáy là 71,9% và tế bào gai là 28,1%. Giai đoạn T2-3 chiếm đa số 65,7% và T4 chiếm 12,5%. Khuyết hổng phức tạp chiếm 59,4% và đơn giản chiếm 40,6%. Kích thước vạt từ 2cm x 2cm đến 6,5cm x 8cm (kích thước trung bình: 3,5cm x 6cm). Thời gian theo dõi sau điều trị là 3 - 22 tháng (trung bình 6 tháng) và ghi nhận tái phát 1 trường hợp (3,1%). Vạt sung huyết tĩnh mạch sau mổ chiếm 9,4%, cả 3 trường hợp tự hồi phục không cần can thiệp. Tỷ lệ sống còn của vạt là 100%. Kết quả vạt đạt mức độ từ trung bình đến tốt ở phương diện chức năng và thẩm mỹ lần lượt là 96,9% và trên 90%.

Kết luận: Phẫu thuật tạo hình khuyết hổng vùng mặt bằng vạt đảo mũi má trong ung thư da mặt là một lựa chọn đáng tin cậy, màu sắc – cấu trúc mô phù hợp, độ linh hoạt cao, đảm bảo chức năng và thẩm mỹ, phẫu thuật một thì.

Từ khóa: Vạt đảo mũi má, phẫu thuật tạo hình, da mặt, ung thư.

SUMMARY

RECONSTRUCTION OF FACIAL DEFECTS USING ISLAND NASOLABIAL FLAP

Objective: The objective of the study is to determine the results of reconstructive surgery using island nasolabial flap in facial skin cancer treatment.

Methods: A case series study was described patients with facial skin cancer who underwent radical resection and facial reconstruction with island nasolabial flap at Department of Head and Neck – Otorhinolaryngology Surgery and Department of Head and Neck – Maxillofacial Surgery, Ho Chi Minh City Oncology Hospital between 01/2021 and 10/2022.

Results: In total, 32 patients whose facial defects were reconstructed with island nasolabial flap after radical resection in this study. The

[1]*Bác sĩ Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*TS.BS. Phó Trưởng Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Trực

Email: trucnguyen1836@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/09/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

male/female ratio is 1,46. Their mean age was 65,7 years (range, 46 - 92 years). The pathological result of basal cell carcinoma was 71,9% and squamous cell carcinoma was 28,1%. The most frequent stage was T2 and T3 (65,7%), followed by T4 (12,5%). Complex defect was 59,4% and simple defect was 40,6%. The size of flap ranged from 2cm x 2cm to 6.5cm x 8cm (average size was 3.5cm x 6cm). The following time after treatment was 3 to 22 months (mean time was 6 months) and reported 1 case local recurrence (3,1%). Only 3 cases presented venous congestion (9,4%) and all of them recovered spontaneously without intervention. All of the flaps survived completely (100%) with functional and aesthetically pleasing results, that rated from moderate to good respectively 96,9% and over 90%.

Conclusions: Island nasolabial flap prefers as a reliable flap, suitable color and structure tissue, high flexibility, ensuring good recovery of nearby area functions, satisfied aesthetics and one – staged surgery.

Keywords: Island flap, pedicle, reconstructive surgery, facial skin, cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư da là ung thư hay gặp nhất vùng đầu và cổ trong đó vùng mặt chiếm 90%, vì đây là khu vực tiếp xúc thường xuyên với ánh nắng mặt trời[1]. Ung thư carcinôm tế bào đáy và ung thư carcinôm tế bào gai là hai loại mô học phổ biến nhất, lần lượt chiếm 80% và xấp xỉ 20% trong ung thư da. Điều trị ung thư da hiện nay chủ yếu là phẫu thuật cắt rộng bướu theo tiêu chuẩn nhằm loại bỏ hoàn toàn tổ chức ung thư và đảm bảo diện cắt an toàn. Tuy nhiên, sau phẫu thuật cắt rộng bướu kiểm soát đúng mức diện cắt sẽ để lại khuyết hổng vùng mặt có thể gây tổn hại về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Phẫu thuật tạo hình che phủ khuyết hổng đóng vai trò quan trọng nhằm phục hồi hình thái khuôn mặt, chức năng vùng đầu và cổ của bệnh nhân.

Vạt đảo mũi má trên cơ sở cải biên từ vạt mũi má kinh điển là vạt tại vùng phù hợp tái tạo khuyết hổng vùng mặt, có nhiều ưu điểm như kết cấu vạt – màu sắc da tương thích với khuyết hổng, độ linh hoạt cao, hệ thống mạch máu nuôi dưỡng dồi dào, thẩm mỹ tốt... nên là vạt phù hợp trong tái tạo vùng mặt[2].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư da mặt được chẩn đoán và điều trị phẫu thuật cắt rộng bướu tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng và khoa ngoại đầu cổ, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2021 đến tháng 10/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả loạt ca.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh:

(1) Bệnh nhân ung thư da mặt có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào đáy hoặc carcinôm tế bào gai.

(2) Bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng với diện cắt tiêu chuẩn theo tác giả Brodlane (5mm đối với carcinôm tế bào đáy và 1cm với carcinôm tế bào gai) và tạo hình bằng vạt đảo mũi má.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

- Kỹ thuật mổ:

+ Phẫu thuật cắt rộng khối ung thư kèm tổ chức thâm nhiễm đến vùng mô lành xung quanh với rìa diện cắt tiêu chuẩn và đánh giá an toàn rìa diện cắt với 5 vị trí đại diện (trên, dưới, 2 bên và đáy), lấy thêm diện cắt nếu

thám sát nghi ngờ xâm lấn thần kinh, xương, mạch máu...

+ Thiết kế vạt đảo mũi má dọc theo rãnh mũi má cùng bên dựa vào kích thước, hình dạng, vị trí của khuyết hổng. Đường phía trong của vạt phải trùng hoặc song song và cách nếp mũi má vài mm.

+ Mở rộng chiều dài của vạt và một phần vạt có thể không nằm trên đường đi của hệ động – tĩnh mạch mặt nhưng vẫn đảm bảo vị trí vạt da có nguồn cung cấp máu ổn định.

+ Bóc tách vạt đến tận cuống (động mạch mặt, động mạch góc hoặc động mạch môi trên), nên chừa lại ít mô mỡ xung quanh cuống nếu cuống không có tĩnh mạch đi kèm mục đích để dẫn lưu tĩnh mạch và bạch huyết.

- Tiêu chuẩn đánh giá:

+ Kết quả điều trị triệt căn ung thư, kết quả sống còn của vạt, biến chứng, kết quả thẩm mỹ và phục hồi chức năng sau điều trị.

+ Đánh giá chức năng thông qua các di chứng sau phẫu thuật và so sánh với chức năng cơ quan trước phẫu thuật theo bảng 1, chia làm 4 mức độ (1) tốt hơn, (2) không thay đổi, (3) giảm chức năng, (4) mất chức năng tương đương rất tốt, tốt, trung bình, kém.

+ Tiêu chuẩn đánh giá thẩm mỹ theo tác giả Driscoll dựa trên mức độ nhận biết sẹo sau phẫu thuật tạo hình, sự mất cân xứng hoặc biến dạng vùng mặt (Bảng 1). Ngoài ra chúng tôi ghi nhận mức độ hài lòng thẩm mỹ của bệnh nhân gồm 2 mức độ là hài lòng và không hài lòng.

Bảng 1. Đánh giá mức độ thẩm mỹ sau phẫu thuật theo Driscoll

Mức độ	Kết quả ghi nhận
Rất tốt	Không mất cân xứng, không có sẹo hoặc không có dấu hiệu nào chứng tỏ đã được tạo hình
Tốt	Mất cân xứng ít hoặc thấy sẹo nhưng không làm biến dạng mặt
Trung bình	Mất cân xứng trung bình hoặc sẹo làm biến dạng mặt ít
Xấu	Biến dạng rõ hoặc sẹo làm ảnh hưởng rõ đến mặt bệnh nhân

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

32 bệnh nhân ung thư da vùng mặt trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 65,7 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,46. Trong đó 20 trường hợp đến từ nông thôn làm nghề nông, trồng trọt, chăn nuôi, có tiền căn bệnh nền và hút thuốc lá (chiếm 62,5%). Phần lớn bệnh nhân có tiền căn tiếp xúc với ánh sáng mặt trời thời gian dài (90,6%). Đặc điểm sang thương và khuyết hổng trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm sang thương và khuyết hổng

Đặc điểm	N	Tỷ lệ	Đặc điểm	N	Tỷ lệ
Vị trí sang thương			**Giai đoạn T**		
- Má	6	18,8	- T1	7	21,9%
- Môi trên	2	6,3%	- T2	10	31,3%
- Mũi	16	50%	- T3	11	34,4%
- Rãnh mũi má	5	15,6%	- T4	4	12,5%
- Mi mắt dưới	3	9,4%			

Giải phẫu bệnh sau mổ			Mức độ khuyết hổng		
- Carcinôm tế bào đáy	23	71,9%	- Đơn giản	13	40,6%
- Carcinôm tế bào gai	9	28,1%	- Phức tạp*	19	59,4%
Tổng	**32**	**100%**	**Tổng**	**32**	**100%**

*: Khuyết hổng phức tạp là khuyết hổng chiếm ≥ 2 đơn vị thẩm mỹ vùng mặt (liên cơ quan) hoặc khuyết hổng sâu bao gồm sụn, xương hoặc niêm mạc các hốc tự nhiên kế cận

Phần lớn bệnh nhân ung thư da mặt trong nghiên cứu ở giai đoạn T2-T3 (65,7%), chỉ 4 trường hợp giai đoạn tiến xa tại chỗ T4 (12,5%). Khuyết hổng đơn giản chiếm 40,6% (13 trường hợp) và khuyết hổng phức tạp chiếm 59,4% (19 trường hợp), kích thước khuyết hổng trung bình sau cắt rộng là 3,6cm x 4,5cm.

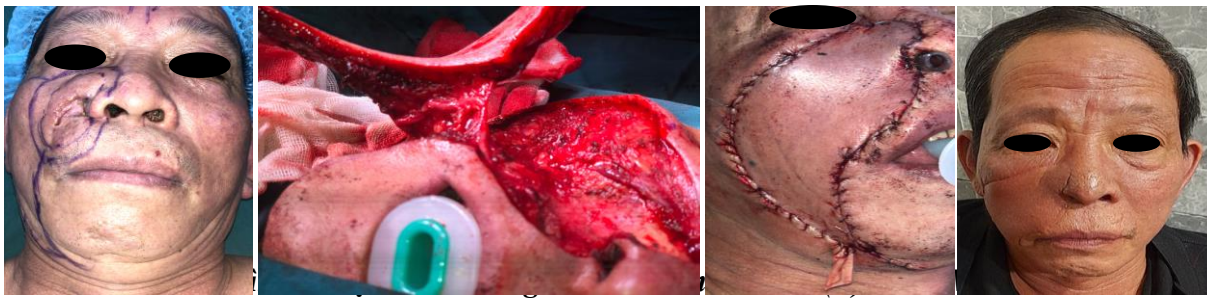
Kích thước vạt trung bình là 3,5cm x 6cm, vạt nhỏ nhất là 2cm x 2cm và lớn nhất là 6,5cm x 8cm, trong đó có 3 trường hợp sử dụng vạt đảo mũi má phức hợp da – cơ – niêm mạc (9,4%). Tất cả vạt đều là vạt đảo mũi má có cuống mạch dưới da, 13 trường hợp sử dụng cuống động mạch góc (nhánh tận của động mạch mặt) chiếm nhiều nhất với 40,6%, tiếp theo là cuống động mạch mặt chiếm 25% (8/32 trường hợp) và 11 trường hợp còn lại (34,4%) được phẫu tích động mạch môi trên làm cuống dưới da của vạt đảo mũi má. Thời gian phẫu thuật dài nhất là 300 phút và ngắn nhất là 45 phút, thời gian phẫu thuật trung bình là 125,2 ± 71,3 phút.

Thời gian theo dõi dài nhất 22 tháng và ngắn nhất 3 tháng (trung bình 6 tháng) ghi nhận 3 trường hợp diện cắt dương tính ở đáy chiếm 9,4% và tái phát 1 trường hợp sau phẫu thuật 6 tháng (3.1%). Vạt được cấp máu tốt sau mổ là 90,6%, vạt sung huyết tĩnh mạch chiếm 9,4% tuy nhiên cả 3 trường hợp này tự hồi phục và không cần can thiệp. Tỷ lệ sống còn của vạt là 100%.

Kết quả phục hồi chức năng sau phẫu thuật đạt kết quả tốt chiếm đa số với 30 trường hợp (93,8%), 1 trường hợp đạt kết quả trung bình và 1 trường hợp đạt kết quả kém (3,1%). Kết quả thẩm mỹ đạt từ mức độ trung bình đến rất tốt cải thiện theo thời gian 3 - 6 -12 tháng lần lượt là 87,5% - 94,1% - 100% được trình bày ở bảng 3. Phần lớn 31 bệnh nhân hài lòng với thẩm mỹ khuôn mặt sau phẫu thuật (96,7%) và 1 bệnh nhân không hài lòng (3,1%).

Bảng 3. Kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật

Kết quả	3 tháng		6 tháng		12 tháng	
	N	Tỷ lệ	N	Tỷ lệ	N	Tỷ lệ
Rất tốt	5	15,6%	4	23,5%	1	12,5%
Tốt	16	50%	6	35,3%	4	50%
Trung bình	7	21,9%	6	35,3%	3	37,5%
Xấu	4	12,5%	1	5,9%	0	0%
Tổng cộng	32	100%	17	100%	8	100%



A: Hình ảnh sang thương và thiết kế vạt trước mổ.

B, C: Vạt đảo mũi má cuống động mạch mặt kích thước 5 x 10cm.

D: Hình ảnh bệnh nhân 6 tháng sau phẫu thuật



A **B** **C**



D **E**

Hình 2. Bệnh nhân ung thư da má (P) T1N0M0

A-C: Vạt đảo mũi má động mạch góc tạo hình khuyết hổng má kích thước 2 x 2cm.

D, E: Hình ảnh bệnh nhân sau mổ 6 tháng và 1 năm



A B C D

Hình 3. Bệnh nhân ung thư da rãnh mũi má (T) T3N0M0

A: Hình ảnh sang thương trước mổ và thiết kế vạt đảo mũi má.

B: Vạt đảo mũi má cuống động mạch góc.

C, D: Hình ảnh bệnh nhân sau mổ 6 tháng và 1 năm



A B C D

Hình 4. Bệnh nhân ung thư da mi mắt dưới (P) T4N0M0 xâm lấn xương mũi và nhãn cầu

A-C: Vạt đảo mũi má cuống động mạch môi trên kích thước 3 x 10cm tạo hình khuyết hổng phức tạp.

D: Hình ảnh bệnh nhân sau mổ 6 tháng

IV. BÀN LUẬN

Vạt đảo mũi má sử dụng cuống mạch dưới da được nhiều tác giả trên thế giới ưa chuộng nhờ vào ưu điểm có hệ thống mạch máu cung cấp máu dồi dào và độ linh hoạt cao. Kỹ thuật tạo hình khuyết hổng các đơn vị vùng mặt bằng vạt đảo mũi má sử dụng cuống mạch máu rất đa dạng dựa trên động mạch mặt và các nhánh của nó. Nghiên cứu này thiết kế vạt đảo mũi má chủ yếu dựa trên cơ sở cấp máu từ các nhánh tận và nhánh bên của động mạch mặt như cuống động mạch góc và động mạch môi trên để tạo hình các khuyết hổng vùng mặt đặc biệt vị trí tầng trên mặt, ngược lại sang thương vị trí tầng dưới mặt (môi trên) chúng tôi sử dụng cơ sở cấp máu từ động mạch mặt. Nhờ cơ sở cuống mạch máu nuôi đủ mạnh và được phẫu tích tới tận cuống mạch giúp vạt có độ linh hoạt và vươn xa tới các vị trí khuyết hổng cao như sống mũi, mi mắt dưới[3].

Nhiều tác giả trên thế giới đánh giá vạt đảo mũi má có nhiều ưu thế trong tạo hình sang thương ung thư da mặt giai đoạn sớm hoặc trung gian (T1 đến T3), ngược lại giai đoạn T4 thường không sử dụng vạt đảo mũi má[4],[5],[6]. Trong nghiên cứu, 4 trường hợp ung thư da lan rộng tại chỗ T4 (xâm lấn xương, nhãn cầu...) được tạo hình bằng vạt đảo mũi má sau cắt rộng bướu, cả 4 trường hợp không ghi nhận tái phát, không biến chứng, vạt sống tốt, phục hồi chức năng cơ quan tốt và tất cả bệnh nhân đều hài lòng với hình thái khuôn mặt sau mổ. Khuyết hổng trong nghiên cứu phần lớn là khuyết hổng phức tạp (59,4%) do đa số bệnh nhân có đời sống xã hội tương đối thấp nên thường chỉ khám bệnh khi sang thương lan rộng xâm lấn cơ quan lân cận gây ảnh hưởng chức năng, cấu trúc và hình thái vùng mặt. Chúng tôi ghi nhận kích thước khuyết hổng sau phẫu thuật trung bình là 3,6cm x 4,5cm với kích thước lớn nhất là 6cm x 6cm và có 3 trường hợp sử dụng vạt đảo mũi má phức hợp da – cơ - niêm mạc chứng minh vạt nhiều ưu điểm, đáng tin cậy trong tạo hình các khuyết hổng kích thước lớn, phức tạp, phù hợp với các giai đoạn tiến xa tại chỗ, từ đó giúp mở rộng chỉ định phẫu thuật tận gốc và tạo hình vùng mặt.

Biến chứng trong nghiên cứu chỉ ghi nhận 3 trường hợp vạt sung huyết tĩnh mạch sau phẫu thuật một tuần, các bệnh nhân đều được theo dõi và cả 3 trường hợp tự hồi phục tốt. Chúng tôi cho rằng trong những trường hợp này, nguyên nhân hoại tử vạt có thể liên quan đến kỹ năng phẫu tích vạt.

Đảm bảo an toàn về mặt điều trị tận gốc ung thư là mục tiêu chính của điều trị, sau đó phục hồi chức năng cơ quan và che lấp khuyết hổng đảm bảo sự liền thương đóng vai trò quan trọng, được ưu tiên hơn yêu cầu về thẩm mỹ trong phẫu thuật tạo hình. Phục hồi chức năng đạt kết quả tốt chiếm đa số trong nghiên cứu; nghiên cứu cũng cho thấy các trường hợp chưa đạt được kết quả phục hồi chức năng tốt trên 1 trường hợp tái phát ung thư da sau phẫu thuật ban đầu và vạt đảo mũi má trong trường hợp này là phù hợp, vạt có kích thước 6cm x 8cm tạo hình che phủ toàn bộ khuyết hổng phức tạp liên cơ quan má - mi mắt dưới; tổn thương nhánh thần kinh bờ hàm dưới có thể xảy ra trong quá trình phẫu tích cuống động mạch dẫn đến tình trạng miệng khép không kín và do khuyết hổng mất gần toàn bộ mi mắt dưới nên sau tạo hình vạt có sự sa trệ mi mắt xuống dưới dẫn đến mắt nhắm không kín. Vì vậy trong quá trình phẫu thuật nói chung và thì thu hoạch vạt đảo mũi má - phẫu tích cuống động mạch nói riêng cần thao tác cẩn thận, nhẹ nhàng tránh sang chấn những cơ quan quan trọng như mạch máu, thần kinh, ống tuyến nước bọt mang tai...

Kết quả thẩm mỹ đạt từ trung bình đến rất tốt chiếm tỷ lệ lớn theo từng thời điểm đánh giá trong nghiên cứu[7]. Chúng tôi nhận định vạt đảo mũi má là vạt có nhiều ưu điểm về mặt thẩm mỹ: màu sắc tương đồng với vùng da lành xung quanh, độ dày phù hợp với khuyết hổng, có thể tạo hình những vùng da đặc biệt như mi mắt hay vùng da có tiền căn xạ trị trước đó, nhiều tác giả nhận định vạt đảo mũi má tạo hình sẽ có đường nét mặt rất tốt. Ngoài ra vạt đảo mũi má nằm trùng với rãnh mũi má vì thế sẹo vị trí cho vạt sẽ nằm ở vị trí nếp tự nhiên nên sẽ khó nhìn thấy và cải thiện thẩm mỹ sau phẫu thuật. Theo Bùi Xuân Trường, đối với những khuyết hổng phức tạp, lý tưởng nhất là tái tạo các cấu trúc mô bị mất bằng đúng loại mô đó với kích thước và hình thể thích hợp.

V. KẾT LUẬN

Vạt đảo mũi má là vạt da có ưu điểm về màu sắc - cấu trúc mô tương đương với mô xung quanh khuyết hổng, hệ thống mạch máu cung cấp dồi dào, độ linh hoạt cao, phục hồi chức năng cơ quan tốt và nhiều ưu thế về mặt thẩm mỹ như sẹo nơi cho vạt trùng với nếp rãnh mũi má. Phương pháp phẫu thuật tạo hình một thì cho kết quả tốt, an toàn cao và chi phí thấp. Kết quả nghiên cứu là tiền đề để mở rộng chỉ định cho những trường hợp khuyết hổng vùng mặt kích thước lớn, sâu hoặc phức tạp trong phẫu thuật ung thư da vùng mặt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Watkinson CJ, Gaze NM, Wilson AJ** (2000): Tumor of the skin and ear. Trong: Watkinson CJ, Gilbert WR. Stell and Maran's Head and Neck Surgery. 4th edition, pp 409-440. CRCP.
2. **Patel AA, Cheng A. The Nasolabial Flap.** Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 28: 7-12.
3. **Kerem H, Bali U, Sönmez E, el at.** The cranially based contralateral nasolabial flap for reconstruction of paranasal and periorbital surgical defects. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 67: 655-661.
4. **Tatar S, Yontar Y, Özmen S.** Superiorly based nasolabial island flap for reconstruction of the lateral lower eyelid. Turk J Med Sci, 47: 1673-1680.
5. **Kerem H, Bali U, Sönmez E, el at.** Cranially-based nasolabial flaps for the reconstruction of nasal surgical defects. Arch Plast Surg, 45: 140-145.
6. **Yoon TH, Yun IS, Rha DK, el at.** Reconstruction of various perinasal defects using facial artery perforator-based nasolabial island flaps. Arch Plast Surg, 40: 754-760.
7. **Driscoll BP, Baker SR.** Reconstruction of nasal alar defects. Arch Facial Plast Surg, 3: 91-99.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TUYẾN GIÁP QUA NGÃ VÚ – NÁCH HAI BÊN

Trần Sơn Vũ[1], Võ Duy Phi Vũ[2], Nguyễn Việt Dũng[3], Lê Văn Cường[3], Phạm Duy Hoàng[4], Trần Thanh Phương[1], Trương Công Tuấn Anh[1], Nguyễn Đức Hương[1], Nguyễn Đăng Khoa[1], Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh[1], Trần Thanh Tùng[1], Nguyễn Hoàng Thiên Bảo[1], Hồ Thiên Tân[1], Nguyễn Trần Minh Khánh[1], Đặng Thanh Hào[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú - nách hai bên và khảo sát sự hài lòng về mặt thẩm mỹ của bệnh nhân với phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên.

Phương pháp: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả loạt ca, các trường hợp được chẩn đoán phình giáp đa hạt 2 thùy được phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2020 đến 30/09/2022.

Kết quả:

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 41 bệnh nhân đều là nữ, chiếm 100%. Trong 41 trường hợp này độ tuổi trung bình ghi nhận được là 32,6 ± 8,7 tuổi. Thời gian phẫu thuật trung bình là 152,7 phút ± 54,6 phút, trung vị là 150 phút. Lượng máu mất trong lúc mổ trung bình là 30 ± 24,9ml. Thời gian nằm viện trung bình là 2,9 ± 0,3 ngày. Điểm đau sau mổ theo thang điểm của VAS trung bình là 3 ± 1,01 điểm. Thang điểm POSAS (patient and observer scar assessment scale) gồm hai phần OSAS (observer scar assessment scale) do phẫu thuật viên tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau phẫu thuật đánh giá 5 điểm và PSAS (patient scar assessment scale) do bệnh nhân từ đánh giá tại thời điểm 1 tháng là 6,3 ± 0,9 điểm và thời điểm 3 tháng là 6,1 ± 0,3 điểm, thang điểm VRS (verbal response score) chúng tôi ghi nhận ở thời điểm 1 tháng chiếm 26,8% và rất hài lòng chiếm 73,2%, thời điểm 3 tháng ghi nhận tỷ lệ hài lòng và rất hài lòng lần lượt là 9,8% và 90,3%.

Kết luận:

Phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên là một kỹ thuật an toàn, hiệu quả và đạt được độ thẩm mỹ cao khi thực hiện trên những bệnh nhân phình giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Từ khóa: tiếp cận ngã vú – nách hai bên, phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp.

[1]*Bác sĩ Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*TS.BS. Phó Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[4]*ThS.BSCKII. Phó Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Sơn Vũ

Email: drtransonvu@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY

VIA THE BILATERAL BREAST - AXILLARY APPROACH

Objective: This study aimed to evaluate the early outcomes of endoscopic thyroidectomy via bilateral axillo-breast approach and assess patient satisfaction with the aesthetic outcomes of endoscopic thyroidectomy via bilateral axillo-breast approach.

Methods: We conducted a descriptive case series study, including patients diagnosed with multinodular goiter who underwent endoscopic thyroidectomy via bilateral axillo-breast approach at the Department of Head and Neck Surgery—Otolaryngology, Ung Buou Hospital, Ho Chi Minh City, from January 1, 2020, to September 30, 2022.

Results: Our study included 41 female patients, accounting for 100% of the cases. The mean age of the patients was 32,6 ± 8,7 years. The average operative time was 152,7 minutes ± 54,6 minutes, with a median of 150 minutes. The average blood loss during surgery was 30 ± 24,9ml. The average length of hospital stay was 2,9 ± 0,3 days. The postoperative pain score on the Visual Analog Scale (VAS) was 3 ± 1,01. The POSAS (patient and observer scar assessment scale) consists of two parts: OSAS (observer scar assessment scale) assessed by the surgeon at 1 month and 3 months after surgery, with a score of 5, and PSAS (patient scar assessment scale) assessed by the patient at 1 month with a score of 6,3 ± 0,9 and at 3 months with a score of 6,1 ± 0,3. On the VRS (verbal response score) scale, at 1 month, we observed that 26,8% of patients were satisfied and 73,2% were very satisfied. At 3 months, the rates of satisfaction and high satisfaction were 9,8% and 90,3%, respectively.

Conclusions: Endoscopic thyroidectomy via bilateral axillo-breast approach is a safe and effective technique with high aesthetic outcomes when performed on patients with multinodular goiter at Ung Buou Hospital, Ho Chi Minh City.

Keywords: bilateral axillo-breast approach, endoscopic thyroidectomy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong hơn hai thập kỷ qua đã có nhiều kỹ thuật phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp được phát triển và áp dụng với mục đích giảm thiểu sẹo mổ, ít xâm lấn trong phẫu thuật nhưng vẫn đảm bảo được hiệu quả và an toàn khi điều trị. Có thể kể đến phẫu thuật nội soi tiếp cận tuyến giáp từ ngã nách – quầng vú một bên (UABA), ngã nách hai bên vú (ABBA), ngã vú – nách hai bên (BABA), tiếp cận phía sau tai với đường mổ căng da mặt (RA), phẫu thuật tuyến giáp nội soi qua ngã tiền đình miệng (TOETVA). Nhìn chung mỗi kỹ thuật phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp đều có những ưu nhược điểm khác nhau khi áp dụng trong từng trường hợp cụ thể. Trong đó phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên (BABA) là một trong những phương pháp được ứng dụng nhiều nhất hiện nay đặc biệt là các tác giả ở Hàn Quốc. Phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp tiếp cận ngã vú – nách hai bên lần đầu được công bố với Choe và cộng sự năm 2007, tác giả đã cải tiến kỹ thuật tiếp cận ngã vú – nách của Shimazu bằng cách sử dụng thêm 1 Trocar ở vùng nách đối bên để đạt được phẫu trường tối ưu nhằm thuận lợi hơn trong việc bộc lộ và phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp. Tại Việt Nam phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp cũng đã được triển khai và áp dụng tại nhiều bệnh viện trên khắp cả nước với độ hiểu quả và an toàn cao với phương pháp tiếp cận ngã miệng hay ngã nách hai bên vú. Tuy nhiên chưa có nhiều tác giả công bố kết quả đối với phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên. Bệnh viện Ung Bướu

Thành phố Hồ Chí Minh đã bắt đầu tiến hành thực hiện kỹ thuật này từ 01/2020. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm giải đáp câu hỏi: ***"An toàn và hiệu quả của phương pháp phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh như thế nào?"***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân được chẩn đoán phình giáp đa hạt 2 thùy được phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2020 đến 30/09/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả loạt ca.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả loạt ca, các trường hợp được thực hiện phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú - nách hai bên, tại Khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân được chẩn đoán phình giáp đa hạt 2 thùy.
- Bệnh nhân có kết quả FNA xác định là phình giáp.
- Siêu âm vùng cổ xác định kích thước tuyến giáp không lớn hơn 10cm.
- Siêu âm vùng cổ xác định nhân giáp lớn nhất không lớn hơn 8cm.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân được phân độ nguy cơ gây mê hồi sức ASA ≥ 3.
- Bệnh nhân có tiền căn xạ trị vùng cổ, ngực.
- Bệnh nhân có tiền căn phẫu thuật đầu cổ.
- Bệnh nhân có tình trạng viêm tuyến giáp kèm theo.
- Bệnh nhân có nhân giáp thòng trung thất.
- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp hoặc nghi ngờ ung thư tuyến giáp.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.2.4. Các bước tiến hành:

- Bệnh nhân nhập viện:
- Khám và làm xét nghiệm cận lâm sàng.
- Xét nghiệm chức năng tuyến giáp, siêu âm, FNA.

- Hội chẩn khoa:

- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật nội soi tuyến giáp với kỹ thuật BABA.
- Bệnh nhân đồng ý phẫu thuật và được tiến hành ghi nhận vào nghiên cứu.

- Phẫu thuật:

- Đánh giá trong phẫu thuật: Lượng máu mất, tổn thương thần kinh hồi thanh quản, số lượng tuyến phó giáp được bảo tồn, thời gian phẫu thuật, kích thước nhân giáp và số lượng nhân giáp.
- Đánh giá sau phẫu thuật:
  - Hậu phẫu: Chảy máu, tràn khí dưới da, hạ canxi máu, khàn tiếng, đau.
  - 1 tháng, 3 tháng sau phẫu thuật: khàn tiếng, hạ canxi máu, dị cảm da, thẩm mỹ sẹo sau phẫu thuật.

- Thu thập số liệu: Thu thập số liệu qua các biến số.

- Phân tích số liệu: sử dụng biến số đã thu thập, sử dụng phần mềm SPSS version 25.0 để thống kê và xử lý số liệu. Các biến số được thống kê và trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ. Các biến định tính được trình bày theo tỷ lệ, tỷ số phần trăm. Các biến định lượng được biểu diễn với trung bình ± độ lệch chuẩn, trung vị, giá trị lớn nhất và giá trị nhỏ nhất. Chúng tôi chia dữ liệu thành 2

nhóm sao cho tương đồng về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Sau đó tiến hành so sánh trực tiếp giữa 2 nhóm về thời gian phẫu thuật, lượng máu mất.

- Mối tương quan giữa các biến số được dùng phép kiểm Chi bình phương cho biến định tính và phép kiểm T-Student cho biến định lượng, với chỉ số $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

- Viết hoàn chỉnh nghiên cứu.

2.2.5. Kỹ thuật mổ:

Bệnh nhân nằm ngửa, được gây mê nội khí quản, tư thế ngữa cổ. Màn hình nội soi đặt phía trên hướng đầu bệnh nhân. Phẫu thuật viên (PTV) chính có thể đứng bên phải hay trái, PTV phụ và PTV thao tác camera đứng đối diện. Rạch da 5mm vị trí đỉnh nếp lằn nách trước hai bên, đặt trocar 5mm hướng về hõm ức mặt trên cơ ngực lớn, dùng cây bóc tách tạo khoang dưới hõm ức và bờ dưới xương đòn 2 - 3cm. Tiếp tục mở hai trocar 10mm vị trí quầng vú cùng bên (2h) và vị trí đối bên 10h và vị trí này được đặt camera 30^0 hoặc 45^0. Dùng đốt điện đơn cực tạo khoang phẫu thuật từ vùng ngực cho đến vùng cổ và được duy trì bằng khí CO2 bơm liên tục với áp lực 8 - 10mmHg. Khoang phẫu thuật được tạo tại vùng cổ, giới hạn trên vượt qua xương móng và mở rộng vượt qua toàn bộ khối cơ trước giáp hai bên. Bộc lộ tuyến giáp qua đường giữa, xác định khoang vô mạch để kiểm soát tốt cực trên tuyến giáp đồng thời bảo tồn được thần kinh thanh quản trên; các tuyến phó giáp và thần kinh hồi thanh quản hai bên được phẫu tích và bảo tồn. Dùng dao siêu âm để cắt gần trọn hoặc toàn bộ lần lượt hai thùy tuyến giáp. Lấy bướu qua vị trí đặt trocar 10mm ở quầng vú. Đặt dẫn lưu qua trocar 10mm. Khâu các lỗ trocar. Dẫn lưu vết mổ được rút vào ngày thứ 2. Bệnh nhân xuất viện TB sau 2 - 3 ngày, cắt chỉ sau 1 tuần.

2.2.6. Đánh giá sẹo mổ theo thang điểm POSAS:

Thang điểm POSAS bao gồm 2 phần gồm phần câu hỏi do bệnh nhân đánh giá và phần câu hỏi do phẫu thuật viên đánh giá với tổng điểm lần lượt là 60 điểm và 50 điểm. Theo thang điểm POSAS ghi nhận số điểm càng thấp đồng nghĩa với việc sẹo mổ gần như không có sự thay đổi so với da bình thường và hoàn toàn không gây khó chịu đối với bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 41 bệnh nhân đều là nữ, chiếm 100%. Trong 41 trường hợp này độ tuổi trung bình ghi nhận được là 32,6 ± 8,7 tuổi, với bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 16 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 50 tuổi.

Thời gian phẫu thuật trung bình là 152,7 phút ± 54,6 phút, trung vị là 150 phút, dao động từ 75 – 300 phút.

Lượng máu mất trong lúc mổ trung bình là 30 ± 24,9ml với hầu hết các trường hợp có lượng máu mất dưới 50ml (90%) và đặc biệt không có trường hợp nào bị biến chứng chảy máu nhiều trong lúc phẫu thuật.

Chúng tôi chia số liệu thành 2 nhóm, nhóm A gồm 20 trường hợp đầu tiên chúng tôi thực hiện kỹ thuật này, và nhóm B gồm 21 trường hợp còn lại.

Bảng 1. So sánh đặc điểm phẫu thuật thay đổi theo số ca thực hiện

Giá trị trung bình	Nhóm A (N = 20)	Nhóm B (N=21)	Giá trị p
Tuổi	31,9 ± 8,7	33,3 ± 8,7	0,935
Kích thước nhân giáp lớn nhất	38,4 ± 6,6mm	39,4 ± 10,8mm	0,167
Thời gian phẫu thuật	163,7 ± 56 phút	142,2 ± 52,3 phút	0,991
Lượng máu mất	32,5 ± 23,6ml	27,6 ± 26,4ml	0,958

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian nằm viện dao động 2 - 4 ngày, với phần lớn trường hợp được xuất viện vào hậu phậu ngày 3 chiếm 86,7%. Thời gian nằm viện trung bình là 2,9 ± 0,34 ngày.

Bảng 2. Kết quả phẫu thuật chung

Đặc điểm	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Thời gian phẫu thuật	152,7 phút	54,6 phút
Lượng máu mất	30ml	24,9ml
Thời gian nằm viện	2,9 ngày	0,37 ngày

Bảng 3. Biến chứng hậu phẫu

Biến chứng	Số trường hợp	Tỷ lệ
Chảy máu	1	2,4%
Nhiễm trùng	0	0
Bầm da	1	2,4%
Bỏng da	1	2,4%
Thủng da	1	2,4%
Tràn khí dưới da	1	2,4%
Suy tuyến cận giáp	5	12,2%
Dị cảm da	4	9,6%

41 trường hợp phẫu thuật nội soi tuyến giáp ngã vú – nách hai bên chúng tôi ghi nhận tỷ lệ biến chứng chung là 34,2% tuy nhiên không ghi nhận trường hợp biến chứng nặng nào xảy ra.

Không ghi nhận trường các biến chứng khác như: tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản, tổn thương khí thực quản, tràn khí màng phổi.

❖ **Đánh giá mức độ hài lòng về mặt thẩm mỹ:**

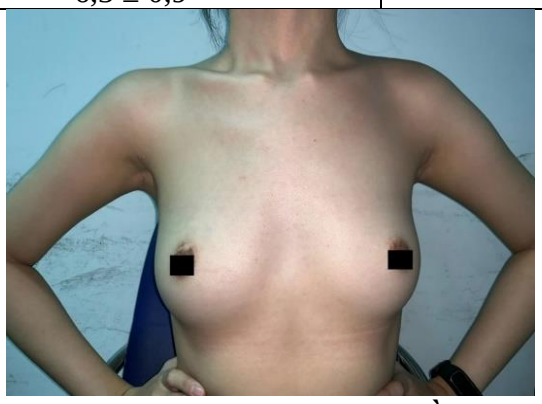
▪ ***Đánh giá sẹo mổ theo thang điểm POSAS (patient and observer scar assessment scale):***

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau phẫu thuật với thang điểm do phẫu thuật viên đánh giá đạt OSAS (observer scar assessment scale) 5 điểm tương ứng với sẹo mổ ở vú và nách đều lành tốt và gần như không có sự khác biệt so với da bình thường.

Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận điểm PSAS (patient and observer scar assessment scale) tại thời điểm 1 tháng là 6,3 ± 0,9 điểm và thời điểm 3 tháng là 6,1 ± 0,3 điểm. Trong đó có 38 bệnh nhân (90,5%) đánh giá sẹo mổ không khác biệt với da xung quanh, không gây khó chịu và không ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân. Có 4 trường hợp ghi nhận cảm giác châm chích, thi thoảng đau ẩm ỉ nhẹ tại sẹo mổ cũ tại thời điểm 1 tháng nhưng sau đó giảm dần tại thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật.

Bảng 4. Đánh giá thang điểm POSAS

Thang điểm	Thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật	Thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật
OSAS	5	5
PSAS	6,3 ± 0,9	6,1 ± 0,3



Hình 1. Sẹo mổ sau một tháng của bệnh nhân Trần Đặng Mỹ H., SN 2002, Số hồ sơ: 13524/21



Hình 2. Sẹo mổ vùng nách sau 1 tháng, bệnh nhân Trần Đặng Mỹ H., SN 2002, Số hồ sơ: 13524/21

▪ ***Khảo sát mức độ hài lòng về thẩm mỹ (VRS): Verbal response score***

Khảo sát mức độ hài lòng về thẩm mỹ dựa trên thang điểm VRS chúng tôi ghi nhận ở thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật có 11 trường hợp đạt mức độ độ hài lòng chiếm 26,8% và 30 trường hợp rất hài lòng chiếm 73,2%. Trong quá trình theo dõi tái khám bệnh nhân và đánh giá lại mức độ hài lòng về thẩm mỹ tại thời điểm 3 tháng chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hài lòng và rất hài lòng lần lượt là 9,8% và 90,3%.

Bảng 5. Kết quả khảo sát mức độ hài lòng về mặt thẩm mỹ

Mức độ hài lòng	Thời điểm 1 tháng	Thời điểm 3 tháng
Hài lòng	11 (26,8%)	4 (9,8%)
Rất hài lòng	30 (73,2%)	37 (90,3%)

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 01/2020 đến tháng 09/2022 tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh chúng

tôi đã thực hiện phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên cho 41 trường hợp bệnh nhân nữ được chẩn đoán phình giáp đa hạt 2 thùy trước mổ. Tất cả bệnh nhân đều được chúng tôi theo dõi và ghi nhận kết quả theo dõi sau mổ, không có trường hợp nào mất dấu bệnh nhân. Lý giải cho kết quả này có liên quan đến hai yếu tố: thứ nhất là tỷ lệ nữ mắc phình giáp luôn cao hơn nam giới, nguyên nhân thứ hai có liên quan đến yếu tố chọn mẫu trong thiết kế nghiên cứu, thông thường nữ giới có xu hướng quan tâm đến thẩm mỹ vùng cổ hơn nam giới nên tỷ lệ bệnh nhân tham gia vào những nghiên cứu phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp đa phần là nữ giới.

Những bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có có xu hướng trẻ hơn so với các tác giả khác nhưng nhìn chung đa phần bệnh nhân tham gia nghiên cứu thường là nữ giới trẻ tuổi, lý giải điều này có thể liên quan đến nhu cầu, mong muốn của bệnh nhân được tiếp cận một phương pháp điều trị không để lại sẹo vùng cổ và đạt mức độ thẩm mỹ cao.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, thời gian phẫu thuật trung bình là 152,7 phút ± 54,6 phút, dao động từ 75 - 300 phút. Trong một phân tích hồi cứu của tác giả Lee và cộng sự, thời gian phẫu thuật trung bình được ghi nhận là 189,1 phút ± 61,5 phút với những trường hợp thực hiện kỹ thuật BABA.

Trong một phân tích tổng hợp tác giả de Vries năm 2021, tác giả ghi nhận thời gian phẫu thuật của kỹ thuật BABA trong 10 nghiên cứu trên 1416 bệnh nhân, thời gian phẫu thuật trung bình là 154,2 ± 36,4 phút. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Theo nhận định của chúng tôi, thời gian phẫu thuật của kỹ thuật BABA dài hơn so với mổ mở truyền thống do các yếu tố sau: Thứ nhất là do cần nhiều thời gian để bóc tách vạt da, thứ hai là cần bóc tách cẩn thận các cấu trúc giải phẫu để kiểm soát chảy máu. thứ ba là kinh nghiệm và kỹ năng phẫu thuật viên ảnh hưởng đến thời gian phẫu thuật.

Chúng tôi ghi nhận lượng máu mất trong phẫu thuật dao động từ 5 - 100ml, với lượng máu mất trung bình là 30 ± 24,9ml. Thời gian phẫu thuật khi thực hiện kỹ thuật BABA thường kéo dài hơn rất nhiều so với mổ hở thường quy, về mặt lý thuyết khi kéo dài cuộc phẫu thuật bệnh nhân có thể có tăng nguy cơ chảy máu cũng như các biến chứng liên quan đến phẫu thuật khác. Kết quả này cho thấy lượng máu mất còn bị ảnh hưởng với yếu tố liên quan người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đây là lần đầu tiên kỹ thuật BABA được ứng dụng tại bệnh viện, lượng máu mất nhiều chủ yếu xuất hiện trong những ca phẫu thuật đầu tiên trước đường cong học tập. Đồng thời, có sự khác biệt về kinh nghiệm phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp giữa các phẫu thuật viên. Ngoài ra, đối với một trường hợp mất 100ml máu trong phẫu thuật, phẫu thuật viên cũng có ghi nhận nhân giáp có kích thước khá lớn và có cực dưới ngang mức hõm ức.

Trong một báo cáo khác của tác giả Choi năm 2011, tác giả ghi nhận thời gian nằm viện trung bình là 3,3 ± 0,8 ngày dao động từ 3 đến 7 ngày. Tác giả Kwon cũng ghi nhận thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú nách 3.4 ± 0.7 ngày. Tác giả Kwak cũng ghi nhận thời gian nằm viện trung bình 3,4 ± 1 ngày 68. Thời gian nằm viện trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự tác giả người Hàn Quốc.

Nghiên cứu của tác giả Lee ghi nhận điểm đau sau phẫu thuật VAS trung bình ở

hậu phẫu ngày đầu tiên là 3.6 ± 0.9 và sau đó giảm dần còn 2.6 ± 0.9 vào hậu phẫu ngày thứ 3, nhìn chung mức độ đau của bệnh nhân chủ yếu ở mức nhẹ cho đến vừa, tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Bên cạnh tính hiệu quả của phương pháp điều trị thì những biến chứng sau phẫu thuật là một vấn đề cần được đặc biệt lưu tâm, đặc biệt đối với những trường hợp triển khai kỹ thuật mới. Phẫu thuật những trường hợp bướu lành tuyến giáp nếu chủ quan có thể khiến cho bệnh nhân tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản vĩnh viễn khiến cho chất lượng cuộc sống của bệnh nhân giảm sút rất nhiều. Các biến chứng được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi gồm có: một trường hợp chảy máu vị trí đặt trocar sau mổ, một trường hợp bầm da sau mổ, một trường hợp thủng da, một trường hợp bỏng da, một trường hợp tràn khí dưới da sau mổ, bốn trường hợp dị cảm da vùng cổ - ngực và năm trường hợp suy tuyến cận giáp. Đặc biệt không có trường hợp nào phải chuyển mổ hở. Không ghi nhận trường hợp các biến chứng khác như: Tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản, tổn thương khí thực quản, tràn khí màng phổi.

Trong phân tích gộp của tác giả de Vries năm 2021, biến chứng suy tuyến cận giáp tạm thời có sự khác biệt đối với mỗi kỹ thuật mổ khác nhau. Tác giả ghi nhận rằng tình trạng hạ canxi máu tạm thời xảy ra trên 17,1% trong 3157 bệnh nhân được phẫu thuật tiêu chuẩn. Tỷ lệ này thấp hơn đối với cắt tuyến giáp bằng kỹ thuật BABA là 14% trong 1208 bệnh nhân (từ 13 nghiên cứu). Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ suy tuyến cận giáp tạm thời sau phẫu thuật là 12,2% trong 41 bệnh nhân, tương đương với các nghiên cứu khác trên thế giới. Hiện tại nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào suy tuyến cận giáp kéo dài trên 6 tháng.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận duy nhất một trường hợp chảy máu tại vị trí đặt trocar và có thể kiểm soát cầm máu một cách dễ dàng. Không có trường hợp nào chảy máu nhiều, ồ ạt cần can thiệp mổ mở để cầm máu sau đó. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Lee thực hiện phân tích trên 1026 trường hợp phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú nách đã ghi nhận nguy cơ chảy máu đối với kỹ thuật BABA chỉ có 0,19%. Hiện nay việc đánh giá kết quả sẹo mổ dựa trên các thang điểm chưa được thống nhất giữa các tác giả, tuy nhiên với tiêu chí đơn giản, dễ hiểu và dễ thực hiện các thang điểm hiện này đều mang lại hiệu quả khảo sát tương tự nhau. Đối với kỹ thuật BABA, hiện tại chưa ghi nhận tác giả nào sử dụng thang điểm POSAS để khảo sát tuy nhiên hầu hết các tác giả đều ghi nhận mức độ hài lòng về mặt thẩm mỹ cao.

Mặt khác khi so sánh với kỹ thuật mổ mở thông thường, các tác giả đều ghi nhận sự vượt trội về hiệu quả thẩm mỹ khi thực hiện kỹ thuật phẫu thuật tuyến giáp nội soi ngã vú – nách hai bên.

Có thể thấy phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú - nách hai bên là kỹ thuật đạt tính thẩm mỹ cao, sẹo mổ ở quầng vú và nách gần như không có sự khác biệt với da bình thường.

Vết kết quả thẩm mỹ chúng tôi ghi nhận 100% bệnh nhân đều hài lòng với kết quả thẩm mỹ sau mổ, trong đó có hơn 90% bệnh nhân cảm thấy rất hài lòng về mặt thẩm mỹ. Có thể thấy phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú nách không để lại sẹo vùng cổ, vị trí sẹo vùng quầng vú và nách hầu như không đáng kể, bệnh nhân hồi phục nhanh chóng và

có thể tự tin quay trở lại cuộc sống sinh hoạt bình thường.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi cắt tuyến giáp qua ngã vú – nách hai bên là một kỹ thuật an toàn, hiệu quả và đạt được độ thẩm mỹ cao khi thực hiện trên những bệnh nhân phình giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Choe JH, Kim SW, Chung KW, et al.** Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. World journal of surgery. Mar 2007; 31(3):601-6. doi:10.1007/s00268-006-0481-y.
2. **Shimazu K, Shiba E, Tamaki Y, et al.** Endoscopic thyroid surgery through the axillo-bilateral-breast approach. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. Jun 2003; 13(3):196-201. doi:10.1097/00129689-200306000-00011.
3. **Malboosbaf R, Hosseinpanah F, Mojarrad M, Jambarsang S, Azizi F.** Relationship between goiter and gender: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. Jun 2013; 43(3):539-47. doi:10.1007/s12020-012-9831-8.
4. **Kim SJ, Lee KE, Myong JP, Kwon MR, Youn YK.** Recovery of sensation in the anterior chest area after bilateral axillo-breast approach endoscopic/robotic thyroidectomy. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. Oct 2011; 21(5):366-71. doi:10.1097/SLE.0b013e31822dd24f.
5. **Kim SK, Kang SY, Youn HJ, Jung SH.** Comparison of conventional thyroidectomy and endoscopic thyroidectomy via axillo-bilateral breast approach in papillary thyroid carcinoma patients. Surgical endoscopy. Aug 2016; 30(8):3419-25. doi:10.1007/s00464-015-4624-9.
6. **Lee MC, Ahn J, Choi IJ, Lee BC, Ryu J.** Comparative Study of Gasless Transaxillary, Bilateral Axillo-Breast, Unilateral Axillo-Breast With Carbon Dioxide Insufflation, Retroauricular, and Transoral Vestibular Endoscopic Thyroidectomy Approaches at a Single Institution: A Retrospective Analysis and Lessons Learned. Clin Exp Otorhinolaryngol. Aug 2022; 15(3):283-291. doi:10.21053/ceo.2021.02285.
7. **Kwak HY, Kim HY, Lee HY, et al.** Robotic thyroidectomy using bilateral axillo-breast approach: Comparison of surgical results with open conventional thyroidectomy. Journal of surgical oncology. Feb 2015; 111(2):141-5. doi:10.1002/jso.23674.
8. **Kwon H, Yi JW, Song RY, et al.** Comparison of Bilateral Axillo-Breast Approach Robotic Thyroidectomy with Open Thyroidectomy for Graves' Disease. World J Surg. Mar 2016; 40(3):498-504. doi:10.1007/s00268-016-3403-7.
9. **Tae K, Ji YB, Cho SH, Kim KR, Kim DW, Kim DS.** Initial experience with a gasless unilateral axillo-breast or axillary approach endoscopic thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: comparison with conventional open thyroidectomy. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. Jun 2011; 21(3):162-9. doi:10.1097/SLE.0b013e318218d1a4.
10. **Lin S, Chen Z-H, Jiang H-G, Yu J-R.** Robotic thyroidectomy versus endoscopic thyroidectomy: A meta-analysis. World journal of surgical oncology. 2012/11/09 2012; 10(1):239. doi:10.1186/1477-7819-10-239.

PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT GẦN TOÀN BỘ TUYẾN GIÁP TỪ ĐƯỜNG VÚ - NÁCH MỘT BÊN ĐIỀU TRỊ BỆNH GRAVE VÀ PHÌNH GIÁP

Lê Kim Hồng[1], Phạm Như Hiệp[2], Hồ Văn Linh[3], Nguyễn Trọng Nghĩa[4], Bùi Hứa Như Trọng[1], Nguyễn Hữu Quang Lâm[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Grave và phình giáp là những bệnh lý phổ biến ở nữ giới và đặc biệt là phụ nữ trẻ, cả hai đều có điểm chung là kích thước tuyến giáp lớn và khi can thiệp phẫu thuật cần cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp. Chúng tôi nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi từ đường vú nách 1 bên để cắt gần toàn bộ tuyến giáp cho nhóm bệnh nhân này.

Kết quả: Từ 5/2022 đến 7/2023 có 32 bệnh nhân (25 Grave và 7 phình giáp hạt) được can thiệp cắt gần toàn bộ tuyến giáp hoặc toàn bộ tuyến giáp ở khoa PTUB - TTUB và khoa UB - TTQT Bệnh viện Trung ương Huế. 32 bệnh nhân đều là nữ giới với tuổi trung bình là 38,6, được phẫu thuật (10 cắt toàn bộ và 22 cắt gần toàn bộ tuyến giáp), thời gian mổ trung bình là 120 ± 30,6 phút với rất ít biến chứng trong và sau mổ. Theo dõi sau mổ tối đa 1 năm chưa có bệnh nhân Grave nào tái phát.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi qua đường vú nách một bên để can thiệp cắt gần toàn bộ tuyến giáp cho các bệnh nhân bệnh lý Grave và phình giáp có kích thước tuyến giáp lớn tỏ ra khá an toàn và khả thi. Tuy nhiên cần có thời gian theo dõi dài hơn cũng như số lượng bệnh nhân nhiều hơn để đánh giá tính hiệu quả của phương pháp này.

[1]*Bác sĩ khoa Phẫu thuật – Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế*

[2]*GS.TS. Giám đốc Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế*

[3]*TS.BS. Trưởng khoa Phẫu thuật – Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế*

[4]*TS.BS. Khoa Nội tiết - Thần kinh - Hô hấp – Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Kim Hồng

Email: lekimhong317@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

ENDOSCOPIC SUBTOTAL THYROIDECTOMY VIA UNILATERAL AXILLO-BREAST APPROACH FOR TREATMENT OF GRAVE DISEASE AND BENIGN THYROID GOITER

Background: Graves disease and benign thyroid goiter are common diseases in female, especially at the young age. Both diseases share some similar features such as large size of thyroid gland and requiring surgical intervention for radical treatment with total or subtotal thyroidectomy. In this study, we evaluate the surgical results of patients who are treated with endoscopic subtotal thyroidectomy via unilateral axillo-breast approach.

Result: A prospective descriptive study on 32 patients (including 25 Graves disease and 7 benign thyroid goiter cases) underwent endoscopic total or subtotal thyroidectomy via unilateral axillo-breast approach at Oncologic Surgery Department - Oncology Center and Oncology Department - International Pavilion at Hue National Hospital. All 32 patients are female and the average age is 38,6. 10 cases were total

total thyroidectomy and the rest were subtotal ones, peri and post-surgery complications are limited. There is no Graves disease's relapsed case after one-year of following-up.

Conclusion: Endoscopic subtotal thyroidectomy via unilateral axillo-breast approach brings significantly efficiancy and acceptable peri and post surgery complication rate. However, for evaluating results of this method more effectively, longer period of time for following-up and larger number of patients are required.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Grave là một bệnh lý tự miễn dẫn đến tình trạng hoạt động quá mức của tuyến giáp với tỉ lệ chủ yếu ở nữ giới trẻ tuổi (nữ/ nam: 7 - 8 lần, 20 - 50 tuổi). Bệnh có chỉ định mổ khi: không đáp ứng hoặc dị ứng với thuốc điều trị nội khoa, không mong muốn điều trị I131, tuyến giáp lớn hoặc có nhân đặc. Bướu giáp hai thùy có thể là bướu phình lan tỏa không nhân hoặc phình giáp đa nhân hai thùy. Bệnh có chỉ định mổ khi bướu gây các triệu chứng chèn ép khí quản hay thực quản, có nhân nghi ngờ ác tính, ngăn ngừa các biến chứng khi bướu lớn, bướu thòng hoặc mổ để giải quyết vấn đề thẩm mỹ cho bệnh nhân khi bướu lớn.

Như vậy cả hai bệnh lý Grave và phình giáp hai thùy đều có đặc điểm chung là kích thước tuyến giáp lớn và khi có chỉ định mổ thì cần cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp. Với tỉ lệ mắc bệnh cao ở nữ giới trẻ tuổi, phẫu thuật mổ mở sẽ để lại vết sẹo khá lớn vùng cổ gây ảnh hưởng đến thẩm mỹ của bệnh nhân. Phẫu thuật nội soi qua đường tiền đình miệng cũng có những hạn chế khi can thiệp các bướu có kích thước lớn do khoang phẫu tích hẹp và vị trí lấy bệnh phẩm ở tiền đình miệng sẽ khó khăn khi lấy bệnh phẩm lớn. Phương pháp nội soi qua đường vú nách một bên có ưu thế là khoang phẫu tích đủ lớn, tiếp cận một mặt bên của thùy cùng bên thuận lợi và lấy bệnh phẩm dễ dàng, phù hợp để can thiệp những bướu lớn. Chúng tôi đã cải tiến một vài kỹ thuật để sử dụng đường tiếp cận này cắt toàn bộ tuyến giáp cho các bệnh nhân bị hai bệnh lý trên mà chỉ can thiệp đi từ một bên. Kỹ thuật này đã được thực hiện trên 32 bệnh nhân từ tháng 5/2022 tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả kỹ thuật và đánh giá kết quả phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp nội soi qua đường vú nách trong điều trị bệnh lý Grave và bướu giáp hai thùy tại Bệnh viện Trung ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiến cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Các trường hợp bệnh lý Grave và bướu giáp hai thùy được phẫu thuật nội soi cắt gần toàn bộ tuyến giáp từ tháng 5 năm 2022 đến hết tháng 7 năm 2023 tại Bệnh viện Trung ương Huế.

2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý Grave có chỉ định mổ theo ATA 2016.
- Bệnh nhân bướu giáp hai thùy có chỉ định mổ cắt gần toàn bộ tuyến giáp theo ATA 2015.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp bệnh lý Grave hoặc bướu hai thùy có nhân nghi ngờ trên siêu âm hoặc FNA có kích thước lớn hơn 1cm.

- U giáp vỡ vỏ hoặc có hạch nghi ngờ vùng cổ trên lâm sàng, siêu âm hoặc CT.

- Các trường hợp bướu thòng trung thất.

- Bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật nội soi hoặc có can thiệp vùng cổ trước đó.

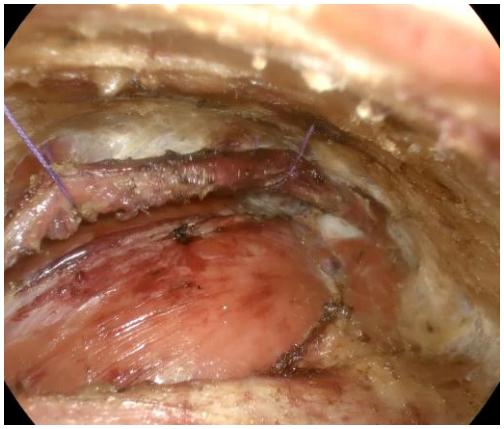
2.5. Kỹ thuật mổ

Để phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp cho các trường hợp bệnh lý Grave, chúng tôi chọn đặt trocar bên trái nơi có dây thần kinh quặt ngược đi nông hơn và dễ tổn thương hơn. Trong các trường hợp bướu đa nhân hoặc lan tỏa hai bên lành tính thì chúng tôi lựa chọn bên có bướu lớn hơn hoặc đánh giá là khó cắt hơn theo kinh nghiệm.

Bệnh nhân nằm ngửa, được gây mê nội khí quản, tư thế ngửa cổ và nghiêng đầu qua bên đối diện. Màn hình nội soi đặt trước mặt phẫu thuật viên. PTV có thể đứng cùng bên với vị trí bướu, người phụ đứng đối bên, người thao tác camera đứng cùng bên. Rạch da 10mm vị trí đường nách trước cùng bên vị trí bướu, đặt trocar 10mm hướng về hõm ức mặt trên cơ ngực lớn, trocar này được đặt camera 30^0. Hai trocar 5mm tiếp theo được đặt vị trí quầng vú và khe nách trước dùng để phẫu tích. Dùng đốt điện đơn cực tạo khoang phẫu thuật từ vùng ngực cho đến vùng cổ và duy trì khí CO2 bơm liên tục với áp lực 10 - 12mmHg. Khoang phẫu thuật được tạo cho đến đường giữa cổ, giới hạn trên vượt qua xương móng qua toàn bộ khối cơ trước giáp cùng bên và qua khỏi đường giữa khoảng 1cm. Tách bờ ngoài cơ ức móng cùng bên ra khỏi cơ vai móng và bờ trong cơ SCM. Khâu treo cơ ức móng cùng bên lên da vùng cổ bằng chỉ 1.0, lúc này cơ ức móng bên đối diện cũng được kéo lên theo và ta có thể nhìn thấy cơ ức giáp bên đối diện. Cắt thùy tháp và eo giáp chia đôi tuyến giáp. Bộc lộ thùy giáp cùng bên qua đường bên, xác định khoang vô mạch Reeves và tam giác Joll để kiểm soát tốt cực trên tuyến giáp đồng thời bảo tồn được thần kinh thanh quản trên; các tuyến cận giáp và thần kinh thanh quản quặt ngược được phẫu tích và bảo tồn. Dùng dao siêu âm để cắt nhánh trước và sau động mạch giáp trên cũng như bó mạch giáp dưới. Cắt dây chằng Berry để giải phóng toàn bộ thùy giáp cùng bên.

Thùy đối diện chúng tôi tiến hành tách mặt bên ra khỏi cơ ức giáp, mặt trong ra khỏi khí quản tới dây chằng Berry. Cắt bó mạch giáp dưới bảo tồn cận giáp dưới và kéo cực dưới về phía cùng bên để phẫu tích tìm thần kinh quặt ngược trong tam giác Bearh hoặc Lore. Phẫu tích cực dưới lên tới dây chằng Berry. Di chuyển lên cực trên để cắt nhánh trước động mạch giáp trên và bộc lộ khoang vô mạch Reeves, có thể cắt 1 phần cơ ức giáp để bộc lộ cực trên của thùy này rõ ràng hơn. Cắt dây chằng Berry có thể để lại một chút nhu mô giáp để đảm bảo an toàn cho thần kinh quặt ngược. Phẫu tích cận giáp trên và cắt nhánh sau động mạch giáp trên để giải phóng hoàn toàn thùy đối diện có thể tùy từng trường hợp. Súc rửa cầm máu, khâu lại các cơ Strap. Lấy bướu qua vị trí đặt trocar 10mm ở đường nách trước. Đặt dẫn lưu qua trocar 10mm. Khâu các lỗ trocar.

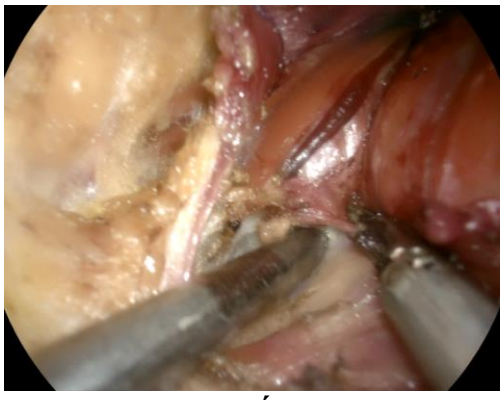
Dẫn lưu vết mổ được rút vào ngày thứ 2. Bệnh nhân xuất viện sau 1 - 5 ngày, cắt chỉ sau 1 tuần.



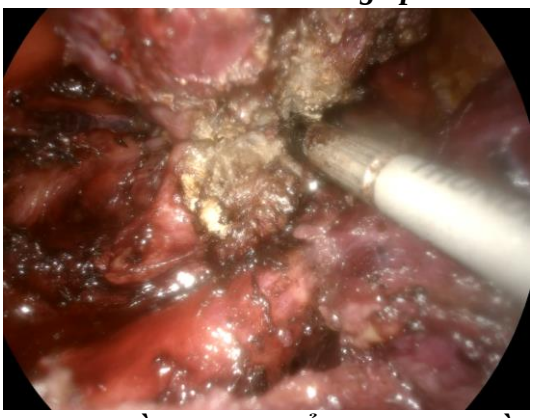
Hình 1. Treo cơ



Hình 2. Cắt cơ ức giáp



Hình 3. Cắt eo giáp



Hình 4. Phần nhu mô để lại sát dây chằng Berry ở thùy đối diện



Hình 5. Hố giáp



Hình 6. 2 thùy giáp

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 5/2022 đến tháng 7/2023, chúng tôi đã triển khai cắt toàn bộ và gần toàn bộ tuyến giáp bằng phẫu thuật nội soi từ đường vú nách một bên cho 32 trường hợp.

3.1. Tuổi bệnh nhân

	Nhỏ nhất	Trung bình	Lớn nhất
Tuổi	29	38.6	64

3.2. Giới

Nam/ Nữ = 0/32.

3.3. Lý do phẫu thuật

Đặc điểm	Grave	Phình giáp
Bướu giáp lớn	15 - %	7
ATDs thất bại	2	
Lựa chọn của bệnh nhân	3	
Tác dụng phụ nghiêm trọng của ATDs	5	
Iode phóng xạ thất bại	0	

3.4. Kích thước tuyến giáp

	Nhỏ nhất	Trung bình	Lớn nhất
Đường kính lớn nhất (mm)	57	84,6	98
Thể tích (ml)	26,8	51,3	82

3.5. Kết quả phẫu thuật

Kết quả phẫu thuật	Số bệnh nhân
Phương pháp mổ	
Total thyroidectomy/ Subtotal thyroidectomy	10/22
Thời gian mổ TB (Khoảng), Phút	120 ± 30,6 (90 - 180)
Biến chứng trong mổ	
Bỏng da/ Tràn khí dưới da/ Khác	2/1/0
Biến chứng sau mổ	
Dị cảm vùng cổ/ Nói khàn/ Hạ canxi máu	7/0/3
Đau sau mổ	
Đau ít/ Đau vừa/ Đau nhiều	18/10/4
Thời gian hậu phẫu TB (Khoảng), ngày	6,2 ± 1,5 (3 - 9)

3.6. Kết quả theo dõi sau mổ trên 32 bệnh nhân tái khám sau 3 tháng

Đặc điểm	Số bệnh nhân
Tái cường giáp	0
Hạ canxi vĩnh viễn	0
Dị cảm vùng cổ	3

IV. BÀN LUẬN

Với việc sử dụng TRAb làm xét nghiệm chẩn đoán, tỉ lệ mắc bệnh Grave ngày càng tăng. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đa phần có độ tuổi khá trẻ, tuổi trung bình là 38,6, đây là độ tuổi mắc bệnh Grave và phình giáp khá phổ biến. Khi mắc hai bệnh lý này thì kích thước tuyến giáp thường rất lớn, vì vậy can thiệp mổ hở đòi hỏi đường rạch da tương đối dài để kiểm soát tốt trong quá trình phẫu thuật gây mất thẩm mỹ, ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống của bệnh nhân; còn phẫu thuật nội soi thì sẽ cần lựa chọn phương pháp tiếp cận phù hợp, có

khoang phẫu tích đủ lớn để thao tác cũng như vị trí trocar lấy bệnh phẩm cho phép lấy những bệnh phẩm kích thước lớn. Chúng tôi lựa chọn đường mổ vú nách một bên là phương pháp có khoang phẫu tích đủ rộng để can thiệp những bướu lớn, như nhiều tác giả đã báo cáo là can thiệp các bướu kích thước lớn hơn 8cm[5]; và vị trí lấy bệnh phẩm ở trocar 10 trên đường nách trước cho phép lấy bệnh phẩm dễ dàng hơn là đường tiền đình miệng. Trong nghiên cứu của chúng tôi kích thước thùy giáp trung bình khá lớn 8,46cm (V là 51,3ml), tuy nhiên khi phẫu tích tạo khoang lên tới xương móng và vượt qua đường giữa sẽ cho chúng ta một không gian đủ rộng để can thiệp những bướu lớn này. Một điểm đáng lưu ý nữa trong mổ bệnh lý Grave là cố gắng không làm vỡ bao giáp sẽ giúp hạn chế chảy máu.

Một vấn đề khó khăn ở đây là can thiệp thùy đối diện với bên đặt trocar, do các cơ trước giáp phủ lên và bị khí quản che khuất tầm nhìn một phần, khó bộc lộ thần kinh quặt ngược cũng như cắt dây chằng Berry. Chúng tôi đã khắc phục bằng cách khâu treo cơ ức móng cùng bên, với phương án này khi chúng tôi không tách đường giữa vì vậy treo 1 cơ cùng bên đồng thời cũng giúp nâng cơ bên đối diện bộc lộ khoảng không gian phía trước đến động mạch cảnh đối bên và cho phép nhìn rõ mặt trước thùy bên kia. Khi phẫu tích tìm thần kinh quặt ngược bên đối diện chúng tôi cũng chỉ có thể tìm trong tam giác Lore và tam giác Bearh, tuy nhiên lợi thế là đã có hình dung về đường đi của thần kinh phía cùng bên, điều này cũng giúp ích cho việc xác định vị trí thần kinh bên đối diện nhanh chóng hơn.

Chúng tôi đồng thời cũng chỉ lựa chọn những bệnh nhân phình giáp và bệnh nhân Grave không có nhân giáp nghi ngờ. Vì vậy, việc để lại một phần nhỏ nhu mô sát dây chằng Berry ở thùy đối diện là an toàn về mặc ung thư học. Đối với bệnh nhân Grave, phương pháp phẫu thuật được ATA khuyến cáo hiện nay là subtotal thyroidectomy vì những ưu điểm giảm các nguy cơ biến chứng của tổn thương cận giáp và thần kinh quặt ngược gây hạ canxi máu vĩnh viễn hay khàn giọng. Nguy cơ cường giáp tái phát cũng cần được chú ý khi phẫu thuật cho các bệnh nhân Grave. Lượng mô giáp để lại sẽ là yếu tố quan trọng dẫn đến nguy cơ này, như các báo cáo cho thấy tỉ lệ này là 2,7 - 12,6% khi nội soi cắt subtotal[3,6,7]. Chúng tôi lựa chọn phương án phẫu thuật là subtotal thyroidectomy theo kiểu Dunhill trong đó nhánh trước của động mạch giáp trên phía thùy giáp để lại cũng được cắt và một số trường hợp cắt được cả nhánh sau. Vì vậy sẽ giúp hạn chế được nguy cơ cường giáp tái phát. Và trong lô nghiên cứu của chúng tôi vẫn chưa ghi nhận trường hợp bệnh nhân thuộc nhóm Grave bị tái phát.

Một điểm đáng chú ý nữa của chúng tôi khi đánh giá bệnh nhân trước mổ là vai trò của CT trước mổ. Với những tuyến giáp kích thước lớn vai trò của CT trước mổ khá quan trọng khi cho phép hình dung rõ ràng hình thái tuyến giáp, và đặt biệt khi chỉ can thiệp từ một bên thì CT sẽ giúp đánh giá chi tiết hơn thùy đối diện nhất là những trường hợp có lồi củ Zuckerkandle phát triển ra sau quá nhiều dẫn đến sẽ rất khó khăn để cắt chỉ từ một phía, với những trường hợp đó chúng ta cần chuyển phương án can thiệp từ hai phía

để phẫu thuật được an toàn. Một phương án nữa có thể được cân nhắc là đặt thêm 1 trocar nữa ở phía bên vú đối diện nếu cần thiết.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi qua đường vú nách một bên để can thiệp cắt gần toàn bộ tuyến giáp cho các bệnh nhân bệnh lý Grave và phình giáp có kích thước tuyến giáp lớn tỏ ra khá an toàn và khả thi, vừa có khoang phẫu tích vừa đủ rộng có thể can thiệp hai thùy giáp và lấy bệnh phẩm ở những bệnh nhân có bướu giáp kích thước lớn vừa mang lại hiệu quả thẩm mỹ tối ưu. Tuy nhiên cần có thời gian theo dõi dài hơn cũng như số lượng bệnh nhân nhiều hơn để đánh giá tính hiệu quả của phương pháp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yip J, Lang BH, Lo CY** (2012) Changing trend in surgical indication and management for Graves' disease. Am J Surg 203:162–167.
2. **Brent GA** (2008) Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 24:2594–2605
3. **Sasaki A, Nitta H, Otsuka K et al** (2009) Endoscopic subtotal thyroidectomy: the procedure of choice for Graves' disease? World J Surg 33:67–71.
4. **Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al** (2011) Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 17(3):456–520.
5. **Won Shik Kim, Hyun Jun Hong, Yoo Seob Shin, Eun Chang Choi, Hong-Shik Choi, Yoon Woo Koh** (2011) Increasing the Size Limit of Benign Thyroid Lesions Resectable by Endoscopic Thyroidectomy via a Unilateral Axillo-breast Approach Without Gas Insufflation. World J Surg (2011) 35:2203–2211.
6. **Yamamoto M, Sasaki A, Asahi H et al** (2001) Endoscopic subtotal thyroidectomy for patients with Graves' disease. Surg Today 31:1–4.
7. **Li ZY, Wang P, Wang Y et al** (2010) Endoscopic thyroidectomy via breast approach for patients with Graves' disease. World J Surg 34:2228–2232.
8. **Kandil E, Noureldine S, Abdel Khalek M et al** (2011) Initial experience using robot-assisted transaxillary thyroidectomy for Graves' disease. J Visc Surg 148:e447–e451.

TÁI TẠO KHUYẾT HỔNG LỚN BẰNG VẠT DA CƠ NGỰC LỚN HAI THÙY TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ HỐC MIỆNG

Lữ Văn Răm[1], Phạm Hùng Cường[2], Nguyễn Anh Khôi[3], Giang Trí Cường[3], Nguyễn Duy Nhật[3]

TÓM TẮT

Giới thiệu: Trong ung thư hốc miệng giai đoạn muộn hoặc tái phát, bướu ăn lan nhiều bình diện, sau khi cắt bướu sẽ để lại khuyết hổng nhiều bình diện. Vạt da cơ ngực lớn hai thùy là một lựa chọn để tái tạo lại các khuyết hổng hai bình diện, giúp phục hồi chức năng thẩm mĩ, nói, nuốt cho bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca trên 28 bệnh nhân ung thư hốc miệng được điều trị phẫu thuật và tái tạo bằng vạt da cơ ngực lớn hai thùy tại Bệnh viện Ung Bướu từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2023.

Kết quả: Nghiên cứu thực hiện trên 28 trường hợp ung thư hốc miệng được phẫu thuật và tái tạo bằng vạt da cơ ngực lớn hai thùy. Tỷ lệ sống của vạt da cơ ngực lớn hai thùy và của mỗi đảo da là 100%. Hoại tử một phần đảo da gần có 2 trường hợp, hoại tử một phần đảo da xa có 5 trường hợp. Các biến chứng khác bao gồm chảy máu (3,6%), hở vạt tạo hình (35,7%), nhiễm khuẩn (25%), rò miệng cổ (17,9%). Chức năng nói và nuốt cải thiện rõ tại thời điểm 6 tháng so với 1 tháng sau phẫu thuật, với tỷ lệ bệnh nhân có khả năng nói rõ ràng dễ hiểu (2 điểm) từ 3,6% tại thời điểm 1 tháng lên 50% tại thời điểm 6 tháng. Tương tự như vậy bệnh nhân có thể nuốt bằng miệng không phụ thuộc ống nuôi ăn (≥ 4 điểm) tăng từ 0% tại thời điểm 1 tháng lên 60,7% tại thời điểm 6 tháng.

Kết luận: Vạt da cơ ngực lớn hai thùy có thể tái tạo khuyết hổng lớn phức tạp hai bình diện của hốc miệng và đây là kĩ thuật đáng tin cậy và dễ thực hiện hơn so với vạt tự do. Vạt có khả năng sống tốt, tỉ lệ biến chứng không đáng kể và phục hồi chức năng nói nuốt khá tốt cho bệnh nhân.

[1]*Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ*
[2]*Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TP. HCM*
[3]*Khoa Ngoại đầu cổ, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Lữ Văn Răm
Email: luvanram@gmail.com
Ngày nhận bài: 13/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

RECONSTRUCTION LARGE DEFECTS WITH THE BIPADDLED PECTORALIS MAJOR MYOCUTANEOUS FLAP IN ORAL CAVITY CANCER

Background: In advanced or recurrent stage oral cancer, the tumor spreads in many organs, and after tumor removal, it will leave complex defects. The bipaddled pectoralis major myocutaneous flap is an option to reconstruct two-sides defect, helping to restore aesthetic, speech, and swallowing functions for patients.

Subjects and methods: Case series of 28 patients with oral cavity cancer who were treated surgically and reconstructed with a bipaddled pectoralis major myocutaneous flap at Oncology Hospital from January 2022 to June 2023.

Results: The study performed on 28 cases of oral cancer that were operated and reconstructed with the bipaddled pectoralis major

myocutaneous flap. The survival rate of the bipaddled pectoralis major myocutaneous flap and of each paddle was 100%. Partial necrosis of the proximal skin paddle had 2 cases, partial necrosis of the distal skin paddle had 5 cases. Other complications include bleeding (3.6%), flap dehiscence (35.7%), infection (25%), and neck fistula (17.9%). Speech and swallowing function clearly improved at 6 months compared to 1 month after surgery, with the percentage of patients able to speak clearly and understandably (2 points) from 3,6% at 1 month to 50% at 6 months. Similarly, the swallowing function returned to normal (≥ 4 points) increased from 0% at 1 month to 60,7% at 6 months.

Conclusion: The bipaddled pectoralis major myocutaneous flap can reconstruct large complex defects on both sides of the oral cavity and is a more reliable and easier technique to perform than the free flap. The flap has good survival rate, negligible complication rate and restores speech and swallowing function quite well for the patient.

Keywords: The bipaddled pectoralis major myocutaneous flap, oral cavity cancer, defect.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hốc miệng tại Việt Nam thường phát hiện ở giai đoạn tiến triển, phẫu thuật vẫn là điều trị chủ chốt và việc lựa chọn vạt tái tạo rất quan trọng nhất để phục hồi hình dạng và chức năng. Đối với các khuyết hổng phức tạp, nhiều bình diện thì việc tái tạo càng khó. Vạt tự do đã được chấp thuận trên toàn thế giới vì chúng uốn lượn linh hoạt và thể tích lớn. Tuy nhiên, vạt tự do yêu cầu chọn lựa bệnh nhân kĩ lưỡng, có mạch máu nuôi tốt, thời gian phẫu thuật dài, phẫu thuật viên được đào tạo về vi phẫu và chăm sóc hậu phẫu đặc biệt tích cực. Vì thế vạt tự do thường không phù hợp với những bệnh nhân lớn tuổi, có nhiều bệnh đi kèm. Phẫu thuật ở những trường hợp tái phát thường trở nên khó khăn hơn nhiều sau xạ trị, đặc biệt là vi phẫu, nối các tĩnh mạch có thể là thách thức lớn đối với phẫu thuật viên. Hơn nữa việc phục hồi sau mổ thường chậm và tỉ lệ biến chứng cao. Trong những trường hợp như vậy, tái tạo bằng vạt tại vùng có thể thích hợp hơn là vạt tự do. Vạt tại vùng có thể được lấy và chuyển vạt nhanh chóng, giảm các biến chứng liên quan đến gây mê và chăm sóc đặc biệt kéo dài. Đối với khuyết hổng gồm cả niêm mạc hốc miệng và da phía ngoài, thông thường trước đây phải sử dụng hai vạt tại vùng để che hai bình diện khuyết hổng. Vạt da cơ ngực lớn hai thùy có thể giúp giải quyết những trường hợp này bằng một vạt duy nhất, giúp tiết kiệm chi phí và thời gian phẫu thuật, giảm thiểu biến chứng nơi cho vạt. Vạt da cơ ngực lớn được mô tả lần đầu bởi tác giả Ariyan và cộng sự vào năm 1979. Ariyan cũng đã thiết kế hai đảo da để lót trong miệng và lớp che ngoài miệng dành cho những khuyết điểm có độ dày toàn phần của má. Vạt cũng có thể được gấp lại hoặc hai đảo da để đạt được mục đích tương tự. Các thiết kế khác nhau của hai đảo da đã được báo cáo, cho phép thu hoạch vạt an toàn và cải thiện độ tin cậy, ngay cả khi đảo da có kích thước lớn. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu các trường hợp sử dụng vạt da cơ ngực lớn hai thùy, nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm xác định khả năng sống của vạt và đánh giá chức năng nói nuốt sau phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân ung thư hốc miệng được điều trị phẫu thuật và tái tạo lưỡi bằng vạt da cơ ngực lớn hai thùy tại Bệnh viện Ung Bướu từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2023.

Tất cả giải phẫu bệnh trước mổ được xác định là carcinom tế bào gai, bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng ung thư với rìa diện cắt 1,5cm và nạo vét hạch cổ bên tận gốc biến đổi. Chúng tôi đánh giá vạt sống tại thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật và đánh giá chức năng nói, nuốt theo bảng 1 và 2 tại thời điểm 1 tháng và 6 tháng. Điểm nói sẽ được đánh giá bởi 3 bác sĩ khác nhau.

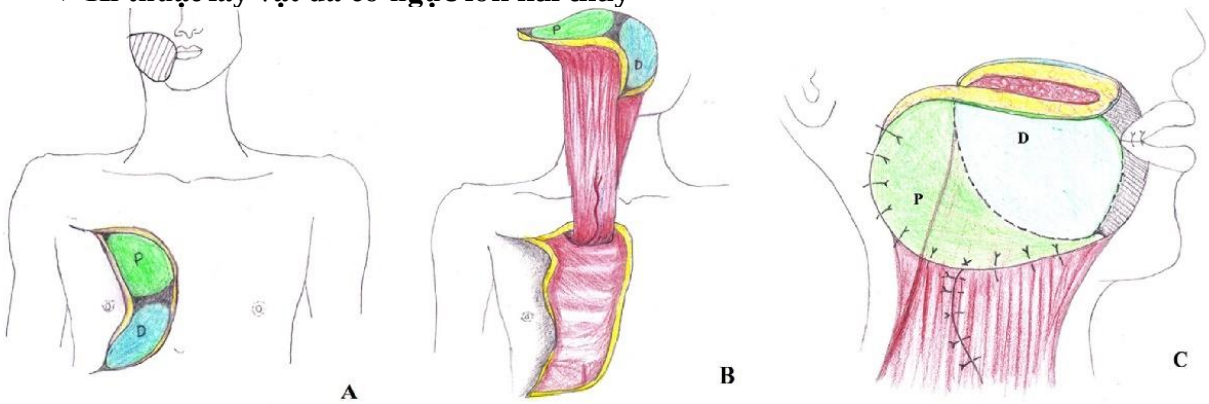
Bảng 1. Đánh giá chức năng nói

Điểm	Mô tả
0	Không bao giờ hiểu, phải giao tiếp bằng chữ viết
1	Khó để hiểu
2	Thường là hiểu, phải giao tiếp trực tiếp
3	Hầu hết là hiểu, đôi khi phải nói lại
4	Luôn luôn hiểu

Bảng 2. Đánh giá chức năng nuốt

Điểm	Mô tả
1	Miệng không nuốt được gì
2	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, nuốt được thức ăn và nước tối thiểu
3	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, thường xuyên nuốt được thức ăn và nước
4	Nuốt thức ăn với một độ đặc nhất định bằng miệng hoàn toàn
5	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn được lựa chọn hoặc chuẩn bị đặc biệt
6	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn không cần chuẩn bị đặc biệt nhưng chỉ với một số nhóm thức ăn giới hạn
7	Nuốt thức ăn bằng miệng hoàn toàn, không có bất kỳ trở ngại nào

❖ **Kĩ thuật lấy vạt da cơ ngực lớn hai thùy**



Hình 1. Thiết kế vạt da cơ ngực lớn hai thùy. Đảo da đầu xa (D) có màu xanh dương và đảo da đầu gần (P) màu xanh lá cây; phần da được bỏ biểu mô màu xám với gạch chéo

Vẽ đảo da của vạt thành hình "boomerang" hoặc "trái chuối" với mặt cong hình chữ C quay sang núm vú bên thiết kế. Đo khuyết hổng để thiết kế kích thước các đảo da. Quầng vú núm vú được giữ lại khi lấy vạt để tránh biến dạng thẩm mỹ và tâm lý. Có khoảng 1 – 2cm giữa đảo da đầu gần và đảo da đầu xa (màu xám) để cho phép vạt

có thể gập lại hoặc có thể tạo hình phần môi. Hai phần đầu của vạt được thu nhỏ nhọn lại tuân thủ theo các nguyên tắc của thẩm mỹ, giúp tránh tai chó khi đóng da vùng ngực lấy vạt.

Vạt được thu hoạch với kĩ thuật tương tự như Ariyan đã mô tả với sự trợ giúp của dao siêu âm Harmonic hoặc dao lưỡng cực Ligasure nhằm rút ngắn thời gian phẫu thuật. Với đảo da đã được đánh dấu, rạch da xuyên sâu tới cân sâu. Tách cơ ngực lớn ra khỏi nguyên ủy từ bên ngoài, bên dưới và bên trong. Tách cơ ngực lớn khỏi cơ ngực bé và thành ngực theo khoảng vô mạch dần lên phía trên đến rãnh giữa bó ức và bó đòn của cơ ngực lớn, phẫu tích theo rãnh này bộc lộ bó mạch thần kinh bên dưới vạt. Một số tác giả so sánh dùng dao mổ thay cho dao điện để tách cơ ngực lớn khỏi sụn sườn và cơ ngực bé nhưng không có sự khác nhau về tỉ lệ hoại tử vạt. Tỉ lệ phần vạt hoại tử tăng lên khi lấy vạt xuống qua xương sườn thứ 7. Cắt bó mạch ngực ngoài nằm ngoài cơ ngực nhỏ để thuận lợi trong việc di chuyển vạt lên vùng đầu cổ. Cắt bó đòn của cơ ngực lớn để thuận lợi trong việc di chuyển vạt lên vùng đầu cổ. Cắt thần kinh ngực trong và ngực ngoài giúp ngăn ngừa việc co cơ gây bung vạt, co rút vạt, cũng như giúp khối cơ teo nhỏ sau một thời gian để kết quả thẩm mỹ tốt hơn. Khuyết hổng được che lại bằng cách đóng da trực tiếp hay sử dụng vạt tại chỗ hoặc ghép da. Dẫn lưu ở thành ngực bằng ống drain.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 28 bệnh nhân: 20 nam và 8 nữ. Bệnh nhân lớn nhất là 78 tuổi, trẻ nhất là 42 tuổi. Tuổi trung bình là 61. Có 15 bệnh nhân (53,6%) trên 60 tuổi, và có 1 bệnh nhân dưới 45 tuổi (3,6%). KPS dao động từ 70 – 90 điểm. BMI trung bình là 20 ± 3,1 (14,2 – 27,1). Có 10 bệnh nhân tăng huyết áp, 5 bệnh nhân đái tháo đường, 2 bệnh nhân xơ phổi và 1 bệnh nhân có bệnh mạch vành. Có 16 bệnh nhân hút thuốc lá, chiếm 57,1% và tất cả bệnh nhân đều là nam. Có 14 bệnh nhân uống rượu, chiếm 50% và tất cả đều là nam giới. Có 12 bệnh nhân vừa hút thuốc lá vừa uống rượu, chiếm 42,3%.

Thời gian khởi phát trung bình là 3,4 ± 1,5 tháng (1 tháng – 7 tháng). Bướu ở sàn miệng chiếm nhiều nhất với 8 bệnh nhân (28,6%), kế đến là lưỡi và niêm mạc má với 7 trường hợp và còn lại là nướu răng hàm dưới có 6 trường hợp (21,4%). Các trường hợp ở lưỡi bướu lan rộng đáy lưỡi, xâm lấn amidan thành bên hầu. Các trường hợp bướu niêm mạc má và sàn miệng, nướu răng bướu bướu thường ăn ra da vùng má và cằm hoặc có hạch xâm lấn da. Kích thước trung bình của bướu là 5,6 ± 1,5cm (4 – 12cm). Xếp giai đoạn lâm sàng bướu T4 có 18 trường hợp, tái phát có 10 trường hợp. Trong số 10 bệnh nhân tái phát, có 7 trường hợp là tái phát lần đầu, 2 trường hợp tái phát lần thứ hai và 1 trường hợp tái phát lần thứ ba. Xếp giai đoạn lâm sàng hạch N0: 14 trường hợp, N1: 11 trường hợp, N2: 2 trường hợp, N3: 1 trường hợp.

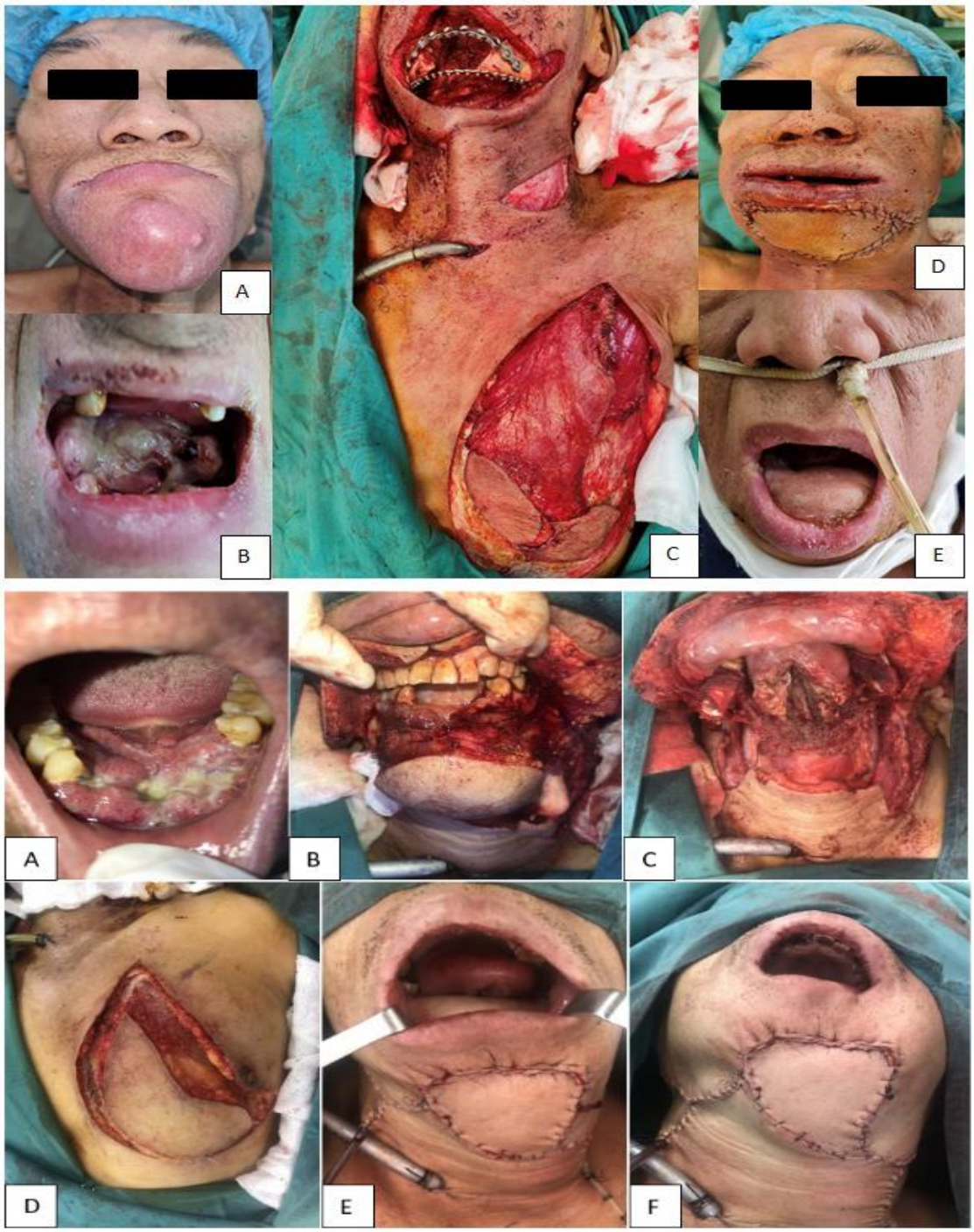
Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phẫu thuật cắt rộng bướu với diện cắt cách bướu tối thiểu là 1,5cm kèm với phẫu thuật nạo hạch cổ tận gốc biến đổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp nhất là khuyết hổng sàn miệng – một phần lưỡi – da vùng cằm, chiếm 28,6%. Các trường hợp này đều là ung thư sàn miệng lan rộng có bướu lớn và xâm lấn bụng lưỡi và ăn sau xâm lấn da vùng cằm. Đối với 7 trường hợp ung thư lưỡi, các trường hợp đều có bướu xâm lấn tới

đáy lưỡi, amidan và thành bên khẩu hầu. Trong 7 trường hợp ung thư niêm mạc má, bướu đều xâm lấn ra da, trong đó có 6 trường hợp bướu xâm lấn môi phải cắt bỏ môi. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 21 trường hợp bướu xâm lấn xương, chiếm 75%. Trong đó có 6 trường hợp cắt bờ xương hàm dưới, 13 trường hợp cắt đoạn xương hàm dưới và dùng nẹp để cố định, 1 trường hợp cắt cấu trúc dưới xương hàm trên và cắt bờ xương hàm dưới, 1 trường hợp cắt đoạn xương hàm dưới và một phần xương hàm trên. Có 16 trường hợp được nạo hạch cổ hai bên, chiếm 57,1%. Có 3 trường hợp chúng tôi chỉ nạo hạch cổ một bên. Có 9 trường hợp chúng tôi không tiến hành nạo hạch cổ, tất cả đều là các trường hợp bướu tái phát, không có tái phát tại hạch. Thời gian phẫu thuật trung bình là 250 ± 50 phút (180 – 400 phút). Lượng máu mất trong mổ trung bình 128,9 ml ± 50ml (50 – 300ml). Tất cả các bệnh nhân đều có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ của bướu là carcinôm tế bào gai, được phân grad mô học, trong đó grad 2 chiếm tỉ lệ cao nhất 60,7%, kế đến là grad 1 với 32,1%, và grad 3 chỉ có 2 trường hợp. Về tình trạng xâm lấn quanh thần kinh (PNI), có 7 trường hợp PNI dương tính, chiếm 25%. Bướu xâm lấn khoang lympho mạch máu (LVSI), có 3 trường hợp LVSI dương tính, chiếm 10,7%. Kiểu hình xâm nhiễm xấu nhất (WPOI-5) có 4 trường hợp dương tính chiếm 14,3%. Chúng tôi tiến hành nạo hạch cổ trên 19 trường hợp, có 5 trường hợp ENE (+). Trong 28 bệnh nhân, mở khí quản dự phòng sau mổ cho 25 bệnh nhân, thời gian rút ống khai khí đạo dao động từ ngày hậu phẫu thứ 8 đến ngày hậu phẫu thứ 22. Tất cả 28 bệnh nhân đều được đặt ống thông mũi dạ dày để nuôi ăn sau phẫu thuật. Có 21 bệnh nhân chúng tôi tiến hành mở dạ dày nuôi ăn, trong đó sớm nhất là ngày hậu phẫu thứ 7 và trễ nhất là ngày hậu phẫu thứ 16. Có 7 trường hợp không cần mở dạ dày. Trong 21 bệnh nhân được mở dạ dày có 20 trường hợp được mở dạ dày nuôi ăn qua nội soi.

Trong nghiên cứu có 10 bệnh nhân lấy vạt bên ngực phải và 18 bệnh nhân lấy vạt bên ngực trái. Chiều dài vạt da cơ ngực lớn trung bình là 14,4 ± 1,2cm (13 – 18cm). Chiều rộng trung bình là 6,6 ± 0,6cm (6 – 8cm). Diện tích trung bình là 96 ± 13,1cm^2 (78 – 128cm^2). Thời gian lấy vạt trung bình là 41 ± 6 phút (29 – 52 phút), chỉ chiếm 16,4% tổng thời gian phẫu thuật. Đa số thời gian lấy vạt dao động từ 40 tới 49 phút, chiếm 53,6%. Để che phủ khuyết hổng ngực, chúng tôi may khép lại tất cả 28 trường hợp, không có trường hợp nào phải ghép da.

Đảo da thứ nhất chúng tôi quy định là đảo da gần, tức là đảo da nằm dọc theo chiều cơ thể và gần vùng đầu hơn so với đảo da còn lại. Chiều dài đảo da thứ nhất trung bình là 7,4 ± 1,2cm (5 – 10cm). Chiều rộng đảo da thứ nhất trung bình là 6,2 ± 0,9cm (5 – 8cm). Diện tích đảo da thứ nhất trung bình là 46,4 ± 12,5cm^2 (25 – 70cm^2).

Đảo da thứ hai chúng tôi quy định là đảo da xa, tức là đảo da nằm ngang và xa vùng đầu hơn so với đảo da còn lại, đảo da này thường nằm dưới núm vú. Chiều dài đảo da thứ hai trung bình là 7,1 ± 1,0cm (6 – 9cm). Chiều rộng đảo da thứ hai trung bình là 5,8 ± 0,5cm (5 – 7cm). Diện tích đảo da thứ hai trung bình là 41,6 ± 8,0cm^2 (30 – 56cm^2).



Hình 2. Các ca lâm sàng minh họa

Sau thời gian 1 tháng, chúng tôi tiến hành đánh giá vạt sống hay không. Tỉ lệ sống của vạt là 100% tại thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật, có 2 trường hợp đảo da bị hoại tử một phần đảo da gần chiếm 7,1%, có 5 trường hợp bị hoại tử một phần đảo da xa chiếm 17,9%. Chảy máu sau mổ có 1 trường hợp (3,6%), hở vạt tạo hình có 10 trường hợp (35,7%), nhiễm khuẩn có 7 trường hợp

(25%), rò miệng cổ có 5 trường hợp (17,9%), hở da vùng lấy vạt có 2 trường hợp (7,1%).

Chúng tôi thực hiện đánh giá chức năng nói cho 28 bệnh nhân tại thời điểm sau phẫu thuật 1 tháng và 6 tháng bởi 3 bác sĩ khác nhau và lấy điểm trung bình. Kết quả đánh giá chức năng nói của chúng tôi sau 1 tháng có điểm trung bình là 0,85 ± 0,54 (0,3 – 2,7) và sau 6 tháng là 2,04 ± 0,67 (1,3 – 3,7). Tại thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật, có 10 bệnh nhân đạt điểm từ 1 trở lên, chiếm 35,7%, bệnh nhân nói khó để hiểu. Tại thời điểm 6 tháng sau phẫu thuật, có 14 bệnh nhân đạt điểm từ 2 trở lên, chiếm 50%, bệnh nhân nói thường là hiểu, phải giao tiếp trực tiếp. Nếu so sánh kết quả của 28 bệnh nhân được đánh giá ở cả hai thời điểm, bằng phép kiểm định bắt cặp, thì sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê (P < 0,001), sau 6 tháng kết quả chức năng đã có sự cải thiện. Nếu chọn mốc trung bình là 2,5/ 4, chúng tôi có 6 bệnh nhân có thể giao tiếp tốt, chiếm 21,4%.

Bảng 3. Kết quả đánh giá chức năng nói

	1 tháng		**6 tháng**	
Điểm	**Số BN**	**Tỉ lệ %**	**Số BN**	**Tỉ lệ%**
0 – 1	18	64,3%	0	0%
1 – 2	9	32,1%	14	50%
2 – 3	1	3,6%	11	39,3%
3 – 4	0	0%	3	10,7%

Bảng 4. Kết quả đánh giá chức năng nuốt

	1 tháng		**6 tháng**	
Điểm	**Số BN**	**Tỉ lệ %**	**Số BN**	**Tỉ lệ %**
1	11	39,3%	0	0%
2	14	50%	1	3,6%
3	3	10,7%	10	35,7%
4	0	0%	6	21,4%
5	0	0%	6	21,4%
6	0	0%	4	14,3%
7	0	0%	1	3,6%

Kết quả đánh giá chức năng nuốt của chúng tôi sau 1 tháng có điểm trung bình là 1,71 ± 0,66 (1 – 3) và sau 6 tháng là 4,18 ± 1,28 (2 – 7). Tại thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật, có 11 bệnh nhân đạt điểm 1, tức là bệnh nhân không nuốt được gì, chiếm 39,3%. Những bệnh nhân này thường bị cắt đáy lưỡi và sàn miệng, thành bên hầu, cắt đoạn xương hàm dưới, là những cơ quan quan trọng tham gia quá trình nuốt. Có 3 bệnh nhân đạt điểm 3, tức là phụ thuộc ống nuôi ăn, thường xuyên nuốt được nước và thức ăn, chiếm 10,7%. Sau phẫu thuật 6 tháng, đa số các trường hợp bệnh nhân đều có thể ăn uống được thức ăn sệt, hầu hết vẫn cảm giác khó khăn khi ăn thức ăn đặc. Có 11 trường hợp (chiếm 39,3%) được đánh giá đạt điểm 2 - 3, bệnh nhân này vẫn phải phụ thuộc ống nuôi ăn, thường chọn lựa nhóm thức uống lỏng do bị khô miệng sau khi hoàn tất phác đồ xạ trị và vạt tạo hình lưỡi của bệnh nhân là vạt cơ ngực lớn, có xu hướng bị kéo sụp xuống, dẫn

đến khó khăn trong quá trình nuốt. Nếu so sánh kết quả của 28 bệnh nhân được đánh giá ở cả hai thời điểm, bằng phép kiểm định bắt cặp, thì sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê (P < 0,001), sau 6 tháng kết quả chức năng đã có sự cải thiện. Chúng tôi có 17 trường hợp có thể ăn uống bằng được miệng, chiếm 60,7%.

IV. BÀN LUẬN

Kể từ khi Ariyan mô tả vạt da cơ ngực lớn để tái tạo đầu và cổ vào năm 1979, độ tin cậy của nó đã được chứng minh một cách nhất quán trong một số nghiên cứu. Mặc dù vạt tự do là phương pháp tái tạo lý tưởng cho tất cả các khuyết hổng đầu và cổ, vạt da cơ ngực lớn vẫn cho thấy lợi ích trong phẫu thuật lần đầu và phẫu thuật cứu vớt. Giá trị của vạt da cơ ngực lớn ở các nước đang phát triển có nguồn lực thấp không thể đánh giá thấp được. Những ưu điểm đáng chú ý của vạt da cơ ngực lớn là cuống mạch máu lớn, máu nuôi tốt, thời gian đào tạo để có thể thu hoạch vạt ngắn và giảm nhu cầu về các thiết bị chuyên dụng như thiết bị dành cho vi phẫu trong sử dụng vạt tự do. Nhược điểm của vạt bao gồm hở da vết mổ, vị trí cho vạt, sự linh hoạt và kết quả ở nơi nhận kém hơn so với vạt tự do. Nhiều sửa đổi trong thiết kế và kỹ thuật đã được đề xuất để thích ứng với điều này giúp vạt da cơ ngực lớn đáp ứng nhu cầu tái tạo của bệnh nhân và giảm thiểu các biến chứng. Vạt da cơ ngực lớn hai thùy là một trong những sửa đổi như vậy, đã được sử dụng hiệu quả cho các khuyết hổng phức tạp, đủ thể tích trong phẫu thuật đầu cổ, đặc biệt là sau khi cắt bỏ ung thư hốc miệng.

Thiết kế vạt da cơ ngực lớn hai thùy bảo tồn quầng vú núm vú cho thấy tác động tâm lý lên bệnh nhân tốt hơn, bệnh nhân tránh được mặc cảm khuyết tật. Thiết kế vạt hình "boomerang" hoặc "trái chuối" cho phép việc may khép đóng khuyết hổng vùng ngực sau khi lấy vạt được dễ dàng, không có trường hợp nào trong nghiên cứu của chúng tôi phải ghép da, có 2 trường hợp hở da khoảng 2 cm đã được may lại sau đó và vết mổ lành tốt. Khi tái tạo niêm mạc má, có thể loại bỏ lớp biểu mô bề mặt một khoảng để cho phép vạt có thể lành tốt khi gấp lại. Khối lượng cơ của vạt có thể bù đắp lại thể tích cho khuyết hổng sau khi cắt đoạn xương hàm dưới. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 trường hợp là nữ, kết quả cho việc tạo hình vạt ngực lớn ở nữ không khác biệt khi so sánh kết quả của nam giới.

Bảng 5. So sánh tỉ lệ sống của vạt

Nghiên cứu vạt da cơ ngực lớn	Số bệnh nhân	Tỉ lệ sống
Milenovic	500	98%
Song	22	95,5%
Gangiti	56	100%
Liu	114	100%
Tripathi	100	100%
Nguyễn Duy Nhật	41	100%
Konduru	41	100%
NC chúng tôi	28	100%

Tỉ lệ sống của vạt trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%, tương tự như các nghiên cứu khác trong nước và thế giới, có thể do chúng tôi đã thực hiện nhiều trường hợp tạo

hình bằng vạt da cơ ngực lớn trước đây nên có nhiều kinh nghiệm trong bảo tồn cuống mạch máu của vạt.

Về biến chứng, theo tác giả Konduru hoại tử mất đảo da phía ngoài có 3 trường hợp và mất đảo da phía trong miệng có 3 trường hợp, chiếm 14,6%. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào mất hoàn toàn đảo da phía ngoài hoặc phía trong, có 7 trường hợp hoại tử một phần đảo da, chiếm 25%. Đa số trường hợp này diện tích hoại tử nhỏ, chúng tôi cắt lọc và tạo hình thì hai, may lại sau đó. Biến chứng hở da trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 10 trường hợp (35,7%), đa số là do bị hoại tử một phần đảo da gây hở, kết quả này có cao hơn nghiên cứu của Konduru, chỉ gặp 12,2%. Theo các nghiên cứu về vạt ngực lớn, tỉ lệ nhiễm khuẩn dao động từ 5 – 32%, nghiên cứu của chúng tôi gặp 25%, đa số là do hở da trong miệng gây nên rò và nhiễm khuẩn vết mổ, hay gặp hơn ở các bệnh nhân tái phát, đã xạ trị trước đó. Tỉ lệ rò nước bọt dao động từ 5,5% đến 16%, nghiên cứu của chúng tôi là 17,9%, có cao hơn các nghiên cứu không đáng kể, thường gặp ở bệnh nhân tái phát khuyết hổng lớn, đã xạ trị trước đó nên việc lành vết thương cũng hạn chế.

Bảng 6. So sánh chức năng nói

	Kondo (2019)	**Nguyễn Duy Nhật (2022)**	**NC chúng tôi**
Điểm trung bình	3,5	2,2	2,04
Tỉ lệ nói thông hiểu (PSS-HN: 3 - 4 điểm)	95,7%	33,3%	10,7%

Việc đánh giá chức năng nói, chúng tôi dựa vào bảng điểm PSS-HN để đánh giá, điểm được cho từ 0 đến 4 điểm, với điểm 0 là không bao giờ hiểu và điểm 4 là luôn luôn hiểu. Hiện các nghiên cứu dùng bảng điểm khác nhau nên rất khó để so sánh. Kết quả nghiên cứu chức năng nói của chúng tôi thấp hơn hai nghiên cứu có thể là do bệnh trong nghiên cứu chúng tôi giai đoạn muộn, mất khuyết hổng lớn, nhiều bình diện nên việc phục hồi sẽ khó khăn hơn.

Bảng 7. So sánh chức năng nuốt

1 tháng sau PT	**Stramiello (2021)**	**Nguyễn Duy Nhật (2022)**	**NC chúng tôi**
FOIS > 3đ	35,5%	0%	0%
FOIS = 3đ	12%	24,6%	10,7%
6 tháng sau PT	**Weber (1991)**	**Nguyễn Duy Nhật (2022)**	**NC chúng tôi**
FOIS > 3đ	67%	52,6%	60,7%

Chúng tôi sử dụng thang điểm FOIS để đánh giá khả năng nuốt của bệnh nhân. Thang điểm chức năng nuốt (FOIS) được phát triển ban đầu cho bệnh nhân đột quỵ nhằm ước tính về sự thay đổi chức năng ăn uống theo thời gian. Tuy nhiên, FOIS đã được đánh giá và công bố trong nhiều nghiên cứu khác nhau cho các nhóm bệnh nhân có triệu chứng khó nuốt, bao gồm cả bệnh nhân ung thư đầu và cổ. FOIS có 7 mức độ điểm về khả năng dung nạp chế độ ăn uống qua đường miệng. Điểm 1 từ sự phụ thuộc hoàn toàn vào ống nuôi ăn, đến khả năng dung nạp chế độ ăn uống không hạn chế là điểm 7. Điểm lớn hơn 3 nghĩa là không sử dụng ống nuôi ăn, có thể ăn bằng đường miệng. Kết

quả nuốt của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 1 tháng thấp hơn hai nghiên cứu còn lại nhưng tại thời điểm 6 tháng kết quả của chúng tôi tương tự hai nghiên cứu đó.

V. KẾT LUẬN

Việc tái tạo các khuyết hổng phức tạp ở đầu cổ và hốc miệng có thể tốn kém và mất thời gian. Việc sử dụng thiết kế vạt da cơ ngực lớn hai thùy là một giải pháp thay thế đáng tin cậy giúp tái tạo khuyết hổng chỉ với một vạt duy nhất, từ đó có thể giảm chi phí, thời gian phẫu thuật và tỷ lệ biến chứng có thể thấp hơn hoặc tương tự. Vạt da cơ ngực lớn hai thùy có tỉ lệ sống cao và giúp phục hồi chức năng nói nuốt tương đối, đây có thể là giải pháp hữu hiệu cho các trường hợp phẫu thuật cứu vớt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ariyan S,** (1979), "Further experiences with the pectoralis major myocutaneous flap for the immediate repair of defects from excisions of head and neck cancers", Plast Reconstr Surg, 64 (5), pp. 605-612.
2. **Crary M A, Mann G D, Groher M E,** (2005), "Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients", Arch Phys Med Rehabil, 86 (8), pp. 1516-1520.
3. **Freeman J L, Gullane P J, Rotstein L M,** (1985), "The double paddle pectoralis major myocutaneous flap", J Otolaryngol, 14 (4), pp. 237-240.
4. **Konduru V, Tirkey A J, Samy K, Devarakonda K K, et al,** (2021), "The folded, bipaddled pectoralis major myocutaneous flap for complex oral cavity defects: Undiminished relevance in the era of free flaps", JPRAS Open, 27 pp. 108-118.
5. **List M A, Ritter-Sterr C, Lansky S B,** (1990), "A performance status scale for head and neck cancer patients", Cancer, 66 (3), pp. 564-569.
6. **Ord R A, Avery B S,** (1989), "Side-by-side double paddle pectoralis major flap for cheek defects", Br J Oral Maxillofac Surg, 27 (3), pp. 177-185.
7. **Singh A K, J F N, Sharma N K, Anandkumar J, et al,** (2023), "Bipaddled Pectoralis Major Myocutaneous Flap in Complex Oral Cancer Defects- A Single Center Experience with Quality of Life Assessment", Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 75 (2), pp. 641-648.
8. **Chen J, Jiang C, Li N, Gao Z, et al,** (2015), "[Bipaddled split pectoralis major myocutaneous flaps for immediate reconstruction of oral mucosal defects and neck defects after resection of recurrent oral cancer]", Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 29 (7), pp. 793-798.
9. **Nhật N D,** (2022), Đánh giá kết quả tái tạo khuyết hổng lớn của hốc miệng bằng vạt da cơ ngực lớn và vạt da trên đòn, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Đại học y khoa Phạm Ngọc Thạch.
10. **Paul W. Flint B H H, Valerie J. Lund, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance, Howard W. Francis,** (2021), Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery Seventh Edition, Elsevier.

PHẪU THUẬT CẮT BÁN PHẦN HẦU THANH QUẢN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ HẠ HẦU

Võ Duy Phi Vũ[1], Lê Văn Cường[2], Nguyễn Việt Dũng[2], Trương Công Tuấn Anh[3], Trương Thanh Bình[4]

TÓM TẮT

Mở đầu: Ung thư hạ hầu là bệnh lý phức tạp nhất của vùng đầu cổ với khả năng điều trị thành công thấp và tỷ lệ tử vong cao. Phẫu thuật cắt bán phần hầu thanh quản giúp bảo tồn chức năng nói-nuốt cho người bệnh đồng thời đảm bảo tính an toàn về mặt ung thư học. Chúng tôi hồi cứu 17 trường hợp phẫu thuật cắt bán phần hầu thanh quản trong điều trị ung thư hạ hầu, với mục tiêu đánh giá tính an toàn thông qua tỷ lệ biến chứng sau mổ và đánh giá chức năng nói và nuốt sau phẫu thuật.

Phương pháp: Hồi cứu mô tả loạt ca.

Kết quả: Trong 17 trường hợp: 16 trường hợp là nam giới (94,11%). Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 59,06, trung vị 58 tuổi (dao động từ 49 đến 68 tuổi). Bướu nằm ở xoang lê chiếm đa số (82,36%). Về giai đoạn, bướu ở giai đoạn II và giai đoạn III chiếm phần lớn (35,29% và 35,29%). Biến chứng sau mổ không nghiêm trọng, gồm có 1 chảy máu thứ cấp (5,88%), 1 rò nước bọt (5,88%), 1 viêm phổi (5,88%) và 1 tụ dịch (5,88%). Không ghi nhận biến chứng hoại tử vạt hoặc tử vong. Chức năng nói sau mổ khá tốt, với 100% trường hợp nói bình thường hoặc khó nói tối thiểu (CS 0-2). Không có trường hợp nào khó nói gần hoàn toàn hoặc không thể nói. Chức năng nuốt sau mổ cũng khá tốt, với 94,12% trường hợp có thể nuốt bình thường hoặc có khó khăn nhưng vẫn còn bù trừ, không đến mức ảnh hưởng đến cân nặng (FOSS 0-1).

Kết luận: Phẫu thuật cắt bán phần hầu thanh quản tương đối an toàn và đem lại kết quả tốt về mặt bảo tồn chức năng cho người bệnh.

Từ khóa: Hạ hầu, ung thư hạ hầu, ung thư xoang lê, cắt một phần hầu.

[1]*BSCKII. Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*TS.BS. Phó Trưởng khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*BSCKII. Bác sĩ khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[4]*BSCKII. Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bạc Liêu*

Chịu trách nhiệm chính: Trương Thanh Bình

Email: ttbinhbvbl76@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

HEMIPHARYNGO - LARYNGECTOMY FOR TREATMENT OF HYPOPHARYNGEAL CANCER

Introduction: Hypopharyngeal cancer is the most complicated of the head and neck because of low successful treatment rate and high mortality rate. The partial pharyngectomy helps in function conservation for patients and also preserves oncologic results. We retrospective in 17 cases of hypopharyngeal cancer treated with partial pharyngectomy. This report aimed for evaluating the safety of this procedure via complication rates, evaluating swallowing and speaking functions after surgery.

Method: Retrospective descriptive case series.

Results: In 17 cases: 16 cases were male (94.11%). Mean age was 59.06, median age was 58 years-old (range 49-68 years-old). Pyriform sinus is the most common place of tumor (82.36%). Most of the patients were in stage II and stage III (35.29% and 35.29%, respectively). Post-operative complications were not severe, with 1 secondary hemorrhage (5.88%), 1 case of saliva fistula (5.88%), 1 case of pneumonitis (5.88%) and 1 case of seroma. No case of flap necrosis or death. Speaking function was well-preserved, with 100% of patients could speak normally or minimally dysfunction (CS 0-2). No case couldn't speak. The swallowing function was well-preserved also, with 94.12% of patients could swallow normally, or mildly difficult with weight no changed (FOSS 0-1).

Conclusion: the partial pharyngectomy procedure was safe and could preserve functions for patients.

Keywords: Hypopharynx, hypopharyngeal cancer, pyriform sinus cancer, partial hypopharyngectomy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vùng đầu cổ là ung thư thường gặp đứng hàng thứ sáu trên toàn cầu, trong đó ung thư hạ hầu là một trong những ung thư hiếm gặp, với khoảng hơn 84 ngàn trường hợp mới mắc năm 2020, và gần 40 ngàn trường hợp tử vong, theo dữ liệu từ GLOBOCAN 2020[8]. Ung thư hạ hầu là một trong những bệnh lý phức tạp nhất của ung thư vùng đầu cổ, vì khả năng điều trị thành công thấp và tỷ lệ tử vong cao[5]. Bệnh nhân ung thư hạ hầu thường rất khó điều trị vì thường đến khám khi giai đoạn đã muộn, toàn trạng bị ảnh hưởng, có nhiều bệnh lý đi kèm nặng, thường có vấn đề nghiện rượu, thuốc lá, và dinh dưỡng kém. Điều trị ung thư hạ hầu tập trung vào 3 phương pháp chính: phẫu thuật, hóa trị và xạ trị, hoặc kết hợp các phương pháp, tuy nhiên cải thiện về sống còn vẫn còn rất hạn chế[1].

Trong ung thư hạ hầu, lựa chọn phẫu thuật thay đổi từ theo giai đoạn bệnh. Phẫu thuật ngã miệng hoặc phẫu thuật mổ mở cắt một phần hầu bảo tồn thanh quản chỉ có thể thực hiện đối với bướu giai đoạn T1, T2, T3-T4 chọn lọc[5]. Phẫu thuật này có ưu điểm bảo tồn được chức năng nhưng vẫn đảm bảo về kết quả ung thư học so với phẫu thuật cắt hầu thanh quản toàn phần. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả sớm của "phẫu thuật cắt bán phần hầu thanh quản trong điều trị ung thư hạ hầu", với 2 mục tiêu chính:

- Xác định tỷ lệ biến chứng sau mổ cắt bán phần hầu thanh quản.
- Đánh giá chức năng nói và nuốt sau phẫu thuật cắt bán phần hầu thanh quản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca, với đối tượng là những bệnh nhân đến khám và điều trị tại khoa Ngoại 3 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong giai đoạn 01/01/2021 đến 30/09/2022, thỏa các tiêu chí sau:

- Được chẩn đoán ung thư hạ hầu, có giải phẫu bệnh học là carcinôm tế bào gai.
- Có bướu ở giai đoạn T1, T2, T3, T4 chọn lọc với N0, N1, N2.
- Đã được phẫu thuật cắt một phần hầu trong điều trị ung thư hạ hầu.
- Có tái khám trong tối thiểu 6 tháng sau phẫu thuật.
- Tuổi dưới 80 tuổi, chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 0-1.

Và loại trừ những bệnh nhân đã được điều trị với các phương pháp không phẫu thuật, bao gồm xạ trị, hóa - xạ trị đồng thời.

Chúng tôi tiến hành lọc danh sách bệnh nhân từ khoa Ngoại 3 Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chọn những bệnh nhân thỏa tiêu chí đưa vào. Thu thập dữ liệu của bệnh nhân theo phiếu thu thập số liệu. Ghi nhận lúc tái khám sau 6 tháng để đánh giá thang điểm FOSS.

Một số biến cố được định nghĩa như sau:

- Đánh giá chức năng nuốt qua thang điểm FOSS: Giai đoạn 0, 1, 2, 3, 4 và 5. Biến được biểu diễn theo tỷ lệ.

Bảng 1. Thang điểm FOSS[4]

Giai đoạn	Mô tả
0	Chức năng bình thường và không triệu chứng
1	Chức năng bình thường với triệu chứng hàng ngày hoặc định kỳ có khó nuốt
2	Chức năng bất thường có bù trừ biểu hiện bằng thay đổi chế độ ăn đáng kể hoặc kéo dài thời gian ăn (không kèm sụt cân hoặc sặc)
3	Chức năng bất thường mất bù với sụt cân ≤ 10% cân nặng trong 6 tháng do khó nuốt, ho kéo dài, khò khè, hoặc sặc khi ăn
4	Chức năng bất thường mất bù nghiêm trọng với sụt cân >10% cân nặng trong 6 tháng do khó nuốt hoặc hít sặc nghiêm trọng gây biến chứng phế quản phổi, và phần lớn không thể ăn đường miệng
5	Không thể ăn đường miệng hoàn toàn

- Đánh giá chức năng nói qua thang điểm CS: giai đoạn 0, 1, 2, 3, 4 và 5. Biến được biểu diễn theo tỷ lệ.

Bảng 2. Thang điểm CS[4]

Giai đoạn	Mô tả
0	Nói bình thường
1	Khó nói tối thiểu
2	Khó nói rõ ràng
3	Mất khả năng nói gần hoàn toàn
4	Cần hỗ trợ về nói
5	Không thể nói

Các dữ liệu thu thập được thống kê, phân tích bằng phần mềm STAT 10.0, trong nghiên cứu không sử dụng các phép kiểm thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu nhận được 17 trường hợp thỏa tiêu chí nghiên cứu, trong đó có 16 trường hợp là nam giới (94,11%). Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 59,06, trung vị 58 tuổi (dao động từ 49 đến 68 tuổi). Các lý do đến khám chính là nuốt đau (chiếm 47,06%), hạch cổ lớn dần (chiếm 41,18%), hoặc khàn tiếng (5,88%), hoặc nuốt vướng (chiếm 5,88%). Thời gian khởi phát bệnh trung bình là 1,59 tháng. Về tiền sử thói quen, chúng tôi

ghi nhận có 16/17 trường hợp (94,12%) có hút thuốc lá, với số gói-năm dao động từ 20 - 40 gói - năm. Ngoài ra có 76,47% trường hợp có uống rượu/bia thường xuyên. Về tiền sử bệnh lý, có 3 trường hợp có tiền sử ung thư thực quản đã hóa - xạ trị (chiếm 17,65%).

Trong số 17 trường hợp, bướu nằm ở xoang lê chiếm đa số (82,36%), bướu ở thành sau hầu (chiếm 5,88%) với 1 trường hợp, và 2 trường hợp bướu ở cả xoang lê và lan thành sau hầu (chiếm 11,76%). Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào bướu ở thành sau sụn nhẫn.

Trong nghiên cứu ghi nhận, có 3 trường hợp bướu ở giai đoạn cT1 (chiếm 17,65%), 13 trường hợp cT2 (chiếm 76,47%), 1 trường hợp cT3 (chiếm 5,88%), và không có trường hợp nào cT4. Chúng tôi ghi nhận có 9/17 trường hợp có hạch di căn nghi ngờ trên lâm sàng, chiếm 52,94%. Giai đoạn cN được ghi nhận tương ứng trong 17 trường hợp là cN0 chiếm 47,06% (8 trường hợp), cN1 chiếm 29,40% (5 trường hợp), cN2 chiếm 11,77% (2 trường hợp), và cN3 chiếm 11,77% (2 trường hợp).

Về điều trị, 100% bệnh nhân trong nghiên cứu đã được phẫu thuật cắt bán phần hầu, thành quản. Trong đó có 10 trường hợp có tạo hình khuyết hổng bằng vạt dưới cằm (chiếm 58,82%). Thời gian phẫu thuật trung bình là 257,06 phút, trung vị 280 phút (khoảng dao động: 170 - 360 phút). Lượng máu mất trung bình ghi nhận trong nghiên cứu là 120,59ml, trung vị là 100ml (dao động 50ml - 200ml).

Kích thước bướu được ghi nhận trong nghiên cứu với trung bình là 24,29mm, trung vị 25mm (5 - 40mmm). 100% các trường hợp là carcinôm tế bào gai. Rìa diện cắt được ghi nhận còn dương trong 1 trường hợp, chiếm 5,88%, và 16 trường hợp đạt diện cắt âm tính (94,12%).

Sau mổ, có 13/17 trường hợp có hạch dương tính sau mổ (76,47%) và 4 trường hợp hạch âm tính (23,53%). Trong đó, số hạch được nạo trung bình là 10,73, số hạch dương trung bình là 3,15 hạch.

Trong quá trình hậu phẫu, chúng tôi đánh giá thời gian rút ống dẫn lưu, thời gian rút shiley, và thời gian rút ống nuôi ăn để cho bệnh nhân tập ăn lại, và số ngày nằm viện, kết quả này được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 3. Các mốc thời gian hậu phẫu

Tiêu chí	Trung bình	Trung vị	Khoảng dao động
Rút ống dẫn lưu	8,28	7	6 – 15
Rút ống Shiley	13,50	13	7 – 32
Rút ống nuôi ăn	32,93	27	14 – 133
Nằm viện	17,24	17	8 – 37

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận các biến chứng chính bao gồm: Chảy máu, viêm phổi hậu phẫu, rò hầu, hoại tử vạt, nhiễm trùng vết mổ, và các biến chứng khác. Trong 17 trường hợp, có 1 trường hợp có chảy máu thứ cấp trong quá trình hậu phẫu, 1 trường hợp có rò, 1 trường hợp có viêm phổi hậu phẫu, và 1 trường hợp có tụ dịch. Không ghi nhận biến chứng hoại tử vạt, hoặc nhiễm trùng vết mổ.

Bảng 4. Biến chứng sau mổ

Biến chứng	n	Tỷ lệ (%)
Chảy máu	1	5,88
Rò	1	5,88
Viêm phổi	1	5,88
Tụ dịch	1	5,88
Hoại tử vạt	0	0
Nhiễm trùng vết mổ	0	0

Đối với chức năng nói, đánh giá với thang điểm CS từ 0 đến 5, thì có 2 trường hợp CS = 0 (chiếm 11,76%), 13 trường hợp CS = 1 (76,48%), và 2 trường hợp CS = 2 (11,76%). Không có trường hợp nào có điểm CS cao (3, 4, và 5 điểm).

Đối với chức năng nuốt, đánh giá với thang điểm FOSS từ 0 đến 5, thì không có trường hợp nào FOSS = 0, có 12 trường hợp FOSS = 1 (70,59%), 4 trường hợp FOSS = 2 (23,53%) và 1 trường hợp FOSS = 3 (5,88%).

IV. BÀN LUẬN

Phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần và kèm cắt một phần hầu hoặc cắt hầu hình tròn, kèm với nạo hạch cổ một bên hoặc hai bên, đã trở thành điều trị tiêu chuẩn trong phẫu thuật ung thư hạ hầu. Tuy nhiên, vấn đề ảnh hưởng chức năng nói và cần phải khai khí đạo vĩnh viễn trở thành một trở ngại trong chất lượng cuộc sống người bệnh. Các phẫu thuật hạn chế hơn như cắt một phần hầu - thanh quản mổ mở, phẫu thuật cắt bằng laser qua ngả miệng, hoặc phẫu thuật robot qua ngả miệng (TORS), tuy không gây khác biệt về sống còn nhưng cho phép bệnh nhân bảo tồn thanh quản và chức năng của thanh quản. Những kỹ thuật này, có thể đem lại tỷ lệ kiểm soát tại chỗ lên tới 95%[6].

Việc lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cho bệnh nhân ung thư hạ hầu rất quan trọng trong việc đạt được kết quả tối ưu về mặt chức năng và ung thư, giọng nói bình thường, đường thở mũi - họng. Các chức năng của thanh quản và hạ hầu có thể được bảo tồn phụ thuộc vào vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn của bướu, do đó việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật nên được "may đo" riêng cho từng bệnh nhân[2]. Phẫu thuật cắt bán phần hầu thông qua mổ mở vùng hầu qua đường tiếp cận bên hay qua đường giữa được chỉ định trong cắt bỏ một phần thành bên hoặc thành sau của xoang lê, nhưng vẫn bảo tồn phần nội tại và thượng thanh môn của thanh quản. Kỹ thuật này không phù hợp với tổn thương xâm lấn phía trước của thành giữa của xoang lê, hoặc bướu xâm lấn vùng sau sụn nhẫn hoặc xâm lấn cân trước sống. Phẫu thuật này chống chỉ định nếu có bất động dây thanh một bên, xâm lấn sụn giáp hoặc sụn nhẫn, cơ nhẫn hầu hoặc đáy lưỡi, xâm lấn khẩu hầu và cơ trước sống[2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm dân số nghiên cứu cũng tương hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới, về tuổi, giới, đặc điểm vị trí bướu và giai đoạn bướu trên lâm sàng, phương pháp phẫu thuật, thời gian nằm viện, lượng máu mất, số ngày nằm viện,...

Để đánh giá mức độ an toàn của phẫu thuật cắt bán phần hầu, thì cần đánh giá các biến chứng của phẫu thuật: Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận các biến chứng chính bao gồm: 1 trường hợp có chảy máu thứ cấp

trong quá trình hậu phẫu, 1 trường hợp có rò, 1 trường hợp có viêm phổi hậu phẫu, và 1 trường hợp có tụ dịch. Không ghi nhận biến chứng hoại tử vạt, hoặc nhiễm trùng vết mổ. Nghiên cứu của tác giả Wang tại Trung Quốc trong 206 trường hợp ung thư hạ hầu được phẫu thuật cắt bán phần hầu bảo tồn thanh quản, thì tỷ lệ biến chứng là 28%, bao gồm nhiễm trùng vết mổ, rò hầu - da, chít hẹp khí quản, hoại tử vạt, và vỡ động mạch cảnh[9]. Trong nghiên cứu của tác giả Plouin-Gaudon[7], thì có 3 trường hợp tử vong hậu phẫu: 1 trường hợp tử vong do thuyên tắc phổi, 1 trường hợp tử vong do khó thở cấp sau khi rút ống cannule trong quá trình khủng hoảng cai rượu, và 1 trường hợp tử vong do ngừng tim phổi đột ngột. Vì tác giả nhận định, 3 trường hợp này tử vong không liên quan đến phẫu thuật, nên không đưa vào thống kê, còn lại 9 trường hợp bị nhiễm trùng vết mổ và dò, và 1 trường hợp có hoại tử vạt tự do, cần tái tạo lại với vạt cơ ngực lớn. So sánh với nghiên cứu của tác giả Chung[3] trên 58 trường hợp phẫu thuật cắt bán phần hầu, thì biến chứng sau mổ được ghi nhận có rò hầu - da chiếm 10,3%.

Bảng 5. Biến chứng sau mổ

Biến chứng	Chúng tôi (2022)	Chung (2013)	Plouin-Gaudon (2004)	Wang (2002)
	Tỷ lệ %	Tỷ lệ %	Tỷ lệ %	Tỷ lệ %
Chảy máu	5,88		0	
Rò	5,88	10,3	29,03	53,9
Viêm phổi	5,88		0	
Tụ dịch	5,88		0	
Hoại tử vạt	0		3,22	4,5
Nhiễm trùng vết mổ	0		29,03	33,7

Bảo tồn chức năng nói và nuốt sau phẫu thuật cắt bán phần hầu trong điều trị ung thư hạ hầu là điều rất quan trọng. Nhìn chung, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các trường hợp (100%) đều có điểm CS 0 – 2 tức là chức năng nói được bảo tồn khá tốt, có 2 trường hợp CS mức 2 (chiếm 11,77%) tức là nói không rõ ràng, tuy nhiên vẫn có thể đạt được chức năng này. Khi so sánh với kết quả của các nghiên cứu khác, nghiên cứu của Plouin-Gaudon[7] trên 31 trường hợp thì có 1 trường hợp cần mở khí quản kéo dài do di căn phổi tiến triển nhanh, nên nghiên cứu chỉ phân tích 30 trường hợp, thì 27/30 trường hợp (90%) đánh giá là có khả năng nói tốt.

Về chức năng nuốt, thì chỉ có 1 trường hợp (5,88%) đánh giá điểm FOSS = 3 nghĩa là có ảnh hưởng đến chức năng nuốt, và có kèm theo sụt cân, nhưng dưới 10% cân nặng, có thể biểu hiện nuốt sặc, nuốt khó, khó thở, khò khè. Còn lại gần 95% các trường hợp có chức năng nuốt tốt ở mức FOSS = 1 hoặc 2 (nghĩa là không bị ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng rất nhẹ, có thể bù trừ được). Trong nghiên cứu của Plouin-Gaudon, thì có 30/31 trường hợp (nghiên cứu loại trừ 3 trường hợp tử vong) có thể nuốt thức ăn không sặc sau 1 tháng điều trị (chiếm 96,7%) cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi[7]. Trong nghiên cứu có trình bày, có 10 trường hợp được đánh giá chất lượng cuộc sống chủ quan (người bệnh tự đánh giá theo bảng câu hỏi), thì có 3 trường hợp than nuốt khó dai dẳng với thức ăn đặc, và trong đó 1 trường

hợp bị sụt cân kéo dài (tương đương FOSS mức 3 hoặc 4), và ngoài ra, có 3 trường hợp nói khó rõ ràng, tương đương điểm CS mức 2[7]. Như vậy, nhìn chung kết quả của nghiên cứu của Plouin-Gaudon cũng khá tương đồng về khả năng bảo tồn chức năng sau phẫu thuật cắt bán phần hầu - thanh quản.

Còn trong nghiên cứu của tác giả Chung tại Hàn Quốc trên 58 trường hợp phẫu thuật cắt bán phần hầu - thanh quản, tác giả cũng đánh giá chức năng nuốt thông qua thang điểm FOSS giống chúng tôi, thì tác giả ghi nhận phần lớn bệnh nhân cũng có chức năng nuốt khá tốt sau phẫu thuật, với điểm FOSS ở mức 0 - 2, có 6 trường hợp (10,3%) có điểm FOSS = 3 và có 4 trường hợp (6,9%) có điểm FOSS = 4, nhìn chung có khoảng 80% bệnh nhân có lại chức năng nuốt và dinh dưỡng không bị hạn chế[3].

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 17 trường hợp carcinôm tế bào gai vùng hạ hầu, đã được phẫu thuật cắt bán phần hầu-thanh quản, chúng tôi kết luận rằng phẫu thuật này khá an toàn với tỷ lệ biến chứng không cao, và có thể bảo tồn chức năng nói và nuốt cho người bệnh. Tuy nhiên, cần thiết phải có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định những kết quả này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bradley PJ** (2019), Hypopharyngeal Cancer, Adv Otorhinolaryngol, Karger, Basel.
2. **Bradley PJ, Liu L** (2019), "Open-neck organ preservation surgery for hypopharyngeal cancer: indications, techniques, limits, and outcomes", Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 27, pp. 123–129.
3. **Chung EJ, Lee JJ, Kim HS, Lee DJ, Jung CH, Chang YJ, Rho YS** (2013), "Alternative treatment option for hypopharyngeal cancer: Clinical outcomes after conservative laryngeal surgery with partial pharyngectomy", Acta Otolaryngol, 133, (8), pp. 866-73. doi: 10.3109/00016489.2013.785018.
4. **Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, and Perry WC** (2006), "Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part one: Untreated tumors, a prospective analysis of oncologic and functional outcomes", The Laryngoscope, 116, (12), pp. 2150–2155.
5. **Güneş S, Başaran B, Aslan I, Kıyak OE** (2018), "Surgical treatment of hypopharyngeal cancer", Tr-ENT, 28, (3), pp. 105-111.
6. **Lefebvre JL** (2000), "What is the role of primary surgery in the treatment of laryngeal and hypopharyngeal cancer? Hayes Martin Lecture", Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 126, pp. 285–288.
7. **Plouin-Gaudon I, Lengelé B, Desuter G, Rombaux P, Ledeghen S, Grégoire V, Hamoir M** (2004), "Conservation laryngeal surgery for selected pyriform sinus cancer", Eur J Surg Oncol, 30, (10), pp. 1123-30. doi: 10.1016/j.ejso.2004.08.011.
8. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F** (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", CA Cancer J Clin, 71, pp. 209–24.
9. **Wang T, Li X, Lu Y, Yu Z** (2002), "Preservation of laryngeal function in treatment of hypopharyngeal carcinoma", Chin Med J (Engl), 115, (6), pp. 892-6.

CARCINÔM TUYẾN MỒ HÔI Ở VÙNG CỔ - VAI BIỂU HIỆN DƯỚI DẠNG BƯỚU SỢI MỠ: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Trần Minh Tuấn[1], Hà Hiếu Trung[2]

TÓM TẮT

Carcinôm tuyến mồ hôi là một dạng bướu ác tính hiếm gặp phát triển chậm, có nguồn gốc từ tuyến mồ hôi, thường thấy nhất ở đầu và cổ, biểu hiện dưới dạng khối cứng, không có triệu chứng. Chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 64 tuổi có bướu ở vùng cổ - vai trái, nhằm nhấn mạnh vai trò chẩn đoán của giải phẫu bệnh và phẫu thuật với bờ diện cắt đủ rộng.

SUMMARY

HIDRADENOCARCINOMA ON SHOULDER PRESENTING AS A LIPOMA: A CASE REPORT

Hidradenocarcinoma is a rare, indolent malignant sweat-gland tumor, most commonly located in the head and neck, presenting as a solitary, hard, asymptomatic mass. Diagnosis is confirmed by histopathology and immunohisto-chemistry. We reported a case of a 64 year-old male with a tumor in the left shoulder, to emphasize the diagnostic role of pathology and the suggested treatment with a wide surgical exision.

[1]*BSCKII. Phó Trưởng Khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Phó Trưởng Phòng Quản lý chất lượng; Bác sĩ Điều trị Khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Minh Tuấn

Email: minhtuanpte@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

I. GIỚI THIỆU

Carcinôm tuyến mồ hôi là một bướu ác tính có nguồn gốc từ biểu mô tuyến mồ hôi, phát triển chậm. Bệnh hiếm gặp, chỉ chiếm 6% bướu ác tính ở "tuyến mồ hôi nước" (eccrine sweat glands) và trong sinh thiết da được phát hiện với tỷ lệ 1:13.000[2],[6],[12]. Bướu gặp nhiều nhất ở đầu, cổ (đặc biệt là vùng mặt), thân, tay chân và khoang miệng, thường biểu hiện dưới dạng các khối cứng, không có triệu chứng[2],[12]. Bệnh có nguy cơ cao tái phát tại chỗ và di căn xa, phổ biến nhất là đến các hạch vùng và các cơ quan nội tạng, tiên lượng thường xấu[2],[6],[12].

Chẩn đoán xác định dựa trên mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Cắt rộng tại chỗ là mô thức điều trị chính[2].

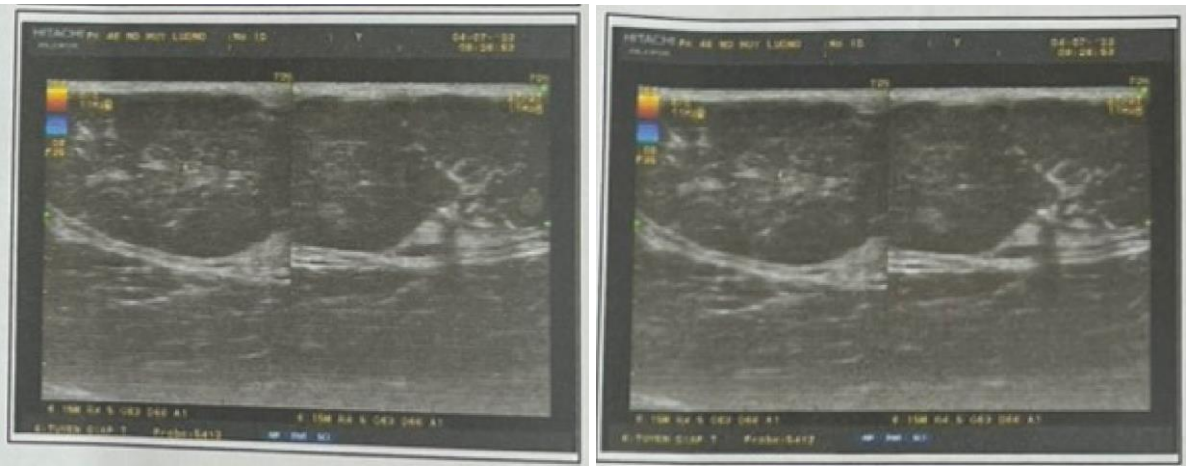
Trong bài báo này, chúng tôi trình bày một trường hợp carcinom tuyến mồ hôi ở vùng cổ - vai trái.

II. TRÌNH BÀY CA BỆNH

Bệnh nhân (BN) nam 64 tuổi, vào viện vì có khối bất thường vùng cổ - vai trái cách đây 10 năm. Ông không có tiền sử chấn thương hoặc chảy máu, bản thân và gia đình chưa từng mắc bệnh ác tính. Tiền sử phẫu thuật và tâm lý xã hội không có gì đáng chú ý.

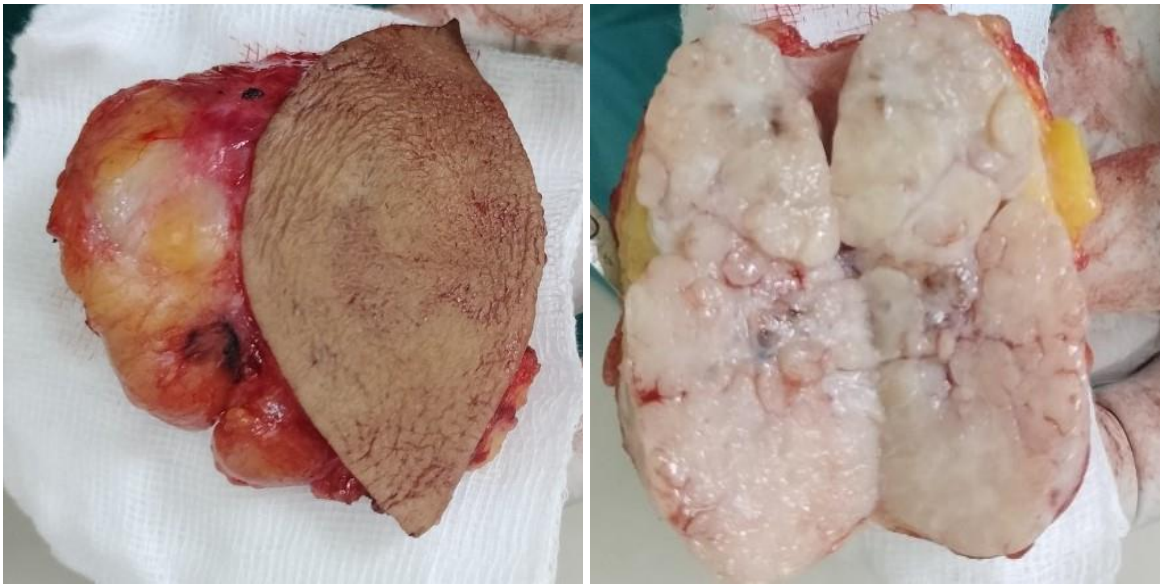
Qua thăm khám, ghi nhận có khối tròn vùng cổ - vai trái, chắc, không đau, không di động, kích thước 5 x 2cm. Da bên trên trơn láng, không có ban đỏ, tiết dịch hoặc loét. Không sờ thấy hạch cổ và hạch nách. Tính chất bướu ban đầu gợi ý đến bướu mỡ.

Siêu âm cho thấy hình ảnh trong lớp mỡ dưới da có sang thương echo kém, kích thước 55 x 24mm, giới hạn không rõ, không đồng nhất, không vôi hóa, không tăng sinh mạch máu. Cảm nghĩ là bướu sợi mỡ phần mềm vùng cổ - vai trái. Hạch dưới hàm, góc hàm, hạch nách hai bên giới hạn rõ, kích thước từ 7 - 15mm.



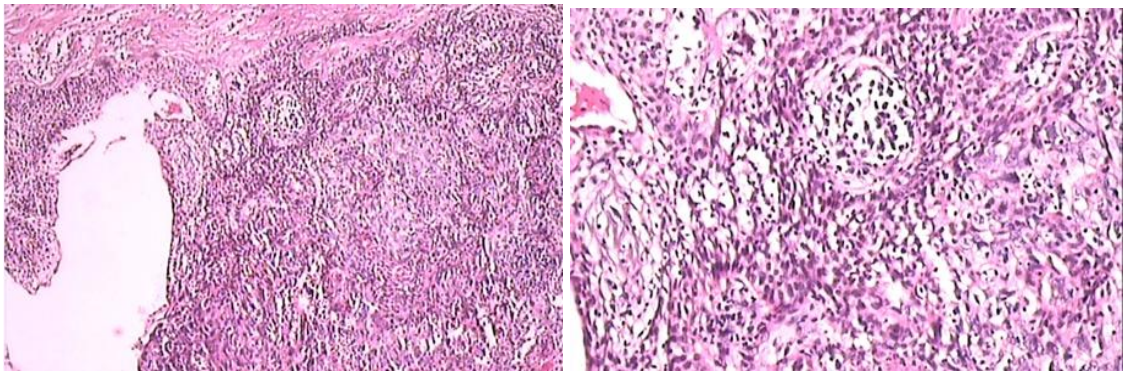
Hình 1. Hình ảnh bướu trên siêu âm Doppler

Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ khối bướu. Quan sát sau mổ, bướu 5.5cm, bề mặt màu trắng, phân thùy, mặt cắt phồng, mật độ chắc, giới hạn rõ.



Hình 2. Đại thể bướu sau phẫu thuật lấy bướu

Về hình ảnh vi thể, bướu được cấu tạo bởi các tế bào trụ thấp, sắp xếp thành ống tuyến, phân bào ít, xâm nhiễm mô đệm. Những đặc điểm này phù hợp với carcinôm tuyến mồ hôi, grad 1 (hidradenocarcinoma, grad 1).



Hình 3. Hình ảnh vi thể của carcinôm tuyến mồ hôi

Sau lần mổ đầu tiên 3 tuần, bệnh nhân được cắt rộng sẹo mổ với khoảng cách 3cm về mọi phía. Các diện cắt trên, dưới, trong, ngoài và diện cắt sâu đều âm tính trên vi thể. Bệnh nhân không có chỉ định điều trị bổ trợ sau mổ, chỉ tái khám và theo dõi định kỳ.

III. BÀN LUẬN

Carcinôm tuyến mồ hôi là loại bướu ác tính rất hiếm gặp, được Keasby và Hadley báo cáo lần đầu tiên vào năm 1954. Tên gọi khác là bướu tuyến mồ hôi loại tế bào sáng ác tính (malignant clear cell hidradenoma), carcinôm tuyến mồ hôi loại tế bào sáng (clear cell hidradenocarcinoma) và bướu tuyến mồ hôi ác tính (malignant acrospiroma)[12]. Bệnh lý này phổ biến ở nam giới hơn nữ giới, tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi. Cụ thể, Gao và các cộng sự khảo sát 289 bệnh nhân cho thấy nam giới chiếm 58,8%, tuổi trung bình là 62,5 tuổi, dao động từ 15 đến 89 tuổi, với 60,6% bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên[12].

Nguồn gốc của carcinôm tuyến mồ hôi chủ yếu là nguyên phát, tuy nhiên, một số trường hợp là kết quả của sự biến đổi ác tính của bướu tuyến mồ hôi lành tính, khó phân biệt dựa vào đặc tính lâm sàng. Do đó, việc chẩn đoán bản chất mô học của buóu là quan trọng để xác định độ rộng phẫu thuật cho phù hợp[10].

Bướu thường biểu hiện dưới dạng nốt cứng đơn độc, khoảng 50% trường hợp xuất hiện ở vùng đầu cổ[12].

Singh và cộng sự[8] báo cáo một trường hợp carcinôm tuyến mồ hôi ở mí mắt biểu hiện dưới dạng một khối gây tăng tiết nước mắt quá mức, sa mi mắt và lồi mắt. Khối u này ban đầu được chẩn đoán là ung thư biểu mô các tuyến sụn mi (meibomian gland carcinoma) và chẩn đoán xác định là carcinôm tuyến mồ hôi sau khi phẫu thuật cắt rộng và có kết quả mô bệnh học của bệnh phẩm.

Bướu có thể diễn tiến nhanh, xâm lấn mạnh. Tác giả Jagannatha báo cáo một bệnh nhân bị co giật cục bộ và có bướu vùng da đầu, được phẫu thuật cắt trọn bướu và lấy phần bướu xâm lấn não và xạ trị bổ túc. Giải phẫu bệnh sau mổ carcinôm tuyến mồ hôi ở da đầu xâm lấn não[4].

Việc xác định nguồn gốc của loại bướu hiếm gặp này có thể xem là một thách thức khi so sánh với các bướu khác có cùng đặc

điểm lâm sàng. Ngoài đặc điểm mô bệnh học của khối bướu, hóa mô miễn dịch còn có vai trò quan trọng giúp phân biệt các loại bướu[2]. Nếu khám lâm sàng không sờ thấy hạch, việc sử dụng các phương tiện cận lâm sàng để khảo sát di căn hạch cũng không thuận lợi do giá trị chẩn đoán thấp. Có hay không di căn hạch cũng không cho thấy sự khác biệt nào về sống còn toàn bộ, đặc biệt là gia đoạn bệnh tiến triển[3].

Cắt rộng là phương pháp điều trị chính, với rìa diện cắt ít nhất 3cm. Phẫu thuật Mohs đã cho thấy khả năng kiểm soát bệnh rất tốt[2]. Tolkachjov và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu trong thời gian 1993 - 2013, đây là loạt nghiên cứu lớn nhất về carcinôm tuyến mồ hôi được phẫu thuật Mohs, bao gồm 10 bệnh nhân được theo dõi lâu dài (86,06 tháng) và kết luận rằng không có trường hợp nào bị tái phát, di căn hoặc tử vong liên quan đến bệnh[11].

Xạ trị có những kết quả trái ngược nhau, xạ trị được ghi nhận có hiệu quả trong một số trường hợp, tuy nhiên, một số trường hợp lại ghi nhận sự kháng tia. Xạ trị được chỉ định cho những trường hợp không phẫu thuật được, hoặc diện cắt dương tính không cắt rộng lại được với liều xạ 50 - 70Gy[2].

Hiệu quả của hóa trị bổ trợ chưa được chứng minh, ví dụ phác đồ 5-fluorouracil và capecitabine, trong khi liệu pháp nhắm trúng đích như trastuzumab bước đầu có hiệu quả trong bối cảnh bệnh di căn[2].

Hơn nữa, điện hóa trị liệu (electrochemotherapy) là một lựa chọn điều trị gần đây mang lại kết quả khả quan khi kết hợp với xạ trị, vì nó cũng cho phép bảo tồn hình thái và chức năng của mô lành xung quanh[2]. Kyrgias đã báo cáo một trường hợp carcinôm tuyến mồ hôi vùng thái dương được điều trị thành công bằng liệu pháp điện hóa và xạ trị đồng thời, bệnh không tái phát hoặc di căn trong thời gian theo dõi[7]. Ngoài ra, Obermann cũng báo cáo trường hợp đầu tiên điều trị thành công bằng thuốc kháng PD-L1 trong carcinôm tuyến mồ hôi di căn phổi, xương và não[9].

Bệnh nhân của chúng tôi sau đó đã được phẫu thuật cắt rộng – tạo hình cách rìa sang thương cũ 3cm ngay sau khi có kết quả giải phẫu bệnh.

Theo dõi lâu dài bệnh nhân bị carcinôm tuyến mồ hôi được khuyến cáo, vì một số trường hợp được ghi nhận có mối liên quan giữa bệnh với sự phát triển ung thư nguyên phát thứ hai như ung thư trực tràng, ung thư da không biểu mô và ung thư trung biểu mô, do đó, các xét nghiệm sàng lọc sớm có thể được xem xét[5].

Tỷ lệ tái phát và di căn lần lượt là 50% và 60%, với tỉ lệ sống còn 5 năm là 30%. Đã có báo cáo ghi nhận trường hợp carcinôm tuyến mồ hôi ở da đầu tử vong vì huyết khối xoang hang sau khi bệnh tái phát[1].

IV. KẾT LUẬN

Carcinôm tuyến mồ hôi là một bệnh ác tín rất hiếm gặp. Việc chẩn đoán có thể gặp khó khăn do ít có sự tương đồng về biểu hiện lâm sàng so với các mặt bệnh khác. Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định. Phẫu thuật với diện cắt đủ rộng là mô thức điều trị quan trọng nhất. Không có vai trò của điều trị toàn thân và xạ trị bổ trợ nếu diện cắt âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J Elbenaye, et al.** (2017), "Fatal hidradenocarcinoma of the scalp: A case report", Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 134(4), pp. 291-292.
2. **Abhishek Soni, et al.** (2015), "Current management approach to hidradenocarcinoma: a comprehensive review of the literature", Ecancermedicalscience. 9, p. 517.
3. **Amrita Goyal, et al.** (2021), "Surgical management and lymph-node biopsy of rare malignant cutaneous adnexal carcinomas: a population-based analysis of 7591 patients", Arch Dermatol Res. 313(8), pp. 623-632.
4. **Aniruddha Tekkatte Jagannatha, et al.** (2016), "Managing a Rare Malignant Sweat Gland Tumor Invading the Brain: Case Report and Literature Review", World Neurosurg. 86(513), pp. e1-7.
5. **Asad Loya, Vignesh Ramachandran, and H.P. Nguyen** (2019), "Second primary malignancies in patients with hidradenocarcinoma: A national database study", Clinical and Experimental Dermatology 45(4).
6. **Benazir Mir Khan, et al.** (2018), "Hidradenocarcinoma: Five Years of Local and Systemic Control of a Rare Sweat Gland Neoplasm with Nodal Metastasis", Cureus 10(6), p. e2884.
7. **George Kyrgias, et al.,** "Hidradenocarcinoma of the temporal area successfully treated with concomitant electrochemotherapy and radiotherapy", Head & Neck Oncology 5(2), p. 14.
8. **Gurcharan Singh, et al. (**2013), "Clear cell hidradenocarcinoma of the eyelid: A case report with a review of the literature", Int Ophthalmol. 33(2), pp. 171-175.
9. **H Obermann, et al.** (2021), "Exceptional response to anti-PD-1 treatment in a patient with metastatic cutaneous hidradenocarcinoma", Eur J Cancer. 145, pp. 143-145.
10. **Isabel Park, et al.** (2021), "A rare case of Hidradenoma of the lower lip", Am J Otolaryngol. 42(6), p. 103108.
11. **Stanislav N Tolkachjov, et al.** (2015), "Mohs micrographic surgery for the treatment of hidradenocarcinoma: the Mayo Clinic experience from 1993 to 2013", Dermatol Surg. 41(2), pp. 226-231.
12. **Teng Gao, et al.** (2022), "Prognostic analysis of hidradenocarcinoma: a SEER-based observational study", Ann Med. 54(1), pp. 454–463.

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

Nguyễn Xuân Hậu[1], Nguyễn Xuân Hiền[2], Phạm Thái Dương[3], Lê Văn Quảng[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp kèm viêm tuyến giáp bằng phẫu thuật nội soi qua đường miệng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ năm 2019 – 2023.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên 1002 bệnh nhân ung tuyến giáp thể nhú trong đó 174 trường hợp có kèm theo viêm tuyến giáp được điều trị bằng phẫu thuật TOETVA tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2019 đến hết tháng 6/2023.

Kết quả: Trong 1002 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 174 bệnh nhân (17,4%) được chẩn đoán có tình trạng viêm giáp tự miễn đi kèm ung thư tuyến giáp trên kết quả mô bệnh học. Độ tuổi trung bình là 36,3 ± 9,2. Tỉ lệ nữ giới trong nhóm viêm tuyến giáp là cao hơn nhóm không viêm. Các bệnh nhân hầu hết ở giai đoạn sớm với 93,8% ở giai đoạn T1. Nhóm viêm giáp có nồng độ TSH trước mổ cao hơn và u thường ở giai đoạn sớm hơn nhóm không viêm với p < 0,05. Không có sự khác biệt về đặc điểm u trên siêu âm và thể mô bệnh học giữa hai nhóm. Thời gian phẫu thuật, lượng máu mất trong mổ, tỉ lệ tổn thương TKTQQN là tương đương giữa hai nhóm. Bệnh nhân viêm giáp có tỉ lệ suy cận giáp tạm thời sau mổ cao hơn với p = 0,05. Nhóm viêm giáp có số lượng hạch cổ trung tâm vét được nhiều hơn nhưng số hạch di căn và tỉ lệ bệnh nhân có di căn hạch thấp hơn so với nhóm không viêm giáp, p < 0,05. Với trung vị thời gian theo dõi là 31 (3 - 57) tháng, ở nhóm viêm giáp có 1 trường hợp (0,4%) bệnh tái phát sau mổ tại vị trí thùy đối bên.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi đường miệng vẫn đạt được an toàn, hiệu quả trong điều trị ung thư tuyến giáp có viêm tuyến giáp kèm theo.

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

SUMMARY

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

Objective: To evaluate the results of transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) procedure in the treatment of thyroid cancer with coexistent thyroiditis.

Patients and method: A retrospective study of 1002 patients with differentiated thyroid

[1]*Khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội; Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội*

[2]*Khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*

[3]*Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Hậu

Email: drnguyenxuanhau@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

cancer including 174 patients with coexistent thyroiditis who received TOETVA surgery at Hanoi Medical University Hospital from 1/2019 to 6/2023.

Results: In the 1002 patients participating in the study, 174 patients (17.4%) were diagnosed with autoimmune thyroiditis coexistent with thyroid cancer confirmed on histological results. The average age is 36.3 ± 9.2. The women's ratio in the thyroiditis group was higher than the non-thyroid group. Most of the cases are in the early stages with 93.8% in stage T1. The thyroiditis group had higher preoperative TSH levels and the tumor was often at an earlier stage than the non-inflammation group with $p < 0.05$. There were no differences in tumor characteristics on ultrasound and histopathology between the two groups. Surgery time, amount of blood loss, and rate of injury to RLN were similar between the two groups. The thyroiditis group had a higher rate of post-op temporary hypoparathyroidism with $p = 0.05$. The thyroiditis group had a higher number of lymph nodes removed, but the number of metastatic lymph nodes and the rate of patients with lymph node metastases were lower than the group without thyroiditis, $p < 0.05$. With a median follow-up time of 35 (2 - 62) months, in the thyroiditis group, there was 1 case (0.4%) of disease recurrence after surgery in the contralateral lobe.

Conclusions: TOETVA procedure is still safe and effective in treating thyroid cancer with coexistent thyroiditis.

Keywords: Thyroid cancer, endoscopic surgery, thyroiditis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư tuyến giáp ngày càng phổ biến, đứng thứ 9 về tỉ lệ mắc mới và đang có xu hướng trẻ hoá. Nếu xét riêng nhóm bệnh nhân nữ trẻ tuổi từ 20 - 50, ung thư tuyến giáp hay gặp thứ 3 sau ung thư vú và ung thư cổ tử cung. Ở nhóm bệnh nhân này, ngoài yêu cầu điều trị về mặt ung thư thì vấn đề về thẩm mỹ cũng là một trong những lo lắng khá thường gặp của người bệnh – nhược điểm lớn của phẫu thuật mổ mở với sẹo mổ ngay tại vùng cổ trước.

Để khắc phục nhược điểm này, đã có nhiều phương pháp cắt tuyến giáp ít xâm lấn được ra đời với nhiều đường tiếp cận khác nhau. Năm 2016, tác giả Anuwong báo cáo 60 trường hợp được phẫu thuật cắt tuyến giáp bằng kỹ thuật nội soi qua đường miệng (TOETVA) bằng cách đặt 3 trocar ở vùng môi dưới và không có vết rạch da[1]. Kỹ thuật này qua nhiều nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả và tính an toàn bên cạnh ưu thế vượt trội về mặt thẩm mỹ. Do đó, TOETVA ngày càng được áp dụng rộng rãi trong điều trị bệnh lý u tuyến giáp trong đó bao gồm cả u lành tính và ung thư.

Ở nhóm đối tượng ung thư tuyến giáp, viêm tuyến giáp tự miễn giàu lympho bào – viêm giáp Hashimoto là bệnh lý thường hay đi kèm. Tình trạng viêm mãn tính khiến nhu mô tuyến giáp trở nên xơ cứng, bở, dính các cấu trúc xung quanh, dễ chảy máu, gây khó khăn trong phẫu thuật cắt tuyến giáp, trong đó phẫu thuật TOETVA cũng không ngoại lệ. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phương pháp phẫu thuật tuyến giáp nội soi đường miệng trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp có kèm viêm tuyến giáp tự miễn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 1.002 bệnh nhân ung tuyến giáp thể nhú trong đó gồm 174 trường hợp có kèm theo viêm giáp được điều trị bằng phẫu thuật

TOETVA tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2019 đến hết tháng 6/2023.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán trước mổ là ung thư biểu mô tuyến giáp nhú bằng tế bào học.
- Kích thước u dưới 2cm.
- Bệnh nhân chưa có di căn hạch cổ.
- Các bệnh nhân viêm giáp được chẩn đoán bằng mô bệnh học sau mổ.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiền sử phẫu thuật, xạ trị vùng cổ.
- Di căn hạch cổ bên hoặc nghi ngờ qua siêu âm và tế bào học trước mổ.
- Áp xe, nhiễm trùng khoang miệng.
- Ung thư tuyến giáp thể tủy hoặc không nhú.
- Các chống chỉ định khác của phẫu thuật.

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

2.3. Các chỉ số nghiên cứu

2.3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Tuổi, giới; kích thước u (cm), nồng độ TSH, siêu âm tuyến giáp: TIRADS, vị trí u (thùy phải, trái, eo), đặc điểm xâm lấn cơ trước giáp, giai đoạn của u.

2.3.2. Kết quả phẫu thuật: Phương pháp phẫu thuật, thời lượng cuộc mổ, lượng máu mất trong mổ, thời gian hậu phẫu, số hạch vét được, tình trạng di căn hạch; biến chứng phẫu thuật: khàn tiếng, chảy máu, tê bì tay chân; thời gian nằm viện, nồng độ TSH sau mổ 1 tháng.

2.3.3. Kết quả điều trị: Tỉ lệ bệnh tái phát.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 1002 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú.

Về đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu (Bảng 1), nữ giới chiếm 96%. Độ tuổi trung bình là 36,3 ± 9,2 tuổi (13 đến 67 tuổi). U vị trí ở một thùy chiếm 94,9%, u vị trí eo giáp hoặc ở cả 2 thùy chiếm 5,1%. Kích thước u trung bình là 7,6 ± 3,6mm. Các bệnh nhân hầu hết ở giai đoạn sớm với 940 bệnh nhân (93,8%) u ở giai đoạn T1 và có 62 trường hợp (6,2%) chẩn đoán xâm lấn cơ trước giáp trong mổ (T3b). Có 174 trường hợp có viêm tuyến giáp kèm theo (17,4%).

So sánh đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân có viêm tuyến giáp với nhóm không viêm (bảng 2). Tuổi trung bình ở nhóm viêm giáp là 34,6 ± 9,4, trẻ hơn nhóm chứng với p = 0,02. Nhóm viêm giáp có tỉ lệ nữ giới cao hơn có ý nghĩa thống kê với 98,9% là nữ giới, p = 0,04. Nồng độ TSH trước mổ nhóm viêm giáp là 2,3 ± 1,3mU/L cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng là 1,6 ± 1,2mU/L với p = 0,00. Các đặc điểm như tính chất u trên siêu âm trước mổ, vị trí khối u không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Thể mô bệnh học của hai nhóm cũng tương đồng nhau. Về giai đoạn của u, nhóm viêm giáp có tỉ lệ u ở giai đoạn sớm T1a cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không viêm với p = 0,05.

Về kết quả phẫu thuật (Bảng 3), giữa hai nhóm không có sự khác biệt về phương thức phẫu thuật với p = 0,1, trong đó phẫu thuật bảo tồn: cắt một thùy và eo tuyến giáp chiếm đa số. Thời gian cuộc mổ và lượng máu mất trong mổ là tương đương nhau giữa hai nhóm. Về các biến chứng sau mổ, nhóm bệnh nhân viêm giáp có tỉ lệ suy tuyến cận giáp tạm thời sau mổ là 5,2% cao hơn nhóm không viêm giáp là 2,5% với p = 0,05. Biến chứng tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Không có trường hợp nào có biến chứng kéo dài vĩnh viễn ở cả hai nhóm. Trung bình thời gian nằm viện sau phẫu thuật của nhóm viêm

giáp là 5,3 ± 1,6 ngày cao hơn so với nhóm không viêm giáp là 4,9 ± 2,1 ngày. Trung bình số lượng hạch vét được ở nhóm viêm giáp là 8,3 ± 5,2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không viêm giáp là 5,4 ± 3,5 với p = 0,00. Tuy nhiên số lượng hạch di căn của nhóm viêm giáp lại ít hơn nhóm không viêm: 0,8 ± 1,6 so với 1,1 ± 1,7 với p = 0,02.

Với trung vị thời gian theo dõi là 31 (3 - 57) tháng, nhóm bệnh nhân viêm giáp có 1 trường hợp (0,4%) bệnh tái phát sau mổ tại vị trí thùy đối bên (bảng 4). Sau phẫu thuật một tháng, trong 138 BN ở nhóm viêm giáp được phẫu thuật bảo tồn, có 117 BN được làm lại xét nghiệm TSH. Trong 117 BN này thì có tới 25 trường hợp gặp tình trạng suy giáp sau mổ với nồng độ TSH > 4,2mU/L, chiếm 21,3%.

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	**Giá trị**
Tuổi (Trung bình - Min max)	36,3 ± 9,2 (13 - 67)
Giới	
Nam	38 (3,8%)
Nữ	964 (96,2%)
Thùy ung thư	
Phải	516 (51,4%)
Trái	435 (43,5%)
Eo	15 (1,5%)
Cả 2 thùy	36 (3,6%)
Kích thước u (mm)	7,6 ± 3,6 (2,6 – 20)
Phân loại khối u	
T1a	766 (76,5%)
T1b	174 (17,3%)
T3b	62 (6,2%)
Viêm giáp kèm theo	174 (17,4%)

Bảng 2. So sánh đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng hai nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	**Viêm giáp**	**Không viêm giáp**	**Đơn biến**	**p**
	n = 174	**n = 828**	**OR**	
Tuổi (Trung bình - Min max)	34,6 ± 9,4 (17 - 62)	34,6 ± 9,4 (17 - 62)	0,7 (0,3 - 3,2)	**0,02**
Giới				
Nam	2 (1,1%)	36 (4,4%)	3,9 (1,1 - 16,4)	**0,04**
Nữ	172 (98,9%)	792 (95,6%)		
TSH trước mổ (mU/L)	2,3 ± 1,3	1,6 ± 1,2	0,6 (0,3 - 0,8)	**0,00**
Siêu âm trước mổ				
Tirads 3	6 (3,4%)	54 (6,5%)	1,9 (0,8 - 4,6)	0,16
Tirads 4 - 5	168 (96,6%)	774 (93,5%)		

Thùy ung thư				
Một thùy	165 (94,8%)	786 (94,9)	,02 (0,5 - 2,1)	0,96
Eo giáp/ Cả 2 thùy	9 (5,2)	42 (5,1)		
Phân loại giai đoạn T				
T1a	143 (82,2)	623 (75,2)	1,48 (1,1 - 2,3)	**0,05**
> T1a	31 (17,8)	205 (24,8)		
Thể mô bệnh học				
Thể nhú	168 (96,6)	816 (98,5)	2,4 (0,9 – 6,5)	0,1
Biến thể của thể nhú	6 (3,4)	12 (1,5)		

Bảng 3. Kết quả phẫu thuật

Đặc điểm	**Viêm giáp**	**Không viêm giáp**	**Đơn biến**	**p**
	n = 174	**n = 828**	**OR 95%**	
Quy trình phẫu thuật				
Cắt tuyến giáp toàn bộ	36 (20,7%)	129 (15,6%)	0.7 (0.5 – 1.07)	0.1
Cắt thùy và eo tuyến giáp	138 (79,3%)	699 (84,4%)		
Thời gian phẫu thuật	99,2 ± 23,3	97,5 ± 25,2	-1,6 (-5,7; 2,5)	0,44
Lượng máu mất (ml)	7,3 ± 4,2	7 ± 3,8	-0,2 (-0,9; 4,2)	0,50
Suy tuyến cận giáp sau mổ				
Tạm thời	9 (5,2%)	25 (2,5%)	2,1 (0,9 – 4,6)	**0,05**
Vĩnh viễn	0 (0)	0 (0)		
Tổn thương TKTQQN				
Tạm thời	4 (2,3%)	18 (2,2%)	1,05 (0,4 – 3,1)	0,9
Vĩnh viễn	0 (0)	0 (0)		
U xâm lấn đại thể				
Có	18 (10,3%)	72 (8,7%)	1,2 (0,7 – 2,0)	0.5
Không	156 (89,7%)	756 (91,3%)		
Vét hạch cổ trung tâm				
Số lượng hạch vét được	8,3 ± 5,2	5,4 ± 3,5	2,8 (2,2 – 3,4)	**0,00**
Số hạch di căn	0,8 ± 1,6	1,1 ± 1,7	0,3 (0,03 – 0,6)	**0,02**
Di căn hạch cổ trung tâm				
Có	54 (31,0)	350 (42,4)	0,6 (0,4 – 0,8)	**0,005**
Không	120 (69,0)	478 (57,6)		
Thời gian nằm viện	5,3 ± 1,6	4,9 ± 2,1	0,4 (0,05 - 0,7)	**0,02**

Bảng 4. Thông tin theo dõi nhóm bệnh nhân viêm giáp

Tình trạng hiện tại	**Số bệnh nhân**	**Tỷ lệ %**
Bệnh ổn định	173/174	99,6
Bệnh tái phát	1/174	0,4
Thời gian theo dõi trung vị	31 tháng	
Thời gian theo dõi dài nhất	57 tháng	
Thời gian theo dõi ngắn nhất	3 tháng	

TSH nhóm viêm giáp được PT bảo tồn sau một tháng (117 BN*)		
TSH > 2,0mU/L	106/117	90,5
TSH > 4,2mU/L	25/117	21,3

**21 bệnh nhân không thu thập được thông tin TSH sau mổ*

IV. BÀN LUẬN

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là bệnh lý đang có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây, đối tượng mắc bệnh thường là những phụ nữ trẻ tuổi. Bệnh có tiên lượng tốt, tỉ lệ sống còn toàn bộ ở thời điểm 20 năm được báo cáo đạt mức hơn 95% khi bệnh ở giai đoạn sớm. Do đó, điều trị ung thư tuyến giáp ngoài đạt được mục tiêu về mặt ung thư học thì cũng cần quan tâm tới chất lượng cuộc sống người bệnh. Phẫu thuật TOETVA ra đời với ưu điểm không để lại sẹo, xâm lấn tối thiểu, tối ưu hóa thẩm mĩ đã cải thiện được nhược điểm cố hữu của phẫu thuật mổ mở, gia tăng độ hài lòng người bệnh. Từ năm 2018, phương pháp này đã được áp dụng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và đã chứng minh được tính an toàn, hiệu quả. Tuy nhiên ở nhóm đối tượng UTTG có kèm theo viêm giáp mạn tính, đã có một số nghiên cứu cho thấy tình trạng nhu mô tuyến giáp viêm xơ cứng, bở, dễ chảy máu gây khó khăn cho phẫu thuật. Vì vậy tính an toàn của TOETVA trên nhóm này cũng cần được nghiên cứu, đánh giá. Chúng tôi báo cáo 1002 trường hợp ung thư tuyến giáp thể nhú, trong đó có 174 trường hợp đồng thời có tình trạng viêm tuyến giáp mạn tính được điều trị bằng phẫu thuật TOETVA tại khoa Ung Bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội nhằm đánh giá tính an toàn và khả thi của phương pháp này trên nhóm bệnh nhân UTTG có tình trạng viêm giáp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 36,3 ± 9,2. Nữ giới chiếm đa số với tỉ lệ 96,2%. Đa số các trường hợp trong nghiên cứu đều có bệnh ở giai đoạn sớm, với kích thước u nhỏ, giai đoạn T1 chiếm 93,8%, tuy nhiên 62 trường hợp (6,2%) đánh giá trong mổ là T3b do có tình trạng xâm lấn cơ trước giáp đại thể. Đặc biệt, nhóm có viêm giáp đi kèm thì giai đoạn T của u thường tốt hơn nhóm không viêm giáp, với tỉ lệ T1a ở nhóm viêm giáp là 85,2% so với 75,2% ở nhóm không viêm, p = 0,05.

Viêm tuyến giáp mạn tính giàu lympho bào hay viêm giáp Hashimoto gặp khá thường xuyên ở đối tượng UTTG, với tỉ lệ được báo cáo lên tới hơn 20% ở nhiều nghiên cứu[2]. Một số nghiên cứu cho thấy những UTTG kèm viêm giáp có một số đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng khác biệt hơn so với nhóm bệnh nhân thông thường, có thể kể đến như: giới nữ, tuổi trẻ hơn, nồng độ TSH cao hơn[3-5]. Kết quả của chúng tôi cũng khá tương đồng, với nhóm bệnh nhân viêm giáp có độ tuổi trẻ hơn, tỉ lệ nữ giới cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nồng độ TSH trước mổ cao hơn ở nhóm viêm giáp phản ánh được tình trạng suy giáp do nhu mô tuyến giáp bị hủy hoại qua quá trình viêm mạn tính. Siêu âm là công cụ tin cậy, được áp dụng rộng rãi trong chẩn đoán UTTG, một câu hỏi cần đặt ra là liệu tình trạng viêm tuyến giáp có làm giảm giá trị chẩn đoán của siêu âm? Kết quả của nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỉ lệ khối ung thư chỉ được đánh giá Tirads 3 trước mổ ở cả hai nhóm viêm giáp và không viêm giáp khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,16. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu

của tác giả Sara và cộng sự: Các đặc điểm trên siêu âm của khối u là tương đồng giữa hai nhóm viêm giáp và không viêm giáp[6]. Do đó SA tuyến giáp vẫn là công cụ hữu hiệu trong chẩn đoán bệnh ở các trường hợp này.

Một số nghiên cứu trước đây báo cáo tình trạng viêm giáp làm tăng nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật cắt tuyến giáp. Tác giả McManus báo cáo nhóm viêm tuyến giáp gây khó khăn cho phẫu thuật mổ mở và có tỉ lệ gặp các biến chứng cao hơn đáng kể[5]. Kết quả của chúng tôi cho thấy hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về quy trình phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, lượng máu mất trong mổ với p > 0,05. Tỉ lệ biến chứng tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược tạm thời khá thấp và cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Tuy nhiên, tình trạng tuyến giáp viêm mạn tính gây viêm dính bề mặt tuyến giáp vào các cấu trúc lân cận, làm ảnh hưởng đến quá trình phẫu tích tuyến cận giáp ra khỏi bề mặt tuyến giáp. Mặc dù TOETVA cho phép dễ dàng xác định các tuyến cận giáp, được hỗ trợ bởi chế độ xem nội soi phóng đại, độ nét cao nhưng thực tế trong mổ ngoài 2 tuyến cận giáp trên có vị trí hằng định và được bảo tồn khá tốt, thì ở những trường hợp viêm giáp các tuyến cận giáp dưới bị viêm dính, khó tách khỏi bề mặt tuyến hơn. Kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ suy tuyến cận giáp tạm thời là 5,2% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không viêm giáp là 2,5%, p = 0,05. Tất cả các trường hợp suy tuyến cận giáp đều nằm ở nhóm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và thời gian hồi phục dưới 1 tháng. Thời gian nằm viện trung bình giữa hai nhóm cũng có khác biệt, nhưng sự chênh lệch là không quá nhiều: 5,3 ± 1,6 ngày ở nhóm viêm giáp và 4,9 ± 2,1 ngày ở nhóm không viêm. Do đó, chúng tôi nhận thấy viêm giáp không làm tăng khó khăn cho phẫu thuật TOETVA, đảm bảo được tính an toàn, tuy nhiên ở những trường hợp phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp thì phẫu thuật viên cần lưu ý nhiều hơn đến việc phẫu tích, bảo tồn hai tuyến cận giáp dưới.

Một trong những lợi thế của TOETVA trong điều trị ung thư tuyến giáp đó là việc tiếp cận hạch cổ trung tâm cả 2 bên thông qua 1 đường phẫu tích duy nhất với tư thế bộc lộ rất thuận tiện cho việc vét hạch cổ. Do đó chúng tôi thực hiện vét hạch cổ trung tâm dự phòng cho tất cả các trường hợp UTTG. Kết quả vét hạch cũng rất khả quan, ở nhóm viêm giáp số hạch vét được là 8,3 ± 5,2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không viêm là 5,4 ± 3,5. Kết quả này phản ánh đúng tình trạng gia tăng số lượng hạch viêm đi cùng viêm tuyến giáp, đồng thời cũng thể hiện được hiệu quả vét hạch của TOETVA ở cả hai nhóm với số lượng hạch vét được từ tương đương đến cao hơn các kết quả của Ahn với số lượng hạch vét được là 3.67 ± 3.05; của Chen với là 6,8 ± 3,9 hạch, những tác giả đã chứng minh được hiệu quả vét hạch của TOETVA và mổ mở là tương đương[7,8]. Đặc biệt, chúng tôi nhận thấy số lượng hạch di căn vét được ở nhóm viêm giáp là 0,8 ± 1,6 ít hơn có ý nghĩa thống kê với p = 0,02 so với nhóm không viêm là 1,1 ± 1,7 hạch di căn. Đồng thời tỉ lệ bệnh nhân có di căn hạch cổ trung tâm của nhóm viêm giáp cũng thấp hơn đáng kể so với nhóm không viêm: 31% so với 42,4%, p = 0,005. Các kết quả này thể hiện đặc tính di căn hạch ở nhóm viêm giáp thấp hơn hẳn nhóm không viêm. Trong nghiên cứu của tác giả Liang và cs ở nhóm bệnh nhân mổ mở, tỉ lệ di căn hạch ở nhóm viêm giáp cũng thấp hơn nhóm chứng (41,7% so với 50,7%)[2]. Giải thích

cho hiện tượng này, một số giả thuyết được đưa ra như phản ứng tự miễn ngoài tấn công các tế bào tuyến giáp nhưng cũng đồng thời tấn công các tế bào ung thư có các đặc điểm miễn dịch tương đồng với tế bào giáp lành.

Sau mổ 1 tháng, ở nhóm viêm giáp được phẫu thuật bảo tồn có tới 21,3% bệnh nhân có nồng độ TSH > 4,2mU/L. Do đó ở nhóm bệnh này các bác sĩ cần chú ý đến tình trạng suy giáp sau mổ để có chiến lược bổ sung hormone tuyến giáp phù hợp, cải thiện chất lượng sống bệnh nhân.

Do đặc tính kích thước khối u thường nhỏ và ít di căn hạch hơn, đã có nhiều báo cáo về tiên lượng của nhóm UTTG có kèm viêm giáp tốt hơn nhóm không viêm, vốn dĩ đã có tiên lượng tương đối khả quan[2]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự, trong 174 trường hợp UTTG kèm viêm giáp, qua thời gian theo dõi lâu dài với trung vị thời gian theo dõi là 31 tháng, chỉ có một trường hợp bệnh tái phát ở thùy đối bên, tỉ lệ tái phát là 0,4%. Như vậy, phẫu thuật TOETVA vẫn đảm bảo được hiệu quả về mặt kiểm soát bệnh ở nhóm bệnh nhân này.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật TOETVA ở đối tượng ung thư tuyến giáp thể nhú có viêm giáp đi kèm vẫn đạt được tính an toàn, có hiệu quả cao về mặt ung thư học và có ưu điểm vượt trội về mặt thẩm mỹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anuwong A.** Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: A Series of the First 60 Human Cases. World J Surg. 2016;40(3): 491-497. doi: 10.1007/ s00268-015-3320-1
2. **Liang J, Zeng W, Fang F, et al.** Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017;37(5): 393-400. doi: 10.14639/ 0392-100X-1709.
3. **Kim SS, Lee BJ, Lee JC, et al.** Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: The influence of lymph node metastasis. Head Neck. 2011;33(9):1 272-1277. doi:10.1002/hed.21594.
4. **Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH.** Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. World J Surg. 2001;25(5):632-637. doi:10.1007/s002680020165.
5. **McManus CM, Luo J, Sippel R, Chen H.** Is Thyroidectomy in Patients With Hashimoto's Thyroiditis More Risky? J Surg Res. 2012;172(2): 196. doi: 10.1016/ j.jss.2011.11.170.
6. **Durfee SM, Benson CB, Arthaud DM, Alexander EK, Frates MC.** Sonographic appearance of thyroid cancer in patients with Hashimoto thyroiditis. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 2015;34(4):697-704. doi:10.7863/ultra.34.4.697.
7. **Ahn J hyuk, Yi JW.** Transoral endoscopic thyroidectomy for thyroid carcinoma: outcomes and surgical completeness in 150 single-surgeon cases. Surg Endosc. 2020;34(2): 861-867. doi: 10.1007/s00464-019-06841-8.
8. **Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW.** Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Surg. 2018;42(9): 2846-2857. doi:10.1007/s00268-018-4547-4.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA HÓA TRỊ DẪN ĐẦU TRONG ĐIỀU TRỊ CARCINÔM TẾ BÀO GAI HỐC MIỆNG GIAI ĐOẠN TIẾN XA TẠI CHỖ TẠI VÙNG

Hoàng Vũ Phương Anh[1], Nguyễn Tuấn Khôi[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đặc điểm lâm sàng, giá tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và độc tính trên hệ huyết học và ngoài hệ huyết học của hóa trị dẫn đầu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca 55 bệnh nhân carcinôm tế bào giai hốc miệng giai đoạn III - IVB (M0) được điều trị hóa trị dẫn đầu trước phẫu thuật tại khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2022.

Kết quả: Ung thư lưỡi chiếm tỉ lệ cao nhất (51%) Hóa trị với phác đồ 3 thuốc có 38 bệnh nhân (chiếm tỉ lệ 69,1%). Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) trong nghiên cứu là 72,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn (CR) là 3,64%, đáp ứng một phần (PR) là 69,1%, bệnh ổn định (SD) là 7,2% và bệnh tiến triển (PD) là 20%. Độc tính trên hệ huyết học giảm huyết sắc tố là tác dụng phụ thường gặp nhất (67,3%). Giảm bạch cầu hạt là 18,2% trong đó độ III, IV chiếm 5,4%. Giảm tiểu cầu chỉ ghi nhận độ I. Các tác dụng phụ ngoài hệ huyết học thường gặp: tăng men gan (9,1%); tăng creatinine máu (12,7%), tiêu chảy (12,7%).

Kết luận: Hóa trị dẫn đầu đã giúp 72,7% bệnh nhân carcinôm tế bào gai hốc miệng giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng kiểm soát được bệnh và đem lại cơ hội phẫu thuật cho 53% bệnh nhân với độc tính huyết học và ngoài hệ huyết học chấp nhận được.

Từ khóa: Hóa trị dẫn đầu, ung thư biểu mô gai hốc miệng, tiến triển tại chỗ tại vùng.

SUMMARY

THE EFFICENCY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY SURGERY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED ORAL CAVITY CANCER

Background: Patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC) is very common, accounting for 45 - 65% of the total number of patient and have a poor prognosis with the overall survival rate and 5-year survival are less than 30% when in progressive stage. Neoadjuvant chemotherapy might be beneficial in this setting by reducing tumor bulk and allowing definitive surgery.

Patients and methods: A retrospective analysis of patients with locally advanced oral cavity cancer stage III-IVB (M0) (AJCC 8th), who were treated with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by surgery in Thoraic and Gynecological Department, Ho Chi Minh Oncology Hospital during the period January 2020 and June 2022. Data from a prospectively filled database were analyzed for information on patients characteristics,

[1]*BSCKI. Bác sĩ Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Vũ Phương Anh

Email: phuonganh16111995@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

chemotherapy received, toxicity, overall response rates and local treatment offered. The statistical analysis was performed with SPSS version 26.0.

Results: In total, 55 patients with stage III - IV oral cavity cancer were included in the study. Tougue was the most common subsite (51%). Three drug regimen was utilized in 38 patients (69,1%) and the rest received two drug regimen. After NACT, 40 patients (72,7%) achieved at least a partial response, including 2 who had a complete response. Stable disease was observed in 4 patients (7,3%) and 11 patients (20%) had progressive disease. Among responders, 29 patients (52,7%) underwent surgical resection. Anemia was the most common hematologic toxicity, was seen in 37 patients (67,3%), including receiving 3 drug regimen. Febrile neutropenia was seen in 10 patients (18,2%) with grade 3 - 4 toxicity 5,4%. The no-hematologic toxicity common is elevated liver enzyme (9,1%), elevated creatinine (12,7%) and diarrhea (12,7%).

Conclusion: In our analysis, NACT helped 72,7% of patients with locally advanced OSCC to control the disease and provided the opportunity for 53% of patients successful resection with hematologic toxicity and no-hematologic toxicity can be acceptable.

Keywords: Neoadjuvant Chemotherapy, squamous cell carcinoma, locally advanced.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm tế bào gai hốc miệng giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng ước tính chiếm khoảng 45% đến 65% tổng số bệnh nhân mắc bệnh đến khám, tỉ lệ sống còn toàn bộ và thời gian sống còn sau 5 năm khoảng 50% và giảm xuống dưới 30% ở giai đoạn tiến triển[3]. Sự xâm lấn của bướu, tình trạng di căn hạch, tỉ lệ tái phát tại chỗ cao và sự phát triển của khối bướu nguyên phát thứ hai là những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của bệnh ung thư đầu cổ nói chung và ung thư hốc miệng nói riêng.

Phẫu thuật được xem là phương thức điều trị ưu tiên hàng đầu đối với các bệnh lý vùng đầu cổ kết hợp với xạ trị bổ túc. Các bệnh nhân ở giai đoạn này việc phẫu thuật thường kéo theo cắt bỏ phần lớn các cấu trúc của lưỡi, sàn miệng, khẩu cái cứng hoặc xương hàm dưới. Mặc dù có nhiều cải tiến trong phẫu thuật tạo hình để đảm bảo tính thẩm mỹ cũng như chức năng, phẫu thuật vẫn tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Hóa trị dẫn đầu trong carcinôm tế bào gai hốc miệng đã được nghiên cứu trong một thời gian dài với mục đích làm giảm tỉ lệ di căn xa và tăng khả năng kiểm soát tại chỗ từ đó cải thiện kết cục sống còn. Tuy các nghiên cứu chưa cho thấy lợi ích về sống còn toàn bộ khi thêm hóa trị dẫn đầu vào quá trình điều trị nhưng trên nhóm bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị dẫn đầu cho thấy có cải thiện tiên lượng về sống còn toàn bộ, tỉ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa cũng như tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật và xạ trị sau đó. Tỉ lệ đáp ứng của hóa trị dẫn đầu trong các nghiên cứu dao động trong khoảng 25 - 80%[1-7].

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, hóa trị dẫn đầu trong ung thư biểu mô gai hốc miệng cũng đã được áp dụng, tuy nhiên vẫn chưa có những nghiên cứu đánh giá hiệu quả của điều trị này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với các mục tiêu:

- Xác định tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của hóa trị dẫn đầu trong điều trị Carcinôm tế bào gai hốc miệng giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng.
- Xác định các độc tính huyết học và độc tính ngoài hệ huyết học của hóa trị dẫn đầu trên nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Dân số chọn mẫu là bệnh nhân carcinôm tế bào giai hốc miệng giai đoạn III - IVB (M0) được điều trị hóa trị dẫn đầu trước phẫu thuật tại khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2022.

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Ung thư hốc miệng có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai.

- Giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng III – IVB (M0) theo AJCC 8th chưa có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, đánh giá không thể phẫu thuật được, chưa điều trị đặc hiệu

- Có ít nhất một tổn thương có thể đánh giá đo lường được trên hình ảnh học (CT-scan/ MRI).

- Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 0-1.

- Chức năng gan thận, công thức máu trong giới hạn bình thường có khả năng hóa trị (Hemoglobin > 8g/dL, WBC > 3000 - 4000/mm^3, chức năng gan, thận ở ngưỡng nền).

- BN không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có khối vòm hầu hoặc u xoang mũi.

- Kết quả mô bệnh học không phải carcinom tế bào gai.

- Có bệnh nội khoa nặng phối hợp (tim mạch, rối loạn tâm thần, nhiễm trùng,..).

- Bệnh nhân có 2 ung thư, bệnh tái phát.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả loạt ca.

2.4. Phương pháp tiến hành

Ghi nhận các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng (trước và sau điều trị), chẩn đoán giai đoạn và thông tin phác đồ điều trị cũng như các độc tính xảy ra được lựa chọn.

Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và các tác dụng phụ hóa trị theo tiêu chẩn CTCAE v.5.0.

2.5. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi: Tuổi mắc bệnh trung bình 51,8 ± 10,11, nhóm tuổi hay gặp 51 - 60 tuổi, chiếm tỉ lệ 41,8%.

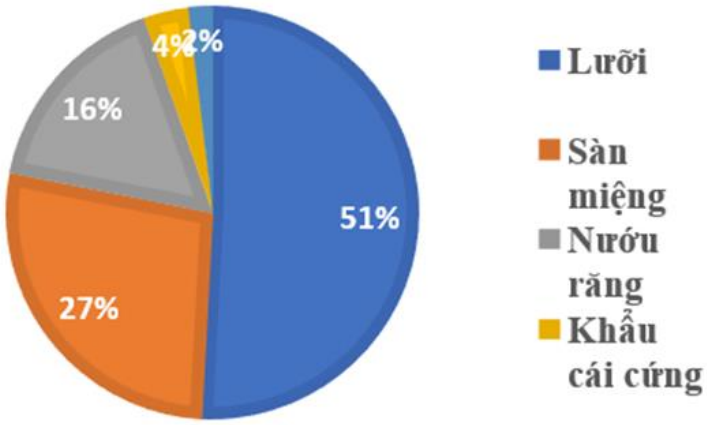
3.1.2. Giới: Tỉ lệ nam chiếm 78,2%, nữ là 21,8%.

3.1.3. Chỉ số toàn trạng (ECOG): ECOG = 0 (45,5%), ECOG = 1 (55,5%).

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh

Đặc điểm		N	%
Giai đoạn bướu (T)	T3	5	5,5
	T4	52	94,5
Giai đoạn hạch (N)	N0	13	23,6
	N1	12	21,8
	N2	25	45,5
	N3	5	9,1
Giai đoạn chung	IVA	49	89,1
	IVB	6	10,9
Độ mô học	Grad 1	23	41,8
	Grad 2	27	49,1
	Grad 3	5	9,1

3.1.4. Cơ quan mang bướu:



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo cơ quan mang bướu nguyên phát

3.1.5. Phác đồ điều trị:

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân sử dụng phác đồ hóa trị

	Phác đồ hóa trị	N	%
3 thuốc	Taxane/ Platinum/ 5FU (TPF)	35	63,6
	Docetaxel/ Cisplatin/ Ufur (TPX)	3	5,5
2 thuốc	Platinum/ 5FU (PF)	10	18,2
	Gemcitabine/ Cisplatin (Gem/Cis)	5	9,1
	Docetaxel/ Carboplatin (TC)	2	3,6

3.1.6. Số chu kỳ hóa trị:

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo số chu kỳ hóa trị

Số chu kỳ	N	%
2	4	7,3%
3	43	78,2%
4	8	14,5%

3.1.7. Liều phác đồ hóa trị:

Bảng 4. Phân bố bệnh nhân theo liều hóa trị

Liều hóa trị	N	%
Giảm ≤ 25% liều	45	81,8
Giảm > 25% liều	10	18,2

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR):

Bảng 5. Kết quả đánh giá đáp ứng sau điều trị

Đáp ứng	N	%
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	2	3,6
Đáp ứng một phần (PR)	38	69,1
Bệnh ổn định (SD)	4	7,3
Bệnh tiến triển (PD)	11	20

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) trong nghiên cứu là 72,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn (CR) là 3,64%, đáp ứng một phần (PR) là 69,1%, bệnh ổn định (SD) là 7,2% và bệnh tiến triển (PD) là 20%.

3.2.2. Điều trị sau hóa trị dẫn đầu:

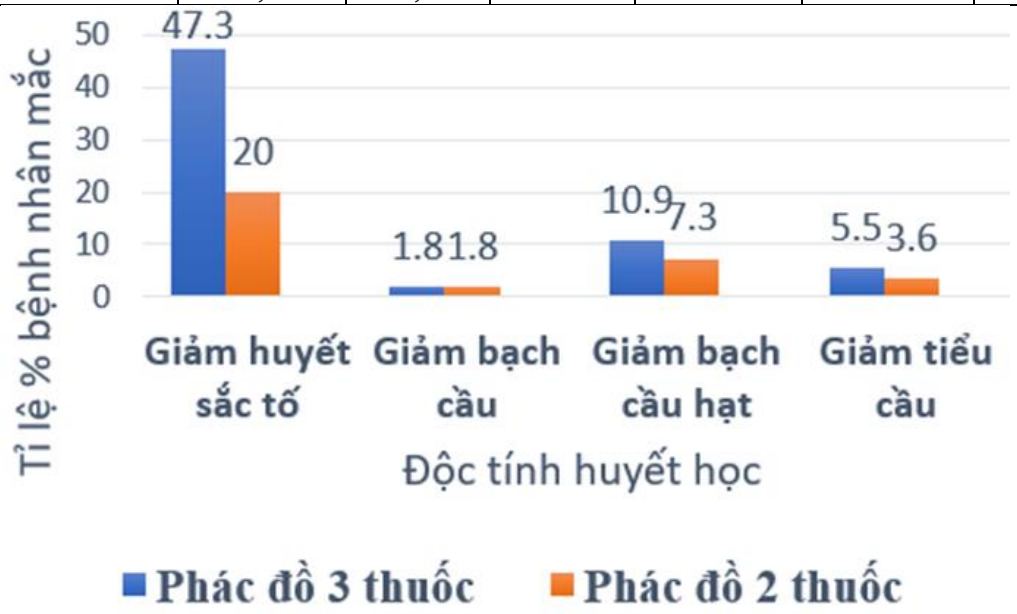
Bảng 6. Điều trị sau hóa trị

Phẫu thuật	29	52,7%
Xạ trị	22	40%
Bỏ điều trị	4	7,3%

3.2.3. Độc tính sau hóa trị trên hệ huyết học:

Bảng 7. Phân bố độc tính trên hệ huyết học sau điều trị

Độc tính	Mọi độ (%)	Độ I (%)	Độ II (%)	Độ III (%)	Độ IV (%)	Độ V (%)
Giảm huyết sắc tố	67,3	21,8	41,8	3,6	0	0
Giảm bạch cầu	3,6		3,6	0	0	0
Giảm bạch cầu hạt	18,2	7,3	5,5	1,8	3,6	0
Giảm tiểu cầu	9,1	9,1	0	0	0	0



Biểu đồ 2. Phân bố độc tính huyết học theo phác đồ thuốc sử dụng

3.2.4. Độc tính hóa trị ngoài hệ huyết học:

Bảng 8. Phân bố độc tính ngoài hệ huyết học sau điều trị

Độc tính	Mọi độ (%)	Độ I (%)	Độ II (%)	Độ III (%)	Độ IV (%)	Độ V (%)
Tăng men gan	9,1	5,5	1,8	1,8	0	0
Tăng Creatinin máu	12,7	12,7	0	0	0	0

Bảng 9. Các độc tính chủ quan của bệnh nhân sau hóa trị

Độc tính	Mọi độ (%)	Độ I (%)	Độ II (%)	Độ III (%)	Độ IV (%)	Độ V (%)
Nôn ói	52,7	41,8	9,1	1,8	0	0
Chán ăn	49	41,8	7,3	0	0	0
Mệt mỏi	85,5	78,2	7,3	0	0	0
Tiêu chảy	12,7	9,1	3,6	0	0	0
Lở miệng	16,4	14,5	1,8	0	0	0

3.2.5. Tương quan giữa đáp ứng điều trị với 1 số yếu tố:

Bảng 10. Tương quan giữa các yếu tố và đáp ứng điều trị

	Đáp ứng		**Không đáp ứng**		**P**
	Hoàn toàn (CR)	**Một phần (PR)**	**Bệnh ổn định (SD)**	**Bệnh tiến triển (PD)**	
Tuổi					
≤ 50	1 (4,5)	15 (68,2)	1 (1,8)	5 (9,1)	P = 0,808 OR = 1,59 CI 95% 0,35 - 3,84
> 50	1 (1,8)	23 (41,8)	3 (5,5)	6 (10,9)	
Giới					
Nam	1 (2,3)	31 (72,1)	3 (7,0)	8 (18,6)	p = 0,715 OR = 1,292 CI 95% 0,33 - 5,09
Nữ	1 (8,3)	7 (58,3)	1 (8,3)	3 (25)	
Độ mô học					
Grad 1	1 (3,7)	22 (81,5)	1 (3,7)	3 (11,1)	P = 0,04
Grad 2	1 (5)	12 (60)	2 (10)	5 (25)	
Grad 3	0	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)	
Cơ quan mang bướu					
Lưỡi	0 (0)	16 (57,1)	3 (10,7)	9 (32,1)	P = 0,022
Sàn miệng	1 (6,7)	12 (80)	1 (6,7)	1 (6,7)	
Nướu răng	1 (11,1)	7 (77,8)	0	1 (11,1)	
Khẩu cái cứng	0 (0)	2(100)	0	0	
Niêm mạc má	0 (0)	1 (100)	0	0	
T					
T3	0	3 (5,5)	0	0	P = 0,868
T4	2 (3,6)	35 (63,6)	4 (7,3)	11 (20)	
N					
N0	1 (1,8)	6 (10,9)	3 (5,5)	2 (3,6)	P = 0,742
N1	1 (1,8)	8 (14,5)	0	3 (5,5)	
N2	0	20 (36,4)	1(1,8)	5 (9,1)	
N3	0	4 (7,3)	0	1 (1,8)	
Giai đoạn					
IVA	2 (3,6)	34 (61,8)	4 (7,3)	9 (16,4)	P = 0,720
IVB	0	4 (7,3)	0	2 (3,6)	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng toàn bộ sau điều trị

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) là 72,7% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 3,63% bệnh nhân; đáp ứng một phần là 69,1% bệnh nhân; bệnh ổn định là 7,3% bệnh nhân, bệnh tiến triển có 20% bệnh nhân. Kết quả này của chúng tôi có sự tương đồng và cũng có sự khác biệt với các nghiên cứu của một số tác giả. Không thể không nhắc tới thử nghiệm

lâm sàng pha III nổi tiếng có tên TAX324 (2007), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm được điều trị TPF và PF lần lượt là 72% và 64%[4]. Nghiên cứu của Dhruv (2021) đánh giá vai trò của hóa trị dẫn đầu trên 32 bệnh nhân được điều trị với phác đồ TPF và PF, ghi nhận tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 68,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 6,2% và đáp ứng một phần là 62,5%[5]. Theo Zhong và cộng sự (2012) cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 80,6% vì phần lớn áp dụng phác đồ TPF đã được chứng minh hiệu quả cao qua nhiều nghiên cứu[6]. Tuy nhiên, so với một số nghiên cứu khác tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của nghiên cứu này cao hơn. Theo Patil và cộng sự (2014) khi tiến hành nghiên cứu trên 123 bệnh nhân ung thư hốc miệng giai đoạn T4 được điều trị hóa trị dẫn đầu. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 25,1%[7]. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi vì trong nghiên cứu Patil, tỉ lệ bệnh nhân được hóa trị TPF ít hơn so với phác đồ 2 thuốc và vị trí sang thương ghi nhận đa phần là ung thư niêm mạc má (68,3%).

Nói chung, phác đồ 3 hóa chất TPF có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn phác đồ 2 hóa chất. Trong các phác đồ hai hóa chất thì PF và TC là hai phác đồ được sử dụng nhiều nhất.

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân trên và dưới 50 tuổi là 72% không có mối tương quan giữa tuổi và tình trạng đáp ứng sau điều trị với p > 0,005 (p = 0,808). Bệnh tiến triển sau điều trị ở bệnh nhân lớn tuổi hơn chiếm 10,9%. Tình trạng đáp ứng theo giới: tỉ lệ nam giới đáp ứng sau điều trị là là 74,4%, của nữ giới là 66,6%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê p = 0,715 (p > 0,005).

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng giữa các giai đoạn T, N hay giữa 2 giai đoạn IVA và IVB (tỉ lệ p tương ứng ghi nhận lần lượt là 0,868; 0,742 và 0,72). Tỉ lệ đáp ứng của độ mô học grad I là 85,2%, grad II là 65% và grad III là 50%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,04.

4.2. Độc tính hóa trị

Độc tính trên hệ huyết học giảm huyết sắc tố là tác dụng phụ thường gặp nhất (67,3%) có sự khác hơn so với các nghiên cứu khác có thể vì do đặc điểm thể trạng bệnh nhân đa phần các bệnh nhân đều được giảm liều so với liều chuẩn của phác đồ nhằm giúp phù hợp cho việc dung nạp và kiểm soát các biến chứng, thời điểm xét nghiệm máu thường trước chu kỳ hóa trị tiếp theo nên cũng qua đỉnh giảm của máu. Giảm bạch cầu hạt là 18,2% trong đó độ III, IV chiếm 5,4%. Trong nghiên cứu, đa phần các bệnh nhân được hóa trị với phác đồ ba thuốc, trong nhóm bệnh nhân này ở mỗi chu kỳ hóa chất bệnh nhân được dự phòng giảm bạch cầu hạt bằng GCS-F mỗi chu kỳ,từ đó có thể thấy độc tính giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt có tỉ lệ thấp hơn so với các nghiên cứu. Mặc dù độc tính giảm bạch cầu hạt của phác đồ ba thuốc đã được nhiều nghiên cứu ghi nhận nhiều hơn so với các phác đồ hai thuốc. Giảm tiểu cầu chỉ ghi nhận độ I. Các tác dụng phụ ngoài hệ huyết học thường gặp: tăng men gan (9,1%); tăng creatinine máu (12,7%).

Tiêu chảy là tác dụng phụ cũng khá thường gặp chiếm 12,7%. Đa phần các bệnh nhân gặp tác dụng phụ này là các bệnh nhân được điều trị với phác đồ có hoạt chất 5-FU.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị dẫn đầu đã giúp 72,7% bệnh nhân carcinôm tế bào gai hốc miệng giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng kiểm soát được bệnh và đem lại cơ hội phẫu thuật cho 53% bệnh nhân với độc tính huyết học và ngoài hệ huyết học chấp nhận được.

Phương thức điều trị này đóng một vai trò tiềm năng trong bệnh lý carcinôm tế bào gai hốc miệng trong việc bảo tồn cắt bỏ xương hàm dưới với độc tính chấp nhận được và không ảnh hưởng đến sự sống còn. Tuy vậy, vẫn cần thêm nhiều dữ liệu chứng minh trong các thử nghiệm ngẫu nhiên pha III lớn hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Văn Quảng NTTM, Phạm Huy Tấn, Lê Đình Roanh.** Đánh giá đáp ứng của hóa trị bổ trợ trước trong điều trị ung thư lưỡi giai đoạn III, IV (M0). Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2012 số 1: trang 212-217.
2. **Lê Văn Quảng LĐR.** Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư lưỡi di động giai đoạn III-IV (M0) bằng hóa chất phác đồ Cisplatin và 5-FU bổ trợ trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị. Tạp chí Y học Việt Nam. 2014; Tập 421(Số 1):trang 88-93.
3. **Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, et al.** Survival following primary surgery for oral cancer. Oral oncology. 2009; 45(3):201-211.
4. **Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al.** Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. New England Journal of Medicine. 2007; 357(17):1705-1715.
5. **Dhruv Patel* ES, Bonny Joseph, Sandeep Ghosh, Vinod Dhakad and Sanjay Desai.** Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Oral Cavity SCC: A Surgical Oncologists Experience at Tertiary Care Institute. Research Article - (2021) 2021; Volume 3, (Issue 1).
6. **Zhong L-p, Zhang C-p, Ren G-x, et al.** Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. Journal of clinical oncology. 2013; 31(6):744.
7. **Patil V, Prabhash K, Noronha V, et al.** Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. Oral oncology. 2014; 50(10):1000-1004.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT/DI CĂN BẰNG PHÁC ĐỒ GEMCITABIN-CISPLATIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Viết Bình[1], Thái Đình Hiếu[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ Gemcitabin – Cisplatin trên người bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát/ di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên 37 người bệnh chẩn đoán xác định ung thư vòm giai đoạn tái phát/ di căn được điều trị bước một phác đồ Gemcitabin/ Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 01/2019 đến tháng 09/2022.

Kết quả: Tuổi mắc bệnh trung bình 52,27 ± 11,8; nam giới chiếm 70,3%; lý do vào viện chủ yếu ù tai (chiếm 51,4 %); thời gian tái phát trung bình 13,43 ± 7,1 (tháng); giai đoạn tái phát chiếm 81,1%; di căn 1 vị trí chiếm 37,8%; vị trí di căn thường gặp là gan (32,4%), tiếp theo phổi (29,7%); xương (18,9%); thể mô bệnh học ung thư biểu mô không sừng hóa típ không biệt hóa chiếm chủ yếu (91,9%). Về đáp ứng điều trị, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 78,4% trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 24,3%; đáp ứng một phần 54,1%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 86,5%.

Kết luận: Phác đồ Gemcitabine – Cisplatin đem lại kết quả điều trị cáo với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 78,4% và tỉ lệ kiểm soát bệnh 86,5%.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát/di căn; phác đồ Gemcitabin – Cisplatin.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT OF RECURRENT/ METASTATIC NASOPHARYNGEAL CARCINOMA WITH GEMCITABIN – CISPLATIN REGIMEN IN NGHEAN ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To describe the clinical and subclinical characteristics and evaluate the result of gemcitabine – cisplatin regimen in patients with recurrent/ metastatic nasopharyngeal carcinoma.

Method: Retrospective and prospective analysis of 37 patients with recurrent/ metastatic nasopharyngeal carcinoma who received first-line treatment with Gemcitabine/Cisplatin regimen in Nghean Oncology Hospital from January 2019 to September 2022.

Results: Median age was 52.27 ± 11.8; male accounted for 70.3%; the main reason for hospitalization was tinnitus (51.4%); meidan time to recurrence was 13.43 ± 7.1 (months); recurrence stage made up 81.1%; metastasis in 1 location was 37.8%; the most common site of metastasis was the liver (32.4%), followed by the lung (29.7%); bone (18.9%); Non-keratinizing undifferentiated carcinoma was the most common histopathology type (91,1%); the overal response rate was 78.4%; the complete response rate was 24.3%; partial response 54.1%; the control disease rate 86.5%.

[1]*Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An*
Chịu trách nhiệm chính: Thái Đình Hiếu
Email: thaihieutbmu@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Conclusion: Gemcitabine - Cisplatin regimen with high overal response rate, which accounted for 78.4% and high control disease rate, 86.5%.

Keywords: Recurrent/ metastatic nasopharyngeal carcinoma; Gemcitabine – Cisplatin regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng là bệnh lý ác tính của tế bào biểu mô vùng vòm họng. Đây là loại ung thư thường gặp nhất ở vùng đầu cổ. Với ung thư vòm giai đoạn tái phát di căn xa, hóa trị đóng vai trò chủ đạo. Các phác đồ kết hợp 3 thuốc không làm tăng hiệu quả điều trị mà độc tính của phác đồ cao hơn so với phác đồ 2 thuốc. Phác đồ có tỉ lệ đáp ứng cao nhất được báo cáo là các phác đồ kết hợp nhóm platinum, các nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng từ 60 - 74%[3,7,8].

Theo nghiên cứu pha III trên 362 người bệnh ung thư vòm giai đoạn di căn được lựa chọn ngẫu nhiên điều trị với phác đồ Gemcitabine (1000mg/m² ngày 1,8) kết hợp Cisplatin (80mg/m² ngày 1) hoặc phác đồ 5FU (4000 mg/m^2 truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ) kết hợp cisplatin (80mg/m² ngày 1), cả 2 phác đồ điều trị tối đa 6 chu kì. Kết quả cho thấy nhóm Gemcitabin/ Cisplatin, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 8,3%; đáp ứng một phần 55,8%, bệnh giữ nguyên 25,4% và bệnh tiến triển 1,7%. Trong nhóm CF, tỉ lệ này lần lượt là 2,8%; 39,2%; 44,2% và 6,6%. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ giữa 2 nhóm lần lượt 64,1% so với 42%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,0001. Tỉ lệ kiểm soát bệnh tương đồng giữa 2 phác đồ (90% so với 86%). Tác giả Zhang L và CS (2016) cho thấy tại thời điểm 19 tháng theo dõi sau điều trị, phác đồ gemcitabine-cisplatin cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,0 tháng cao hơn so với 5,6 tháng của phác đồ CF. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm người bệnh được điều trị bằng phác đồ gemcitabine/cisplatin là 29,1 tháng cao hơn so với 20,9 tháng của nhóm người bệnh điều trị bằng phác đồ CF. Phác đồ gemcitabine - cisplatin cũng dung nạp tốt hơn mặc dù các tác dụng phụ hạ tiểu cầu cao hơn so với phác đồ CF[8].

Vì tính hiệu quả cũng như an toàn nên phác đồ gemcitabin/ cisplatin đã trở thành phác đồ tiêu chuẩn, lựa chọn ưu tiên trong điều trị bước một ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn được nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam áp dụng. Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, phác đồ đã được áp dụng trong nhiều năm nay, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào thực hiện để đánh giá kết quả điều trị của phác đồ này, do đó đề tài được tiến hành với hai mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát/di căn tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2019 đến tháng 09/2022.

2. Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ Gemcitabin – Cisplatin trên nhóm người bệnh nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu có theo dõi dọc.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2019 đến 09/2022.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

37 người bệnh chẩn đoán xác định ung thư vòm giai đoạn tái phát/ di căn và được điều trị phác đồ Gemcitabin/ Cisplatin tại

Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 01/2019 đến tháng 09/2022.

- ***Tiêu chuẩn lựa chọn:*** Người bệnh được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học; không kể giới, tuổi >18; được chẩn đoán giai đoạn tái phát/di căn theo AJCC 2017; chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG = 0, 1; có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh; điều trị hoá chất Gemcitabin/ Cisplatin bước 1.

- ***Tiêu chuẩn loại trừ:*** Mắc bệnh ung thư thứ 2; di căn hệ thần kinh trung ương; mắc các bệnh lý mãn tính, không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.4. Cỡ mẫu

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu.

α: Mức ý nghĩa thống kê.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị α = 0,05 là 1,96.

p: Là tỉ lệ ước đoán, chọn p = 0,64 là tỉ lệ đáp ứng ở người bệnh UTVMH giai đoạn muộn điều trị Gemcitabine - Cisplatin trong nghiên cứu GEM20110714[2].

ε: Là mức sai số tương đối chấp nhận, trong nghiên cứu này chọn ε = 0,27.

Áp dụng công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là 30 người bệnh.

Quy trình nghiên cứu:

Bước 1: Lựa chọn người bệnh theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

- Khai thác tiền sử và bệnh sử, khám lâm sàng.

- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu, EBV-DNA.

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: nội soi tai mũi họng, siêu âm hạch cổ, MRI vùng đầu cổ, chụp CLVT ngực, xạ hình xương.

Bước 2: Điều trị hóa chất phác đồ Gemcitabin - Cisplatin:

- Gemcitabine 1000mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8. Cisplatin 80mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ 21 ngày.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị:

- Đánh giá đáp ứng.

- Khám lâm sàng, xét nghiệm máu: mỗi 1 tuần 1 lần hoặc khi người bệnh có triệu chứng lâm sàng bất thường.

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: Sau mỗi 3 đợt điều trị hoặc khi người bệnh có triệu chứng lâm sàng bất thường.

- Phương pháp đánh giá đáp ứng: Tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009).

2.5. Sai số và cách khắc phục

- Sai số do:

+ Sai số thông tin, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ hoặc thất lạc.

+ Sai số phỏng vấn người bệnh.

- Khắc phục:

+ Tất cả các người bệnh nghiên cứu đều được lưu trữ đầy đủ bằng bệnh án nghiên cứu và máy tính.

+ Cán bộ y tế được tập huấn và sử dụng bệnh án nghiên cứu để phỏng vấn.

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

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. 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 hóa các số liệu trên máy vi tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Kết quả cho thấy tuổi trung bình của nghiên cứu là 52,27 ± 11,8; thấp nhất là 22 và cao nhất là 69. Tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1 trong đó nam giới chiếm 70,3% và nữ giới chiếm 29,7%.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	Số người bệnh (n)	Tỉ lệ (%)
Lý do vào viện		
Chảy máu mũi	2	5,4
Ngạt mũi	10	27
Ù tai	19	51,4
Đau đầu	4	10,8
Hạch cổ	18	48,6
Khám định kỳ	2	5,4
Thời gian tái phát (n = 30)		
Dưới 1 năm	14	46,7
Trên 1 năm	16	53,3
Triệu chứng cơ năng		
Đau đầu	15	40,5
Ù tai	22	59,5
Ngạt mũi	21	56,8
Đau xương	8	21,6
Đau ngực	7	18,9
Đau bụng	0	0
Hạch cổ	20	54,1

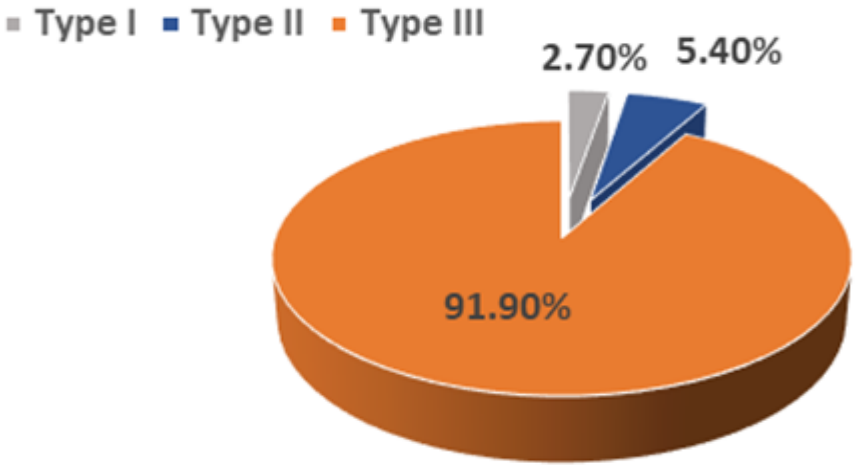
Nhận xét: Đa phần người bệnh vào viện vì ù tai (chiếm 51,4%), tiếp đến nổi hạch cổ (48,6%); các triệu chứng còn lại chiếm tỉ lệ thấp hơn, thường đi kèm với triệu chứng ù tai; thời gian tái phát trung bình 13,43 ± 7,1 (tháng), chủ yếu tái phát dưới 1 năm; triệu chứng cơ năng thường gặp là ù tai (59,8%) và ngạt mũi (56,8%).

Bảng 2. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Đặc điểm	Số người bệnh (n)	Tỉ lệ %
Giai đoạn		
Di căn mới chẩn đoán	7	18,9
Tái phát	30	81,1
Số cơ quan di căn xa		
0	16	43,2
1	14	37,8
2	2	5,4
>2	5	13,5

Vị trí cơ quan di căn		
Phổi	11	29,7
Xương	7	18,9
Hạch trung thất	2	5,4
Gan	12	32,4
Hạch ổ bụng	1	2,7

Nhận xét: Hầu hết người bệnh trong nghiên cứu thuộc giai đoạn tái phát (81,1%). Trong số 30 người bệnh chẩn đoán bệnh tái phát, có 16 trường hợp tái phát tại chỗ tại vùng và 14 trường hợp tái phát di căn; trong các trường hợp có di căn, đa phần di căn 1 vị trí (37,8%); vị trí di căn thường gặp là gan (32,4%), tiếp theo lần lượt phổi (29,7%); xương (18,9%).



Biểu đồ 1. Phân bố mô bệnh học

Nhận xét: Hầu hết người bệnh trong nghiên cứu có mô bệnh học là ung thư biểu mô không sừng hóa thể không biệt hóa (Type III – theo phân loạ của WHO), chiếm tỉ lệ 91,9%.

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ Gemcitabine – Cisplatin:

Bảng 3. Đáp ứng chủ quan

Phân loại đáp ứng		n	%	
Có đáp ứng (ORR)	Hoàn toàn	10	27	70,2
	Một phần	16	43,2	
Không đáp ứng	Ổn định	9	24,4	29,8
	Tiến triển	2	5,4	

Nhận xét: Đa số người bệnh sau điều trị đều có đáp ứng chủ quan hoàn toàn hoặc một phần với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 70,2%. Có hai trường hợp triệu chứng tiến triển (5,4%).

Bảng 4. Đáp ứng khách quan

Phân loại đáp ứng		n	%	
Có đáp ứng (ORR)	Hoàn toàn	9	24,3	78,4
	Một phần	20	54,1	
Không đáp ứng	Ổn định	3	8,1	21,6
	Tiến triển	5	13,5	
Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR)		37		86,5

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng khách quan đạt 78,4% trong đó đáp ứng hoàn toàn 24,3%; đáp ứng một phần 54,1%. Kết quả sau điều trị, hầu hết người bệnh đều được kiểm soát bệnh với tỉ lệ là 86,5%.

IV. BÀN LUẬN

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

- Tuổi và giới: Trong nghiên cứu này, tuổi mắc bệnh trung bình là 52,27 ± 11,8, nhóm tuổi hay gặp là 51 - 60 chiếm 46%, tuổi cao nhất là 69 và thấp nhất là 22 tuổi. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Anh (2021) với độ tuổi trung bình là 51,6 ± 11, nhóm tuổi mắc cao nhất là 41 - 60 chiếm 60%[5]. Tuy nhiên kết quả này cao hơn nghiên cứu của Zhang Y năm 2019 với tuổi trung vị là 46 tuổi, kéo dài từ 18 - 64 tuổi[8]. Lí do có sự khác biệt này do người bệnh trong nghiên cứu có sự khác nhau về vùng dịch tễ và đối tượng trong nghiên cứu này là người bệnh giai đoạn tái phát/ di căn tại thời điểm chẩn đoán. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nam/nữ là 2,4/1. Kết quả này cũng tương tự với một số tác giả như Ngô Thanh Tùng tỉ lệ nam/nữ là 2,7/1[4]. Có thể giải thích điều này do thói quen sinh hoạt của nam giới nhiều nguy cơ hơn nữ giới: hút thuốc, uống rượu nhiều, lao động trong môi trường độc hại nặng nhọc nhiều hơn nữ giới nên tỉ lệ ung thư vòm cao hơn so với nữ giới.

- Lý do vào viện: Trong nghiên cứu này, phần lớn người bệnh vào viện vì ù tai (chiếm 51,4 %), tiếp đến nổi hạch cổ (48,6%) (Bảng 1). Các triệu chứng khác như đau đầu, chảy máu mũi ít gặp hơn, thường đi kèm với triệu chứng ù tai. Trong nghiên cứu của Bùi Vinh Quang có 69,4% người bệnh có ù tai, 59,2% người bệnh có đau đầu, 44,9% ngạt mũi, 40,8% chảy máu mũi, 18,4% người bệnh có tổn thương dây thần kinh sọ[1]. Tỉ lệ khác biệt này do đây là nghiên cứu liên quan ung thư vòm chưa điều trị nên khác nhau về triệu chứng.

- Thời gian tái phát: Thời gian tái phát trung bình trong nghiên cứu này là 13,43 ± 7,1 (tháng), chủ yếu tái phát sau 1 năm (Bảng 1). Theo Jin Y (2012), thời gian tái phát chủ yếu >6 tháng (59,2%)[3]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Anh cho thấy trung vị thời gian tái phát di căn là 19,5 tháng, ngắn nhất là 8 tháng, dài nhất là 97 tháng[5].

- Triệu chứng lâm sàng: Hạch cổ xuất hiện trong UTVMH rất hay gặp và xuất hiện sớm, thường là hạch cổ cùng bên ở vị trí cảnh cao, muộn hơn người bệnh nổi nhiều hạch cổ 2 bên. Theo Ngô Thanh Tùng (2001) triệu chứng nổi hạch cổ là 53,7%[4], Bùi Vinh Quang (2012) 60,3%[1]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nổi hạch cổ chiếm 54,1% (Bảng 1). Các biểu hiện lâm sàng của bệnh còn phụ thuộc vào tình trạng xâm lấn của u, và vị trí di căn xa. Triệu chứng mũi thời kỳ đầu thường biểu hiện ngạt tắc mũi một bên, không thường xuyên, thời gian sau xuất hiện liên tục, có thể kèm theo chảy máu mũi do u hoại tử. Triệu chứng tai cũng thường gặp ở 1 bên với triệu chứng nghe kém do tràn dịch tai giữa gây ra do tắc nghẽn ống Eustachian. Các triệu chứng cơ quan di căn xa tùy thuộc vào vị trí di căn. UTVMH thường gặp di căn

xương, phổi, gan, hạch. Do đó triệu chứng khá đa dạng: ho, ho máu, đau ngực, đau xương, đau bụng… Trong nghiên cứu này, các triệu chứng đau đầu, ù tai, ngạt mũi, đau xương, đau ngực gặp với tỉ lệ lần lượt là 40,5%, 59,5%, 50,8%, 21,6% và 18,9% (Bảng 1).

- Giai đoạn bệnh: Nghiên cứu này cho thấy, đa phần người bệnh tái phát tại thời điểm vào viện (chiếm 81,1% - Bảng 2). Di căn gan chiếm tỉ lệ cao nhất (32,4%), tiếp đến di căn phổi (29,7%) và xương (18,9%) (Bảng 2). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Jin Y (2012) với tỉ lệ di căn phổi 58,5%; di căn gan 39,3%; di căn xương 62%; di căn hạch 53,6. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Anh cho tỉ lệ di căn phổi thường gặp nhất chiếm 45,5%, theo sau là di căn xa tại hạch 39,4%, di căn xương 36,4% và di căn gan 27,3%, không gặp di căn ở các vị trí khác[5]. Về số lượng vị trí di căn, bảng 2 cho thấy di căn 1 cơ quan chiếm đại đa số (37,8%). Tương tự nghiên cứu của Li Zhang và CS (2016) tỉ lệ di căn 1 cơ quan: 53%, 2 cơ quan 29%, ≥ 3 cơ quan 18,5%[8]. Ngoài ra, chúng tôi còn quan sát thấy tỉ lệ di căn đa ổ là cao hơn di căn đơn ổ. Đây là một yếu tố tiên lượng quan trọng ở người bệnh UTVMH di căn tại thời điểm chẩn đoán, đã được phân tích trong nhiều nghiên cứu. Người bệnh có di căn đơn ổ tiên lượng sống thêm toàn bộ dài hơn nhóm di căn đa ổ.

- Mô bệnh học: UTVMH được chia 3 típ là UTBM vảy sừng hóa (típ I), UTBM vảy không sừng hóa chia làm 2 nhóm: loại biệt hóa (típ II) và không biệt hóa (típ III hay UCNT) nhưng có thêm một nhóm hiếm gặp hơn là UTBM tế bào vảy dạng đáy. Sự phân bố các nhóm mô bệnh học có sự khác biệt theo vùng nguy cơ dịch tễ. Kết quả nghiên cứu này cho thấy 91,9% có mô bệnh học là không sừng hóa típ không biệt hóa (Biểu đồ 1), tương đồng với nghiên cứu Ngô Thanh Tùng (2001) có tỉ lệ thể MBH WHO típ III là 92,9%[4].

4.2. Đánh giá đáp ứng điều trị phác đồ Gemcitabine - Cisplatin

- Đáp ứng điều trị: Việc giảm triệu chứng cơ năng thể hiện phần nào hiệu quả của điều trị cũng như khả năng dung nạp phác đồ điều trị. Khi phân tích hiệu quả của phác đồ trên triệu chứng lâm sàng, đa phần các người bệnh có cải thiện triệu chứng (chiếm 70,2% - Bảng 3). Trong nghiên cứu của Phạm Tiến Chung, tại thời điểm sau hóa trị trước, đa số người bệnh đáp ứng cơ năng một phần (90,7%), chỉ có 9,3% người bệnh đáp ứng cơ năng hoàn toàn[6]. Về mặt đáp ứng khách quan, theo nghiên cứu Zhang Li (2016), nhóm Gemcitabin/ Cisplatin có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 8,3%; đáp ứng một phần 55,8%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 64,1%, tỉ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ Gemcitabine – Cisplatin là 90%[8]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn (78,4% - Bảng 4), tỉ lệ kiểm soát bệnh là 86,5%. Lý giải cho điều này có thể do sự khác biệt về dịch tễ, hơn nữa có thể do nghiên cứu này có sự khác biệt về liều điều trị: liều trung bình điều trị > 90%, đa phần người bệnh nhận đủ 6 chu kỳ là cao hơn so với một số nghiên cứu trước đó. Ngoài ra, trong nghiên cứu này >90%

người bệnh thể mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa - thể bệnh có tiên lượng tốt hơn so với nhóm UTBM sừng hóa và UTBM biệt hóa không sừng hóa.

V. KẾT LUẬN

Ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát di căn thường gặp ở nam giới với tuổi mắc bệnh trung bình là 52,27 ± 11,8. Phác đồ Gemcitabine – Cisplatin đem lại kết quả điều trị cao với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 78,4% và tỉ lệ kiểm soát bệnh 86,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Vinh Quang** (2012). Nghiên cứu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa xạ trị gia tốc 3 chiều (3D) theo hình dạng khối u. Luận án tiến sĩ y học.
2. **Hong S., Zhang Y., Yu G., et al.** (2021). Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 39(29), 3273–3282.
3. **Jin Y., Shi Y.-X., Cai X.-Y., et al.** (2012). Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 138(10), 1717–1725.
4. **Ngô Thanh Tùng** (2001). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả xạ trị ung thư biểu mô vòm họng tại bệnh viện K giai đoạn 1993-1995. Luận văn thạc sĩ y học.
5. **Nguyễn Thị Phương Anh.** Kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn muộn bằng phác đồ gemcitabine-cisplatin tại Bệnh viện K. Luận ăn thạc sĩ y học. 2021.
6. **Phạm Tiến Chung** (2018). Nghiên cứu phác đồ hóa xạ đồng thời có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng giai đoạn.
7. **Wang J., Li J., Hong X., et al.** (2008). Retrospective case series of gemcitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol, 44(5), 464–470.
8. **Zhang L., Huang Y., Hong S., et al.** (2016). Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl, 388(10054), 1883–1892.

KẾT QUẢ SỚM HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN II - IVA TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thành Lam[1], Vi Trần Doanh[2], Lê Duy Sơn[3], Đỗ Đức Huy Hoàng[3], Hà Mạnh Phương[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm của hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng giai đoạn II - IVa tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả từ tháng 1/2021 đến tháng 6/2023 được tiến hành trên 45 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (NPC) giai đoạn II - IVa được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 47,8 ± 11,6, 64,4% là nam. Tất cả bệnh nhân có chỉ số toàn trạng trước điều trị ≤ 1, 84,4% là ung thư biểu mô không biệt hóa. 73,3% ung thư ở giai đoạn III, 11,1% ở giai đoạn IVa và 15,6% ở giai đoạn II. Tất cả bệnh nhân được xạ trị điều biến liều (IMRT) đủ 70Gy, phối hợp với truyền cisplatin 100mg/m^2 chu kỳ mỗi 3 tuần (có hoặc không hóa trị bổ trợ). Tỷ lệ đáp ứng tại u và hạch là: 77,8% đáp ứng hoàn toàn, 22,2% đáp ứng một phần sau 1 tháng kết thúc hóa xạ trị đồng thời; 93,3% đáp ứng hoàn toàn, 6,7% đáp ứng một phần sau 4 tháng kết thúc hóa xạ trị đồng thời và hoàn thành hóa trị bổ trợ. Các triệu chứng được cải thiện rõ rệt sau điều trị. Độc tính cấp trên hệ tạo máu biểu hiện: hạ bạch cầu độ 1 và độ 2 là 73,3%, độ 3 là 15,6%, độ 4 là 6,7%; hạ bạch cầu trung tính độ 1 và độ 2 là 68,9%, độ 3 là 15,6%, độ 4 là 6,7%; hạ tiểu cầu độ 1 và độ 2 là 75,6%, và độ 3 là 2,2%; thiếu máu độ 1 và độ 2 là 75,5%, độ 3 là 6,7%. Độc tính cấp ngoài hệ tạo máu biểu hiện: nôn độ 1 và độ 2 là 82,2%, độ 3 là 2,2%; viêm tuyến nước bọt độ 1 và độ 2 là 66,6%, độ 3 là 6,7%; viêm da độ 1 và độ 2 là 93,3%, độ 3 là 6,7%; viêm niêm mạc miệng độ 1 và độ 2 là 82,2%, độ 3 là 17,8%; sút cân độ 1 và độ 2 là 88,9%, rụng tóc độ 1 và độ 2 là 100%; không có độc tính cấp độ 4; chức năng gan và thận ít bị ảnh hưởng.

Kết luận: Bệnh nhân ung thư vòm mũi họng đáp ứng tốt với hóa xạ trị đồng thời sử dụng xạ trị điều biến liều và cisplatin mỗi 3 tuần với độc tính cấp ở mức chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng, hóa xạ trị đồng thời, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng của khối u rắn, tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại.

[1]*ThS.BS. Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên*
[2]*TS.BS. Giám đốc Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên*
[3]*ThS.BS. Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên*
[4]*Điều dưỡng Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Lam
Email: lamthanhnguyen2008@gmail.com
Ngày nhận bài: 16/8/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

EARLY OUTCOMES OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CARCINOMA WITH STAGE II – IVa IN THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Objectives: To evaluate early outcomes of concurrent chemoradiotherapy for

nasopharyngeal carcinoma with stage II - IVa in Thai Nguyen National Hospital.

Materials and method: A descriptive study from January 2021 to June 2023 was conducted on 45 NPC patients with stage II - IVa treated by concurrent chemoradiotherapy.

Results: The mean age of patients was 47.8 ± 11.6, 64.4% were male. Before the treatment, all of them had PS ≤ 1. 84.4% were undifferentiated carcinoma. 73.3% nasopharyngeal carcinoma were with stage III, 11.1% were with stage IVa and 15.5% were with stage II. All patients received dose of 70Gy IMRT in combination with cisplatin 100mg/m^2 every 3 weeks (with or without adjuvant chemotherapy). The rate of response at target tumor and lymph node were: 77.8% complete response, 22.2% partial response after 1 month of finishing concurrent chemoradiotherapy; 93.3% complete response, 6.7% partial response after 4 months finishing concurrent chemoradiotherapy and completion of adjuvant chemotherapy. Symptoms improved significantly after the treatment. Acute toxicities in hematopoietic system manifested as: grade 1 and grad 2 leukopenia were 73.3%, grade 3 and grade 4 leukopenia were 15.6% and 6.7% respectively; grade 1 and grade 2 neutropenia were 68.9%, grade 3 and grade 4 neutropenia were 15.6% and 6.7% respectively; grade 1 and grade 2 thrombocytopenia were 75.6%, grade 3 thrombocytopenia was 2.2%; grade 1 and grade 2 anemia were 75.5%, grade 3 anemia was 6.7%. Acute toxicities outside hematopoietic system manifested as: grade 1 and grade 2 vomiting were 82.2%, grade 3 vomiting was 2.2%; grade 1, and grade 2 parotid gland inflammation were 66.6%, grade 3 parotid gland inflammation was 6.7%; grade 1 and grade 2 dermatitis were 93.3%, grade 3 dermatitis was 6.7%; grade 1 and grade 2 oral mucositis were 82.2%, grade 3 oral mucositis was 17.8%; grade 1 and grade 2 weight loss were 88.9%; grade 1 and grade 2 hair loss were 100%; without grade 4 acute toxicities outside hematopoietic system; liver and kidney funtion were less affected.

Conclusion: Patients with nasopharyngeal carcinoma respond well to concurrent chemoradiotherapy using IMRT plus high doses of triweekly cisplatin with acute toxicities of regimen are acceptable.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma (NPC), concurrent chemoradiotherapy (CCRT), response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), common terminology criteria for adverse events (CTCAE).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (NPC) là bệnh lý ác tính của tế bào niêm mạc vòm mũi họng. Theo GLOBOCAN 2020, bệnh chiếm 5% trong các loại ung thư, đứng hàng thứ 3 trong các ung thư vùng đầu cổ, tại Việt Nam, bệnh đứng hàng thứ 6 ở nam giới và hàng thứ 9 ở nữ giới trong các bệnh ung thư nói chung. Độ tuổi hay gặp là 30 - 50. Các triệu chứng ban đầu của bệnh thường biểu hiện tương đối nghèo nàn và biểu hiện ở cơ quan khác nên khó phát hiện và chẩn đoán sớm. Tuy vậy, tiên lượng chung của ung thư vòm mũi họng được cải thiện trong vài thập kỷ gần đây nhờ những tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị và quản lý bệnh. Chỉ định điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, loại mô bệnh học, thể trạng chung của người bệnh. Ung thư vòm mũi họng nhạy cảm với cả xạ trị và hóa trị, trong đó, xạ trị được coi là phương pháp chính. Theo hướng dẫn thực hành điều trị của Hiệp hội đầu cổ châu Âu, Hiệp hội ung thư châu Âu, Hiệp hội xạ trị và ung thư châu Âu cũng như hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế, việc phối hợp hóa xạ trị đồng thời có

hoặc không kết hợp với hóa trị bổ trợ được áp dụng cho bệnh ở giai đoạn II - IVa[1,5]. Nhiều nghiên cứu của các tác giả đã tổng kết rằng xạ trị 3D hoặc xạ trị điều biến liều phối hợp đồng thời với hóa trị cho ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IVa đạt hiệu quả điều trị và ít tác dụng không mong muốn[2,3,4].

Tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, từ tháng 1/2021 khi máy xạ trị gia tốc được đưa vào sử dụng, chúng tôi đã áp dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời cho nhiều bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II - IVa và thu được những kết quả khả quan.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng giai đoạn II - IVa tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư vòm mũi họng (bằng kết quả mô bệnh học), giai đoạn II (T2), III, IVa theo AJCC 8th 2017, được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 1/2021 đến tháng 6/2023.

**** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:***

- Bệnh nhân tuổi ≥ 18, có chỉ số toàn trạng PS ≤ 2.
- Bệnh nhân được điều trị lần đầu.
- Bệnh nhân không có chống chỉ định của hóa xạ trị đồng thời.
- Bệnh nhân được theo dõi đầy đủ, có đủ hồ sơ, đồng ý tham gia nghiên cứu.

**** Tiêu chuẩn loại trừ:***

- Bệnh nhân có các bệnh nội khoa nặng.
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không phải lý do chuyên môn.
- Bệnh nhân không theo dõi được đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả.

2.2.2. Chọn mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện và có chủ đích.

2.3. Các bước tiến hành

- Thu thập các chỉ số ở bệnh nhân trước điều trị: Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, triệu chứng cơ năng, thực thể, cận lâm sàng, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học...
- Khi bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, tiến hành hóa xạ trị đồng thời:

+ Xạ trị bằng máy gia tốc Elekta với kỹ thuật xạ trị điều biến liều. Tổng liều xạ trị vào u và hạch di căn là 70Gy, vùng hạch nguy cơ cao và nguy cơ thấp lần lượt là 59,4Gy và 54Gy.

+ Hóa trị: truyền cisplatin 100mg/m^2 ngày 1, 22, 43; trước xạ trị ≥ 6 giờ.

- Bệnh nhân sau hóa xạ trị đồng thời nếu đáp ứng kém, còn tổn thương ung thư, được tiến hành hóa trị bổ trợ bằng phác đồ CF: Cisplatin liều 80mg/m^2 ngày 1, 5-fluorouracil 1000mg/m^2 ngày 1 - 4, 3 chu kỳ mỗi 28 ngày.

- Trong thời gian hóa xạ trị nếu bệnh nhân xuất hiện độc tính cấp > độ 2, chỉ số toàn trạng > 2 thì thì điều trị triệu chứng cho đỡ và giảm liều hóa trị ở chu kỳ tiếp theo; nếu độc tính cấp trên hệ tạo huyết độ 4, độc tính cấp ngoài hệ tạo huyết ≥ độ 3, chỉ số toàn trạng > 3 thì tạm dừng cả xạ trị để điều trị triệu chứng, sau đó tiếp tục điều trị nếu tốt lên. Có thể dừng hóa trị và tiếp tục xạ trị nếu độc tính cấp ≤ độ 2.

- Đánh giá kết quả: Đáp ứng tại khối u, hạch, thay đổi các triệu chứng, toàn trạng sau 1 tháng, 4 tháng, độc tính cấp trên hệ tạo máu và ngoài hệ tạo máu.

* Đánh giá đáp ứng tổn thương đích của khối u rắn và hạch sau điều trị theo tiêu

chuẩn RECIST 1.1 của Cơ quan nghiên cứu điều trị ung thư châu Âu, Viện nghiên cứu ung thư Hoa Kỳ và Canada năm 2009[6]:

- Đáp ứng hoàn toàn (CR): Tất cả các tổn thương đích biến mất. Tất cả các hạch đều giảm kích thước < 1cm theo trục ngắn. Không xuất hiện tổn thương mới.

- Đáp ứng một phần (PR): Giảm tổng đường kính dài nhất của các tổn thương đích ≥ 30%. Mất hoặc không thay đổi các tổn thương không đích. Không có tổn thương mới.

- Bệnh không thay đổi (SD): Tất cả các trường hợp còn lại.

- Bệnh tiến triển (PD): Tăng tổng đường kính dài nhất của các tổn thương đích ≥ 0,5cm (giá trị tuyệt đối) và ≥ 20% (giá trị tương đối). Hoặc có một hay nhiều tổn thương mới. Hoặc tiến triển rõ rệt của các tổn thương không đích.

* Đánh giá độc tính cấp tại cơ quan tạo máu và ngoài cơ quan tạo máu theo CTCAE v4.03 năm 2010 của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ[7].

2.4. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành sau khi được chấp thuận của Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên (công văn số 1326/HĐĐĐ-BVTWTN ngày 27/12/2021). Bệnh nhân được giải thích kỹ. Thông tin của bệnh nhân được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, thể mô bệnh học của bệnh nhân trước điều trị

Chỉ số nghiên cứu		Bệnh nhân (n = 45)
Tuổi	Trung bình	47,8 ± 11,6
	Thấp nhất - Cao nhất	26 - 73
Giới	Nam - Nữ	29 (64,4%) - 16 (35,6%)
Chỉ số toàn trạng (PS)	0	19 (42,2%)
	1	26 (57,8%)
Thể mô bệnh học	Ung thư biểu mô không biệt hóa	38 (84,4%)
	Ung biểu mô không sừng hóa	7 (15,6%)

Bệnh nhân nam hay gặp hơn nữ. Tuổi trung bình là 47,8 ± 11,6. 100% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ≤ 1. Thể ung thư biểu mô không biệt hóa là đa số (84,4%).

Bảng 2. Triệu chứng hay gặp của bệnh nhân trước điều trị

Triệu chứng	Bệnh nhân (n = 45)	Tỷ lệ %
Hạch cổ	44	97,8
Ngạt mũi	35	77,8
Ù tai	34	75,6
Đau đầu	26	57,8
Chảy máu mũi	29	64,4

Hạch cổ là triệu chứng gặp nhiều nhất (97,8%), các triệu chứng khác biểu hiện ở tai mũi họng (ngạt mũi, ù tai…), đau đầu cũng hay gặp trên bệnh nhân.

Bảng 3. Xếp loại TNM và giai đoạn bệnh ở bệnh nhân trước điều trị (UICC/AJCC 2017)

Giai đoạn		Số bệnh nhân (n = 45)	Tỷ lệ %
T	T2	**20**	**44,4**
	T3	**22**	**48,9**
	T4	3	6,7
N	N0	1	2,2
	N1	10	22,2
	N2	**32**	**71,1**
	N3	2	4,4
M	M0	**45**	**100**
Giai đoạn bệnh	II	7	15,6
	III	**33**	**73,3**
	IVa	5	11,1

Khám lâm sàng phối hợp với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thấy 100% bệnh nhân chưa có di căn xa; 93,3% khối u ở giai đoạn T2, T3; 71,1% hạch cổ ở giai đoạn N2. Bệnh ở giai đoạn III có tỷ lệ cao nhất (73,3%), 15,6% ở giai đoạn II (T2).

Bảng 4. Đặc điểm điều trị

Đặc điểm điều trị		Số trường hợp	Tỷ lệ %
Xạ trị đủ liều 70Gy		45	100
Hóa trị đồng thời	Đủ liều 3 chu kỳ	35	77,8
	Giảm liều sau chu kỳ 1, 2	10	22,2
Hóa trị bổ trợ cisplatin + 5-fluorouracil	3 chu kỳ	4	8,9
	2 chu kỳ	2	4,4
	1 chu kỳ	4	8,9

100% bệnh nhân xạ trị đủ liều 70Gy, 77,8% bệnh nhân hóa trị đồng thời đủ liều 3 chu kỳ, 77,8% bệnh nhân không cần hóa trị bổ trợ (22,2% có hóa trị bổ trợ PF).

Bảng 5. Thay đổi một số triệu chứng, toàn trạng sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời

Triệu chứng, toàn trạng		Trước điều trị		Sau 1 tháng		Sau 4 tháng	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Ngạt mũi		37	82,2	5	11,1	3	6,7
Ù tai		35	77,8	4	8,9	1	2,2
Đau đầu		26	57,8	2	4,4	0	0
Chảy máu mũi		29	64,4	0	0	0	0
Chỉ số toàn trạng	0	19	42,2	7	15,6	12	26,7
	1	26	57,8	27	60	31	68,9
	2	0	0	11	24,4	2	4,4

Các triệu chứng đều hết hoặc giảm rõ rệt. Sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời 1 tháng, 60% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng là 1, một số có chỉ số toàn trạng kém hơn (24,4% là 2), nhưng cải thiện rõ sau 4 tháng khi đã kết thúc hóa trị bổ trợ (4,4% là 2).

Bảng 6. Đáp ứng sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời 1 tháng

Đáp ứng	U nguyên phát		Hạch di căn		U và hạch di căn	
	n	%	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	35	77,8	37	82,2	35	77,8
Đáp ứng một phần	10	22,2	8	17,8	10	22,2
Bệnh không thay đổi	0	0	0	0	0	0
Bệnh tiến triển	0	0	0	0	0	0

77,8% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, số còn lại đáp ứng một phần liệu trình điều trị. Không có trường hợp nào không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển.

Bảng 7. Đáp ứng sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời 4 tháng và dừng hóa trị bổ trợ

Đáp ứng	U nguyên phát		Hạch di căn		U và hạch di căn	
	n	%	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	42	93,3	43	95,6	42	93,3
Đáp ứng một phần	3	6,7	2	4,4	3	6,7
Bệnh không thay đổi	0	0	0	0	0	0
Bệnh tiến triển	0	0	0	0	0	0

Sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời 4 tháng, tỷ lệ đáp ứng tăng lên: có 93,3% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 6,7% đáp ứng một phần liệu trình điều trị. Không có trường hợp không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển.

Bảng 8. Liên quan giữa đáp ứng sau kết thúc hóa xạ trị 1 tháng với giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Tổng	p
Giai đoạn II	7	0	7	0,148
Giai đoạn III, IVa	28	10	38	
Tổng	**35**	**10**	**45**	

Bệnh nhân ở giai đoạn II đáp ứng với hóa xạ trị đồng thời tốt hơn bệnh nhân ở giai đoạn III và IVa chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 9. Độc tính cấp trên hệ tạo máu và chức năng gan, thận

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ bạch cầu	2	4,4	19	42,2	14	31,1	7	15,6	3	6,7
Hạ bạch cầu trung tính	4	8,9	15	33,3	16	35,6	7	15,6	3	6,7
Hạ tiểu cầu	10	22,2	17	37,8	17	37,8	1	2,2	0	0
Thiếu máu	8	17,8	20	44,4	14	31,1	3	6,7	0	0
Tăng creatinin máu	37	82,2	8	17,8	0	0	0	0	0	0
Tăng AST, ALT máu	31	68,9	12	26,7	2	4,4	0	0	0	0

Hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính gặp nhiều ở độ 1 và 2, 22,3% ở độ 3 và 4; thiếu máu, giảm tiểu cầu đa số ở độ 1 và 2. Chức năng gan, thận ít bị ảnh hưởng.

Bảng 10. Độc tính cấp ngoài hệ tạo máu

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nôn	7	15,6	15	33,3	22	48,9	1	2,2	0	0
Viêm tuyến nước bọt	12	26,7	19	42,2	11	24,4	3	6,7	0	0
Viêm da	0	0	23	51,1	19	42,2	3	6,7	0	0
Viêm niêm mạc miệng	0	0	11	24,4	26	57,8	8	17,8	0	0
Rụng tóc	0	0	28	62,2	17	37,8	0	0	0	0
Sút cân	5	11,1	21	46,7	19	42,2	0	0	0	0

Không gặp độc tính độ 4. Đa số gặp độc tính độ 1 và 2. Độc tính độ 3 gặp ít, thường là viêm da, niêm mạc miệng, viêm tuyến nước bọt (tuyến mang tai), nôn.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm điều trị

Trong 45 bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu, nam chiếm 64,4% (nam: nữ = 4:1), tuổi trung bình là 47,8 ± 11,6, 100% có chỉ số toàn trạng ≤ 1, 84,4% là ung thư biểu mô thể không biệt hóa, ở giai đoạn II - IVa (15,6% bệnh nhân ở giai đoạn II, chỉ 11,1% bệnh nhân ở giai đoạn IVa). Tất cả 45 bệnh nhân của chúng tôi đều được xạ trị bằng máy gia tốc với kỹ thuật điều biến liều đủ liều 70Gy và kết hợp hóa trị đồng thời đủ 3 chu kỳ cisplatin nhưng trong đó có 10 bệnh nhân (22,2%) phải giảm liều cisplatin sau chu kỳ 1 hoặc 2 chủ yếu do độc tính độ 3, độ 4 trên hệ tạo máu. Hóa trị bổ trợ bằng cisplatin và 5-fluorouracil được thực hiện cho 5 bệnh nhân ung thư giai đoạn IVa và 5 bệnh nhân ung thư giai đoạn III có đáp ứng một phần sau hóa xạ trị đồng thời 1 tháng, trong đó 4 bệnh nhân hoàn thành 3 chu kỳ, 2 bệnh nhân hoàn thành 2 chu kỳ và 4 bệnh nhân hoàn thành 1 chu kỳ. Chúng tôi đã thực hiện phác đồ theo hướng dẫn thực hành điều trị của Mạng ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN), Hiệp hội đầu cổ châu Âu (EHNS), Hiệp hội ung thư châu Âu (ESMO), Hiệp hội xạ trị và ung thư châu Âu (ESTRO)[5] và hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế[1]: Hóa xạ trị đồng thời, có hoặc không hóa trị bổ trợ. Trong khi đó, bệnh nhân trong nghiên cứu của Hoàng Đào Chinh[2], Trịnh Lê Huy[3], Bùi Vinh Quang[4] đều ở giai đoạn III - IVa/IVb (số bệnh nhân ở giai đoạn muộn nhiều). Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của các tác giả này đều được xạ trị đủ liều, đủ 3 chu kỳ hóa trị đồng thời cisplatin mỗi 3 tuần và 1 - 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ bằng cisplatin phối hợp với 5-fluorouracil (PF).

4.2. Đáp ứng điều trị

Sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời 1 tháng, đa số bệnh nhân đều giảm hoặc hết các triệu chứng cơ năng, chỉ số toàn trạng ở một số bệnh nhân có kém hơn (1 hoặc 2 điểm); sau 4 tháng kết thúc hóa xạ trị đồng thời, các triệu chứng cơ năng tiếp tục tốt hơn, chỉ số toàn trạng cải thiện nhiều. Đánh giá sau 1 tháng khi bệnh nhân hoàn thành liệu trình hóa xạ trị đồng thời ở 45 bệnh nhân, chúng tôi thấy: 35 bệnh nhân (77,8%) đáp ứng hoàn toàn, 10 bệnh nhân (22,2%) đáp ứng một phần. Đánh giá sau 4 tháng, khi bệnh nhân hoàn thành hết liệu trình hóa trị bổ trợ, chúng tôi thấy: 42 bệnh nhân (93,3%) đáp ứng hoàn toàn, 3 bệnh nhân (6,7%) đáp ứng một phần. Không có trường hợp nào không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển trong các thời gian đó. Hoàng Đào Chinh nghiên cứu trên 57 bệnh nhân ung thư giai đoạn III - IVb ở Bệnh viện K được xạ trị

bằng kỹ thuật điều biến liều, hóa trị đồng thời 3 chu kỳ mỗi 3 tuần và hoàn thành 1 - 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ PF, thu được kết quả: sau kết thúc hóa xạ trị 1 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 75,4%, đáp ứng một phần là 24,6%; sau kết thúc xạ trị 4 tháng và dừng hóa trị bổ trợ, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 96,5%, đáp ứng một phần là 3,5%[2]. Bùi Vinh Quang đánh giá trên 56 bệnh nhân ung thư giai đoạn III – IV (M0) ở Bệnh viện K được xạ trị bằng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, hoàn thành 3 đợt hóa trị đồng thời mỗi 3 tuần và 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ PF, đã chỉ ra tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 89,3%, đáp ứng một phần là 10,7%[4]. Trịnh Lê Huy và cộng sự thấy trong 42 bệnh nhân ung thư giai đoạn III - IVa ở Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An được xạ trị bằng kỹ thuật điều biến liều, hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị mỗi 3 tuần, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 76,2%, đáp ứng một phần là 23,8%; sau hoàn thành 1 chu kỳ hóa trị bổ trợ PF, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 85,7%, đáp ứng một phần là 14,3%[3]. Đặc điểm bệnh nhân từng nghiên cứu của chúng tôi và mỗi tác giả khác nhau, hóa xạ trị đồng thời và hóa trị bổ trợ cũng có khác nhau nên tỷ lệ đáp ứng cũng khác nhau. Dù vậy, tất cả bệnh nhân ở các nghiên cứu đều có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khá cao, còn lại đáp ứng một phần, chưa thấy trường hợp không đáp ứng và bệnh tiến triển trong thời gian theo dõi đến sau kết thúc hóa trị bổ trợ.

4.3. Độc tính cấp sau điều trị

Trong tất cả số bệnh nhân được tiến hành hóa xạ trị đồng thời, hóa trị bổ trợ, chúng tôi không gặp độc tính độ 5 (tử vong), độc tính độ 4 chỉ gặp ở hệ tạo máu, đa số gặp độc tính độ 1 và độ 2 ở hệ tạo máu và ngoài hệ tạo máu, độc tính độ 3 và độ 4 ít gặp. Cụ thể: Hạ bạch cầu độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 42,2%, 31,1%, 15,6% và 6,7%; hạ bạch cầu trung tính độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 33,3%, 35,6%, 15,6% và 6,7%; hạ tiểu cầu độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 37,8%, 37,8% và 2,2%; thiếu máu độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 44,4%, 31,1% và 6,7%. Nôn độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 33,3%, 48,9% và 2,2%; viêm tuyến nước bọt độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 42,2%, 24,4% và 6,7%; viêm da vùng tia xạ độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 51,1%, 42,2% và 6,7%; viêm niêm mạc miệng độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 24,4%, 57,8% và 17,8%; sút cân độ 1 là 46,7%, độ 2 là 42,2%; rụng tóc độ 1 là 62,2%, độ 2 là 37,8%; chức năng gan, thận ít bị ảnh hưởng và ảnh hưởng nhẹ. Hoàng Đào Chinh ghi nhận: Độc tính cấp trên hệ tạo máu là 24,6% ở độ 1, 38,6% ở độ 2, 28,1% ở độ 3, 8,8% ở độ 4 (trong đó hạ bạch cầu độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 29,8%, 35,1%, 28,1% và 5,3%; hạ bạch cầu hạt độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 15,8%, 26,3%, 19,3% và 8,8%; hạ huyết sắc tố độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 59,6%, 24,6% và 1,8%; hạ tiểu cầu độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 35,1%, 0% và 1,8%). Độc tính cấp ngoài hệ tạo máu là 5,3% ở độ 1, 66,7% ở độ 2, 26,3% ở độ 3, 1,8% ở độ 4 (trong đó sụt cân độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 59,6%, 22,8% và 10,5%; viêm da độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 77,2%, 19,3% và 3,5%; viêm niêm mạc miệng độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 15,8%, 64,9% và 19,3%; nôn độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 50,9%, 15,8% và 8,8 %; buồn nôn độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 56,1%, 21,1% và 8,8%; rụng tóc độ 1 là 50,9%, độ 2 là 49,1%; tê bì tay chân độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 61,4%, 22,8% và 1,8%; tăng creatinin máu độ 1 là 21%, độ 2 là 1,8%; tăng GOT, GPT độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 50,9%, 7%, 1,8% và 1,8%) [2]. Bùi Vinh Quang báo cáo: Độc tính cấp ở

hệ tạo máu biểu hiện: Hạ bạch cầu độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 26,8%, 28,6%, 3,6% và 1,8%; hạ bạch cầu hạt độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 25%, 12,5%, và 5,4%; hạ huyết sắc tố độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 41,1%, 7,1% và 1,8%; hạ tiểu cầu độ 1 là 8,9%, độ 2 là 3,6%. Độc tính ngoài hệ tạo máu biểu hiện: viêm tuyến nước bọt độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 5,4%, 83,9% và 10,7%; viêm da độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 7,1%, 46,4%, 41,1% và 5,4%; viêm niêm mạc miệng độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4 tương ứng là 5,4%, 53,6%, 39,2% và 1,8%; nôn độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 37,5%, 14,3% và 8,9%; sút cân độ 1, độ 2 và độ 3 tương ứng là 41,1%, 33,9% và 3,6%; rụng tóc độ 1: 3,6%; độc tính trên thận độ 1 là 5,4%; độc tính trên gan độ 1 là 10,7%[4]. Như vậy, độc tính hạ bạch cầu độ 3 của bệnh nhân chúng tôi có thấp hơn bệnh nhân của Hoàng Đào Chinh nhưng cao hơn bệnh nhân của Bùi Vinh Quang; độc tính trên da và niêm mạc độ 3 và độ 4 ở bệnh nhân của chúng tôi và Hoàng Đào Chinh thấp hơn bệnh nhân của Bùi Vinh Quang - có thể do xạ trị bằng kỹ thuật điều biến liều ít làm tổn thương vùng da, niêm mạc hơn so với kỹ thuật xạ trị 3D. Các tác giả báo cáo các độc tính cấp khác nhau do việc chọn bệnh nhân và việc thực hiện, hoàn thành liệu trình hóa xạ trị đồng thời, xạ trị bổ trợ có khác nhau, ảnh hưởng của riêng từng cá thể cũng khác nhau. Tuy vậy, các nghiên cứu đều chỉ ra rằng đa số gặp độc tính độ 1, độ 2 ở trên và ngoài cơ quan tạo máu, độc tính độ 3, 4 ít gặp.

Tuy vậy, do thời gian theo dõi sau điều trị còn ngắn, số lượng bệnh nhân chưa nhiều nên chúng tôi chưa đánh giá được các độc tính muộn, thời gian sống thêm, tỷ lệ tái phát, di căn với thời gian theo dõi dài, các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị... Vì thế cần tiếp tục nghiên cứu thêm. Nghiên cứu của chúng tôi cũng góp phần khẳng định sự đáp ứng tốt của ung thư vòm mũi họng với hóa xạ trị đồng thời sử dụng xạ trị điều biến liều và cisplatin mỗi 3 tuần cùng với độc tính chấp nhận được. Xin Tian và cộng sự tổng kết 2305 bệnh nhân của 8 nghiên cứu đã kết luận rằng: Không có khác biệt giữa bệnh nhân điều trị bằng cisplatin liều cao mỗi 3 tuần so với cisplatin hàng tuần về đáp ứng hoàn toàn, sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa cũng như các độc tính nôn/buồn nôn, viêm da, viêm niêm mạc miệng, độc tính trên thận ở độ $\geq$ 3. Những bệnh nhân dùng cisplatin hàng tuần có nguy cơ có độc tính trên hệ tạo máu cao hơn so với những bệnh nhân dùng cisplatin liều cao mỗi 3 tuần. Cả 2 phương pháp điều trị đều được khuyến cáo sử dụng để hóa xạ trị đồng thời cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tiến triển tại chỗ, tại vùng[8].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu từ tháng 1/2021 đến tháng 6/2023 trên 45 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng được điều trị hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều và cisplatin liều cao mỗi 3 tuần tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên thu được kết quả:

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 47,8 ± 11,6, 64,4% là nam. 100% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng trước điều trị $\leq$ 1. 84,4% là ung thư biểu mô không biệt hóa. 73,3% ung thư ở giai đoạn III, 11,1% ở giai đoạn IVa và 15,5% ở giai đoạn II.

Tất cả bệnh nhân được xạ trị đủ liều 70Gy phối hợp với truyền cisplatin 100mg/m^2 chu kỳ mỗi 3 tuần (có hoặc không có hóa trị bổ trợ). Tỷ lệ đáp ứng tại u và hạch

sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời 1 tháng là: 77,8% đáp ứng hoàn toàn, 22,2% đáp ứng một phần. Tỷ lệ đáp ứng tại u và hạch sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời 4 tháng và hoàn thành hóa trị bổ trợ là: 93,3% đáp ứng hoàn toàn, 6,7% đáp ứng một phần. Các triệu chứng được cải thiện rõ rệt sau điều trị, chỉ số toàn trạng ở bệnh nhân sau 4 tháng hóa xạ trị đồng thời không ảnh hưởng đáng kể. Độc tính cấp trên hệ tạo máu biểu hiện: hạ bạch cầu độ 1 và độ 2 là 73,3%, độ 3 là 15,6%, độ 4 là 6,7%; hạ bạch cầu trung tính độ 1 và độ 2 là 68,9%, độ 3 là 15,6%, độ 4 là 6,7%; hạ tiểu cầu độ 1 và độ 2 là 75,6%, độ 3 là 2,2%; thiếu máu độ 1 và độ 2 là 75,5%, độ 3 là 6,7%. Độc tính cấp ngoài hệ tạo máu biểu hiện: nôn độ 1 và độ 2 là 82,2%, độ 3 là 2,2%; viêm tuyến nước bọt độ 1 và độ 2 là 66,6%, độ 3 là 6,7%; viêm da độ 1 và độ 2 là 93,3%, độ 3 là 6,7%; viêm niêm mạc miệng độ 1 và độ 2 là 82,2%, độ 3 là 17,8%; sút cân độ 1 và độ 2 là 88,9%; rụng tóc độ 1 và độ 2 là 100%; không có độc tính cấp ngoài hệ tạo máu độ 4; chức năng gan, thận rất ít bị ảnh hưởng và ảnh hưởng nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Ung thư vòm mũi họng. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học. 2020; 164 - 172.
2. **Chinh Hoàng Đào.** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều và hóa chất bổ trợ trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVb. Luận án tiến sĩ y học. Trường đại học Y Hà Nội. 2022; 39 - 94.
3. **Huy Trịnh Lê, Vinh Nguyễn Văn.** Kết quả sớm xạ trị điều biến liều kết hợp hóa trị đồng thời ung thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVa. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022; 511(1): 194 - 198.
4. **Quang Bùi Vinh.** Nghiên cứu điều trị ung thư vòm họng giai đoạn III, IV (M0) bằng phối hợp hóa xạ trị gia tốc 3 chiều theo hình dạng khối u. Luận án tiến sĩ y học. Trường đại học Y Hà Nội, 2012; 44 - 81.
5. **Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, et al.** Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2012; 23(7); 83 - 85.
6. **Eisenhauer EA, Therass P, Bogaerts J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Practice guideline. European journal of cancer, 2009; 45(2); 228 - 247.c
7. **Intistute NC.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. 2010. https://evs.nci.nih.gov.>CTCAE>CTCAE_4.03.
8. **Xin Tian, Qiuxia Zhu and Zhenyong Zhang.** Efficacy and safety of weekly versus triweekly cisplatin treatment concomitant with radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A sytematic review and pooled analysis. Front. Pharmacol.; 2022; 13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.999027.

VÚ

KẾT QUẢ BAN ĐẦU VÀ ỨNG DỤNG VABB DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG TUYẾN VÚ

Mai Yên Ngân[1], Nguyễn Thị Trúc Anh[1], Huỳnh Thị Đỗ Quyên[1], Đỗ Bình Minh[1], Nguyễn Minh Đức[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chúng tôi xác định vai trò của sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không (VABB) dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán và điều trị tổn thương tuyến vú.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi mô tả 1097 tổn thương tuyến vú được thực hiện VABB dưới hướng dẫn siêu âm, từ 01/2022 đến hết 06/2023, tại khoa Nội soi - Siêu âm Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: Có 751 bệnh nhân với 1097 tổn thương vú xếp loại BIRADS®- US 2, 3 và 4, chúng tôi sử dụng VABB dưới hướng dẫn siêu âm để chẩn đoán và điều trị. Trong đó có 1073 tổn thương lành tính (97.8%), 9 tổn thương tiền ung thư (0.8%) và 15 tổn thương ác tính (1.4%). Có 30 trường hợp bị biến chứng chiếm tỉ lệ 2,7%.

Kết luận: VABB dưới hướng dẫn siêu âm an toàn, xâm lấn tối thiểu, chính xác nhất là đối với các tổn thương nhỏ không sờ thấy trên lâm sàng. Tỉ lệ phát hiện tổn thương ác tính là 1.4%. Đối với các tổn thương lành tính VABB vừa có ý nghĩa chẩn đoán vừa có ý nghĩa điều trị khi lấy trọn được tổn thương.

Từ khóa: Sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không, VABB.

SUMMARY

RESULTS AND APPICATIONS OF ULTRASOUND - GUIDED VACUUM ASSISTED BIOPSY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT BREAST LESIONS

Objectives: We determine the role of ultrasound - guided vacuum assisted breast biopsy in diagnosis and treatment breast lesions.

Methods: We report a series of 751 patients with 1097 breast lesions undergoing ultrasound - guided VABB at Oncology Hospital between January 2022 and June 2023.

Results: There were 1097 breast lesions BIRADS®- US 2, 3 and 4, we used VABB for diagnosis and treatment. In that 1073 cases (97.8%) were benign lesions, 9 case high risk breast lesions (0.8%) and 15 cases (1.4%) were malignant lesions. Complications occurred in 2.7% of the cases.

Conclusions: Ultrasound - guided VABB is an accurate and safe procedure. This method is very useful for non - palpable breast lesions. This new technique could be a good alternative for surgery biopsy. With benign lesions, VABB has both diagnosis and treatment effect.

Keywords: Ultrasound - guided vacuum assisted breast biopsy, VABB.

[1]*Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

Chịu trách nhiệm chính: Mai Yên Ngân

Email: maiyenngan2312@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú đứng đầu trong các bệnh ung thư thường gặp ở nữ giới trên thế giới và tại Việt Nam. Phát hiện sớm ung thư vú giúp điều trị hiệu quả và cải thiện đáng kể tiên lượng bệnh. Hiện nay, tiêu chuẩn vàng của sinh thiết vú vẫn là sinh thiết trọn tổn thương. Tuy nhiên, sinh thiết trọn sẽ để lại sẹo, chi phí cao, một số biến chứng có thể gặp. Sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không (VABB - Vacuum Assisted Breast Biopsy) đáp ứng đầy đủ các tiêu chí như thủ thuật ít xâm lấn hơn, chi phí thấp hơn nhưng độ chính xác và hiệu quả tương đương sinh thiết mở.

VABB được phát triển vào năm 1995 bởi Fred Burbank - bác sĩ chẩn đoán hình ảnh và Mark Retchard, kỹ sư thiết bị y tế, trong nỗ lực khắc phục những thiếu sót của sinh thiết lõi kim (CNB - Core Needle Biopsy). Về bản chất VABB chính là CNB mẫu lớn và thêm ưu điểm là không phải chọc kim nhiều lần nhờ hệ thống hút chân không và nhờ thiết kế kim đồng trục co-axial. VABB dưới hướng dẫn nhũ ảnh được Burbank và Parker giới thiệu vào năm 1996 như một công cụ chẩn đoán để đánh giá các tổn thương nghi ngờ có thể nhìn thấy trên nhũ ảnh. VABB dưới hướng dẫn siêu âm lần đầu tiên được thực hiện bởi Zannis và cộng sự vào năm 1998. Khoảng năm 2002, VABB bắt đầu được công chúng biết đến vì tính hữu ích của nó trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh lý tuyến vú. Vào thời điểm đó, có nhiều hoài nghi về giá trị sử dụng của VABB trong điều trị. Tuy nhiên, với kinh nghiệm tích lũy dần và việc sử dụng rộng rãi kim 8G giúp VABB hiệu quả hơn nên nó ngày phổ biến hơn cho mục đích điều trị loại bỏ tổn thương lành tính. Sau này, hiệu quả của VABB được biết đến nhiều hơn qua các phương tiện truyền thông và internet. Hiện nay nhiều người vẫn lầm tưởng VABB đơn thuần chỉ là một kỹ thuật điều trị bướu lành tính trong khi ban đầu mục đích chính của nó là để chẩn đoán các tổn thương vi vôi hóa trên nhũ ảnh. Nói một cách đơn giản, hiện nay VABB là phương pháp vừa chẩn đoán vừa điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1.1. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

2.1.2. Thời gian lấy mẫu:

18 tháng từ 01/2022 đến 06/2023 tại Khoa Nội soi - Siêu âm Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

VABB mục đích điều trị là nhóm tổn thương lành tính xếp loại BIRADS® - US 2 và 3. Nhóm BIRADS® - US 2 gồm viêm vú, bướu sợi - tuyến đã có kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNAC- Fine Needle Aspiration Cytology) hoặc CNB. BIRADS® - US 3 chỉ dựa trên chẩn đoán hình ảnh học, chưa có tế bào học hoặc mô học và bệnh nhân than phiền về triệu chứng đau, lo lắng quá mức, dự định có thai hoặc không có khả năng theo dõi định kỳ.

VABB mục đích chẩn đoán là nhóm tổn thương xếp loại BIRADS® - US 3 và 4. BIRADS® - US 4 trên hình ảnh siêu âm cần kết quả mô bệnh học. BIRADS® - US 3 là do có kết quả FNAC hoặc CNB nghi ngờ (tổn thương không điển hình biểu mô ống tuyến vú, tổn thương dạng nhú, có tế bào không điển hình).

VABB mục đích vừa chẩn đoán vừa điều trị là nhóm BIRADS® - US 3 và 4 khi ban đầu VABB dùng để chẩn đoán mà kết quả giải phẫu bệnh sau đó là lành tính.

2.1.4. Tiêu chí loại trừ:

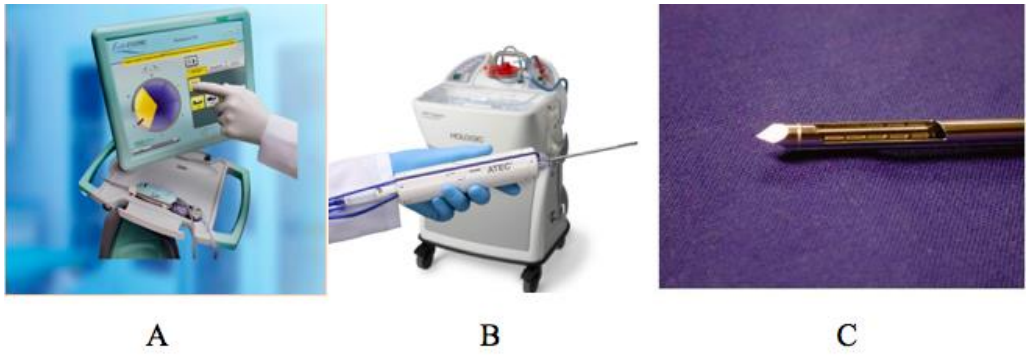
Tổn thương vú không xác định được dưới siêu âm (ví dụ: Vi vôi hóa đơn thuần không tạo khối).

Các trường hợp đã xác định ung thư vú bằng FNAC, CNB, sinh thiết mở.

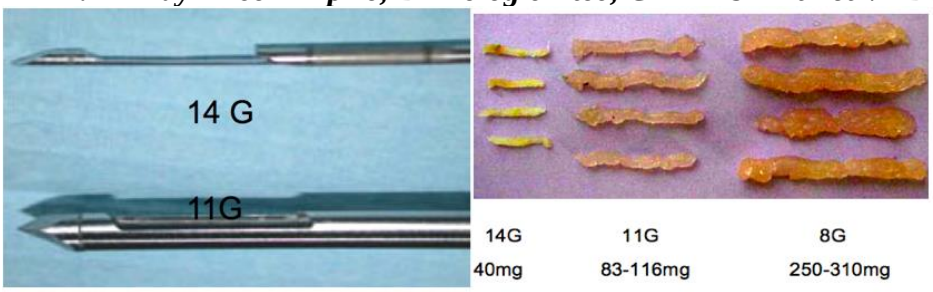
2.1.5. Ekip VABB và phương tiện:

Kíp thực hiện thủ thuật tham gia trong nghiên cứu này gồm 1 bác sĩ đã được đào tạo thực hiện VABB và 1 điều dưỡng hỗ trợ dụng cụ.

Phương tiện: Hệ thống VABB (Encor Enpire và Hologic Atec), máy siêu âm (GE E9 và Phillip afiniti 5G) và các dụng cụ. Tùy thuộc vào kích thước bướu để lựa chọn kim cho phù hợp: kim 7G, 9G, 10G.



Hình 1. A- máy Encor Enpire; B- Hologic Atec; C- Kim sinh thiết VABB



Hình 2. Kích cỡ kim và trọng lượng lõi mô lấy ra[6]

2.2. Quy trình thực hiện thủ thuật VABB dưới hướng dẫn siêu âm

Bệnh nhân có chỉ định thực hiện VABB, tư thế nằm ngửa hoặc nghiêng độn gối ở lưng. Bệnh nhân sẽ được siêu âm đánh giá khối bướu và đánh dấu trên da vị trí vào kim.

Phương pháp vô cảm: Gây tê tại chỗ (1% lignocaine với 1:100.000 adrenaline).

Gây tê tại chỗ vị trí dưới da, dọc đường dự định đi đến tổn thương và cuối cùng từ sau (sâu) tổn thương để nâng tổn thương ra xa thành ngực. Dùng dao phẫu thuật rạch một đường nhỏ khoảng 3mm tại vị trí đưa kim qua da. Chọc kim sinh thiết qua vị trí rạch da, tay trái (không thuận) cầm đầu dò siêu âm, tay phải (tay thuận) cầm thiết bị VABB đi kim đến mặt sau của tổn thương dưới hướng dẫn siêu âm, kiểm soát kim trên cả trục dọc và trục ngang. Khi kim sinh thiết đã được đưa đến đúng vị trí ngay dưới khối bướu, tiến hành hút và cắt các lõi mô. Tiến hành lấy tổ chức bướu dưới hệ thống bơm áp lực, sinh thiết liên tục để lấy từng phần bệnh phẩm khối bướu, lấy lần lượt đến khi đạt yêu cầu, tuỳ từng trường hợp sẽ lấy hết cấu trúc bướu hoặc lấy một phần bướu.

Kết thúc kỹ thuật: Rút kim, băng ép vùng đã được can thiệp để tránh chảy máu tại chỗ, không cần khâu vết rạch do vết rạch rất nhỏ chỉ khoảng 3mm. Lấy bệnh phẩm, lưu giữ bằng lọ đựng dung dịch formol và gửi đọc kết quả mô bệnh học.

2.2.1. Sau thủ thuật:

Bệnh nhân có thể về sau khi nghỉ ngơi khoảng 1 giờ. Bệnh nhân có thể trở lại hoạt động bình thường trong ngày, tuy nhiên tránh các hoạt động thể lực mạnh trong 24 giờ đầu.

2.2.2. Biến chứng:

VABB là thủ thuật rất an toàn, các biến chứng rất hiếm nhưng có thể xảy ra.

- Chảy máu.
- Tụ máu, bầm máu.
- Nhiễm trùng: Hiếm < 1/1000.

2.3. Theo dõi và đánh giá kết quả

Kết quả sớm: Đánh giá sự an toàn dựa vào tỷ lệ biến chứng, sinh thiết thất bại, tử vong khi thực hiện thủ thuật.

Kết quả lâu dài: Đánh giá hiệu quả chẩn đoán của phương pháp: Sự tương hợp giữa lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, nhũ ảnh, MRI) và kết quả sinh thiết; hiệu quả điều trị: Khả năng lấy trọn tổn thương lành tính.

Theo dõi: Tái khám mỗi 6 tháng đối với tổn thương lành tính, thực hiện siêu âm hoặc nhũ ảnh kiểm tra. Đối với tổn thương ác tính cần thực hiện phẫu thuật tiêu chuẩn, hóa trị, xạ trị theo phác đồ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 751 bệnh nhân với 1097 tổn thương, trong đó có 1073 tổn thương lành tính, 9 tổn thương tiền ung thư và 15 tổn thương ác tính. Sau khi đối chiếu lâm sàng, siêu âm và giải phẫu bệnh sau VABB chúng tôi có được những kết quả sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Giới tính: 100% các trường hợp là nữ.

Trong đó bệnh nhân trẻ nhất là 15 tuổi, lớn nhất là 74 tuổi.

3.1.1. Tổn thương:

Bảng 1. Kích thước tổn thương

Kích thước bướu	Số lượng	Tỉ lệ (%)
< 2cm	756	68.9
2 - 3cm	258	23.5
>3cm	83	7.6

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, khối bướu lớn nhất đã được xử lý bằng VABB là 5cm.

3.1.2. Kết quả:

Bảng 2. Kết quả giải phẫu bệnh nhóm lành tính

Kết quả giải phẫu bệnh		BIRADS-US					Tổng
		2	3	4			
				4A	4B	4C	
Lành tính	Viêm vú	4	5		1		10
	Bướu sợi - tuyến	88	719	92	10	5	914
	Thay đổi sợi - bọc	12	61	21	1		95
	Bướu nhú trong ống	1	20	20	2		43

	Bệnh tuyến tuyến vú		4	5	1		10
	Bướu diệp thể lành			1			1
Tổng		**105**	**809**	**139**	**15**	**5**	**1073**

Bảng 3. Kết quả giải phẫu bệnh nhóm tổn thương tiền ung thư

Kết quả giải phẫu bệnh		**BIRADS - US**					**Tổng**
		2	**3**	**4**			
				4A	**4B**	**4C**	
Tổn thương tiền ung thư	Bướu nhú có vùng tăng sản không điển hình		3	5			8
	Tăng sản không điển hình biểu mô ống tuyến vú		1				1
Tổng		**0**	**4**	**5**	**0**	**0**	**9**

Bảng 4. Kết quả giải phẫu bệnh nhóm ác tính

Kết quả giải phẫu bệnh		**BIRADS-US**					**Tổng**
		2	**3**	**4**			
				4A	**4B**	**4C**	
Ác tính	Carcinoma OTV vú xâm nhiễm		3	7	1		11
	Carcinoma OTV vú tại chỗ		1	1	2		4
Tổng		**0**	**4**	**8**	**3**	**0**	**15**

Bảng 5. Bảng số tổng

Kết quả giải phẫu bệnh	**BIRADS - US**					**Tổng**
	2	**3**	**4**			
			4A	**4B**	**4C**	
Lành tính	105	809	139	15	5	1073
Tổn thương tiền ung thư		4	5			9
Ác tính		4	8	3		15
Tổng chung	**105**	**817**	**152**	**18**	**5**	**1097**

Trong tổng số 1097 tổn thương có 1073 là lành tính (97.8%), 9 tổn thương tiền ung thư (0.8%) và 15 tổn thương ác tính (1,4%).

3.2. Kết quả thủ thuật

Chúng tôi sử dụng kim 7G, 9G và 10G cho các tổn thương. Về việc lựa chọn kích thước kim, các tổn thương < 1cm kim 9G hoặc 10G được sử dụng, các tổn thương >1cm kim 7G hoặc 9G được sử dụng.

Thời gian thực hiện thủ thuật: Ngắn nhất 5 phút, dài nhất 60 phút, trung bình 15phút.

Số lượng mẫu: Ít nhất 3 lõi, nhiều nhất 100 lõi, trung bình 15 lõi.

Không có trường hợp nào phải dừng thủ thuật do chảy máu, đau hay do nguyên nhân khác.

Có 1 trường hợp phải chuyển mổ do không cầm máu được sau thủ thuật.

3.3. Kết quả theo dõi

Có 30 trường hợp bị máu tụ và kết quả cải thiện sau 1 - 4 tuần.

Không có trường hợp nào bị nhiễm trùng.

Tất cả bệnh nhân hài lòng với kết quả thẩm mỹ.

Với những bệnh nhân kết quả ác tính (15 trường hợp) bệnh nhân được phẫu thuật tiêu chuẩn, hóa trị, xạ trị theo phác đồ.

Với những bệnh nhân có kết quả lành tính, chúng tôi theo dõi mỗi 6 tháng với khám lâm sàng, siêu âm hay nhũ ảnh, cho đến nay chưa phát hiện bất thường hay dấu hiệu ác tính.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình hình phát triển VABB

VABB được phát minh và sử dụng từ năm 1955 và ngày càng được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý tuyến vú lành tính. Theo số liệu thống kê do Park và cộng sự cung cấp, trong số 6.264 thủ thuật VABB được thực hiện từ tháng 1 năm 2003 đến tháng 4 năm 2011, 61,5% trường hợp là phụ nữ ở độ tuổi 20 và 30, điều này cho thấy sự quan tâm và ưu tiên lựa chọn đối với thủ thuật này[6].

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM bắt đầu triển khai từ năm 2017 và có báo cáo kết quả bước đầu thực hiện VABB trong điều trị bướu sợi - tuyến vú, đến năm 2019 có báo cáo điều trị viêm vú bán cấp, kết quả rất khả quan. Khoa Nội soi - Siêu âm Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM bắt đầu triển khai từ cuối năm 2019, thực hiện kỹ thuật này thường quy trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý tuyến vú. Kỹ thuật này đã được chứng minh là một thủ thuật dễ dàng và nhanh chóng, đồng thời cho phép bác sĩ loại bỏ tất cả các tổn thương có thể nhìn thấy trên siêu âm. Thường thì chỉ cần một lần đưa kim vào tuyến vú đối với một tổn thương, còn đối trường hợp đa tổn thương (multifocal) thì vẫn can thiệp bởi một vết rạch da nếu đường đi của kim thuận lợi. Nó cũng cho phép tiếp cận tất cả các vùng của vú và vùng nách. Do đó, tại bệnh viện của chúng tôi, nếu tổn thương có thể nhìn thấy được trên siêu âm thì quy trình được chọn là VABB dưới hướng dẫn siêu âm.

4.2. Vai trò VABB trong chẩn đoán các tổn thương tuyến vú

Trong nghiên cứu của chúng tôi, VABB được sử dụng trong chẩn đoán đối với các tổn thương tuyến vú xếp loại BIRADS® - US 3, 4. Không có trường hợp nào xếp loại BIRADS® - US 5 vì đối với nhóm này, FNAC và CNB vẫn là cách tiếp cận phù hợp do hiệu quả và chi phí tốt hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tổn thương xếp loại BIRADS® - US 4 có 175 trường hợp, các tổn thương lành tính được chẩn đoán thông qua VABB là 159 (90.9%), tổn thương tiền ung thư là 5 (2.9%), tổn thương ác tính là 11 (6.2%).

Việc xếp loại BIRADS® - US 4A, 4B, 4C mang tính chủ quan, nhận định không thống nhất giữa các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh (interobserver bias) và chưa có guiline nào hướng dẫn cụ thể.

Đối với nhóm xếp loại BIRADS® - US 3, do có kết quả FNAC hoặc CNB nghi ngờ (tổn thương không điển hình biểu mô ống tuyến vú, tổn thương dạng nhú, có tế bào không điển hình) có 45 trường hợp, các 41 tổn thương lành tính (91.2%), 2 tổn thương tiền ung thư (4.4%), 2 tổn thương ác tính (4,4%).

Kết quả giải phẫu bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có nhóm tổn thương tiền ung thư. Trong các trường hợp mô bệnh học còn nghi ngờ, các bác sĩ giải phẫu bệnh sẽ chỉ định làm thêm hóa mô miễn dịch tùy vào trường hợp, thông thường sẽ chỉ định: P63, Calponin, CK 5/6, ER. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 27 trường hợp làm thêm hóa mô miễn dịch để có thêm thông tin chẩn đoán, kết quả có 14 tổn thương lành tính, 9 tổn thương tiền ung thư, 4 ác tính.

VABB thay thế cho sinh thiết mở trong trường hợp bất tương hợp giữa hình ảnh học/

giải phẫu bệnh (tổn thương nghi ngờ trên hình ảnh học mà FNAC hoặc CNB lành hoặc không thể kết luận). VABB có thể được thực hiện trước khi phẫu thuật, cho phép chẩn đoán xác định và lập kế hoạch điều trị tại chỗ thích hợp. Đối với tăng sản không điển hình (ADH) và carcinôm ống tuyến vú tại chỗ (DCIS) chỉ có thể phân biệt chính xác bằng lấy mẫu đủ lớn. Một nang đơn độc phức tạp trên mô vú bình thường cũng nên sinh thiết hoặc loại bỏ bằng VABB. Bướu nhú là một bệnh lành tính có hình ảnh đa dạng trên siêu âm. Về mô học bướu nhú sẽ dễ lầm với DCIS và có thể tiến triển thành DCIS. Trong xử trí bướu nhú, VABB tỏ ra ưu thế hơn phẫu thuật vì xác định được vị trí khi kích thước tổn thương nhỏ mà không cần định vị kim dây.

4.3. Vai trò VABB trong điều trị các tổn thương tuyến vú xếp loại BIRADS® - US 2, 3, 4

Năm 2002 FDA đã chấp thuận sử dụng VABB với mục đích điều trị tổn thương tuyến vú lành tính. Một số tổn thương vú sờ thấy được chẩn đoán xác định lành tính vẫn làm bệnh nhân lo lắng và muốn được lấy bướu. Trong những trường hợp này VABB là phương pháp thay thế (alternative) mang tính thẩm mỹ cao mà hiệu quả tương đương với sinh thiết mở.

Bướu sợi - tuyến là tổn thương vú lành tính phổ biến nhất. Phương pháp điều trị truyền thống là sinh thiết mở lấy trọn bướu được để xác định mô học lành tính, đồng thời loại bỏ hoàn toàn khối bướu giúp bệnh nhân nhân không còn lo lắng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 772 tổn thương xếp loại BIRADS® - US 3 thực hiện VABB với mục đích điều trị thì kết quả là 768 tổn thương lành tính. Tuy nhiên có 4 trường hợp (2 tổn thương tiền ung thư và 2 tổn thương ung thư), đây là kết quả bất ngờ, không được mong đợi dù theo y văn vẫn có </= 2% kết quả ác tính đối với BIRADS® - US 3. Trong mẫu nghiên cứu này là 0.52% cũng tương đồng với y văn.

Điều trị viêm tuyến vú bằng VABB là một kỹ thuật mới ở Việt Nam, giúp giải quyết hiệu quả các trường hợp viêm tuyến vú do vi trùng dai dẳng không đáp ứng với điều trị nội khoa. Kỹ thuật này giúp cho bệnh nhân tránh được một cuộc mổ hở mà vẫn lấy đi tổn thương giúp điều trị hiệu quả hơn[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 bệnh nhân viêm tuyến vú được điều trị bằng VABB, chiếm tỉ lệ 0.9%, đều đạt kết quả tốt sau thủ thuật.

Đối với tổn thương có kết quả bệnh học là nhóm tiền ung thư (lesion with uncertain malignant potential, also call high-risk or B3 lesion), nhóm bệnh lý này bao gồm tổn thương dạng nhú (papillary lesions), khối u vú chia thùy (lobulated breast tumors, bệnh nhầy (mucinous diseases) và tăng sản biểu mô không điển hình (atypical epithelial hyperplasias) thì Tennant và cộng sự cho rằng VABB có thể thay thế cho sinh thiết mở (excisional biopsy). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 8 tổn thương dạng nhú có tăng sản không điển hình (0.7%), 1 ADH (0.09%), tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM bác sĩ điều trị sẽ đánh giá lại trên lâm sàng kết hợp với các phương tiện hình ảnh khác để quyết định xem có cần cắt rộng hay không.

Theo Fine và cộng sự cho thấy việc loại bỏ hoàn toàn tổn thương lành tính bằng VABB rất tốt (99% với kim 8G và 96% với kim 11G). Các biến chứng là tối thiểu, tỷ lệ hài lòng của người bệnh là 97% và 98% giới thiệu quy trình cho người khác. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự về sự an toàn, hiệu quả và thẩm mỹ của VABB.

4.4. Kinh nghiệm tiếp cận VABB dưới hướng dẫn siêu âm

Máy siêu âm chất lượng là yêu cầu cần thiết để thực hiện VABB thành công. Máy cần có đầu dò linear tần số cao (7,5 - 12 MHz) với tiêu điểm từ 2 - 3mm đến 3cm.

Tư thế bệnh nhân giúp cho thủ thuật dễ dàng hơn, nhất là khi bướu ở vị trí ¼ trên ngoài, bệnh nhân nằm nghiêng kê gối dưới lưng sẽ dễ thao tác hơn cho bác sĩ.

Xác định vị trí tổn thương bằng siêu âm, khảo sát đường đi của các mạch máu xung quanh bướu. Đường đi của kim phải được tính toán sẵn nhằm hạn chế tối đa nguy cơ xuất huyết, tránh tạo sẹo xấu và tránh tối đa gieo rắc nếu tổn thương nghi ngờ ác tính.

Cơ chế sinh thiết là tạo môi trường chân không ở vùng lấy mẫu, do đó chiều dài vết rạch da không lớn hơn đường kính kim, nếu không sẽ có thể không đạt được áp lực âm trong vú để lấy mẫu đạt chất lượng.

Trong quá trình thực hành, chúng tôi có vài giải pháp nâng cao hiệu quả VABB dưới hướng dẫn siêu âm:

- Bướu có thể tích lớn: sử dụng kim lớn. Cũng như y văn[6] kim 11G được sử dụng cho các tổn thương dưới 1cm, kim 8G cho tổn thương dưới 3cm. Ở Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, hiện có kim 10G, 9G và 7G. Kích thước tổn thương chúng tôi làm đa số nhỏ hơn 3cm nên kim 9G, 10G được sử dụng thường xuyên hơn.

- Cần nhận dạng mạch máu trước thủ thuật. Lưu ý những vùng dễ chảy máu như ¼ trên ngoài (nhánh của động mạch ngực ngoài), ¼ trên trong (nhánh của động mạch ngực trong), vùng rìa vú (nhánh của động mạch liên sườn).

- Khi mô tuyến vú của bệnh nhân xơ cứng, kim VABB có thể khó đâm xuyên mô vú. Chúng ta có thể giải quyết vấn đề này bằng cách dùng kỹ thuật "hydrodissection", bằng cách tiêm thuốc tê dọc theo đường đi của kim gây tê khi rút kim để tạo đường kim sẵn giúp kim VABB vào mô vú dễ dàng hơn. Và khi tổn thương gần núm vú chúng ta cũng có thể sử dụng kỹ thuật này để bóc tách tổn thương khỏi các cấu trúc lân cận.

- Đối với tổn thương sát da, kinh nghiệm của chúng tôi là bơm nước vào trong da để tạo khoảng không gian an toàn cho lực hút lấy bướu hoặc sử dụng kỹ thuật tiếp cận bằng đường bên.

- Với bướu sợi - tuyến, đa số trường hợp rất di động do đó mới có tên gọi lâm sàng là breast mouse, giải pháp để cố định bướu trong những nhát cắt đầu tiên của chúng tôi là sử dụng tay không thuận (tay cầm đầu dò) đè chặn để giảm sự di động của bướu hoặc nhiều trường hợp khó hơn sẽ cần điều dưỡng phụ cố định.

- Tổn thương vôi hóa lớn (vôi hóa dạng popcorn trong bướu sợi - tuyến lâu năm): Sử dụng lực hút chân không mạnh. Nếu mảng vôi hóa quá lớn thì một số phẫu thuật viên kết hợp với rạch da một đường nhỏ để lấy hết vôi và sau đó may da lại.

- Tổn thương vi vôi hóa: Sử dụng dầu dò siêu âm tần số cao.

4.5. Ưu điểm

Sinh thiết lõi có hỗ trợ chân không (VABB) là một thủ thuật xâm lấn tối thiểu và an toàn. Mẫu mô vú được lấy ra để kiểm tra thông qua một vết rạch trên da chỉ nhỏ khoảng 3mm sẽ không để lại sẹo to nên rất thẩm mỹ. Và nhiều mẫu được lấy ra mà không cần phải chọc kim lại, thuận lợi cho việc lấy hết thành phần tổn thương thấy được trên hình ảnh học. Thường thì chỉ cần chọc kim vào tuyến vú một lần ngay cả với trường hợp đa tổn thương (multifocal) nếu đường đi của kim thuận lợi. Nó cũng cho phép tiếp cận

tất cả các vùng của vú và vùng nách.

Ngoài ra, đối với những bệnh nhân mà CNB gặp một số khó khăn khi thực hiện (chẳng hạn như bệnh nhân đặt túi ngực, tổn thương rất sâu, nông, nhỏ hơn 5mm hoặc tổn thương hóa nang nhiều) thì VABB là một lựa chọn thay thế tốt vì thủ thuật được bắt đầu từ mặt sau của tổn thương. So với CNB thì VABB sẽ lấy được mẫu mô nhiều hơn, trọng lượng lớn hơn, do đó khả năng chẩn đoán mô bệnh học chính xác hơn bao gồm cả hóa mô miễn dịch nếu cần thiết.

VABB có thể thay thế cho sinh thiết mở vì cho phép lấy toàn bộ tổn thương dưới hướng dẫn siêu âm.

4.6. Hạn chế

Đánh giá thấp loại mô học: Gặp tỷ lệ rất nhỏ và cần nhiều nghiên cứu để so sánh chính xác hơn kết quả sinh thiết bằng VABB so với sinh thiết mở.

Loại bỏ tổn thương không hoàn toàn: Fine và cộng sự cho thấy 97% tổn thương được loại bỏ hoàn toàn sau VABB. Tuy nhiên, sau 6 tháng có 27% tổn thương còn sót lại được phát hiện trên siêu âm. Một số nguyên nhân đã được đề cập:

- Định hướng không gian của người thực hiện không tốt dưới hướng dẫn của siêu âm.
- Do tác dụng của thuốc tê tại chỗ làm ảnh hưởng đến hình ảnh siêu âm.
- Chảy máu khi thực hiện thủ thuật.
- Những thay đổi đó chỉ là sẹo hoặc xơ hóa sau sinh thiết.

4.7. Biến chứng

Theo y văn các biến chứng có thể gặp bao gồm: Chảy máu, tụ máu sau thủ thuật, tràn khí màng phổi, nhiễm trùng và tỷ lệ biến chứng dao động khoảng 0 - 9%, trung bình là 2,5%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ biến chứng là 2.7%. Tụ máu là biến chứng thường gặp nhất. Hầu hết các biến chứng là nhẹ đến trung bình, hiếm có biến chứng nặng như khó cầm máu. Để hạn chế biến chứng cần phải luôn kiểm soát kim tốt bằng siêu âm và cầm máu cơ học.

Chúng tôi có 1 trường hợp cần phải mổ cầm máu sau VABB 1 ngày. Có nhiều nguyên nhân góp phần vào tình huống xuất huyết trầm trọng này: nhiều bướu lớn tập trung một chỗ, đường kính kim lớn (7G), đè ép không hiệu quả và không được theo dõi sát.

V. KẾT LUẬN

Như vậy, VABB dưới hướng dẫn siêu âm ngày càng phổ biến và được chấp nhận là phương pháp thay thế (alternative) cho sinh thiết mở đối với các tổn thương tuyến vú lành tính, đặc biệt là bướu sợi- tuyến, loại bệnh lý phổ biến nhất. Ngoài ra, VABB còn phát huy tính hiệu quả trong bệnh lý viêm vú mạn tính (nghiên cứu năm 2019 của Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM đã công bố), bướu nhú (papilloma).

Ưu điểm của kỹ thuật VABB là tính thẩm mỹ, xâm lấn tối thiểu, an toàn và ít biến chứng

Trong thực hành bệnh viện, chỉ định VABB rất rõ ràng trong hai trường hợp:

1. Chẩn đoán: Khi đã nghi ngờ ung thư và cần kết quả mô học chắc chắn.

2. Mục đích điều trị: Nên áp dụng VABB dưới hướng dẫn siêu âm cho tổn thương tạo khối, xếp loại BIRADS® - US 2, 3 và 4. Không áp dụng VABB cho tổn thương không tạo khối, xáo trộn cấu trúc, vi vôi hóa đơn thuần.

Tỉ lệ phát hiện ung thư cho cả hai chỉ định là 1.4% phù hợp với y văn.

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn vài hạn chế. Đầu tiên, số ca theo dõi chưa nhiều và thời gian chưa đủ lâu. Thứ hai, do chưa có số liệu thống kê, nên chưa thể kết luận được VABB đã giải quyết được hạn chế đánh giá mô học không đúng mức (underestimation) của CNB. Thứ ba, nghiên cứu của chúng tôi không làm VABB cho tổn thương vú biểu hiện dưới dạng vi vôi hóa đơn thuần do chỉ định này được thực hiện dưới hướng dẫn của nhũ ảnh tại một khoa khác của Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American College of Radiology.** ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS): breast imaging atlas. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
2. **Park HL, Kim LS.** The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. J Breast Cancer. 2011 Mar; 14(1):1-7. doi: 10.4048/jbc.2011.14.1.1. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21847387; PMCID: PMC3148506.
3. **Chun Ying Lui, Hon Shing Lam,** "Review of Ultrasound-guided Vacuum-assisted Breast Biopsy: Techniques and Applications", Journal of Medical Ultrasound, Volume 18, Issue 1, 2010, Pages 1-10.
4. **Monib S, Mukerji S, Narula S.** Vacuum-Assisted Breast Biopsy System: No Innovation Without Evaluation. Cureus. 2021 Jan 12; 13(1):e12649. doi: 10.7759/cureus.12649. PMID: 33585135; PMCID: PMC7876960.
5. **Cassano E, Urban LA, Pizzamiglio M, Abbate F, Maisonneuve P, Renne G, Viale G, Bellomi M.** Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. Breast Cancer Res Treat. 2007 Mar; 102(1):103-10. doi: 10.1007/s10549-006-9305-x. Epub 2006 Jul.
6. **Gland Surg** 2014. Vaccum –assisted breast biopsy for breast cancer.
7. Seung Hyun Lee 2014. Vaccum –assisted breast biopsy under ultrasonographic guidance: analysis of a 10-year experience.
8. **Dr Andrew HS Lee et al.** (2021). Guidelines for non- operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. The Royal Colleges of Pathologists, London.
9. **Mei Wang et al.** (2017) "A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis" 157-166.
10. **Trần Việt Thế Phương và cộng sự,** 2019. "Điều trị viêm tuyến vú bằng VABB - Kinh nghiệm tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh". Tạp chí ung thư học Việt Nam số 5-2019, tr.425-429.
11. **Huỳnh Quang Khánh và cộng sự,** 2019 "Kết quả sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán tổn thương tuyến vú không sờ thấy BIRADS 3, 4, 5". Tạp chí ung thư học Việt Nam số 5-2019, tr.402-408.

GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA CHỤP CẮT LỚP TUYẾN VÚ KỸ THUẬT SỐ TRONG ĐÁNH GIÁ SANG THƯƠNG VÚ

Trần Nguyên Kha[1], Nguyễn Anh Luân[2], Lê Hồng Cúc[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số - nhũ ảnh 3D (Digital breast tomosynthesis) giúp giảm hiệu ứng chồng mô tuyến vú, cải thiện hiệu suất chẩn đoán ung thư vú so với nhũ ảnh 2D. Nghiên cứu này nhằm mục đích xác định tỉ lệ ác tính của sang thương phân loại BI-RADS 4-5 khi chụp DBT trong chẩn đoán ung thư vú, và khảo sát sự tương hợp của DBT với nhũ ảnh 2D trong chẩn đoán ung thư vú.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân nữ được chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số tại Khoa Ngoại tuyến vú - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2020 đến 31/12/2021. Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca, phân tích các đặc điểm hình ảnh theo hệ thống phân loại ACR BI-RADS 2013. Tính chỉ số đồng thuận (Cohen's kappa) trong chẩn đoán sang thương vú của hai phương pháp DBT và nhũ ảnh 2D.

Kết quả: Nghiên cứu được thực hiện trên 167 bệnh nhân nữ với 174 kết quả chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số. Trong đó có 7 bệnh nhân có sang thương ở 2 bên vú. Chụp nhũ ảnh 3D giúp giảm tỉ lệ gọi lại 27,6%. Liều tuyến trung bình khi chụp nhũ ảnh 3D cao hơn nhũ ảnh 2D 29,1%. Tỉ lệ ác tính trong nhóm BI-RADS 4A – 4B – 4C và BI-RADS 5 trên nhũ ảnh 3D lần lượt là 6,3%; 36,8%; 83,3% và 100,0%. Tỉ lệ ác tính chung ở nhóm BI-RADS 4-5 là 73,1%. Hai phương pháp DBT và nhũ ảnh 2D có độ tương hợp chẩn đoán thấp với kappa = 0,046 ± 0,034.

Kết luận: Chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số là phương tiện chẩn đoán mới có độ chính xác cao và an toàn, đặc biệt trong đánh giá sang thương khối có đường bờ không rõ và xáo trộn cấu trúc. DBT và nhũ ảnh 2D có độ tương hợp chẩn đoán thấp trong đánh giá sang thương vú.

Từ khóa: ung thư vú, chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số, nhũ ảnh 3D, BI-RADS.

SUMMARY

ACCURACY OF DIGITAL BREAST TOMOSYNTHESIS IN ASSESSMENT OF BREAST LESION

Objective: Digital breast tomosynthesis (3D mammography) helps reduce the effect of breast tissue overlap, improving the performance of breast cancer diagnosis compared to 2D mammography. This study aims to determine the malignancy rate of DBT classified as BI-RADS 4-5 in diagnosing breast cancer, and to investigate the compatibility of DBT with digital mammography (DM) in diagnosing breast cancer diagnose breast cancer.

Subjects and methods: The study was conducted on female patients undergoing digital mammography at the Department of Breast

[1]*BSCKI. Khoa Ngoại tuyến vú – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng Khoa Ngoại tuyến vú – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*BSCKII. Nguyên Bác sĩ Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Nguyên Kha

Email: khatrannguyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Surgery - Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 1, 2020 to December 31, 2021. Retrospective study, describing case series, analyzing image features according to the ACR BI-RADS 2013 classification system. Calculating the consensus index (Cohen'skappa) in diagnosing breast lesions of the two methods DBT and DM.

Results: The study was conducted on 167 female patients with 174 mammography results. Among them, 7 patients had lesions on both breasts. DBT reduced recall rates by 27,6%. The average glandular dose of DBT is 29.1% higher than DM. The rate of malignancy in the BI-RADS 4A - 4B - 4C and BI-RADS 5 groups are 6.3%, 36.8%; 83.3% and 100.0%, respectively. The overall malignancy rate in the BI-RADS 4-5 group was 73.1%. The two methods DBT and DM have low diagnostic agreement with kappa = 0.046 ± 0.034.

Conclusion: Digital mammography is a new diagnostic tool with high accuracy and safety, especially in assessing mass lesions with unclear borders and structural disturbances. DBT and DM mammography have low diagnostic compatibility in assessing breast lesions.

Keywords: Breast cancer, digital mammography, 3D mammography, BI-RADS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong do ung thư đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Việc phát hiện sớm ung thư vú từ lâu đã là vấn đề được quan tâm. Tầm soát UTV bằng chụp nhũ ảnh đã chứng minh được lợi ích qua việc cải thiện tiên lượng, giảm có ý nghĩa tỉ lệ tử vong do UTV6. Chụp nhũ ảnh 2 chiều (2D) vẫn còn tồn tại một số khuyết điểm như: tỉ lệ dương tính giả cao, hiện tượng chồng lấp hình ảnh, xảo ảnh, và độ nhạy bị giảm đáng kể ở những phụ nữ có mô vú dày.

Chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số (Digital Breast Tomosynthesis – DBT) hay còn được gọi là nhũ ảnh 3 chiều (3D) là phương pháp chụp x-quang tuyến vú được phát triển từ những năm 1980, hệ thống này thu thập liên tục hình ảnh kỹ thuật số từ tia X đi qua tuyến vú, thông qua một nguồn phát tia X di chuyển theo quỹ đạo hình cung phía trên vú. Vào năm 2011, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt DBT là công cụ hình ảnh trong tầm soát và chẩn đoán UTV bên cạnh nhũ ảnh 2D truyền thống. Nhũ ảnh 3D cung cấp các hình ảnh cắt lớp liên tục của tuyến vú, giúp giảm hiệu ứng che lấp của mô bên trên tổng thương, vốn thường gặp trong nhũ ảnh 2D truyền thống, qua đó cải thiện khả năng phát hiện ung thư, giảm tỉ lệ gọi bệnh nhân để đánh giá do dương tính giả, tăng tỉ lệ phát hiện UTV và có giá trị chẩn đoán cao trong đánh giá các sang thương dạng khối, dạng xáo trộn cấu trúc hay tổn thương bất đối xứng tuyến vú. Đến nay, tại Việt Nam chưa có nhiều công trình về vai trò của DBT trong đánh giá sang thương vú, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá giá trị chẩn đoán của chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số trong thực hành lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân nữ được chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số tại Khoa Ngoại tuyến vú - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2020 đến 31/12/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân nữ được chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số trên 2 tư thế CC và MLO cho bên vú có tổn thương.

- Sang thương BI-RADS 4, 5 có kết quả mô bệnh học bằng sinh thiết hoặc phẫu thuật.

- Sang thương lành tính được siêu âm chẩn đoán (nếu có chỉ định) hoặc theo dõi ít nhất 6 tháng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đã có kết quả giải phẫu bệnh (GPB) là ung thư vú trước khi làm XN hình ảnh.

- Bệnh nhân có BIRADS 0 ở cả hai phương pháp, cần làm thêm phương pháp hình ảnh khác.

- Bệnh nhân đặt túi ngực, mang thai.

2.2. Phương tiện nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng máy chụp cắt lớp tuyến vú kĩ thuật số Senographe Pristina của hãng GE HealthCare sản xuất năm 2019. Hệ thống có thể thực hiện được cả 2 phương thức chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số và nhũ ảnh 2D. Vú có tổn thương được chụp ở chế độ Standard mode, với góc quét 15^o ($-7,5^o$ đến $+7,5^o$).

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang, mô tả loạt ca.

2.4. Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện.

2.5. Cách thức tiến hành nghiên cứu

Mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu được chụp nhũ ảnh 2D và DBT ở 2 tư thế CC và MLO cho bên vú có tổn thương. Hình chụp trước khi phân tích được đánh giá chất lượng về kỹ thuật, liều tuyến trung bình, độ tương phản và độ phân giải không gian. Kế tiếp, chúng tôi ghi nhận mật độ mô tuyến vú, vị trí, số lượng, kích thước sang thương và mô tả các đặc điểm của sang thương. Các dấu hiệu được tổng hợp và phân loại sang thương theo BI-RADS phiên bản 5 (2013). Các kết quả đưa vào nghiên cứu được phân thành 2 nhóm: (1) lành tính: BI-RADS 1, 2, 3 và (2) nguy cơ ác tính cao (BI-RADS 4, 5).

Sang thương vú được quản lý theo hướng dẫn của ACR BI-RADS, với các sang thương vú được sinh thiết, kết quả giải phẫu bệnh sẽ chia thành (1) ác tính và (2) lành tính. Trong đó, các tổn thương ác tính là những tổn thương được xác định là ung thư hoặc có nguy cơ cao (tăng sản ống tuyến vú không điển hình [ADH], tăng sản tiểu thùy tuyến vú không điển hình [ALH], ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ [LCIS]).

Kết quả chẩn đoán hình ảnh học được đối chiếu với giải phẫu bệnh. Các trường hợp sang thương vú BI-RADS 3 được đánh giá lại bằng siêu âm, nếu sang thương là lành tính (BI-RADS 2) thì kết quả DBT được khẳng định là lành tính. Ngược lại, sau siêu âm đánh giá, sang thương vú vẫn là BI-RAD 3 thì có thể lựa chọn sinh thiết hoặc tiếp tục theo dõi, so sánh với kết quả chụp tuyến vú sau 1 năm, nếu tổn thương ổn định được coi là lành tính, nếu tổn thương tiến triển sẽ xếp vào nhóm (2). Những trường hợp BI-RADS 1-2 sau chụp nhũ ảnh 3D, bệnh nhân được xuất viện, tầm soát ung thư vú thường quy tại phòng khám, được chụp lại nhũ ảnh sau 1 năm.

2.6. Quản lý, xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Sử dụng các phương pháp thống kê y học trong xử lý và phân tích kết quả.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 167 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là 48 (± 8,6) tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 20 tuổi và lớn tuổi nhất là 81 tuổi. Phần lớn BN thuộc độ tuổi 40 – 60 tuổi, chiếm 79,6%. Đỉnh tuổi trong nghiên cứu này rơi vào độ tuổi từ 40 đến 50 tuổi. Tỉ lệ BN trẻ có độ tuổi dưới 40 chiếm khoảng 13,2%. Chúng tôi ghi nhận có 39 trường hợp ung thư vú, trong đó 59% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi từ 40 đến 50

tuổi, 12,8% bệnh nhân thuộc nhóm dưới 40 tuổi và 28,2% bệnh nhân thuộc nhóm trên 50 tuổi. Đa phần sang thương sờ thấy được khi khám lâm sàng, chiếm tỉ lệ 58,6%. Trung vị kích thước sang thương trên lâm sàng là 20mm (IQR: 15 – 30mm).

3.1. Đặc điểm kỹ thuật của DBT

Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về độ dày mô tuyến vú giữa chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số và nhũ ảnh 2D (p > 0,05). Tuy nhiên, liều tuyến trung bình (AGD) khi chụp nhũ ảnh 3D là 1,43 ± 0,2mGy với độ dày tuyến vú trung bình 44,6mm, AGD này cao hơn so với chụp nhũ ảnh 2D 29,1%, tương đương 0,32mGy (p < 0,01).

Bảng 1. Liều tuyến trung bình (AGD) khi chụp nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D

Thông số	Nhũ ảnh 3D (n = 348)	Nhũ ảnh 2D (n = 668)	p
Độ dày tuyến vú (mm)	44,6 (± 10,6)	45,3 (± 11,2)	> 0,05
AGD (mGy)	1,42 (± 0,2)	1,10 (± 0,2)	< 0,01

3.2. Đặc điểm sang thương trên chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều thuộc nhóm mật độ mô tuyến vú dày. Trong đó, đa số bệnh nhân có mật độ mô vú thuộc phân nhóm c theo ACR – 2013 với tỉ lệ 85,6%. Tỉ lệ sang thương ác tính trong nhóm bệnh nhân có mật độ vú nhóm c và nhóm d lần lượt là 26,2% và 22,2%, không có sự khác biệt về tỉ lệ ác tính trong phân nhóm mật độ mô tuyến vú.

Bảng 2. Tỉ lệ sang thương ác tính theo phân nhóm BI-RADS trên nhũ ảnh 3D

Phân nhóm BI-RADS	Tần số (n = 174)	Số ca ác tính (n = 39)	Tỉ lệ ác tính
BI-RADS 1	41	0	0%
BI-RADS 2	28	0	0%
BI-RADS 3	37	1	2,7%
BI-RADS 4A	16	1	6,3%
BI-RADS 4B	19	7	36,8%
BI-RADS 4C	18	15	83,3%
BI-RADS 5	15	15	100,0%

Trong 174 kết quả cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số, chúng tôi ghi nhận 39 trường hợp ác tính được xác định bằng giải phẫu bệnh học, chiếm tỉ lệ 22,4%. Tỉ lệ phát hiện sang thương vú ác tính khi chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số tăng dần theo bậc phân nhóm BI-RADS, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Trong phân nhóm BI-RADS 3 và BI-RADS 4A, mỗi nhóm có 1 trường hợp ác tính. Tất cả sang thương xếp loại BI-RADS 5 trên nhũ ảnh 3D đều có kết quả giải phẫu bệnh là ác tính. Các sang thương nhóm BI-RADS 1 và 2 đều là sang thương lành tính.

3.3. Tương quan giữa kết quả chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số và nhũ ảnh 2D

Nghiên cứu ghi nhận 42/174 (24,1%) bệnh nhân có kết quả phân loại BI-RADS giống nhau khi chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số và nhũ ảnh 2D, với chỉ số Cohen's kappa là 0,046 tương ứng mức độ đồng thuận thấp. Ngoài ra, có 48/174 trường hợp sang thương vú xếp loại BI-RADS 0 khi chụp nhũ ảnh 2D, chiếm tỉ lệ 27,6%. Tuy nhiên các

sang thương này đều được đánh giá đầy đủ khi chụp nhũ ảnh 3D và được phân nhóm BI-RADS thích hợp. Trong đó, đa số sang thương thuộc nhóm BI-RADS 1 sau khi được đánh giá bằng chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số, với 20/48 sang thương, chiếm tỉ lệ 41,7%. Theo đó, chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số giúp giảm tỉ lệ gọi lại 27,6%.

Bảng 3. Đối chiếu kết quả phân loại BI-RADS của nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D

		Xếp loại BI-RADS (Nhũ ảnh 2D)						Tổng
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
Xếp loại BI-RADS (Nhũ ảnh 3D)	1	20	2	0	2	17	0	41
	2	5	0	1	2	20	0	28
	3	11	1	0	4	20	1	37
	4	11	0	1	10	30	1	53
	5	1	0	0	3	6	5	15
Tổng		48	3	2	21	93	7	174

Với nhũ ảnh 3D, 39,6% sang thương vú được xếp loại lành tính với BI-RADS 1 - 2. Trong khi đó, 2,9% sang thương thương được xếp loại lành tính khi chụp nhũ ảnh 2D, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$). Ngoài ra, nhũ ảnh 3D còn giúp giảm số lượng sang thương phân loại BIRADS 3 - 4 trên nhũ ảnh 2D từ 114 sang thương xuống còn 90 sang thương, tương ứng 21,1% ($p < 0,05$).

Độ tương hợp cao nhất giữa nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D ở nhóm sang thương vú BI-RADS 4 với 30/42 (71,4%) trường hợp. Nhũ ảnh 3D đã góp phần giảm bậc phân loại BI-RADS ở nhũ ảnh 2D trong 63 trường hợp, tương ứng 36,2% và tăng bậc phân loại BI-RADS trong 69 trường hợp, tương ứng 39,7%.

Chúng tôi ghi nhận có 26 trường hợp (chiếm tỉ lệ 14,9%) sang thương trên nhũ ảnh 2D được nâng bậc phân loại thành BI-RADS 4-5 sau khi chụp nhũ ảnh 3D. Trong đó, chúng tôi ghi nhận 15 trường hợp có giải phẫu bệnh ác tính, chiếm tỉ lệ 57,7%.

Sang thương dạng khối là dạng chủ yếu hay gặp ở cả nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D ($p < 0.05$). Kết quả từ nhũ ảnh 2D ghi nhận có 10,9% sang thương dạng bất đối xứng. Tuy nhiên, không có sang thương bất đối xứng nào được phát hiện trên nhũ ảnh 3D, các sang thương bất đối xứng phát hiện trên nhũ ảnh 2D đều là do hiện tượng chồng ảnh. Tỉ lệ sang thương vôi hóa phát hiện trên nhũ ảnh 3D cao hơn do với nhũ ảnh 2D, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 4. Tần suất phát hiện các dạng sang thương trên nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D

Sang thương	Nhũ ảnh 2D (%)	Nhũ ảnh 3D (%)
Khối	109 (62,6)	113 (64,9)
Xáo trộn cấu trúc	82 (47,1)	24 (13,8)
Bất đối xứng	19 (10,9)	0 (0)
Vôi hóa	34 (19,5)	43 (24,7)

3.4. Khả năng chẩn đoán sang thương nghi ngờ ung thư của DBT và nhũ ảnh 2D

Các sang thương có kết quả nhũ ảnh là BI-RADS 4-5 thuộc nhóm sang thương ác tính, và BI-RADS 1 - 2 - 3 thuộc nhóm sang thương lành tính. Chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng cao giữa kết quả chụp nhũ ảnh 3D và kết quả giải phẫu bệnh học, với chỉ số Cohen's kappa là 0,60, độ tương hợp ở mức độ khá. Trong khi đó, kết quả nhũ ảnh 2D và kết quả giải phẫu bệnh có độ tương hợp kém với chỉ số Cohen's kappa là 0,012. Trong nhóm sang thương lành tính trên nhũ ảnh 3D chỉ có 1 trường hợp có kết quả GPB ác tính, chiếm tỉ lệ 0,94%. Trong khi đó, tỉ lệ này ở nhũ ảnh 2D là 21,62%. Khả năng phát hiện sang thương ác tính của nhũ ảnh 3D tốt hơn so với nhũ ảnh 2D với tỉ lệ phát hiện sang thương ác tính lần lượt là 55,88% và 21,62%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 5. Đối chiếu phân loại BI-RADS trên nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D với kết quả GPB

GPB	BI-RADS Nhũ ảnh 3D			BI-RADS Nhũ ảnh 2D		
	Ác tính	**Lành tính**	**Tổng**	**Ác tính**	**Lành tính**	**Tổng**
Ác tính	38	1	39	23	16	39
Lành tính	30	105	135	77	58	135
Tổng	**68**	**106**	**174**	**100**	**74**	**174**

3.5. Sang thương xáo trộn cấu trúc trên nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D

Nghiên cứu ghi nhận 94/174 trường hợp có sự tương đồng trong đánh giá sang thương xáo trộn cấu trúc ở nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D, chiếm tỉ lệ 54,0%. Sự tương hợp của 2 phương pháp chụp nhũ ảnh ở mức độ trung bình, với chỉ số Cohen's kappa là 0,39 ($p < 0,05$). Kết quả chụp nhũ ảnh 2D ghi nhận 80/174 trường hợp (46,0%) có sang thương xáo trộn cấu trúc. Sau khi chụp nhũ ảnh 3D, chúng tôi nhận thấy có 27/174 trường hợp sang thương xáo trộn cấu trúc, chiếm tỉ lệ 15,5%. Đa phần các sang thương xáo trộn cấu trúc thấy trên nhũ ảnh 2D là do hiện tượng chồng ảnh, các sang thương này không còn thấy sau khi chụp nhũ ảnh 3D. Sự khác biệt có ý nghĩa về khả năng phát hiện sang thương xáo cấu trúc khi chụp nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D, theo đó, chụp nhũ ảnh 3D giúp giảm tỉ lệ kết luận có sang thương xáo trộn cấu trúc ($p < 0,001$).

Bảng 6. Đối chiếu khả năng phát phát hiện sang thương xáo trộn cấu trúc trên nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D

		Nhũ ảnh 2D			Tổng
		Kèm khối	**Không kèm khối**	**Không**	
Nhũ ảnh 3D	Kèm khối	7	3	8	18
	Không kèm khối	2	4	3	9
	Không	24	40	83	157
Tổng		**33**	**47**	**94**	**174**

Theo bảng 7, sang thương xáo trộn cấu trúc kèm khối có tỷ lệ ác tính cao hơn sang thương xáo trộn cấu trúc không kèm khối ở cả nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D. Chụp cắt lớp

tuyến vú kỹ thuật số ghi nhận ít sang thương xáo trộn cấu trúc kèm khối hơn nhũ ảnh 2D, tuy nhiên tỉ lệ ác tính trong nhóm xáo trộn cấu trúc kèm khối ở nhũ ảnh 3D cao hơn nhũ ảnh 2D ($p < 0,001$). Bên cạnh đó, chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt về tỉ lệ ác tính trong nhóm xáo trộn cấu trúc không kèm khối ở nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D.

Bảng 7. Tỷ lệ ác tính trong nhóm sang thương xáo trộn cấu trúc trên nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D

Xáo trộn cấu trúc	Nhũ ảnh 3D		Nhũ ảnh 2D	
	Tần số	Ác tính (%)	Tần số	Ác tính (%)
Kèm khối	18	9 (50,0)	33	8 (24,2)
Không kèm khối	9	1 (11,0)	49	7 (14,3)

IV. BÀN LUẬN

Theo khuyến cáo của Hiệp hội điện quang Hoa Kỳ (ACR) từ năm 1999, liều tuyến trung bình tối đa là 3,0mGy ở thế chụp CC cho 1 bên tuyến vú với độ dày mô vú trung bình 42mm và tỉ lệ mô tuyến chiếm 50%. Khuyến cáo này vẫn được giữ nguyên trong hướng dẫn kiểm soát chất lượng chụp nhũ ảnh kỹ thuật số phiên bản mới nhất năm 2020 của ACR[1]. Ngoài ra, khuyến nghị tại châu Âu giới hạn AGD tối đa cho mỗi thế chụp nhũ ảnh là 2,5mGy với độ dày tuyến vú trung bình 53mm. Theo nghiên cứu của tác giả T.Olgar và cộng sự năm 2012, giá trị AGD của nhũ ảnh 3D là 2,19mGy, với độ dày mô tuyến vú trung bình 52,7mm, cao hơn AGD khi chụp nhũ ảnh 2D 39,5% ($p < 0,001$)[7]. Trong một nghiên cứu khác của tác giả Østerås thực hiện năm 2018, AGD nhũ ảnh 3D là 2,10mGy cao hơn so với nhũ ảnh 2D 20,7% ($p < 0,001$), tương ứng 0,36mGy[8]. Điều này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù chỉ số AGD khi chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn AGD khi chụp nhũ ảnh 2D, nhưng vẫn nằm trong giới hạn an toàn cho phép của ACR và FDA, và tổng liều phối hợp khi chụp nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D vẫn nằm trong mức khuyến cáo cho phép.

So sánh tỉ lệ ác tính theo phân nhóm BI-RADS khi chụp nhũ ảnh 3D trong nghiên cứu của chúng tôi, với danh mục đánh giá nguy cơ ác tính sang thương vú của ACR BI-RADS 2013[2], chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt giữa kết quả trong nghiên cứu chúng tôi với bảng phân loại BI-RADS của ACR ($p > 0,05$). Theo đó, nguy cơ ác tính của sang thương vú tăng dần theo từng bậc phân nhóm BI-RADS. Không có sự khác biệt về tỉ lệ ác tính ở phân nhóm BI-RADS 3 trong nghiên cứu của chúng tôi so với phân loại ACR BI-RAD, do chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp trong nhóm BI-RADS 3 có giải phẫu bệnh ác tính, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với phép kiểm định Fisher's Exact Test ($p > 0,05$). Thông qua các kết quả này, DBT đã chứng minh được đây là một công cụ chụp nhũ ảnh đáng tin cậy và có hiệu quả cao trong chẩn đoán và mô tả đặc điểm của các tổn thương vú.

Kết quả so sánh độ tương hợp chẩn đoán giữa chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số và nhũ ảnh 2D trong nghiên cứu của chung tôi cho thấy có mức độ đồng thuận kém (chỉ số Cohen’s kappa bằng 0,046). Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hà và cộng

sự, với mỗi kết quả chụp nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D đều được đọc độc lập bởi 2 bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, và có sự đồng thuận cao về kết luận phân loại BI-RADS ở 2 bác sĩ, tuy nhiên độ tương hợp chẩn đoán của nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D trong nghiên cứu này ở mức độ kém, với chỉ số Cohen's kappa bằng 0,040[5]. Kết quả này có tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, với sự khác biệt đáng kể trong kết quả chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số và nhũ ảnh 2D.

Mặt khác, theo tác giả Lại Thu Hương, chỉ số Cohen's kappa trong đánh giá xếp loại BI-RADS ở nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D là 0.396 tương ứng mức độ phù hợp thấp3, chỉ số này cao hơn so với kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ việc chụp nhũ ảnh 3D trong nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm mục đích chẩn đoán, đặc biệt với các sang thương nghi ngờ, chưa rõ bản chất trên nhũ ảnh 2D hoặc trên lâm sàng. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt ý nghĩa trong kết quả phân loại BI-RADS khi chụp nhũ ảnh 3D và nhũ ảnh 2D, với độ tương hợp mức độ thấp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 48 sang thương xếp loại BI-RADS 0 khi chụp nhũ ảnh 2D, các sang thương này sau khi chụp nhũ ảnh 3D đều được xếp loại BI-RADS phù hợp từ BI-RADS 1 đến BI-RADS 5. Qua đó, chúng tôi ghi nhận chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số giúp giảm tỉ lệ gọi lại 27,6%. Điều này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lourenco và cộng sự vào năm 2014[9], theo đó chụp nhũ ảnh 3D giúp giảm 31% tỉ lệ gọi lại so với nhũ ảnh 2D. Việc giảm tỉ lệ gọi khi chụp nhũ ảnh 3D cho thấy hiệu quả của phương pháp này trong đánh giá sang thương vú, các hình ảnh cắt lớp tuyến vú giúp giảm hiện tượng chồng lấp do mô tuyến vú xung quanh sang thương, nhờ đó có thể tiếp cận và đánh giá các tổn thương vú chính xác hơn. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số còn giúp giảm số lượng sang thương được phân nhóm BI-RADS 3 – 4, trong đó đặc biệt là sang thương BI-RADS 3 – 4a, nhờ đó giảm tỷ lệ bệnh nhân cần theo dõi định kỳ và giảm bớt sự lo lắng cho bệnh nhân. Ngoài ra, nhũ ảnh 3D giúp tăng khả năng nhận diện sang thương lành tính và ác tính, giúp giảm các can thiệp quá tay trong tiếp cận sang thương vú như các sinh thiết không cần thiết hoặc xét nghiệm bổ sung. Nghiên cứu ghi nhận 14,9% trường hợp sang thương sau khi chụp nhũ ảnh 3D được xếp loại BI-RADS 4-5, và trong số đó có 57,7% sang thương ác tính. Điều này cho thấy, chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số giúp tăng khả năng phát hiện sang thương ác tính so với nhũ ảnh 2D.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận sự tương đồng giữa kết quả DBT và kết quả giải phẫu bệnh tốt hơn so với nhũ ảnh 2D (k = 0,60 so với k = 0,012). Khả năng phát hiện sang thương ác tính của nhũ ảnh 3D tốt hơn so với nhũ ảnh 2D là 34,3%. Kết quả này tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Thu Hà[3] và tác giả Michel[4], độ tương hợp giữa giải phẫu bệnh với nhũ ảnh 3D tốt hơn so với nhũ ảnh 2D, theo đó chỉ số Cohen's kappa lần lượt là 0,809 so với 0,037 và 0,370 so với .0,260. Điều này cho thấy khả năng đánh giá bản chất sang thương vú ở nhũ ảnh 3D tốt hơn nhũ ảnh 2D.

V. KẾT LUẬN

DBT là phương pháp chụp nhũ ảnh an toàn với liều tuyến trung bình của chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số cao hơn nhũ ảnh 2D 29,1%. Tuy nhiên vẫn nằm trong mức giới hạn cho phép của ACR.

Chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số có giá trị chẩn đoán cao, tỉ lệ ác tính trong nhóm BI-RADS 4-5 tương ứng với phân loại BI-RADS 2013. Theo đó, tỉ lệ ác tính trong nhóm BI-RADS 4A – 4B – 4C và BI-RADS 5 trên nhũ ảnh 3D lần lượt là 6,3%; 36,8%; 83,3% và 100,0%, tỉ lệ ác tính chung trong BI-RADS 4-5 là 73,1%.

DBT giúp giảm tỉ lệ gọi lại 27,6%. Ngoài ra, DBT còn giúp giảm 21,1% trường hợp sang thương vú được phân loại BIRADS 3 – 4A trên nhũ ảnh 2D, qua đó tăng khả năng xác định bản chất lành tính – ác tính của sang thương vú.

Chụp cắt lớp tuyến vú kỹ thuật số và nhũ ảnh 2D có độ tương hợp chẩn đoán kém, Kappa = 0,046 ± 0,034. Trong các trường hợp chẩn đoán khó, DBT cho phép phân tích chính xác hơn các đặc điểm của sang thương dạng khối và xáo trộn cấu trúc so với nhũ ảnh 2D, do đó làm thay đổi phân loại BI-RADS của tổn thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Berns EA, Pfeiffer DE, Adent C, et al.** Mammography quality control manual: medical physicist's section. Mammography quality control manual 2018 - Revised 2nd Edition. American College of Radiology; 2020:119-250.
2. **D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al.** ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system; mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, follow-up and outcome monitoring, data dictionary. American College of Radiology. 2013.
3. **Lại Thu Hương, Lưu Hồng Nhung, Phạm Minh Thông.** Giá trị của cắt lớp tuyến vú kĩ thuật số (DBT) trong chẩn đoán ung thư vú. Tạp chí Điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam. 2017; 26(1):46-52.
4. **Michell MJ, Wasan RK, Whelehan P, et al.** Abstracts of the Royal College of Radiologists Breast Group Annual Scientific Meeting. Belfast, Northern Ireland. November 1-3, 2009. Breast cancer research: BCR. 2009; 11 Suppl 2(Suppl 2):O1-6, p1-33.
5. **Nguyễn Thị Thu Hà, Lưu Hồng Nhung, Lại Thu Hương, Phạm Minh Thông.** Nghiên cứu giá trị của X-quang cắt lớp trong chẩn đoán ung thư vú ở bệnh nhân có vú đặc hoặc bất xứng khu trú. Tạp chí Điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam. 2021; 43(10):39-46.
6. **Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, et al.** Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. JAMA. 2015; 314(15):1599-1614.
7. **Olgar T, Kahn T, Gosch D.** Average glandular dose in digital mammography and breast tomosynthesis. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. Oct 2012; 184(10):911-8.
8. **Østerås BH, Skaane P, Gullien R, Martinsen ACT.** Average glandular dose in paired digital mammography and digital breast tomosynthesis acquisitions in a population based screening program: effects of measuring breast density, air kerma and beam quality. Physics in medicine and biology. Jan 25 2018; 63(3):035006.
9. **Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB.** Changes in Recall Type and Patient Treatment Following Implementation of Screening Digital Breast Tomosynthesis. Radiology. 2015/02/01 2014;274(2):337-342.

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

Phạm Hồng Khoa[1], Mai Tiến Đạt[1], Trần Nguyên Tuấn[2]

TÓM TẮT

Phẫu thuật tái tạo sau cắt tuyến vú là một phần không thể thiếu trong điều trị ung thư vú. Việc tái tạo có thể thực hiện đồng thời hoặc tái tạo sau khi điều trị bệnh ổn định. Cùng với phẫu thuật bảo tồn quầng núm vú (QNV) hoặc phẫu thuật tiết kiệm da, có thể sử dụng các vạt tự thân hoặc vật liệu tổng hợp là các túi độn để tái tạo lại tuyến vú đã bị cắt bỏ.

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 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 vạt 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 intergral part of the complete menagement 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.

Patients and method: Restrospective and desciption 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

[1]*Bệnh viện K*
[2]*Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hồng Khoa
Email: phamhongkhoa1974@gmail.com
Ngày nhận bài: 11/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

reconstruction with implant at K Hospital's Requesting Treatment Department from January 2016 to Jully 2023. An adjuvant medical treatment was given according to the biologicalcharacteristic 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 hormonotherapy was 85.9%. The rate of early complications (with recovery) was 9.3%, the most common was skin and nipple rings anemia. 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%. Ovrall survival after 5 years estimaded 98.8% and disease free survival was 88.4%.

Conclusion: Immediate breast reconstrution with implant in early breast cancer is feasible, safe with strict condition. This study provides the best reliable treatment option for the managing breast cancer.

Keywords: breast cancer, immediate breast reconstrution, implant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất lượng cuộc sống (CLCS) 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 trị[1]. 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 năm[2]. 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 bộ[3],[4].

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 xuống[5-7]. 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)[7-9]. 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 1997 đến 2013 của Matthew, bao gồm 6656 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%[10]. 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 bằng bộ ba (lâm sàng, mammo, cyto) với tiêu chuẩn vàng là mô bệnh học trước mổ (STK).
- Tuổi ≤ 65.
- Giai đoạn 0, I, II (Tis,1,2, u kích thước ≤ 3cm; N0M0).
- Bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật bảo tồn.
- Có chỉ định bảo tồn nhưng không đạt kết quả thẩm mỹ.
- Có chỉ định phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn, được bảo tồn QNV hoặc tiết kiệm da.
- 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.
- Quy trình thực hiện: thực hiện theo quy trình kỹ thuật bệnh viện.
- Phẫu thuật NSM: u cách rìa QNV trên 2cm. Đánh giá diện cắt QNV sau mổ bằng sinh thiết tức thì. Nếu còn tế bào ung thư sau 2 lần xét nghiệm diện cắt thì sẽ thực hiện phẫu thuật cắt tuyến vú tiết kiệm da (SSM) như u vùng trung tâm.

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%	
Phân độ tuổi	Dưới 35	22	20.6%	4	18.2%	18	9.3%	0.73
	36 - 40	26	24.3%	3	11.5%	23	26.7%	
	41 - 45	28	26.2%	7	25.0%	21	24.4%	
	46 - 50	20	18.7%	4	27.3%	16	18.6%	
	Trên 50	11	10.3%	3	20.0%	8	20.9%	
Lý do vào viện	Sàng lọc	27	25.2%	13	16.2%	67	83.8%	0.13
	Có TC	80	74.8%	8	29.6%	19	70.4%	
Vú có u	Phải	60	56.1%	12	20%	48	80%	0.91
	Trái	47	43.9%	9	19.1%	38	80.9%	
Vị trí u	¼ trên ngoài	28	26.2%	4	14.3%	24	85.7%	<0.05
	¼ trên trong	34	31.8%	2	5.9%	32	94.1%	
	¼ dưới ngoài	22	20.6%	0	0	22	100.0%	
	¼ dưới trong	8	7.5%	0	0	8	100.0%	
	U trung tâm	15	14.0%	15	100.0%	0	0	

Kích thước u	u <= 2cm	80	74.8%	16	20%	64	80%	0.87
	u > 2cm	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:

- Tuổi BN trong nhóm nghiên cứu dưới 40 chiếm tỷ lệ khá cao gần 45%.

- Khám sàng lọc và phát hiện sớm những tổn thương bất thường chiếm ¼ số bệnh nhân đến bệnh viện.

- Khi có triệu chứng, BN tự sờ thấy u là chủ yếu, kích thước u > 2cm chiếm 74,8%.

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	Thể nội ống	14	13.1%	2	14.3%	12	85.7%	0.79
	Thể ÔXN	79	73.8%	17	21.5%	6	78.5%	
	Tiểu thùy XN	9	8.4%	1	11.1%	8	88.9%	
	Thể nhầy	3	2.8%	1	33.3%	2	66.7%	
	Khác	2	1.8%	0	0.0%	2	100.0%	
Độ mô học	Độ 1	11	10.3%	3	27.3%	8	72.7%	0.73
	Độ 2	76	71.0%	1	18.4%	62	81.6%	
	Độ 3	11	10.3%	3	27.3%	8	72.7%	
	Không xếp độ	9	8.4%	14	11.1%	8	88.9%	
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%	
Xâm lấn QNV	Có	9	8.4%	9	100%	0	0	<0.05
	Không	98	91.6%	12	12.2%	86	87.8%	
Xâm nhập MM	Có	57	53.3%	13	22.8%	44	77.2%	0.38
	Không	50	46.7%	8	16%	42	84%	
Xâm nhập TK	Có	44	41.1%	11	25%	33	75%	0.24
	Không	63	58.9%	10	15.9%	53	84.1%	
Hạch di căn	Có di căn (<= 3 hạch)	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%	

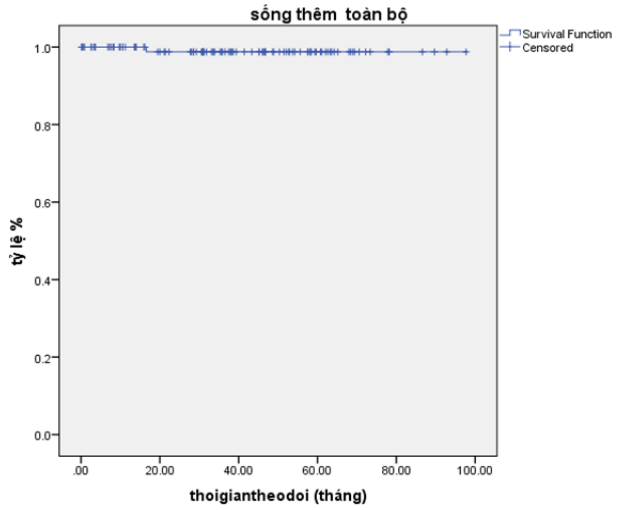
3.3. Kết quả sau mổ và biến chứng

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 vạt da có hồi phục	7	6.5%	1	4.8%	6	7%	0.72
	Thiếu máu QNV có hồi phục	3	2.8%	0	0	3	3.5%	
	Nhiễm trùng, đọng 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%	

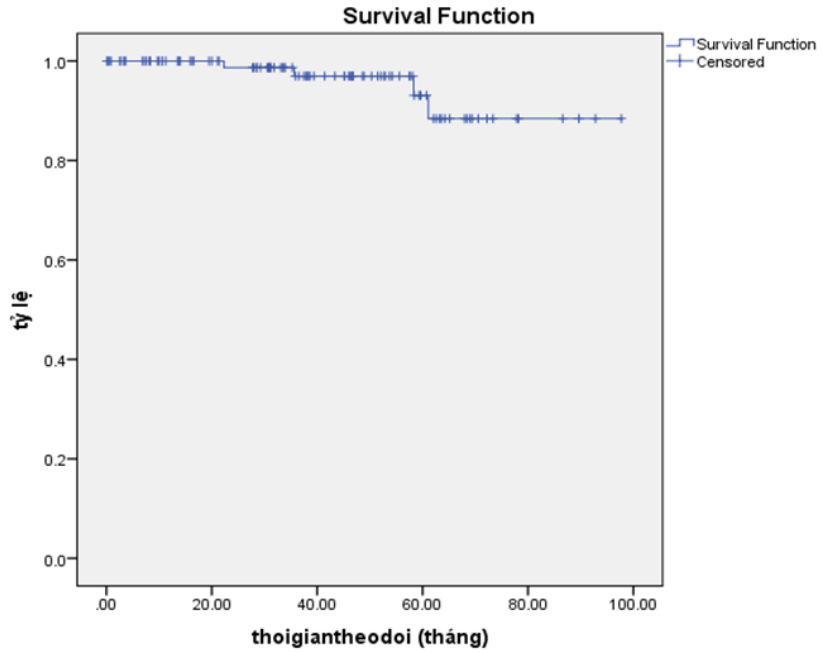
Nhận xét: Với thời gian theo dõi trung bình 38,5 tháng, 16 trường hợp có biến chứng từ nhẹ. Có 4 biến cố xảy ra trong quá trình theo dõi. Tái phát tại chỗ gặp 1 trường hợp, tiến triển tại vùng (di căn hạch thượng đòn), 1 trường hợp; di căn xa (phổi) gặp 1 trường hợp và tử vong không do di căn UTV gặp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

3.4. Kết quả sống thêm toàn bộ



Thời gian theo dõi (tháng)				N
Tối thiểu	**Tối đa**	**Trung bình**	**Lệch chuẩn**	107
1	93	38.5	23.8	
Tình trạng	**Số bệnh nhân N**	**Sự kiện chết**	**Còn sống**	
			n	**%**
Sống thêm không bệnh	107	1	106	98.8

3.5. Kết quả sống thêm không bệnh



Thời gian theo dõi (tháng)				N
Tối thiểu	**Tối đa**	**Trung bình**	**Lệch chuẩn**	107
1	93	38.5	23.8	
Tình trạng	**Số bệnh nhân N**	**Sự kiện tái phát**	**Còn sống**	
			n	**%**
Sống thêm không bệnh	107	4	106	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 1991[8]. 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. Việc cắt bỏ da phẫu thuật phải: (1) bao gồm phức hợp núm vú - quầng vú, (2) bao gồm vị trí sinh thiết và (3) cho phép tiếp cận với nách để có thể bóc tách. Tính an toàn về ung thư của phẫu thuật cắt bỏ vú tiết kiệm da và tái tạo tức thì (IBR) đối với ung thư vú giai đoạn đầu đã được chứng minh trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên, 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 vú[9].

Trong nghiên cứu của Toth và cộng sự phân tích hồi cứu trên 50 bệnh nhân trải qua phẫu thuật này đã báo cáo không có tái phát tại chỗ sau 57 tháng theo dõi, trong đó 48% bệnh nhân ở giai đoạn 0. Foster và cộng sự phân tích trên 25 bệnh nhân giai đoạn IIB hoặc III đã phẫu thuật báo cáo rằng chỉ 1 (4%) bệnh nhân có tái phát tại chỗ xảy ra sau 49,2 tháng theo dõi. Tính an toàn ung thư của phẫu thuật cắt bỏ vú tiết kiệm da và tái tạo tức thì đối với các khối u T1 và T2 đã được chứng minh trong một số nghiên cứu.

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 u[8]. 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 vét 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. Tỉ 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 vạt da, cách cắt mô sau quầng vú ít gây hoại tử nhất, đồng thời cân nhắc nguy cơ tái phát tại chỗ. Theo Stolier 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 vạt da đoạn nhũ quá xa các giới hạn làm tổn thương mạch máu cung cấp cho vạt 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 vạt da có hồi phục lần lượt 6.5% và 2.8%, tuy nhiên chúng tôi không gặp trường hợp nào bị hoại tử vạt da và quầng núm vú cần phải can thiệp ngoại khoa. Trong khi hoại tử vạt da hoặc quầng núm vú là biến chứng đáng ngại nhất của các tác giả nước ngoài như Colwell[6] (5.2%), Endara[5] (4.5%), Munhoz[9] (5.1%). Đã có nhiều nghiên cứu nhắm tới tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ hoại tử vạt da hoặc quầng núm vú. Đường rạch da là một trong những yếu tố quan trọng liên quan tới hoại tử vạt và quầng núm vú. Người ta thấy rằng các kiểu đường vạt quanh chu vi quầng núm hoặc xuyên qua quầng núm làm tăng tỷ lệ hoại tử vạt 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. Một số yếu tố khác cũng cho thấy liên quan tới một hay nhiều biến chứng khác như chỉ số BMI > 25, bệnh nhân được xạ trị, hút thuốc, thể tích túi độn[10,11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân gặp các biến chứng như chảy máu, hội chứng bao xơ co thắt 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 đọng 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 quỵ. 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 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. Tương tự, Drucker-Zeruche và Robles-Vidal báo cáo rằng chỉ có 1 trường hợp tái phát tại chỗ xảy ra trong 105 bệnh nhân đã phẫu thuật sau 51 tháng theo dõi. 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 ngay[11]. 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.

Bảng 4. Tỷ lệ tái phát tại chỗ sau phẫu thuật NSM theo một số tác giả[10]

Tác giả	Năm	N	UTV	Dự phòng	QNV di căn	QNV thiểu dưỡng	Tái phát
Verheyden	1998	30	0	30	0	1	0
Dao and Verheyden	2005	10	0	10	0	0	0
Crowe et al	2004	54	37	17	6	3	0
Sacchini et al	2006	188	64	124	0	9	2
Stolier et al	2007	82	37	45	0	0	0
Wijayanayaga et al	2008	64	35	29	2	3	0
Tổng	**-**	**428**	**173**	**225**	**8**	**16**	**2**

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu thực hiện trên 41 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 vạt da có hồi phục lần lượt 6.5% và 2.8%. Lệch túi gặp 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% (2 BN); nhiễm trùng khoang đặt túi 0.9% (1 BN).

- Kết quả sống toàn bộ sau 5 năm (trung bình 38.8 tháng) ước đạt 98.8%, sống thêm không bệnh ước tính đạt 88.4%.

Phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ kèm với nạo hạch và tái tạo tức thì bằng túi độn ngực là phương pháp điều trị phẫu thuật ung thư vú đã cho thấy được tính an toàn và hiệu quả. Việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp với khối u ở giai đoạn sớm đem lại kết quả phẫu thuật, giúp bệnh nhân tránh cuộc phẫu thuật cắt tuyến toàn bộ hoàn toàn dẫn đến khiếm khuyết cơ thể sau mổ và tạo mặc cảm tâm lý cho người bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị ung thư.

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. **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.
4. **de Alcantara Filho, P. et al.** (2011). Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann Surg Oncol. 18(11): p. 3117-22.
5. **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.
6. **Mallon. P. et al** (2013), The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. Plast Reconstr Surg. 131(5): p. 969-84.
7. **Toth BA, Forley BG, Calabria R** (1999). Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. Plast Reconstr Surg.; 104:88 – 84.
8. **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.
9. **Yueh, J.H., et al.,** Nipple-sparing mastectomy (2009): evaluation of patient satisfaction, aesthetic results, and sensation. Ann Plast Surg. 62(5): p. 586-90.
10. **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.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TẠO HÌNH MỘT THÌ BẰNG VẠT TRUNG BÌ DƯỚI KẾT HỢP TÚI ĐỘN Ở BỆNH NHÂN PHÌ ĐẠI SA TRỄ TUYẾN VÚ TẠI KHOA NGOẠI VÚ – BỆNH VIỆN K

Hoàng Anh Dũng[1], Nguyễn Công Huy[1], Lê Văn Vũ[1], Lê Hồng Quang[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ tai biến và kết quả thẩm mỹ ở bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật tạo hình ngay bằng vạt trung bì dưới kết hợp túi độn tại Khoa Ngoại vú – Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không đối chứng, theo dõi trên 10 bệnh nhân ung thư vú, vú phì đại và sa trễ được phẫu thuật tạo hình một thì bằng vạt trung bì dưới kết hợp túi độn từ T1/2020 đến T12/2022 tại Bệnh viện K.

Kết quả: Tuổi trung bình 37.2 tuổi (27 - 47). 8 trường hợp là ung thư biểu mô xâm lấn, 2 trường hợp ung thư nội ống lan rộng. Tất cả các trường hợp đều sử dụng đường mổ Wise cắt tuyến vú và tiết kiệm da và giảm thể tích vú đối bên. Thể tích trung bình bệnh phẩm cắt bỏ là: 508.5ml (từ 300 - 800ml). Thể tích trung bình túi đặt là 317.5ml (từ 225 - 375). Có một trường hợp đọng dịch và 1 trường hợp chậm liền vết mổ ở sẹo chữ T, không có các biến chứng lớn. Kết quả thẩm mỹ đẹp và tốt chiếm: 90%. Các bệnh nhân đều hài lòng với kết quả điều trị.

Kết luận: Những tuyến vú có kích thước lớn, sa trễ và không có chỉ định bảo tồn, tạo hình ngay bằng vạt trung bì dưới kết hợp túi độn cho kết quả tốt về mặt thẩm mỹ với tỷ lệ biến chứng thấp.

Từ khóa: Ung thư vú, Tạo hình một thì, Đường mổ Wise, Vạt trung bì dưới, Tạo hình túi.

SUMMARY

IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION USING COMBINATION OF INFERIOR DERMAL FLAP AND IMPLANT IN BREAST CANCER PATIENTS WITH HYPERTROPHIC AND PTOTIC BREASTS AT THE K HOSPITAL

Objective: Evaluate the clinical and paraclinical characteristics, complication rates and aesthetic results in breast cancer patients undergoing immediate breast reconstruction using inferior dermal flap combined with implants at the Department of Breast Surgery - K Hospital.

Methods: An uncontrolled clinical intervention, a follow-up was conducted on 10 breast cancer patients with hypertrophic and ptotic breasts who received immediate breast reconstruction using an inferior dermal flap combined with implants from January 2020 to December 2022 at the K Hospital.

Results: Mean age was 37.2(27 - 47); 8 cases invasive carcinoma, 2 cases large and diffuse ductal carcinoma in situ; all cases used the Wise-pattern incision for skin-sparing mastectomy and reduce the volume of the

[1]*Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Anh Dũng
Email: Dung1387@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

contralateral breast; the mean defect volume was 508.5ml (300 - 800ml); the mean implant volume was 317.5ml (225 - 375ml); 1 case of seroma and 1 case of delayed wound healing at the trifurcation scar, no major complications; excellent and good cosmetic results were 90%. Satisfaction rate was 100%.

Conclusions: The research confirms the feasibility of the immediate breast reconstruction using an inferior dermal flap combined with implants in breast cancer patients with hypertrophic, ptotic breasts and contraindications to breast conservation with an acceptable rate of complications and high rate of satisfaction.

Keywords: Breast cancer; immediate breast reconstruction; Wise-pattern; inferior dermal flap; implant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tái tạo vú một thì bằng túi độn là kỹ thuật xuất hiện và phát triển vài chục năm nay[1]. Có nhiều tiến bộ kết hợp để phẫu thuật đặt túi tạo hình hoàn chỉnh hơn như kết hợp bơm mỡ tự thân hay che phủ túi bằng các vật liệu như Mesh hoặc ADM (Acellular dermal matrix). Với những trường hợp vú phì đại và sa trễ phẫu thuật bảo tồn là lựa chọn đầu tay, tuy nhiên với những trường hợp không thể bảo tồn được (u đa ổ, đa trung tâm, canxi hóa lan tỏa...) phẫu thuật cắt vú và tạo hình ngay gặp nhiều khó khăn để đạt kết quả tốt. Trước hết các bệnh nhân này không nên sử dụng các đường mổ bảo tồn núm do nguy cơ thiếu máu cục bộ và khó điều chỉnh vị trí núm vú sau phẫu thuật. Các đường mổ tiết kiệm da dễ làm thiểu dưỡng vạt da. Và cuối cùng khó tạo khoang đủ rộng dưới cơ ngực để che phủ toàn bộ thể tích túi lớn. Với các trường hợp như vậy quy trình tái tạo qua 2 giai đoạn thường được áp dụng, có thể cắt tuyến vú tiết kiệm da và đặt túi giãn ở thì đầu sau đó thay bằng túi vĩnh viễn sau một thời gian hoặc cũng có thể sử dụng kỹ thuật giảm thể tích, cắt da trước khi cắt hết và tái tạo bằng túi. Các qui trình 2 giai đoạn này lâu, tốn kém chi phí cho người bệnh.

Toth và Lappert lần đầu tiên sử dụng đường mổ Wise partten cho 16 bệnh nhân có vú phì đại và sa trễ để thu gọn da tránh một đường mổ ngang, các bệnh nhân được tái tạo bằng túi giãn hoặc vạt TRAM[2]. Bostwich mô tả việc sử dụng vạt trung bì dưới được loại bỏ da, kết hợp với cơ ngực lớn và cân cơ răng trước tạo khoang che phủ túi sau khi cắt vú bằng đường mổ Wise[3]. Kỹ thuật này có rất nhiều ưu điểm như giảm tỷ lệ lộ túi cũng như tháo túi, tạo một khoang đủ rộng để che phủ túi lớn, vạt trung bì tương đối mềm mại. Các tác giả sau này có cải tiến thay thế hoặc kết hợp vạt trung bì dưới với các vật liệu ADM tổng hợp, tuy vậy đây vẫn là một kỹ thuật đơn giản, hiệu quả, giá thành rẻ và được áp dụng nhiều trong thực hành lâm sàng.

Trong những năm gần đây với điều kiện kinh tế, xã hội phát triển, hiểu biết và nhu cầu của người bệnh ung thư vú ngày càng tăng lên. Quản lý phẫu thuật ung thư vú trên toàn thế giới đã chuyển trọng tâm từ kết quả sống thêm sang chất lượng sống sau điều trị. Số lượng và tỷ lệ bệnh nhân tạo hình ngay và tạo hình túi tại khoa Ngoại vú – Bệnh viện K ngày càng tăng lên. Vạt trung bì dưới kết hợp túi được chúng tôi sử dụng cho nhóm bệnh nhân có vú phì đại, sa trễ mà không thể bảo tồn, đạt được kết quả khá khả quan. Chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về tái tạo túi đặc biệt là sử dụng vạt trung bì kết hợp. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ tai biến và kết quả thẩm mỹ của các bệnh nhân vú phì đại, sa trễ được phẫu thuật tạo hình ngay bằng vạt trung bì kết hợp túi độn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu đánh giá 10 trường hợp bệnh nhân ung thư vú vú phì đại sa trễ được phẫu thuật tạo hình ngay bằng túi độn kết hợp vạt trung bì từ T1/2020 đến T12/2022 tại Bệnh viện K.

2.1.1. 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.
- Lâm sàng và siêu âm trước phẫu thuật không nghi ngờ hạch nách di căn (cN0).
- Vú phì đại, sa trễ.
- Không có chỉ định bảo tồn: U đa ổ, đa trung tâm, can xi lan tỏa.
- Bệnh nhân có nhu cầu và lựa chọn tạo hình ngay bằng túi độn.
- Phẫu thuật tạo hình ngay bằng túi độn kết hợp vạt trung bì.
- Được điều trị bổ trợ theo đúng chỉ định.
- Hồ sơ bệnh án, thông tin theo dõi đầy đủ sau điều trị.

2.1.2.Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ung thư vú thứ 2.
- Tiền sử can thiệp phẫu thuật hoặc xạ trị bên vú điều trị.
- Mắc 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.
- Cỡ mẫu: Thuận tiện 10 bệnh nhân.
- Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Từ T1/2020 đến 12/2022 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; cúp ngực, Mmức độ sa trễ, bệnh phối hợp, đặc điểm u, giai đoạn bệnh; thể giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch; thời gian hậu phẫu, thời gian phẫu thuật, thể tích tuyến vú, thể tích bệnh phẩm cắt bỏ.
- Kết quả sớm: Tỷ lệ biến chứng, kết quả thẩm mỹ 1 năm sau phẫu thuật theo thang điểm Lowery[4].

Bảng 1. Đánh giá kết quả thẩm mỹ theo Lowery[4]

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:***

Để lấy được vạt trung bì với kích thước đủ cho tái tạo (cao trên 7cm), cần lựa chọn các bệnh nhân có tuyến vú lớn và vú sa trễ độ 2, 3. Trong một số trường hợp có thể chọn các bệnh nhân có kích cỡ tuyến vú trung bình nhưng sa trễ lớn (độ 3).

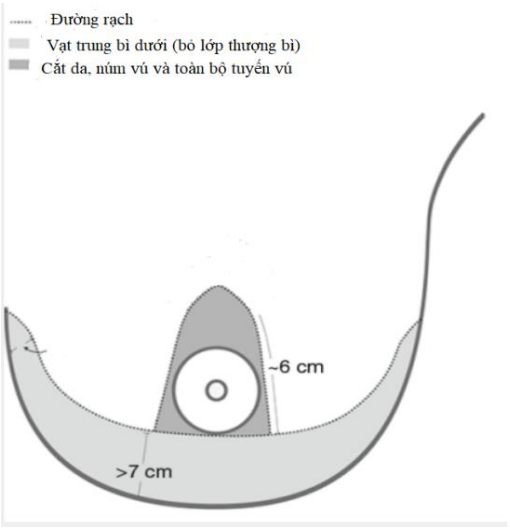
Thiết kế đường mổ được thực hiện trước phẫu thuật với bệnh nhân ở tư thế đứng. Vẽ theo đường Wise tiêu chuẩn. Điểm cao nhất của đường rạch nằm trên đường giữa đòn cách hõm ức 19 - 21cm. Khoảng cách từ điểm này đến nếp vú mới là 6cm.

Bóc bỏ lớp thượng bì da của vạt trung bì dưới, không đi sâu vào lớp thượng bì để bảo tồn mạch máu nuôi dưỡng vạt. Phẫu tích vạt

trung bì dưới ra khỏi tuyến vú. Rạch da cắt toàn bộ tuyến vú và phức hợp quầng núm theo đường Wise. Đo thể tích tuyến vú cắt bỏ theo phương pháp Archimedes. Can thiệp vùng nách theo cùng một đường mổ hoặc rạch thêm đường ngang nếp lằn nách nếu thấy can thiệp khó khăn.

Mở cơ ngực lớn theo đường bên, phẫu tích dưới cơ ngực lớn đến tận điểm bám vào xương sườn và xương ức. Khâu vạt trung bì dưới vào cơ ngực lớn bằng chỉ Vicryl 2/0 tạo khoang đặt túi. Cầm máu kỹ, đặt 2 dẫn lưu hút trong khoang và ngoài khoang túi. Lựa chọn túi phù hợp đảm bảo thể tích không quá lớn để da không quá bị căng, sát trùng lại vùng mổ và đặt túi. Khâu đường mổ chữ T 2 lớp mũi rời. Vú bên đối diện sẽ được cân chỉnh, treo và giảm thể tích theo đường mổ T ngược ngay trong cùng một thì.

Bệnh nhân được tái khám với lịch trình 3 tháng/1 lần trong vòng 2 năm đầu. Toàn bộ các biến chứng đều được ghi nhận, biến chứng bao gồm chảy máu, đọng dịch, nhiễm trùng, vết mổ chậm liền, hoại tử da, tháo túi.



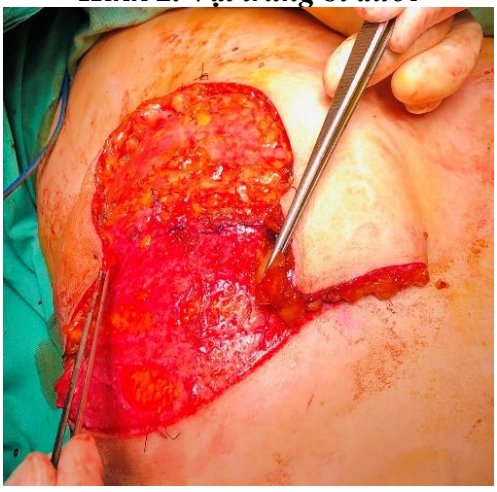
Hình 1. Sơ đồ mô tả kỹ thuật



Hình 2. Vạt trung bì dưới



Hình 3. Tạo khoang vạt TB + Cơ ngực lớn



Hình 4. Khâu da

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 sử lý theo phần mềm SPSS 25.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

Bảng 2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

BN	Tuổi	BMI	Cúp ngực	Độ sa trễ	T/gian phẫu thuật (Phút)	T/gian hậu phẫu (ngày)	V Vú cắt (ml)	V Túi (cc)	GĐ Sau mổ	HM MD	ĐT Hóa chất	ĐT Xạ trị	T/g theo dõi
1	33	29	D	3	200	8	800	375	T1N1	B	Có	50	30
2	32	24.6	D	3	185	8	620	325	T2N0	A	Ko	Ko	27
3	27	31	D	3	210	9	550	350	T2N0	Triple	Neo	Ko	25
4	40	22.6	B	3	180	7	300	225	T2N0	B	Có	Ko	20
5	45	23.2	C	3	185	7	450	300	TisNo		Ko	Ko	19
6	33	22.6	C	3	185	9	475	275	T2N1	Her	Có	50	19
7	47	26.5	D	3	210	14	600	375	T2N0	A	Có	Ko	15
8	35	22.3	C	2	170	8	320	275	TisN0		Ko	Ko	13
9	39	24	D	3	180	10	500	350	T2N0	A	Có	Ko	12
10	41	25	C	3	190	9	470	325	T2N0	B	Có	Ko	12

Tuổi trung bình 37.2 tuổi (27 - 47). Thể tích trung bình bệnh phẩm cắt bỏ là: 508.5ml (từ 300 - 800ml). Thể tích trung bình túi đặt là 317.5ml (từ 225 - 375).

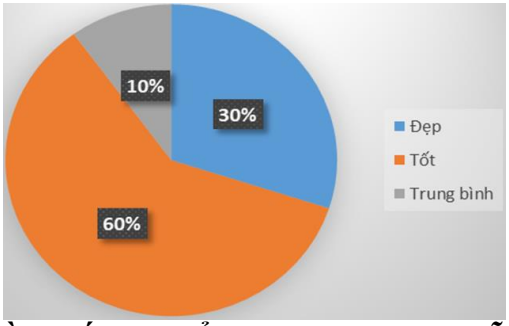
3.2. Tỷ lệ tai biến:

Bảng 3. Tình trạng tai biến

Biến chứng sớm	n	%
Vết mổ chậm liền	1	10
Chảy máu	0	0
Đọng dịch	1	10
Nhiễm trùng	0	0
Hoại tử da	0	0
Tháo túi, lệch túi	0	0
Tổng	**2**	**20%**

Có 2 trường hợp tai biến nhẹ là chậm liền và đọng dịch chăm sóc tại chỗ.

3.3. Kết quả thẩm mỹ:



Biểu đồ 1. Kết quả thẩm mỹ 6 tháng sau phẫu thuật

Kết quả đẹp và tốt chiếm 90%.



Hình 5. Kết quả thẩm mỹ đẹp - hình ảnh trước và sau mổ



Hình 6. Kết quả thẩm mỹ đẹp - hình ảnh trước và sau mổ

IV. BÀN LUẬN

Các thuật ngữ cắt tuyến vú bảo tồn núm vú (Nipple sparing mastectomy - NSM) hoặc cắt tuyến vú tiết kiệm da (Skin sparing mastectomy) hiện nay đã trở nên phổ biến trong các kỹ thuật tạo hình ung thư vú một thì. Với những bệnh nhân vú phì đại và sa trễ mức độ nhiều, thường không áp dụng cắt tuyến vú bảo tồn núm vì núm vú dễ bị hoại tử do thiếu máu sau phẫu thuật làm tăng cao tỷ lệ tai biến và thời gian chăm sóc hậu phẫu. Việc lựa chọn đường mổ tiết kiệm da cho các bệnh nhân này cần cân nhắc kỹ lưỡng để hạn chế da thừa sau phẫu thuật. Đường rạch elip truyền thống thường làm phẳng bầu ngực và để lại vết sẹo giữa cũng như thừa da nhiều. Đường rạch Wise có nhiều ưu điểm như có thể làm giảm lớp da dư thừa cũng như khả năng khôi phục tốt hình dạng của vú. Đặc biệt kỹ thuật này cho kết quả đối xứng tối đa 2 bên vú khi bên đối diện cũng sử dụng kỹ thuật Wise để giảm thể tích và treo sa trễ. Điểm yếu của đường mổ này là vạt da thường dài và không chắc chắn, có khả năng hoại tử da ở điểm nối chữ T và sau đó là lộ túi[5].

Để giảm tỷ lệ biến chứng trong các trường hợp tạo hình ngay với những vú phì đại sa trễ người ta có thể sử dụng vạt trung bì dưới hoặc các ADM kết hợp cơ ngực lớn để

che phủ túi. So với ADM vạt trung bì dưới có nhiều ưu điểm như đơn giản, mềm mại, ít nhiễm trùng và tiết kiệm chi phí. Nghiên cứu của tác giả Luis Mata Ribeiro và CS tại Bồ Đào Nha so sánh kết quả tái tạo vú một thì bằng ADM và vạt trung bì từ 2016 - 2018 cho thấy rằng: nhóm tạo hình bằng vạt trung bì dưới có BMI cao hơn nhóm dùng ADM, không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng và can thiệp lại ở 2 nhóm, và kết luận nếu bệnh nhân có BMI cao, ngực phì đại và sa trễ thì nên sử dụng vạt trung bì dưới[6].

Tuổi trung bình bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khá trẻ 37,2 tuổi trong đó trẻ nhất là 27 và nhiều tuổi nhất là 47. Tuy tuổi trẻ như vậy nhưng hầu hết đã sinh nở nhiều lần và đa số bệnh nhân đều có kích cỡ tuyến vú rất lớn (cúp D) cũng như vú sa trễ nhiều (độ 3). Nhiều bệnh nhân trong số đó đã có ý định sẽ đi phẫu thuật thu gọn tuyến vú vì ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt của họ. Vì vậy thật dễ hiểu khi tất cả các bệnh nhân đều có nhu cầu đặt thể tích túi giảm đi so với thể tích tuyến vú cắt bỏ. Chúng tôi lựa chọn túi dựa chủ yếu vào độ rộng lồng ngực với độ nhô trung bình đến cao, thể tích vừa phải để không làm quá căng vạt da chữ T sau khâu đóng. Với những bộ ngực rất lớn, lồng ngực rộng, khoang chứa túi rộng, dễ gây di chuyển và xoay túi. Chúng tôi có thể cắt một phần dưới ngoài của vạt trung bì giải phóng vạt và khâu nó vào cân răng trước để giảm chiều rộng khoang. Tất cả bệnh nhân đều lựa chọn việc cắt giảm ngay thể tích vú đối diện theo kỹ thuật T ngược với thể tích cắt bỏ phù hợp đảm bảo sự cân đối của 2 bên vú sau phẫu thuật. 6 tháng hoặc 1 năm sau khi kết thúc điều trị chúng tôi sẽ tạo hình phức hợp quầng núm vú. Phẫu thuật đồng thời 2 bên vú làm thời gian phẫu thuật khá kéo dài với thời gian trung bình lên đến 189.5 phút. Phẫu thuật tương đối an toàn chỉ với 2 bệnh nhân có biến chứng nhẹ, chăm sóc tại chỗ với thời gian nằm viện trung bình là 8.9 ngày, không có trường hợp nào phải tháo túi.

Tác giả King và CS đánh giá trên 16 bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình ngay bằng vạt trung bì dưới, túi và ghép núm. Tuổi trung bình là 54, thời gian phẫu thuật trung bình là 165 phút, không có biến chứng cần phải can thiệp lại, hai bệnh nhân hoại tử một phần núm vú được điều trị chăm sóc tại chỗ[7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không thực hiện ghép núm vì đa phần các trường hợp là đa ổ và đa trung tâm với khoảng cách rất gần núm vú, còn lại có 2 trường hợp ung thư vú nội ống kèm paget vì vậy chúng tôi tiến hành tạo hình núm thì 2 để đảm bảo về mặt ung thư.

Về kết quả thẩm mỹ và kết quả ung thư học. Tại thời điểm 1 năm kết quả thẩm mỹ đạt đẹp và tốt ở 90% các trường hợp bệnh nhân, chỉ có 1 bệnh nhân kết quả thẩm mỹ chỉ đạt mức độ trung bình do thể tích và vị trí mô vú chênh lệch nhiều. Với thời gian theo dõi trung bình 19,2 tháng chúng tôi chưa phát hiện tái phát và di căn ở nhóm nghiên cứu.

Hạn chế của nghiên cứu là thời gian theo dõi chưa đủ dài và số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn thấp. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi nhóm bệnh nhân để đánh giá kết quả điều trị đặc biệt là tỷ lệ tái phát sống thêm.

V. KẾT LUẬN

Với những tuyến vú có kích thước lớn và sa trễ mà không thể bảo tồn được thì phẫu thuật tạo hình ngay bằng vạt trung bì dưới kết hợp túi độn cho kết quả tốt về mặt thẩm mỹ với tỷ lệ tai biến thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Freeman BS.** Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. Plast Reconstr Surg Transplant Bull. Dec 1962; 30: 676-82. doi: 10.1097/ 00006534-196212000-00008.
2. **Toth BA, Lappert P.** Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. Plast Reconstr Surg. Jun 1991; 87(6):1048-53.
3. **Bostwick J.** Plastic and reconstructive breast surgery. (No Title). 1990.
4. **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.
5. **Kilgo MS, Kaufman GJ, Shen AE, et al**. A Comparison of Elliptical Mastectomy to Inverted-T Pattern Mastectomy in Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction. Plast Reconstr Surg. Oct 2015; 136(4):426e-433e. doi:10.1097/prs.0000000000001574.
6. **Mata Ribeiro L, Meireles RP, Brito IM, et al.** Comparison of Outcomes in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction: Acellular Dermal Matrix versus Inferior Dermal Flap. Archives of plastic surgery. Mar 2022; 49(2):158-165. doi:10.1055/s-0042-1744404.
7. **King IC, Harvey JR, Bhaskar P.** One-stage breast reconstruction using the inferior dermal flap, implant, and free nipple graft. Aesthetic Plast Surg. Apr 2014; 38(2):358-64. doi:10.1007/s00266-014-0276-8.

KẾT QUẢ SINH THIẾT HẠCH GÁC CỬA BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ TRONG ĐIỀU TRỊ CARCINÔM VÚ GIAI ĐOẠN SỚM, TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP HCM TỪ THÁNG 1/2022 ĐẾN THÁNG 10/2022

Phạm Huỳnh Anh Tuấn[1], Nguyễn Anh Luân[2], Trần Việt Thế Phương[3], Hồ Hoài Nam[4], Bùi Quang Chinh[4], Phạm Lê Nam[4], Trần Nguyên Kha[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Ung thư vú là loại ung thư đứng đầu ở phụ nữ hiện nay (theo GLOBOCAN 2020). Ở giai đoạn sớm, điều trị tiêu chuẩn là cắt bỏ tuyến vú và nạo hạch nách. Trong nhóm ung thư vú giai đoạn sớm, chỉ 20 - 30% trường hợp có di căn hạch nách. Sinh thiết hạch gác cửa (STHGC) ra đời nhằm giảm các biến chứng của nạo hạch nách và có OS, DFS không khác biệt so với nạo hạch nách. Chúng tôi tiến hành tổng kết kết quả STHGC bằng đồng vị phóng xạ trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm từ tháng 1/2022 đến tháng 10/2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 520 bệnh nhân carcinôm vú giai đoạn sớm 0, I, II chưa di căn hạch nách trên lâm sàng được thực hiện sinh thiết hạch gác cửa bằng đồng vị phóng xạ Technetium-99m gắn với sulfur colloid, với thiết kế mô tả cắt ngang.

Kết quả: Đa phần hạch gác cửa được xác định ở nhóm IA, IB (90%) theo phân nhóm Clough. Số hạch gác cửa trung bình lấy được trong mỗi phẫu thuật là 3,11 hạch. Có 04 trường hợp thất bại do không ghi nhận thấy hạch gác cửa sau xạ hình. Tỉ lệ nhận diện hạch lính gác là 99.2%, tỉ lệ di căn hạch gác cửa là 16,5%, trong đó 70% di căn hạch S, 17,4% di căn hạch nS, 11,7% di căn hạch S + nS, 68,6% di căn đại thể (>2mm).

Tỉ lệ âm tính giả của cắt lạnh hạch gác cửa là 0,46%, tỉ lệ dương tính giả là 2,3%. Trong các trường hợp nạo hạch nách do hạch gác cửa di căn đại thể, 76,7% trường hợp ghi nhận không có thêm hạch di căn, 17,5% có thêm từ 1 đến 2 hạch di căn. Nhìn chung, STHGC bằng đồng vị phóng xạ là phương pháp an toàn, tỉ lệ biến chứng thấp, giúp rút ngắn thời gian chăm sóc hậu phẫu.

Kết luận: Sinh thiết hạch gác cửa bằng đồng vị phóng xạ là phương pháp an toàn và hiệu quả đối với các trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm chưa di căn hạch nách trên lâm sàng. Có thể áp dụng nghiên cứu Z0011 và AMAROS cho nhóm bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn có di căn từ 1 đến 2 hạch kèm với xạ trị hỗ trợ toàn bộ vú - nách.

Từ khóa: Sinh thiết hạch gác cửa, tỉ lệ nhận diện, tỉ lệ di căn hạch, AMAROS, Z0011.

[1]*BSCKII. Phó Trưởng khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*TS.BS. Phó Trưởng khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[4]*Bác sĩ điều trị khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Huỳnh Anh Tuấn

Email:phamhuynhanhtuan22041984@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

RESULTS OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY USING RADIOISOTOPE IN THE TREATMENT OF EARLY-STAGE BREAST CANCER AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL FROM JANUARY 2022 TO OCTOBER 2022

Objective: Breast cancer is the leading type of cancer in women today (according to GLOBOCAN 2022). In the early stages, standard treatment of breast cancer is mastectomy and axillary lymph node dissection. However, only 20-30% of cases have axillary lymph node metastasis in early breast cancer. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was created to reduce complications of axillary lymph node dissection and has no difference in OS or DFS from axillary lymph node dissection. We will summarize the results of SLNB using radioisotope in the treatment of early-stage breast carcinoma from January 2022 to October 2022.

Research subjects and methods: 520 patients with early stage 0, I, II of breast carcinoma without clinical axillary lymph node metastasis were undergoing sentinel lymph node biopsy using the radioisotope Technetium-99m sulfur colloid, with a cross-sectional design.

Result: Most of the sentinel lymph nodes were identified in groups IA and IB (90%) according to the Clough's classification. The average number of sentinel lymph nodes removed per surgery was 3.11 lymph nodes. There were 04 cases of failure due to no sentinel lymph nodes detected after scintigraphy. The sentinel lymph node identification rate is 99.2%, the sentinel lymph node metastasis rate is 16.5%, of which 70% have S lymph node metastasis, 17.4% have nS lymph node metastasis, and 11.7% have S + nS lymph node metastasis, 68.6% of gross metastases (>2mm).

The false negative rate of sentinel lymph node cryosection is 0.46%, the false positive rate is 2.3%. In cases of axillary lymph node dissection due to grossly metastatic sentinel lymph nodes, 76.7% of cases recorded no additional metastatic lymph nodes, 17.5% had 1 to 2 additional metastatic lymph nodes. In general, radioactive isotope STHGC is a safe method, with a low complication rate, helping to shorten postoperative care time.

Conclusion: Sentinel lymph node biopsy with radioisotope Technetium 99m sulfur colloid is a safe and effective method for early-stage breast cancer cases that have not clinically metastasized to axillary lymph nodes. The Z0011 and AMAROS studies can be applied to the group of patients with breast-conserving surgery metastases from 1 to 2 lymph nodes accompanied by adjuvant radiotherapy to the entire breast-axilla.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy, Identification rate, AMAROS, Z0011.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh lý ung thư phổ biến, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới. Theo GLOBOCAN 2020, xuất độ chuẩn tuổi của ung thư vú nữ giới tại Việt Nam là 47,8/100.000 và tử suất là 13,6/100.000. Điều trị kết hợp đa mô thức đem lại kết quả rất khả quan, đặc biệt là ung thư vú giai đoạn sớm I, IIA với tỉ lệ sống còn 5 năm trên 85%. Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư vú, phương pháp phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch nách tận gốc biến đổi được coi là phẫu thuật tiêu chuẩn, áp dụng cho các ung thư vú giai đoạn còn mổ được. Tuy nhiên, chỉ 20 - 30% các trường hợp này là có di căn hạch nách khi nạo. Nghiên cứu tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM) trên 3195 ca ung thư vú

cT1-2N0 chỉ có 23,7% có di căn hạch. Như vậy phần lớn các trường hợp này là nạo hạch nách không cần thiết. Nạo hạch nách có nhiều biến chứng như phù tay, rối loạn cảm giác vùng nách và mặt trong cánh tay, giới hạn vận động khớp vai. Trên cơ sở hạch lính gác là hạch bạch huyết đầu tiên nhận dẫn lưu bạch huyết từ tuyến vú, khi hạch lính gác chưa bị di căn, hiếm khi có di căn nhảy cóc vào các hạch sau nó.

Từ những năm cuối thế kỷ 20, sinh thiết hạch lính gác (STHLG) đã được thực hiện và các nghiên cứu sau đó đã chứng minh là có hiệu quả tương đương với nạo hạch nách trong việc đánh giá chính xác tình trạng hạch nách. Nghiên cứu NSABP B-32 cho thấy những trường hợp không di căn hạch lính gác, không cần phải nạo hạch. Các nghiên cứu lớn sau đó cho thấy rằng trong một số trường hợp di căn hạch lính gác cũng có thể không cần nạo hạch. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng hiện nay đã áp dụng STHLG cho ung thư vú giai đoạn sớm. Lợi ích STHLG mang lại là giảm biến chứng vùng nách, giảm tỷ lệ phù tay, tăng chất lượng sống,… nhưng không ảnh hưởng tái phát và sống còn. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã nghiên cứu giá trị của STHLG từ năm 2009. Kết quả báo cáo cho thấy tỷ lệ nhận diện thành công cao, âm tính giả trong giới hạn cho phép. Chúng tôi đã tiến hành các nghiên cứu STHLG bằng chất màu (xanh methylen, blue patent V) đến năm 2017 thì bị gián đoạn vì thiếu hụt nguồn cung. Đến năm 2022, khi có được dược chất phóng xạ, chúng tôi triển khai lại kỹ thuật STHLG bằng đồng vị phóng xạ. Nhằm đánh giá kết quả bước đầu của phương pháp này, chúng tôi tiến hành tổng kết kết quả STHLG bằng đồng vị phóng xạ trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân ung thư vú, có giải phẫu bệnh là carcinôm giai đoạn sớm (0, I, II) chưa di căn hạch nách trên lâm sàng, được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 1/2022 đến tháng 10/2022.

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

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

- Tiêu chuẩn chọn vào:

BN ung thư vú giai đoạn sớm (0, I, II) chưa di căn hạch nách trên lâm sàng.

Có giải phẫu bệnh là carcinôm vú.

- Tiêu chuẩn loại:

BN ung thư vú giai đoạn III trở đi.

BN ung thư vú có hóa trị tân hỗ trợ.

- Tất cả bệnh nhân đều được tiêm dược chất phóng xạ T^{99M} có gắn sulfur colloid, liều là 1mCi quanh quầng vú bên bệnh, sau đó được chụp xạ hình bằng máy SPECT, ghi nhận số lượng hạch bắt phóng xạ sau tiêm ít nhất 60 phút. Đối với các trường hợp phẫu thuật từ thứ 3 đến thứ 7 trong tuần thì chúng tôi thực hiện quy trình 02 ngày (tiêm vào buổi chiều ngày trước phẫu thuật); và các trường hợp phẫu thuật vào thứ 2, chúng tôi thực hiện quy trình 01 ngày (tiêm vào buổi sáng ngày phẫu thuật)

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

- Chúng tôi tiến hành khảo sát các đặc điểm kỹ thuật mổ, kết quả bước đầu của nghiên cứu như tỉ lệ nhận diện hạch lính gác, tỉ lệ di căn hạch, tỉ lệ âm giả - dương giả của

cắt lạnh, số hạch di căn thêm sau khi nạo hạch đối với trường hợp có di căn hạch lính gác, kết quả hậu phẫu ban đầu, các biến chứng sớm, qua đó đánh giá khả năng thành công của phương pháp này.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

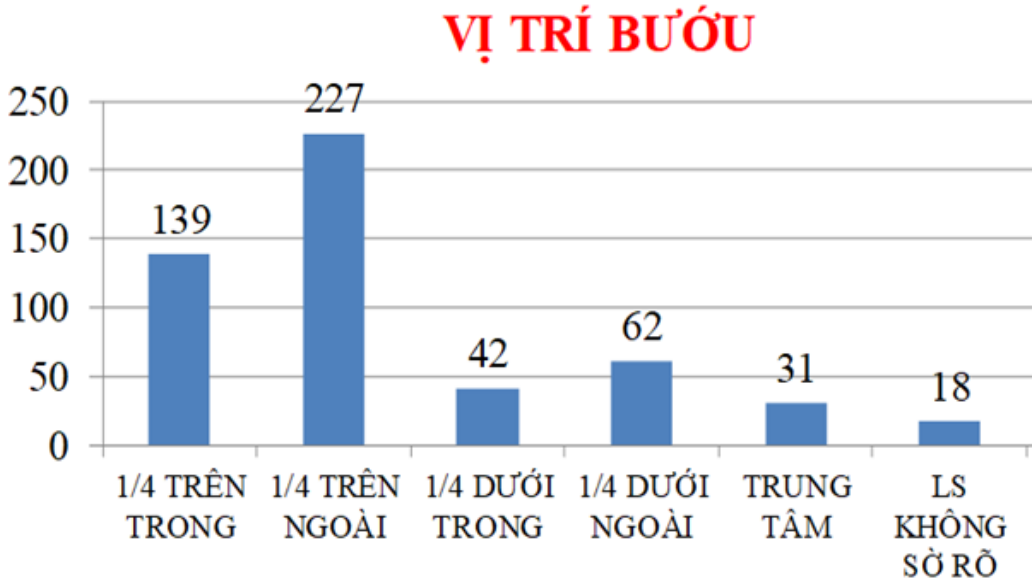
Qua khảo sát 520 trường hợp BN carcinôm vú giai đoạn sớm được STHLG bằng đồng vị phóng xạ Tc99m gắn sulfur colloid, trong thời gian từ tháng 1/2022 đến tháng 10/2022, chúng tôi ghi nhận các kết quả như sau.

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu:

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 51,6 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 22 tuổi và lớn tuổi nhất là 80 tuổi. Đa phần bệnh nhân tham gia nghiên cứu có BMI bình thường (< 23) chiếm tỉ lệ 57,3%, 42,4% bệnh nhân còn lại có BMI ≥23. Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn của WHO - BMI dành cho người Châu Á.

3.2. Đặc điểm bệnh học:

Kích thước bướu trung bình trong nghiên cứu là 2,76cm, trong đó kích thước bướu nhỏ nhất là 0,5cm và lớn nhất là 15cm. Vị trí sang thương vú đa phần nằm ở ¼ trên ngoài với 43,7% trường hợp, sang thương vú ở vị trí trung tâm là ít nhất với 6% trường hợp. Ngoài ra, trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận có 18 trường hợp không sờ thấy sang thương vú khi khám lâm sàng, chiếm tỉ lệ 3.5%.



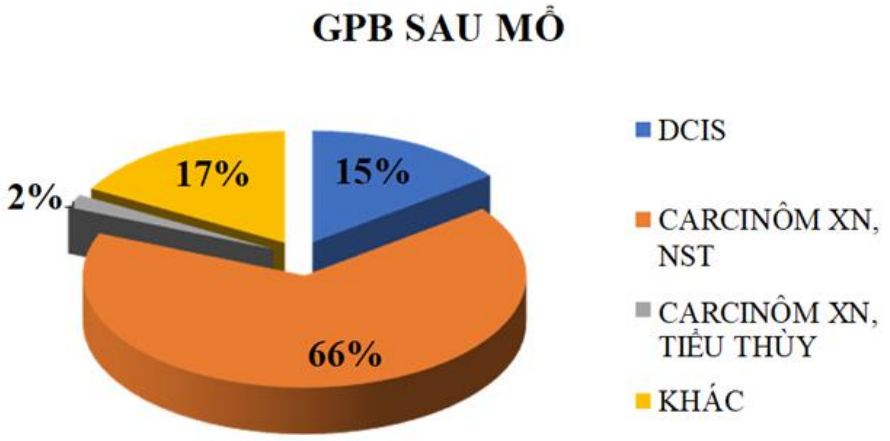
3.3. Đặc điểm cận lâm sàng:

3.3.1. Hình ảnh học:

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy đa phần bệnh nhân không ghi nhận có hạch nách trên lâm sàng và siêu âm, chiếm tỉ lệ 65,5%. Bệnh nhân có hạch nách được phát hiện khi khám lâm sàng hoặc siêu âm là 179 trường hợp, trong đó 108 trường hợp được FNA hạch nách vì có dấu hiệu nghi ngờ. Kết quả FNA chủ yếu là hạch viêm với 107/108 trường hợp và 01 trường hợp đánh giá hạch nghi ngờ di căn.

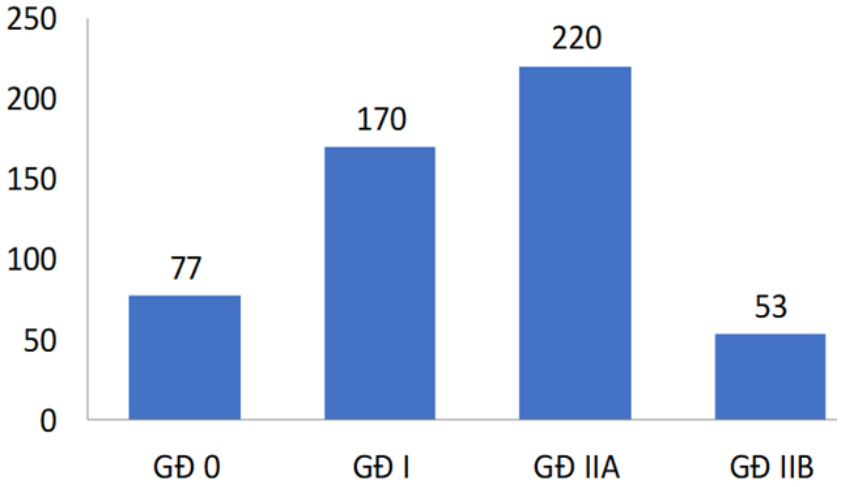
3.3.2. Mô bệnh học:

Chúng tôi ghi nhận:



Đa số là dạng NST chiếm tỉ lệ > 60%, có 15% là carcinôm vú tại chỗ.

3.3.3. Giai đoạn bệnh:



Đây là phân bố giai đoạn bệnh mà chúng tôi tổng kết được sau khi có kết quả GPB sau cùng, 89,8% là giai đoạn từ 0 đến IIA.

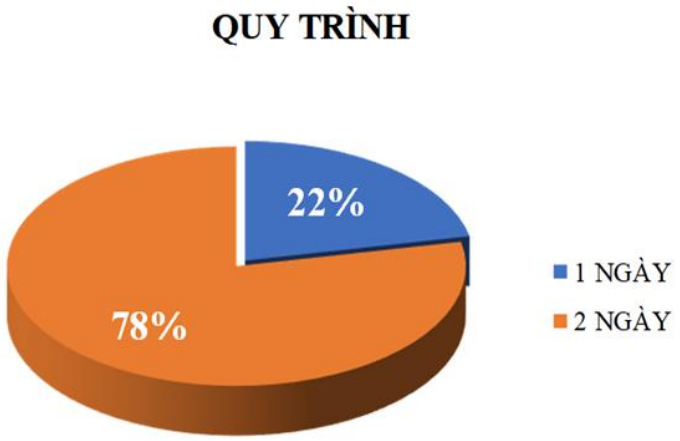
3.3.4. Phân nhóm sinh học:

	Số TH	**Tỉ lệ %**
Luminal A	101	19,4
Luminal B, HER2 (-)	189	36,3
Luminal B, HER2 (+)	89	15,2
Her2 (+)	88	17,1
Tam âm	53	11,7

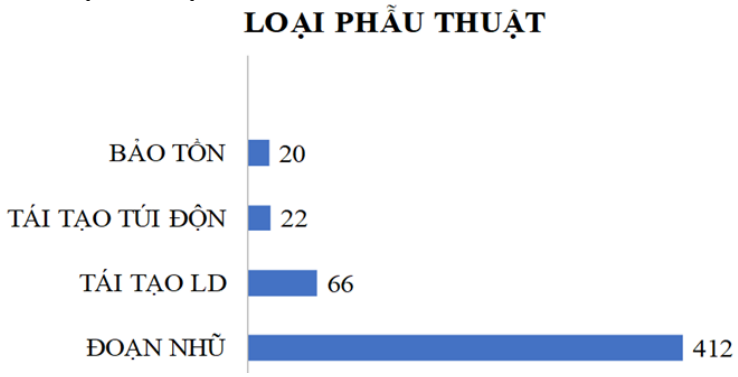
3.4. Đặc điểm điều trị:

3.4.1. Quy trình:

Đa phần là quy trình 02 ngày, BN sẽ được tiêm phóng xạ vào chiều ngày hôm trước ngày phẫu thuật; trong đó có 22% là quy trình 1 ngày, BN sẽ được tiêm phóng xạ vào buổi sáng và mổ vào trưa hoặc chiều cùng ngày (đây là các trường hợp được tiến hành trong thời gian đầu và các trường hợp được phẫu thuật vào ngày thứ 2 trong tuần).

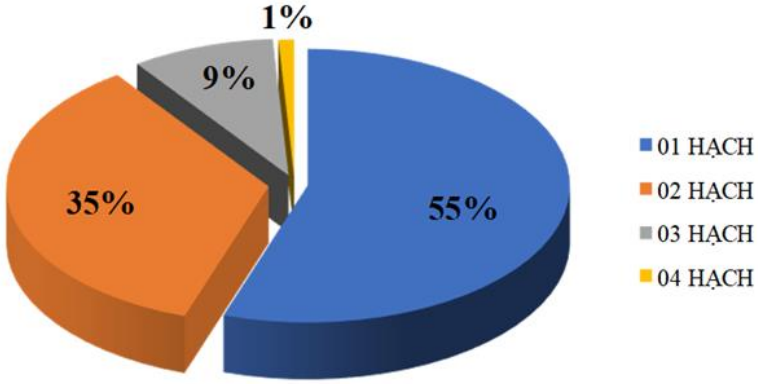


3.4.2. Loại phẫu thuật của bệnh nhân:



Đa số loại phẫu thuật trong nghiên cứu chúng tôi là đoạn nhũ (79%), có 21% BN lựa chọn giữ lại tuyến vú (bảo tồn, tái tạo).

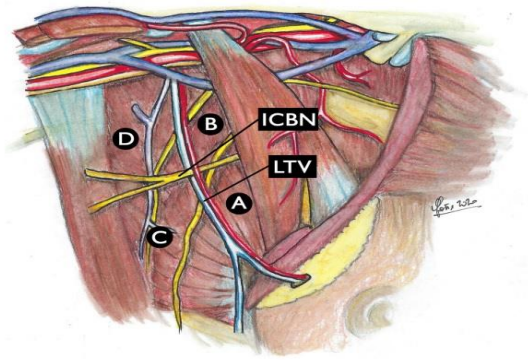
3.4.3. Số lượng hạch sau xạ hình:



55% là phát hiện 01 hạch nóng sau xạ hình, 35% ghi nhận có 2 hạch nóng và 9% ghi nhận có 03 hạch nóng sau xạ hình.

3.4.4. Phân nhóm vị trí hạch theo Clough:

Chúng tôi sử dụng phân nhóm vị trí hạch theo tác giả Clough nhằm thống nhất và thuận tiện trong ghi nhận cũng như đánh giá kết quả nghiên cứu; qua đó hạch nhóm I được chia thành 04 nhóm A, B, C, D tùy theo vị trí hạch so với vị trí bắt chéo của thần kinh gian sườn - canh tay (ICBN) và tĩnh mạch ngực ngoài (LTV).



a. Hạch bắt phóng xạ:

Vị trí hạch	S1 (%)	S2 (%)	S3 (%)	S4 (%)	S5 (%)	S6 (%)	S7 (%)
IA	253 (48,7)	96 (33,4)	31 (27,2)	8 (29,6)	2 (28,6)	1 (20,0)	00
IB	145 (27,9)	109 (38,0)	44 (38,6)	17 (63,0)	5 (71,4)	3 (60,0)	1 (100)
IC	55 (10,6)	32 (11,1)	17 (14,9)	2 (7,4)	00	1 (20,0)	00
ID	66 (12,7)	49 (17,1)	22 (19,3)	00	00	00	00
II	01 (0,2)	01 (0,3)	00	00	00	00	00
Tổng	**520**	**287**	**114**	**27**	**7**	**5**	**1**

Chúng tôi nhận thấy đa phần hạch nóng được ghi nhận ở nhóm IA, IB, hạch nhóm IC và IC ít hơn nhiều (khoảng 10%); cá biệt có 02 trường hợp ghi nhận hạch nóng là hạch nhóm II.

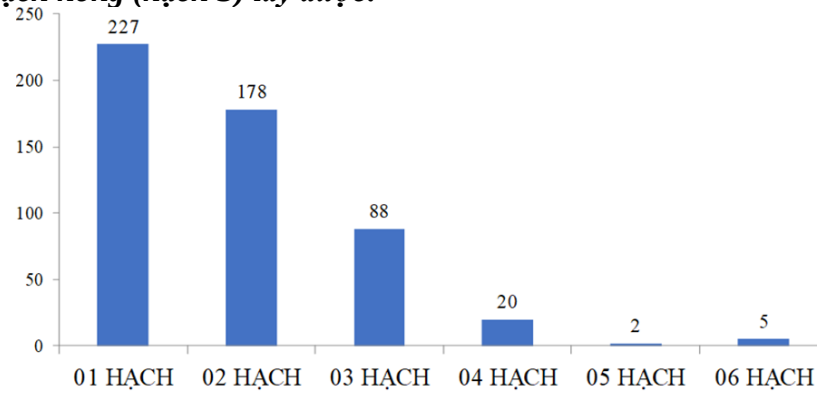
(02 trường hợp hạch nóng là tính S1 và S2).

b. Hạch không bắt phóng xạ:

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

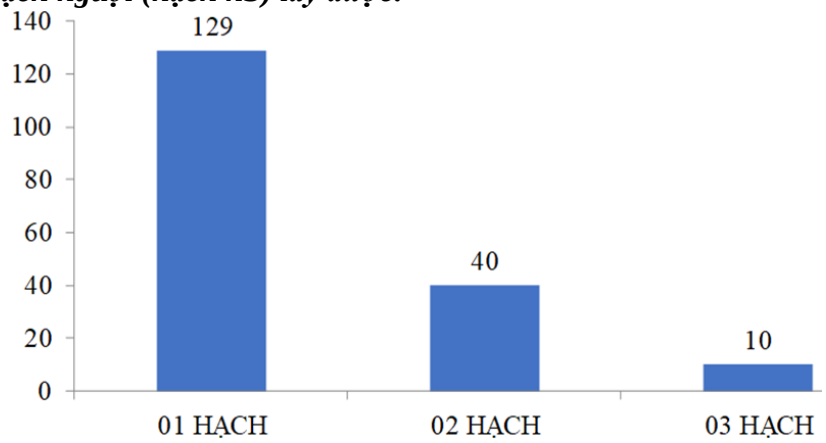
Vị trí hạch	nS1 (%)	nS2 (%)	nS3 (%)
IA	72 (42,4)	21 (45,7)	3 (30)
IB	58 (34,1)	15 (32,6)	6 (60)
IC	15 (8,8)	1 (2,2)	0
ID	25 (14,7)	9 (19,6)	1 (10)
Tổng	**170**	**46**	**10**

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



Số hạch nóng (S) lấy được đa phần là 1 hạch, có 17% lấy được 03 hạch.

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



3.4.7. Số trường hợp thất bại:

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận 4 trường hợp thất bại sinh thiết hạch gác cửa do không phát hiện hạch bắt phóng xạ sau xạ hình, và ngày phẫu thuật cũng không ghi nhận hạch bắt phóng xạ khi dò tìm, chiếm tỉ lệ 0,07%.

3.4.8. Tình trạng di căn hạch:

a. Kết quả cắt lạnh:

Trong 520 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận kết quả cắt lạnh là di căn hạch ở 86 trường hợp, chiếm tỉ lệ 16,5%, các trường hợp còn lại đều là hạch không di căn.

b. Số lượng hạch di căn:

Chúng tôi ghi nhận đa phần các trường sinh thiết hạch gác cửa dương tính có 1 hạch di căn khi cắt lạnh với 72%. Trường hợp có nhiều hạch di căn nhất là 3 hạch với 9%, bên cạnh đó có 19% trường hợp có di căn 2 hạch. Phân tích cụ thể hơn cho thấy, có 61% các trường hợp này là chỉ có di căn hạch S, 15% là chỉ di căn hạch nS, và có 10% các trường hợp di căn cả hạch S và hạch nS.

Hạch di căn	Tần số (%)
S	61 (70,9)
nS	15 (17,4)
S + nS	10 (11,7)

c. Kích thước ổ di căn:

Kích thước ổ di căn trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,05mm, trong đo ổ di căn nhỏ nhất ghi nhận được là 1mm và lớn nhất là 12mm. Ngoài ra, di căn đại thể (>2mm) chiếm tỉ lệ chủ yếu trong các trường hợp phát hiện di căn hạch sau sinh thiết hạch gác cửa với 68,6%. Tỉ lệ di căn vi thể là 12,8%. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận có 16 trường hợp có kết quả cắt lạnh là di căn hạch nhưng không ghi nhận kích thước ổ di căn.

3.5. Kết quả cắt thường:

Chúng tôi ghi nhận có 5 trường hợp phát hiện thêm 1 - 2 hạch di căn sau khi cắt thường. Ngoài ra, trong số 86 trường hợp có kết quả cắt lạnh hạch nách là di căn, có 2 trường hợp sau khi cắt thường là hạch nách không di căn. Ngược lại, có 2 trong 434 trường hợp có kết quả cắt lạnh là hạch nách không di căn nhưng kết quả cắt thường hạch nách di căn. Do đó, tỉ lệ âm tính giả của phương pháp cắt lạnh hạch gác cửa là 0,46% và tỉ lệ dương tính giả là 2,3%.

3.6. Số lượng hạch di căn thêm khi nạo hạch nách (đối với các trường hợp di căn đại thể):

Đối với các trường hợp di căn đại thể phải nạo hạch nách, sau khi có kết quả GPB chúng tôi ghi nhận, 76% là không có hạch di căn thêm, chỉ căn thêm 1 đến 2 hạch sau khi nạo hạch nách chiếm 17,4%, điều này cũng phù hợp với kết quả của nghiên cứu AMAROS.

3.7. Đặc điểm phẫu thuật:

3.7.1. Thời gian mổ:

Trong nghiên cứu này, thời gian phát hiện được hạch nóng (S) sớm nhất là 1 phút và lâu nhất là 30 phút, kết quả này cũng tương đồng khi phát hiện hạch nguội (nS). Thời gian trung bình phát hiện được hạch S1 là 7,2 phút, còn với hạch nS1 là 9,7 phút. Tất cả phẫu thuật sinh thiết hạch gác cửa bằng đồng vị phóng xạ đều được thực hiện trong thời gian dưới 35 phút.

Hạch	Thời gian (phút)	Min-Max
S1	7,2	1 – 30
S2	10,5	1- 30
S3	12,8	2 – 35
S4	13	5 – 14
S5	15	12 -18
S6	15	15
nS1	9,7	1 – 35
nS2	11,3	3 – 30
nS3	15	15

3.7.2. Thời gian nằm viện:

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

3.7.3. Các biến chứng sớm:

Trong 520 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 5 biến chứng sớm sau mổ được ghi nhận, gồm: tụ dịch vết mổ, viêm đỏ vết mổ, hematoma vết mổ, chảy máu và tê bì cánh tay. Trong đó biến chứng tê bì cánh tay là thường gặp nhất với 15 trường hợp, chiếm tỉ lệ 2,8%. Biến chứng sau mổ ít gặp nhất là chảy máu với 2 trường hợp, chiếm tỉ lệ 0,3%.

Biến chứng (n = 520)	Tần số (%)
Tụ dịch vết mổ	6 (1,1)
Viêm đỏ vết mổ	8 (1,5)
Hematoma vết mổ	5 (0,9)
Chảy máu	2 (0,3)
Tê bì cánh tay	15 (2,8)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỉ lệ nhận diện hạch lính gác:

Phân tích tổng hợp của Kim1 năm 2006 trên 69 nghiên cứu về STHLG, gồm 8059 bệnh nhân, tỷ lệ nhận diện hạch lính gác lên tới 95%. Sử dụng đồng vị phóng xạ có tỷ lệ nhận diện 89,2% cao hơn chất màu (83,1%). Sử dụng chất màu kết hợp đồng vị phóng xạ giúp tăng tỷ lệ nhận diện so với dùng chất màu hay đồng vị phóng xạ đơn thuần. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi đã bắt đầu kỹ thuật STHLG từ tháng 10/2009. Trên 225 bệnh nhân nghiên cứu được STHLG bằng xanh Methylen, tỷ lệ nhận diện hạch lính gác rất cao lên đến 98,6%. Lớn tuổi, béo phì, bướu ½ trong, phẫu thuật viên ít kinh nghiệm và kỹ thuật tiêm là các yếu tố nguy cơ thất bại STHLG. Trong nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm FRANSENODE, tỷ lệ nhận diện hạch lính gác giống nhau ở 2 nhóm tiêm nông quanh quầng vú và tiêu quanh bướu khi sử dụng kết hợp chất màu và đồng vị phóng xạ. Tỷ lệ nhận diện hạch lính gác 99,1% ở cả 2 nhóm. Tuy nhiên, khi sử dụng chất màu hoặc đồng vị phóng xạ đơn thuần, tỷ lệ nhận diện hạch lính gác có khuynh hướng cao hơn ở nhóm tiêm quanh quầng vú (95,6% so với 93,8% ở nhóm chất màu, p = 0,24; 98,2% so với 96% ở nhóm đồng vị phóng xạ, p = 0,16). Số hạch lính gác tìm được cũng nhiều hơn ở nhóm tiêm quanh quầng vú so với tiêm quanh bướu.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ nhận diện hạch lính gác của chúng tôi đạt 99,2%, thỏa tiêu chuẩn của hội PTV tuyến vú Mỹ (> 95%), chúng tôi cũng sử dụng kỹ thuật tiêm quanh quầng vú, nhóm PTV của chúng tôi là những PTV có nhiều kinh nghiệm, đã trải qua giai đoạn training và ứng dụng của STHLG bằng phẩm màu (xanh methylen, blue patent V), và nhóm BN trong loạt nghiên cứu này đa số mức BMI là trung bình.

4.2. Số hạch lính gác lấy được:

Trong nghiên cứu này, số hạch lính gác trung bình là 3,11 hạch (1 - 6 hạch). Kết quả tương tự như nghiên cứu NSABP B-32 là 2,8 hạch và của Olliver 3,3 hạch và Li 3,13 hạch. Tác giả Lê Hồng Quang và Phạm Hồng Khoa ghi nhận số hạch lính gác trung bình là 1,5 hạch[2,3]. Vũ Kiên và Nguyễn Quang Trung báo cáo số HLG cao hơn một chút lần lượt là 1,68 và 2,11 hạch. Tỷ lệ âm tính giả liên quan trực tiếp đến số hạch lính gác lấy được[4]. Nhiều tác giả nhận thấy âm tính giả giảm khi số hạch lính gác tăng. Số hạch lính gác tối ưu vẫn còn tranh cãi. Theo nghiên cứu NSABP B32, khi sinh thiết 2 hạch có tỷ lệ âm giả giảm hơn một nửa so với chỉ sinh thiết 1 hạch. Khi sinh thiết 3 hạch, tỷ lệ âm tính giả còn 6,9%. Li ghi nhận tỷ lệ âm tính giả khi sinh thiết 1 - 2 hạch lính gác lần lượt là 23,53% và 15,79%. Tỷ lệ âm tính giả giảm hẳn khi sinh thiết 3 hạch lính gác còn 3,85% và khi sinh thiết HLG từ 4 hạch trở lên, tỷ lệ âm tính giả chỉ còn 1,79%. Độ chính xác cũng tăng theo số HLG lần lượt là 90%, 93,1%, 98,4% và 99,2%. Nghiên cứu của Oliver cũng cho thấy âm tính giả cải thiện theo số lượng hạch lính gác. Tỷ lệ âm tính giả khi sinh thiết 1 hạch là 17,7%, 2 hạch là 10%, 3 hạch là 6,9%, 4 hạch là 5,5% và ≥ 5 hạch là 1%[6]. Một số tác giả khác ủng hộ sinh thiết tất cả các hạch thỏa tiêu chuẩn là hạch lính gác. Khi giới hạn trong 3 hạch thì tỷ lệ âm giả tăng lên từ 7,7% lên 10,3%. Một số tác giả khác lại cho rằng không nên sinh

thiết quá 3 hạch vì hiếm khi chỉ di căn hạch thứ 4 trở đi do tỷ lệ hạch di căn nhảy cóc vào các hạch thứ 4 trở đi là rất hiếm (khoảng 2%). Theo đó 98% các trường hợp di căn hạch nách được phát hiện chính xác qua 3 hạch lính gác đầu tiên. 100% các trường hợp đánh giá chính xác tình trạng hạch nách khi sinh thiết 4 hạch.

4.3. Tỉ lệ di căn hạch lính gác:

Tỷ lệ di căn hạch lính gác trong nghiên cứu này là 16,5%. Kết này gần giống với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Thiệp với tỷ lệ di căn là 14,3%[20,21]. Tác giả Nguyễn Đỗ Thùy Giang ghi nhận tỷ lệ di căn hạch nách ở các trường hợp T1-2 có hạch nách không sờ thấy là 23,7%[22] Tỷ lệ hạch lính gác di căn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn do chúng tôi kết hợp thêm với siêu âm để nhận diện các hạch nách nghi ngờ. Nếu hạch nách nghi ngờ trên siêu âm sẽ làm FNA hạch nách. Các trường hợp phát hiện hạch di căn trước mổ sẽ được nạo hạch mà không STHLG. Vì vậy tỷ lệ di căn hạch lính gác trong nghiên cứu này thấp hơn tỷ lệ di căn hạch của Nguyễn Đỗ Thùy Giang. Tác giả Vũ Kiên ghi nhận tỷ lệ di căn hạch lính gác lên tới 31,6%[5]. Các tác giả khác như Nguyễn Quang Trung, Lê Hồng Quang ghi nhận tỷ lệ di căn hạch lính gác tương tự, quanh 30%[2,3]. Ngược lại tác giả Phạm Hồng Khoa nghiên cứu trên 243 trường hợp cho thấy chỉ 12,8% có di căn hạch lính gác. Các nghiên cứu sử dụng chất màu của Oliver, Golshan và Li ghi nhận tỷ lệ di căn hạch lính gác từ 24 - 38,4%[8,9].

4.4. Di căn hạch lính gác vi thể có cần nạo hạch nách?

Di căn hạch lính gác vi thể rất thường gặp khi STHLG chiếm tỷ lệ 10 - 15% các trường hợp. Tính riêng các trường hợp hạch lính gác di căn, di căn vi thể chiếm tỷ lệ 25 - 46%. Donal Weaver phân tích dữ liệu từ NSABP B-32 bằng cách cắt lát kỹ hơn và nhuộm hóa mô miễn dịch trên những trường hợp có hạch lính gác ban đầu âm tính. Tỷ lệ phát hiện di căn ẩn ở HLG là 15,9% trong đó 11,1% ITC, 4,4% di căn vi thể và 0,3% di căn đại thể[10,11,12]. Nghiên cứu Z0010 phát hiện thêm 10,5% các trường hợp di căn ẩn. Trong nghiên cứu Z0011, di căn vi thể chiếm 44,8% trong các trường hợp di căn hạch lính gác ở nhóm chỉ STHLG (164/366), tỷ lệ di căn vi thể là 37,5% 137/365 ở nhóm nạo hạch nách. Trong nghiên cứu AMAROS, di căn vi thể chiếm tỷ lệ 29% trong tất cả các trường hợp di căn hạch nách[17,18].

Câu hỏi đặt ra là có cần nạo hạch nách ở các trường hợp di căn hạch lính gác vi thể hay không. Thử nghiệm IBCSG 23-01 phân nhóm nhẫu nhiên so sánh kết quả tái phát sống còn giữa nhóm nạo hạch và nhóm không nạo. Tái phát hạch nách 10 năm: 8/467 (1,7%) so với 2/464 (< 1%) ở nhóm có nạo hạch. Sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh cũng không khác biệt. Trong phân tích gộp của Francissen, tái phát hạch nách từ 0,2 - 0,9%. Tỷ lệ tương đương với nạo hạch nách thường qui (< 1%). Từ kết quả của các nghiên cứu Z0010, NSABP B-32 và IBCSG 23-01, ASCO 2014 không khuyến cáo nạo hạch đối với các trường hợp chỉ di căn hạch nách vi thể[19,20].

4.5. Hạch lính gác dương tính đại thể, có cần nạo hạch nách thường quy?

Các nghiên cứu mở rộng ứng dụng STHLG trên nhóm hạch lính gác di căn cho thấy có thể không nạo hạch nách trong 1 số tình huống. Từ tháng 4/2001 đến tháng 2/2010, Galimberty tiến hành thử nghiệm IBCSG 23-01 ở 9 quốc gia (Úc, Bỉ, Đan Mạch, Pháp, Ý, New Zealand, Peru, Slovenia và Thụy Sĩ). 934 bệnh nhân có di căn hạch lính gác vi thể từ 27 bệnh viện và trung tâm ung thư được phân nhóm ngẫu nhiên vào 2 nhóm. 469 bệnh nhân ở nhóm chỉ STHLG và 465 bệnh nhân ở nhóm nạo hạch. 91% bệnh nhân đoạn nhũ và 9% phẫu thuật bảo tồn. Sau trung vị thời gian theo dõi 9,7 năm, sống còn không bệnh 10 năm ở nhóm chỉ STHLG không nạo hạch là 76,8% so với 74,9% ở nhóm nạo hạch (p = 0,24). Sống còn toàn bộ 10 năm là 90,8% so với 88,2% ở nhóm nạo hạch (p = 0,92). Nghiên cứu này chứng minh rằng nạo hạch nách trên những bệnh nhân có di căn hạch lính gác vi thể không cải thiện sống còn[12,13].

Nghiên cứu Z0011 được thực hiện từ 1999 đến 2004 trên các bệnh nhân ung thư vú cT1-2 phẫu thuật bảo tồn, có di căn 1-2 hạch lính gác. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào nhóm chỉ STHLG (446 ca) hoặc nạo hạch nách (445 ca). Sau thời gian theo dõi 6,3 năm, sống còn không bệnh ở nhóm chỉ STHLG là 83,9% so với 82,2 ở nhóm nạo hạch. Sống còn toàn bộ 5 năm cũng tương đương ở 2 nhóm (92,5% so với 91,8%). Sống còn 10 năm cũng không khác biệt giữa 2 nhóm. Tuy nhiên nghiên cứu này vẫn còn nhiều hạn chế như số ca tham gia nghiên cứu như ban đầu dự kiến 1900 bệnh nhân tham gia, kết thúc nghiên cứu sau 500 ca tử vong. Thực tế nghiên cứu phải kết thúc sớm do tỷ lệ tử vong thấp hơn mong đợi. Một số trường hợp có mở rộng trường chiếu lên phía trên để bao trùm hạch nách chưa nạo. Ngoài ra 18,9% bệnh nhân có thêm trường chiếu thứ 3 xạ trị vào hạch nách. Vì vậy áp dụng nghiên cứu này chỉ khi thỏa các tiêu chí của Z0011 (bướu T1-2, phẫu thuật bảo tồn, không có hóa trị tân hỗ trợ trước đó, di căn 1 - 2 hạch)[18]. Đối với các trường hợp đoạn nhũ, có 2 nghiên cứu lớn là AMAROS và OTOASOR. Cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu tiến hành nghiên cứu AMAROS từ năm 2001 đến năm 2010 trên 4823 bệnh nhân cT1-2N0M0 có di căn hạch lính gác được phân nhóm ngẫu nhiên vào 2 nhóm nạo hạch nách và xạ trị hạch nách. Trong nghiên cứu này, 60% là di căn hạch đại thể. 95% các trường hợp chỉ di căn 1 - 2 hạch. Phẫu thuật bảo tồn chiếm 82%. Sau trung vị thời gian theo dõi là 6,1 năm, sống còn không bệnh 5 năm ở nhóm xạ trị hạch nách là 82,7% tương đương với 82,9% ở nhóm nạo hạch nách. Sống còn toàn bộ 5 năm cũng không khác biệt (92,5% sp với 93,3%, p = 0,34)[17,18].

Viện Ung thư Hungary cũng tiến hành nghiên cứu OTOASOR từ năm 2002 đến 2009 trên các bệnh nhân ung thư vú cT1 và cT2 ≤ 3cm có di căn hạch lính gác. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên gồm 244 bệnh nhân ở nhóm nạo hạch nách và 230 bệnh nhân ở nhóm xạ trị hạch nách. Khoảng 80% bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn ở cả 2 nhóm. 60% di căn hạch lính gác đại thể. Sống còn không bệnh 8 năm ở nhóm xạ trị hạch nách là 77,4% so với 72,1% ở nhóm nạo hạch (p = 0,51). Sống còn toàn bộ 8 năm ở nhóm xạ trị hạch nách là 84,8% so với

77,9% ở nhóm nạo hạch (p = 0,06).

4.6. Thời gian hậu phẫu và ti lệ biến chứng sớm ghi nhận được rất thấp, thời gian hậu phẫu trung bình là 2,5 ngày đối với phẫu thuật đoạn nhũ hoặc bảo tồn và 3,5 ngày đối với phẫu thuật tái tạo vú. Qua đó cho thấy đây là phương pháp an toàn và hiệu quả cho BN.

V. KẾT LUẬN

STHLG bằng đồng vị phóng xạ trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm là phương pháp an toàn, tỉ lệ biến chứng thấp, tỉ lệ nhận diện cao (> 99%), trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. Chúng tôi đề nghị triển khai và áp dụng phương pháp này trong chẩn đoán và điều trị; nhằm giúp BN ung thư vú giai đoạn sớm 0, I, II, có cNo được hưởng lợi rất nhiều. Có thể áp dụng kết quả của nghiên cứu Z0011 và AMAROS vào các trường hợp phẫu thuật bảo tồn có STHLG (di căn 1 - 2 hạch, không cần nạo hạch, mà kết hợp xạ trị).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kim T, Giuliano AE, Lyman GH.** Lymphatic maping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer. 2006; 106:4.
2. **Phạm Hồng Khoa.** Nghiên cứu ứng dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn sớm. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2017
3. **Lê Hồng Quang.** Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch của trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách ở bệnh nhân ung thư vú. Luận án Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2012.
4. **National Cancer Institute.** Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE). Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf. Last accessed October 10th 2022.
5. **Vũ Kiên.** Nghiên cứu tình trạng di căn hạch gác bằng dược chất phóng xạ làm cơ sở xác định phương pháp phẫu thuật ung thư vú giai đoạn I, IIa. Luận án Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2015.
6. **Krag DN, Anderson SJ, et al.** Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary -lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol. 2007; 8(10):881.
7. **Olivier F, Courtois A, Jossa V et al.** Sentinel lymph node mapping with patent blue dye in patients with breast cancer: a retrospective single institution study. Gland Surg. 2021 Sep; 10(9): 2600–2607.
8. **Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al.** Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. Surgery. 2005; 138(1):56–63.
9. **Golshan M, Nakhlis F.** Can Methylene Blue Only Be Used in Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer?. Breast J. 2006; 12(5):428-30. doi: 10.1111/ j.1075-122X. 2006. 00299.x.
10. **Straalman K, Kristoffersen US, Galatius H, et al.** Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. Breast. 2008; 17:167–171.
11. **Li H, Jun Z, Zhi-Cheng G, et al.** Factors that affect the false negative rate of sentinel lymph node mapping with methylene blue dye alone in breast cancer. J Int Med Res. 2019; 47:4841-53.

12. **Tallet A, Lambaudie E, Cohen M, et al.** Locoregional treatment of early breast cancer with isolated tumor cells or micrometastases on sentinel lymph node biopsy. World J Clin Oncol. 2016; 7 (2):243–252.
13. **Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al:** Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: Results from a prospective international cooperative group trial. Ann Surg Oncol. 2006; 13:491-500.
14. **Francissen CM, Dings PJ, van Dalen T, et al.** Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 4140-4149.
15. **Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al.** Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318: 918-926.
16. **Savolt A, Peley G, Polgar C, et al.** Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the optimal treatment of the axilla - surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single Centre, phase III, non-inferiority trial. Eur J Surg Oncol. 2017; 43:672–9.
17. **Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al.** Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014; 15:1303.
18. **Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M, et al.** Does a Positive Axillary Lymph Node Needle Biopsy Result Predict the Need for an Axillary Lymph Node Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients in the ACOSOG Z0011 Era? Ann Surg Oncol. 2016; 23(4):1123-8.doi:10.1245/s10434-015-4944-y.
19. **Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al.** Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg. 2015; 261:547.
20. **Trần Văn Thiệp, Trương Văn Trường, Huỳnh Hồng Hạnh và cs.** Sinh thiết hạch lính gác trong carcinôm vú giai đoạn sớm 0-I-II. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh. 2010;14(4):441.
21. **Trần Văn Thiệp, Trương Văn Trường, Huỳnh Hồng Hạnh và cs.** Khả năng ứng dụng sinh thiết hạch lính gác bằng xanh methylene trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. Báo cáo tại Hội thảo hàng năm phòng chống ung thư Thành phố Hồ Chí Minh lần thứ 17. Tháng 12 năm 2014.
22. **Thiep TV, Thanh NV, Hanh HH et al.** Sentinel node biopsyin DCIS breast cancer patients with mastectomy. Journal of Oncology Vietnam. 2016;5:80-88.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC ỨC CHẾ CDK4/6 KẾT HỢP NỘI TIẾT TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ DI CĂN THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH

Phan Thị Hồng Đức[1], Lê Thị Hồng Vân[2], Nguyễn Hoàng Quý[3], Lương Hoàng Tiên[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định thời gian sống còn không bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân carcinôm vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được điều trị thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết. Khảo sát một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến sống còn không bệnh tiến triển, sống còn toàn bộ. Đánh giá một số độc tính của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu 180 trường hợp được điều trị thuốc ức chế CDK4/6 (ribociclib hoặc palbociclib) kết hợp với thuốc ức chế aromatase hoặc fulvestrant được nhập viện điều trị tại BVUB TP. HCM từ 01/3/2021 đến 01/4/2023.

Kết quả: Trung vị thời gian theo dõi 14 tháng. Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển. Trung bình thời gian sống còn không bệnh tiến triển: 20,9 tháng (95% CI 19,1-22,7). Tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng tương ứng là: 85,6%; 68,6%; 58,5%.

Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị thuốc ức chế CDK4/6 bước 1. Trung vị sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị bước 2, bước 3, bước 4, bước 5 lần lượt là: 16 tháng, 9 tháng, 8 tháng, 1 tháng.

Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn toàn bộ. Trung bình thời gian sống còn toàn bộ: 27,1 tháng (95% CI 25,8 - 28,4). Tỉ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng tương ứng là: 92,1%; 86,4%; 83,3%.

Bước điều trị thuốc ức chế CDK4/6; vị trí tái phát, di căn; tình trạng đáp ứng nội tiết; mức độ dương tính của ER: là yếu tố tiên lượng độc lập với sống còn không bệnh tiến triển. Yếu tố tiên lượng độc lập thì chưa được xác lập đối với sống còn toàn bộ.

Sử dụng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết trong carcinôm vú an toàn cho bệnh nhân: độc tính độ 3, 4 về huyết học ghi nhận giảm bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) (53,9%), không có sốt và có thể kiểm soát được.

Kết luận: thuốc ức chế CDK4/6 (ribociclib hoặc palbociclib) kết hợp với nội tiết có hiệu quả cao và độc tính thấp.

[1]*TS.BS. Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

[2]*Bác sĩ điều trị khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*Phó Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hồng Vân

Email: lanhongvan@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF CDK4/6 PLUS ENDOCRINE THERAPY FOR PATIENTS WITH HR+/HER2- METASTATIC BREAST CANCER

Purpose: We aimed to assess PFS, OS, factors influencing PFS, OS. Evaluating the safety of CDK4/6i plus endocrine therapy.

Methods: In this retrospective nonrandomized study, the authors reviewed records of 180 patients treated with CDK4/6i (palbociclib or ribociclib) plus endocrine therapy in HR+/HER2– MBC patients at Ho Chi Minh city Oncology Hospital from 01/3/2021 to 01/4/2023.

Results: Median follow-up was 14 months. The median progression - free survival (PFS) and overall survival (OS) periods were not reached. The mean progression-free survival was 20,9 months (95% CI 19,1 - 22,7). The PFS rates at 6, 12 and 18 months were 85,6%; 68,6% and 58,5%, respectively.

Median PFS was not reached in patients receiving first-line CDK4/6i + ET combination. The median PFS for patients who received CDK4/6i as second-line, third-line treatment, forth-line and fifth-line was 16, 9, 8 months and 1 month, respectively.

The mean OS was 27,1 months (95% CI 25,8-28,4). The OS rates at 12, 18 and 24 months were 92,1%; 86,4% and 83,3%, respectively.

Line of CDK4/6i, site of metastasis, endocrine resistance, ER status were identified as independent prognostic factors for PFS. The independent prognostic factors for OS were not recorded. Grade 3/4 hematologic toxicity (neutropenia (53,9%)) was negligible and it could be controlled.

Conclusion: It has shown high efficacy and low toxicity in CDK4/6i plus endocrine therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh lý ác tính thường gặp. Ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được đặc trưng bởi ER hoặc PR dương tính, HER2 âm tính là phân nhóm phổ biến nhất, chiếm khoảng 60 - 70% bệnh nhân ung thư vú[1]. Liệu pháp nội tiết vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu đối với phân nhóm này. Mặc dù liệu pháp kháng estrogen thường có hiệu quả bước đầu nhưng khoảng 50% bệnh nhân ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính sẽ tiến triển thành kháng nội tiết[2]. PFS và OS ở những bệnh nhân ung thư vú di căn, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được điều trị ban đầu bằng nội tiết cao hơn những bệnh nhân được hóa trị ban đầu, HR = 0,83 (95% CI: 0,69–0,99) và HR = 0,71 (95% CI: 0,58–0,86)[13].

Thuốc ức chế CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) đã cải thiện đáng kể kết cục của bệnh nhân ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính giai đoạn tiến xa so với kháng estrogen đơn trị bằng cách nhắm vào đích chu kỳ tế bào. Đầu tiên, nghiên cứu PALOMA-1/TRIO-18 cho thấy palbociclib kết hợp letrozole cải thiện có ý nghĩa PFS so với letrozole đơn trị (trung vị PFS 20.2 tháng so với 10.2 tháng, HR 0.49; 95% CI: 0.32–0.75; p = 0.0004), nhưng không có lợi ích OS [14]. Sau đó, MONARCH 2 và MONALEESA 3 chứng minh lợi ích PFS tương tự với abemaciclib và ribociclib. Riêng ribociclib giúp cải thiện OS so với fulvestrant đơn trị (trung vị chưa đạt được so với 40.0 tháng, HR 0.72; 95% CI: 0.57-0.92, p = 0.00455)[15,16]. Từ kết quả nhiều nghiên cứu trên, các hướng dẫn quốc tế đã khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết cho ung thư vú tiến xa thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, không có khủng hoảng tạng.

Tại Việt Nam, thuốc ức chế CDK4/6 có mặt từ năm 2021 (palbociclib: tháng 3/2021, ribociclib: tháng 5/2021) được chỉ định cho bệnh nhân ung thư vú tại chỗ tiến xa hoặc di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, đã làm phong phú thêm các phác đồ điều trị nội tiết ung thư vú, góp phần nâng cao tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân.

Câu hỏi đặt ra là: Kết quả điều trị của thuốc ức chế CDK4/6 trong ung thư vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM như thế nào?

Để trả lời câu hỏi trên chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài: "Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết trong điều trị ung thư vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính" để đánh giá kết quả và rút ra kinh nghiệm điều trị. Thực hiện đề tài này, chúng tôi có những mục tiêu như sau:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định thời gian sống còn không bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân carcinôm vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được điều trị thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết.

2. Khảo sát một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến sống còn không bệnh tiến triển, sống còn toàn bộ.

3. Đánh giá một số độc tính của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết ở bệnh nhân carcinôm vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chuẩn thu nhận:

Bệnh nhân nữ, tuổi ≥ 18.

Ung thư vú tái phát, di căn theo AJCC 8 (2017) được nhập viện điều trị tại BVUB TP. HCM từ 01/3/2021 đến 01/4/2023.

Giải phẫu bệnh là carcinôm vú, xâm nhiễm.

Hóa mô miễn dịch có ER (+), PR (+) hoặc (-), HER2 (-).

Đã mãn kinh hoặc đã cắt chức năng buồng trứng (bằng thuốc hoặc phẫu thuật).

Điều trị thuốc ức chế CDK4/6 (ribociclib hoặc palbociclib) kết hợp với ức chế aromatase hoặc fulvestrant.

ECOG 0 hoặc 1, 2, 3.

Dự trữ tủy và chức năng gan, thận đầy đủ:

Bạch cầu hạt ≥ 1000/mm^3.

Hb ≥ 9 g/dl.

Tiểu cầu ≥ 50.000/mm^3.

AST hoặc ALT < 3 lần so với giới hạn trên của mức bình thường.

Bilirubin toàn phần < 2 lần so với giới hạn trên của mức bình thường.

Độ lọc cầu thận ≥ 30ml/phút/1,73m^2 tính theo công thức Crockroft-Gault.

Điện tâm đồ: khoảng QTcF < 450mili giây (áp dụng đối với nhóm điều trị với ribociclib).

Các nhóm đối tượng đặc biệt:

Suy giảm chức năng gan: Child-Pugh loại C (đối với nhóm palbociclib: dùng 75 mg/ngày), Child-Pugh loại B và C (đối với nhóm ribociclib: 400mg/ngày).

Suy giảm chức năng thận: độ lọc cầu thận ≥ 15mL/phút (đối với nhóm palbociclib: không cần chỉnh liều).

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân không thuộc tiêu chuẩn thu nhận.

Bệnh nhân di căn tạng, đang có khủng hoảng tạng.

2.3. Xử lý số liệu:

Dùng phần mềm SPSS 20.0 để xử lý số liệu.

Khảo sát sống còn bằng phương pháp Kaplan – Meier.

Phân tích tương quan bằng phép kiểm Log – rank.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 01/3/2021 đến 01/4/2023 chúng tôi khảo sát được 180 trường hợp carcinôm vú tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được điều trị thuốc ức chế CDK4/6 (ribociclib hoặc palbociclib) kết hợp với ức chế aromatase hoặc fulvestrant tại BVUB TP. HCM thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ đề ra.

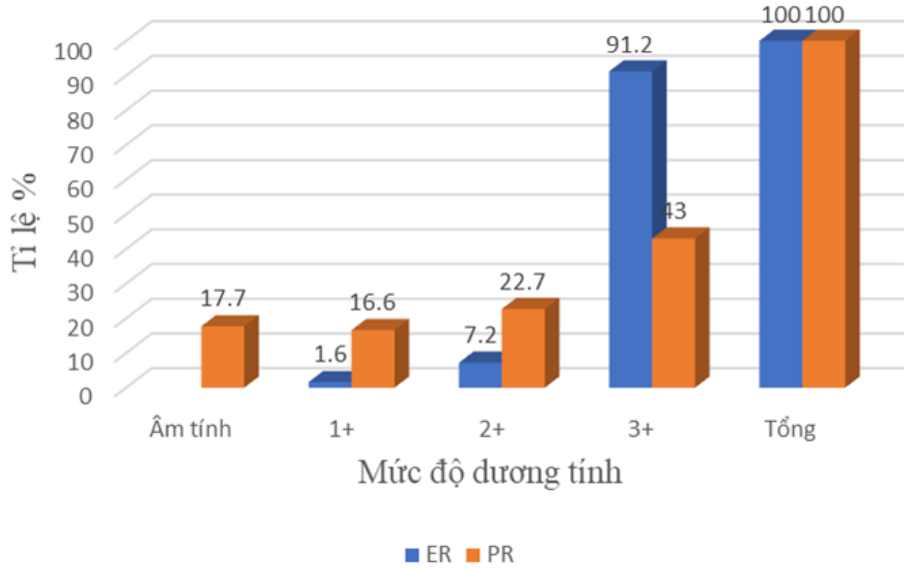
Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	N (N = 180)	Tỉ lệ %
Tuổi		
< 65	150	83,3
≥ 65	**30**	**16,7**
ECOG		
0	6	3,3
1	**149**	**82,8**
2	23	12,8
3	2	1,1
Grad mô học		
1	13	7,2
2	**133**	**73,9**
3	23	12,8
Không xác định được	11	6,1
Ki67		
< 20%	66	36,7
≥ 20%	**114**	**63,3**
Tình trạng HER2		
Âm tính	**163**	**90,6**
1+	8	4,4
2+ và FISH âm tính	9	5
Các phương pháp ức chế buồng trứng		
Đã mãn kinh	**92**	**51,1**
Chưa mãn kinh – cắt 2 phần phụ	75	41,7
Chưa mãn kinh - GnRH	12	6,6
Chưa mãn kinh – xạ trị 2 phần phụ	1	0,6
Giai đoạn khi bắt đầu điều trị thuốc ức chế CDK4/6		
Tái phát	**123**	**68,3**
IV	57	31,7

Giai đoạn trước khi tái phát (N = 123)		
I	7	3,9
II	48	26,6
III	**57**	**31,7**
Không xác định được	11	6,1
DFI		
< 12 tháng	8	4,4
12-24 tháng	23	12,8
> 24 tháng	**92**	**51,1**
Giai đoạn IV từ đầu	57	31,7
Số cơ quan bị tái phát		
1	67	37,2
2	68	37,8
≥ 3	45	25
Vị trí tái phát		
Chỉ di căn xương	42	23,3
Di căn tạng	**114**	**63,3**
Khác	24	13,4
Tổn thương đo được		
Không	46	25,6
Có	134	74,4
Hóa trị di căn		
Không	30	16,7
Không (do thuốc ức chế CDK4/6 bước 1)	114	63,3
Có	**36**	**20**
Điều trị nội tiết di căn		
Không	17	9,5
Không (do thuốc ức chế CDK4/6 bước 1)	114	63,3
Có	**49**	**27,2**
Tình trạng đáp ứng nội tiết		
Chưa điều trị nội tiết trước đó	64	35,6
Nhạy nội tiết	30	16,7
Kháng nội tiết *	**86**	**47,7**
Bước điều trị thuốc ức chế CDK4/6		
1	**114**	**63,3**
2	39	21,7
3	16	8,9
4	9	5
5	2	1,1

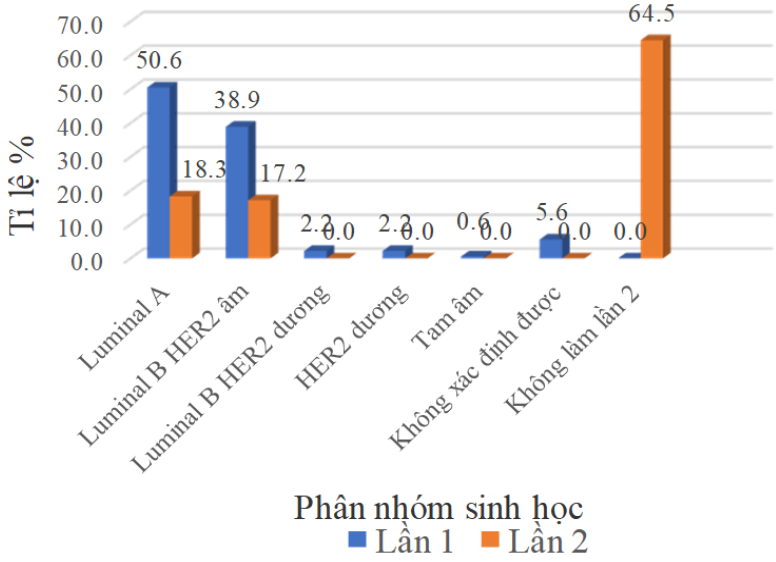
Loại thuốc ức chế CDK4/6		
Ribociclib	120	66,7
Palbociclib	60	33,3
Loại nội tiết đi kèm		
AIs	**142**	**78,9**
Fulvestrant	38	21,1

* Kháng nội tiết: Tái phát trong thời gian điều trị nội tiết bổ trợ hoặc < 12 tháng sau khi hoàn tất điều trị nội tiết bổ trợ hoặc tiến triển trong khi điều trị nội tiết giai đoạn tiến xa.



Biểu đồ 1. Tình trạng thụ thể nội tiết

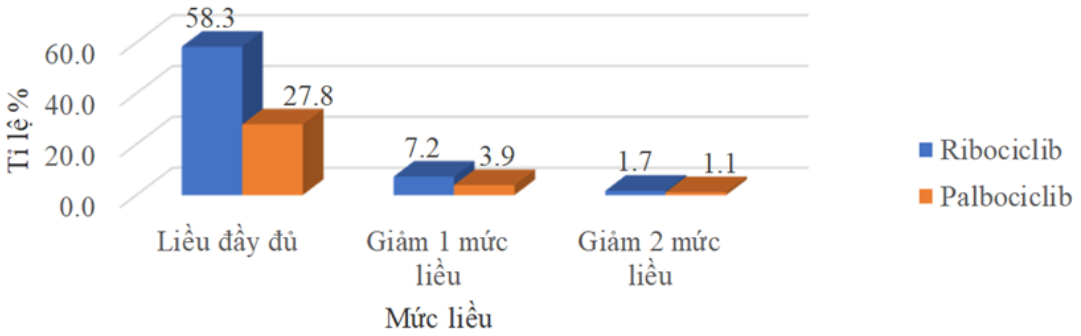
100% trường hợp đều có ER (+), trong đó có 91,2% trường hợp ER (3+). Có 17,7% trường hợp PR (-) và tất cả các trường hợp PR (-) này đều có ER (+).



Biểu đồ 2. Phân nhóm sinh học

Có 10,6% kết quả **hóa mô miễn dịch lần 1** thuộc các nhóm sau: Luminal B HER2 dương (2,2%), HER2 dương (2,2%), tam âm (0,6%), không xác định được hóa mô miễn dịch (5,6%). Tất cả 10,6% trường hợp này được sinh thiết lại sang thương tái phát để có **hóa mô miễn dịch lần 2**. Ghi nhận hóa mô miễn dịch lần 2 của nhóm trên: 3,4% thành dạng luminal A và 7,2% thành dạng luminal B HER2 âm.

Thời gian điều trị thuốc ức chế CDK4/6: Trung vị 10 tháng. Ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 29 tháng.



Biểu đồ 3. Liều thuốc ức chế CDK4/6 ban đầu

Có 86,1% trường hợp được dùng liều thuốc ức chế CDK4/6 đầy đủ ngay từ đầu.

Bảng 2. Lý do giảm liều thuốc ức chế CDK4/6 ban đầu

Lý do giảm liều ngay từ đầu	N (N = 180)	Tỉ lệ %
Bệnh nhân lớn tuổi	6	3,3
Suy thận	2	1,1
Di căn xương, xâm nhập tủy	2	1,1
ECOG 3	2	1,1
ECOG 2	12	6,7

Lý do giảm liều ngay từ đầu chủ yếu do ECOG 2 (6,7%) và bệnh nhân lớn tuổi (3,3%).

Bảng 3. Liều thuốc ức chế CDK4/6 đã giảm do độc tính

	N (N = 180)	Tỉ lệ %
Giảm 1 mức liều	53	29,4
Giảm 2 mức liều	3	1,7

Thời gian giảm liều thuốc ức chế CDK4/6 lần đầu tiên: trung vị 9,5 tuần. Thời gian ngắn nhất là 2 tuần, dài nhất đến 69 tuần. Nguyên nhân giảm liều do: Giảm bạch cầu hạt (24,4%), mệt mỏi (2,2%), tăng men gan (1,7%), thiếu máu (1,1%), viêm niêm mạc miệng (0,6%), tăng creatinin (0,6%).

Có 98/180 trường hợp (54,4%) bị trì hoãn thuốc ức chế CDK4/6. Thời gian trì hoãn: trung vị: 10,2 ngày. Ngắn nhất: 7 ngày, dài nhất: 28 ngày. Nguyên nhân trì hoãn do: giảm bạch cầu hạt (49,5%), tăng men gan (2,2%), thiếu máu (1,7%), giảm 3 dòng tế bào máu (0,6%), mệt mỏi (0,6%).

Có 70/180 trường hợp (38,9%) đã ngưng vĩnh viễn thuốc ức chế CDK4/6. Trong đó 33,9% do bệnh tiến triển, 4,4% do bệnh nhân quyết định và chỉ có 0,6% do giảm bạch cầu hạt.

Bảng 4. Phương pháp điều trị sau tiến triển thuốc ức chế CDK4/6

Phương pháp điều trị sau tiến triển thuốc ức chế CDK4/6	N (N = 61)	Tỉ lệ %
Nội tiết	7	11,5
Hóa trị	35	57,4
Chăm sóc giảm nhẹ	12	19,7
Bệnh nhân tử vong	7	11,5

Sau khi tiến triển với thuốc ức chế CDK4/6, có 57,4% bệnh nhân được hóa trị, chỉ 11,5% được tiếp tục điều trị nội tiết.

Theo dõi 180 trường hợp đến ngày 10/9/2023, trung vị 14 tháng, ngắn nhất 5 tháng, dài nhất 29 tháng. Có 11/180 trường hợp (6,1%) mất dấu.

Kết thúc nghiên cứu có 61/180 trường hợp (33,9%) bệnh tiến triển, 17/180 trường hợp (9,4%) tử vong.

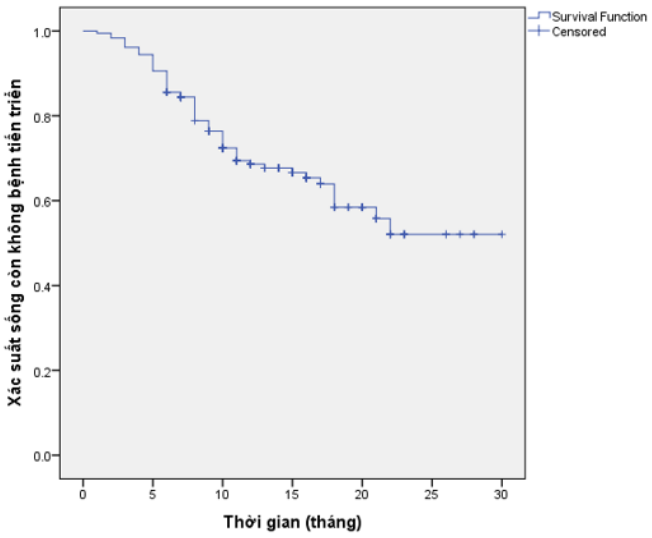
Thời gian từ bắt đầu thuốc ức chế CDK4/6 đến đáp ứng lần đầu: trung vị: 16 tuần.

Bảng 5. Đáp ứng điều trị

	N (N = 180)	Tỉ lệ %
Toàn bộ bệnh nhân		
Đáp ứng hoàn toàn	2	1,1
Đáp ứng một phần	38	21,1
Bệnh ổn định < 6 tháng	21	11,7
Bệnh ổn định ≥ 6 tháng	**95**	**52,8**
Bệnh tiến triển	24	13,3
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ	**40**	**22,2**
Tỉ lệ lợi ích lâm sàng	**135**	**74,9**
Tỉ lệ kiểm soát bệnh	**156**	**86,7**
Bệnh nhân có tổn thương đo được (n = 130)		
Đáp ứng hoàn toàn	1	0,8
Đáp ứng một phần	28	21,5
Bệnh ổn định < 6 tháng	14	10,8
Bệnh ổn định ≥ 6 tháng	**64**	**49,2**
Bệnh tiến triển	23	17,7
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ	**29**	**22,3**
Tỉ lệ lợi ích lâm sàng	**93**	**71,5**
Tỉ lệ kiểm soát bệnh	**107**	**82,3**

Chưa đạt được trung vị thời gian đáp ứng. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và tỉ lệ lợi ích lâm sàng lần lượt là 22,2% và 74,9%.

Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển.



Biểu đồ 4. Sống còn không bệnh tiến triển

Trung bình thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) ước tính theo Kaplan Meier: 20,9 tháng (95% CI 19,1 - 22,7). Tỉ lệ sống còn không bệnh tiến triển 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng tương ứng là: 85,6%; 68,6%; 58,5%.

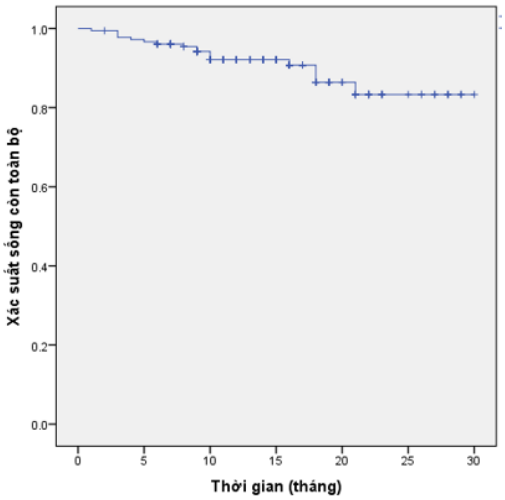
Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị thuốc ức chế CDK4/6 bước 1. Trung vị sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị bước 2, bước 3, bước 4, bước 5 lần lượt là: 16 tháng, 9 tháng, 8 tháng, 1 tháng.

Bảng 6. Phân tích đa biến liên quan đến sống còn không bệnh tiến triển

Đặc điểm	Phân nhóm so sánh	Phân tích đơn biến	Phân tích đa biến
Bước điều trị thuốc ức chế CDK4/6	Bước 1/ 2/ 3/ 4/ 5	< 0,001	< 0,001
Vị trí tái phát, di căn	Chỉ di căn xương/ di căn tạng/ vị trí khác	0,013	0,012
Đáp ứng nội tiết	Chưa điều trị nội tiết trước đó/nhạy nội tiết/kháng nội tiết	< 0,001	0,002
Mức độ dương tính ER	1+ / 2+ / 3+	< 0,001	0,04
DFI	< 12 tháng/ 12 - 24 tháng />24 tháng/ di căn ngay từ đầu	0,015	0,436
BMI	≤ 24,9 / 25-29,9 / ≥ 30	0,52	0,22
Nhóm tuổi	< 65 / ≥ 65	0,38	0,19
Phân nhóm sinh học	A/ B HER2 âm	0,85	0,56
Tình trạng HER2	Âm tính/ 1+ / 2+ và FISH âm tính	0,51	0,36
Grad mô học	1/ 2/ 3/ không xác định được	0,76	0,88
Ki67	< 20 / ≥ 20	0,42	0,99
Giai đoạn bệnh khi điều trị thuốc ức chế CDK4/6	IV / tái phát	0,01	0,216

Loại thuốc ức chế CDK4/6	Ribociclib/ palbociclib	0,99	0,89
Loại nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6	AIs/ fulvestrant	0,66	0,01
Giảm liều thuốc ức chế CDK4/6	Không giảm/ giảm 1mức liều / giảm 2 mức liều	0,35	0,92
Điều trị nội tiết trước đó khi di căn	Không/ AIs / tamoxifen	0,13	0,03

Bước điều trị thuốc ức chế CDK4/6; vị trí tái phát, di căn; tình trạng đáp ứng nội tiết; mức độ dương tính của ER: là yếu tố tiên lượng độc lập với sống còn không bệnh tiến triển.



Biểu đồ 5. Sống còn toàn bộ

Tính đến thời điểm 10/9/2023, có 17/180 trường hợp (9,4%) tử vong. Chưa đạt được trung vị thời gian sống thêm toàn bộ.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 27,1 tháng (95% CI 25,8 - 28,4). Tỉ lệ sống còn toàn bộ 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng tương ứng là: 92,1%; 86,4%; 83,3%.

Do chỉ có 17/180 trường hợp (9,4%) trong nghiên cứu tử vong, vì vậy chúng tôi không phân tích liên quan sống còn toàn bộ với các yếu tố liên quan do sự kiện tử vong ít.

Một số tác dụng không mong muốn được ghi nhận như phản ứng thuốc khi điều trị thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết: Độc tính trên hệ tạo huyết, độc tính ngoài hệ tạo huyết.

Thời gian đến khi xuất hiện tác dụng không mong muốn lần đầu tiên: Trung vị: 4 tuần. Sớm nhất: 1 tuần, trễ nhất: 19 tuần.

3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết:

Độc tính trên mỗi bệnh nhân được tính là độc tính cao nhất cao nhất trong các chu kỳ điều trị.

Bảng 7. Độc tính trên hệ tạo huyết/ tổng số bệnh nhân

Độ	Giảm BC N (%)	Giảm BCĐNTT N (%)	Giảm Hb N (%)	Giảm tiểu cầu n (%)
0	49 (27,2)	16 (8,9)	113 (62,8)	139 (77,2)
1	42 (23,3)	35 (19,4)	37 (20,6)	35 (19,4)

2	68 (37,8)	32 (17,8)	24 (13,3)	4 (2,2)
3	20 (11,1)	81 (45)	6 (3,3)	3 (2)
4	1 (0,6)	16 (8,9)	0 (0)	0 (0)

Có 53,9% trường hợp giảm BCĐNTT grad 3, 4, không trường hợp nào có sốt. Độc tính giảm tiểu cầu, giảm huyết sắc tố ít gặp.

3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết:

Bảng 8. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/ tổng số bệnh nhân[1]

Độ	Buồn nôn n (%)	Viêm niêm mạc miệng n (%)	Phát ban da n (%)	Tiêu chảy n (%)	Mệt mỏi n (%)	Đau đầu n (%)
N = 180						
0	157 (88,2)	160 (88,8)	157 (88,2)	165 (91,7)	145 (90,6)	166 (92,2)
1	22 (12,2)	18 (10)	15 (8,3)	13 (7,2)	20 (1,1)	14 (7,8)
2	1 (0,6)	1 (0,6)	5 (2,8)	2 (1,1)	11 (6,1)	0 (0)
3	0 (0)	1 (0,6)	3 (0,6)	0 (0)	4 (2,2)	0 (0)

Các độc tính chủ yếu gặp ở mức độ nhẹ, chỉ có 2,2% bệnh nhân bị mệt mỏi độ 3.

Bảng 9. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/ tổng số bệnh nhân(2)

Độ	Ho	Nhiễm trùng	Táo bón	Khó thở	Chán ăn	Rụng tóc	Tăng AST n (%)	Tăng ALT n (%)	Độc tính thận n (%)
N = 180									
0	162 (90)	173 (96,1)	172 (95,6)	171 (95)	157 (87,2)	162 (90)	149 (82,8)	155 (86)	174 (96,6)
1	16 (8,9)	7 (3,9)	8 (4,4)	8 (4,4)	14 (7,8)	16 (8,9)	22 (12,2)	19 (10,6)	3 (1,7)
2	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	9 (5)	2 (1,1)	8 (4,4)	3 (1,7)	2 (1,1)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	3 (1,7)	1 (0,6)

Các độc tính hầu hết trường hợp xảy ra ở mức độ nhẹ, có 4/180 trường hợp (2,3%) tăng men gan độ 3 và 1/180 trường hợp (0,6%) có độc tính thận độ 3. Không có trường hợp nào có khoảng QTcF > 480 mili giây (đối với nhóm điều trị với ribociclib).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 54 tuổi. Hầu hết các trường hợp mắc bệnh ở độ tuổi trên 60 tuổi. Tương tự kết quả nghiên cứu trước đây có liên quan đến ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính tại Việt Nam[3].

Có 48,9% là còn kinh (được điều trị ức chế chức năng buồng trứng) và 51,1% còn lại là đã mãn kinh. Trong nghiên cứu IRIS4 tỉ lệ đã mãn kinh là 91% còn trong nghiên cứu của tác giả B. Porte5 tỉ lệ này là 81,6%. Lý giải sự khác biệt ở trên có vì bệnh nhân trong

nghiên cứu của các nước phát triển có độ tuổi ≥ 60 tuổi cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hầu hết các trường hợp là bị tái phát khi bắt đầu điều trị thuốc ức chế CDK4/6 (68,3%), chỉ có 31,7% trường hợp giai đoạn IV ngay từ đầu. Trong nghiên cứu PALOMA-26 khảo sát 666 trường hợp ghi nhận tỉ lệ tái phát là 68,9% còn giai đoạn IV từ đầu là 31,1%. Nghiên cứu IRIS4 tỉ lệ tái phát và giai đoạn IV ngay từ đầu lần lượt là 61% và 39%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ DFI > 24 tháng chiếm 51%, DFI 12 - 24 tháng là 13%. Kết quả này gần tương đồng với nghiên cứu MONALEESA-27 trên 668 trường hợp có tỉ lệ DFI > 24 tháng là 60,5%, còn DFI 12-24 tháng là 4,2%.

Nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm tái phát: tỉ lệ ≥ 3 cơ quan bị tái phát thấp hơn và tỉ lệ chỉ di căn xương gần tương tự với nghiên cứu PALOMA-26, nghiên cứu CompLEEment-18.

Bảng 10. Đặc điểm tái phát so với các nghiên cứu khác

	PALOMA-2[6] (N = 666) %	**CompLEEment-1[8] (N = 3246) %**	**Nghiên cứu này (N = 180) %**
Số cơ quan bị tái phát			
0		0,5	0
1	31,1	27,8	37,2
2	26,4	28,4	37,8
≥ 3	42,5	43,3	**25**
Vị trí tái phát			
Chỉ di căn xương	23,2	21,7	**23,3**
Di căn tạng	48,2	61,4	63,3
Khác	28,6	16,9	13,3

4.2. Các mô thức điều trị:

Có 63,3% trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị thuốc ức chế CDK4/6 ngay từ bước 1, còn 36,7% được điều trị bước ≥ 2. Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[3] trên 61 ca cũng ghi nhận tỉ lệ gần tương tự với điều trị bước 1 là 59% và bước ≥ 2 là 41%. Nghiên cứu dữ liệu đời thực tại Pháp của tác giả B. Porte[5] với 310 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ điều trị bước 1 là 72,6%, cao hơn các nghiên cứu tương tự tại Việt Nam.

Bảng 11. So sánh liều thuốc ức chế CDK4/6 ban đầu so với các tác giả khác

	B. Porte[5] (N = 310) %	**B. Zhong[9] (N = 64) %**	**Nghiên cứu này (N = 180) %**
Liều đầy đủ	95,2	92,2	86,1
Giảm 1 mức liều	4,5	7,8	11,9
Giảm 2 mức liều	0,3		2,8

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 86,1% trường hợp được dùng liều đầy đủ thuốc ức chế CDK4/6 ngay từ đầu. Giải thích cho điều này có lẽ do chỉ số hoạt động cơ thể

của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu tương tự tại Pháp và Trung Quốc.

4.3. Kết quả điều trị:

Trung vị thời gian theo dõi 14 tháng, tương tự với nghiên cứu tại Hàn Quốc của tác giả Jieun Lee10 là 14,6 tháng nhưng khá thấp so với nghiên cứu tại Pháp của B. Porte[5] là 20,6 tháng. Có sự khác biệt như vậy vì mặc dù FDA chấp thuận palbociclib từ 2015, ribociclib từ 2017 nhưng đến 2021 thì các thuốc trên mới có tại thị trường Việt Nam.

Trung bình thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) ước tính theo Kaplan Meier: 20,9 tháng (95% CI 19,1 - 22,7).

Bảng 12. Sống còn không bệnh tiến triển so với các tác giả khác

Nghiên cứu	Sống còn không bệnh tiến triển (%)		
	6 tháng	12 tháng	18 tháng
E. Fountzilas[11] (N = 365)	73	55	46
B. Zhong[9] (N = 64)	75.4	48.9	
Lê Thanh Đức[3] (N = 61)		56,7	
Nghiên cứu này (N = 180)	85,6	68,6	58,5

Xác suất sống còn không bệnh tiến triển 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của các tác giả khác.

Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị thuốc ức chế CDK4/6 bước 1. Trung vị sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị bước 2, bước 3, bước 4, bước 5 lần lượt là: 16 tháng, 9 tháng, 8 tháng, 1 tháng. Kết quả này gần tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Elena Fountzilas ghi nhận trên 365 bệnh nhân điều trị thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết: trung vị PFS cho điều trị bước 1, 2, 3 lần lượt là 18,7 tháng, 12 tháng và 7,4 tháng[17]. Trung vị PFS của điều trị thuốc ức chế CDK4/6 bước 5 của chúng tôi chỉ có 1 tháng, có lẽ vì số lượng bệnh nhân nhóm này quá ít, chỉ có 2/180 bệnh nhân (1,1%).

Trung bình thời gian sống còn toàn bộ ước tính là 27,1 tháng (95% CI 25,8 - 28,4).

Bảng 13. Sống còn toàn bộ so với các tác giả khác

Nghiên cứu	Sống còn toàn bộ (%)		
	12 tháng	18 tháng	24 tháng
Sushmita Rath[12] (N = 101)	73.8		55.2
B. Porte[5] (N = 310)	91,5		81,8
E. Fountzilas[11] (N = 365)	88	85	52
Nghiên cứu này (N = 180)	92,1	86,4	83,3

Xác suất sống còn toàn bộ 12 tháng, 18 tháng của chúng tôi tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, xác suất sống còn toàn bộ 24 tháng trong nghiên cứu này lại cao hơn hẳn của tác giả Sushmita Rath[12] và E. Fountzilas[11]. Nguyên nhân

của sự khác biệt ở trên vì trong nghiên cứu của chúng tôi có 63,3% trường hợp được điều trị thuốc ức chế CDK4/6 ngay từ bước 1 còn trong nghiên cứu của tác giả Sushmita Rath[12] và E. Fountzilasỉ lệ này lần lượt là 21,8%, 40,9%.

Bảng 14. Độc tính huyết học độ 3, 4 so với tác giả khác

Độc tính (%)	E.Funtzilas[11] (N = 365)	SushmitaRath[12] (N = 101)	Nghiên cứu này (N = 180)
Giảm BC	21,1		11,7
Giảm BCĐNTT		45	53,9
Sốt giảm BCĐNTT		9	0
Giảm Hb	1,9	30	3,3
Giảm tiểu cầu	1,9	19	2

Bảng 15. Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3, 4 so với tác giả khác

Độc tính (%)	E.Funtzilas[11] (N = 365)	SushmitaRath[12] (N = 101)	Nghiêncứu này (N = 180)
Viêm niêm mạc miệng	0,3	6	0,6
Phát ban da	1,4		0,6
Tiêu chảy	1,1	6	0
Tăng AST		4	0,7
Tăng ALT			1,7
QTc kéo dài		0	0

Kết quả độc tính hệ tạo huyết và độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3, 4 trong nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới với đa số bệnh nhận giảm bạch cầu đa nhân trung tính và rất ít độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3, 4.

V. KẾT LUẬN

Qua hồi cứu theo dõi 180 trường hợp carcinôm vú tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính được điều trị thuốc ức chế CDK4/6 (ribociclib hoặc palbociclib) kết hợp với ức chế aromatase hoặc fulvestrant tại BVUB TP. HCM từ 01/3/2021 đến 01/4/2023. Trung vị thời gian theo dõi 14 tháng, sau khi phân tích chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển. Trung bình thời gian sống còn không bệnh tiến triển: 20,9 tháng (95% CI 19,1-22,7). Tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng tương ứng là: 85,6%; 68,6%; 58,5%.

Chưa đạt được trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị thuốc ức chế CDK4/6 bước 1. Trung vị sống còn không bệnh tiến triển khi điều trị bước 2, bước 3, bước 4, bước 5 lần lượt là: 16 tháng, 9 tháng, 8 tháng, 1 tháng.

Chưa đạt được trung vị thời gian sống toàn bộ.

Trung bình thời gian sống còn toàn bộ: 27,1 tháng (95% CI 25,8 - 28,4). Tỉ lệ sống

còn toàn bộ 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng tương ứng là: 92,1%; 86,4%; 83,3%.

2. Bước điều trị thuốc ức chế CDK4/6, vị trí tái phát, di căn, tình trạng đáp ứng nội tiết, mức dương tính của ER: Là yếu tố tiên lượng độc lập với sống còn không bệnh tiến triển.

Yếu tố tiên lượng độc lập thì chưa được xác lập đối với sống còn toàn bộ.

3. Sử dụng thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết trong carcinôm vú an toàn cho bệnh nhân: độc tính độ 3, 4 về huyết học ghi nhận giảm BCĐNTT (53,9%), không có sốt và có thể kiểm soát được. Độc tính tim mạch: Không có trường hợp nào có khoảng QTcF > 480 mili giây (đối với nhóm điều trị với ribociclib).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al.** Breast cancer. Nature reviews Disease primers. Sep 23 2019;5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.
2. **Razavi P, Chang MT, Xu G, et al.** The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. Cancer Cell. Sep 10 2018; 34(3): 427-438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.
3. **Lê Thanh Đức, Nguyễn Thị Lan.** Hiệu quả điều trị nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính. Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế. 2023;88doi:10.38103/jcmhch.88.1.
4. **Waller J, Mitra D, Mycock K, et al.** Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients receiving palbociclib for hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced or metastatic breast cancer in Argentina: The IRIS study. 2019: JGO. 18.00239.
5. **Porte B, Carton M, Lerebours F, et al.** Real life efficacy of palbociclib and endocrine therapy in HR positive, HER2 negative advanced breast cancer. 2020; 54:303-310.
6. **Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al.** Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. Nov 17 2016; 375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303.
7. **Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al.** Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. Mar 10 2022; 386(10): 942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663.
8. **De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al.** Full population results from the core phase of CompLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. 2021; 189(3):689-699.
9. **Zhong B, Zhang J, Wu J, et al.** Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy for patients with HR+/HER2− advanced breast cancer in real-world clinical practice. 2022; 10(6).
10. **Lee J, Park HS, Won HS, et al.** Real-world clinical data of palbociclib in Asian metastatic breast cancer patients: experiences from eight institutions. 2021; 53(2):409-423.
11. **Fountzilas E, Koliou G-A, Vozikis A, et al.** Real-world clinical outcome and toxicity data and economic aspects in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. 2020; 5(4):e000774.

12. **Rath S, Elamarthi P, Parab P, et al.** Efficacy and safety of palbociclib and ribociclib in patients with estrogen and/or progesterone receptor positive, HER2 receptor negative metastatic breast cancer in routine clinical practice. 2021; 16(7): e0253722.
13. **Simon J, Chaix M, Billa O, et al.** Survival in patients with HR+/HER2− metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study. 2020; 123(7):1071-1077.
14. **Finn RS, Crown JP, Lang I, et al.** The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. Jan 2015; 16(1):25-35. doi:10.1016/s1470-2045(14)71159-3.
15. **Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al.** MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. Sep 1 2017; 35(25): 2875-2884. doi:10.1200/jco.2017.73.7585.
16. **Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al.** Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2−) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). Annals of Oncology. 2019; 30: v856-v857. doi: 10.1093/ annonc/ mdz394.007.
17. **Fountzilas E, Koliou G-A, Vozikis A, et al.** Real-world clinical outcome and toxicity data and economic aspects in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. 2020;5(4):e000774.

PHỔI – LỒNG NGỰC

XU HƯỚNG THAY ĐỔI THEO TUỔI VÀ GIỚI TÍNH CỦA CÁC BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI TẠI TP. HCM

Phạm Hùng Cường[1], Phạm Xuân Dũng[2], Bùi Đức Tùng[3]

TÓM TẮT[22]

Mục đích: Phân tích sự thay đổi theo tuổi và giới tính của các bệnh nhân mới ung thư (UT) phổi theo số liệu từ Ghi nhận ung thư quần thể TPHCM từ năm 2003 đến 2016.

Đối tượng và phương pháp: Số liệu từ Ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM từ năm 2003 đến 2016, với 12.384 bệnh nhân UT phổi mới, được sử dụng. Số bệnh nhân mới UT phổi theo các nhóm tuổi và giới tính được tính để xem xét xu hướng thay đổi của UT phổi tại TP. HCM.

Kết quả: Theo Ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM từ năm 2003 đến 2016:

- Tuổi trung bình của các bệnh nhân UT phổi nam và nữ giới lần lượt là 61,4 (± 12,4) và 62 (± 13,3) tuổi. Tỉ số nam/nữ là 1,9.

- Các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi) chiếm tỉ lệ 4% (KTC 95%: 3,6 - 4,3%), có tỉ lệ nữ giới là 45% cao hơn rõ rệt so với nhóm tuổi còn lại là 34,5% (p < 0,001).

- Các bệnh nhân UT phổi có xu hướng tăng cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Các bệnh nhân mới UT phổi tuổi < 40 tuổi cũng có xu hướng tăng ở cả hai giới, nhưng nữ lại tăng nhiều hơn nam giới.

Kết luận: Các bệnh nhân UT phổi có xu hướng tăng cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Các bệnh nhân mới UT phổi tuổi trẻ (< 40 tuổi) cũng có xu hướng tăng nhẹ ở cả hai giới, nhưng nữ lại tăng nhiều hơn nam giới.

Tỉ lệ bệnh nhân UT phổi trẻ tại TP. HCM hiện ở mức cao, nên cần cảnh giác khả năng bị UT phổi khi có các triệu chứng nghi ngờ ở người trẻ < 40 tuổi.

Từ khóa: Ung thư phổi, xu hướng thay đổi theo tuổi, xu hướng thay đổi theo giới tính.

SUMMARY

AGE- AND GENDER-SPECIFIC TRENDS IN INCIDENCE OF LUNG CANCER IN HOCHIMINH CITY, VIETNAM

Purpose: To analyse age- and gender-specific changes in the incidence of lung cancer based on data of the population-based cancer registration in Hochiminh city, Vietnam from 2003 to 2016.

Materials and methods: Data of 12,384 incident lung cancer cases from HCMC Cancer

[1]*PGS.TS. Bộ môn Ung thư, Đại học Y dược TP. HCM*
[2]*TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
[3]*ThS.BSCKII. Phó Trưởng phòng Chỉ đạo tuyến; Bác sĩ điều trị khoa Ngoại tuyến vú – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hùng Cường
Email: phcuongvn@yahoo.com
Ngày nhận bài: 04/8/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Registry were used. New lung cancer cases by age and gender groups were quantified and age and gender-specific trends in lung cancer incidence in Hochiminh city from 2003 to 2016 were assessed.

Results: According to HCMC Cancer Registry, from 2003 through 2016:

- The mean age of men and women with lung cancer were 61,4 (± 12,4) and 62 (± 13,3) years, respectively. The sex ratio was 1.9:1.

- Young adults (< 40-year-old) comprised 4% of lung cancer patients (95% CI: 3.6 - 4.3%). They had a higer proportion of females as compared with older patients (45% vs 34.5%, p < 0,001).

- There appeared to be an upward trend in lung cancer incidence in both males and females, but with a steeper slope in males. There was also a mild increase in young patients, but with a faster rising trend in young female patients.

Conclusion: There appeared to be a remarkable rise in lung cancer incidence in both men and women in Hochiminh city, Vietnam. There was also a little growth in young patients with a faster rising trend in young female patients.

Proportion of young lung cancer patients in Hochiminh city was high. Therefore, it must consider lung cancer as a real possibility in individuals who present with any suspicious symptoms, even in adults less than 40-year-old.

Keywords: lung cancer, age-specific trends, gender-specific trends, young adults.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN năm 2020, ung thư (UT) phổi là UT thường gặp hàng thứ hai tại Việt Nam với 26.262 ca mới[3]. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TP. HCM năm 2016, UT phổi là UT thường gặp đứng hàng đầu ở nam và thứ năm ở nữ với xuất độ chuẩn theo tuổi lần lượt là 35,1 và 11,6/100.000 dân[16].

UT phổi thường gặp ở tuổi 65 - 84, ít khi gặp < 40 tuổi[6]. Về giới tính, UT phổi luôn thường gặp ở nam giới hơn, với tỉ lệ nam/nữ thường khoảng 2/1, thay đổi từ 1,2 ở Bắc Mỹ tới 5,6 ở Bắc Phi[18].

Xu hướng UT phổi thay đổi đáng kể trong nhiều thập niên gần đây. Số ca UT phổi mới ở nam giới giảm cùng với tình trạng giảm hút thuốc tại nhiều quốc gia. Nhưng số ca mới ở nữ giới lại tăng, thậm chí gần bằng số ca UT phổi ở nam giới tại nhiều quốc gia Âu-Mỹ. Đặc biệt ở người trẻ, số ca mới UT phổi ở nữ lại vượt quá nam giới ở vài quốc gia như Hoa Kỳ, Canada, Đan Mạch, Đức,…[7,9,18].

Đã có nhiều nghiên cứu về tuổi và giới tính của UT phổi tại Việt Nam, nhưng cho đến nay, vẫn chưa có nghiên cứu dựa trên số liệu Ghi nhận UT quần thể về xu hướng thay đổi theo tuổi và giới tính của các bệnh nhân UT phổi ở Việt Nam. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Phân tích sự thay đổi theo tuổi và giới tính của các bệnh nhân mới UT phổi theo số liệu từ Ghi nhận ung thư quần thể TP. HCM từ năm 2003 đến 2016.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Số liệu từ Ghi nhận UT quần thể TP. HCM các năm 2003 - 2016, gồm 12.384 bệnh nhân UT phổi được sử dụng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Các biến số chính:

+ Tuổi trẻ được xác định khi các bệnh nhân có tuổi < 40.

+ Xu hướng thay đổi của UT phổi theo các nhóm tuổi và giới tính được xem xét dựa trên sự biến thiên của số bệnh nhân mới UT phổi liên tục trong khoảng thời gian 2003 - 2016. Đường hồi quy sự biến thiên của số bệnh nhân mới UT phổi được tính và minh hoạ trên biểu đồ phân tán bằng phần mềm Excel. Đường hồi quy hướng lên cho thấy xu hướng tăng của số bệnh nhân mới UT phổi theo thời gian, và ngược lại.

+ Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel và Minitab 16.

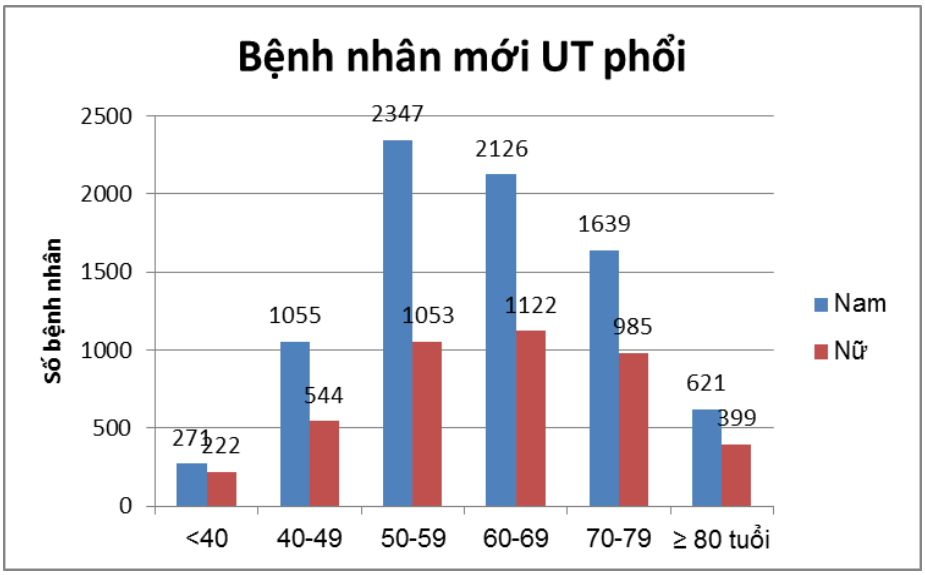
+ Giá trị p < 0,05 được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Theo Ghi nhận UT quần thể TP. HCM các năm 2003 - 2016, có 12.384 bệnh nhân UT phổi mới, với 8.059 nam và 4.325 nữ.

Số bệnh nhân mới UT phổi theo các nhóm tuổi và giới tính được trình bày trong Biểu đồ 1.

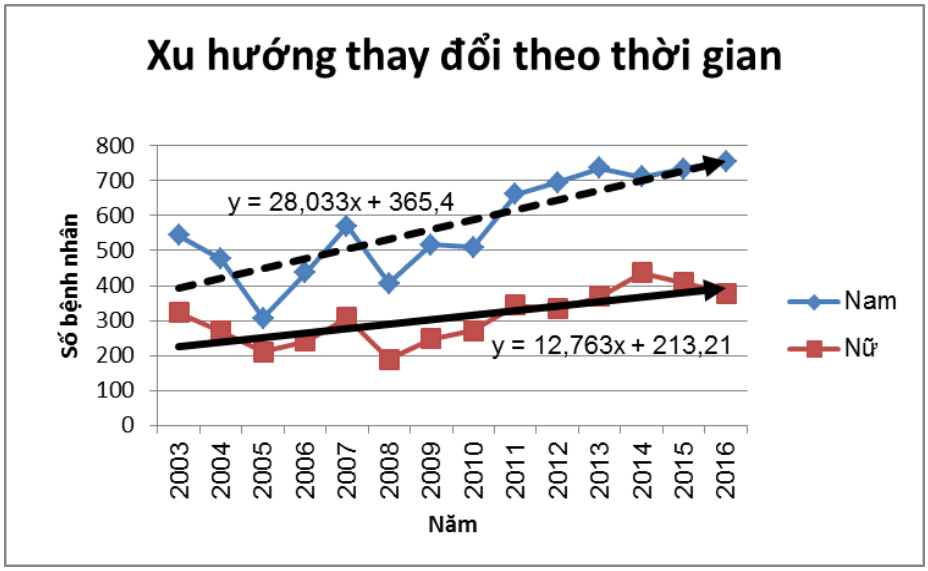


Biểu đồ 1. Số bệnh nhân mới UT phổi theo các nhóm tuổi và giới tính trong khoảng thời gian 2003 - 2016

Tuổi trung bình của các bệnh nhân UT phổi nam và nữ giới lần lượt là 61,4 (± 12,4) và 62 (± 13,3) tuổi. Tỉ số nam/nữ là 1,9.

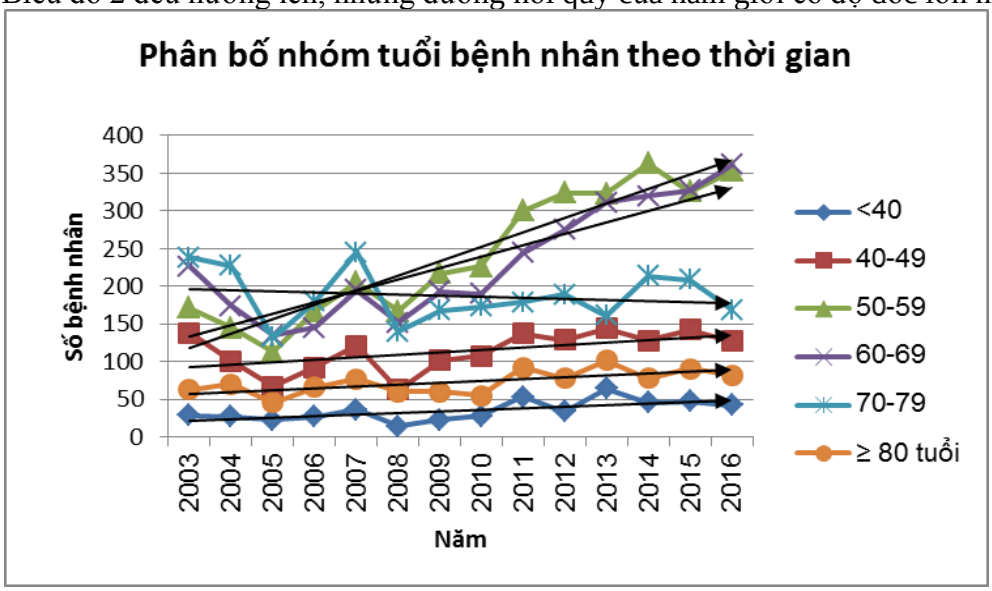
Các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi) chiếm tỉ lệ 4% (KTC 95%: 3,6 - 4,3%), có tỉ lệ nữ giới là 45% cao hơn rõ rệt so với nhóm tuổi còn lại là 34,5% (p < 0,001).

Xu hướng tăng giảm của UT phổi theo các nhóm tuổi và giới tính dựa trên sự biến thiên của số bệnh nhân mới UT phổi liên tục trong khoảng thời gian 2003 - 2016 được trình bày trong Biểu đồ 2 và 3.



Biểu đồ 2. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT phổi theo giới tính trong khoảng thời gian 2003 - 2016

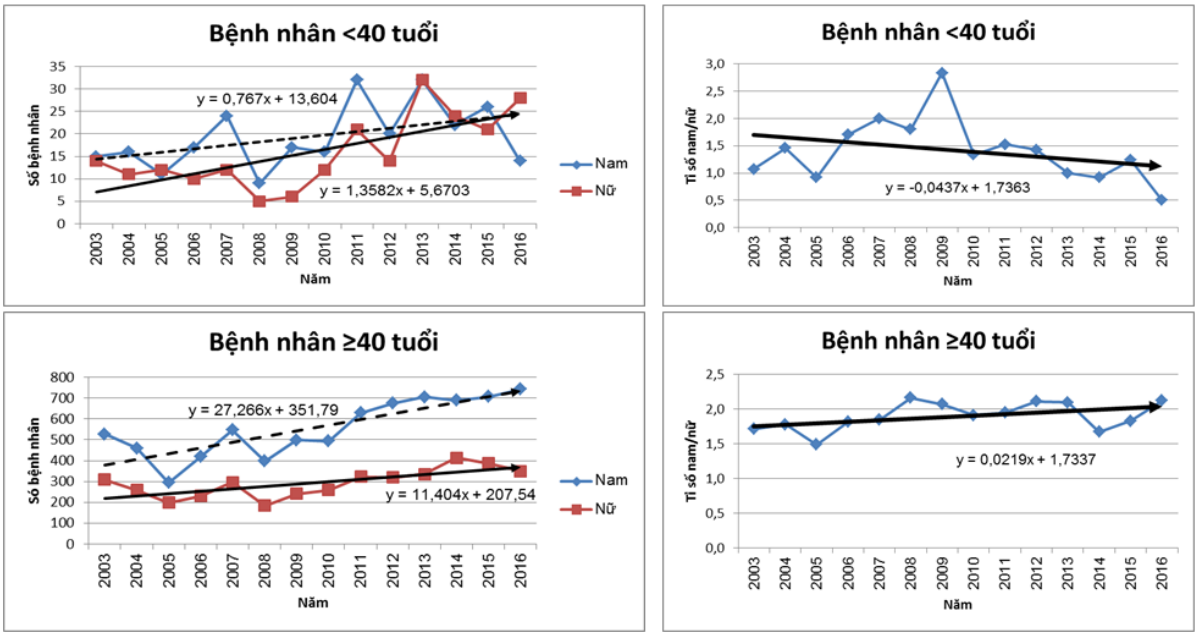
Trong giai đoạn 2003 - 2016, số các bệnh nhân mới UT phổi tại TP. HCM có xu hướng tăng ở cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Xu hướng này biểu hiện qua các đường hồi quy của Biểu đồ 2 đều hướng lên, nhưng đường hồi quy của nam giới có độ dốc lớn hơn.



Biểu đồ 3. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT phổi theo các nhóm tuổi trong khoảng thời gian 2003 - 2016

Các bệnh nhân mới UT phổi 50 - 69 tuổi có xu hướng tăng rõ trong giai đoạn 2003 - 2016 với các đường hồi quy có độ dốc hướng lên rõ. Các bệnh nhân thuộc các nhóm tuổi < 50 hoặc ≥80 tuổi có xu hướng tăng nhẹ, riêng nhóm tuổi 70 - 79 có xu hướng giảm nhẹ.

Xu hướng thay đổi của UT phổi theo các nhóm tuổi và giới tính dựa trên sự biến thiên của số bệnh nhân mới và tỉ số nam/nữ liên tục trong khoảng thời gian 2003 - 2016 được trình bày trong Biểu đồ 4.



Biểu đồ 4. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT phổi theo các nhóm tuổi và giới tính trong khoảng thời gian 2003 - 2016

Trong giai đoạn 2003 - 2016, số các bệnh nhân mới UT phổi tuổi trẻ (< 40 tuổi) tại TP. HCM có xu hướng tăng ở cả hai giới, nhưng nữ lại tăng nhiều hơn nam giới. Xu hướng này biểu hiện qua các đường hồi quy của Biểu đồ 4 đều hướng lên, nhưng đường hồi quy của nữ giới lại có độ dốc lớn hơn. Tỉ số nam/nữ theo thời gian có xu hướng giảm về giá trị 1. Ngược lại với các UT phổi lứa tuổi cao (≥40 tuổi), tỉ số nam/nữ có xu hướng tăng dần đến giá trị 2 và hơn nữa.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi của bệnh nhân UT phổi:

Các bệnh nhân UT phổi thường có tuổi cao. Số ca mới UT phổi tại Vương quốc Anh có tuổi từ 75 trở lên chiếm 44%, cao nhất ở khoảng tuổi 85 - 89[14]. Tại Hoa Kỳ[6], UT phổi thường gặp ở tuổi 65 - 84 với tuổi trung vị là 71.

Tuổi của các bệnh nhân UT phổi tại một số quốc gia châu Á được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Tuổi của các bệnh nhân UT phổi tại một số quốc gia châu Á

	Tuổi
Nhật[17]	Trung vị 70
Hàn Quốc[5]	Trung vị 70
Hồng Kông[13]	Trung vị 70
Singapore[19]	Trung vị 68
Malaysia[10]	Trung bình khoảng 60
Thái Lan[12]	Trung bình khoảng 60
Philippines[15]	Trung bình 60,5

Theo một nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM thời gian 2003 - 2007 trên 104 bệnh nhân UT phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN)[2], tuổi trung bình của các bệnh nhân là 56,8 ± 10,8 tuổi. So sánh với tuổi trung bình 60,8 ± 7,8 tuổi của một nghiên cứu cũng thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM thời gian 2018 - 2019 trên 62 bệnh nhân UTPKTBN[8], có thể thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UT phổi đã tăng đáng kể trong thời gian hơn 10 năm (p = 0,006).

Tại Hàn Quốc cũng ghi nhận có sự thay đổi đáng kể về tuổi của các bệnh nhân UT phổi theo thời gian. Tuổi trung bình của 8.788 bệnh nhân UT phổi chẩn đoán năm 2005 tại Hàn Quốc là 64,7 tuổi[11], trong khi tuổi trung vị của 2621 bệnh nhân năm 2014 là 70 tuổi[5].

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của bệnh nhân UT phổi khoảng 61 tuổi, tương tự với Malaysia, Thái Lan, Philippines. Nhưng trẻ hơn đáng kể so với các bệnh nhân UT phổi tại Âu-Mỹ và các quốc gia phát triển tại châu Á (p < 0,001).

4.2. Tỉ lệ bệnh nhân UT phổi tuổi trẻ:

Khoảng tuổi để xác định nhóm bệnh nhân UT phổi tuổi trẻ thay đổi tùy theo các tác giả. Khoảng tuổi này, theo các nghiên cứu về dịch tễ học và lâm sàng, có thể là < 40 tuổi[6,12,15], 30 - 54 tuổi[9] hoặc 30 - 64 tuổi[7].

Tại Hoa Kỳ, UT phổi ít khi gặp < 40 tuổi[6].

Theo Choi[5], khảo sát trên 2621 bệnh nhân UT phổi tại Hàn Quốc năm 2014, các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi chiếm tỉ lệ 1,1%.

Theo Ghi nhận UT Philippines năm 2000 - 2008[15], tỉ lệ bệnh nhân UT phổi trẻ < 40 tuổi là 4,1%.

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh nhân UT phổi trẻ (< 40 tuổi) có tỉ lệ là 4%. Tỉ lệ này tương tự tại Phillipines, nhưng cao hơn hẳn tại Hàn Quốc (p < 0,001).

Theo GLOBOCAN năm 2020[3], tỉ lệ bệnh nhân UT phổi trẻ tại Việt Nam chiếm tỉ lệ 4,9%, cao hơn so với nghiên cứu này (p < 0,001) và cao hơn hẳn so với Trung Quốc (0,9%, p < 0,001), Hàn Quốc (0,7%, p < 0,001) và Phillipines (2,5%, p < 0,001).

4.3. Sự gia tăng của các bệnh nhân UT phổi trẻ?

Tại Hàn Quốc, so sánh giữa hai số liệu khảo sát UT phổi năm 2005[11] và năm 2014[5], tỉ lệ bệnh nhân UT phổi < 50 tuổi giảm từ 10,6% xuống còn 5,7% (p < 0,001).

Trong nghiên cứu này, trong giai đoạn 2003 - 2016, số các bệnh nhân mới UT phổi tại TPHCM có xu hướng tăng ở các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi), nhưng các bệnh nhân lớn tuổi còn tăng nhiều hơn, do vậy tỉ lệ bệnh nhân UT phổi trẻ sẽ không gia tăng, mà lại giảm. Kết quả này không khác với số liệu của Hàn Quốc.

Theo Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế (IARC)[4], trong giai đoạn 2020 - 2040, số các bệnh nhân mới UT phổi tại Việt Nam sẽ tiếp tục giảm ở các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi (từ 4,8% xuống còn 2,3%). Kết quả này tương tự với Hàn quốc (0,7% xuống 0,3%), Philippines (2,5% xuống 1,7%).

4.4. Giới tính của các bệnh nhân UT phổi:

UT phổi luôn thường gặp ở nam giới hơn, với tỉ số nam/nữ thường khoảng 2/1[18].

Tỉ số nam/nữ tại Hàn Quốc theo khảo sát UT phổi toàn quốc trong năm 2014[5] là 2,5 nhưng ở các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi lại là 1,1 (p = 0,023).

Theo Ghi nhận UT Philippines năm 2000 - 2008[15], các bệnh nhân UT phổi là nữ chiếm tỉ lệ 27,3% nhưng ở các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi lại là 41% (p < 0,001).

Trong nghiên cứu này, tỉ số nam/nữ là 1,9, không khác với y văn. Các bệnh nhân trẻ (< 40 tuổi) có tỉ lệ nữ giới là 45% cao hơn rõ rệt so với nhóm tuổi còn lại là 34,5% (p < 0,001), không khác với Hàn Quốc và Philippines.

4.5. Sự thay đổi của các bệnh nhân UT phổi theo giới tính:

Theo Wong[20], khảo sát 38 quốc gia toàn cầu, số các bệnh nhân mới UT phổi nam giới giảm tại 22 quốc gia và không thay đổi tại 15 quốc gia. Số các bệnh nhân mới nữ giới, ngược lại, tăng tại 19 quốc gia và không thay đổi tại 18 quốc gia.

Số ca UT phổi mới ở nam giới giảm cùng với tình trạng giảm hút thuốc tại nhiều quốc gia. Tuy nhiên số ca UT phổi nữ giới tăng lại không thể giải thích bằng tình trạng tăng hút thuốc ở nữ. Tại các nước châu Á như Trung Quốc, Indonesia tình trạng hút thuốc chưa giảm nhiều nên số ca UT phổi mới vẫn còn tiếp tục tăng[18].

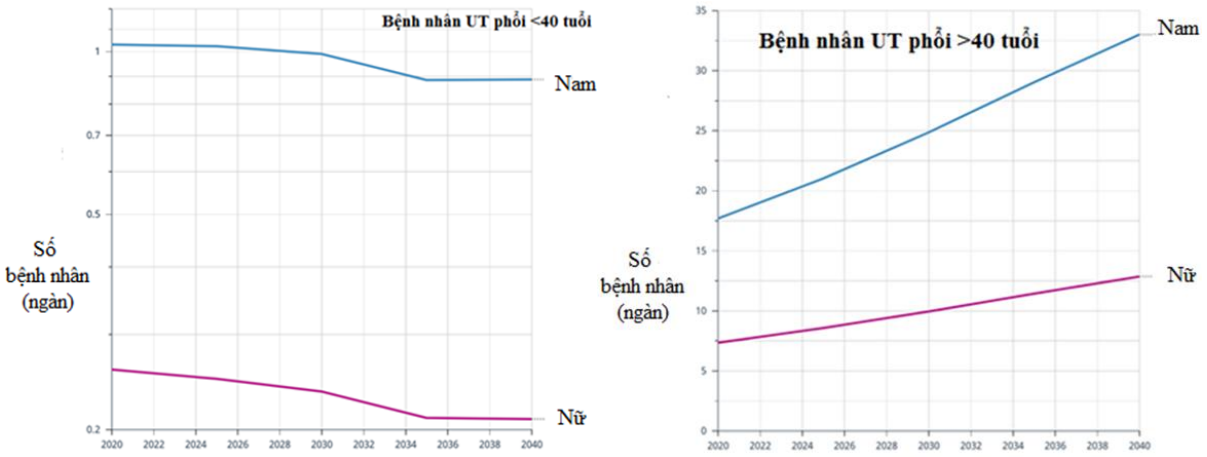
Tại Hoa Kỳ[9], trong khoảng thời gian 1995 - 2014, số bệnh nhân mới UT phổi tuổi 30 - 54 giảm ở cả hai giới, nhưng các bệnh nhân nam giảm mạnh hơn nên số bệnh nhân nữ tuổi 30 - 49 nhiều hơn nam giới ở khoảng thời gian 2010 - 2014.

Fidler-Benaoudia[7], khảo sát các bệnh nhân mới UT phổi tuổi 30 - 64, ở 40 quốc gia trong khoảng thời gian 1993 - 2012, đã ghi nhận xu hướng giảm số bệnh nhân nam giới trên toàn cầu. Các bệnh nhân mới UT phổi nữ giới không giảm hoặc giảm chậm hơn so với nam. Kết quả là số bệnh nhân nữ nhiều hơn nam giới tại các quốc gia như Canada, Đan Mạch, Đức, New Zealand, Hà Lan và Hoa Kỳ. Xu thế này cũng được ghi nhận (tuy không rõ) tại 23 quốc gia khác.

Trong nghiên cứu này, số các bệnh nhân mới UT phổi tại TPHCM có xu hướng tăng ở cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Các bệnh nhân mới UT phổi tuổi trẻ (< 40 tuổi) cũng có xu hướng tăng ở cả hai giới, nhưng nữ lại tăng nhiều hơn nam giới; tỉ số nam/nữ theo thời gian có xu hướng giảm về giá trị 1 (số bệnh nhân nam bằng số nữ).

Xu hướng tăng các ca mới UT phổi tại TP. HCM ở nam giới có thể do tình trạng giảm hút thuốc chưa đủ nhiều và đủ lâu (thường phải cần vài thập niên[1]) để làm giảm số ca mới UT phổi. Xu hướng tăng ở các ca UT phổi ở nữ có thể do tăng tình trạng ô nhiễm không khí tại các thành thị.

Theo Cơ quan Nghiên cứu UT Quốc tế (IARC)[4], trong giai đoạn 2020 - 2040, số các bệnh nhân mới UT phổi tại Việt Nam sẽ tiếp tục tăng rõ ở các bệnh nhân ≥40 tuổi cả hai giới, nhưng sẽ giảm nhẹ ở các bệnh nhân trẻ < 40 tuổi cả hai giới (Biểu đồ 5). Kết quả này tương tự với Malaysia và Thái Lan.



Biểu đồ 5. Xu hướng thay đổi của các bệnh nhân UT phổi tại Việt Nam theo các nhóm tuổi và giới tính trong khoảng thời gian 2020 - 2040[4]

V. KẾT LUẬN

Các bệnh nhân UT phổi có xu hướng tăng cả hai giới, nam tăng nhiều hơn nữ giới. Các bệnh nhân mới UT phổi tuổi trẻ (< 40 tuổi) cũng có xu hướng tăng ở cả hai giới, nhưng nữ lại tăng nhiều hơn nam giới.

Tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhân UT phổi trẻ tại TP. HCM hiện ở mức cao, nên cần cảnh giác khả năng bị UT phổi khi có các triệu chứng nghi ngờ ở người trẻ < 40 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P.** (2019). "Global Epidemiology of Lung Cancer". Ann Glob Health; 85(1): 8.
2. **Bùi Chí Viết** (2012). "Phẫu trị ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ". Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược TPHCM.
3. **Cancer Today** (https://gco.iarc.fr/today/home)
4. **Cancer Tomorrow** (https://gco.iarc.fr/tomorrow/en)
5. **Choi C.M., Kim H.C., Jung C.Y., Cho D.G. et al** (2019). ""Korean Association of Lung Cancer Registry (KALC-R), 2014". Cancer Res Treat; 51(4): 1400-1410.
6. **Duma N., Santana-Davila R., Molina J.R** (2019). "Non-small cell lung cancer: Epidemiology, Sreenning, Diagnosis and Treatment". Mayo Clin Proc; 94(8): 1623-1640.
7. **Fidler-Benaoudia M.M., Torre L.A., Bray F., Ferlay J. et al** (2020). "Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries". Int J Cancer; 147(3): 811-819.
8. **Hoàng Hữu** (2020). "Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIA bằng chụp cắt lớp vi tính ngực". Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược TPHCM.
9. **Jemal A., Miller K.D., Ma J., Siegel R.L. et al** (2018). "Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States". N Engl J Med; 378(21): 1999-2009.
10. **Kan C.S., Chan K.M.** (2016). "A Review of Lung Cancer Research in Malaysia". Med J Malaysia; 71(Suppl 1): 70-78.
11. **Kim Y-C., Kwon Y-S., Oh I-J., Kim K-S. et al** (2007). "National Survey of Lung

Cancer in Korea, 2005". J Lung Cancer; 6(2): 67-73.

12. **Lung** (https://www.nci.go.th/th/File_download/Cancer%20In%20Thailand%20IV/C-II-11.PDF).
13. **Lung** cancer (https://www.cancer.gov.hk/en/hong_kong_cancer/common_cancers_in_hong_kong/lung_cancer.html)
14. **Lung cancer** (https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer#heading-Two).
15. **Lung center of the Phillipines** (2016). "Monograph on Lung Cancer: Lung Cancer Registry Data of 2000-2008".
16. **Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng, Quách Thanh Khánh và cs** (2019). "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh 2016". Tạp chí Ung thư học Việt Nam; số 5, tr.23- 29.
17. **Sekine I., Shintani Y., Shukuya T., et al** (2020). "A Japanese lung cancer registry study on demographics and treatment modalities in medically treated patients". Cancer Sci; 111: 1685– 1691.
18. **Sung H., Ferlay J., Siegel RL., Laversanne M. 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.
19. **Toh C.K., Ong W.S., Tan D.S., Ng Q.S. et al** (2017). "Improved Survival of Advanced Lung Cancer in Singapore Over the Past Decade". Ann Acad Med Singap; 46(9): 333-338.
20. **Wong M.C.S., Lao X.Q., Ho K-F., Goggins W.B. et al** (2017). "Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status". Sci Rep; 7: 14300.

DAO ĐỘNG CỦA BƯỚU VÀ HẠCH TRUNG THẤT THEO NHỊP THỞ TRÊN HÌNH ẢNH CT 4D TRONG UNG THƯ PHỔI

Quan Anh Tiến[1], Hồ Văn Trung[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát biên độ dao động của bướu và hạch trong ung thư phổi khi mô phỏng bằng CT 4D thở tự do và mối liên quan giữa các thông số này với một số yếu tố của bướu và hạch.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 20 trường hợp ung thư phổi được xạ trị, gồm 20 bướu và 66 hạch trung thất. Biên độ dao động tối đa của bướu và hạch được tính theo chiều phải – trái (X), chiều trước - sau (Y), chiều trên - dưới (Z) và khoảng cách dao động lớn nhất $|\vec{v}| = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$ dựa trên 10 pha CT.

Kết quả: Biên độ dao động trung bình của bướu theo các chiều (X – Y - Z) là (2 - 1,7 - 4,0) mm, $|\vec{v}| = 4{,}5\ mm$. Biên độ của hạch lần lượt là (2 – 1,7 – 3,9)mm, $|\vec{v}| = 4{,}0\ mm$. Đặc biệt theo trục Z, bướu ở thùy dưới (7,6mm) dao động nhiều hơn thùy trên (2,1mm) và thùy giữa (3,7mm), p = 0,002. Không có sự khác biệt về biên độ dao động của hạch theo chặng hạch. Không có mối tương quan giữa thể tích bướu và hạch với biên độ di động (Spearman, p > 0,05).

Kết luận: Dao động của bướu và hạch với biên độ phức tạp, do đó nên chụp CT - 4D cho tất cả các trường hợp ung thư phổi cần xạ trị.

Từ khóa: Dao động của bướu, CT 4D, ung thư phổi.

[1]*ThS.BS. Khoa Xạ trị tổng quát, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng khoa Xạ trị tổng quát, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Quan Anh Tiến

Email: anhtienyds86@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

RESPIRATION - INDUCED MOTION OF TUMOR AND MEDIASTIANAL LYMPH NODE USING FOUR - DIMENSIONAL COMPUTED TOMOGRAPHY FOR LUNG CANCER

Objective: This study investigated the motion of lung tumor and mediastinal lymph node, the correlation between the motion and some tumor-related factors in patients undergoing free-breathing 4D CT.

Material and method: In the retrospective study, 20 lung cancer patients were enrolled with 20 tumors and 66 mediastinal lymph nodes. The maximal motion was collected with medio-lateral (X), antero-posterior (Y), cranio-caudal (Z) directions and the magnitude of 3D vector $|\vec{v}| = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$ on 10-phase 4D CT images.

Result: The mean amplitude of tumor motion on (ML – AP – CC) directions is (2 - 1,7 - 4,0)mm, $|\vec{v}| = 4{,}5\ mm$. That of lymph node motion is (2 – 1,7 – 3,9)mm, $|\vec{v}| = 4{,}0\ mm$. Regarding to CC dimension, tumors of lower lobe have the maximal movement when comparing with those of upper and middle lobe (7,6 vs 2,1 and 3,7mm, respectively), p = 0,002. There is no significant difference of the motion among the mediastinal node stations. Volume of tumor and node is not correlated with the motion (Spearman, p > 0,05).

Conclusion: Tumor and lymph node have complicated movement, therefore 4D - CT should be required for all lung cancer patients treated with radiotherapy.

Keywords: Tumor motion, four-dimensional computed tomography, lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điểm đặc biệt trong xạ trị ung thư phổi là tia xạ nhằm vào mục tiêu di động liên tục theo nhịp thở. Vì vậy, việc xác định đủ thể tích xạ trị, ít nhất là bao trùm được toàn bộ quỹ đạo di động của bướu là điều cần thiết. Ngoài ra, cần hạn chế xạ trị quá mức vào mô lành để giảm thiểu tác dụng phụ. Việc cân bằng giữa hiệu quả và độc tính xạ trị sát hợp cho từng bệnh nhân, thông qua việc xác định chính xác thể tích xạ trị, trở thành một vấn đề quan trọng.

Trước đây, đối với kỹ thuật chụp CT mô phỏng và xạ trị 3D quy ước, mở rộng từ CTV thành PTV dựa vào các thông số cố định theo quy ước hoặc kinh nghiệm, tùy thuộc thùy phổi mang bướu. Điều này có thể không bao gồm hết toàn bộ quỹ đạo của bướu và lấy nhiều mô lành không cần thiết, dẫn đến các sai lệch hình học so với di động thực[2].

Kỹ thuật chụp CT - 4D ra đời khắc phục những hạn chế trên, giúp tái tạo hình ảnh chuyển động theo nhịp thở của bướu, hạch và các cơ quan lành. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, kỹ thuật này được thực hiện từ năm 2019. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm khảo sát đặc điểm chuyển động của bướu và hạch trên CT - 4D và mối liên quan giữa chuyển động này với một số yếu tố của bướu và hạch.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Hồi cứu 20 bệnh nhân ung thư phổi được xạ trị hoặc hóa xạ trị triệt để (60 Gy/ 30 phân liều) từ năm 2019 – 2022 tại Khoa Xạ trị tổng quát, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Nghiên cứu chọn vào những trường hợp đã được chụp CT mô phỏng 4D với đủ 10 pha, loại trừ các trường hợp có bướu nằm trong vùng xẹp phổi.

2.2. Quy trình thực hiện:

Tất cả bệnh nhân được hướng dẫn về nhịp thở trước khi mô phỏng. Bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, cố định bằng túi hút chân không, Wingboard (hoặc mặt nạ đầu cổ vai tùy vị trí bướu), gối đầu và gối kê khoeo chân của CIVCO. Chúng tôi sử dụng máy CT mô phỏng 16 dãy Optima CT580 được trang bị hệ thống ghi nhận nhịp thở theo thời gian thực RPM (Real-time Positioning Management system) của hãng Varian. Khi chụp CT 4D, khối marker được đặt trên cơ thể bệnh nhân ở vị trí đường giữa, trung điểm của rốn và mỏm mũi kiếm xương ức. Bệnh nhân thở tự do, không có màn hình hướng dẫn nhịp thở trong lúc mô phỏng. Nhịp thở được thu nhận từ 2 điểm trên marker bằng camera hồng ngoại và đồng bộ với CT mô phỏng. Chu kỳ chụp 1 giây/ vòng, chế độ cine, 120kV, 200mA, bề dày lát cắt 2,5mm từ sụn giáp đến ngang mức đốt sống L2.

Sau khi chuyển đến hệ thống máy tính sử dụng phần mềm lập kế hoạch điều trị Varian Eclipse 13.6, các hình ảnh được xếp vào 10 pha của một chu kỳ thở tương ứng với 10 phim CT được đánh số từ CT_0, CT_{10}, CT_{20}…, CT_{90}. Phim CT mô phỏng được hòa trộn (fusion) với PET_CT và CT ngực có cản quang lúc chẩn đoán. Bướu và hạch đại thể (GTVp và GTVn) được xác định trên từng pha lần lượt ở cửa sổ phổi và cửa sổ trung thất. Trong trường hợp có nhiều hạch, mỗi hạch sẽ được xác định riêng. Thể tích bướu và hạch dao động theo nhịp thở (ITVp và ITVn) là hình ảnh cộng gộp của GTV ở cả 10

pha. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ khảo sát độ dao động của các hạch trung thất. Hạch cổ di căn (nếu có) vẫn được xạ trị nhưng không nằm trong phạm vi nghiên cứu. Xạ trị bằng kỹ thuật IMRT hoặc VMAT với hệ thống đồng bộ nhịp thở (respiratory gating), chọn cả 10 pha.

2.3. Ghi nhận và phân tích số liệu:

Biên độ dao động của GTV ở pha i (i = 1→9) xác định bằng khoảng cách từ điểm trung tâm của GTV bướu (hoặc hạch) ở pha 0 cho đến pha i, do phần mềm đo tự động. Độ dao động này được biểu diễn trong hệ tọa độ không gian 3 chiều Oxyz với hướng x (chiều phải - trái), y (chiều trước – sau) và z (chiều trên – dưới). Như vậy, GTV ở pha 0 sẽ nằm ngay gốc tọa độ (0, 0, 0). Khoảng cách của GTV trong không gian từ pha 0 đến pha i là độ dài của vectơ tổng được tính bởi công thức $|\overrightarrow{v_i}| = \sqrt{x_i^2 + y_i^2 + z_i^2}$.

Biên độ dao động lớn nhất của GTV theo chiều phải -trái, ký hiệu X, là khoảng cách giữa giá trị x lớn nhất và nhỏ nhất trong 10 pha. Tính toán tương tự đối với Y và Z. Khoảng cách lớn nhất của GTV trong không gian, kí hiệu $|\vec{v}|$ là $|\overrightarrow{v_i}|$ đạt giá trị lớn nhất trong 10 pha.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. So sánh trị số dao động trung bình của bướu và hạch theo yếu tố (thùy phổi, nhóm hạch…) bằng phép kiểm ANOVA. Kiểm tra mối tương quan giữa dao động của bướu và hạch theo thể tích bằng phép kiểm Spearman (do các thể tích không có phân phối chuẩn). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

Tổng cộng 20 trường hợp với độ tuổi trung bình 57 tuổi (nhỏ nhất 33 tuổi, lớn nhất 76 tuổi), có 14 bệnh nhân nam (70%). Trong đó 15 trường hợp (75%) được chụp PET-CT chẩn đoán giai đoạn. Chúng tôi khảo sát 20 bướu và 66 hạch trung thất.

Bảng 1. Đặc điểm của bướu và hạch

Phổi mang bướu		Đường kính ngang lớn nhất của bướu: Trung bình 4,9cm (Nhỏ nhất 2,7cm. Lớn nhất 8,5cm. Độ lệch chuẩn 1,5cm)	
Trái	14 (70%)		
Phải	6 (30%)		
Thùy phổi mang bướu		**Xếp hạng bướu**	**N = 20**
Thùy trên	11 (55%)	T1	1 (5%)
Thùy giữa	3 (15%)	T2	10 (50%)
Thùy dưới	6 (30%)	T3	6 (30%)
		T4	3 (15%)
Vị trí		Đường kính ngang lớn nhất của hạch: Trung bình 1,5cm. Nhỏ nhất 0,5cm, lớn nhất 4,3cm, độ lệch chuẩn 0,77cm	
Rốn phổi	9 (45%)		
Ngoại vi	11 (55%)		
Bướu dính cơ quan lân cận		**Xếp hạng hạch**	**N = 66**
Không	11 (55%)	N0	1 (5%)
Dính cơ hoành	1 (5%)	N1	1 (5%)
Dính thành ngực	7 (35%)	N2	8 (40%)
Dính trung thất	1 (5%)	N3	10 (50%)

Về giải phẫu bệnh, có 18 trường hợp (90%) là carcinôm tuyến, 2 trường hợp còn lại là carcinôm tế bào gai. Đặc điểm về bướu và hạch được trình bày ở bảng 1. Vị trí bướu ở ngoại vi và rốn phổi gần như ngang bằng nhau. Hơn phân nửa trường hợp (55%) bướu có đường kính ngang lớn nhất ≥ 5cm, có 50% trường hợp xếp hạng hạch N3. Xếp giai đoạn bệnh theo AJCC 7th, có 2 bệnh nhân (10%) giai đoạn IIB, 10 bệnh nhân (50%) giai đoạn IIIA. Giai đoạn IIIA và IIIC đều có 4 bệnh nhân (20%).

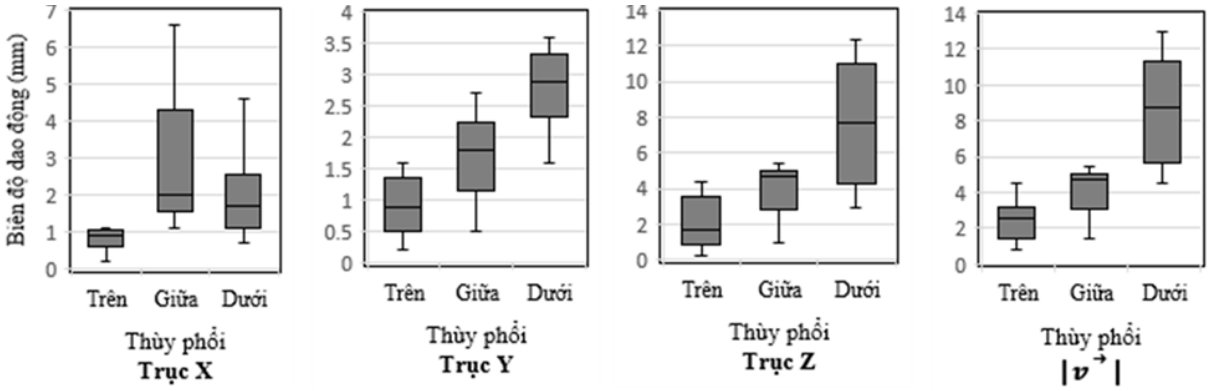
3.2. Mức độ dao động của bướu:

Biên độ dao động được khảo sát trên 20 bướu phổi, với dao động trung bình theo chiều trên – dưới là lớn nhất Z = 4,0mm so với chiều trái – phải (X = 2,0mm) và chiều trước - sau (Y = 1,7mm). Với biên độ chuyển động trung bình $|\vec{v}|$ = 4,5mm, thể tích ITV của bướu tăng 23% thể tích so với GTV ban đầu (85 so với 69mm^3) (Bảng 2).

Bảng 2. Biên độ dao động của bướu

Yếu tố	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
X (mm)	0,2	9,9	2,0	2,4
Y (mm)	0,3	3,6	1,7	1,0
Z (mm)	0,2	12,4	4,0	3,5
$\|\vec{v}\|$(mm)	0,8	13,0	4,5	3,5
GTVp (mm^3)	4,5	320,0	69,0	77,4
ITVp (mm^3)	8,6	328,4	85,0	80,7

Khi phân tích biên độ của $|\vec{v}|$ theo một số yếu tố, bướu nằm ở ngoại vi hay trung tâm (5,5 so với 3,3mm, p = 0,18, ANOVA), bướu có dính hay không dính cơ quan xung quanh (2,9 so với 5,6mm, p = 0,09, ANOVA) đều không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Xét vị trí bướu theo các thùy phổi, về biên độ X, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,632). Sự khác biệt về biên độ thể hiện rõ ràng theo chiều Y, Z và $|\vec{v}|$. Cụ thể, theo chiều Y, biên độ trung bình lần lượt ở các thùy trên, giữa, dưới là 1,1 – 1,6 – 2,7mm (p = 0,005) . Theo chiều Z: 2,1 – 3,7 – 7,6 (p = 0,002). Biên độ của $|\vec{v}|$ lớn nhất ở thùy dưới 3,5mm so với thùy trên (1,2mm) và thùy giữa (2,1mm) (p = 0.00, ANOVA). Như vậy, bướu ở thùy dưới di động nhiều nhất (Hình 1).



Hình 1. Biểu đồ boxplot biểu diễn biên độ dao động của bướu theo thùy phổi

Không có mối tương quan giữa thể tích bướu ở pha 0 và biên độ chuyển động $|\vec{v}|$ của bướu (r = -0,24, p = 0,29, Spearman). Có 8 trường hợp (40%) bướu có ít nhất một trong các yếu tố X, Y, Z hoặc $|\vec{v}| \geq$ 5mm.

3.3. Mức độ dao động của hạch:

Biên độ dao động của hạch được khảo sát ở 66 hạch, kết quả được trình bày ở bảng 3. Nhìn chung, chuyển động trung bình của hạch theo chiều Z là lớn nhất (3,9mm) so với X (2,0mm) và Y (1,7mm), biên độ trung bình $|\vec{v}|$ là 4,0mm.

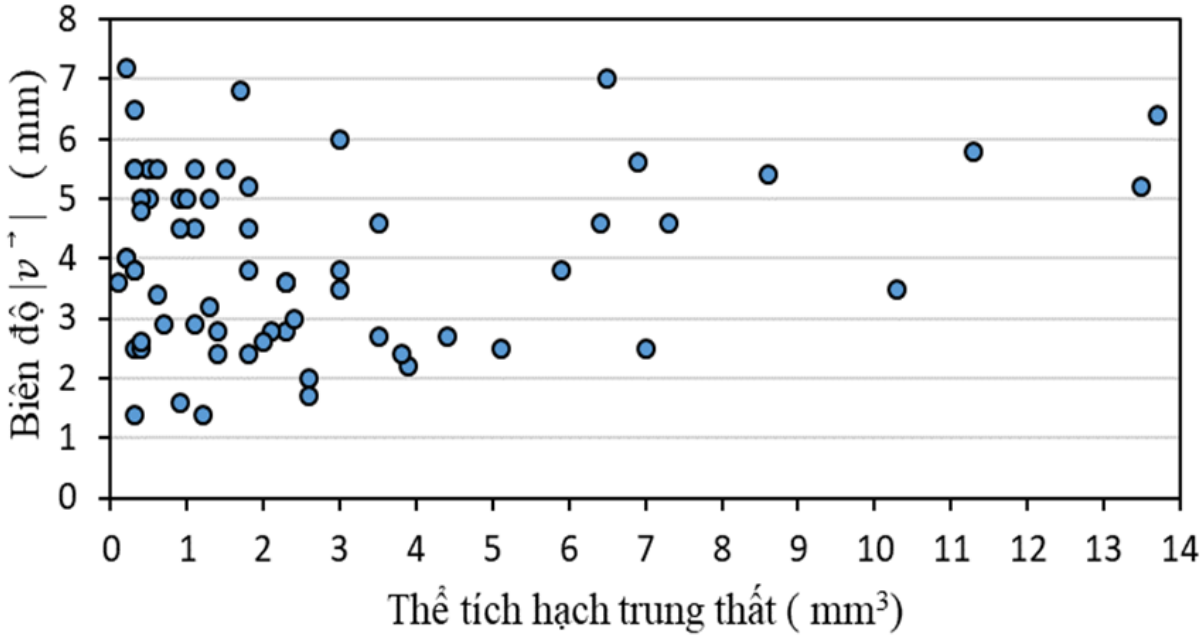
Bảng 3. Biên độ dao động của hạch theo cách chặng hạch

Các nhóm hạch*	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Hạch quanh khí quản (n = 25)				
X (mm)	0,7	5,6	2,2	1,3
Y (mm)	0,3	4,9	1,5	0,9
Z (mm)	1,2	6,0	3,7	1,3
$\|\vec{v}\|$ (mm)	1,6	7,2	3,9	1,4
Hạch cạnh mạch máu lớn (n = 20)				
X (mm)	0,8	3,9	2,1	0,9
Y (mm)	0,7	4,0	2,0	1,0
Z (mm)	0,9	6,3	3,7	1,4
$\|\vec{v}\|$ (mm)	1,4	6,5	4,0	1,4
Hạch dưới carina (n = 11)				
X (mm)	0,8	2,1	1,4	0,5
Y (mm)	0,6	5,7	1,7	1,5
Z (mm)	2,6	6,3	4,2	1,2
$\|\vec{v}\|$ (mm)	1,7	6,4	3,9	1,5
Hạch rốn phổi (n = 10)				
X (mm)	0,6	2,4	1,5	0,5
Y (mm)	0,7	3,3	1,6	0,8
Z (mm)	1,7	7,5	4,3	1,9
$\|\vec{v}\|$ (mm)	2,2	7,0	4,2	1,8
Tổng cộng (N = 66)				
X (mm)	0,6	5,6	2,0	1,1
Y (mm)	0,3	5,7	1,7	1,1
Z (mm)	0,9	7,5	3,9	1,4
$\|\vec{v}\|$ (mm)	1,4	7,2	4,0	1,5

* Hạch quanh khí quản (nhóm 2, 3P, 4L, 4R), hạch cạnh mạch máu lớn (nhóm 3A, 5, 6), hạch dưới carina (nhóm 7), hạch rốn phổi (nhóm 10)

Với các biên độ này, thể tích hạch của tổng cộng 10 pha ITVn (4,6mm^3) tăng 70% so với GTVn ở pha 0 (2,7mm^3). Biên độ dao động xét theo vị trí của nhóm hạch không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo cả 3 trục X (p = 0,55), Y (p = 0,58), Z (p = 0,65) và $|\vec{v}|$ (p = 0,95, ANOVA).

Hình 2 biểu diễn sự phân bố độ dao động của $|\vec{v}|$ theo thể tích của hạch trung thất. Sự phân bố này không cho thấy mối tương quan giữa hai yếu tố trên (r = -0,03, p = 0,81, Spearman). Có 22 hạch có ít nhất một chiều chuyển động ≥ 5mm, ở 11 bệnh nhân (55%).



Hình 2. Biểu đồ scatter plot biểu diễn biên độ $|\vec{v}|$ theo thể tích hạch trung thất

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biên độ dao động trung bình của bướu phổi được khảo sát trên CT mô phỏng 4D lần lượt là X = 2mm, Y = 1,7mm, Z = 4mm. Trong đó, dao động của bướu theo chiều trên dưới (Z) là nhiều nhất. Bướu ở thùy dưới dao động nhiều hơn thùy giữa và thùy trên. Thể tích bướu không liên quan đến biên độ dao động.

Tính chất này cũng tương tự như trong một số nghiên cứu khác[1,5,6]. Tác giả Sarudis khảo sát di động của 126 bướu phổi chủ yếu từ 2 - 5cm, cho thấy biên độ trung bình lần lượt là X = 1,5mm, Y = 2,5mm, Z = 6,9mm. Bướu ở thùy dưới di động nhiều nhất, đặc biệt theo trục Z, do ảnh hưởng sự chuyển động của cơ hoành. Kích thước bướu không ảnh hưởng đến biên độ dao động[5].

Kết quả của chúng tôi cho thấy bướu ở vùng ngoại vi có $|\vec{v}|$ lớn hơn vùng trung tâm (5,5mm và 3,3mm), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,18). Điều này khác với tác giả Savanović[6]. Bướu vùng trung tâm của thùy trên ở hai phổi, càng gần tim thì chuyển động càng nhiều, với 38% trường hợp có quỹ đạo hình elip trên 10mm[6]. Sự phối hợp của nhịp tim sẽ làm cho quỹ đạo chuyển động của bướu trở nên phức tạp hơn[1,6].

Xét về hạch trung thất, độ dao động trung bình của 66 hạch lần lượt là X = 2,0mm, Y = 1,7mm, Z = 3,9mm. Chiều trên dưới (Z) vẫn là chiều có biên độ lớn nhất. Biên độ dao

động hạch không khác biệt giữa các nhóm hạch và không liên quan với thể tích hạch. Với số liệu trên, khi không có CT - 4D, việc mở rộng CTV 5mm về mọi phía thành PTV, theo các hướng dẫn, có thể chấp nhận cho khoảng 45% trường hợp trong nghiên cứu này.

Theo tác giả Sher, dao động của hạch vẫn lớn nhất theo chiều trên dưới (15mm), so với chiều X và Y lần lượt là 8 và 9mm. Hạch rốn phổi, hạch dưới carina chuyển động nhiều hơn so với hạch quanh khí quản. Hạch càng lớn di động càng ít[7]. Điều này ngược lại với kết quả trong nghiên cứu của Panterotto, khi hạch càng lớn di động càng nhiều[4]. Trong nghiên cứu này, ông khảo sát trên 100 hạch trung thất (không bao gồm hạch rốn phổi), $|\vec{v}|$ trung bình là 6,8mm, trong đó 77% hạch di động > 5mm và có 10% hạch di động > 1cm. Chuyển động nhiều nhất vẫn ở chặng hạch 7,8 (p = 0,02)[4]. Chuyển động của bướu và hạch có thể không đồng bộ, khi điểm cực đại của hai đối tượng này nằm ở các pha khác nhau[4].

Hạch càng lớn thì khả năng xâm lấn vỏ bao càng nhiều, đây là yếu tố có thể ủng hộ cho giả thuyết về sự thay đổi chuyển động theo kích thước của hạch[8]. Tuy nhiên, tùy vào mức độ xâm lấn của hạch vào mô đệm hay cấu trúc giải phẫu lân cận mà biên độ di động dường như khác nhau đôi chút.

Hạn chế của nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ, có thể chưa phản ánh hết sự dao động của bướu và hạch theo các yếu tố liên quan. Các hạn chế khác thuộc về kỹ thuật và đặc điểm bệnh nhân. Nghiên cứu này có trên 50% bướu lớn hơn 5cm và dính các cơ quan lân cận. Điều này làm cho việc xác định ranh giới của bướu (hoặc hạch) trở nên khó khăn do độ tương phản thấp giữa mô bướu và mô xung quanh, trong khi biên độ dao động chỉ khác biệt nhau vài mm. Nhịp thở của bệnh nhân không đều có thể tạo ra các xảo ảnh của bướu. Sự sai khác về biên độ dao động của khối marker theo dõi nhịp thở rất khác nhau giữa các pha gây ra các xảo ảnh phức tạp. Đây là những hạn chế khó khắc phục được. Trên thực tế, chúng tôi xạ trị cho toàn bộ các pha với mục tiêu ITV bao gồm cả biên độ thấp nhất, cao nhất. Mặc dù về lý thuyết, các tài liệu cho rằng có thể chọn một số pha cố định để xạ trị (gating), chẳng hạn pha 30 - 70, nhằm thu nhỏ ITV, nhưng chúng tôi không thực hiện do các hạn chế nêu trên.

Theo báo cáo TG 76 của Hiệp hội Vật lý y khoa Hoa Kỳ (AAPM), xạ trị có kiểm soát nhịp thở được khuyến cáo cho những trường hợp độ di động của bướu ≥ 5mm[3]. Khuyến cáo này rút ra từ kết quả của những nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ, chỉ 10 - 30 bệnh nhân. Trên thực tế, do sự di động của bướu và hạch ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, việc xem xét tỉ mỉ liệu rằng trên một bệnh nhân, có biên độ dao động nào của bướu hoặc hạch > 5mm là tốn thời gian và không cần thiết nên chúng tôi xem xét cho tất cả trường hợp ung thư phổi có xạ trị triệt để được mô phỏng bằng CT 4D. Trong trường hợp chỉ chụp được CT 3D, việc mở rộng CTV thành PTV theo các khuyến cáo trước đây có thể bao trùm được phần lớn thể tích do dao động bướu tạo ra. Nếu các cơ sở y tế chưa được trang bị CT 4D, chụp CT mô phỏng 3 pha, bao gồm thở tự do, hít vào - nín thở, thở ra – nín thở cũng giúp bác sĩ xạ cá thể hóa ITV cho từng bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Biên độ dao động của bướu phổi ở thùy dưới là nhiều nhất, đặc biệt theo chiều trên dưới. Không thấy mối liên quan giữa dao động của bướu và hạch với thể tích GTV, chặng hạch. Do quỹ đạo dao động phức tạp, vì vậy, thay vì sử dụng các biên độ dao động theo kinh nghiệm, nên chú ý khảo sát độ di động của bướu và hạch (ITV) trong từng trường hợp ung thư phổi bằng sự phối hợp bộ hình ảnh CT chụp khi thở bình thường, khi hít vào-nín thở và khi thở ra - nín thở. Nếu cơ sở có trang bị máy CT 4D thì nên chụp CT mô phỏng 4D cho tất cả các trường hợp ung thư phổi cần xạ trị để xác định tương đối chính xác quỹ đạo di chuyển của GTV và tránh các sai lệch về mặt hình học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bai T, Zhu J, Yin Y, et al.** How does four-dimensional computed tomography spare normal tissues in non-small cell lung cancer radiotherapy by defining internal target volume? Thorac Cancer. 2014; 5(6):537-42.
2. **Botticella A, Levy A, Auzac G, et al.** Tumour motion management in lung cancer: A narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2021; 10 (4):2011-2017.
3. **Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al.** The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. Med Phys. 2006; 33(10):3874–900.
4. **Pantarotto JR, Piet AH, Vincent A.** Motion analysis of 100 mediastinal lymph nodes: potential pitfalls in treatment planning and adaptive strategies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74(4):1092-9.
5. **Sarudis S, Karlsson Hauer A, Nyman J, et al.** Systematic evaluation of lung tumor motion using four-dimensional computed tomography. Acta Oncol. 2017; 56(4):525-530.
6. **Savanović M, Štrbac B, Jaroš D, et al.** Quantification of Lung Tumor Motion and Optimization of Treatment. J Biomed Phys Eng. 2023; 13(1):65-76.
7. **Sher DJ, Wolfgang JA, Niemierko A, et al.** Quantification of mediastinal and hilar lymph node movement using four-dimensional computed tomography scan: implications for radiation treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(5):1402-8.
8. **Yuan S, Meng X, Yu J, et al.** Determining optimal clinical target volume margins on the basis of microscopic extracapsular extension of metastatic nodes in patients with non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67(3):727-34.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TIẾN XA CÓ THAY ĐỔI HER2

Võ Thị Ngọc Điệp[1]

TÓM TẮT

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có biến đổi HER2 hiện được coi là một phân nhóm phân tử riêng biệt. Việc kích hoạt HER2 trong NSCLC xảy ra thông qua ba cơ chế, đột biến gen, khuếch đại gen và biểu hiện quá mức protein với các kết quả tiên lượng và dự đoán khác nhau. Cho đến nay, các chất ức chế tyrosine kinase không chọn lọc (TKI) đã cho thấy một số lợi ích nhỏ ở bệnh nhân NSCLC đột biến HER2. Các TKI HER2 mới có tính chọn lọc cao hơn như poziotinib và pyrotinib đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn ở những bệnh nhân NSCLC được điều trị trước bằng đột biến HER2. Dữ liệu đáng khích lệ nhất đến từ các nghiên cứu pha II đánh giá liên hợp kháng thể-thuốc ADC ado-trastuzumab-emtansine và trastuzumab - deruxtecan ở bệnh nhân NSCLC đột biến HER2, với tỷ lệ đáp ứng là 50% và 62%. Các tác nhân này đang mang lại hy vọng cho việc điều trị NSCLC có biến đổi HER2.

SUMMARY

TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH HER2 ALTERATIONS

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) with HER2 alterations is now considered a distinct molecular subtype. The activation of HER2 in NSCLC occurs via three mechanisms, gene mutation, gene amplification and protein overexpression, with different prognostic and predictive outcomes. So far, non-selective tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have shown a minor benefit in HER2-mutant NSCLC patients. New more selective HER2 TKIs such as poziotinib and pyrotinib have shown a promising outcome in HER2-mutant pre-treated NSCLC patients.The most encouraging data come from phase II studies that evaluated the antibody–drug conjugates ADC ado-trastuzumab-emtansine and trastuzumab-deruxtecan in patients with HER2-mutant NSCLC, with response rates of 50% and 62%. These agents are bringing hope to the management of HER2-altered NSCLC.

I. HER2 TRONG UNG THƯ PHỔI

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm 85% các trường hợp ung thư phổi, là một bệnh không đồng nhất do một loạt các thay đổi phân tử gây ra. Các liệu pháp nhắm trúng đích nhằm ức chế các sai lệch phân tử như các đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) và B-RAF proto-oncogene serine/ threonine kinase (BRAF), cũng như các tái sắp xếp lại thụ thể tyrosine kinase của anaplastic lympho kinase (ALK) và ROS proto-oncogene 1 (ROS1), đã cải thiện đáng kể cả hai tiên lượng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phổi và hiện là tiêu chuẩn trong điều trị NSCLC do gen gây ung thư. Gen thụ thể yếu tố tăng

[1]*BSCKII. Phó Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Điệp
Email: vth.ngcdip@yahoo.com
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

trưởng biểu bì 2 (HER2) ở người, còn được gọi là ErbB2, là một gen tiền ung thư được biết đến nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 17 (17q21). Thuật ngữ Neu ám chỉ đến các loài gặm nhấm vì bằng chứng đầu tiên về vai trò của HER2 đối với bệnh ung thư xuất phát từ mối liên hệ với cấu trúc gen của chuột, Neu, một gen đột biến được xác định trong u nguyên bào thần kinh sinh ra chất gây ung thư. Sản phẩm protein HER2 là thành viên của họ thụ thể tyrosine kinase HER/ErbB. Nó bao gồm một vùng ngoại bào, một miền xuyên màng và một miền tyrosine kinase với vùng điều hòa ở đầu C. HER2 có thể duy trì hoạt động lâu hơn trên màng tế bào. Hậu quả chung của tất cả những thay đổi trong gen/ protein HER2 là sự tăng hoạt tính của thụ thể sau sự gia tăng quá trình đồng hóa hoặc dị hóa và tự phosphoryl hóa, gây ra nhiều con đường truyền tín hiệu dẫn đến tăng sinh tế bào không kiểm soát được. Ba cơ chế kích hoạt HER2 đã được mô tả trong NSCLC: đột biến gen (1% - 4%), khuếch đại gen (2% - 5%) và biểu hiện quá mức protein (2% - 30%). Do đột biến HER2 chưa được liên kết chặt chẽ với sự khuếch đại và biểu hiện quá mức HER2, do đó gợi ý các cơ chế nguồn gốc riêng biệt và dẫn đến các đặc điểm lâm sàng khác nhau, tiên lượng và kết quả dự đoán khác nhau, các bệnh nhân NSCLC đột biến HER2, khuếch đại HER2 và biểu hiện quá mức HER2 nên được coi là ba HER2 riêng biệt. Đột biến và khuếch đại HER2 có liên quan đến giới tính nữ, dân tộc châu Á, tình trạng không hút thuốc cũng như mô học ung thư biểu mô tuyến biệt hóa từ trung bình đến kém. Xâm lấn màng phổi thường thấy ở NSCLC khuếch đại HER2 và biểu hiện quá mức HER2 trong khi sự liên quan đến hệ thần kinh trung ương (CNS) đã được báo cáo ở tới 47% bệnh nhân NSCLC đột biến HER2. Mặc dù sự biểu hiện quá mức HER2 đã được phát hiện trong các nghiên cứu khác nhau có liên quan đến kết quả kém ở NSCLC, giá trị tiên lượng của đột biến và khuếch đại HER2 vẫn chưa rõ ràng[2].

1.1. Đột biến HER2:

Chèn exon 20 ảnh hưởng đến vùng kinase là các đột biến HER2 thường gặp nhất, chúng giống với các đột biến kích hoạt EGFR exon 20 (đột biến không phải T790M), có liên quan đến khả năng kháng thuốc nguyên phát đối với - các chất ức chế tyrosine kinase thế hệ 1 và 2 (TKIs). Đột biến HER2 exon 20 cũng bao gồm đột biến điểm, chẳng hạn như L755S và G776C. Gần đây, một số đột biến ít phổ biến hơn ảnh hưởng đến vùng xuyên màng và vùng cận màng (G660D, R678Q, E693K và Q709L) đã được báo cáo. Đột biến HER2 và các yếu tố gây ung thư khác, chẳng hạn như EGFR, KRAS, NRAS, ALK, PI3KCA và BRAF, trước đây đã được chứng minh là loại trừ lẫn nhau. Đột biến HER2 có thể được phát hiện bằng phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (RT-PCR) hoặc bằng các phương pháp giải trình tự gen. Phân tích biểu hiện protein HER2 không thể được sử dụng làm phương tiện thay thế cho chẩn đoán đột biến HER2[1].

1.2. Khuếch đại và biểu hiện quá mức HER2:

Việc xác định và phân biệt giữa khuếch đại HER2 và biểu hiện quá mức vẫn còn gây tranh cãi, có thể là do có một số phương pháp xét nghiệm hiện có các định nghĩa khác nhau về mức độ dương tính HER2 đối với mỗi phương pháp đó. Do không có phương pháp xét nghiệm tiêu chuẩn cụ thể về biểu hiện quá mức HER2 trong NSCLC, hệ thống tính điểm hóa mô miễn dịch (IHC) nằm trong

khoảng từ 0 đến 3+ (với IHC 0 - 1+ được xác định là HER2 âm tính, IHC 2+ là yếu đến trung bình và IHC 3+ mạnh khi nhuộm ở 10% tế bào khối u), vẫn là phương pháp được sử dụng thường xuyên nhất để phát hiện biểu hiện quá mức HER2[1].

Ngược lại với ung thư vú, nơi sự biểu hiện quá mức HER2 thường xảy ra cùng với sự khuếch đại HER2, sự xuất hiện đồng thời này chưa được xác nhận trong ung thư phổi. Mức độ biểu hiện HER2 trong các dòng tế bào NSCLC thấp hơn so với ung thư vú và cơ chế là khác nhau. Trong khi các dòng tế bào ung thư vú biểu hiện quá mức HER2 do khuếch đại gen trong phần lớn các trường hợp, điều này hiếm khi xảy ra ở NSCLC.

II. ĐIỀU TRỊ NHẮM TRÚNG ĐÍCH HER2 TRONG BỆNH UNG THƯ PHỔI

Nhiều nghiên cứu tiến cứu đã không xác định được mối liên quan giữa khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức HER2 so với hóa trị thông thường. Ngược lại, Wang và cộng sự đã báo cáo kết quả kém hơn ở những bệnh nhân NSCLC đột biến HER2 được điều trị bằng hóa trị dựa trên pemetrexed so với những bệnh nhân được sắp xếp lại ALK/ROS1, do đó nhấn mạnh sự cần thiết của thuốc nhắm đích HER2 hiệu quả trong thực hành lâm sàng. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả của thuốc kháng HER2 ở những bệnh nhân NSCLC đột biến HER2 hoặc HER2 dương tính (bao gồm cả HER2 khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức HER2). Ngược lại với ung thư vú và ung thư dạ dày, các thuốc này vẫn chưa được coi là tiêu chuẩn điều trị ung thư phổi. Tuy nhiên, một số kết quả được công bố gần đây khá hứa hẹn.

2.1. Thuốc ức chế tyrosine kinase HER2 không chọn lọc:

2.1.1. Afatinib:

Afatinib lần đầu tiên được đánh giá bởi De Grève và cộng sự trong một nghiên cứu pha II trên những bệnh nhân NSCLC đã được điều trị trước đó có đột biến EGFR hoặc HER2. Khi bệnh tiến triển, bệnh nhân dùng afatinib 50mg kết hợp với paclitaxel. Trong số bảy bệnh nhân có đột biến HER2, năm bệnh nhân đã đạt được đáp ứng một phần và kiểm soát bệnh, điều này chưa được xác nhận khi dùng đơn trị bằng afatinib, một bệnh nhân khác có đáp ứng một phần được xác nhận là kiểm soát được bệnh 41,9 tuần sau khi điều trị kết hợp. Trong một chương trình miễn phí, 28 bệnh nhân NSCLC đột biến HER2 dùng afatinib 30 - 50mg mỗi ngày. Thời gian thất bại điều trị trung bình (TTF) là 2,9 tháng. Bốn trong số 10 bệnh nhân có đột biến A775_G77GinsYVMA vẫn dùng afatinib >1 năm, với TTF là 9,6 tháng, ORR là 33% và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 100%. Những kết quả này cho thấy afatinib có thể có hiệu quả ở những bệnh nhân có loại đột biến đặc biệt này. Trong một nghiên cứu quan sát khác, những bệnh nhân có đột biến G778_P780dup và G776delinsVC nhận được lợi ích lớn nhất từ afatinib [ORR 40% và (PFS) là 7,6 tháng], trong khi những người có phần chèn A775_G776insYVMA (n = 14) không đáp ứng[3]. Gần đây, thử nghiệm NICHE pha II bao gồm 13 bệnh nhân NSCLC đột biến HER2 được điều trị bằng afatinib 40mg mỗi ngày. ORR và DCR lần lượt là 7,7% và 53,8%. PFS trung bình và thời gian sống còn (OS) trung bình lần lượt đạt 15,9 tuần và 56,0 tuần. Hồ sơ độc tính nhìn chung phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Các AE độ 3 - 4 không phổ biến (< 10% bệnh nhân)[1].

2.1.2. Dacomitinib:

Dacomitinib là một TKI ức chế chọn lọc và không thể đảo ngược HER2. Trong một nghiên cứu đoàn hệ được xác định trước từ thử nghiệm pha II bao gồm các bệnh nhân đột biến HER2 đã được điều trị trước dùng dacomitinib 30 - 45mg mỗi ngày, 3 trong số 26 bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần (ORR 12%). PFS và OS trung bình lần lượt là 3 tháng và 9 tháng. Tất cả những người đáp ứng đều có đột biến P780_Y781insGSP hoặc M774delinsWLV, trong khi A775_G776insYVMA không hiệu quả. Các tác dụng phụ liên quan đến điều trị phổ biến nhất là tiêu chảy và phát ban da. 17% bệnh nhân cần giảm liều và 13% ngừng dacomitinib do độc tính[1].

2.1.3. Neratinib:

Giống như dacomitinib. Nagano và cộng sự đã báo cáo in vitro của cả afatinib và neratinib ức chế A775_G776insYVMA. Ngược lại, đột biến L775P và L775S có liên quan đến tình trạng kháng các tác nhân này. Thử nghiệm SUMMIT pha II bao gồm 26 trường hợp NSCLC đột biến HER2 được điều trị bằng neratinib 240mg mỗi ngày. PR chỉ được quan sát thấy ở một bệnh nhân (ORR 3,8%), có đột biến (L755S). Mặc dù tỷ lệ đáp ứng thấp, nhưng PFS trung bình là 5,5 tháng, với 6 bệnh nhân duy trì điều trị > 1 năm.

Dựa trên dữ liệu tiền lâm sàng đầy hứa hẹn về sự kết hợp của neratinib với chất ức chế rapamycin (mTOR), một nghiên cứu giai đoạn II đã chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân nhận neratinib 240mg mỗi ngày có hoặc không có temsirolimus. 62 bệnh nhân với ORR 19% so với 0% ở nhóm đơn trị liệu.

2.2. Thuốc ức chế tyrosine kinase HER2 chọn lọc:

2.2.1. Poziotinib:

Poziotinib là chất ức chế EGFR/HER2 giống như afatinib, nó là một dẫn xuất quinazoline, với kích thước nhỏ hơn và cấu trúc linh hoạt hơn để tránh phần liên kết bị cản trở của các phần chèn exon 20. Thử nghiệm pha I đầu tiên trên người đã kiểm tra độ an toàn và liều dung nạp tối đa (MTD) của poziotinib liên tục và ngắt quãng ở 75 bệnh nhân có khối u tiến triển, bao gồm cả NSCLC. Phương pháp điều trị được dung nạp tốt, với liều pha II được khuyến nghị là 16mg mỗi ngày. 8 trong số 51 bệnh nhân trong nhóm dùng thuốc liên tục và 4 trong số 20 bệnh nhân trong nhóm dùng thuốc ngắt quãng đã đạt được PR[4]. Kết quả ban đầu từ thử nghiệm poziotinib giai đoạn II tại một trung tâm ở 12 bệnh nhân NSCLC có đột biến EGFR hoặc HER2 exon 20 cho thấy ORR là 42% (với liều 16mg mỗi ngày), với thời gian đáp ứng vượt quá 1 năm, và thời gian PFS trung bình đạt 5,6 tháng ở nhóm đột biến HER2. ZENITH20 là thử nghiệm poziotinib pha II đa trung tâm và đa nhóm đang được tiến hành bao gồm các bệnh nhân chưa từng điều trị. Kết quả 90 bệnh nhân NSCLC đã được điều trị trước đột biến HER2 đã được trình bày gần đây tại Hội nghị Thế giới về Ung thư Phổi (WCLC) năm 2020, cho thấy ORR là 27,8%, thời gian đáp ứng (DoR) trung bình là 5,1 tháng và PFS trung bình là 5,5 tháng[1].

2.2.2. Pyrotinib:

Pyrotinib, một dẫn xuất 3-cyanoquinoline, là một chất ức chế pan-HER cỡ nhỏ của EGFR, HER2 và HER4. Nó được cho là vượt trội hơn afatinib và trastuzumab–emtansine (T-DM1) cả trong nghiên cứu in vitro và in vivo trên mô có nguồn gốc từ bệnh nhân NSCLC và mô hình chuột PDX chứa đột biến HER2. Kết quả từ một nghiên cứu giai đoạn II tại một trung tâm trên 15

bệnh nhân NSCLC đột biến HER2 đã được điều trị trước đó dùng pyrotinib 400mg mỗi ngày, với 8 trong số 15 bệnh nhân đạt được PR (ORR 53,3%) và PFS trung bình là 6,4 tháng. Trong phân tích phân nhóm được chỉ định trước, ORR cao hơn ở 44 bệnh nhân có đoạn chèn 12-bp exon 20 (27,3%) và ở 5 bệnh nhân có đoạn chèn 9-bp exon 20 (60%), trong khi đó ở những bệnh nhân có đột biến G776 và L755P ORR lần lượt là 16,7% và 25%. Tỷ lệ đáp ứng cũng cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị trước bằng ít nhất hai đợt hóa trị (ORR 44% so với 20%).Tuy nhiên không có sự khác biệt nào được ghi nhận khi có di căn não[1].

2.2.3. Mobocertinib:

Mobocertinib (TAK-788/AP3278) là TKI thế hệ tiếp theo. Ngược lại với erlotinib, gefitinib và afatinib, AP32788 ức chế tất cả các biến thể đột biến của cả EGFR (IC50 2,4 - 22nM) và HER2 (IC50 2,4 - 26nM) mạnh hơn so với EGFR loại hoang dã (IC50 35nM). Thử nghiệm pha II vẫn đang tuyển dụng bệnh nhân để đánh giá hiệu quả của TAK-788 ở những bệnh nhân NSCLC chứa EGFR hoặc đột biến HER2 exon 20 (NCT02716116). Trong khi dữ liệu về hiệu quả ở phân nhóm đột biến HER2 vẫn đang được chờ đợi, các kết quả cập nhật từ đoàn hệ mở rộng đột biến EGFR đã được công bố gần đây, với PR được xác nhận ở 12 trong số 28 bệnh nhân (ORR 43%), DCR là 86% và PFS trung bình là 7,3 tháng.

2.3. Kháng thể đơn dòng kháng HER2:

Trastuzumab là một kháng thể chuột được nhân bản hóa bằng globulin miễn dịch đơn dòng G1, liên kết với vùng IV ngoại bào của thụ thể HER2 và do đó ngăn chặn quá trình dimer hóa của nó. Nó thúc đẩy quá trình nội hóa và/ hoặc suy thoái thụ thể và cuối cùng ức chế đường truyền tín hiệu PI3K/AKT. Hơn nữa, các thử nghiệm in vitro đã chỉ ra rằng trastuzumab cũng có thể gây độc tế bào qua trung gian tế bào. Phác đồ hóa trị có chứa Trastuzumab là tiêu chuẩn vàng trong điều trị ung thư vú và ung thư dạ dày tiến triển có khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức HER2. Trong NSCLC tái phát có đột biến HER2, một nghiên cứu hồi cứu trên 57 bệnh nhân đã báo cáo ORR là 50% và PFS trung bình là 4,8 tháng (KTC 95%, 3,4 - 6,5 tháng) trong nhóm hóa trị và kết hợp trastuzumab. Ngược lại, nhóm thử nghiệm đơn trị liệu trastuzumab giai đoạn II hiện có ở NSCLC kháng trị đột biến HER2 bao gồm bảy bệnh nhân và không đạt được phản ứng khách quan mặc dù DCR và thời gian PFS trung bình lần lượt là 70% và 5,2 tháng. Trong một thử nghiệm pha II trên 101 bệnh nhân NSCLC không có khuếch đại HER2 hoặc biểu hiện quá mức HER2, việc bổ sung trastuzumab vào cisplatin và gemcitabine dường như có lợi trong các trường hợp dương tính với IHC3 hoặc FISH (n = 12; với ORR là 83% và tỷ lệ PFS trung bình là 8,5 tháng). Tuy nhiên, cỡ mẫu quá nhỏ để đưa ra kết luận sâu hơn và không tìm thấy sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị trong tổng thể quần thể được khuếch đại/ biểu hiện quá mức HER2[1].

2.4. Liên hợp kháng thể-thuốc kháng HER2 (ADC):

ADC là tác nhân chống ung thư mới nổi kết hợp khả năng liên kết độc đáo của kháng thể đơn dòng với hoạt tính gây độc tế bào của hóa trị để nhắm đích cụ thể và gây hại cho các tế bào khối u. Ngoài ra, chúng cũng có thể kích thích chức năng tác động của tế bào miễn dịch và phá vỡ quá trình thu nhỏ thụ thể. Sau thành công chủ yếu trong ung thư vú và ung thư dạ dày, các thuốc này hiện đang được đánh giá trong NSCLC có biến

đổi HER2. Trastuzumab–emtansine T-DM1 là một ADC kháng HER2 bao gồm trastuzumab và tác nhân vi ống gây độc tế bào emtansine (DM1), một dẫn xuất maytansine. T-DM1 xâm nhập vào các tế bào dương tính với HER2 thông qua quá trình nhập bào qua trung gian thụ thể và DM1 được giải phóng sau khi phân hủy protein của phần kháng thể trong lysosome. Một thử nghiệm nhỏ pha II đã báo cáo hiệu quả hạn chế của đơn trị liệu T-DM1 ở 15 bệnh nhân NSCLC tái phát có biến đổi HER2 với ORR là 6,7%, PFS và OS trung bình là 2 tháng và 10,9 tháng. Nghiên cứu này đã bị chấm dứt sớm vì hiệu quả hạn chế. Sau đó, các phân tích từ thử nghiệm pha II của Li và các đồng nghiệp đã nhấn mạnh vai trò tiềm năng của T-DM1 ở bệnh nhân NSCLC đột biến HER2, được tiêm tĩnh mạch với liều 3,6mg/kg. Tám trong số 18 bệnh nhân có PR, với DoR trung bình là 4 tháng (khoảng 2 - 9 tháng) và PFS trung bình là 5 tháng (KTC 95%, 3 - 9 tháng). Dữ liệu cập nhật bao gồm 28 bệnh nhân HER2 - NSCLC đã được điều trị trước cho thấy ORR là 50%. T-DM1 cũng được dùng cho 11 bệnh nhân NSCLC khuếch đại HER2 được đưa vào thử nghiệm ORR là 55%. Hơn nữa, Peters và cộng sự đã nghiên cứu hiệu quả của T-DM1 trong NSCLC biểu hiện quá mức HER2, không có tác dụng ở phân nhóm IHC2+ và ORR là 20% trong phân nhóm IHC3+ mặc dù PFS trung bình tương đương (2,6 so với 2,7 tháng) và OS 12,2 so với 5,3 tháng. Tóm lại, nghiên cứu này cho thấy rằng trạng thái dương tính với HER2 không thể là dấu ấn sinh học dự đoán cho hiệu quả của T-DM1. Các biến cố bất lợi liên quan đến T-DM1 chủ yếu ở độ 1 hoặc 2, bao gồm tăng men gan (63%), giảm tiểu cầu (31%) và buồn nôn (29%)[5]. Trastuzumab–deruxtecan (T-Dxd hoặc DS-8201a) là một ADC nhắm đích HER2 mới bao gồm trastuzumab và một chất ức chế topoisomerase I mới có tên là MAAA-1181. Cơ chế hoạt động của nó khác với các ADC khác: nó liên kết với các phức hợp topoisomerase I–DNA và ổn định chúng, từ đó gây ra sự đứt gãy chuỗi kép DNA và quá trình chết tế bào. Ngoài ra, tính thấm màng cao của nó tạo điều kiện cho sự khuếch tán của nó ngay cả trên các tế bào âm tính HER2. Các thử nghiệm in vitro và in vivo của T-Dxd cho thấy hoạt tính chống ung thư tuyệt vời chống lại các mô hình biểu hiện thấp HER2 và kháng T-DM1, cùng với đặc tính an toàn và dược động học thuận lợi, do đó cho thấy tiềm năng của nó ở bệnh nhân có thay đổi HER2 kém đáp ứng với các liệu pháp toàn thân trước đó. Thử nghiệm đầu tiên ở người pha I đánh giá T-Dxd ở các khối u không phải vú và không phải dạ dày đã tuyển chọn những bệnh nhân NSCLC tái phát có thay đổi HER2. T-Dxd đã chứng minh hoạt động chống ung thư đầy hứa hẹn với mức độ an toàn chấp nhận được; MTD là 6,4mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 3 tuần. Dữ liệu cập nhật bao gồm 11 bệnh nhân NSCLC đã được điều trị trước đột biến HER2 cho thấy ORR là 72,7%, DoR trung bình là 9,9 tháng và PFS trung bình là 11,3 tháng[6].

Gần đây, kết quả từ thử nghiệm đa trung tâm pha II, DESTINY-Lung01, đánh giá hiệu quả của T-Dxd trong NSCLC có biến đổi HER2, đã được trình bày tại ASCO 2020 và WCLC 2020. Nhóm bao gồm 42 bệnh nhân, mang lại dữ liệu về hiệu quả chưa từng có với ORR là 61,9% và PFS trung bình là 14 tháng. OS vẫn chưa có. Thử nghiệm DESTINY-Lung01 với 49 bệnh nhân NSCLC biểu hiện quá mức HER2 (nhóm 1). Kết quả đầy hứa hẹn mặc dù kém ngoạn mục hơn so với nhóm 2, với ORR là 24,5%, PFS

trung bình là 5,4 tháng. Về độc tính của T-Dxd, các biến cố về đường tiêu hóa và huyết học, trong đó giảm bạch cầu trung tính là phổ biến nhất. Điều quan trọng là 5 trường hợp mắc bệnh phổi kẽ liên quan đến T-Dxd (ILD) đã được báo cáo. Ba trong số những bệnh nhân này phải nhập viện và một người chết vì suy hô hấp. Trong thử nghiệm DESTINY-Lung01 pha II, năm bệnh nhân đột biến HER2 có ILD. Trong nhóm biểu hiện quá mức HER2, ILD liên quan đến thuốc xảy ra ở 16,3% bệnh nhân. Tất cả các bệnh nhân ILD đều đã được dùng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch trước đó (ICI). Tóm lại, ILD vẫn là một nguy cơ nghiêm trọng được xác định đối với bệnh nhân được điều trị bằng T-Dxd và cần được theo dõi cẩn thận và quản lý đa ngành. Gần đây hơn, nhóm Ung thư Phổi Pháp (GFPC) đã báo cáo phản ứng khách quan với ICI ở 6 trong số 23 bệnh nhân mắc NSCLC tái phát đột biến HER2 (ORR 27,3%), với DoR trung bình là 15,2 tháng. Dữ liệu về OS phù hợp với các báo cáo trước đó, với PFS trung bình là 2,2 tháng và OS là 20,4 tháng. Những nghiên cứu hồi cứu này không khuyến khích sử dụng ICI như một chiến lược điều trị ở những bệnh nhân NSCLC đột biến HER2, giống như những bệnh nhân bị thay đổi EGFR và ALK. Cần có những nghiên cứu tiến cứu lớn để đánh giá hoạt động thực sự của ICI ở những nhóm bệnh nhân này[1].

III. KẾT LUẬN

Những chân trời mới đang được khám phá với sự ra đời của các liệu pháp nhắm đích HER2 trong NSCLC tiến xa có thay đổi HER2, mang lại hy vọng cho căn bệnh nan y này. Mặc dù poziotinib và pyrotinib đã cho thấy hoạt tính kháng đột biến HER2 mạnh hơn so với các TKI khác, các liệu pháp dựa trên ADC dường như cũng mang lại tỷ lệ đáp ứng cao nhất và kết quả sống sót tốt nhất ở cả bệnh nhân NSCLC đột biến HER2. Hơn nữa, các liệu pháp kết hợp đang được nghiên cứu để nâng cao hiệu quả của các thuốc kháng HER2. Những dữ liệu mới này củng cố sự cần thiết phải biến xét nghiệm HER2 thành một thường quy khi chẩn đoán NSCLC tiến xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702921002222.**
2. **L. Liu, X. Shao, W. Gao, et al.** The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis of published data J Thorac Oncol, 5 (12) (2010).
3. **W. Fang, S. Zhao, Y. Liang, et al.** Mutation variants and co-mutations as genomic modifiers of response to afatinib in HER2-mutant lung adenocarcinoma Oncologist, 25 (3) (2020).
4. **T.M. Kim, K.-W. Lee, D.-Y. Oh, et al.** Phase 1 studies of poziotinib, an irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. Cancer Res Treat, 50 (3) (2018).
5. **B.T. Li, R. Shen, D. Buonocore, et al.** Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. J Clin Oncol, 36 (24) (2018).
6. **J. Tsurutani, H. Iwata, I. Krop, et al.** Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. Cancer Discov, 10 (5) (2020).

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG HIẾM GẶP: BIẾN CỐ TỔN THƯƠNG PHỔI SỚM LIÊN QUAN TỚI BRIGATINIB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Nho Hoàng Nam[1], Võ Thị Phương Mai[1], Trần Xuân Trường[1], Nguyễn Tuấn Khôi[2]

TÓM TẮT

Ung thư phổi là một trong những ung thư có tỉ lệ mắc mới cũng như tử vong hàng đầu trong tất cả các loại ung thư, đặc biệt là ở nam giới. Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm tới 85% các trường hợp ung thư phổi và carcinôm tuyến là loại thường gặp nhất. Ở giai đoạn tiến xa, liệu pháp hóa trị cùng với các thuốc nhắm trúng đích ngày càng được áp dụng rộng rãi, trong đó có các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) tác động vào các đột biến EGFR hoặc các dạng dung hợp ALK[1].

Hiện nay, các độc tính phổi liên quan đến các ALK TKI vẫn còn đang tiếp tục được nghiên cứu, đặc biệt là các biến cố tổn thương phổi sớm (EOPEs) trong vòng 7 ngày sau khi dùng liều đầu tiên của thuốc. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ nhập viện với bệnh cảnh suy hô hấp cấp, tổn thương phổi mô kẽ sớm sau khi sử dụng Brigatinib cùng với Osimertinib, đáp ứng tốt với điều trị nâng đỡ, đặc biệt là glucocorticoid, và hồi cứu y văn liên quan đến trường hợp này.

[1]*Đơn vị Hồi sức tích cực – Khoa Cấp cứu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nho Hoàng Nam

Email: hoangnamnguyennho@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

CASE REPORT: EARLY ONSET PULMONARY EVENT ASSOCIATED WITH BRIGATINIB AT HO CHI MINH ONCOLOGY HOSPITAL

Lung cancer ranks among the most prevalent and lethal malignancies, particularly among males. Non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) accounts for a staggering 85% of lung cancer cases, with adenocarcinoma being the most frequently encountered histological subtype. Advanced-stage management has increasingly integrated chemotherapy and targeted therapies, including tyrosine kinase inhibitors targeting EGFR mutations or ALK fusion variants[1].

Currently, pulmonary toxicities, with particular focus on early-onset pulmonary events (EOPEs) within 7 days following the initial dose, associated with ALK TKIs are still being elucidated. In this report, we present a case involving a female patient diagnosed with NSCLC who was admitted with acute respiratory distress syndrome and early-onset pulmonary interstitial damage after the administration of brigatinib in combination with osimertinib. The patient exhibited a favorable response to supportive care, notably glucocorticoid therapy, and we provide pertinent insights into the medical literature regarding this case.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

- Anaplastic lymphoma kinase (ALK) là một thụ thể tyrosine kinase của họ gia đình

thụ thể insulin, được phát hiện ra đầu tiên vào năm 1994 khi phân tích sự dung hợp của protein NPM-ALK. NPM-ALK là kết quả của quá trình chuyển đoạn tương hỗ (chuyển đoạn đối ứng) giữa nhiễm sắc thể số 2 và số 5 trong bệnh cảnh lymphôm tế bào lớn không biệt hóa (anaplastic largecell lymphomas – ACLC)[2].

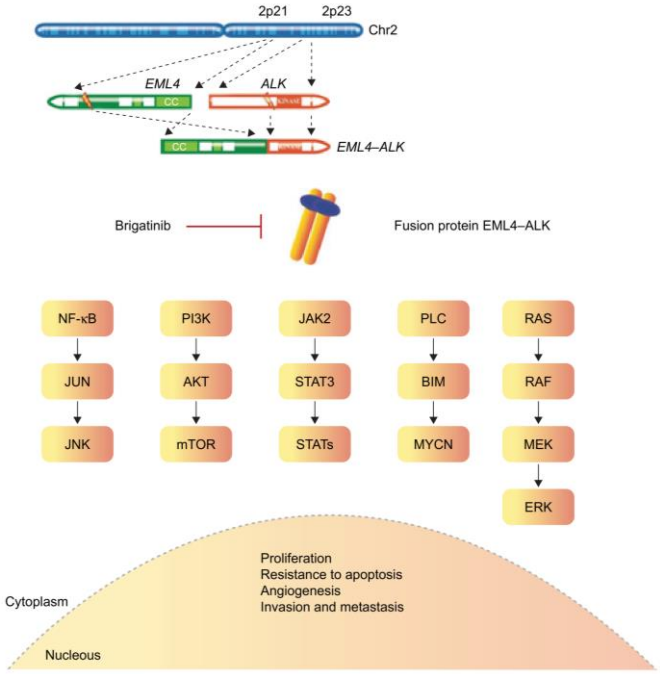
- Mặc dù ALK cũng như các dạng dung hợp của ALK được nghiên cứu từ rất sớm, nhưng mãi cho tới khi Soda và cộng sự năm 2007 cho thấy vai trò của dung hợp ALK với gene EML-4 cũng như vai trò của sự dung hợp này trong bệnh cảnh NSCLC, sự khám phá này làm tiền đề cho các liệu pháp điều trị nhắm vào yếu tố này. Nguyên nhân của sự dung hợp này là do sự tái sắp xếp xảy tại vị trí nhiễm sắc thể 2p23, giữa gen EML-4 với ALK của nhiễm sắc thể.

- Cũng chính bởi tình trạng dung hợp EML-4-ALK hiếm khi được ghi nhận trùng lắp với các trường hợp có đột biến EGFR hay KRAS, nên yếu tố này là một mục tiêu để nhận diện và phân nhóm đối với NSCLC.

- Thuốc ức chế ALK hiện tại được chấp thuận sử dụng nhằm nhắm vào các thụ thể tyrosine kinase hoạt hóa có dung hợp EML-4-ALK hoặc các dạng dung hợp khác của ALK. Crizotinib là thuốc ức chế ALK thế hệ đầu, thế hệ thứ hai có Ceritinib, Alectinib, Brigatinib. Lorlatinib là thuốc ức chế ALK thế hệ thứ ba đã được nghiên cứu và phát triển[3,4].

- Brigatinib (AP26113) là một chất ức chế tyrosine kinase (TKI) chứa nhóm dimethylphosphine oxide (DMPO) được tạo nên bởi một cấu trúc đóng vai trò là giá đỡ sinh học (hay còn gọi là khuôn định dạng) bisanilinopyrimidine có khả năng chống lại ALK và một vài tác nhân khác.

- Các biến chứng nặng từ độ 3 trở lên trong quá trình điều trị Brigatinib là tăng creatine phosphokinase (16 - 24.3%), lipase (13 - 14%) và tăng huyết áp (10 - 11.8%)[5]. Ngoài ra, biến cố phổi sớm (EOPE) được báo cáo trong nghiên cứu ALTA pha 1/2 gặp ở 50% các trường hợp sử dụng liều 300mg, 10% với liều 240mg, 14% với liều 180mg, 9% với liều 120mg và 2% với liều 90mg, thời gian xuất hiện biến cố EOPE thường xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc. Các triệu chứng ghi nhận bao gồm: khó thở, giảm oxy máu, ho và thay đổi về hình ảnh học trên xquang dạng viêm phổi mà không có bằng chứng nhiễm trùng rõ ràng, với liều thấp hơn thì các triệu chứng thường không điển hình. Trong đó, có 18% trường hợp tử vong, 73% trường hợp ghi nhận biến chứng độ 3, 4 và chỉ có 9% biến chứng độ 2[5,6].



Hình 1. Minh họa cơ chế dung hợp EML4-ALK và chuỗi tín hiệu xuôi dòng

- Tiêu chuẩn chẩn đoán biến cố phổi sớm (EOPE) trong nghiên cứu của tác giả Terry L. Ng. và cộng sự được xác định nếu thoả tiêu chí 1 và 2 hoặc cả 3 tiêu chí sau[6]:

1. Có sự tương quan về thời gian sau khi dùng thuốc (được xác định là dấu hiệu hoặc triệu chứng khởi phát trong vòng 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị brigatinib, tái khởi động điều trị sau khi đã ngừng thuốc hoặc giảm liều ít nhất 7 ngày).

2. Trường hợp có bằng chứng diễn tiến giống viêm phổi (ví dụ, thiếu oxy hoặc khó thở kèm theo bằng chứng về hình ảnh học hoặc qua thăm khám lâm sàng, chẳng hạn như tổn thương dạng kính mờ dưới CT scan hoặc Xquang ngực, hoặc tổn thương dạng phế nang lan tỏa trên giải phẫu bệnh, tổn thương phổi không do tim, ARDS[5]).

3. Không hoặc ít nghĩ tới các nguyên nhân khác (ví dụ: nhiễm trùng, tiến triển của u,…).

- Hiện nay trên thế giới chỉ ghi nhận các trường hợp riêng lẻ gặp phải EOPE sau khi sử dụng Bigatinib[7] và chưa có báo cáo nào ghi nhận biến cố EOPE khi sử dụng đồng thời giữa Brigatinib lẫn Osimertinib. Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày về một trường hợp tự điều trị với Brigatinib và xuất hiện các biến cố liên quan.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

- Bệnh nhân nữ, 53 tuổi, không ghi nhận tiền căn hút thuốc lá, được chẩn đoán ung thư phổi phải giai đoạn IV (di căn não) 03/2021; giải phẫu bệnh ghi nhận kết quả là carcinôm tuyến di căn hạch, phù hợp có nguồn gốc từ phổi; nhuộm hóa mô miễn dịch ghi nhận ALK (+), PD-L1 (+); giải trình tự DNA exon 18 - 21 ghi nhận đột biến L858R trên exon 21 gen EGFR, bệnh nhân được điều trị với Osimertinib liều 80mg/ngày kèm xạ phẫu bằng Gamma Knife khối di căn não (04/2021). Xét nghiệm CT scan ngực thời điểm 12/2022 ghi nhận: Khối tổn thương choán chỗ có đậm độ mô mềm ở thùy trên phổi phải (kích thước 28 x 47mm), đường bờ không đều, đa cung nghĩ u phổi; hạch trung thất # 13 mm; không tổn thương bất thường

nội sọ. Sau 22 tháng điều trị với Osimertinib, nhận thấy bướu tiến triển về kích thước, bệnh nhân tự tham khảo và tự mua thuốc ALK-TKI để sử dụng.

- Tháng 2/2023, bệnh nhân nhập viện với bệnh cảnh khó thở, tình trạng khó thở hai thì, diễn tiến nhanh chóng, kèm ho khan nhiều xuất hiện sau 12 giờ tự khởi động uống Brigatinib liều 180mg 1 viên đầu tiên. Tiền căn được chẩn đoán loét dạ dày qua nội soi, điều trị bằng thuốc PPI. Ngoài ra, không ghi nhận tiền căn dị ứng với các thuốc hoặc thực phẩm trước đó.

- Tình trạng bệnh nhân thời điểm nhập viện: Khó thở phải ngồi, thở co kéo, SpO2 68% khí trời và cải thiện được 92 - 94% sau khi thở với oxy mask, mạch 108 lần/phút, nhịp thở 24 lần/phút.

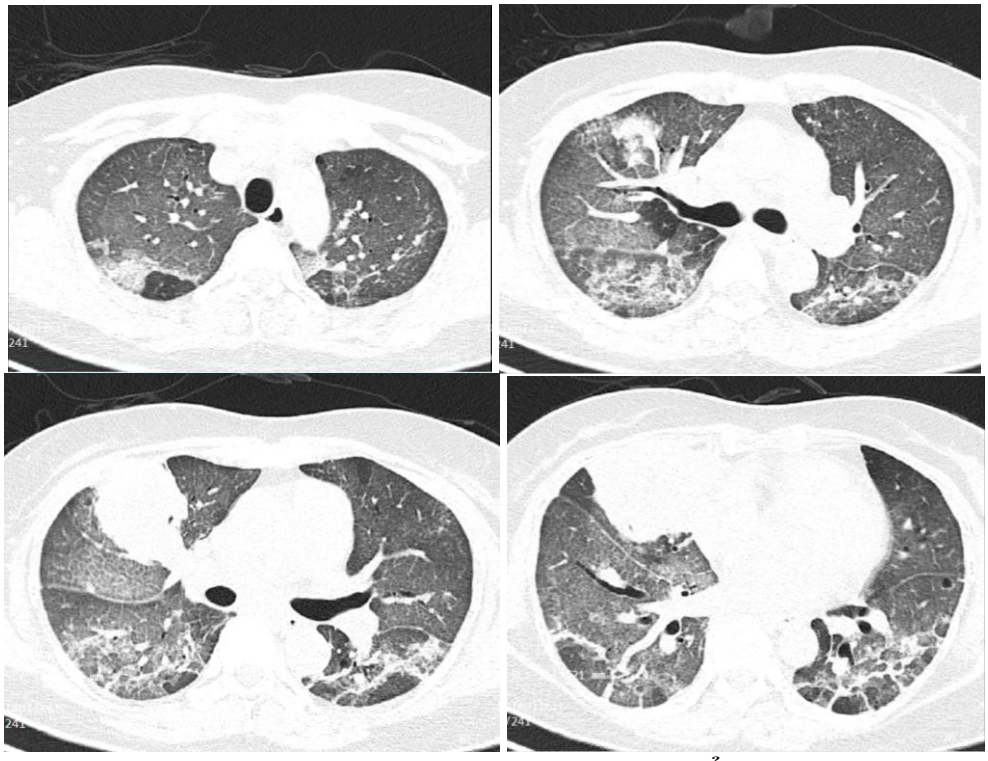
- Cận lâm sàng và các vấn đề ghi nhận:

• Tình trạng nhiễm trùng không rõ ràng với bạch cầu: 17.33 10^3/mm^3, Neu: 94.1%, pro-calcitonin: 0.2ng/mL, lactate: 3.23mmol/L.

• Có ghi nhận tăng gánh thất phải, loại trừ thuyên tắc phổi bằng CT scan ngực với NT-proBNP: 5446pg/mL, D-dimer 688ng/mL. Siêu âm Doppler tim: Hở van 3 lá mức độ trung bình (VC 3mm, 2/4), tăng áp động mạch phổi (PAPs = 40mmHg), chức năng tâm thu thất trái bình thường (EF 71% Teich). Điện tim đồ: Ghi nhận hình ảnh S1Q3T3.

• Tình trạng giảm oxy hóa máu với khí máu động mạch: pH: 7.439, pO2: 68mmHg, pCO2: 35.5mmHg, HCO3-: 23.7mmHg.

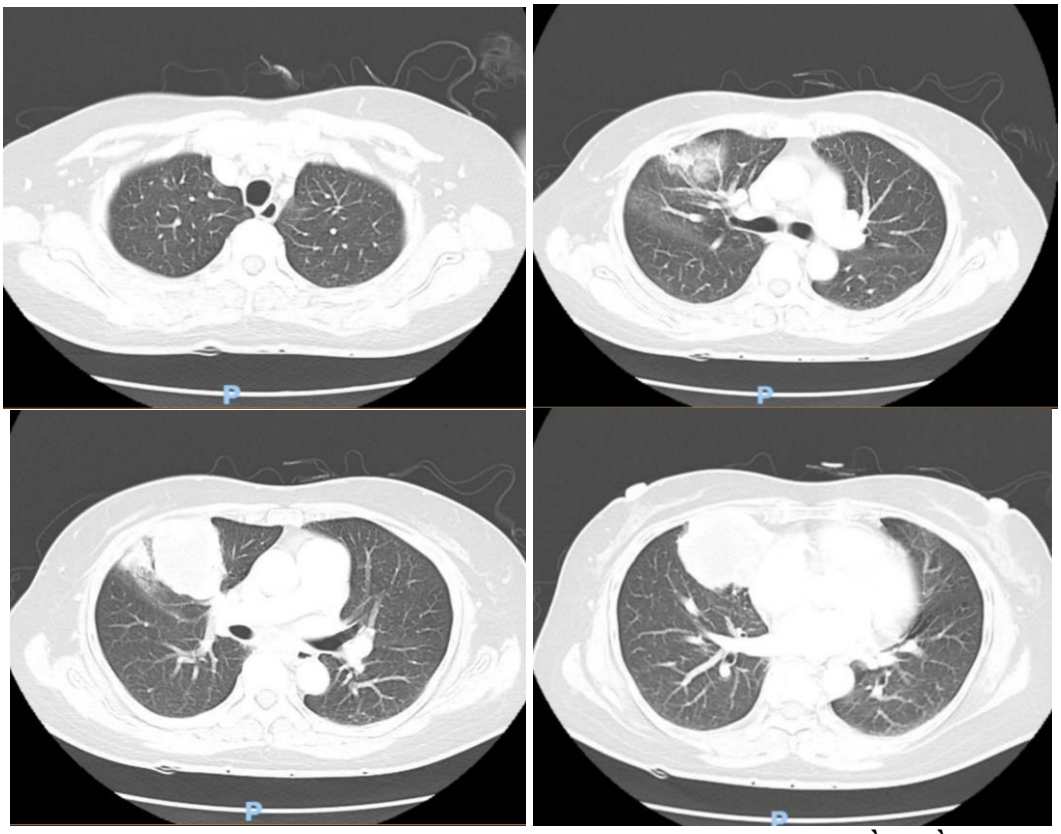
• Tình trạng tổn thương phổi dạng mô kẽ trên CT scan ngực có cản quang: Tổn thương khối thùy giữa phổi phải (kích thước 65 x 50mm), dính màng phổi nền trước và trung thất kế cận, nghĩ ung thư. Tổn thương dạng đông đặc và kính mờ rải rác phổi hai bên, theo dõi viêm. Vài hạch trung thất khả năng thứ phát.



Hình 2. CT scan ngực của bệnh nhân thời điểm nhập viện

- Bệnh nhân được nhập nội trú và chuyển ICU, tiếp tục oxy mask và sau đó chuyển sang oxy dòng cao (HFNC) vì tình trạng khó thở và co kéo cơ hô hấp phụ nhiều, dùng kháng sinh, corticosteroid liều 1 - 2mg/kg/ngày (80mg/ngày), kháng đông dự phòng, đánh giá tổn thương phổi độ 4 theo NCI-CTCAE. Sau 4 ngày điều trị, bệnh nhân giảm khó thở đáng kể, giảm dần thông số HFNC, giảm lưu lượng dòng và FiO2 và chuyển sang oxy cannula sau 6 ngày điều trị.

- Cận lâm sàng thời điểm cuối đợt điều trị tại đơn vị ICU ghi nhận: Bạch cầu: 13.97 $10^3/mm^3$, Neu: 75.4%, Pro-calcitonin: 0.0ng/mL, Troponin I: < 10pg/mL, NT-proBNP: 116pg/mL. CT scan ngực có cản quang (sau 8 ngày điều trị): Khối lớn choán chỗ phổi phải (kích thước 59 x 48 x 71mm) nghĩ u phổi ác tính – gieo rắc vài nốt phổi phải kế cận. Hạch trung thất – rốn phổi phải khả năng thứ phát, không còn ghi nhận hình ảnh tổn thương dạng kính mờ (như phim chụp 1 tuần trước đó).



Hình 3. CT scan ngực có cản quang của bệnh nhân sau 1 tuần điều trị

III. BÀN LUẬN

- Dung hợp ALK là nhóm đột biến thường gặp thứ 3 sau EGFR và KRAS ở các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) với tỉ lệ khoảng 3 - 7%[1,2]. Ngoài ra, tỉ lệ ghi nhận đồng thời sự dung hợp ALK lẫn đột biến EGFR không thường gặp, dao động từ 4.4% bằng phương pháp giải trình tự trực tiếp gene EGFR tới 15.4% khi sử dụng

phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).

- Trường hợp bệnh nhân nhập vào Bệnh viện Ung Bướu đang sử dụng Osimertinib liều 80mg/ngày và sau 12 tiếng sử dụng Brigatinib với liều 180mg xuất hiện các triệu chứng hô hấp nặng và chưa ghi nhận biểu hiện hô hấp cũng như dị ứng trước đó. Trong nghiên cứu của tác giả Camidge D. Ross và cộng sự, thời gian xảy ra triệu chứng sau liều Brigatinib đầu tiên dao động từ 8 giờ đến 5 ngày[7]. Thời gian có thể được xem là gợi ý biến chứng phổi sớm được ghi nhận trong vòng 7 ngày theo nghiên cứu thử nghiệm Brigatinib ở pha ½[6]. Tuy nghiên, đối với các ALK TKI hay EGFR TKI khác cũng ghi nhận các biến cố phổi với thời gian dao động từ 4 - 47 ngày với erlotinib, 3 - 763 ngày với crizotinib thậm chí là 2 ngày với gefitinib[8].

- Liệu pháp điều trị nâng đỡ (liệu pháp oxy, kháng sinh, corticoid) là tiêu chuẩn trong các trường hợp ghi nhận biến chứng phổi sớm. Đối với trường hợp này, liều kháng viêm methylprednisolone chúng tôi sử dụng là 40 - 80mg/ngày (1 - 2mg/kg/ngày), đáp ứng điều trị sau 4 ngày nhập viện, liều này được tham khảo và quy đổi tương đương dựa trên các ca lâm sàng được báo cáo đối với EOPEs liên quan tới Brigatinib, các bệnh nhân được báo cáo sử dụng prednisone với liều 20 - 60mg/ngày[7]. Liều và thời gian kéo dài điều trị chưa có hướng dẫn riêng đối với các trường hợp EOPEs, nhưng theo tác giả Zhou F. và cộng sự đối với điều trị các biến chứng phổi kẽ liên quan đến TKIs thì thời gian có thể tới 8 - 10 tuần và liều methylprednisolone có thể lên tới 500 - 1000mg/ngày, giảm liều dần[5].

- Việc tái khởi động lại Brigatinib đối với bệnh nhân này không được chúng tôi đặt ra do tổn thương phổi được xếp độ 4 theo NCI-CTCAE, khuyến cáo sử dụng thuốc đối với các tổn thương phổi từ độ 3 trở lên thì cần tạm thời ngưng điều trị. Quan điểm tái khởi động Brigatinib thay đổi theo từng tác giả và từng trường hợp, nhưng chưa có hướng dẫn thống nhất về cách thức, liều hay thời gian khởi động lại Brigatinib ở những trường hợp ghi nhận biến cố phổi sớm. Trong nghiên cứu pha ½ của Brigatinib, chỉ 18% được tái khởi động lại sớm đối với Brigatinib (1 trường hợp có và 1 trường hợp không sử dụng kèm với corticoid), có tới 55% phải ngưng thuốc sau khi ghi nhận biến chứng. Theo tác giả Camidge Ross D. và cộng sự thì đối với những trường hợp biến chứng phổi xếp độ 1, 2 (hoặc độ 3 đối với các trường hợp không có bệnh nền), có thể sử dụng tiếp tục Brigatinib đồng thời với điều trị nâng đỡ (kèm hoặc không kèm corticoid) mà không cần ngưng thuốc. Đối với các trường hợp xếp độ 3 trở lên mà có bệnh lý nền hoặc cơ sở không đủ khả năng theo dõi thì cần ngưng Brigatinib và việc tái khởi động có thể áp dụng sau khi bệnh nhân đáp ứng tốt điều trị nâng đỡ (thời gian ngưng tùy thuộc vào triệu chứng bệnh nhân), có thể khởi động Brigatinib với liều thấp (30mg/ngày), tăng 30mg mỗi 3 ngày cho tới liều 90mg, nếu dung nạp thì sau 3 ngày có thể tăng lên liều 180mg.

- Đối với việc sử dụng 2 nhóm TKIs, chúng tôi chưa ghi nhận được y văn nào có liên quan đến việc sử dụng đồng thời Brigatinib và các thuốc EGFR TKI khác cũng như các biến chứng đi kèm. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Yuan Cheng và cộng sự có ghi nhận biến cố tổn thương phổi sớm sau hai ngày sử dụng Crizotinib xảy ra trên trường hợp đang sử dụng đồng thời Osimertinib, tác giả nhấn mạnh việc cần thận trọng khi sử dụng cả hai thuốc cùng nhóm

TKIs[8]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng chưa kết luận được việc gia tăng độc tính phổi khi sử dụng đồng thời ALK TKI, cụ thể là Brigatinib và EGFR TKI. Liên quan tới cơ chế bệnh sinh các biến cố phổi sớm do ALK TKIs, cho tới thời điểm hiện tại, vẫn chưa có nghiên cứu giải thích chính xác lý do gây ra cũng như đặc điểm mô bệnh học của tổn thương liên quan, vấn đề này cần tiếp tục được tiếp tục nghiên cứu trong thời gian tới.

IV. KẾT LUẬN

- Với khoảng 40% trường hợp bệnh nhân ung thư phổi ở giai đoạn muộn khi được chẩn đoán, ngoài vai trò của các phác đồ hóa trị sẵn có, các thuốc nhắm trúng đích, đặc biệt là các thuốc ức chế tyrosine kinase, nhắm vào các "driver" dần trở thành điều trị nền tảng, giúp cải thiện tỉ lệ sống còn toàn bộ lẫn sống còn không bệnh.

- Với vai trò quan trọng của EGFR TKI hay ALK TKI trong NSCLC, việc gia tăng sử dụng các thuốc TKIs đồng thời sẽ làm tăng các biến cố liên quan tới thuốc, trong đó có bệnh phổi mô kẽ do thuốc (ILD) nói chung và các biến cố phổi sớm (EOPEs) nói riêng, vấn đề này cần được tiếp tục quan tâm và nghiên cứu về sau.

- Đối với các biến cố phổi sớm của thuốc ALK TKI, đặc biệt là Brigatinib, đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị nâng đỡ, đặc biệt là vai trò quan trọng của corticoid. Chính vì vậy, việc nhận diện các đặc điểm của tổn thương phổi sớm cũng như can thiệp điều trị phù hợp giúp cải thiện triệu chứng cũng giảm tỉ lệ tử vong liên quan đến biến cố về hô hấp liên quan đến các thuốc nhóm TKI nói chung và ALK TKI nói riêng cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Zappa, C. and S.A. Mousa,** Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res, 2016. 5(3): p. 288-300.
2. **Huang, W.-S., et al.,** Discovery of Brigatinib (AP26113), a Phosphine Oxide-Containing, Potent, Orally Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase. Journal of Medicinal Chemistry, 2016. 59(10): p. 4948-4964.
3. **Yuan, M., et al.,** The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2019. 4(1): p. 61.
4. **Wu, J., J. Savooji, and D. Liu,** Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. Journal of Hematology & Oncology, 2016. 9(1): p. 19.
5. **Zhou, F., et al.,** Expert consensus of management of adverse drug reactions with anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors. ESMO Open, 2023. 8(3).
6. **Ng, T.L., et al.,** Early-Onset Pulmonary Events Associated With Brigatinib Use in Advanced NSCLC. Journal of Thoracic Oncology, 2020. 15(7): p. 1190-1199.
7. **Camidge, D.R., et al.,** Management Strategies for Early-Onset Pulmonary Events Associated with Brigatinib. Journal of Thoracic Oncology, 2019. 14(9): p. 1547-1555.
8. **Cheng, Y., et al.,** Early-onset interstitial pneumonitis in a patient with advanced non-small cell lung cancer treated with crizotinib and osimertinib. Thoracic Cancer, 2021. 12(5): p. 690-692.

ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ OSIMERTINIB SAU TIẾN TRIỂN VỚI EGFR TKIs THẾ HỆ 1 VÀ 2 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Phạm Trần Minh Châu[1], Nguyễn Tuấn Khôi[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu:

(1) Xác định thời gian điều trị osimertinib (Time on Treatment – ToT) ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) sau tiến triển với EGFR TKIs thế hệ 1, 2 tại Bệnh viện Ung Bướu (BVUB) TP. HCM.

(2) Xác định tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), độ sâu đáp ứng (DpR), tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) của osimertinib.

(3) Đánh giá sự cải thiện các triệu chứng liên quan đến bệnh.

(4) Đánh giá các tác dụng phụ ảnh hưởng đến điều trị.

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

Đối tượng: BN UTPKTBN tại BVUB TP. HCM từ 01/01/2018 đến 30/06/2021 điều trị osimertinib sau tiến triển với EGFR TKIs thế hệ 1 và 2.

Kết quả: (1) ToT osimertinib bước 2: 9,0 tháng. (2) Trong 12 trường hợp đánh giá được đáp ứng: ORR= 50%, DCR= 100%. Tỉ lệ giảm khối bướu tối đa trung bình: 31,2%. (3) Đáp ứng chủ quan: hầu hết BN giảm triệu chứng ở mức độ trung bình và nhiều. (4) 02 trường hợp (7,7%) có tác dụng phụ nghiêm trọng làm gián đoạn điều trị và giảm liều. Không ghi nhận ngừng điều trị hoặc tử vong liên quan đến tác dụng phụ.

Kết luận: Osimertinib có tác dụng tốt trong điều trị UTPKTBN tiến triển kháng TKIs thế hệ 1-2, giúp kéo dài thời gian điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống.

Từ khóa: Osimertinib, tiến triển với EGFR TKIs thế hệ 1/2, UTPKTBN.

SUMMARY

REAL-WORLD DATA ON OSIMERTINIB IN VIETNAMESE PATIENTS WITH PRETREATED, EGFR T790M MUTATION POSITIVE, ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

Objective:

(1) Time on Treatment (ToT) of osimertinib in non-small cell lung cancer patients after disease progression with EGFR TKIs.

(2) Overall objective response rate (ORR), Depth of Response (DpR), Disease control rate (DCR) of osimertinib.

(3) Changes in disease-related symptoms.

(4) Adverse events of grade 3 or higher.

Methods: A retrospective descriptive study of 26 patients with stage IIIB-IV NSCLC treated with osimertinib after first-line EGFR-TKI.

Results: (1) ToT of osimertinib was 10,9 months (median ToT: 9,0 months). (2) Tumor response (within 12 cases): ORR was 50%, DCR was 100%, DpR was 31,2%. (3) Reduce disease-

[1]*Bác sĩ Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Trưởng Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Trần Minh Châu

Email: ptrminhchau@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

related symptoms in most cases. (4) Adverse events of grade 3 or higher was 7,7%.

Conclusion: Osimertinib was an effective regimen for NSCLC after first-line EGFR-TKI. The toxicities were acceptable.

Keywords: Non-small cell lung cancer, osimertinib, after first-line EGFR-TKI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là ung thư có tần suất mắc bệnh và tử suất hàng đầu thế giới[15]. Ung thư phổi được chia làm hai nhóm chính gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) (85%) và ung thư phổi tế bào nhỏ (15%). Trong nhóm UTPKTBN, khoảng 84% được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, di căn[1]. Từ thập niên 1990 cho đến đầu những năm 2000, hóa trị là phương pháp điều trị chủ yếu và duy nhất cho giai đoạn muộn (IIIB - IV, tái phát, di căn), giúp kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng cuộc sống[13]. Tuy nhiên, hóa trị có tỷ lệ đáp ứng thấp chỉ khoảng 25%, thời gian sống còn không bệnh tiến triển ngắn khoảng 6 tháng[14].

Từ 2009, EGFR TKIs thế hệ 1-2 là điều trị chuẩn cho UTPKTBN có đột biến EGFR (+)[3],[10]. Tuy nhiên, kháng thuốc thường xảy ra sau 9 - 13 tháng, trong đó 60% là do đột biến mới T790M[5]. Nghiên cứu AURA3 dùng osimertinib đã khắc phục được kháng thuốc do T790M[7]. Thuốc này được áp dụng tại BVUB TP. HCM từ 2018, nhưng chưa có nghiên cứu đánh giá đáp ứng điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm 26 BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN tại BVUB TP. HCM từ 01/01/2018 đến 30/06/2021 thỏa các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Giai đoạn tiến xa, di căn, tái phát (IIIB - IV).
- Có đột biến EGFR (+), T790M (+).
- Điều trị với osimertinib sau tiến triển với EGFR-TKIs thế hệ 1/2.
- Tuổi từ 18 trở lên.
- KPS 70 - 100.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có ung thư thứ hai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Hồi cứu mô tả loạt ca.

2.3. Thu thập số liệu:

Hồi cứu những hồ sơ thỏa tiêu chuẩn nhận bệnh tại Khoa Nội phụ khoa, phổi BVUB TP. HCM và ghi nhận bảng thu thập số liệu. Sử dụng một số câu hỏi trong bảng câu hỏi EORTC QLQ-C30 đánh giá các triệu chứng: Biếng ăn (câu 13), buồn nôn (14), mệt mỏi (18), và EORTC LC-13: ho (31, 32), khó thở (33, 34, 45), đau ngực (40), đau nhức (41, 42, 43). Mức độ cải thiện triệu chứng được ghi nhận trong bảng thu thập số liệu, thực hiện mỗi lần BN tái khám.

2.4. Xử lý số liệu: SPSS 26.0, Excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung:

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ học

Đặc điểm	n	%
Tổng số BN	n = 26	
Tuổi Trung vị: 59,0 (42 – 83) Tuổi < 60 Tuổi ≥ 60	 13 13	 50% 50%
Giới Nam Nữ	 11 15	 42,3% 57,7%
Hút thuốc lá Có Không	 8 18	 30,8% 69,2%
Giải phẫu bệnh GPB carcinôm tuyến Tế bào học carcinôm tuyến	 24 2	 92,3% 7,7%

Có 26 BN, gồm 15 nữ (57,7%) và 11 nam (42,3%). Tuổi trung vị: 59, BN nhỏ tuổi nhất là 42 tuổi, lớn tuổi nhất là 83 tuổi. BN không hút thuốc lá chiếm đa số (69,2%), gồm chủ yếu là nữ so với 30,8% có hút thuốc lá đều là nam. 24 BN có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến (92,3%). 02 BN (7,7%) chỉ có tế bào học dịch màng phổi là carcinôm tuyến, phát hiện đột biến EGFR trên mẫu huyết tương.

Tất cả BN đều có di căn xa ở thời điểm bắt đầu sử dụng osimertinib, trong đó 09 BN (34,6%) di căn hệ thần kinh trung ương. Có 01 BN tiến triển di căn não sau điều trị với osimertinib.

Bảng 2. Tình trạng di căn xa và chỉ số hoạt động cơ thể

Đặc điểm	n	%
ECOG 0 – 1 2	 22 4	 84,6% 15,4%
Di căn xa	26	100%
Di căn hệ thần kinh trung ương	9	34,6%
Tiến triển di căn não sau sử dụng osimertinib	1	3,9%

Bảng 3. Đột biến EGFR và các EGFR TKIs thế hệ 1 - 2 đã sử dụng

Đặc điểm	n	%
Đột biến EGFR Del 19 L858R Exon 20 S768I + L858R T790M de novo T790M mắc phải	 20 6 1 2 24	 76,9% 23,1% 3,9% 7,7% 92,3%

Xét nghiệm T790M		
Huyết tương	23	88,5%
Mẫu mô	3	11,5%
TKIs thế hệ 1, 2 đã sử dụng		
Erlotinib	14	53,8%
Gefitinib	9	34,6%
Afatinib	3	11,5%

3.2. Thời gian điều trị osimertinib sau tiến triển với EGFR TKIs thế hệ 1 - 2:

Bảng 4. Thời gian điều trị trung bình, dài nhất, ngắn nhất của BN điều trị với osimertinib sau tiến triển với TKIs thế hệ 1 - 2

	ToT TKIs thế hệ 1, 2	ToT osimertinib	Tổng thời gian
Trung bình	17,5 tháng	10,9 tháng	30,3 tháng
Dài nhất	69,3 tháng	30,7 tháng	76,8 tháng
Ngắn nhất	6,3 tháng	1,9 tháng	10,1 tháng

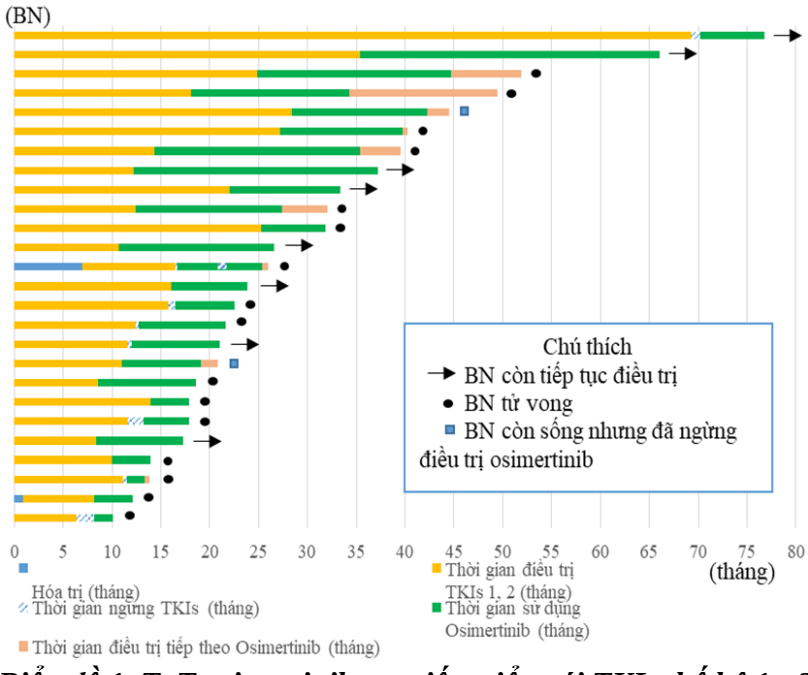
Trung vị thời gian điều trị với osimertinib là 9,0 tháng (tứ phân vị: 5,7 – 15,3 tháng).

Trung vị thời gian điều trị qua các bước là 25,0 tháng (tứ phân vị: 17,9 – 39,7 tháng).

Thời gian điều trị osimertinib trung bình ở nhóm del19 (20BN) là 11,8 tháng, nhóm L858R (6 BN) là 7,9 tháng, p = 0,26, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

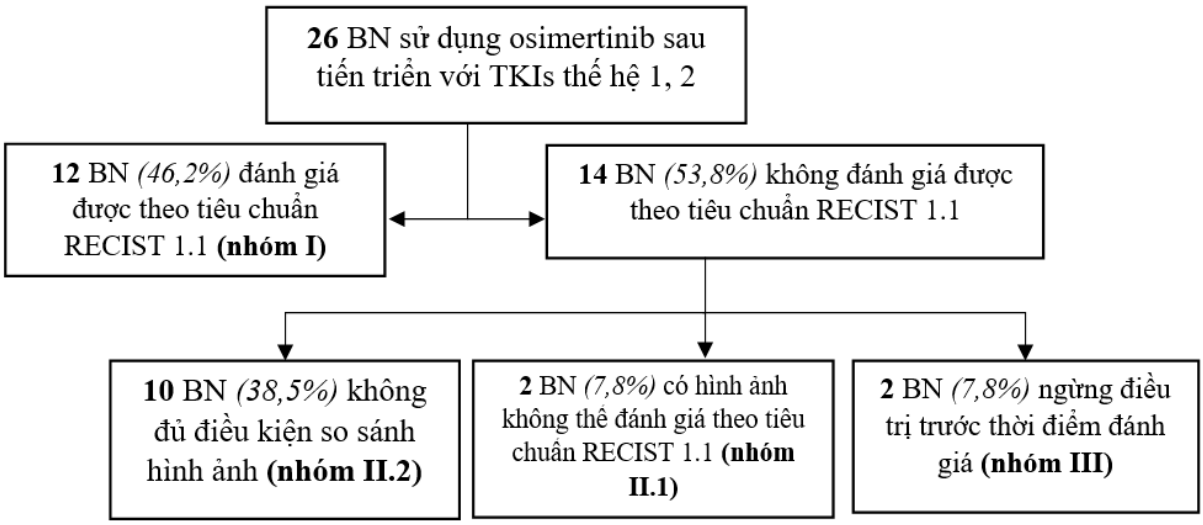
Thời gian điều trị osimertinib trung bình ở nhóm di căn não (9 BN) là 11,2 tháng, không di căn não (17 BN) là 10,5 tháng, p = 0,87, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

08 BN (30,8%) có khoảng ngừng điều trị TKIs trước khi bắt đầu osimertinib (0,2 – 1,9 tháng). Lý do: Chờ kết quả xét nghiệm T790M, trở ngại về gánh nặng chi phí điều trị và quyết định bắt đầu điều trị tiếp theo khi có triệu chứng nhiều trên lâm sàng.



Biểu đồ 1. ToT osimertinib sau tiến triển với TKIs thế hệ 1 - 2

3.3. Đánh giá đáp ứng khách quan:



Sơ đồ 1. Các phân nhóm đánh giá đáp ứng của BN sử dụng osimertinib sau tiến triển với TKIs thế hệ 1 - 2 tại BVUB TP. HCM

12 BN của nhóm I được đánh giá đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng khách quan tính chung và theo tình trạng đột biến EGFR

Đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Đáp ứng một phần (PR)	Bệnh ổn định (SD)	Bệnh tiến triển (PD)	N
Số BN (%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	6 (50,0%)	0 (0%)	12
Del 19	0	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0	9
L858R	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)	0	3

Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) = CR + PR = 1/12 + 5/12 = 6/12 (50,0%).

Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) = CR + PR + SD = 1/12 + 5/12 + 6/12 = 12/12 (100%).

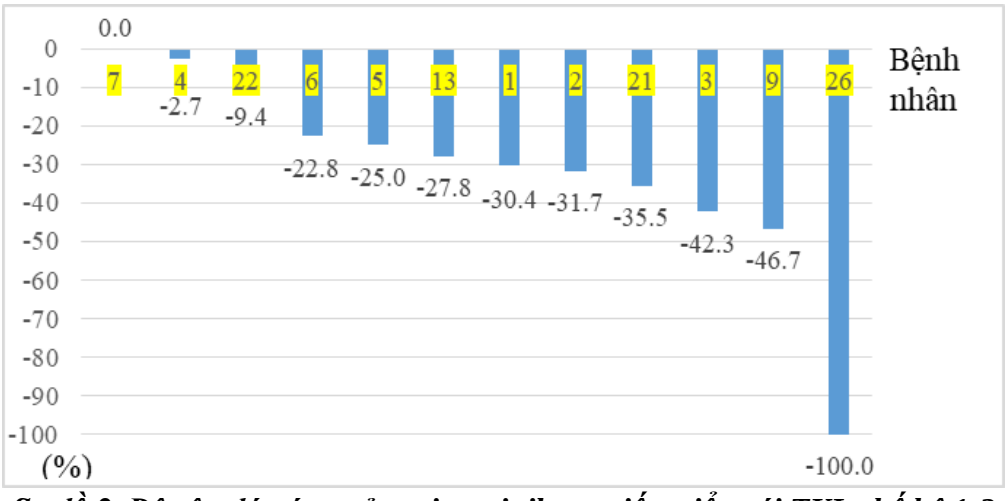
Bảng 6. ORR và DCR (theo tình trạng đột biến EGFR)

	Del 19	L858R
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR)	5/9 (55,6%)	1/3 (33,3%)
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	9/9 (100%)	3/3 (100%)

Độ sâu đáp ứng: Là đáp ứng tối đa đo được trên CT-scan.

Bảng 7. Tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa trung bình

Tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa trung bình	Tất cả BN	CR	PR	SD
Tính chung	31,2%	100%	37,32%	14,6%
Del19	27,9%	0	37,32%	16,2%
L858R	40,9%	100%	0	22,8%



Sơ đồ 2. Độ sâu đáp ứng của osimertinib sau tiến triển với TKIs thế hệ 1-2

3.4. Đánh giá cải thiện lâm sàng:

Bảng 8. Mức độ cải thiện các triệu chứng liên quan đến bệnh

	Triệu chứng						
	Khó thở	**Đau ngực**	**Đau nhức**	**Ho**	**Mệt mỏi**	**Biếng ăn**	**Buồn nôn**
Số BN có triệu chứng	22 (84,6%)	24 (92,3%)	25 (96,2%)	22 (84,6%)	25 (96,2%)	16 (61,5%)	10 (38,5%)
Giảm nhiều	8 (36,4%)	11 (45,8%)	8 (32,0%)	7 (31,8%)	6 (24,0%)	3 (18,8%)	3 (30%)
Giảm trung bình	9 (40,9%)	10 (41,7%)	13 (52,0%)	11 (50,0%)	13 (52,0%)	10 (62,5%)	4 (40%)
Giảm ít	5 (22,7%)	3 (12,5%)	8 (16,0%)	4 (18,2%)	6 (24,0%)	3 (18,8%)	3 (30%)
Không đổi	0	0	0	0	0	0	0
Tăng	0	0	0	0	0	0	0

Đáp ứng chủ quan quan trọng ở nhóm II.1, II.2 và III. Ghi nhận cải thiện triệu chứng ở tất cả BN sau 01 tháng điều trị. Tất cả BN đều giảm khó thở, ho, đau ngực, đau nhức, mệt mỏi, đa số ở mức trung bình và nhiều.

3.5. Tác dụng phụ ảnh hưởng điều trị:

3.5.1. Giảm liều:

Giảm liều còn 40mg: 01 ca (BN nam, 83 tuổi), xuất hiện triệu chứng mệt mỏi nhiều hơn khi sử dụng liều 80mg/ngày vào tháng thứ 12 điều trị osimertinib. BN được giảm liều 40mg/ngày, cảm thấy thoải mái hơn, giảm mệt mỏi. Không ghi nhận tác dụng phụ khác. BN tiếp tục sử dụng liều 40mg/ngày đến thời điểm kết thúc theo dõi, thời gian điều trị osimertinib hiện là 24,9 tháng và còn tiếp tục.

3.5.2. Tạm dừng điều trị:

Tạm dừng điều trị 01 tháng vì tác dụng phụ độ 3: 01 ca (BN nam, 50 tuổi). BN nổi mẩn da độ 3 vào tháng thứ 05 điều trị osimertinib. Trước đó vào tháng thứ 04 có ghi nhận nổi mẩn da độ 1. BN được tạm ngưng osimertinib 01 tháng, sử dụng corticoid đường uống, các triệu chứng mẩn da giảm sau 02 tuần. BN tiếp tục sử dụng lại liều 80mg/ngày vào tháng tiếp theo cho đến

khi chấm dứt điều trị (8,7 tháng). Không ghi nhận nổi mẩn da thêm vào những tháng tiếp theo. Không ghi nhận tác dụng phụ khác.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung:

So với những nghiên cứu đời thực tương tự và AURA3: tỷ lệ nam/nữ, tuổi trung vị và khoảng tuổi: tương đồng, BN nữ và BN không hút thuốc chiếm ưu thế, tỷ lệ carcinôm tuyến cao.

Tỷ lệ del19/L858R cũng tương đồng giữa các nghiên cứu. Tỷ lệ di căn hệ thần kinh trung ương gần nhất với AURA3 (33%)[7].

Nghiên cứu này có tỷ lệ cao BN phát hiện T790M qua sinh thiết lỏng (88,9%). Ở các nghiên cứu khác, tỷ lệ phát hiện T790M qua mẫu mô cao hơn. Nghiên cứu của tác giả Mu và So chủ yếu phát hiện T790M qua mẫu mô (71,3% và 81%)[8],[12].

4.2. Đáp ứng điều trị:

Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này tương đồng với Peng, Mu và Provencio, thấp hơn So và nghiên cứu AURA3[7],[8],[9],[11]. Tỷ lệ kiểm soát bệnh gần tương tự nhau. Sự khác biệt có thể do nghiên cứu này có ít BN đánh giá được đáp ứng (12 BN) so với các tác giả khác.

Bảng 9. Tỷ lệ đáp ứng khách quan ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	CR	PR	SD	PD	n	ORR	DCR
AURA3[7]	4 (1%)	193 (69%)	63 (23%)	18 (6%)	279	71%	93%
Mu[8]	0	43 (47,3%)	39 (42,9%)	9 (9,9%)	91	47,3%	90,1%
Peng[9]	1	60 (56,6%)	38 (35,9%)	7 (6,6%)	106	53,2%	88,7%
So[12]	1 (3%)	25 (68%)	11 (30%)	0 (0%)	37	70%	100%
Provencio[11]	2 (1,3%)	63 (40,6%)	48 (31%)	18 (11,6%)	133	41,9%	72,9%
ASTRIS[6]	1655 (57,1%)		1043 (35%)	202 (7%)	2900	57,1%	92,1%
Dal Maso[2]	2 (2%)	61 (60,4%)	18 (17,8%)	15 (14,9%)	96	62,4%	80,2%
Nghiên cứu này	1 (8,3%)	5 (41,7%)	6 (50,0%)	0 (0%)	12	50,0%	100%

4.3. Thời gian điều trị:

ToT osimertinib ở nghiên cứu này là 10,9 tháng (30,7 - 1,9 tháng). Trung vị ToT osimertinib là 9,0 tháng (tứ phân vị: 5,7 – 15,3 tháng). Ở nghiên cứu ASTRIS (3015 BN), trung vị thời gian điều trị osimertinib là 13,5 tháng (KTC 95% = 12,6 - 13,9 tháng)[6].

Tổng thời gian điều trị qua các bước trung bình là 30,3 tháng (76,8 - 10,1 tháng). Trung vị thời gian điều trị qua các bước là 25,0 tháng. Trong nghiên cứu GioTag (sử dụng tuần tự afatinib - osimertinib), trung vị thời gian điều trị qua các bước là 27,7 tháng[4]. Nghiên cứu này có quá ít BN sử dụng afatinib trước, do đó so sánh chưa chính xác.

Theo So, thời gian trì hoãn TKIs trước khi chuyển osimertinib do làm các xét nghiệm tìm T790M (chủ yếu làm từ mẫu mô, khó khăn do không có sẵn xét nghiệm), trung vị thời gian trì hoãn là 1 tháng (trong khoảng 0 - 12 tháng)[12].

Ở 18 BN đã ngừng điều trị, ToT osimertinib trung bình là 9,2 tháng (1,9 - 20,1 tháng), với hai xu hướng:

- 11 BN điều trị osimertinib < 10 tháng (1,9 – 9,0 tháng): Có 05 BN điều trị TKIs thế hệ 1 – 2 < 10 tháng (6,3 – 9,5 tháng), 03 BN có ECOG 2 trước điều trị, 05 BN trì hoãn điều trị (02 tuần – 1,9 tháng), 03 BN ngưng vì lý do kinh tế, 04 BN ngưng vì tử vong.

- 07 BN điều trị với osimertinib ≥10 tháng (10,0 – 20,1 tháng): Có 06 BN điều trị với TKIs thế hệ 1 – 2 >10 tháng (12,4 – 28,4 tháng), chỉ có 01 BN trì hoãn điều trị osimertinib (0,9 tháng), đa số BN có ECOG 1 và 03 BN ngưng osimertinib vì lý do kinh tế. 06 BN đã vượt qua PFS 10,8 tháng của nghiên cứu AURA3.

Ở 08 BN còn tiếp tục điều trị với osimertinib, ToT osimertinib trung bình là 12,2 tháng (5,6 – 30,7 tháng). Tất cả BN đều có EOCG 0-1 trước điều trị. Đa số các BN (06 BN) có thời gian điều trị với TKIs bước 1 > 11 tháng (11,6 – 69,3 tháng). Hiện có 03 BN đã vượt qua PFS 10,8 tháng của AURA3[7].

ToT osimertinib ở nhóm del19 là 11,8 tháng và L858R là 7,9 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,26). Ở những nghiên cứu khác, nhóm del19 cũng có PFS dài hơn, nhưng không có ý nghĩa thống kê[8],[9].

Tại BVUB, ToT osimertinib ở nhóm có di căn hệ thần kinh trung ương dài hơn nhóm không di căn hệ thần kinh trung ương, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong các nghiên cứu nêu trên, chỉ có tác giả Mu là tương tự, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p = 0,851)[8].

4.4. Cải thiện triệu chứng:

Tỷ lệ cải thiện triệu chứng liên quan đến bệnh cao, tương tự AURA3, cho thấy sự cải thiện chất lượng cuộc sống và lợi ích điều trị, giúp đánh giá hiệu quả của thuốc ở những trường hợp không thể đánh giá đáp ứng khách quan[7].

Bảng 10. Tỷ lệ cải thiện các triệu chứng liên quan đến bệnh

Triệu chứng	Nghiên cứu này	AURA3[7]
	Tỷ lệ BN có triệu chứng và có cải thiện	
Khó thở	24 (92,3%)	228 (82%)
Ho	22 (84,6%)	228 (82%)
Đau ngực	24 (92,3%)	228 (82%)
Đau nhức	25 (96,2%)	Không đề cập
Mệt mỏi	25 (96,2%)	239 (86%)
Biếng ăn	16 (61,5%)	239 (86%)
Buồn nôn	10 (38,5%)	Không đề cập

4.5. Tác dụng phụ:

Bảng 11. Các tác dụng phụ ≥ độ 3

Nghiên cứu	TDP độ 3	TDP độ 4	TDP độ 5
AURA3 (2017)[7]	24 (9%)		
Mu (2019)[8]	11	0	0
Peng (2021)[9]	2	0	0
So (2020)[12]	2	0	0
Provencio (2021)[11]	14 (9%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)
Nghiên cứu này	1 (7,7%)	0	0

Bảng 12. Tỷ lệ tác dụng phụ gây gián đoạn điều trị và giảm liều

Nghiên cứu	Gián đoạn	Giảm liều	Ngừng điều trị	Tử vong
AURA3[7]	14 (5%)	0	0	0
Mu[8]	4 (4,3%)	0	0	0
Peng[9]	3 (2,8%)	0	0	0
So[12]	1	0	1	0
Provencio[11]	0	26 (16%)	4 (2,6%)	0
ASTRIS[6]	Không đề cập	407 (14%)	188 (6%)	148 (5%)
Nghiên cứu này	1 (3,8%)	1 (3,8%)	0	0

Tỷ lệ tác dụng phụ phải giảm liều và gián đoạn điều trị của nghiên cứu này nhìn chung là thấp. Không có tác dụng phụ phải ngừng điều trị như tác giả So, Provencio và nghiên cứu ASTRIS[5],[10],[11].

Các tác dụng phụ đều đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trước, không ghi nhận độc tính mới. Nhìn chung osimertinib có rất ít tác dụng phụ nghiêm trọng.

IV. KẾT LUẬN

Osimertinib có tác dụng tốt trong điều trị UTPKTBN tiến triển kháng các TKIs thế hệ 1-2, giúp kéo dài thời gian điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Do đó, đề nghị tiếp tục sử dụng osimertinib trong thực hành lâm sàng tại khoa Nội phụ khoa, phổi.

Đề tài còn hạn chế về số lượng bệnh nhân ít, thời gian theo dõi ngắn. Cần tiếp tục theo dõi và bổ sung quần thể BN này để đánh giá chính xác hơn tỷ lệ đáp ứng, thời gian điều trị và đánh giá sống còn toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chiang A D F, Stewart T, Decker RH.** Non-Small-Cell Lung CancerDeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th Edition. 11 ed. Wolters Kluwer, pp. 768-820.
2. **Dal Maso A, Lorenzi M, Ferro A, Pilotto S, et al,** (2021), "Real-world data on treatment outcomes in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer patients receiving osimertinib in second or further lines", Future Oncol, 17 (19), pp. 2513-2527.
3. **David S. Ettiger D E W, Dara L. Aisner, Wallace Arkeley.** National Comprehensive Cancer Network - Non-Small Cell Lung Cancer.
4. **Hochmair M J, Morabito A, Hao D, Yang C T, et al,** (2019), "Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study", Future Oncol, 15 (25), pp. 2905-2914.
5. **Janne P A, Yang J C, Kim D W, Planchard D, et al,** (2015), "AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer", N Engl J Med, 372 (18), pp. 1689-1699.
6. **Marinis F, Wu Y L, de Castro G, Jr., Chang G C, 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), pp. 3003-3014.

7. **Mok T S, Wu Y L, Ahn M J, Garassino M C, et al,** (2017), "Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer", N Engl J Med, 376 (7), pp. 629-640.
8. **Mu Y, Xing P, Hao X, Wang Y, et al,** (2019), "Real-World Data Of Osimertinib In Patients With Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study", Cancer Manag Res, 11 pp. 9243-9251.
9. **Peng D, Shan D, Dai C, Li J, et al,** (2021), "Real-World Data on Osimertinib in Chinese Patients with Pretreated, EGFR T790M Mutation Positive, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study", Cancer Manag Res, 13 pp. 2033-2039.
10. **Planchard D. P S, Kerr K., Novello S., Smit E. F., Faivre-Finn C., Mok T. S., Reck M., Van Schil P. E., Hellmann M. D., Peters S.** European Society for Medical Oncology (ESMO).
11. **Provencio M, Terrasa J, Garrido P, Campelo R G, et al,** (2021), "Osimertinib in advanced EGFR-T790M mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated within the Special Use Medication Program in Spain: OSIREX-Spanish Lung Cancer Group", BMC Cancer, 21 (1), pp. 230.
12. **So Y J, Fraser A, Rivalland G, McKeage M, et al,** (2020), "Osimertinib in NSCLC: Real-World Data From New Zealand", JTO Clin Res Rep, 1 (2), pp. 100022.
13. **Schiller J H, Harrington D, Belani C P, Langer C, et al,** (2002), "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer", N Engl J Med, 346 (2), pp. 92-98.
14. **Socinski M A, Evans T, Gettinger S, Hensing T A, et al,** (2013), "Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines", Chest, 143 (5 Suppl), pp. e341S-e368S.
15. **Torre L A, Bray F, Siegel R L, Ferlay J, et al,** (2015), "Global cancer statistics, 2012", CA Cancer J Clin, 65 (2), pp. 87-108.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ OSIMERTINIB BƯỚC 1 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III, IV CÓ EGFR DƯƠNG TÍNH

Nguyễn Trương Trung Tín[1], Nguyễn Tuấn Khôi[2], Lê Thị Nhiều[3], Võ Thị Ngọc Điệp[3]

TÓM TẮT

Osimertinib là một thuốc TKI thế hệ thứ 3, các kết quả nghiên cứu FLAURA đã cho thấy hiệu quả Osimertinib trong điều trị bước 1 giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) lên đến 18,9 tháng và thời gian sống còn toàn bộ (OS) là 38,6 tháng. Từ năm 2019 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã bắt đầu điều trị bước 1 với Osimertinib nhưng hiện nay chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị thực tế của thuốc này.

Mục tiêu: Xác định thời gian điều trị, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, tỷ lệ kiểm soát bệnh, độ sâu đáp ứng và ghi nhận các tác dụng không mong muốn của Osimertinib trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN giai đoạn III, IV có EGFR dương tính tại BVUB TP.HCM.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca, những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn có EGFR dương tính tại Khoa Nội phụ khoa, phổi, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 đến 31/10/2022.

Kết quả: Nghiên cứu ghi nhận được 50 trường hợp với trung vị thời gian theo dõi là 10,5 tháng (khoảng thời gian từ 4 – 44 tháng). Trung vị thời gian điều trị Osimertinib ở bước 1 là 21,0 tháng (KTC 95% = 17,9 – 24,1 tháng). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 65,3% và 92,3%. Trung vị tỷ lệ thay đổi kích thước bướu tối đa so với tổn thương ban đầu là – 38,3% (tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa là – 100% và tỷ lệ tăng kích thước bướu tối thiểu trong trường hợp bướu không giảm là 48%). Chỉ có 01 trường hợp có tác dụng phụ nghiêm trọng (nổi mẩn da toàn thân độ 3) phải giảm liều, tất cả BN còn lại đều dung nạp tốt với thuốc.

Kết luận: Bước đầu cho thấy hiệu quả của Osimertinib trong điều trị bước 1 ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn với tính an toàn cao, tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng rất thấp. Tuy nhiên, cần thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá đầy đủ hiệu quả của thuốc.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, Osimertinib, đột biến EGFR, TKI thế hệ 3, dữ liệu đời thực.

SUMMARY

EVALUATING THE EFFICACY OF FIRST-LINE OSIMERTINIB TREATMENT IN STAGE III, IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH POSITIVE EGFR MUTATION

[1]*BSCKI. Bác sĩ Khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*BSCKII. Phó Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trương Trung Tín

Email: trungtin1807@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Background: Osimertinib is third-generation TKI drug, The FLAURA study results have demonstrated the effectiveness of Osimertinib as a first-line treatment, showing an improvement in progression-free survival (PFS) of up to 18.9 months and overall survival (OS) of 38.6 months. Since 2019, Osimertinib has been used for first-line treatment at the Oncology Hospital in Ho Chi Minh City. However, currently, there are no research publications evaluating the real-world treatment efficacy of this drug.

Objectives: The aims of this retrospective study were to evaluate the median time on treatment (mTOT), overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), depth of response, and document the adverse effects of Osimertinib as a first-line treatment in patients with Stage III and IV non-small cell lung cancer and positive EGFR mutation in Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Method: Retrospective descriptive study on advanced and metastatic non-small cell lung cancer patients with positive EGFR mutation who were treated at the Thoracic and Gynecologic Medical Oncology Department in Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 1, 2019, to October 31, 2022.

Results: The study included 50 cases, and after a median follow-up of 10.5 months (with a range from 4 to 44 months), median time on treatment (mTOT) was 21.0 months (95% CI, 17.9 – 24.1 months). The overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 65.3% and 92.3%, respectively. The median percentage change in maximum tumor size compared to the initial lesion (depth of response) was -38.3%, with a maximum tumor size reduction of -100% and a minimum tumor size increase of 48% in cases where the tumor did not decrease in size. There was only 1 case with a serious adverse effect (grade 3 skin rash) that required dose reduction. All other patients tolerated the medication well without any significant adverse events.

Conclusions: Preliminary results indicate the effectiveness of Osimertinib as a first-line treatment for advanced and metastatic non-small cell lung cancer with a high safety profile and a very low rate of serious adverse effects. However, longer follow-up is needed to fully evaluate the efficacy of the medication.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Osimertinib, EGFR mutation, third-generation TKI drug, real-world data.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính thường gặp với tỷ lệ tử vong đứng hàng đầu. Tại Việt Nam đây là bệnh có tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong cao thứ 2 ở cả hai giới, chỉ đứng sau ung thư gan. Dù có những tiến bộ về kỹ thuật chẩn đoán và điều trị nhưng ngay tại Hoa Kỳ tỷ lệ sống còn 5 năm tính chung cho tất cả các giai đoạn của UTP rất thấp chỉ khoảng 21%[1].

Nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85%, đây là bệnh lý khó chẩn đoán sớm vì triệu chứng ban đầu không đặc hiệu và phần lớn bệnh nhân khi phát hiện bệnh đã ở giai đoạn tiến xa, di căn. Chính vì vậy, việc điều trị cũng như cải thiện sống còn cho nhóm bệnh lý này là một thách thức lớn khi các phương pháp điều trị truyền thống ít mang lại hiệu quả cũng như làm giảm chất lượng cuộc sống[2-4]. Từ năm 2009, việc sử dụng các thuốc ức chế Tyrosine Kinase của EGFR (EGFR-TKIs) được khuyến cáo cho những bệnh nhân UTPKTBN có mang đột biến EGFR và thực tế đã mang lại nhiều kết quả khả quan. Đặc biệt đối với những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn, các thử nghiệm

lâm sàng pha 3 giữa các thuốc EGFR-TKI thế hệ 1, 2 đều cho thấy cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng toàn bộ so với hóa trị[2,3,5]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên cũng chỉ ra rằng sống còn toàn bộ không có sự khác biệt ý nghĩa giữa 2 nhóm và 50% các trường hợp tiến triển sau khi dùng các thuốc TKIs thế hệ 1, 2 đều mang đột biến thứ phát T790M[6,7].

Chính những hạn chế trên, Osimertinib là một TKI thế hệ thứ 3 ban đầu được phát triển để điều trị cho những bệnh nhân UTPKTBN tiến triển sau khi thất bại với các thuốc TKIs thế hệ trước có đột biến thứ phát T790M. Các thử nghiệm lâm sàng AURA cho thấy đáp ứng tốt của Osimertinib trên các BN kháng TKIs thế hệ 1[8]. Dựa trên kết quả của các thử nghiệm lâm sàng AURA, các nhà khoa học đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng pha 3 có tên là FLAURA, so sánh hiệu quả của Osimertinib với thuốc thế hệ 1 trong điều trị bước 1[9]. Kết quả ban đầu của nghiên cứu FLAURA vào năm 2018 đã chứng minh sử dụng Osimertinib giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của Osimertinib là 18,9 tháng so với 10,2 tháng của nhóm TKIs thế hệ 1[9]. Tiếp nối thành công trong việc chứng minh cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển đã được công bố trước đó, kết quả phân tích đầu cuối của nghiên cứu FLAURA vào năm 2019 đã chứng minh sử dụng Osimertinib giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ so với nhóm TKIs thế hệ 1 với trung vị thời gian sống thêm lần lượt là 38,6 tháng và 31,8 tháng[10].

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã bắt đầu sử dụng Osimertinib trong điều trị bước 2 cho bệnh nhân UTPKTBN thất bại với các TKIs thế hệ 1, 2 từ năm 2018. Từ năm 2019 bệnh nhân UTPKTBN mới chẩn đoán đã được điều trị bước 1 với Osimertinib. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả thực tế trong điều trị Osimertinib bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, IV có EGFR dương tính tại Khoa Nội phụ khoa, phổi, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM với 2 mục tiêu chính:

1. Xác định thời gian điều trị Osimertinib trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN giai đoạn III, IV có EGFR dương tính tại BVUB TP. HCM.

2. Xác định tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, tỷ lệ kiểm soát bệnh, độ sâu đáp ứng và ghi nhận các tác dụng không mong muốn của Osimertinib trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN giai đoạn III, IV có EGFR dương tính tại BVUB TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

50 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn được điều trị tại Khoa Nội phụ khoa, phổi, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 đến 31/10/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Giai đoạn tiến xa (IIIB, IIIC) không thể phẫu thuật hay hóa xạ đồng thời.
- Giai đoạn di căn (IV).
- Có đột biến EGFR (+).
- Tuổi từ 18 trở lên.
- Chỉ số hoạt động cơ thể PS 0 - 2.
- Đánh giá được đáp ứng chủ quan hoặc khách quan.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đã sử dụng EGFR-TKIs thế hệ 1 hoặc 2 hoặc hóa trị trước đó.
- Không tuân thủ điều trị.
- Có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.
- Không thu thập được đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca.

2.3. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:

Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS 27.0.

Tính trung vị thời gian điều trị bằng phương pháp Kaplan – Meier.

2.4. Các tiêu chuẩn trong nghiên cứu:

Các tiêu chí đánh giá:

- Thời gian điều trị (Time on Treatment - ToT) còn gọi là thời điểm ngừng điều trị (Time to Treatment Discontinuation - TTD) được định nghĩa là khoảng thời gian từ ngày dùng thuốc đầu tiên đến ngày cuối cùng dùng thuốc trước khi BN ngừng và đổi phác đồ hoặc ngày BN tử vong hoặc ngày cuối cùng trước khi mất liên lạc với BN hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu này.

- Đánh giá đáp ứng khách quan:

+ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (Overall Response Rate – ORR): Tổng tỷ lệ đáp ứng toàn phần (Complete response – CR) và đáp ứng một phần (Partial Response – PR).

+ Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate – DCR): Là tổng tỷ lệ đáp ứng toàn phần, đáp ứng một phần và bệnh ổn định (Stable Disease – SD).

+ Đánh giá đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng bướu đặc phiên bản 1.1 (RECIST 1.1).

- Độ sâu đáp ứng (Depth of Response - DpR): Là đáp ứng tối đa đo được trên CLVT ngực, được thể hiện qua biểu đồ waterfall plot.

2.5. Đạo đức nghiên cứu:

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả, ghi nhận thông tin từ hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán hay điều trị, thông tin bệnh nhân được bảo mật và chỉ phục vụ công tác nghiên cứu nên không vi phạm đạo đức nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được tổng cộng 50 trường hợp BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn được điều trị bước 1 với TKI thế hệ 3 là Osimertinib tại Khoa Nội phụ khoa, phổi, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong khoảng thời gian từ 01/01/2019 đến 31/10/2022 thỏa các tiêu chuẩn sàng lọc của nghiên cứu.

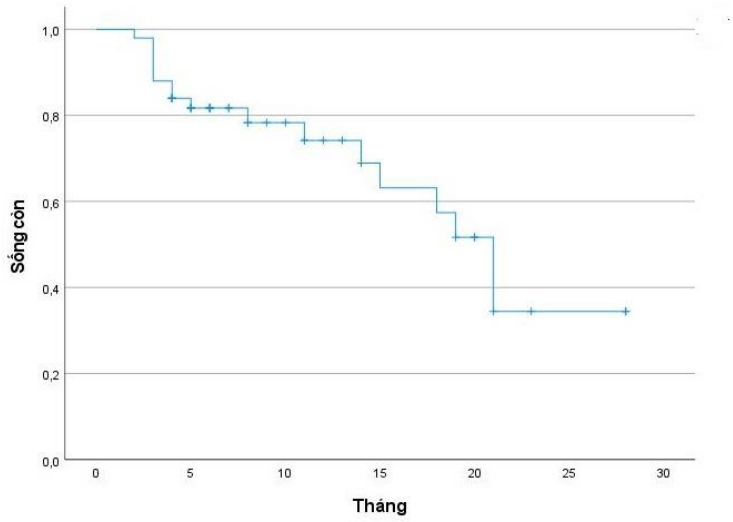
3.1. Đặc điểm chung của nhóm BN:

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng BN n = 50 (100%)
Tuổi	
Tuổi trung vị	61,5
Khoảng tuổi	33 – 79
Giới	
Nam/ Nữ	19/31 (38%/ 62%)
ECOG	
0 - 1	45 (90%)
2	5 (10%)
Giải phẫu bệnh	
Carcinôm tuyến	36 (72%)
Carcinom gai-tuyến	2 (4%)
Carcinom kém biệt hóa	3 (6%)
Không có giải phẫu bệnh, chỉ có tế bào học	9 (18%)

Đặc điểm	Số lượng BN n = 50 (100%)
Đột biến EGFR	
Mất đoạn Exon 19	28 (56%)
Exon 21 L858R	14 (28%)
Exon 21 L858R, Exon 20 T790M	3 (6%)
Mất đoạn Exon 19, Chèn đoạn Exon 20	3 (6%)
Exon 21 L858R, Chèn đoạn Exon 20	1 (2%)
Exon 21 L858R, Exon 20 S768I	1 (2%)
Giai đoạn	
IIIB, IIIC	0
IVA	14 (28%)
IVB	36 (72%)
Di căn xa	
Tràn dịch màng phổi	15 (30%)
Nốt màng phổi	7 (14%)
Tràn dịch màng tim	5 (10%)
Phổi đối bên	26 (52%)
Xương	29 (58%)
Não	21 (42%)
Gan	8 (16%)
Hạch ổ bụng	5 (10%)
Tuyến thượng thận	4 (8%)
Phần mềm thành ngực	1 (2%)
Vú 2 bên, phần mềm toàn thân, màng mạch nhãn cầu	1 (2%)

3.2. Thời gian điều trị của BN sử dụng Osimertinib ở bước 1:

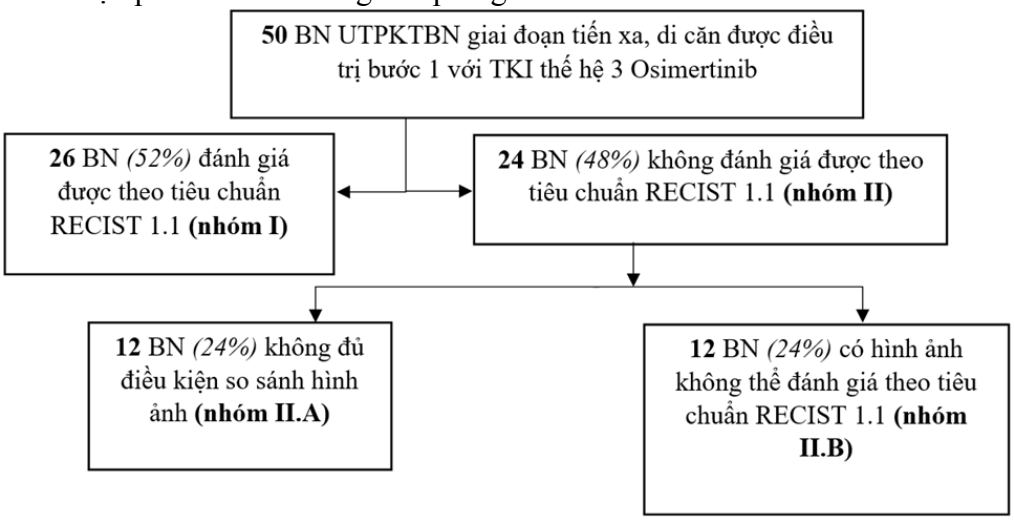


Biểu đồ 1

Trung vị thời gian điều trị Osimertinib ở bước 1 là 21,0 tháng (KTC 95% = 17,9 – 24,1 tháng).

3.3. Đánh giá đáp ứng khách quan:

Các BN được phân nhóm đánh giá đáp ứng như sau:



Trong số 50 BN của nghiên cứu này có 26 BN (nhóm I) được tiến hành đánh giá đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. 24 BN (nhóm II) với 12 BN không đủ điều kiện so sánh hình ảnh (nhóm II.A) và 12 BN có hình ảnh không thể đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (nhóm II.B).

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan tính chung và theo tình trạng đột biến EGFR

Đáp ứng	Đáp ứng toàn phần	Đáp ứng một phần	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển	N
Số lượng BN (%)	3 (11,5%)	14 (53,8%)	7 (27%)	2 (7,7%)	26
Mất đoạn Exon 19	2 (14,3%)	7 (50%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	14
Exon 21 L858R	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	0	6
Exon 21 L858R, Exon 20 S768I	0	1 (100%)	0	0	1
Mất đoạn Exon 19, Chèn đoạn Exon 20	0	1 (50%)	1 (50%)	0	2
Exon 21 L858R, Chèn đoạn Exon 20	0	0	1 (100%)	0	1
Exon 21 L858R, Exon 20 T790M	0	2 (100%)	0	0	2

Trong các BN nghiên cứu có thể đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 có 03 BN đáp ứng hoàn toàn, 14 BN đáp ứng một phần, 07 BN bệnh ổn định, và 2 trường hợp bệnh tiến triển.

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ = CR + PR = 17/26 (65,3%).

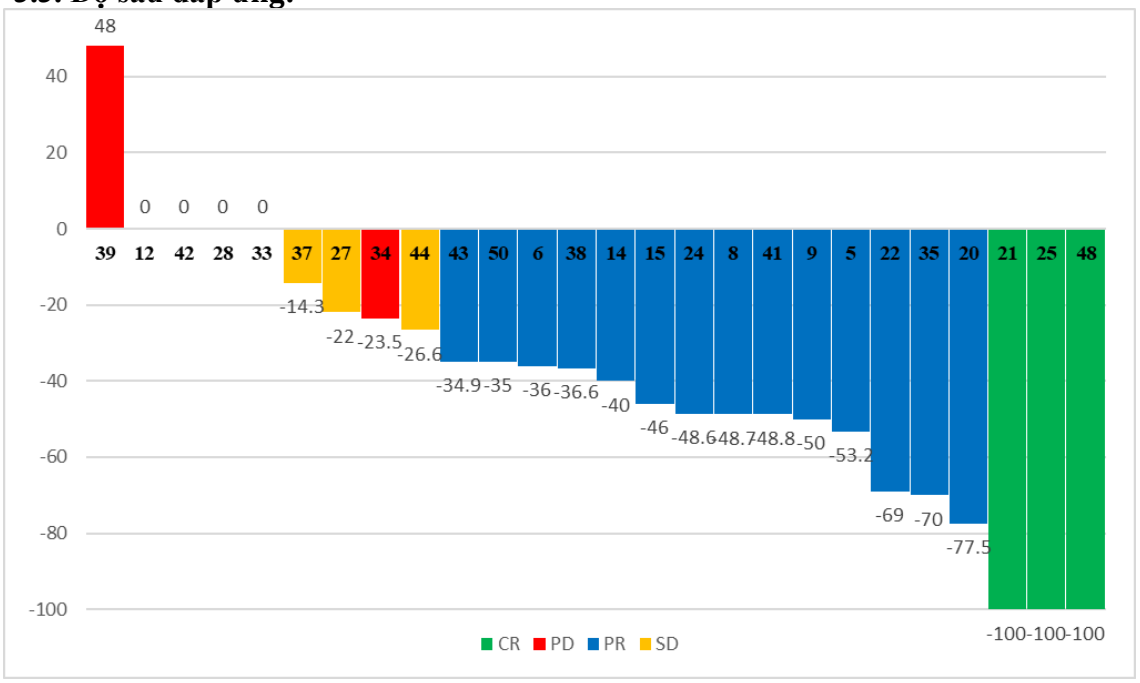
Tỷ lệ kiểm soát bệnh = CR + PR + SD = 24/26 (92,3%).

Khi phân tích theo tình trạng đột biến EGFR:

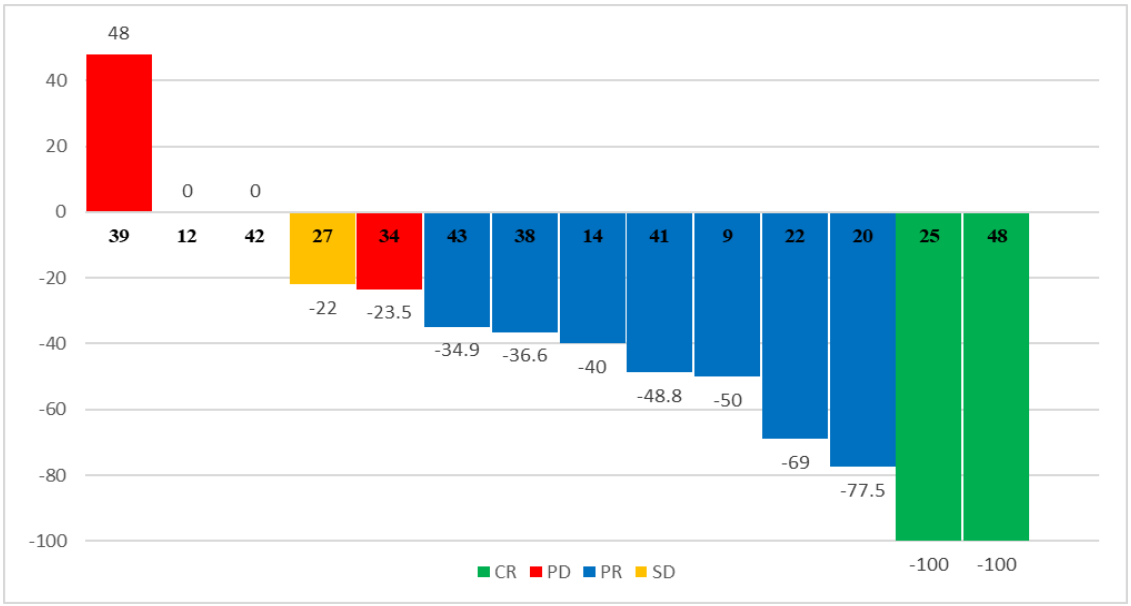
Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ kiểm soát bệnh (theo tình trạng đột biến EGFR)

	Mất đoạn Exon 19	**Exon 21 L858R**
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ	9/14 (64,3%)	4/6 (66,7%)
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	12/14 (85,7%)	6/6 (100%)

3.3. Độ sâu đáp ứng:

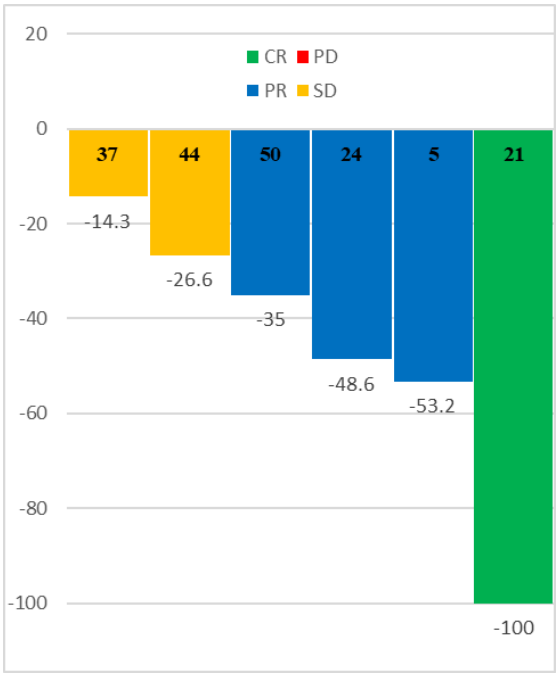


Biểu đồ 2

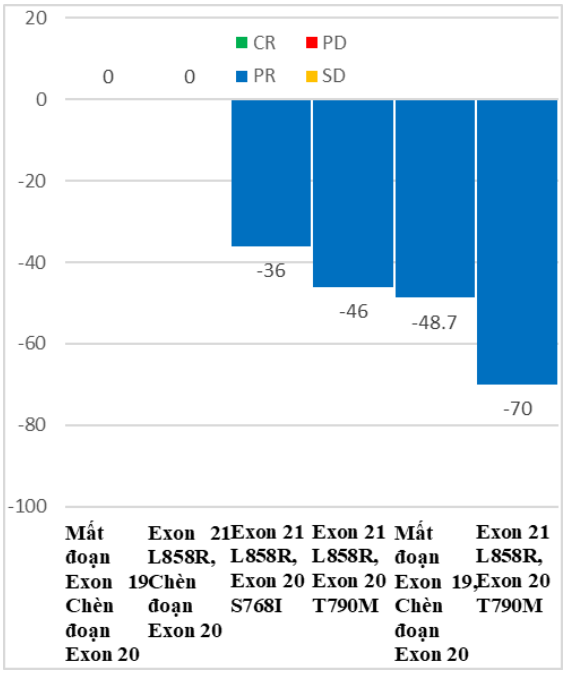


Biểu đồ 3

Độ sâu đáp ứng của nhóm BN đột biến mất đoạn Exon 19.



Biểu đồ 4. Độ sâu đáp ứng của nhóm BN đột biến Exon 21 L858R



Biểu đồ 5. Độ sâu đáp ứng của nhóm BN có đột biến kép

Trong số 26 BN đánh giá đáp ứng khách quan, trung vị tỷ lệ thay đổi kích thước bướu đa so với tổn thương ban đầu là –38,3%, với tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa là –100% và tỷ lệ tăng kích thước bướu tối thiểu trong trường hợp bướu không giảm là 48%.

Bảng 4. Tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa

Tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa	Phần trăm
Trung vị	–38,3%
Tối đa	–100%
Tối thiểu	48%

3.4. Ghi nhận các tác dụng không mong muốn:

Trong số 50 BN của nghiên cứu này ghi nhận có 28 BN (56%) không có bất kỳ tác dụng phụ nào, 11 BN (22%) nổi mẩn da, 6 BN (12%) viêm quanh móng, 4 BN (8%) tiêu chảy, 2 BN (4%) nôn ói, 2 BN (4%) lở miệng, 1 BN (2%) buồn nôn, 1 BN (2%) khô da mặt.

Chỉ có 1 BN (08) bị nổi mẩn da toàn thân độ 3 kèm tiêu chảy độ 1, phải giảm liều 40mg/ngày. Sau khi giảm liều thì BN không còn tác dụng phụ. BN này vẫn tiếp tục sử dụng liều 40mg/ngày cho đến thời điểm kết thúc theo dõi, với thời gian điều trị Osimertinib bước 1 là 23 tháng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thời gian điều trị:

Kết quả trung vị thời gian điều trị Osimertinib ở bước 1 trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả phân tích tiếp theo trong nghiên cứu FLAURA vào năm 2019 cho thấy trung vị thời gian điều trị Osimertinib ở bước 1 là 20,8 tháng (KTC 95% = 17,2 – 24,1 tháng). Bên cạnh đó, trong nghiên cứu đời thực FLOWER với 126 BN được thực hiện tại Ý, trung vị thời gian

theo dõi là 12,3 tháng với trung vị thời gian điều trị Osimertinib ở bước 1 là 25,3 tháng (KTC 95% = 25,3 – 25,3 tháng). Một nghiên cứu khác được thực hiện tại Nhật Bản (CJLSG1903) cũng có trung vị thời gian đến khi thất bại điều trị ở bước 1 và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đều là 20,5 tháng. Nghiên cứu của tác giả Naifu Nie trên 47 BN người Trung Quốc, có trung vị thời gian theo dõi là 23 tháng (khoảng thời gian theo dõi từ 6,5 – 73,9 tháng) với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 15,4 tháng (KTC 95% = 12,2 – 24,9 tháng).

4.2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan, đáp ứng toàn bộ, kiểm soát bệnh:

Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng khách quan ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	CR	PR	SD	PD	Không thể đánh giá
FLAURA[9]	7 (3%)	216 (77%)	47 (17%)	3 (1%)	6 (2%)
FLAURA dân số châu Á[11]	3 (2%)	126 (78%)	30 (19%)	0	3 (2%)
FLAURA dân số Nhật Bản[12]	2 (3,1%)	47 (72,3%)	Không đề cập	Không đề cập	Không đề cập
FLOWER[13]	0	92 (73%)	29 (23%)	5 (4%)	0
Nghiên cứu này	3 (6%)	14 (28%)	7 (14%)	2 (4%)	24 (48%)

Bảng 6. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát bệnh ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	ORR	DCR
FLAURA[9]	80% (75 – 85)	97% (94 – 99)
FLAURA dân số châu Á[11]	80% (73 – 86)	98% (95 – 100)
FLAURA dân số Nhật Bản[12]	76,8%	96,9%
FLOWER[13]	73% (65,5 – 80,8)	96% (92,6 – 99,4)
Naifu Nie[14]	51,1%	95,7%
Nghiên cứu này	65,3%	92,3%

Tỷ lệ đáp ứng khách quan, đáp ứng toàn bộ và kiểm soát bệnh trong nghiên cứu này gần tương đồng với các nghiên cứu trong thế giới thực khác. Sự khác biệt so với nghiên cứu FLAURA có thể do trong nghiên cứu này số lượng BN có thể đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 còn ít.

4.3. Độ sâu đáp ứng:

Bảng 7. Tỷ lệ giảm kích thước bướu tối đa ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	Trung vị	Tối đa	Tối thiểu
FLAURA[9]	– 54,7%	–100%	61,9%
FLAURA dân số châu Á[11]	−54%	–100%	20%
FLAURA dân số Nhật Bản[12]	−50%*	Không đề cập	Không đề cập
Nghiên cứu này	–38,3%	–100%	48%

**Giá trị trung bình chưa hiệu chỉnh*

Tuy có sự khác biệt về trung vị tỷ lệ phần trăm giảm kích thước so với kết quả trong các nghiên cứu FLAURA do số lượng BN để đánh giá còn quá ít, nhưng nghiên cứu này cũng tương đồng với nghiên cứu FLAURA là có các trường hợp giảm kích thước bướu đa –100%.

4.4. Các tác dụng không mong muốn:

Bảng 8. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn thường gặp ở các nghiên cứu

Nghiên cứu	Nổi mẩn da	Viêm quanh móng	Khô da	Tiêu chảy	Nôn ói	Buồn nôn	Bất kỳ TDP
FLAURA[9,10]	161 (58%)	97 (35%)	100(36%)	161 (58%)	31 (11%)	39 (14%)	273(98%)
FLAURA dân số châu Á[11]	92 (57%)	62 (38%)	56 (35%)	76 (47%)	Không đề cập	6 (4%)	Không đề cập
FLAURA dân số Nhật Bản[12]	30 (46,2%)	Không đề cập chi tiết					65 (100%)
FLAURA dân số TQ[15]	26 (37%)	10 (14%)	7 (10%)	17 (24%)	10 (14%)	10 (14%)	70 (99%)
FLOWER[13]	42 (33,3%)	33 (26,2%)	24 (19%)	49 (38,9%)	Không đề cập	7 (5,6%)	110 (87,3%)
Nghiên cứu này	11 (22%)	6 (12%)	1 (2%)	4 (8%)	2 (4%)	1 (2%)	22 (44%)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp trong nghiên cứu khác cũng xuất hiện tương đồng trong nghiên cứu này, tuy nhiên do đây là nghiên cứu hồi cứu nên có thể việc ghi nhận không đầy đủ.

Nghiên cứu này chỉ có 1 BN có tác dụng phụ độ 3 nổi mẩn da toàn thân kèm tiêu chảy độ 1. Sau khi BN giảm liều xuống còn 40mg/ngày thì không xuất hiện lại tác dụng phụ.

V. KẾT LUẬN

Qua hồi cứu 50 trường hợp UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn được điều trị Osimertinib bước 1 tại Khoa Nội phụ khoa, phổi, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/01/2019 đến 31/10/2022 với trung vị thời gian theo dõi là 10,5 tháng, chúng tôi ghi nhận được một số kết quả sau:

- Trung vị thời gian điều trị Osimertinib ở bước 1 là 21,0 tháng.

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 65,3% và 92,3%.

- Phần lớn BN đều dung nạp tốt với thuốc, chỉ có 01 trường hợp có tác dụng phụ nghiêm trọng phải giảm liều. Không ghi nhận trường hợp phải ngừng điều trị hoặc tử vong liên quan đến các tác dụng phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lu T, Yang X, Huang Y, et al.** Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. Cancer Manag Res. 2019; 11:943 - 953.
2. **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. Aug 2011; 12(8):735 - 42.
3. **Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.** Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Mar 2012; 13(3):239 - 46.
4. **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.** Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in

pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. Sep 3 2009; 361(10):947 - 57.

5. **Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al.** First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol. Sep 2015; 26(9):1883 - 1889.
6. **Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al.** Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. Clin Cancer Res. Mar 15 2011; 17(6):1616 - 22.
7. **Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al.** Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res. Apr 15 2013; 19(8):2240 - 7.
8. **Hutchinson L.** Lung cancer: AURA3 magic reveals new standard. Nat Rev Clin Oncol. Feb 2017; 14(2):69.
9. **Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.** Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2017; 378(2): 113 - 125.
10. **Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al.** Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. New England Journal of Medicine. 2019; 382(1):41 - 50.
11. **Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, et al.** Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. Journal of Thoracic Oncology. 2019; 14(1):99 - 106.
12. **Ohe Y, Imamura F, Nogami N, et al.** Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. Jpn J Clin Oncol. Jan 1 2019; 49(1):29 - 36.
13. **Lorenzi M, Ferro A, Cecere F, et al.** First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Outcome and Safety in the Real World: FLOWER Study. The Oncologist. 2021; 27(2):87-e115.
14. **Nie N, Li J, Zhang J, et al.** First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness, Resistance Mechanisms, and Prognosis of Different Subsequent Treatments. Clin Med Insights Oncol. 2022; 16: 11795549221134735.
15. **Cheng Y, He Y, Li W, et al.** Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study. Target Oncol. Mar 2021; 16(2):165 - 176.

PEMBROLIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ: KINH NGHIỆM TỪ BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM

Trần Thị Ngọc Mai[1], Hoàng Đình Kính[1], Nguyễn Thị Diệu Thúy[1], Trần Vĩnh Thọ[1], Lâm Phương Nam[1], Lâm Quốc Trung[1]

TÓM TẮT

Giới thiệu: Pembrolizumab đơn trị hoặc phối hợp với hóa trị đã được chấp thuận là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) không có đột biến gen đích. Tại Việt Nam, pembrolizumab đã được phê duyệt lần đầu năm 2017 và đang được sử dụng ngày càng nhiều hơn trong điều trị bước một UTPKTBN. Chúng tôi báo cáo kết quả từ 21 trường hợp đầu tiên sử dụng phác đồ điều trị dựa trên pembrolizumab tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu đánh giá đáp ứng toàn bộ (ORR), tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS).

Phương pháp: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca trên tất cả những trường hợp điều trị bước một với pembrolizumab, torng giai đoạn 1/10/2021 đến kết thúc năm 2022. Các phác đồ có thể là pembrolizumab đơn trị liệu hoặc phối hợp với hóa trị. Tất cả bệnh nhân cần được hoàn thành tối thiểu 3 chu kỳ và có đánh giá đáp ứng.

Kết quả: Trong 21 trường hợp, 20 trường hợp là nam giới (95,2%). Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 62 ± 8,0 (dao động 42 - 77 tuổi), tuổi trung vị là 62 tuổi. Phần lớn bệnh nhân có mô học carcinôm tuyến (chiếm 81%). 90,5% bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 mức cao ((TPS ≥ 50%), và có 2 trường hợp có PD-L1 biểu hiện mức thấp (chiếm 9,5%), không có trường hợp nào PD-L1 âm tính. Bốn trường hợp (19%) có đột biến KRAS dương tính ở codon 12. Số chu kỳ điều trị trung bình là 19,9 ± 10,6, trung vị 17 chu kỳ, dao động từ 5 - 35 chu kỳ, với 61,9% bệnh nhân điều trị đơn trị và 38,1% có kết hợp hóa trị. Sau thời gian theo dõi trung vị 2 năm, chúng tôi ghi nhận có 7 biến cố PFS và 2 biến cố OS. Ba trường hợp có đáp ứng hoàn toàn (14,3%) và 71,4% bệnh nhân có đáp ứng một phần, 3 trường hợp bệnh tiến triển (14,3%), ORR là 85,7%. Trung vị PFS và OS không đạt, tỷ lệ PFS-1 năm là 73,6% (KTC 95%: 37,4% – 83,3%). Tỷ lệ OS 1 năm là 93.8% (KTC 95%: 63,2% - 99,1%).

Kết luận: Phác đồ dựa trên pembrolizumab đem lại hiệu quả cao trong điều trị bước một ung thư phổi KTBN.

[1]*Khoa Hóa trị ung thư – Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngọc Mai

Email: mai.ttn@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

PEMBROLIZUMAB IN FIRST LINE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER: EXPERIENCES FROM UNIVERSITY MEDICAL CENTER AT HCMC

Background: Pembrolizumab monotherapy or in combination with chemotherapy is now accepted as standard treatment for non-small cell

lung cancer (NSCLC) without driver mutations. In Vietnam, pembrolizumab was first approved in 2017 and now is emerging used in first-line treatment for NSCLC. We report the first 21 cases of pembrolizumab-based treatment in University Medical Center at Ho Chi Minh city, Vietnam. This report aimed to evaluate overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS) rate and overall survival (OS) rate.

Methods: We did a retrospective study of all cases with pembrolizumab in first line treatment regimens from start of Oct 2021 until end of 2022. The regimens could be pembrolizumab monotherapy or combination with chemotherapy. All the patients who completed at least three cycles of treatment and had response evaluation were eligible.

Results: In 21 cases, 20 cases (95.2%) were male. The mean age was 62 ± 8.0 (range from 42 to 77 years-old), median age was 62. Most of patients were adenocarcinoma (counted for 81%). 90.5% of patients had high PD-L1 (TPS ≥ 50%), and 2 patients (9.5%) had low PD-L1 TPS (1-49%), no patient had negative PD-L1 score. Four patients (19%) had KRAS mutation in codon 12. The mean number of cycles was 19.9 ± 10.6, median number of cycles was 17, range from 5 to 35 cycles, with 61.9% of patients treated with pembrolizumab monotherapy and 38.1% with combination regimen. For 2 years of follow-up, we noted 7 PFS events and 2 OS events. 3 patients had complete response (14.3%) and 71.4% of patients had partial response, and 3 patients had progressed disease (14.3%). The ORR was 85.7%. The median PFS and OS were not reached. 1-year PFS rate was 73.6% (95% CI: 37.4% – 83.3%). 1-year OS rate was 93.8% (95% CI: 63.2% - 99.1%).

Conclusion: Pembrolizumab-based therapy was efficient in first line treatment for NSCLC.

Keywords: Pembrolizumab, NSCLC, anti-PD1 therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là gánh nặng bệnh lý toàn cầu với hơn 2 triệu trường hợp mới mắc mỗi năm, theo thống kê của GLOBOCAN 2020[11]. Bên cạnh đó, tỷ lệ tử vong của ung thư phổi cũng là mối lo ngại lớn với hơn 1,7 triệu trường hợp tử vong hàng năm. Tại Việt Nam, cũng theo thống kê của GLOBOCAN 2020, mỗi năm có khoảng hơn 25.000 trường hợp mới mắc và hơn 18.000 trường hợp tử vong[11]. Trong các loại ung thư phổi, thì ung thư phổi không tế bào nhỏ là thường gặp nhất chiếm khoảng 85% các trường hợp[3]. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) không mang đột biến gen đích, thì liệu pháp miễn dịch kết hợp với hóa trị liệu đang được xem là điều trị tiêu chuẩn, với kết hợp Pembrolizumab và hóa trị dựa trên platinum theo kết quả từ nghiên cứu KEYNOTE 189 và KEYNOTE 407[1,5]. Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng đối kháng PD-1, Pembrolizumab có tính ái lực cao với thụ thể PD-1 và có tác động ức chế đáng kể lên lộ trình tương tác PD-1 và PD-L1[4]. Ngoài kết hợp với hóa trị, thì Pembrolizumab còn được phê duyệt trong đơn trị liệu ở những bệnh nhân UTPKTBN có biểu hiện PD-L1 mức cao (≥ 50%), dựa trên kết quả từ nghiên cứu KEYNOTE 024[8]. Thuốc Pembrolizumab đã được Bộ Y tế phê duyệt và cho phép sử dụng tại Việt Nam từ năm 2017, và theo thời gian, việc sử dụng pembrolizumab trong ứng dụng điều trị UTPKTBN ngày càng được mở rộng hơn.

Tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM, chúng tôi đã bắt đầu áp dụng Pembrolizumab trong điều trị UTPKTBN những năm gần đây, và cũng ghi nhận những kết quả rất tích cực. Tuy nhiên, để trả lời câu hỏi về hiệu quả sớm của những bệnh nhân UTPKTBN điều trị với phác đồ có

Pembrolizumab là như thế nào, cụ thể về tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống còn không tiến triển (PFS) hay tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) chúng tôi tiến hành nghiên cứu dưới đây, nhằm 2 mục tiêu chính:

- *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR).*
- *Đánh giá tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển 1 năm và tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca có theo dõi dọc. Những bệnh nhân đến điều trị tại khoa Hóa trị ung thư – Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM trong giai đoạn từ 01/10/2021 đến 31/12/2022, với chẩn đoán ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không mang các đột biến gen đích bao gồm EGFR, ALK, ROS1, BRAF (đột biến KRAS vẫn được thu nhận vào nghiên cứu), và đã được điều trị bước 1 với phác đồ dựa trên pembrolizumab bao gồm Pembrolizumab đơn trị liệu 200mg/ 3 tuần, hoặc Pembrolizumab kết hợp với hóa trị (paclitaxel/ pemetrexed và platinum), sẽ được đưa vào nghiên cứu, phân tích dữ liệu và theo dõi sống còn. Những bệnh nhân này cần được điều trị tối thiểu 3 chu kỳ và có đánh giá đáp ứng điều trị ít nhất một lần. Những thông tin về đáp ứng, tính an toàn, sống còn sẽ được ghi nhận và theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu. Những bệnh nhân không điều trị đủ số chu kỳ tối thiểu và không được đánh giá đáp ứng, hồ sơ bệnh án không đầy đủ sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

Các dữ liệu được thống kê theo tỷ lệ phần trăm với biến định tính, trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị với biến định lượng. Dữ liệu về sống còn được phân tích theo phương pháp Kaplan Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu nhận 21 trường hợp thỏa tiêu chí đưa vào. Trong 21 trường hợp này, thì có 20 trường hợp là nam giới, chiếm tỷ lệ 95,24%. Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 62,05 ± 8,05 tuổi, trung vị 62 tuổi, dao động từ 42 đến 77 tuổi.

Về giai đoạn bệnh được đánh giá theo hệ thống phân loại TNM phiên bản 8, chúng tôi ghi nhận bướu T1 chiếm tỷ lệ 4,76%, T2 chiếm 28,57%, T3 chiếm 9,52% và T4 chiếm phần lớn với 57,15%. Giai đoạn hạch được ghi nhận có N0 (9,52%), N1 (9,52%), N2 (33,34%) và N3 (47,62%). Giai đoạn M1 cũng được ghi nhận chiếm tỷ trọng lớn trong nghiên cứu với 95,24% các trường hợp. Số vị trí di căn được ghi nhận gồm 3 trường hợp di căn 1 cơ quan (14,29%), 13 trường hợp di căn 2 cơ quan (61,90%), 1 trường hợp di căn 3 cơ quan (4,76%) và 3 trường hợp di căn từ 4 cơ quan trở lên (14,29%). Các vị trí di căn được ghi nhận gồm: Phổi (47,62%), xương (28,57%), gan và não đều chiếm tỷ lệ 19,05%.

Chúng tôi ghi nhận có 17 trường hợp là carcinôm tuyến (80,95%), 1 trường hợp là carcinôm tế bào gai (4,76%) và 3 trường hợp có loại mô học hỗn hợp gai - tuyến (chiếm 14,29%). Về độ biệt hóa của tế bào u, thì có 1 trường hợp là grad 1 (7,14%), 8 trường hợp grad 2 (57,14%), và 5 trường hợp có độ mô học grad 3 (35,71%). Về mức độ biểu hiện PD-L1, trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 90,48% các trường hợp có PD-L1 biểu hiện cao (≥ 50%) tương đương 19 trường hợp, và 2 trường hợp có biểu hiện PD-L1 thấp (≥ 1 – 49%) (chiếm 9,52%), và không có trường hợp nào PD-L1 âm tính. Mức độ biểu hiện trung bình của PD-L1 trong nghiên cứu là 78,05%, thấp nhất là 20% và cao nhất 100%. Chúng tôi đã tiến hành khảo sát đột

biến gen cho tất cả các trường hợp thì ghi nhận tất cả các trường hợp là EGFR, ALK, ROS1 đều âm tính, có 4 trường hợp có đột biến KRAS (chiếm 19,05%).

Về điều trị, chúng tôi ghi nhận trong 21 trường hợp có 61,90% bệnh nhân điều trị đơn trị liệu, và 8 trường hợp điều trị phối hợp pembrolizumab và hóa trị (38,10%). Số chu kỳ điều trị trung bình là 19,90 ± 10,60, trung vị 17 chu kỳ, thấp nhất là 5 chu kỳ và dài nhất 35 chu kỳ.

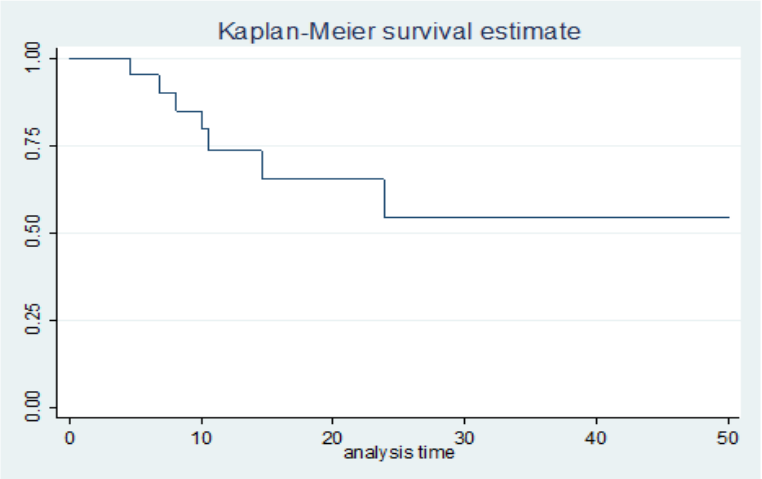
Kết quả về tỷ lệ đáp ứng được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Tỷ lệ đáp ứng

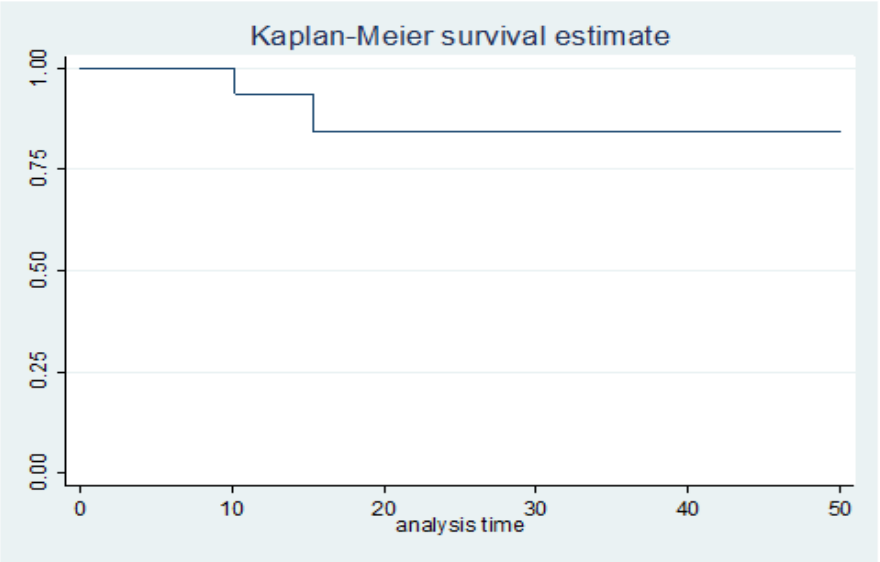
Đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	3	14,29
Đáp ứng một phần	15	71,42
Bệnh ổn định	0	0
Bệnh tiến triển	3	14,29
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR)		85,71%

Các biến chứng được ghi nhận trong nghiên cứu gồm có tăng creatinine có 7 trường hợp (33,33%), tất cả đều ở độ 1. Có 4 trường hợp tăng men gan độ 1 - 2 (19,05%). Có 3 trường hợp bệnh nhân bị hội chứng cường giáp nghĩ liên quan pembrolizumab (chiếm 14,29%), cần phối hợp điều trị với thyrozol. Tăng kali máu được ghi nhận ở một trường hợp (4,76%), chiếm tỷ lệ tương đương là biến cố mệt mỏi và đau nhức cơ xương. Các biến cố thường ở mức độ nhẹ, không có biến cố nào gây trì hoãn điều trị hoặc gây tử vong.

Qua thời gian trung vị theo dõi 24 tháng, chúng tôi ghi nhận có 7 biến cố sống còn không tiến triển (PFS) và 2 biến cố tử vong. Trung vị PFS và OS chưa đạt trong nghiên cứu này. Tỷ lệ PFS-1 năm là 73,60% (KTC 95%: 47,52 - 88,13%). Tỷ lệ OS-1 năm là 93,75% (KTC 95%: 63,23% - 99,10%). Tỷ lệ PFS-2 năm là 54,52% (KTC 95% 24,78% - 76,81%). Tỷ lệ OS-2 năm là 84,38% (KTC 95%: 49,31% - 96,00%).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống còn không bệnh tiến triển theo phương pháp Kaplan Meier



Biểu đồ 2. Tỷ lệ sống còn toàn bộ theo phương pháp Kaplan Meier

Khi phân tích riêng nhóm PD-L1 biểu hiện cao (≥ 50%), chúng tôi ghi nhận có 13 trường hợp đơn trị liệu (68,42%) và 6 trường hợp điều trị phối hợp (31,58%). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong nhóm đơn trị là 85,71% và nhóm phối hợp là 66,67%, và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p = 0,26. Tỷ lệ PFS-1 năm của nhóm PD-L1 biểu hiện cao là 76,82% (KTC 95%: 49,15% - 90,67%), chúng tôi không phân tích PFS-1 năm theo từng nhánh điều trị vì cỡ mẫu trong mỗi phân nhóm nhỏ.

IV. BÀN LUẬN

Liệu pháp kháng PD-1 đã đem lại bước tiến mới và ngoạn mục trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, với hiệu quả kháng bướu lâu dài và thay đổi đáng kể bối cảnh điều trị. Pembrolizumab ức chế chặt chẽ lộ trình tín hiệu PD-1 và PD-L1, và là một trong những liệu pháp điều trị mới thành công nhất trong điều trị ung thư từ trước đến nay. Pembrolizumab đã được FDA phê duyệt trong điều trị UTPKTBN từ năm 2015, và là thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch đầu tiên được phê duyệt[7]. Kết quả từ các nghiên cứu KEYNOTE cho thấy pembrolizumab đơn trị hoặc phối hợp giúp cải thiện đáng kể sống còn so với hóa trị[1,5,8]. Trong những năm trước đây, điều trị bước một tiêu chuẩn của UTPKTBN không mang đột biến gen đích là hóa trị bộ đôi dựa trên platinum, với tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) là 15 - 32%, trung vị PFS là 4,0 - 5,1 tháng và trung vị OS là 8,1 - 10,3 tháng. Tỷ lệ OS-1 năm khoảng 30 - 44%[2,9,10]. Nghiên cứu KEYNOTE 024[8] đã chứng minh Pembrolizumab đơn trị liệu, liều 200mg/ 3 tuần trong 2 năm, đem lại kết quả vượt trội hơn so với hóa trị tiêu chuẩn (phác đồ paclitaxel – carboplatin), với điều kiện bướu có biểu hiện PD-L1 ≥ 50%. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị PFS của nhánh pembrolizumab đơn trị là 10,3 tháng, cao hơn so với trung vị PFS 6 tháng của nhóm hóa trị. Tỷ lệ OS-1 năm là 70,3% so với nhóm hóa trị là 54,8%. Ngoài ra tỷ lệ đáp ứng khách quan là 44,8% của nhánh sử dụng Pembrolizumab. Nghiên cứu của chúng tôi với kết quả của phân nhóm PD-L1 ≥ 50% cũng tương tự với kết quả từ KEYNOTE 024.

Dữ liệu từ một nghiên cứu đời thực tại Pháp[6] với 243 bệnh nhân điều trị pembrolizumab đơn trị hoặc kết hợp với hóa trị trên nhóm bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 mức cao (≥ 50%), cho kết quả tỷ lệ OS-12 tháng là 66,1% (KTC 95%: 58 - 75,3%) đối với nhóm Pembrolizumab đơn trị và 70,2% (KTC 95% 60,7 - 81,1%) đối với nhóm phối hợp với hóa trị, trung vị OS cũng chưa đạt trong nghiên cứu này. Nghiên cứu này cũng đưa ra kết luận không có sự khác biệt về OS giữa 2 phương pháp điều trị. Kết quả này cũng tương tự về sống còn không bệnh tiến triển, với tỷ lệ PFS-12 tháng là 50% (KTC 95%: 41,9 - 59,7%) cho nhóm đơn trị và 49,3% cho nhóm điều trị kết hợp. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cũng được ghi nhận trong nghiên cứu này là 59,8% trong nhóm phối hợp và 47,1% trong nhóm đơn trị. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những kết quả rất tích cực từ liệu pháp dựa trên Pembrolizumab, với tỷ lệ đáp ứng là 85,71% và tỷ lệ PFS – 1 năm là 73,60%, tỷ lệ OS-1 năm là 93,75%. Những dự liệu này dù không phân thành các phân nhóm, tuy nhiên cũng phản ánh hiệu quả điều trị ngoạn mục của Pembrolizumab, dù đơn trị hay dùng phối hợp.

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp trên dữ liệu từ 5 thử nghiệm lâm sàng lớn, với 2.877 bệnh nhân[3]. Nghiên cứu này cũng cho thấy PFS và OS được cải thiện rõ rệt với phác đồ dựa trên Pembrolizumab (đơn trị liệu hay phối hợp) so với hóa trị. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định những nhóm bệnh nhân riêng lẻ thực sự có lợi với liệu pháp dựa trên Pembrolizumab. Khi phân tích ở từng phân nhóm, thì nghiên cứu ghi nhận có một số phân nhóm sẽ có lợi với điều trị dựa trên pembrolizumab, dù là đơn trị liệu hay phối hợp với hóa trị, đó là nhóm bệnh nhân dưới 75 tuổi, bệnh nhân nam giới, đã từng hút thuốc, loại mô học tuyến hay gai, có PD-L1 biểu hiện ≥ 1%. Một số phân nhóm chỉ có lợi với điều trị phối hợp như bệnh nhân nữ giới, chưa từng hút thuốc, và PD-L1 biểu hiện 1 - 49%.

Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi cũng đã đưa ra những kết quả cụ thể, nhưng nghiên cứu này còn điểm hạn chế: nghiên cứu hồi cứu trên cỡ mẫu nhỏ bệnh nhân, bao gồm nhiều phân nhóm nhỏ (mức độ biểu hiện PD-L1 cao/thấp, đơn trị/phối hợp) gây khó khăn khi phân tích để thấy rõ hiệu quả trong các phân nhóm.

V. KẾT LUẬN

Các dữ liệu đời thực cho thấy điều trị bước một UTPKTBN với phác đồ dựa trên pembrolizumab (đơn trị hoặc phối hợp với hóa trị), cho kết quả tỷ lệ đáp ứng cao và tỷ lệ sống còn không tiến triển cũng như sống còn toàn bộ cao. Hiệu quả của Pembrolizumab trong điều trị UTPKTBN một lần nữa được khẳng định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gandhi L, Rodrı´guez-Abreu D, Gadgeel S et al** (2018), "Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer", N Engl J Med, 378, (22), pp. 2078–2092.
2. **Kelly K, Crowley J, Bunn Jr PA, et al.** (2001), "Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non–small-cell lung cancer: a southwest oncology group trial", J Clin Oncol, 19, (13), pp. 3210.

3. **Li Z, Huang J, Shen S, Ding Z, Luo Q, Chen Z, et al.** (2018), "SIRT6 drives epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in non-small cell lung cancer via snail-dependent transrepression of KLF4". J Exp Clin Cancer Res, 37, (1), pp. 323. https://doi.org/10.1186/s13046-018-0984-z.
4. **Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al.** (2015), "Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors", Clin Cancer Res, 21, (19), pp. 4286–93. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2607.
5. **Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al.** (2018), "Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non–small-cell lung cancer", N Engl J Med, 379, (21), pp. 2040–2051.
6. **Pons-Tostivint E, Hulo P, Guardiolle V, Bodot L, Rabeau A, Porte M, Hiret S, Demontrond P, Curcio H, Boudoussier A, Veillon R, Mayenga M, Dumenil C, Chatellier T, Gourraud PA, Mazieres J, Bennouna J.** (2023), "Real-world multicentre cohort of first-line pembrolizumab alone or in combination with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer PD-L1 $\geq$ 50", Cancer Immunol Immunother, 72, (6), pp.1881-1890. doi: 10.1007/s00262-022-03359-2.
7. **Qu J, Wang L, Jiang M, Zhao D, Wang Y, Zhang F, Li J, Zhang X.** (2020), "A Review About Pembrolizumab in First-Line Treatment of Advanced NSCLC: Focus on KEYNOTE Studies", Cancer Manag Res, 28, 12, pp. 6493-6509. doi: 10.2147/CMAR.S257188.
8. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators** (2016), "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer", N Engl J Med, 375, (19), pp.1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
9. **Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.** (2006), "Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer", NEJM. N Engl J Med.
10. **Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.** (2002), "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non–small-cell lung cancer", N Engl J Med, 346, (2), pp. 92–98. doi:10.1056/NEJMoa011954.
11. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", CA Cancer J Clin, 71, (3), pp. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ PHỐI HỢP PEMBROLIZUMAB Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV, DỮ LIỆU ĐỜI THỰC TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Trần Mạnh Hoàng[1], Đỗ Kim Quế[2], Nguyễn Thị Hồng[3], Phạm Hữu Tuyền[3]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV không đột biến chủ đạo chủ yếu dựa vào hóa trị bộ đôi với Platinum, thêm tác nhân chốt chặn điểm kiểm soát miễn dịch tăng tỉ lệ đáp ứng cao hơn và sống còn bệnh không tiến triển dài hơn có ý nghĩa so với hóa trị đơn độc.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV không đột biến chủ đạo.

Đối tượng nghiên cứu: Toàn bộ bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV điều trị với Pembrolizumab tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Thống Nhất từ 1/2019 thỏa điều kiện chọn bệnh.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả hàng loạt ca từ tháng 1/2019, thời điểm phân tích dữ liệu ngày 1/6/2023.

Kết quả: Chúng tôi hồi cứu 33 ca sử dụng phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab. Trong nghiên cứu này tỉ lệ đáp ứng là 45,5%, đáp ứng hoàn toàn 8%; trung vị sống còn tới khi thất bại điều trị (mTTF) 9 tháng; trung vị sống còn toàn bộ 21 tháng; một trường hợp viêm phổi mô kẽ độ 3, hai trường hợp viêm gan, một trường hợp đái tháo đường, thiếu máu và giảm tiểu cầu kiểm soát tốt.

Kết luận: Điều trị UTPKTBN giai đoạn IV phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: Hóa trị phối hợp Pembrolizumab, hiệu quả và an toàn, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

SUMMARY

THE EFFICIENCY OF CHEMOTHERPY PLUS PEMBROLIZUMAB REGIMEN IN PATIENTS WITH STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER, REAL-WORLD DATA OF THONG NHAT HOSPITAL

Background: The primary treatment of non-mutant, unresectable advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is mainly based on dual Platinum-based chemotherapy, adding immune checkpoint inhibitor to chemotherapy resulting in a higher response rate and survival compared with chemotherapy alone.

Objectives: Evaluation of efficacy and safety of chemotherapy in combination with Pembrolizumab regimen in patients with stage IV NSCLC without diver mutations.

Study subjects: All patients with stage IV NSCLC treated with Pembrolizumab at the

[1]*Bác sĩ điều trị khoa Ung Bướu - Bệnh viện Thống Nhất*
[2]*Phó Giám đốc - Bệnh viện Thống Nhất*
[3]*Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Thống Nhất*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Mạnh Hoàng
Email: manhhoang.tran@gmail.com
Ngày nhận bài: 05/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Oncology Department of Thong Nhat Hospital from 1/2019 met the selection criteria.

Methods: Retrospective descriptive case series in 1/2019 and cut-off data on 1/6/2023.

Results: We enrolled 33 patients treated with chemotherapy combination pembrolizumab regimen. In this study, the response rate was 45.5%, the complete response was 8%; median time to treatment failure (TTF) 9 months; median overall survival 21 months; one case of grade 3 interstitial pneumonia, two cases of hepatitis, one case of diabetes, anemia and thrombocytopenia well controlled.

Conclusion: Treatment of stage IV NSCLC with chemotherapy combination Pembrolizumab regimen is effective and safe.

Keywords: chemotherapy combination Pembrolizumab regimen, effective and safety, stage IV NSCLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu (NC) ECOG 1594 so sánh 4 phác đồ hóa trị phối hợp Platinum với thuốc mới không có phác đồ nào tối ưu, trung vị sống còn bệnh không tiến triển (mPFS) 3,1 - 3,7 tháng; trung vị sống còn toàn bộ (mOS) 7,4 - 8,1 tháng; tỉ lệ đáp ứng khoảng 20%[1]. Sự phát triển trong lãnh vực sinh học phân tử giúp hiểu rõ hơn về đường dẫn truyền trong tế bào bướu thúc đẩy sự tăng trưởng bướu và di căn. Các khám phá này nhanh chóng dẫn đến sự phát triển các thuốc nhắm trúng đích như EGFR TKIs, ALK TKIs,… và các kháng thể đơn dòng.

Điều trị ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab….) đã được nghiên cứu trên nhiều loại ung thư khác nhau đặc biệt khi có biểu hiện PD-L1, MSI-H hay dMMR[2],[3]. Những bệnh nhân (BN) có mức độ biểu hiện PD-L1 (Programmed death ligand 1) ≥ 1%, Pembrolizumab có thể thay thế hóa trị độc tế bào ở bước một; thêm Pembrolizumab vào hóa trị đáp ứng (ORR) cao hơn và sống còn bệnh không tiến triển dài hơn có ý nghĩa so với hóa trị đơn độc[4].

Tại Việt Nam điều trị với ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã được chấp thuận vài năm gần đây, tuy nhiên số lượng BN chưa nhiều và cũng có ít tổng kết; chúng tôi làm đề tài này đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ phối hợp hóa trị với tác nhân ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab ở BN UTPKTBN giai đoạn IV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hồi cứu tất cả BN UTPKTBN giai đoạn IV điều trị hóa trị phối hợp Pembrolizumab tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Thống Nhất từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2023 thỏa điều kiện chọn bệnh.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: BN UTPKTBN giai đoạn IV không có đột biến gen EGFR-ALK-ROS1 điều trị tối thiểu 3 chu kì hóa chất phối hợp Pembrolizumab.

Tiêu chuẩn loại trừ: Pembrolimab đơn trị, ung thư thứ 2, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ. Thời điểm phân tích dữ liệu ngày 1/6/2023, chúng tôi thu được 46 BN UTPKTBN giai đoạn IV có điều trị với Pembrolizumab; loại 3 BN đơn trị, 8 BN chỉ

điều trị 2 chu kì (ck), 1 BN vừa xong ck 2, 1 BN 2 ung thư, chúng tôi hồi cứu 33 BN.

Phác đồ hóa trị biểu mô tuyến Pemetrexed 500mg/m^2 da + Cisplatin 75mg/m^2 da hoặc Carboplatin AUC = 5 + Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) 4 – 6 ck mỗi 3 tuần, duy trì Pemetrexed 500mg/m^2 + Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) ck mỗi 3 tuần tới khi đủ 35 ck hoặc độc tính không dung nạp. Phác đồ tế bào gai Paclitaxel 180mg/m^2 da + Carboplatin AUC=5 + Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) 4 – 6 ck mỗi 3 tuần, duy trì Pembrolizumab 200mg (hoặc 10mg/kg cân nặng ở bước sau) ck mỗi 3 tuần tới khi đủ 35 ck hoặc độc tính không dung nạp hoặc BN từ chối.

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, đánh giá độc tính trước mỗi ck tiếp theo theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0; thời gian thất bại điều trị (TTF) từ khi bắt đầu điều trị đến khi thất bại vì bất cứ lí do gì, thời gian sống còn toàn bộ (OS) từ khi bắt đầu điều trị đến khi tử vong vì bất kì lí do gì (OS). Xét nghệm PD-L1 với kháng thể 22C3 hoặc Sp263.

Sử dụng phần mềm Excel và SPSS 20.0 thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung:

Tuổi trung bình 69 tuổi (42 - 86), tỉ lệ nam: nữ = 26/7 nam chiếm ưu thế 78,8%; 13/33 BN có hút thuốc hoặc mới bỏ thuốc gần đây chiếm 34,9%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng:

Triệu chứng hay gặp ho và đau nhức, di căn xương và tràn dịch màng phổi hay gặp, 3 BN di căn não, 2 BN di căn gan, 1 BN tràn dịch màng tim; đa số BN di căn từ 2 cơ quan trở lên. Chỉ số hoạt động cơ thể % (PS) 0:1:2 = 15:58:27.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Tuyến: Gai (%)	Điều trị bước 1	Di căn chủ yếu	Di căn não, gan	% PS 0:1:2
81,8 : 18,2	75,8%	Xương, TDMP	15,2%	15:58:27

Có 6/33 BN có PD-L1 ≥ 50%; 15/33 BN 50% > PD-L1 ≥ 1%, 12/33 BN PD-L1 < 1%.

Bảng 2. Phân tầng PD-L1, bước 2 BN đều có PD-L1 > 1%

% PD - L1	PD - L1 ≥ 50 (cao)	50 > PD - L1 ≥ 1 (yếu)	PD - L1 < 1 (âm)
BN (%)	6 (18,2)	15 (45,5)	12 (36,3)

Trung bình BN điều trị Pembrolizumab 8,4 ck, trung vị 6 ck; BN hóa trị ít nhất 3 ck, 1 BN hoàn thành 35 ck; 10/33 (30%) BN dừng điều trị do chi phí, tại thời điểm nghiên cứu 17/33 (51,2%) BN đã thất bại điều trị; 28/33 BN dùng liều 200mg.

3.3. Đánh giá đáp ứng:

3.3.1. Đáp ứng chủ quan: 25/33 (75,8%) có giảm các triệu chứng như đau nhức xương, đau lưng, ho và hụt hơi.

3.3.2. Tỉ lệ đáp ứng:

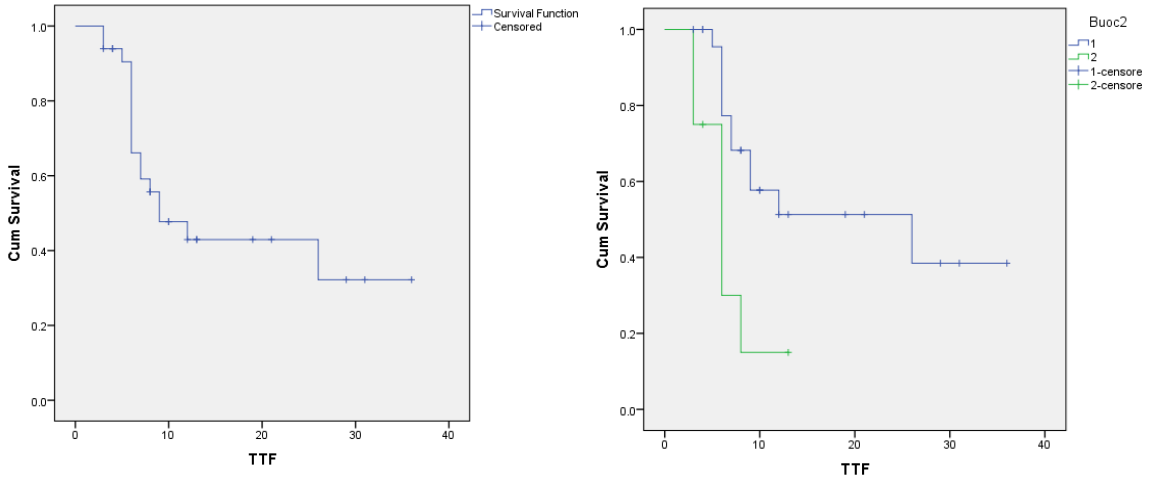


Biểu đồ 1. Mức độ đáp ứng

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) 45,5% (15/33); 6% (2/33) đáp ứng hoàn toàn; 42,2% (14/33) bệnh ổn định; 12,1% (4/33) bệnh tiến triển; % ORR bước 1:2 = 60:0; % ORR biểu mô tuyến: gai = 48 : 33,33; % ORR PD-L1 (cao: yếu: âm) = 34:54:42.

3.3.3. Trung vị sống còn tới khi thất bại điều trị (mTTF):

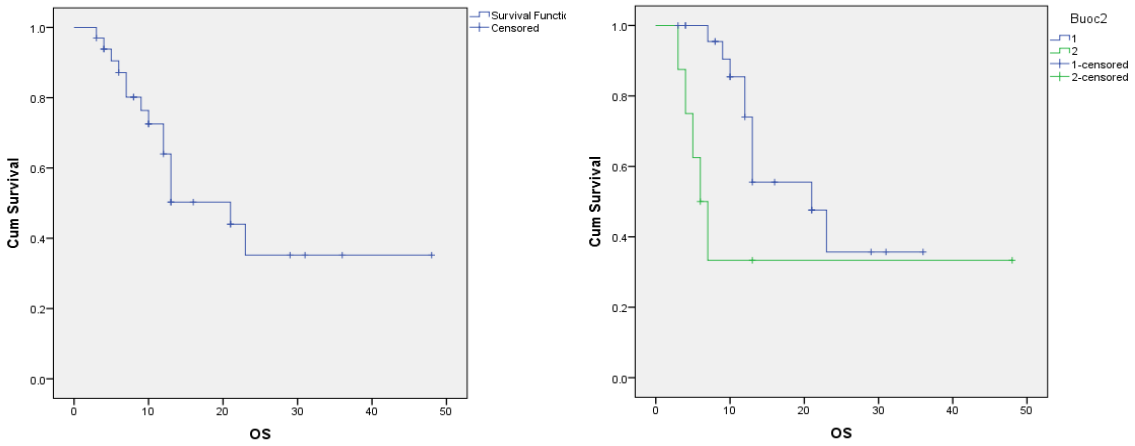
Trong nghiên cứu này có 17/33 BN tiến triển tại thời điểm phân tích, mTTF 9 tháng; mTTF bước 1: bước sau = 26: 6 tháng, phép kiểm Chi-square Log-Rank p = 0,012; mTTF biểu mô tuyến: tế bào gai = 12: 6 tháng p = 0,052; mTTF theo mức độ PD-L1 (cao: yếu: âm) = 8:12: NR tháng (NR: chưa tính được).



Biểu đồ 2. Sống còn tới khi thất bại điều trị

3.3.4. Trung vị sống còn toàn bộ (mOS):

Trong NC này mOS 21 tháng, mOS bước 1: bước sau = 21: 6 tháng kiểm định Chi-Square Log-Rank p = 0,045; mOS biểu mô tuyến: gai = 23:12 tháng p = 0,071; mOS theo mức độ PD-L1 (cao: yếu: âm) = 12: 23: 13 tháng p = 0,593.



Biểu đồ 3. Sống còn toàn bộ

3.4. Độc tính:

3.4.1. Viêm phổi mô kẽ:

Một BN (3%) có triệu chứng viêm phổi mô kẽ, BN đáp ứng tốt với corticoids uống và oxy sau 2 ngày, cai oxy và corticoid sau 1 tháng, sau đó BN không điều trị đặc hiệu ung thư và tử vong sau 4 tháng tiếp theo.

3.4.2. Tăng men gan:

Trong nghiên cứu này có 2 ca tăng men gan không có triệu chứng (6%), men gan về bình thường khi ngưng điều trị; 1 ca tăng men gan độ 4 liên quan điều trị, men gan tăng gấp 20 lần bilirubin không tăng, 1 ca tăng men gan gấp 5 lần bình thường.

3.4.3. Huyết học:

- Thiếu máu giới hạn ở độ 1 và 2 chiếm 64,6%.
- Giảm bạch cầu không ghi nhận.
- Giảm tiểu cầu 1/33 BN ở độ 2 chiếm 3%.

3.4.4. Tăng đường huyết 1 ca (3%) ổn định điều trị với Metformin.

3.4.5. Ngứa: 1 ca (3%) mức độ vừa phải đáp ứng tốt với Corticoid.

3.4.6. Các tác dụng ngoại ý khác như phản ứng tiêm truyền, buồn nôn, nôn, suy giáp, nhược giáp… không ghi nhận.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung:

Tác giả Trần Đình Thanh tỉ lệ nam: nữ = 1,4:1; một số nghiên cứu khác tại Việt Nam chúng tôi nhận thấy tỉ lệ nam : nữ thay đổi từ 3:1 - 4:1; khác biệt này do lựa chọn mẫu, vùng địa lý và thời điểm thực hiện nghiên cứu. Tuổi trung bình trong NC này 69 tuổi, tương tự các NC ung thư phổi khác thường gặp từ 50 - 70 tuổi.

4.2. Đặc điểm lâm sàng:

Gadgeel và các tác giả khác đều cho rằng tình trạng đáp ứng tỉ lệ thuận với tình trạng PD-L1, tỉ lệ đáp ứng bước 1 cao hơn bước 2[5]. Di căn não, gan, tuyến thượng thận, xương, hai phổi, TDMP thường gặp; di căn gan và não tiên lượng xấu hơn các vị trí di căn khác, cho đến nay dữ kiện về thuốc qua hàng rào máu não chỉ giới hạn ở EGFR TKIs thế hệ thứ 3; phân nhóm di căn não trong nghiên cứu Keynote 189 (Gandhi) cho thấy cũng được hưởng lợi khi phối hợp hóa trị với Pembrolizumab.

Theo Vũ Văn Vũ BN có PS tốt hơn thì có thời gian sống còn dài hơn (Log-rank 6,88 với p = 0,03). Nguyễn Tiến Sơn NC 40 BN

UTPKTBN giai đoạn IV di căn xương 47,5% di căn phổi 37,5% di căn não 22,5%[6]. Trong NC này tỉ lệ di căn gan não tương tự các nghiên cứu khác.

4.3. Hiệu quả lâm sàng:

Nghiên cứu này ORR 45,5%; ORR biểu mô tuyến 48% ORR tế bào gai 33,33%. Tác giả Gadgeel ORR 47,6% nhóm phối hợp, tác giả L. Paz-Ares ORR 57,9% ở nhóm phối hợp[4]. Có sự tương đồng ở các nghiên cứu này.

Nguyễn Tiến Sơn (2023) hồi cứu 40 BN UTPKTBN giai đoạn IV, 28/40 BN (70%) hóa trị phối hợp Pembrolizumab bước 1 (5/28 BN (17,9%) PD-L1 ≥ 50%) tỉ lệ ORR 60,7% (CR 10,7%) mTTF 8,6 tháng mOS chưa ghi nhận, độc tính đa số độ 1 - 2 viêm gan 15%, 3/28 BN (10,7%) viêm phổi mô kẽ độ hai, 1 BN cường giáp ổn định với thuốc kháng giáp, 1 BN suy giáp không cần điều trị, 1 BN tái hoạt lao ngoài hạch và phổi[6].

Hidehito và cộng sự (2021) ghi nhận 40 BN Nhật Bản điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV biểu mô tuyến (hóa trị + Pembrolizumab n = 25, hóa trị + giả dược n = 15) hiệu quả và an toàn tương đương dân số chung. Nhóm phối hợp hóa trị với Pembrolizumab mOS chưa ghi nhận (NR), mPFS 16,5 tháng, tỉ lệ ORR 14/25 BN (56%) (CR 1/25BN 4%)[3].

Y Cheng và cộng sự (2021) ghi nhận 125 BN Trung Hoa điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV tế bào gai (hóa trị + Pembrolizumab n = 65, hóa trị + giả dược n = 60), trung vị thời gian theo dõi 28,1 tháng (25,1 - 40,9). Nhóm hóa trị hối hợp Pembrolizumab mOS 30,1 tháng, mPFS 8,3 tháng, tỉ lệ ORR 78,5%; độc tính quản lý được, không độc tính độ 5[7].

Maki Kobayashi và cộng sự (ESMO 2021) hồi cứu 300 BN có biểu hiện PD-L1 cao ≥ 50%, chia 2 nhánh đơn trị Pembrolizumab (n = 166) so với hóa trị phối hợp Pembrolizumab (n = 134). Nhóm hóa trị phối hợp Pembrolizumab ghi nhận tỉ lệ ORR 67,9% (CR 3%) mPFS 13,1 tháng phác đồ phối hợp tăng có ý nghĩa rõ trên BN có PD-L1 rất cao, BN PS = 2 có PFS ngắn hơn khi điều trị phối hợp, tại thời điểm phân tích chưa ghi nhận mOS, độc tính tương đương nhau[8].

Sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu này do nhóm BN trong các NC có mô học, tuổi, PS, mức độ PD-L1… khác nhau, ngoài ra còn do địa lý, địa điểm NC… thực hiện NC khác nhau.

4.4. Độc tính:

Hóa trị gây độc tính đối với mọi bệnh nhân, đã được mô tả rõ ràng ở nhiều nghiên cứu, ảnh hưởng lên những cơ quan nhất định và tiên đoán được về mức độ và thời gian xảy ra. Ngược lại, với những hồ sơ đang có ghi nhận độc tính của thuốc điều hòa miễn dịch xảy ra trên số lượng ít bệnh nhân, có thể ảnh hưởng lên mọi cơ quan và nhất là không thể tiên đoán được, các hồ sơ ghi nhận còn thay đổi chưa nhất quán.

Trong nghiên cứu này phác đồ phối hợp an toàn.

- Các độc đã được báo cáo và kiểm soát tốt.

- Không gặp độc tính mới và độc tính độ 5.

V. KẾT LUẬN

Qua hồi cứu 33 trường hợp tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Thống Nhất chúng tôi thấy điều trị UTPKTBN giai đoạn IV với phác đồ hóa trị phối hợp Pembrolizumab có kết quả

nhất quán với các nghiên cứu khác, độc tính kiểm soát được, không phát hiện độc tính mới. Tuy số lượng mẫu trong nghiên cứu này còn hạn chế và là nghiên cứu hồi cứu bao gồm nhiều bước nhưng đây là tiền đề cho nghiên cứu tiếp theo với số lượng lớn hơn.

VI. KIẾN NGHỊ

Điều trị hóa trị UTPKTBN giai đoạn IV phối hợp Pembrolizumab:

- Nên phối hợp ngay từ ban đầu khi tổng trạng BN còn khá tốt cho đáp ứng tốt nhất, đặc biệt BN diễn tiến nhanh.

- PS = 2 trở lên, PD-L1 ≥ 50% cân nhắc hạn chế phối hợp.

Xét nghiệm PD-L1 nên thực hiện thường qui.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Scagliotti, G.V., et al.,** Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2002. 20(21): p. 4285-91.
2. **Gridelli, C.,** Does chemotherapy have a role as palliative therapy for unfit or elderly patients with non-small-cell lung cancer? Lung Cancer, 2002. 38 Suppl 2: p. S45-50.
3. **Hiderito, H., et al.,** Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. Cancer Sci, 2021. 112(8): p. 3255-3265.
4. **Paz-Ares, L., et al.,** Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2018. 379(21): p. 2040-2051.
5. **Gadgeel, M.,** Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. in ASCO 2019, 2019. Abtract # 9013.
6. **Sơn, N.T.,** Đánh giá hiệu quả và an toàn của các phác đồ có pembrlizumab trong điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ gia đoạn di căn. 2023, ĐH Y Dược TP. HCM.
7. **Cheng, Y., et al.,** Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. JTO Clin Res Rep, 2021. 2(10): p. 100225.
8. **Kobayashi, M.** Real World Data of First-Line Treatment With Pembrolizumab for Highly PD-L1-Expressing NSCLC. in WCLC 2021. 2021.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHỔI GIAI ĐOẠN IV BẰNG PHÁC ĐỒ PEMETREXED – CISPLATIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Khánh Toàn[1], Ngô Văn Lâm[1], Lê Văn Thành[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Pemetrexed và Cisplatin trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 41 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV điều trị phác đồ Pemetrexed - Cisplatin tại BV Ung Bướu Nghệ An từ T8/2019 đến T8/2022.

Kết quả: Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 75,6%, trong đó tỷ lệ đáp ứng một phần là 39,0 %, bệnh giữ nguyên là 36,6%, tỷ bệnh tiến triển là 24,4%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,0 tháng. Ghi nhận mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các yếu tố thể trạng PS và tình trạng đáp ứng.

Kết luận: Phác đồ Pemetrexed - Cisplatin có hiệu quả trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn di căn.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, Ung thư biểu mô tuyến, Pemetrexed – Cisplatin.

SUMMARY

TREATMENT RESULTS OF STAGE IV LUNG ADENOCARCINOMA WITH PEMETREXED - CISPLATIN REGIMEN IN NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Objects: Evaluating the treatment results of regimen Pemetrexed plus Cisplatin in lung adenocarcinoma patients at stage IV in Nghe An Oncology Hospital.

Subjects and methods: Retrospective and prospective study on 41 lung adenocarcinoma patients at stage IV treated with chemotherapy regimen Pemetrexed – Cisplatin in Nghe An Oncology Hospital from August 2019 to August 2022

Results: Disease control rate 75,6%, Partial response (39,0%), stable disease (36,6%), progressive disease 24,4%. Median Progression Free Survival 8,0 month. There was a statistically significant association between progression-free survival and the following factors: physical condition and response rate.

Conclusion: Regimen Pemetrexed – Cisplatin was a good outcome in lung adenocarcinoma patients at the distant metastasis stage.

Keywords: non small lung cancer, Adenocarcinoma, Pemetrexed - Cisplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Theo GLOBOCAN 2020 có 2.206.771 người mắc mới (chiếm 11,4%) và 1.796.144 người tử vong do ung thư phổi (chiếm 18%). Tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong hàng năm do UTP là 23.797 ca chiếm 19,4% số ca tử vong do ung thư nói chung[1]. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán

[1]*Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Lâm
Email: ngolam16890@gmail.com
Ngày nhận bài: 08/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

và điều trị nhưng tỷ lệ sống thêm 5 năm với bệnh nhân ung thư phổi chỉ chiếm 4 - 17% tùy theo giai đoạn và sự khác biệt khu vực.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 80 - 85% trong ung thư phổi nói chung. Trong đó ung thư biểu mô tuyến phổi là týp thường gặp nhất, chiếm khoảng 38.5% số trường hợp[2].

Đa số bệnh nhân được phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn, do đó làm hạn chế hiệu quả điều trị. Cho đến nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư phổi giai đoạn di căn nhưng hóa chất vẫn đóng vai trò quan trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân không biết hoặc có tình trạng đột biến gen hay PD-L1 âm tính.

Hóa trị bộ đôi Platinum được coi là phác đồ tiêu chuẩn. Trong đó Pemetrexed - Cisplatin được chứng minh có lợi thế về thời gian sống thêm cũng như tính an toàn trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn di căn khi so sánh với các phác đồ bộ đôi khác[3,4].

Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, phác đồ Pemetrexed - Cisplatin đã được áp dụng rộng rãi từ nhiều năm nay, tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá về kết quả cũng như mức độ an toàn của phác đồ này tại đây. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: ***"Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV bằng phác đồ Pemetrexed - Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An".***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ Pemetrexed - Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 8/2019 đến tháng 8/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV (Theo phân loại TNM lần thứ 8 của IASLC năm 2017).
- Bệnh nhân không có chỉ định điều trị hoặc từ chối thuốc nhắm đích, miễn dịch.
- Chỉ số toàn trạng PS ECOG 0-1 (PS: Performance Status – chỉ số toàn trạng).
- Không mắc bệnh ung thư khác.
- Có các tổn thương đích có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.
- Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường.
- Không dị ứng với Pemetrexed và Cisplatin.
- Không mắc các bệnh cấp tính, mãn tính trầm trọng trong thời gian gần.
- Bệnh nhân không đồng ý làm xét nghiệm đột biến gen hoặc đột biến gen âm tính.
- Điều trị Pemetrexed - Cisplatin bước 1, tối thiểu 2 chu kỳ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân không thỏa mãn các tiêu chuẩn trên.
- Hồ sơ lưu trữ không có đủ thông tin nghiên cứu.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Chọn mẫu thuận tiện, thu nhận 41 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV, lựa chọn bệnh nhân vào đối tượng nghiên cứu. Ghi nhận một số đặc điểm về lâm sàng: tuổi, tình trạng hút thuốc, thể trạng theo thang điểm ECOG, giới tính.

• Điều trị hóa chất theo phác đồ: Pemetrexed –Cisplatin.

- Chuẩn bị trước khi truyền:

+ Bổ sung 5 liều Acid Folic hoặc chế phẩm nhiều vitamin chứa Acid Folic (350 – 1000mcg) trong 7 ngày trước liều pemetrexed đầu tiên, tiếp tục uống trong đợt điều trị và trong 21 ngày sau liều pemetrexed cuối cùng.

+ Tiêm tĩnh mạch Vitamin B12 (1000mcg) trong tuần trước liều Pemetrexed đầu tiên và cứ 3 chu kỳ một lần sau đó (có thể cùng ngày với Pemetrexed).

+ Chống nôn.

+ Dexamethasone trước, trong và sau truyền.

- Truyền hóa chất: Pemetrexed 500mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1 và Cisplatin 75mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kì 21 ngày.

• Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 sau mỗi 2 chu kỳ hoặc khi có lâm sàng bất thường.

- Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo Kaplan Meir.

- Tìm mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các yếu tố theo mô hình hồi quy Cox.

2.2.4. Xử trí phân tích số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu:

- Phác đồ nghiên cứu đã được áp dụng điều trị rỗng rãi ở các cơ sở y tế trong và ngoài nước.

- Đã được thông qua hội đồng bệnh viện, đảm bảo đúng quy trình chuyên môn.

- Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia.

- Đảm bảo bảo mật thông tin liên quan đến đối tượng tham gia.

- Bệnh nhân được tiếp tục điều trị với phác đồ duy trì hoặc bước tiếp theo nếu có chỉ định.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		TB (± SD) 56,59 ± 7,65 (37 - 74)	
Nhóm tuổi	< 60 >60	27 14	65,85 34,15
Giới tính	Nam Nữ	33 8	20,49 19,51
PS ECOG	0 1	15 26	36,59 63,41
Hút thuốc	Có Không	30 11	73,17 26,83

Chú thích: TB: Trung bình, SD: Độ lệch chuẩn PS: Performance Status

Bảng 1 trình bày một số đặc điểm nhóm nghiên cứu. Tuổi trung bình là 56,59 ± 7,65 tuổi, lớn nhất là 74 tuổi và nhỏ nhất là 37 tuổi. Tỷ lệ nam nhiều hơn nữ, nam/nữ: 4,1/1. Đa số bệnh nhân hút thuốc lá, chiếm 73,17%.

3.2. Kết quả điều trị:

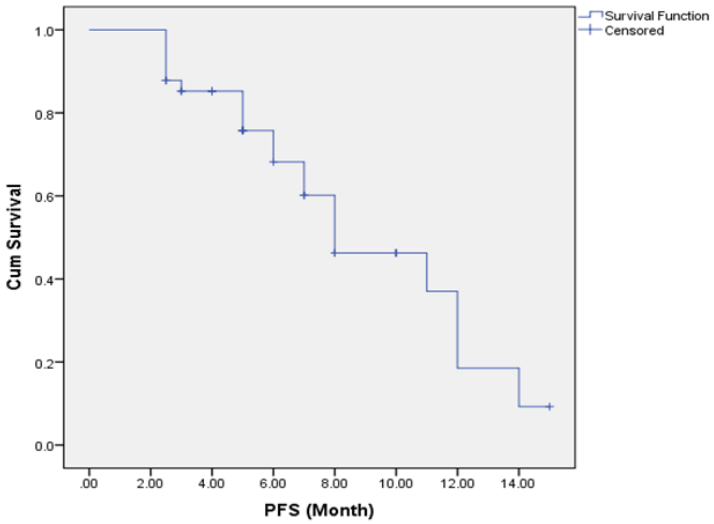
3.2.1. Đáp ứng điều trị:

Bảng 2. Đáp ứng điều trị

Tình trạng đáp ứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0,0
Đáp ứng một phần	16	39,0
Bệnh ổn định	15	36,6
Bệnh tiến triển	10	24,4

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh 75,6%, trong đó tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần 39,0%, bệnh ổn định 36,6%, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn.

3.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển:



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

Biểu đồ 1 trình bày kết quả phân tích theo Kaplan-Meir, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,0 tháng.

Bảng 3. Mối liên quan thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các yếu tố: Phân tích hồi quy Cox

Biến số	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)	Giá trị p
	HR (KTC 95%)	
Giới tính		
Nam	0,96 (0,25 – 2,71)	0,956
Nữ	1	
Nhóm tuổi (năm)		
< 60	0,28 (0,08 – 1,03)	0,066
>60	1	
PS ECOG		
0	0,27 (0,03 – 0,95)	0,044
1	1	
Tình trạng đáp ứng		
Đáp ứng	0,18 (0,06 – 1,17)	0,047
Không đáp ứng	1	

Chú thích: KTC: Khoảng tin cậy

Bảng 3 trình bày kết quả phân tích hồi quy Cox về 1 số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển có liên quan với tình trạng đáp ứng (HR = 0,18, KTC 95%: 0,06 - 1,17, p = 0,047), tình trạng thể trạng (HR = 0,27, KTC 95%: 0,03 - 0,95, p = 0,044).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng:

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được 41 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 56,59 ± 7,65. Nhóm tuổi trên 60 chiếm đa số. Tỷ lệ nam/ nữ trong nghiên cứu là 4,1/1. Tỷ lệ hút thuốc lá chiếm 73,17%. Các ghi nhận này cũng tương đương với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác.

4.2. Kết quả điều trị:

4.2.1. Đáp ứng điều trị:

Qua các thử nghiệm lâm sàng, hóa trị toàn thân được chứng minh lợi ích sống sót so với với chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần. Nhiều bằng chứng cho thấy rằng Cisplatin mang lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn Carboplatin (30% so với 24%), mặc dù lợi ích sống còn là không đáng kể. Việc sử dụng Cisplatin có liên quan đến các độc tính về thận, buồn nôn và nôn nhiều hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận 41 bệnh nhân, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 76,6%, đáp ứng toàn bộ 39,0%. Trong đó có 16 bệnh nhân đáp ứng một phần (chiếm 39,0%), 15 bệnh nhân bệnh ổn định (chiếm 36,6%), có 10 bệnh nhân bệnh tiến triển (chiếm 24,4%) và không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Doebele RC và CS (2015) khi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là (ORR) 38% và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 70,4%[5].

4.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển:

Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn, hóa trị bộ đôi chứa platinum được ưu tiên, thường dùng 4 - 6 chu kỳ. Việc kéo dài hơn 6 chu kỳ không được khuyến cáo do ảnh hưởng khiêm tốn đến tỷ lệ sống sót nhưng tăng nhiều độc tính.

Việc sử dụng 6 chu kì hóa chất không làm cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ, nhưng có khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển so với 4 chu kỳ. Do vậy đối với những trường hợp dung nạp tốt với điều trị, thì sử dụng tối đa 6 chu kỳ được khuyến cáo.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,0 tháng, tối đa là 15 tháng. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Lê Viết Nam, Phạm Cẩm Phương với mPFS 8,2 tháng (2021)[6], nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thái Hòa (2020) với mPFS là 7,8 tháng[7]. Tuy nhiên kết quả này cao hơn các nghiên cứu của Scagliotti và CS (2008) khi ghi nhận thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 5,9 tháng[4]. Nguyên nhân có sự khác nhau này là do trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được điều trị duy trì sau khi bệnh được kiểm soát với phác đồ điều trị.

Trong nghiên cứu này không ghi nhận mối liên quan của thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với nhóm tuổi và giới tính (P > 0,05). Tuy nhiên chúng tôi ghi nhận tình trạng đáp ứng, chỉ số toàn trạng có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm có đáp ứng cao hơn nhóm không đáp ứng sau điều trị (HR = 0,18, KTC 95%: 0,06 - 1,17, p = 0,047). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của

Nguyễn Thị Thái Hòa (2020) khi ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm đáp ứng sau điều trị là 9,8 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê (p = 0,001) với nhóm không đáp ứng 6,6 tháng[7].

Việc dung nạp thuốc tốt phụ thuộc nhiều về thể trạng của bệnh nhân và ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Trong nghiên cứu này, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân có PS = 0 được cải thiện so với nhóm PS = 1 (HR = 0,27, KTC 95%:0,03-0,95, p = 0,044). Ghi nhận này cũng được trình bày trong nghiên cứu của Scagliotti và CS (2008) khi các yếu tố tác động đến sống còn bao gồm giới tính, chủng tộc, mô học, thể trạng và giai đoạn bệnh[4].

Hạn chế của nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ, nghiên cứu hồi cứu nên sẽ ảnh hưởng đến thu nhập dữ liệu và có thể gây ra sai lệch là điều khó tránh khỏi. Cần có thêm nghiên cứu sâu hơn và đánh giá thêm thời gian sống thêm toàn bộ với cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 75,6%, đáp ứng toàn bộ 39,0%, trong đó tỷ lệ đáp ứng một phần là 39,0 %, bệnh giữ nguyên là 36,6%, bệnh tiến triển là 24,4%.

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,0 tháng. Ghi nhận mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các yếu tố thể trạng PS và tình trạng đáp ứng.

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. **Bade B.C. and Dela Cruz C.S.** (2020). Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med, 41(1), 1–24.
3. **Galetta D., Pisconti S., Cinieri S., et al.** (2011). Induction pemetrexed and cisplatin followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin plus paclitaxel plus bevacizumab followed by maintenance bevacizumab: a quality of life-oriented randomized phase III study in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (ERACLE). Clin Lung Cancer, 12(6), 402–406.
4. **Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., et al.** (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 26(21), 3543–3551.
5. **Doebele R.C., Spigel D., Tehfe M., et al.** (2015). Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer. Cancer, 121(6), 883–892.
6. **Phạm Cẩm Phương, Lê Viết Hà** (2021). Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ có Pemetrexed trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, IV tại bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí y học Việt Nam.
7. **Nguyễn Thị Thái Hòa** (2020). Vai trò điều trị duy trì liên tục Pemetrexed trong ung thư phổi không tế bào nhỏ - không vảy giai đoạn tiến xa: Kết quả phân tích sau cùng. Y học cộng đồng, 17–23.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG, THỜI GIAN SỐNG THÊM TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN KẾT HỢP VỚI XẠ TRỊ

Nguyễn Khánh Toàn[1], Phạm Thị Hường[1], Nguyễn Văn Nhật[1], Bùi Văn Tuấn[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III bằng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin kết hợp với xạ trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi tiến cứu trên 35 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III được điều trị hóa chất phác đồ Paclitaxel – Carboplatin kết hợp với xạ trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 3/2019 đến tháng 8/2022.

Kết quả: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 66 ± 7,3, tỷ lệ nam/nữ = 6/1. 31/35 (88,6%) BN hoàn thành đủ liều xạ và chu kỳ hóa trị. Tỷ lệ đáp ứng chung 65,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85.7%. Ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đáp ứng và liều xạ cũng như số chu kỳ hóa trị. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển TB là 16.6 tháng, trung vị là 19.3 tháng. Thời gian sống trung bình toàn bộ là 20.9 tháng, trung vị là 21.7 tháng.

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời phác đồ Paclitaxel – Carboplatin hiệu quả tốt trong điều trị UTPKTBN giai đoạn III.

Từ khóa: Paclitaxel Carboplatin, ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn III.

SUMMARY

EVALUATION OF RESPONSE AND OVERALL SURVIVAL IN THE TREATMENT OF STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PACLITAXEL - CARBOPLATIN REGIMEN COMBINED WITH RADIATION THERAPY

Objective: To evaluate the response and overall survival of Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with a combination of Paclitaxel - Carboplatin chemotherapy and radiation therapy.

Subjects and methods: A retrospective study was conducted on 35 Stage III NSCLC patients who received Paclitaxel-Carboplatin chemotherapy in combination with radiation therapy from March 2019 to August 2022.

Results: The average age of the study group was 66 ± 7.3, male-to-female ratio = 6/1. 31 out of 35 (88.6%) patients completed the prescribed radiation dose and chemotherapy cycles. The overall response rate was 65.7%, and disease control rate was 85.7%. A statistically significant correlation was observed between response status and radiation dose as well as the number of chemotherapy cycles. The median progression-free survival was 16.6 months, with an average of 19.3 months. The overall median survival was 20.9 months, with a median of 21.7 months.

Conclusion: Simultaneous radiation therapy with Paclitaxel - Carboplatin regimen is an

[1]*Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Nhật
Email: nhat180294@gmail.com
Ngày nhận bài: 08/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

effective treatment for Stage III non-small cell lung cancer.

Keywords: Paclitaxel Carboplatin, non-small cell lung cancer, stage III.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến và đứng đầu trong danh sách nguyên nhân gây tử vong do bệnh ung thư. Theo số liệu thống kê từ báo cáo Globocan 2020, ước tính có khoảng 2,21 triệu người mới mắc bệnh ung thư phổi (chiếm 11,4%) và 1,79 triệu người tử vong do loại bệnh này (chiếm 18%). Ở Việt Nam, hàng năm có 20.710 trường hợp tử vong do ung thư phổi, chiếm 19,2% tổng số ca tử vong do bệnh ung thư[1].

Ngày nay, phương pháp hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) được coi là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không thể phẫu thuật hoặc giai đoạn IIIB, IIIC. HXTĐT có lợi thế trong việc kiểm soát bệnh tại chỗ và quản lý di căn từ xa nhờ tương tác đồng thời giữa hóa trị và xạ trị. Nhằm tối ưu hóa kết quả điều trị, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra sự hiệu quả của việc kết hợp Paclitaxel - Carboplatin cùng với xạ trị, mang lại kết quả sống thêm tương tự như các phác đồ hóa trị chứa cisplatin, nhưng với tác động phụ thấp hơn.

Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về việc điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không thể phẫu thuật bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm cả việc sử dụng hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp hóa - xạ trị đồng thời. Việc sử dụng phương pháp hóa xạ trị đồng thời kết hợp với Paclitaxel - Carboplatin dựa trên kỹ thuật PET/CT đã đạt được tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 78,6%, 51,3% và 39,6%, cho thấy kết quả khả quan[2]. Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, phương pháp hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không thể phẫu thuật, IIIB và IIIC. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị này. Vì lý do này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu chính:

1. Đánh giá đáp ứng của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin kết hợp với xạ trị trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III.

2. Đánh giá thời gian sống thêm của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin kết hợp với xạ trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 35 BN UTPKTBN giai đoạn III điều trị HXTĐT phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 3/2019 – tháng 8/2022.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IIIA không mổ được, IIIB, IIIC.
- Chưa được điều trị đặc hiệu trước đó.
- Các tổn thương đích đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.
- Tuổi ≥ 18, thể trạng theo ECOG PS từ 0-1.
- Không có các bất thường về giải phẫu lồng ngực ảnh hưởng tới xạ trị.
- Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn bình thường.
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Loại trừ các BN không đủ tiêu chuẩn trên

- BN từ chối hợp tác, không theo dõi được
- Tiền sử bị ung thư khác.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu có theo dõi dọc.

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

2.3.3. Các bước tiến hành:

- Đánh giá lâm sàng (LS), cận lâm sàng (CLS) trước điều trị.
- Đánh giá TNM từ đó phân loại giai đoạn theo AJCC 8th, chẩn đoán mô bệnh học theo WHO.
- Điều trị hóa chất theo phác đồ:

Paclitaxel 45 - 50mg/m^2 da truyền tĩnh mạch ngày 1.

Carboplatin AUC2 truyền tĩnh mạch ngày 1.

Lặp lại mỗi tuần với 6 chu kỳ hóa chất.

- Xạ trị được tiến hành đồng thời với hóa trị tổng liều 60 - 66Gy chia thành 5 phân liều/tuần, mỗi phân liều 2Gy.
- Trong suốt quá trình HXTĐT, BN sẽ được khám LS, xét nghiệm máu sau mỗi tuần điều trị hóa trị và xạ trị. Nếu BN không có diễn biến bất thường BN sẽ được điều trị hết liệu trình được đặt ra và đánh giá lại đáp ứng sau khi kết thúc 1 tháng HXTĐT. Nếu trong quá trình HXTĐT bệnh tiến triển sẽ dừng điều trị HXTĐT, chúng tôi ghi nhận các độc tính liên quan tới hóa trị và xạ trị, BN sẽ được điều trị theo hướng dẫn lâm sàng UTP. Sau khi kết thúc HXTĐT 1 tháng BN sẽ được đánh giá lại đáp ứng dựa trên khám LS, các xét nghiệm CLS. Đánh giá đáp ứng (bệnh đáp ứng hoàn toàn, một phần hoặc giữ nguyên, bệnh tiến triển sau điều trị).

Trong trường hợp bệnh tiến triển trong khi HXTĐT sẽ tiến hành đánh giá lại toàn trạng, tiến hành điều trị theo hướng dẫn thực hành lâm sàng điều trị UTPKTBN theo hướng dẫn thực hành tại thời điểm đó.

- Đánh giá đáp ứng thực thể: dựa theo tiêu chuẩn RECIST.

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 60	7	20
	60 - 69	15	42.9
	≥70	13	37.1
Tình trạng BN theo ECOG	PS = 0	5	14.3
	PS = 1	30	85.7
Giai đoạn	IIIA không PT được	9	25.7
	IIIB	16	45.7
	IIIC	10	28.6
Mô bệnh học	UTBM tuyến	18	51.4
	UTBM vảy	12	34.3
	UTBM tuyến vảy	1	2.9
	UTBM loại khác	4	11.4

3.2. Đáp ứng điều trị:

3.2.1. Đặc điểm về liều xạ trị và hóa trị:

Bảng 2. Đặc điểm liều xạ và hóa trị

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Chu kỳ hóa chất	6 chu kỳ	31	88.6
	< 6 chu kỳ	4	11.4
Liều xạ	≥ 60Gy	31	88.6
	< 60Gy	4	11.4

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân nhận đủ liều xạ ≥ 60Gy (88.6%), 4 bệnh nhân (11.4%) nhận liều xạ < 60Gy. Đa số bệnh nhân hoàn thành 6 chu kỳ hóa trị phối hợp đồng thời với xạ trị (88.6%).

3.2.2. Đáp ứng điều trị

Bảng 3. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	23	65.7
Bệnh giữ nguyên	7	20.0
Tiến triển	5	14.3
Tổng	**35**	**100**

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, 65.7% BN đạt đáp ứng 1 phần. Bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển chiếm tỷ lệ lần lượt là 20% và 14.3%.

3.2.3. Đáp ứng thực thể theo một số yếu tố

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

Tình trạng đáp ứng / Yếu tố		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		P
		n	%	n	%	n	%	
Mô bệnh học	Tuyến	10	55.6	8	44.4	18	100	0.313
	Vảy	8	66.7	4	33.3	12	100	
	Khác	5	100	0	`0	5	100	
Giai đoạn bệnh	IIIA	7	77.8	2	22.2	9	100	0.193
	IIIB	9	56.2	7	43.8	16	100	
	IIIC	7	70.0	3	30.0	10	100	
Liều xạ	< 60Gy	0	0	4	100.0	4	100	0.009
	≥ 60Gy	23	74.2	8	25.8	31	100	
Số chu kỳ hóa trị	6	23	74.2	8	25.8	31	100	0.009
	< 6	0	0	4	100.0	4	100	

Nhận xét:

Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn so với ung thư biểu mô vảy (55.6% so với 66.7%). Ung thư biểu mô loại khác có tỷ lệ đáp ứng 100%. Bệnh nhân giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 77.8%, 56.2% và 70%. Tuy nhiên những sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

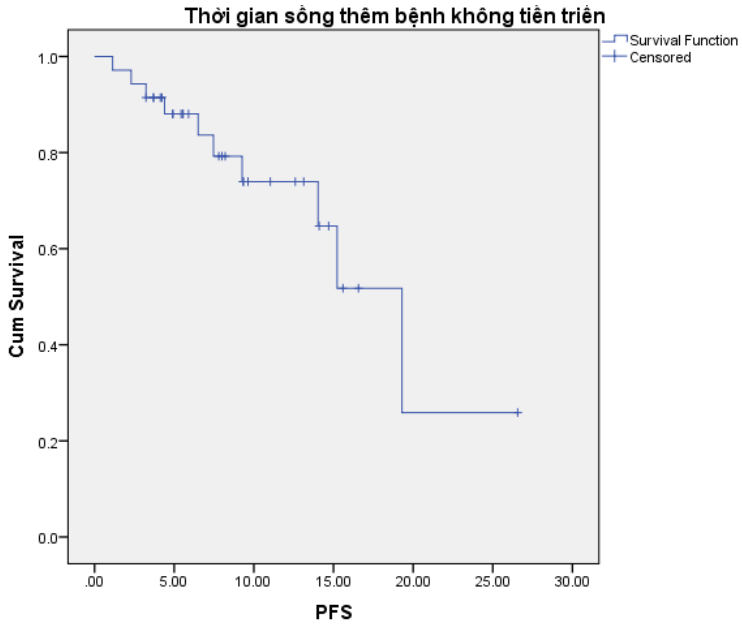
Tỷ lệ đáp ứng nhóm bệnh nhân nhận đủ liều xạ ≥ 60Gy cao hơn nhóm không đủ liều xạ (74.2% so với 0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p = 0.009. Nhóm bệnh nhân hoàn thành 6 chu kỳ hóa trị có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm không điều trị đủ 6 chu kỳ (74.2% so với 0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p = 0.009.

3.2.4. Thời gian sống thêm:

a. Thời gian sống thêm không tiến triển:

Bảng 5. Kết quả sống thêm không tiến triển

Số BN (N)	Thời gian STKTT TB	Thời gian STKTT trung vị
35	16.6 tháng	19.3 tháng



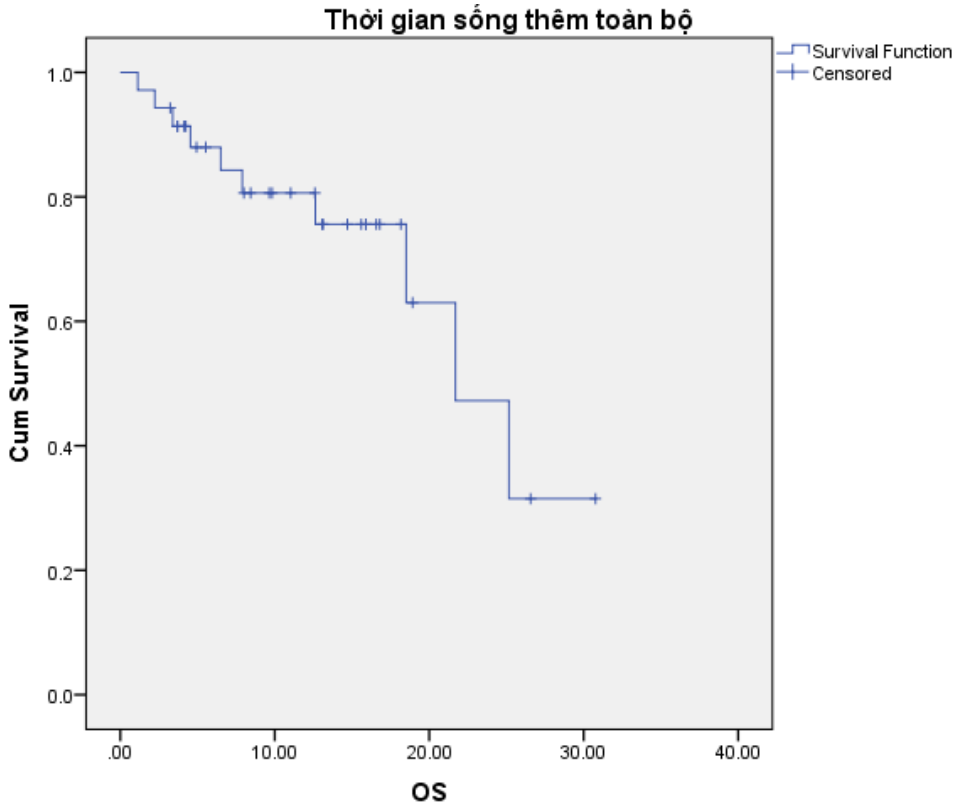
Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 16.6 tháng, trung vị 19.3 tháng.

b. Thời gian sống thêm toàn bộ:

Bảng 6. Kết quả sống thêm toàn bộ

Số BN (N)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Tỷ lệ STTB 12 tháng (%)	Tỷ lệ STTB 24 tháng (%)	STTB trung vị (tháng)
35	20,9 tháng	75.6%	31.5%	21.7



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm tương ứng là 75.6% và 31,5%. Thời gian sống trung bình toàn bộ là 20.9 tháng, trung vị là 21.7 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 31/35 bệnh nhân hoàn thành đủ liều xạ trị ≥60Gy và hóa chất ≥ 6 chu kỳ, trong đó 2 bệnh nhân (5,7%) bệnh nhân phải ngắt quãng quá trình điều trị xạ trị và không điều trị đủ kế hoạch xạ trị do ảnh hưởng của tác dụng phụ viêm thực độ 2 hoặc do viêm phổi độ 2 dẫn tới bệnh nhân tự dừng điều trị. Có 2 bệnh nhân (5,7%) tiến triển trong quá trình điều trị nên có chỉ định ngừng điều trị để đổi sang phác đồ khác. Theo nghiên cứu này của chúng tôi, trong số 35 bệnh nhân sau khi kết thúc HXTĐT không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 23 bệnh nhân (65,7%) đạt đáp ứng một phần, 7 bệnh nhân (20%) bệnh giữ nguyên, 5 bệnh nhân (14,3%) tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR – Disease Control Rate, bao gồm tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần và tỷ lệ bệnh nhân có bệnh ổn định) trong nghiên cứu của chúng tôi là 85,7%. Tỷ lệ này cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm và cộng sự ghi nhận tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,5%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 28,6%, đáp ứng một phần 59,5%, bệnh giữ nguyên 2,4%; có 9,5% bệnh tiến triển[2]. Trong một nghiên cứu tương tự về phác đồ điều trị các bệnh nhân trên 70 tuổi ở Nhật Bản trong thời gian từ 2004 - 2013, Jumpei Takeshita và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đáp ứng khách quan là 90%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95%[3].

Trong các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân

nhận 6 chu kì hóa trị và xạ ≥ 60Gy có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm bệnh nhân không hoàn thành đủ 6 chu kì hóa trị và xạ < 60Gy tương ứng là 74.2% so với 0%. Sự khác biệt này có có ý nghĩa thống kê với p = 0,009. Bởi trong các nghiên cứu cho thấy nếu liều xạ dưới 60Gy thì việc kiểm soát bệnh tại chỗ rất thấp. Theo Le Chevalier và cộng sự (1991) đã tiến hành một nghiên cứu về nội soi phế quản sinh thiết tổn thương sau xạ trị với liều 60Gy đã cho thấy 80% trường hợp còn tế bào ác tính[4]. Khi phân tích mối liên quan giữa thể mô bệnh học và đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy nhóm UTBM tuyến, vảy và UTBM khác có tỷ lệ đáp ứng điều trị lần lượt là 55.6%, 66.7% và 100%. Tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p = 0.313. Về giai đoạn, không có khác biệt mang ý nghĩa thống kê tỷ lệ đáp ứng giữa bệnh nhân giai đoạn IIIA, IIIB và IIIC trong nghiên cứu của chúng tôi, p = 0.193. Nghiên cứu của Lê Thị Yến (2019) cũng ghi nhận yếu tố kích thước khối u ban đầu ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng[5]. Điều này có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu này chưa đủ lớn. Ngoài ra, về giới, trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng nam và nữ, với p = 0,141. Về tuổi, cũng không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa hai nhóm tuổi trên và dưới 60, với p = 0,670. Kết quả này tương tự với tác giả khác[5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình 16,6 ± 2,2 tháng, trung vị là 19,3 ± 2,7 tháng. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Lê Thị Yến trên 70 bệnh nhân đạt được thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 15,8 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 23,3 tháng[5]. Trong nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm với thiết kế nghiên cứu sử dụng PET/CT mô phỏng để lập trường chiếu HXTĐT cho các BN UTPKTBN giai đoạn III ghi nhận thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng[2]. Trên thế giới, nghiên cứu của Liang và cộng sự ghi nhận trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 12 tháng[6]. Về thời gian sống trung bình toàn bộ là 20,9 ± 2,2 tháng, trung vị là 21,7 ± 3,6 tháng; tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 75,6%, sau 2 năm là 31,5%. Theo nghiên cứu của Lê Thị Yến và cộng sự, kết quả trung vị sống thêm toàn bộ là 29,5 tháng với 78% bệnh nhân đạt được sống thêm tại thời điểm 1 năm và 67% bệnh nhân đạt tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 2 năm[5]. Vì thời gian nghiên cứu tương đối ngắn và lượng bệnh nhân đang theo ít nên thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 2 năm thấp hơn tác giả Lê Thị Yến. Tương tự trong nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm và cộng sự ghi nhận thời gian sống thêm trung bình là 34,1 tháng, thời gian sống thêm trung vị là 25,0 tháng, sống thêm trung bình tại thời điểm 1 năm, 2 năm là 78,6%, 51,3%[2]. Belani và cộng sự (2005) cho thấy trung vị STTB đạt được cao nhất là 16,3 tháng ở nhóm nhận được điều trị HXTĐT sau đó điều trị hóa trị củng cố[7]. Huber và cộng sự sau đó cũng khẳng định ưu thế của việc phối hợp đồng thời hai biện pháp điều trị, kết quả đạt được là 18,7 tháng, phù hợp với kết quả của chúng tôi[8].

V. KẾT LUẬN

Tiến hành nghiên cứu trên 35 bệnh nhân UTP KTBN giai đoạn III được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin kết hợp với xạ trị chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ hoàn thành liều xạ và chu kỳ hóa trị đạt 88.6%.

- Tỷ lệ đáp ứng chung là 65.7%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 85.7%.

- Ghi nhận liều xạ và chu kỳ hóa trị là yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng.

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 16,6 ± 2,2 tháng, trung vị là 19,3 ± 2,7 tháng.

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 20,9 ± 2,2 tháng, trung vị là 21,7 ± 3,6 tháng; tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm là 75,6%, sau 2 năm là 31,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel R L** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 71 (3), 209-249.
2. **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, Đại học Y Hà Nội.
3. **Takeshita J, Masago K, Fujita S, et al** (2014). Weekly administration of paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiation in previously untreated elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: A case series of 20 patients. Mol Clin Oncol, 2 (3), 454-460.
4. **Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al** (1991). Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst, 83 (6), 417-423.
5. **Yến L T** (2019). Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, Luận án Tiến Sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
6. **Liang J, Bi N, Wu S, et al** (2017). Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. Ann Oncol, 28 (4), 777-783.
7. **Belani C P, Choy H, Bonomi P, et al** (2005). Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol, 23 (25), 5883-5891.
8. **Huber R M, 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 CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. J Clin Oncol, 24 (27), 4397-4404.

TIÊU HÓA

TÁI PHÁT SAU ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT VI SÓNG

Phạm Hùng Cường[1], Phạm Hữu Huấn[2]

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá tình trạng tái phát sau điều trị triệt căn ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) bằng phương pháp đốt vi sóng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Bệnh nhân và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca 123 bệnh nhân UTBMTBG được đốt u gan bằng vi sóng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 2018 đến 2021.

Kết quả:

+ Tỉ lệ tái phát chung là 26% (KTC 95%: 18 - 34%). Trong đó tái phát tại chỗ chiếm đa số (75%), các tái phát xảy ra sớm (≤ 12 tháng) chiếm 69%.

+ Các bệnh nhân tái phát có tiên lượng sống còn toàn bộ kém hơn các bệnh nhân không tái phát.

+ Kích thước, vị trí và số lượng u; cũng như lượng AFP trước điều trị không ảnh hưởng đáng kể đến tái phát sau đốt vi sóng.

+ Kiểu cách tái phát (tại chỗ hay tái phát xa) và thời gian tái phát (sớm hay muộn) là yếu tố tiên lượng sống còn toàn bộ. Tuy nhiên, cả hai yếu tố đều không có giá trị tiên lượng độc lập.

Kết luận: Tái phát sau điều trị triệt căn UTBMTBG bằng phương pháp đốt vi sóng chiếm khoảng một phần tư trường hợp, với đa số là tái phát tại chỗ. Các bệnh nhân tái phát có tiên lượng kém hơn các bệnh nhân không tái phát.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, đốt u gan bằng vi sóng, tái phát tại chỗ, tái phát sớm.

SUMMARY

RECURRENCE AFTER PERCUTANEOUS MICROWAVE ABLATION FOR RADICAL TREATMENT HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS

Purpose: To evaluate the recurrence after using percutaneous microwave ablation (MWA) for radical treatment patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at HCMC Oncology Hospital.

Patients and methods: Records of 123 patients with HCC received radical treatment with percutaneous MWA from 2018 through 2021 at HCMC Oncology Hospital were studied and presented in case series.

Results:

+ The overall recurrence rate was 26% (95% CI: 18 - 34%). In which, local recurrence accounted for the majority (75%), early recurrences (≤ 12 months) accounted for 69%.

+ Patients with relapse had poorer overall survival than patients without relapse.

[1]*PGS.TS. Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TP. HCM*

[2]*BSCKII. Bác sĩ Khoa Ngoại ngực, bụng – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hữu Huấn

Email: phamhuuhuandr@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/8/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

+ Size, location and number of tumors; As well as the elevated serum level of AFP before treatment did not significantly affect relapse after MWA.

+ Relapse pattern (local or distant) and time of recurrence (sooner or later) were prognostic factors for overall survival. However, the two of them were not independent prognostic factors.

Conclusion: Recurrence after radical treatment of HCC with MWA accounts for about a quarter of cases, with the majority being local recurrence. Patients with relapse have a significant worse prognosis than patients without relapse.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, microwave ablation, local recurrence, early recurrence.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong năm loại ung thư thường gặp nhất tại Việt Nam và cả tại TP. HCM[1]. Các phương pháp điều trị UTBMTBG chủ yếu hiện nay là: phẫu thuật, đốt bướu bằng sóng cao tần hoặc vi sóng, thuyên tắc động mạch gan và thuốc sorafenib[2].

Theo Quyết định số 3129/QĐ-BYT của Bộ Y tế về: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan, ký ngày 17/07/2020[3], "Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) có thể thực hiện bằng sóng cao tần (RFA), bằng vi sóng (MWA), bằng cách tiêm cồn vào khối u (PEI) hay bằng đốt lạnh (cryosurgery) trên bệnh nhân có PS 0-2, chức năng gan là Child Pugh A-B, không có di căn xa. Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) nên thực hiện cho các trường hợp UTBMTBG có số lượng u ≤ 3 với kích thước u ≤ 3cm, hoặc có 1 u với kích thước u ≤ 5cm, nhất là khi các trường hợp này không phù hợp để phẫu thuật cắt gan (do vị trí u, do tình trạng bệnh nhân). Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) cũng được coi là biện pháp thay thế cho phẫu thuật cắt gan trong trường hợp u có kích thước nhỏ ≤ 3cm. Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) nên thực hiện cho các khối u dễ tiếp cận dưới hướng dẫn của hình ảnh học (siêu âm, CT scan, MRI)".

Tại Việt Nam, từ lâu sóng cao tần đã được dùng để đốt các khối u gan tại nhiều bệnh viện, nhưng hiện vẫn còn ít bệnh viện thực hiện đốt u gan bằng vi sóng. Từ tháng 01/2017, bệnh viện Ung Bướu TP. HCM bắt đầu triển khai thực hiện đốt u gan bằng vi sóng trong điều trị các bệnh nhân UTBMTBG. Tính an toàn và hiệu quả của kỹ thuật đã được chứng minh qua vài nghiên cứu trước đây[4,5]. Tuy nhiên có rất ít nghiên cứu trong nước phân tích về hiệu quả lâu dài và đặc biệt là tình trạng tái phát sau đốt vi sóng điều trị UTBMTBG.

Chúng tôi thực hiện khảo sát này nhằm mục tiêu: Đánh giá tình trạng tái phát sau điều trị triệt căn ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt vi sóng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân UTBMTBG được đốt u gan bằng vi sóng (MWA) tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 2018 đến 2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn nhận bệnh:

- Khi tổn thương ở gan có một trong ba tiêu chuẩn sau:

+ Hình ảnh điển hình* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP ≥ 400ng/ml.

+ Hình ảnh điển hình* của UTBMTBG trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP tăng cao hơn

bình thường (nhưng chưa đến 400ng/ml) + có nhiễm HBV và/ hoặc HCV.

- Giải phẫu bệnh là UTBMTBG.

(*Hình ảnh điển hình trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ (khối u bắt thuốc trên thì động mạch gan và thoát thuốc (wash-out) trên thì tĩnh mạch cửa hay thì chậm)[3].

- Một khối u có đường kính lớn nhất ≤ 5cm hay nếu có 2 hay 3 u, mỗi u có kích thước ≤ 3cm

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Huyết khối tĩnh mạch.

+ Chèn ép ống mật chính trong gan.

+ Di căn ngoài gan (hạch, phổi, tuyến thượng thận, xương, mạc nối, mạc treo).

+ Xâm lấn các cơ quan cạnh gan (thành ngực, cơ hoành, thành bụng, dạ dày, đại tràng).

+ Rối loạn đông máu nặng (Tiểu cầu < 50.000/mL, PT kéo dài hơn 50% so với chứng).

+ Có bệnh tim và phổi nặng.

+ Thể trạng PS > 2.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca.

2.3. Các biến số chính:

- Điều trị triệt căn sau đốt vi sóng: Khối u được coi là đã được điều trị triệt căn sau đốt vi sóng khi trên phim chụp CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ sau đốt 1 tháng không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong khối u (khối u đã được phá hủy hoàn toàn). Các trường hợp không tương xứng giữa siêu âm và CT scan bụng hay MRI bụng sẽ được hội chẩn liên chuyên khoa để thống nhất chẩn đoán.

- Tái phát được ghi nhận khi có tổn thương u xuất hiện tại chỗ hoặc xa tổn thương cũ (sau khi đã được điều trị triệt căn) trên phim chụp CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ. Kết quả chụp CT scan bụng và MRI bụng đánh giá có tái phát hay không sẽ được kết luận bởi 2 bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm. Sau đó sẽ khảo sát dưới siêu âm để xác nhận và đánh giá khả năng can thiệp lại bằng đốt vi sóng được hay không. Các trường hợp không tương xứng giữa siêu âm và CT scan bụng hay MRI bụng sẽ được hội chẩn liên chuyên khoa để thống nhất chẩn đoán. Thời gian sống không tái phát được tính từ ngày đốt u gan bằng vi sóng (đạt kết quả phá hủy hoàn toàn khối u) đến ngày có thông tin về tình trạng tái phát.

+ Tái phát tại chỗ là sự tái xuất hiện tổn thương có hình ảnh điển hình của UTBMTBG ở rìa vùng đốt ban đầu.

+ Nốt mới trong gan là sự xuất hiện tổn thương có hình ảnh điển hình của UTBMTBG ở khác hạ phân thùy hay cùng hạ phân thùy với khối u ban đầu đã được xác định phá hủy hoàn toàn, nhưng không phải vị trí đã đốt ban đầu.

+ Tái phát xa gồm di căn ngoài gan (hạch, phổi, xương, não...) hoặc tình trạng huyết khối tĩnh mạch (tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan, tĩnh mạch chủ dưới) hoặc nốt mới trong gan.

+ Tái phát sớm khi thời gian từ ngày đốt u gan bằng vi sóng (đạt kết quả phá hủy hoàn toàn khối u) đến ngày có thông tin về tình trạng tái phát ≤ 12 tháng.

2.4. Xử lý số liệu:

Số liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0 for Windows.

+ Các biến số định tính được đếm tần xuất hiện diện có hoặc không.

+ Các biến số định lượng được tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

+ Các biến số thay đổi theo thời gian (tái phát, sống còn) được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier.

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

Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

Phép kiểm Log-rank được dùng để so sánh các kiểu phân bố thời gian sống theo các biến số. Các biến số có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox, backward Wald để tìm ra các biến số có giá trị tiên lượng độc lập.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát:

Nhóm khảo sát gồm 123 bệnh nhân.

Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 59 tuổi, đa số là nam giới, tiền căn viêm gan virút B hoặc C chiếm 81%, tỉ lệ bệnh nhân có AFP ≥ 400ng/mL chỉ là 15%.

Đa số các bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn BCLC sớm (92%) với một u (89%), kích thước u < 3cm chiếm phân nửa các trường hợp.

92% bệnh nhân chỉ cần một lần thủ thuật MWA để đạt kết quả phá hủy hoàn toàn khối u gan. Khoảng 1/3 số trường hợp khối bướu nằm tại vị trí có nguy cơ khi thực hiện thủ thuật. Trong đó bướu nằm sát vòm hoành hay bao gan thường gặp nhất (26%), sau đó đến vị trí gần mạch máu hay đường mật lớn (8%) và áp sát ống tiêu hóa (1%) (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

		Số bệnh nhân
Tuổi	**59** ± 10 (32 - 88) tuổi	
Giới tính	Nam	**96 (78%)**
	Nữ	27
AFP	≤ 10ng/mL	**42 (35%)**
	11 - 200ng/mL	49
	201 - 399ng/mL	10
	≥ 400ng/mL	**18 (15%)**
Tiền căn viêm gan	Virút B	**78 (63%)**
	Virút C	20
	Virút B và C	2
	Không	23
Số lượng u gan	1	**110 (89%)**
	2	11
	3	2
Kích thước u gan	< 3cm	**60 (49%)**
	3 - 5cm	63
Child-Pugh	A	**105 (93%)**
	B	18
Giai đoạn BCLC	Rất sớm	10
	Sớm	**113 (92%)**

Số lần đốt u	1 2 3	**113 (92%)** 7 3
Vị trí u	Nguy cơ Không nguy cơ	**43 (35%)** 80

3.2. Tái phát sau điều trị triệt căn bằng MWA:

Bảng 2. Phân loại tái phát sau điều trị triệt căn bằng MWA

Loại tái phát	Số bệnh nhân
Tái phát tại chỗ	**24 (75%)**
Nốt mới trong gan	5
Huyết khối tĩnh mạch	3
Di căn ngoài gan	2
Tổng cộng	**32**

(Có bệnh nhân có nhiều hơn 1 loại tái phát)

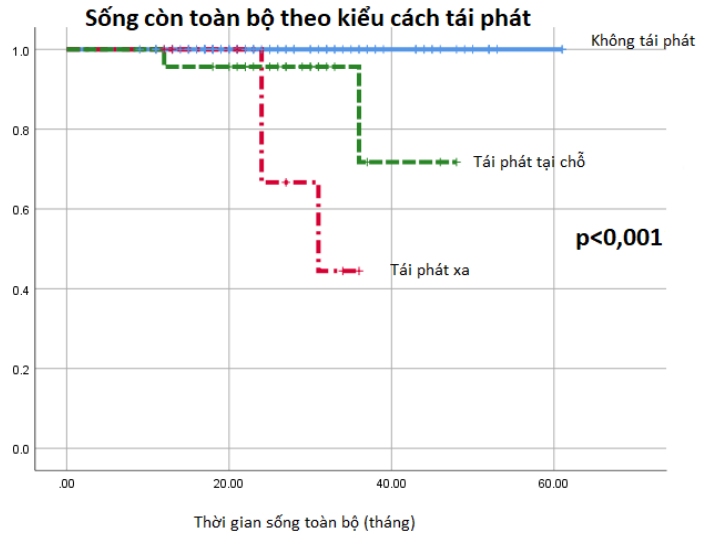
Trong thời gian theo dõi trung bình 29 tháng (6 - 61 tháng), chúng tôi ghi nhận có 32 trường hợp tái phát, chiếm tỉ lệ 26% (KTC 95%: 18 - 34%). Trong số các trường hợp tái phát, loại tái phát tại chỗ chiếm đa số (75%) (Bảng 2).

Tỉ lệ tái phát chung sau 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 18, 26 và 30%.

3.2.1. Tái phát tại chỗ và tái phát xa:

Trong 32 bệnh nhân tái phát có 23 trường hợp chỉ tái phát tại chỗ và 9 trường hợp có tái phát xa (nốt mới trong gan, huyết khối tĩnh mạch hoặc di căn ngoài gan). Số trường hợp tử vong của các bệnh nhân tái phát tại chỗ và tái phát xa lần lượt là 2 và 3, chiếm tỉ lệ lần lượt là 9% và 33%.

Các bệnh nhân tái phát xa có tiên lượng sống toàn bộ kém hơn các bệnh nhân tái phát tại chỗ (p < 0,001) (Biểu đồ 1).

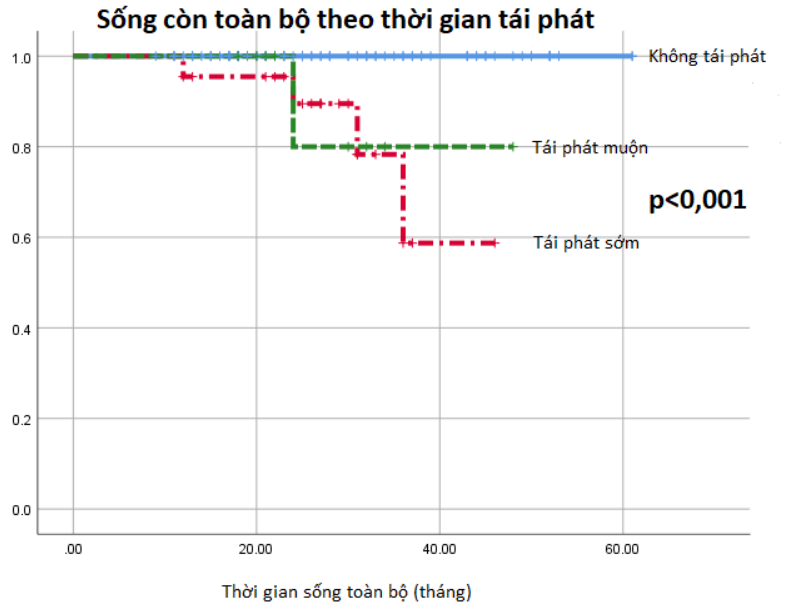


Biểu đồ 1. Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo kiểu cách tái phát tại chỗ hay tái phát xa

3.2.2. Tái phát sớm và tái phát muộn:

Trong 32 bệnh nhân tái phát có 22 trường hợp tái phát sớm (≤ 12 tháng) (69%) và 10 trường hợp tái phát muộn. Số trường hợp tử vong của các bệnh nhân tái phát sớm và tái phát muộn lần lượt là 4 và 1, chiếm tỉ lệ lần lượt là 18% và 10%.

Các bệnh nhân tái phát sớm có tiên lượng sống toàn bộ kém hơn các bệnh nhân tái phát muộn (p < 0,001) (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo thời gian tái phát sớm hay muộn

3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát:

Lượng AFP huyết thanh trước điều trị và số lượng u gan không ảnh hưởng đến khả năng tái phát sau điều trị đốt u gan bằng MWA (Bảng 3).

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tái phát

Yếu tố	Số bệnh nhân	Tái phát	Thời gian sống không tái phát trung bình	p
Lượng AFP trước điều trị				0,384
≤ 10ng/mL	42	13	35 - 51 tháng	
11 - 200ng/mL	49	13	35 - 47 tháng	
201-399ng/mL	10	3	30 - 53 tháng	
≥ 400ng/mL	18	2	43 - 51 tháng	
Số lượng u gan				0,655
1	110	29	42 - 51 tháng	
2	11	2	34 - 54 tháng	
3	2	1	**5 - 36 tháng**	

Kích thước và vị trí u gan không ảnh hưởng đến khả năng tái phát tại chỗ sau điều trị đốt u gan bằng MWA (Bảng 4).

Bảng 4. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tái phát tại chỗ

Yếu tố	Số bệnh nhân	Tái phát tại chỗ	Thời gian sống không tái phát tại chỗ trung bình	p
Kích thước u gan				0,802
1 - 2cm	34	6	39 - 51 tháng	
2 - 3cm	56	12	37 - 47 tháng	
3 - 4cm	26	4	45 - 60 tháng	
4 - 5cm	7	2	**21 - 47 tháng**	
Vị trí u gan				0,908
Nguy cơ	43	9	**36 - 46 tháng**	
Không nguy cơ	80	15	45 - 55 tháng	

3.2.4. Điều trị tái phát:

Tùy theo loại tái phát, tương ứng với giai đoạn bệnh tại thời điểm tái phát, mà chọn lựa các điều trị thích hợp. Các tổn thương tái phát tại chỗ hoặc nốt mới trong gan thường được chỉ định đốt u gan MWA lại hoặc cắt gan, các trường hợp huyết khối tĩnh mạch cửa thường được chỉ định nút mạch hóa chất (TACE), các trường hợp di căn ngoài gan thường được chỉ định điều trị nội khoa (Sorafenib hoặc chăm sóc giảm nhẹ) (Bảng 5).

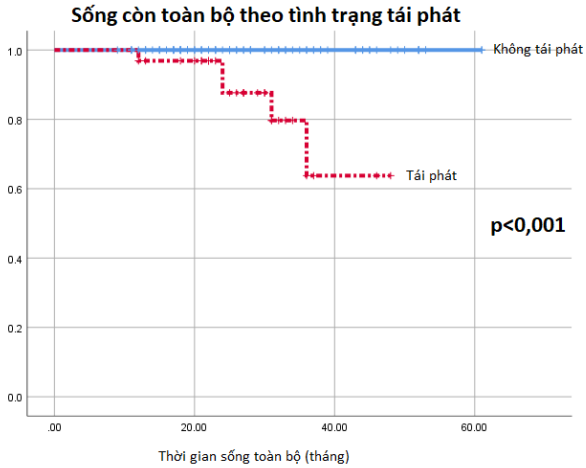
Bảng 5. Các phương pháp điều trị tái phát

Phương pháp điều trị	Số bệnh nhân
Đốt u gan MWA	22
Cắt gan	3
Nút mạch hóa chất	3
Nội khoa	4
Tổng cộng	**32**

3.2.5. Tiên lượng sống toàn bộ của các bệnh nhân tái phát:

Các bệnh nhân không tái phát chưa ghi nhận trường hợp nào tử vong, tuy nhiên trong 32 bệnh nhân tái phát đã có 5 bệnh nhân tử vong (16%).

Các bệnh nhân tái phát có tiên lượng sống toàn bộ kém hơn các bệnh nhân không tái phát (p < 0,001) (Biểu đồ 3).



Biểu đồ 3. Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo tình trạng tái phát sau MWA

Cả kiểu cách tái phát (tái phát tại chỗ hay tái phát xa) và thời gian tái phát (tái phát sớm hay tái phát muộn) đều ảnh hưởng đến thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân UTBMTBG điều trị triệt căn bằng MWA khi phân tích đơn biến (Biểu đồ 1 và 2), nhưng không yếu tố nào có giá trị tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Điều trị triệt căn UTBMTBG bằng MWA:

Phá hủy khối u tại chỗ (đốt u) có thể thực hiện bằng sóng cao tần (RFA), bằng vi sóng (MWA), bằng cách tiêm cồn vào khối u (PEI) hay bằng đốt lạnh (cryosurgery); tuy nhiên hai phương tiện dùng phổ biến hiện tại là RFA và MWA. Phá hủy u gan tại chỗ là phương pháp có thể thay thế cho phẫu thuật cắt gan nhằm chữa khỏi UTBMTBG khi u có kích thước ≤ 3cm[3].

Ưu điểm của phương pháp phá hủy u gan tại chỗ là ít biến chứng và có thể điều trị xuyên qua da (không cần phải mổ bụng). Phương pháp điều trị này đặc biệt giúp ích đối với các bệnh nhân xơ gan[2].

- Phá hủy u bằng sóng cao tần (RFA)[2]:

Là phương pháp phá hủy u gan tại chỗ thông dụng nhất.

Khối u bị hủy nhờ tác dụng của nhiệt: một điện cực được đưa vào khối u phát ra dòng điện cao tần tạo nhiệt làm tế bào u đông đặc lại và hoại tử.

- Phá hủy u bằng vi sóng (MWA)[6]:

Là phương pháp phá hủy u gan tại chỗ mới được sử dụng sau.

Cơ chế phá hủy u cũng nhờ tác dụng của nhiệt, tương tự phương pháp dùng sóng cao tần. Do vi sóng là một trường điện từ làm các phân tử nước trong mô dao động sinh ra nhiệt nên có các ưu điểm hơn RFA:

+ Tạo được thể tích u hoại tử lớn hơn trong một thời gian ngắn hơn.

+ Ít bị ảnh hưởng bởi hiện tượng tản nhiệt, nên có thể điều trị hiệu quả các u nằm gần các mạch máu lớn.

Phá hủy u gan tại chỗ được tích hợp trong hệ thống xếp giai đoạn BCLC như là phương pháp điều trị thích hợp cho các bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn BCLC rất sớm và sớm (giai đoạn BCLC 0-A)[2,7].

Tiêu chuẩn đánh giá phá hủy hoàn toàn khối u sau điều trị bằng các phương pháp phá hủy như RFA và MWA là không có vùng tăng sinh mạch máu ở thì động mạch trên CT bụng có cản quang hoặc không có vùng tăng tín hiệu thì động mạch ở T1 của MRI bụng có tương phản từ. Thời điểm tái khám một tháng nếu đạt tiêu chuẩn trên được xem là thành công về mặt kỹ thuật. Ngoài tính năng của máy đốt, tỷ lệ phá hủy hoàn toàn khối u phụ thuộc rất nhiều vào kỹ năng của người làm thủ thuật, vị trí và kích thước của khối u[4].

Khi thực nghiệm trên chuột, quan sát sang thương sau MWA trên vi thể không còn tế bào sống trong sang thương và quanh mạch máu, tất cả mạch máu và đường mật đều hoại tử hoàn toàn[4]. Do vậy, UTBMTBG được coi là điều trị triệt căn khi u gan đã được phá hủy hoàn toàn.

Trong khảo sát này, các bệnh nhân UTBMTBG có kích thước 3 - 5cm chiếm phân nửa và 35% có vị trí u thuộc nhóm nguy cơ khi thực hiện thủ thuật (nằm sát vòm hoành hay bao gan, gần mạch máu hay đường mật lớn và áp sát ống tiêu hóa), tuy nhiên 92% các bệnh nhân có thể phá hủy hoàn toàn khối u gan qua một lần đốt MWA. Tỉ lệ này tương đương với nghiên cứu của VHT Trực (92,2%) khảo sát trên 56 bệnh

nhân được MWA tại Khoa U gan, Bệnh viện Chợ Rẫy[4].

4.2. Tái phát sau điều trị triệt căn UTBMTBG bằng MWA:

Sau điều trị triệt căn UTBMTBG bằng MWA có thể ghi nhận các tái phát: tái phát tại chỗ, nốt mới trong gan, huyết khối tĩnh mạch hoặc di căn ngoài gan. Trong nghiên cứu SURF[8], 151 bệnh nhân UTBMTBG điều trị bằng sóng cao tần có tỉ lệ tái phát toàn bộ là 57%.

Trong khảo sát này, tỉ lệ tái phát sau điều trị bằng vi sóng là 26%, thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu SURF ($p < 0,001$).

4.2.1. Kiểu cách tái phát:

a. Tái phát tại chỗ:

Tái phát tại chỗ thường là do lỗi kỹ thuật khiến không phá hủy hoàn toàn khối u được. Vùng ung thư chưa phá hủy đôi khi rất nhỏ, thiếu cấu trúc mạch máu hoàn chỉnh nên khó phát hiện trên CT scan hay MRI và sẽ phát triển trở lại sau một thời gian[4]. Tái phát tại chỗ xảy ra sớm và do sự phát triển từ tế bào ung thư còn sót lại (sau đốt u bằng MWA). Các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát tại chỗ có thể do kích thước u lớn, vị trí u khó tiếp cận an toàn hoặc có nguy cơ tai biến cao khi đốt u[7].

b. Nốt mới trong gan:

Về mặt lý thuyết, sự phát hiện khối u mới sau MWA có thể là hiện tượng di căn vi thể trong gan của bướu nguyên phát nhưng không thể phát hiện trên chẩn đoán hình ảnh trước thủ thuật hay có thể là di căn xảy ra sau thủ thuật. Ngoài ra, khối u mới phát hiện cũng có thể do hiện tượng đa u nguyên phát rất đặc trưng của UTBMTBG hay còn gọi là ung thư gan đa ổ. Khác với tái phát tại chỗ, tái phát nốt mới trong gan thường liên quan đến yếu tố toàn thân hơn là yếu tố tại chỗ[2].

c. Huyết khối tĩnh mạch:

Huyết khối tĩnh mạch sau MWA thường do diễn tiến của bệnh. Huyết khối tĩnh mạch cửa thường gặp hơn huyết khối tĩnh mạch gan hoặc tĩnh mạch chủ[2].

d. Di căn ngoài gan:

Di căn ngoài gan chủ yếu do diễn tiến của bệnh. Di căn xa theo thứ tự thường gặp là: phổi, xương (cột sống, xương sườn, xương sọ), tuyến thương thận, não, phúc mạc[2].

Trong khảo sát này, các trường hợp tái phát tại chỗ chiếm 75%, các trường hợp tái phát xa (nốt mới trong gan, huyết khối tĩnh mạch hoặc di căn ngoài gan) chiếm 25%. Các bệnh nhân UTBMTBG có 3 u có xu hướng tái phát nhiều hơn, đồng thời các u gan có kích thước 4 - 5cm hoặc có vị trí nguy cơ cao có xu hướng tái phát tại chỗ nhiều hơn, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 2, 3 và 4). Kết quả khảo sát không tương hợp với y văn; các bệnh nhân UTBMTBG tái phát sau điều trị triệt căn thường có u gan kích thước lớn, nhiều khối u hoặc lượng AFP huyết thanh trước điều trị cao[9].

4.2.2. Thời gian tái phát:

Các bệnh nhân UTBMTBG tái phát sớm sau điều trị triệt căn bằng cắt gan có tiên lượng kém hơn các bệnh nhân tái phát muộn. Tuy nhiên thời gian tái phát được xác định là sớm lại chưa có sự đồng thuận; thời gian này thay đổi tùy theo các nghiên cứu, từ 8 đến 24 tháng[9].

Trong một nghiên cứu điều trị triệt căn 279 bệnh nhân UTBMTBG bằng sóng cao tần[9], các bệnh nhân tái phát sớm ($\leq$ 12 tháng) có tỉ lệ sống toàn bộ kém hơn các bệnh nhân tái phát muộn rõ rệt ($p < 0,001$); tỉ lệ sống toàn bộ 1 - 2 - 3 - 5 năm lần lượt là 92,7% - 73% - 64,3% - 56,1% so với 100% - 98,1% - 93,4% - 82,6%.

Trong khảo sát này, các bệnh nhân tái phát sớm (≤ 12 tháng) có tiên lượng sống toàn bộ kém hơn các bệnh nhân tái phát muộn (p < 0,001). Tuy nhiên, thời gian tái phát, cũng như kiểu cách tái phát, không phải là yếu tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến.

V. KẾT LUẬN

Tái phát sau điều trị triệt căn UTBMTBG bằng phương pháp đốt vi sóng chiếm khoảng một phần tư trường hợp, với đa số là tái phát tại chỗ. Các bệnh nhân tái phát có tiên lượng kém hơn các bệnh nhân không tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cs.** "Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2014", Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2016; số 3:13- 21.
2. **Abdalla E.K., Brihi E., Ghanem H.** "Liver". In: O'Sullivan B. (Editor in Chief) UICC Manual of Clinical Oncology. John Willey & Sons, Ltd, 2015; 9th edition: 241-262.
3. **Quyết định số 3129/QĐ-BYT của Bộ Y tế** về: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan, ký ngày 17/07/2020.
4. **Võ Hội Trung Trực, Nguyễn Đình Song Huy, Võ Duy Thuần.** Đánh giá bước đầu tính an toàn và hiệu quả của phương pháp phá hủy vi sóng ung thư biểu mô tế bào gan. Y học TP.Hồ Chí Minh. 2014; 18 (Phụ bản của số 2):371-377.
5. **Phạm Hùng Cường, Nguyễn Vĩnh Thịnh, Vương Nhất Phương, Phạm Hữu Huấn.** Đốt ung thư biểu mô tế bào gan bằng vi sóng, Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2018; (4):276-280.
6. **Simon C.J., Dupuy D.E., Mayo-Smith W.W.** (2005). "Microwave Ablation: Principles and Applications", RadioGraphics; 25: S69-S83.
7. **Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B. et al.** Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29(Suppl 4):iv238-iv255.
8. **Takayama T., Hasegawa K., Izumi N., Kudo M. et al.** Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). Liver Cancer. 2021; 11(3):209-218.
9. **Yang Y., Xin Y., Ye F., Liu N. et al.** Early recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study on definition, patterns and risk factors, Int J Hyperthermia. 2021; 38(1):437-446.

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN BƯỚC 1 UNG THƯ TỤY TIẾN XA/ DI CĂN, TÁI PHÁT TẠI KHOA NỘI TUYẾN VÚ, TIÊU HÓA, GAN, NIỆU TỪ THÁNG 06/2021 ĐẾN THÁNG 06/2023 – BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Võ Đức Hiếu[1], Phan Thị Hồng Đức[2], Võ Ngọc Huân[2], Hứa Hoàng Tiến Lộc[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư tụy ngoại tiết (viết tắt là Ung thư tụy) để phân biệt với bướu thần kinh nội tiết, là một trong những loại ung thư nguy hiểm nhất, với biểu hiện mờ nhạt, diễn tiến nhanh và tiên lượng xấu[1]. Tỷ lệ sống còn 5 năm của bệnh nhân ung thư tụy thường thấp (khoảng 10%), chủ yếu là do phát hiện muộn khi bệnh đã di căn[2,3]. Việc điều trị ung thư tụy giai đoạn này dựa trên các liệu pháp toàn thân mà chính là hóa trị liệu, có thể kèm một số loại thuốc nhắm trúng đích hoặc chăm sóc nâng đỡ[4]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của các liệu pháp điều trị toàn thân trên ung thư tụy giai đoạn tái phát di căn/tiến xa.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca trên 59 bệnh nhân ung thư tụy ngoại tiết giai đoạn tái phát di căn/tiến xa được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023.

Kết quả: Trung vị PFS của điều trị bước 1 là 3.9 tháng, phác đồ thường được sử dụng là Gemcitabine - Capecitabine, có trung vị PFS là 5.8 tháng. Độc tính thường gặp nhất là nôn và hội chứng bàn tay bàn chân, nhưng các độc tính chủ yếu ở grad 1 và 2.

Kết luận: Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm khảo sát việc điều trị bước 1 của ung thư tụy tái phát, di căn hay không mổ được, các chỉ số về hiệu quả, độc tính tương hợp với các nghiên cứu trên thế giới mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Do đó cần thực hiện thêm với số mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài để có thể chứng minh lợi ích của việc điều trị toàn thân trên nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Ung thư tụy ngoại tiết, Ung thư tụy tái phát di căn/tiến xa, điều trị toàn thân.

[1]*Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
[2]*Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Hứa Hoàng Tiến Lộc
Email: bshuahoangtienloc@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF FIRST-LINE SYSTEMIC THERAPY OF METASTATIC/ ADVANCED AND RECURRENT PANCREATIC CANCER AT THE DEPARTMENT OF MEDICAL ONCOLOGY OF BREAST, GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY & UROLOGY FROM JUNE 2021 TO JUNE 2023 - HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Background/ Objectives: Efficacy and safety of first-line systemic therapy of metastatic/advanced and recurrent pancreatic cancer at the Department of Medical Oncology of Breast, Gastroenterology, Hepatology & Urology

from June 2021 to June 2023 - Ho Chi Minh City Oncology Hospital. We conducted a study with the aim of evaluating the efficacy and safety of systemic therapies in metastatic/advanced and recurrent pancreatic cancer.

Methods: A retrospective descriptive study of a series of 59 patients with metastatic/ advanced recurrence stage exocrine pancreatic cancer treated at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from June 2021 to June 2023.

Results: Median PFS for first-line therapy was 3.9 months, the most commonly used regimen was Gemcitabine-Capecitabine, with a median PFS of 5.8 months. The most common toxicity was vomiting and hand-foot syndrome, but the toxicity was mainly in grades 1 and 2.

Conclusions: Our study was conducted to investigate the first-step treatment of recurrent, metastatic or inoperable pancreatic cancer, the indicators of efficacy and toxicity are compatible with studies in the world although no statistical significance. Therefore, further work with a larger sample size and long follow-up period is needed to demonstrate the benefit of systemic treatment in this patient population.

Keywords: Exocrine pancreatic cancer, metastatic/advanced recurrent pancreatic cancer, systemic treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tụy ngoại tiết (viết tắt là Ung thư tụy) để phân biệt với bướu thần kinh nội tiết, là một trong những loại ung thư nguy hiểm nhất, với biểu hiện mờ nhạt, diễn tiến nhanh và tiên lượng xấu[1]. Theo GLOBOCAN 2020, ung thư tụy vẫn chiếm một vai trò đáng kể trong gánh nặng bệnh tật toàn cầu, đứng thứ 12 trong số các loại ung thư thường gặp nhất (chiếm 2.6% các trường hợp mới mắc ung thư) và đứng thứ 7 trong số các nguyên nhân tử vong (chiếm 4.7% các trường hợp tử vong do ung thư)[5,6]. Tại Việt Nam, ung thư tụy có tỉ lệ mới mắc đứng thứ 22 trong số các loại ung thư (chiếm 0.61%) và đứng thứ 19 về số các trường hợp tử vong do ung thư (0.87%)[6]. Tỷ lệ sống còn 5 năm của bệnh nhân ung thư tụy thường thấp (khoảng 10%), chủ yếu là do phát hiện muộn khi bệnh đã di căn[2,3].

Việc điều trị ung thư tụy giai đoạn này dựa trên các liệu pháp toàn thân mà chính là hóa trị liệu, có thể kèm một số loại thuốc nhắm trúng đích hoặc chăm sóc nâng đỡ[4]. Trước đây, việc điều trị ung thư tụy giai đoạn tái phát, di căn chủ yếu dựa trên 5 Fluouracil. Từ năm 1997, FDA đã chấp thuận việc sử dụng Gemcitabine thay thế cho 5 Fluouracil dựa trên một thử nghiệm lâm sàng so sánh Gemcitabine và 5 Fluouracil, tỉ lệ sống còn sau 1 năm là 18% với nhóm sử dụng Gemcitabine và 2% với nhóm dùng 5 Fluouracil[7]. Từ sau phát hiện với Gemcitabine, rất nhiều các phối hợp thuốc dựa trên Gemcitabine đã được đưa vào nghiên cứu tuy nhiên phần lớn không mang lại lợi ích về sống còn. Dựa trên một nghiên cứu pha III được báo cáo năm 2007, phối hợp Erlotinib với Gemcitabine làm giảm 18% nguy cơ tử vong so với Gemcitabine đơn thuần[8], do đó phối hợp Gemcitabine – Erlotinib được chấp thuận trong điều trị ung thư tụy giai đoạn tái phát, di căn. Ngoài ra, hai phân tích gộp được thực hiện bởi tác giả Heinemann[9] và tác giả Sultana[10] kết luận rằng việc phối hợp Gemgitabine với các thuốc nhóm Platinum và 5 Fluouracil mang lại lợi ích sống còn với các bệnh nhân có tổng trạng tốt.

Năm 2011, tác giả Conroy và cộng sự đã báo cáo kết quả một nghiên cứu pha III về việc sử dụng một phối hợp thuốc không chứa Gemcitabine là FOLFIRINOX[11] (phối hợp

của 5 Fluouracil, Irinotecan và Oxaliplatine). Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân sử dụng FOLFIRINOX có tỉ lệ đáp ứng vượt trội so với nhóm sử dụng Gemcitabine đơn chất (lần lượt là 31.6% và 9.4%), tuy nhiên độc tính nhiều hơn đáng kể và làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân[12].

Từ kết quả trên, tác giả Vol Hoff và cộng sự đã thử nghiệm một phối hợp thuốc khác với Gemcitabine là Nab-Paclitaxel, kết quả được báo cáo tại Hội nghị chuyên đề ung thư đường tiêu hóa 2013 của ASCO[13]. Phối hợp thuốc này ưu thế hơn Gemcitabine đơn chất về sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh tiến triển, thời gian đến khi thất bại điều trị. Độc tính xuất hiện với tỉ lệ cao hơn đối với phối hợp thuốc, tuy nhiên bệnh nhân dung nạp tốt và ít ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống. Hiện tại Nab-Paclitxel vẫn chưa có mặt tại Việt Nam.

Chúng tôi làm đề tài này để ghi nhận các phác đồ điều trị được lựa chọn, hiệu quả và an toàn của các phác đồ này đối với bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn tái phát di căn được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 06/2021 đến tháng 03/2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả những bệnh nhân ung thư tụy tái phát hoặc di căn được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTT biểu mô tuyến tụy ngoại tiết.

- Giai đoạn không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn, di căn xa hay tái phát (AJCC 8th).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ung thư nguyên phát tại cơ quan khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu nghiên cứu và chọn mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện. Thu thập tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023.

Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

Thời điểm kết thúc nghiên cứu và phân tích dữ liệu ngày 30/06/2023.

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

2.3. Xử lý số liệu:

Số liệu được nhập liệu và phân tích bởi phần mềm SPSS 26.0. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn. Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vân vị. Các biến định tính được mô tả theo số lượt và tỷ lệ %. Phân tích mối liên quan giữa các biến số với thời gian sống còn bằng kiểm định Log - rank, phân tích mối liên quan giữa các biến số và tác dụng phụ bằng kiểm định chính xác Fisher.

2.4. Vấn đề y đức:

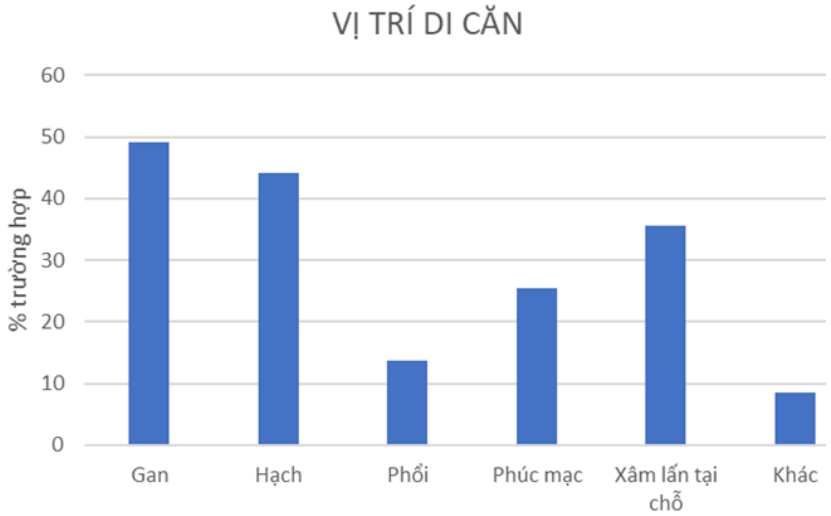
Đây là nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân, không làm sai lệch hồ sơ bệnh án. Kết quả nghiên cứu nhằm nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Mọi thông tin của bệnh nhân được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

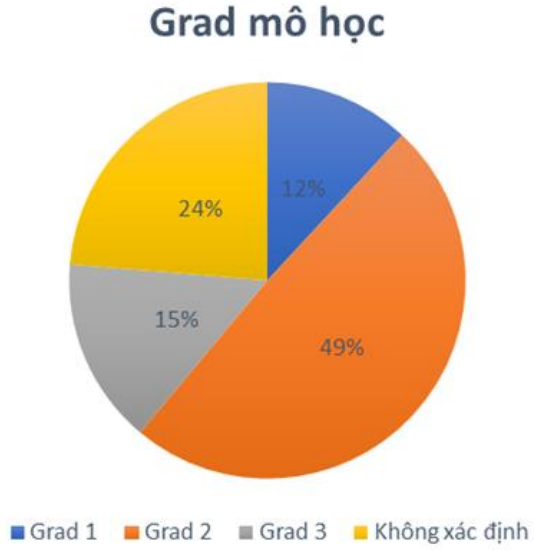
Đặc điểm		N = 59	%
Nhóm tuổi	< 50	9	13,2
	50 - 60	34	50,0
	> 60	25	36,8
Tuổi	Trung bình	60,14 ± 7,56	
Giới	Nam	35	59.3
	Nữ	24	40.7
PS	0	28	47.5
	1	19	32.2
	2	12	20.3
Giai đoạn	IV và không mổ được	55	93.2
	Tái phát	4	6.8
Vị trí u	Đầu tụy	22	37.3
	Thân tụy	17	28.8
	Đuôi tụy	6	10.2
	Đầu – thân tụy	4	6.8
	Thân – đuôi tụy	10	16.9
Kích thước bướu	Trung bình	44.02 ± 17.91	

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 60,14 ± 7,56 (tuổi). Giới tính nam chiếm 59.3%. 93.2% bệnh nhân nhập viện với chẩn đoán ung thư tụy di căn xa giai đoạn IV, 6.8% bệnh nhân nhập viện vì tái phát tại chỗ/ di căn xa sau điều trị phẫu thuật triệt để có hoặc không có hóa trị hỗ trợ. 79.7% số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có PS 0 và 1, 20.3% bệnh nhân có PS 2. Vị trí u nguyên phát thường gặp là ở đầu tụy, chiếm 37.3%, kế đến là thân tụy, chiếm 28.8%. Kích thước bướu nhỏ nhất là 20mm, lớn nhất là 120mm, trung bình là 44.02mm (Bảng 1).



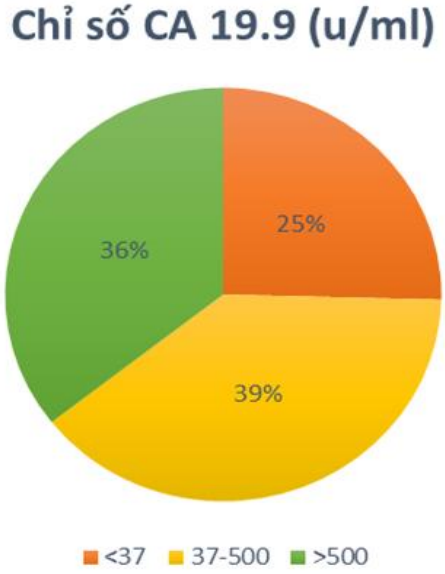
Biểu đồ 1. Vị trí di căn

Nhận xét: Vị trí di căn thường gặp nhất trong ung thư tụy là gan (49.2% số ca) và hạch (44.1% số ca). Có một tỷ lệ lớn bệnh nhân có bướu xâm lấn tại chỗ vào các cơ quan xung quanh như tá tràng, dạ dày, các mạch máu quanh tụy (chiếm 35.6% số ca) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 2. Giải phẫu bệnh, mô học

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% số bệnh nhân đều là carcinom tuyến, sự khác biệt nằm ở grad mô học, grad 1 chiếm 11.9%, grad 2 chiếm 49.2%, grad 3 chiếm 15.2%, có một số lượng bệnh nhân không xác định grad mô học chiếm 23.7% (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 3. Chỉ số CA 19.9

Nhận xét: Cả 59 bệnh nhân trong nghiên cứu đều có thông tin về chỉ số CA19.9 tại thời điểm chẩn đoán có 25.4% bệnh nhân có CA 19.9 bình thường. Có 44 bệnh nhân tăng nồng độ CA19.9 chiếm 74,6%, trong trong đó có 35.6% bệnh nhân có CA19.9 tăng trên 500U/mL (Biểu đồ 3).

Bảng 2. Hướng xử trí ban đầu

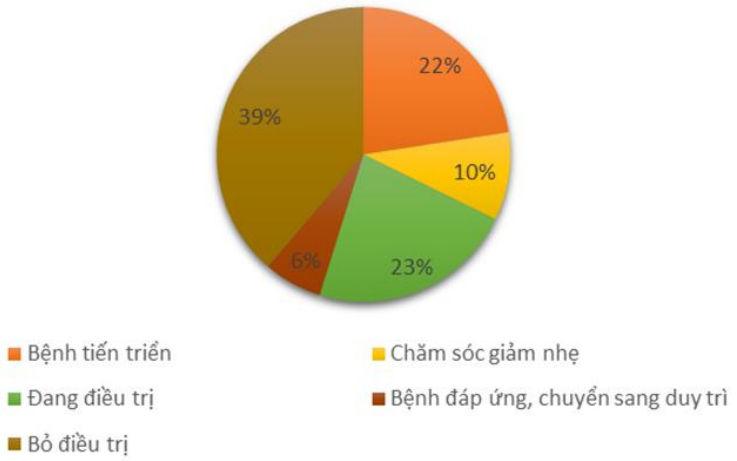
Hướng xử trí	Tần suất	%
Hóa trị	31	52.5
Chăm sóc nâng đỡ	12	20.3
Bỏ điều trị	16	27.1
Tổng	**59**	**100%**

Nhận xét: Trong số 59 bệnh nhân, có 27.1% số bệnh nhân bỏ điều trị, 20.3% số bệnh nhân hướng điều trị chăm sóc giảm nhẹ. Chỉ có 52.5% số bệnh nhân tham gia vào quá trình điều trị (Bảng 2).

Bảng 3. Lựa chọn hóa trị bước 1

Phác đồ	Số bệnh nhân	%
Gemcitabine - Capecitabine	17	54.8
Gemcitabine - Oxaliplatin	1	3.2
Folfirinox	2	6.5
Gemcitabine	4	12.9
Capecitabine	4	12.9
Gemcitabine - Cisplatin	2	6.5
Gemcitabine - Erlotinib	1	3.2
Tổng	**31**	**100,0**

Nhận xét: Trong quá trình điều trị, chỉ có 31 bệnh nhân tham gia hóa trị. Tùy thuộc vào tình trạng đặc điểm lâm sàng của mỗi bệnh nhân, phân loại giải phẫu bệnh, lựa chọn của bác sĩ điều trị, chúng tôi ghi nhận có 7 phác đồ hóa trị được lựa chọn ở bước 1. Chiếm tỷ lệ cao nhất là Gemcitabine – Capecitabine chiếm 54.8%, hai phác đồ kế tiếp được sử dụng là Capecitabine đơn chất và Gemcitabine đơn chất đều chiếm 12.9% (Bảng 3).

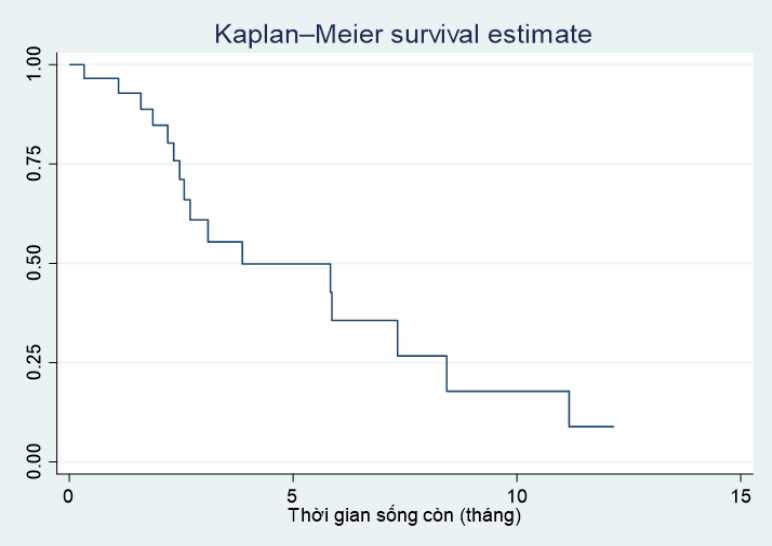


Biểu đồ 4. Tình trạng bệnh nhân tại điểm cắt

Nhận xét: Trong số 31 bệnh nhân được điều trị bằng các liệu pháp toàn thân, có 38.7% số bệnh nhân bỏ điều trị, bệnh tiến triển trong 22.6% số bệnh nhân, có 9.7% số bệnh nhân không thể tiếp tục hóa trị. Hiện có 7 bệnh nhân vẫn đang tiếp tục điều trị (22.6% số bệnh nhân) (Biểu đồ 4).

Bảng 4. Trung vị PFS

Sống còn không bệnh tiến triển (N = 31)	Trung vị
	3.9 tháng



Biểu đồ 5. Trung vị PFS của các bệnh nhân sử dụng hóa trị là 3.9 tháng

Nhận xét: Trung vị PFS trên 31 bệnh nhân có điều trị là 3.9 tháng (Bảng 4, Biểu đồ 5).

Bảng 5. Tỉ lệ đáp ứng

Mức độ đáp ứng	**Số bệnh nhân**	**%**
Bệnh tiến triển (PD)	7	43.75
Bệnh ổn định (SD)	7	43.75
Bệnh đáp ứng một phần (PR)	2	12.5
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	0	0
Tỉ lệ đáp ứng (ORR)	**56.25%**	
Tổng	**16**	**100,0**

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh tiến triển (PD), bệnh ổn định (SD), bệnh đáp ứng một phần (PR) lần lượt là 43.75%, 43.75% và 12.5%, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn (Bảng 5).

Bảng 6. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Giảm bạch cầu	6 (19.4)	1 (3.2)	0	0
Thiếu máu	6 (19.4)	0	0	0
Giảm tiểu cầu	3 (9.7)	1 (3.2)	0	0
Nôn	18 (58.1)	8 (25.8)	0	0
Đau bụng	3 (9.7)	0	0	0
Tiêu chảy	9 (29)	0	0	0
Mệt mỏi	1 (3.2)	2 (6.5)	0	0
Hội chứng bàn tay bàn chân	16 (51.6)	10 (32.3)	0	0

Nhận xét: Độc tính chủ yếu xuất hiện ở grad 1 và 2, không ghi nhận độc tính ở grad 3 và 4 (Bảng 6).

Bảng 7. Đặc điểm PFS theo phân nhóm

Phân nhóm	Trung vị PFS	p*	HR (KTC95%)
Nhóm tuổi			
< 50 tuổi	2,3		1
50 - 60 tuổi	3,9	0,783	0,82 (0,21 - 3,21)
> 60 tuổi	5,8	0,919	0,93 (0,21 - 4,00)
Giới			
Nam	5,8	0,440	1
Nữ	2,6		1,48 (0,54 - 4,09)
Kích thước (mm)			
≤ 50	5,8	0,120	1
> 50	2,7		2,96 (0,71 - 12,4)
ECOG			
1	3,1	0,060	1
2	8,4		0,25 (0,05 - 1,71)
Vị trí bướu			
Đầu tụy	3,1		1
Thân tụy	5,8	0,949	0,96 (0,25 - 3,72)
Đuôi tụy	1,9	0,446	0,39 (0,04 - 4,23)
Thân đuôi tụy	2,5	0,159	3,24 (0,63 - 16,66)
Grad mô học			
Grad 1	8,4		1
Grad 2	3,9	0,802	1,21 (0,26 - 5,75)
Grad 3	3,1	0,963	0,95 (0,13 - 7,14)
Không xác định	1,9	0,617	1,67 (0,22 - 12,69)
Số vị trí di căn			
1	3,9		1
2	5,8	0,351	1,72 (0,55 - 5,39)
3	2,5	0,614	0,66 (0,13 - 3,26)
CA 19-9			
≤ 37	5,9		1
38 - 500	3,9	0,678	1,38 (0,30 - 6,33)
> 500	2,6	0,119	4,27 (0,69 - 26,47)

Nhận xét: Sự khác biệt về PFS trên từng phân nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 8. Mối liên quan giữa tác dụng phụ với phác đồ điều trị

Tác dụng phụ	Phác đồ điều trị		p*
	Gemcitabine – Capecitabine (n = 17)	Các phác đồ khác (n = 14)	
Nôn			
Không	0 (0,0)	5 (35,7)	0,012
Nhẹ	17 (100,0)	9 (64,3)	
Hội chứng bàn tay bàn chân			
Không	1 (5,9)	4 (28,6)	0,148
Nhẹ	16 (94,1)	10 (71,4)	
Mệt mỏi			
Không	16 (94,1)	12 (85,7)	0,576
Nhẹ	1 (5,9)	2 (14,3)	
Đau bụng			
Không	15 (88,2)	13 (92,9)	1,00
Nhẹ	2 (11,8)	1 (7,1)	
Giảm bạch cầu			
Không	13 (76,5)	11 (78,6)	1,00
Nhẹ	4 (23,5)	3 (21,4)	
Thiếu máu			
Không	13 (76,5)	12 (85,7)	0,664
Nhẹ	4 (23,5)	2 (14,3)	
Giảm tiểu cầu			
Không	17 (100,0)	10 (71,4)	0,032
Nhẹ	0 (0,0)	4 (28,6)	
Tiêu chảy			
Không	13 (76,5)	9 (64,3)	0,693
Nhẹ	4 (23,5)	5 (35,7)	
Tăng men gan			
Không	9 (52,9)	7 (50,0)	0,706
Nhẹ	8 (47,1)	6 (42,9)	
Nặng	0 (0,0)	1 (7,1)	

Nhận xét: Sự khác biệt về tác dụng phụ giữa các phác đồ điều trị không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 9. Mối liên quan giữa tác dụng phụ với tổng trạng

Tác dụng phụ	ECOG		p*
	ECOG = 1 (n = 21)	ECOG = 2 (n = 10)	
Nôn			
Không	5 (23,8)	0 (0,0)	0,147
Nhẹ	16 (76,2)	10 (100,0)	
Hội chứng bàn tay bàn chân			
Không	3 (14,3)	2 (20,0)	1,000
Nhẹ	18 (85,7)	8 (80,0)	
Mệt mỏi			
Không	19 (90,5)	9 (90,0)	1,000
Nhẹ	2 (9,5)	1 (10,0)	
Đau bụng			
Không	20 (95,2)	8 (80,0)	0,237
Nhẹ	1 (4,8)	2 (20,0)	
Giảm bạch cầu			
Không	16 (76,2)	8 (80,0)	1,000
Nhẹ	5 (23,8)	2 (20,0)	
Thiếu máu			
Không	17 (80,9)	8 (80,0)	1,000
Nhẹ	4 (19,1)	2 (20,0)	
Giảm tiểu cầu			
Không	19 (90,5)	8 (80,0)	0,577
Nhẹ	2 (9,5)	2 (20,0)	
Tiêu chảy			
Không	14 (66,7)	8 (80,0)	0,677
Nhẹ	7 (33,3)	2 (20,0)	
Tăng men gan			
Không	11 (52,4)	5 (50,0)	0,499
Nhẹ	10 (47,6)	4 (40,0)	
Nặng	0 (0,0)	1 (10,0)	

Nhận xét: Sự khác biệt về tác dụng phụ dựa trên ECOG không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 10. Mối liên quan giữa tác dụng phụ với nhóm tuổi

Tác dụng phụ	Nhóm tuổi		p*
	≤ 60 tuổi (n = 18)	> 60 tuổi (n = 13)	
Nôn			
Không	2 (11,1)	3 (23,1)	0,625
Nhẹ	16 (88,9)	10 (76,9)	

Hội chứng bàn tay bàn chân			
Không	2 (11,1)	3 (23,1)	0,625
Nhẹ	16 (88,9)	10 (76,9)	
Mệt mỏi			
Không	15 (83,3)	13 (100,0)	0,245
Nhẹ	3 (16,7)	0 (0,0)	
Đau bụng			
Không	16 (88,9)	12 (92,3)	1,000
Nhẹ	2 (11,1)	1 (7,7)	
Giảm bạch cầu			
Không	12 (66,7)	12 (92,3)	0,191
Nhẹ	6 (33,3)	1 (7,7)	
Thiếu máu			
Không	14 (77,8)	11 (84,6)	1,000
Nhẹ	4 (22,2)	2 (15,4)	
Giảm tiểu cầu			
Không	16 (88,9)	11 (84,6)	1,000
Nhẹ	2 (11,1)	1 (15,4)	
Tiêu chảy			
Không	13 (72,2)	9 (69,2)	1,000
Nhẹ	5 (27,8)	4 (30,7)	
Tăng men gan			
Không	9 (50,0)	7 (53,9)	1,000
Nhẹ	8 (44,4)	6 (46,1)	
Nặng	1 (5,6)	0 (0,0)	

Nhận xét: Sự khác biệt về tác dụng phụ giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 11. Mối liên quan giữa tác dụng phụ với số vị trí di căn

Tác dụng phụ	**Số vị trí di căn**		**p***
	1 vị trí (n = 12)	**2 - 3 vị trí (n = 19)**	
Nôn			
Không	2 (16,7)	3 (15,8)	1,000
Nhẹ	10 (83,3)	16 (84,2)	
Hội chứng bàn tay bàn chân			
Không	3 (25,0)	2 (10,5)	0,350
Nhẹ	9 (75,0)	17 (89,5)	
Mệt mỏi			
Không	10 (83,3)	18 (94,7)	0,543
Nhẹ	2 (16,7)	1 (5,3)	

Đau bụng			
Không	11 (91,7)	17 (89,5)	1,000
Nhẹ	1 (8,3)	2 (10,5)	
Giảm bạch cầu			
Không	9 (75,0)	15 (78,9)	1,000
Nhẹ	3 (25,0)	4 (21,1)	
Thiếu máu			
Không	11 (91,7)	14 (73,7)	0,363
Nhẹ	1 (8,3)	5 (26,3)	
Giảm tiểu cầu			
Không	8 (66,7)	19 (100,0)	0,016
Nhẹ	4 (33,3)	0 (0,0)	
Tiêu chảy			
Không	8 (66,7)	14 (73,7)	0,704
Nhẹ	4 (33,3)	5 (26,3)	
Tăng men gan			
Không	5 (41,7)	11 (57,9)	0,447
Nhẹ	6 (50,0)	8 (42,1)	
Nặng	1 (8,3)	0 (0,0)	

Nhận xét: Sự khác biệt về tác dụng phụ đối với tình trạng bệnh có mức độ di căn khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân có tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 60,14 tuổi (Bảng 12), hơi cao hơn tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức là 58.1 tuổi[14], hơi thấp hơn các tuổi trung bình của các nghiên cứu được thể hiện trong phân tích gộp của tác giả Heineman[9] và nghiên cứu của tác giả Von Hoff[15] là 63 tuổi. Tuy nhiên vẫn nằm trong khoảng tuổi thường gặp của ung thư tụy trên thế giới là 55 đến 74 tuổi[16].

Bảng 12. Bàn luận nhóm tuổi

Tuổi	Trung bình	Khoảng tuổi
Nghiên cứu của chúng tôi	60.14 tuổi	42 – 78
Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[14]	58.1	31 - 82
Phân tích gộp của tác giá Heinemann[9]	63	22 - 85
Nghiên cứu của tác giả Von Hoff[15]	63	27 - 88
Thế giới[16]	55 - 74	

Tỷ lệ giữa nam và nữ là 1.45/1 cao hơn tỉ lệ của nghiên cứu trên là 1.3/1, trong mức trung bình trên thế giới là 0.75 – 1.54[16] và tương ứng với nhiều nghiên cứu trên thế giới đối với ung thư tụy giai đoạn di căn và tiến triển tại chỗ.

47.5% số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có PS 0, 52.5% số bệnh nhân có PS 1 - 2 (Bảng 13), tỉ lệ này tốt hơn phân tích gộp của

Heinemann có tỉ lệ tương ứng là 37% và 63%[9]. Còn theo nghiên cứu của tác giả Conroy và cộng sự[11] nhóm bệnh nhân có PS 0 là 38%, PS 1 - 2 chiếm 62%, chỉ có 1 bệnh nhân có PS 2, 211/342 bệnh nhân có PS 1, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ PS 1 và 2 lần lượt là 32.2% và 20.3%. Sự khác biệt lớn này là do trong nghiên cứu của tác giả Conroy, là một thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả của hóa trị, đã loại các bệnh nhân có PS kém, không đủ khả năng điều trị với hóa trị.

Bảng 13. Bàn luận về tổng trạng

Tuổi	PS 0 (%)	PS 1 (%)	PS 2 (%)
Nghiên cứu của chúng tôi	47.5	32.2	20.3
Nghiên cứu của tác giả Conroy[11]	38	61.7	0.3
Phân tích gộp của tác giá Heinemann[9]	37	63	

Vị trí u nguyên phát thường gặp nhất là ở đầu tụy, chiếm 37.3%, kế đến là thân tụy, chiếm 28.8% và đuôi tụy chiếm 10.2%, u ở vị trí chuyển tiếp là đầu – thân tụy là 4.8% và thân – đuôi tụy là 16.9% (Bảng 14). Nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[14] tỉ lệ bướu nguyên phát ở đầu tụy là 51.8% và thân đuôi tụy là 48.2%, tuy nhiên lại tương hợp với nghiên cứu của tác giả Conroy và cộng sự[11] có tỷ lệ bướu nguyên phát ở đầu tụy là 38%, thân tụy là 32.4% và đuôi tụy là 26.3%. Một nghiên cứu khác của tác giả Von Hoff và cộng sự[15] có tỉ lệ bướu nguyên phát ở đầu, thân và đuôi tụy lần lượt là 43%, 31% và 25%, do đó sự khác biệt này có thể là ngẫu nhiên.

Bảng 14. Bàn luận về vị trí bướu

Vị trí bướu	Đầu tụy	Thân tụy	Đuôi tụy
Nghiên cứu của chúng tôi	37.3	28.8	10.2
Nghiên cứu của tác giả Conroy[11]	38	32.4	26.3
Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[14]	51.8	48.2	
Nghiên cứu của tác giả Von Hoff[15]	43	31	25

Trong nghiên cứu của chung tôi, kích thước bướu nguyên phát nhỏ nhất là 20mm, lớn nhất là 120mm, trung bình là 44.02mm, nhỏ hơn nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[14], có kích thước bướu trung bình là 58mm, tuy nhiên các kích thước lớn nhất và nhỏ nhất là 115mm và 25mm, cho thấy sự khác biệt có thể là ngẫu nhiên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% số bệnh nhân đều là carcinom tuyến, sự khác biệt nằm ở grad mô học, grad 1 chiếm 11.9%, grad 2 chiếm 49.2%, grad 3 chiếm 15.2%, có một số lượng bệnh nhân không xác định grad mô học chiếm 23.7% (Bảng 15). Theo nghiên cứu của tác giả Heinemann và cộng sự có grad mô học 1, 2, 3 lần lượt là 22%, 43%, 35%[9] và 7.2%, 65%, 27.8% theo nghiên cứu của tác giả Scheithauer và cộng sự[17]. Các chỉ số cho thấy tỉ lệ không đồng nhất giữa các nghiên cứu và trong nghiên cứu của chúng tôi còn một tỉ lệ thuộc nhóm không xác định.

Bảng 15. Bàn luận về grad mô học

Grad mô học	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Nghiên cứu của chúng tôi	11.9	49.2	15.2
Phân tích gộp của tác giả Heinemann[9]	22	43	35
Nghiên cứu của tác giả Scheithauer[17]	7.2	65	27.8

Cả 59 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có thông tin về chi số CA19.9 tại thời điểm chẩn đoán có 25.4% bệnh nhân có CA 19.9 bình thường. Có 44 bệnh nhân tăng nồng độ CA19.9 chiếm 74,6%, trong trong đó có 35.6% bệnh nhân có CA19.9 tăng trên 500U/mL (Bảng 16). Nghiên cứu của chúng tôi có các chỉ số tương đồng với tác giả Lê Thanh Đức[14] 22,3% bệnh nhân có CA 19.9 bình thường. Có 132 bệnh nhân tang nồng độ CA19.9 chiếm 78,7%, trong trong đó có 42,1% bệnh nhân có CA19.9 tăng trên 500U/mL. Một nghiên cứu khác của tác giả Trịnh Phạm Mỹ Lệ[18] có tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số CA19.9 bình thường là 31%, tăng là 69% và tỉ lệ bệnh nhân có CA19.9 tăng cao là 43.1%.

Bảng 16. Bàn luận về Ca 19.9

CA 19.9	< 37	37 - 500	> 500
Nghiên cứu của chúng tôi	25.4	39	35.6
Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[14]	22,3	36,5	41,2
Nghiên cứu của tác giả Trịnh Phạm Mỹ Lệ[18]	31	69	43.1

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận di căn gan trong 49.2% số bệnh nhân, và hạch (bao gồm hạch ổ bụng, hạch trên đòn) là 44.1%, ngoài ra các vị trí di căn khác như phổi và phúc mạc lần lượt là 13.6% và 25.5% (Bảng 17). Các bệnh nhân có tình trạng bướu xâm lấn tại chỗ vào các cơ quan khác là 35.6%, các cơ quan đó bao gồm các mạch máu quanh tụy như động - tĩnh mạch lách, động – tĩnh mạch mạc treo tràng trên và dưới, ngoài ra còn các cơ quan khác như tá tràng, dạ dày, rốn gan. Tỷ lệ này khác biệt nhiều với các nghiên cứu của các tác giả khác như Lê Thanh Đức[14], Von Hoff[15] và Heinemann[9] do các nghiên cứu trên có tỉ lệ di căn gan hơn 80%, các vị trí di căn khác như phổi và phúc mạc gần giống nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[14], khác với hai tác giả còn lại. Các nghiên cứu trên không ghi nhận tỉ lệ bướu xâm lấn tại chỗ.

Bảng 17. Bàn luận về vị trí di căn

Vị trí di căn	Gan	Hạch	Phúc mạc	Phổi
Nghiên cứu của chúng tôi	49.2	44.1	25.5	13.6
Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức[14]	80,3	6,5	31,8	13,1
Phân tích gộp của tác giả Conroy[11]	87.6	25.8	19	24
Nghiên cứu của tác giả Von Hoff[15]	84		3	39

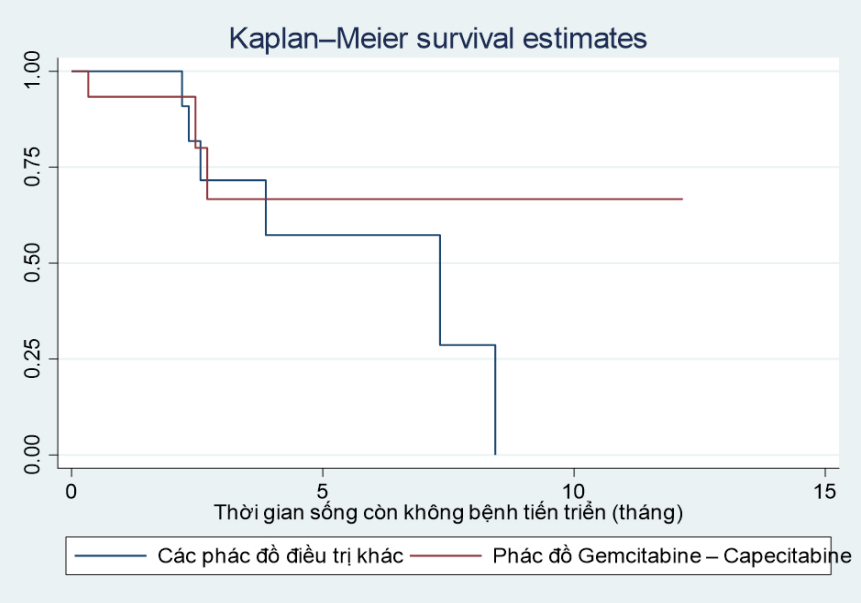
Trong số các bệnh nhân được ghi nhận, có 27.1% số bệnh nhân bỏ điều trị, 20.3% số bệnh nhân đánh giá không thể dung nạp hóa trị do thể trạng kém, chỉ có 52.5% số bệnh nhân (31/59 bệnh nhân) đồng ý thực hiện hóa trị. Phác đồ đơn chất được sử dụng nhiều

nhất là Gemcitabine và Capecitabine chiếm tỉ lệ giống nhau là 12.9% số bệnh nhân do đây hai nhóm thuốc nền tảng trong điều trị ung thư tụy di căn[4]. Phác đồ hóa trị phối hợp được sử dụng nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi trên các bệnh nhân này là Gemcitabine - Capecitabine chiếm 54.8% số bệnh nhân. Việc sử dụng phác đồ này dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu về hiệu quả của Gemcitabine đơn chất so với chăm sóc nâng đỡ hoặc Capecitabine[7] cũng như việc phối hợp Gemcitabine với Capecitabine hiện quả hơn so với Gemcitabine đơn chất[10]. Phác đồ FOLFIRINOX cũng được sử dụng do có hiệu quả trong nghiên cứu của tác giả Conroy[11], tuy nhiên số lượng rất hạn chế do độc tính cao và ảnh hưởng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân[12]. Các phối hợp thuốc giữa Gemcitabine với các thuốc nhóm Platinum (Cisplatin, Oxaliplatin) cũng được sử dụng do có hiện quả trong nghiên cứu của tác giả Heinemann[9] tuy nhiên số lượng còn ít.

Sau thời gian 2 năm theo dõi trên 31 bệnh nhân thực hiện hóa trị có 38.7% số bệnh nhân bỏ điều trị, bệnh tiến triển trong 22.6% số bệnh nhân, có 9.7% số bệnh nhân không thể tiếp tục hóa trị. Hiện có 7 bệnh nhân vẫn đang tiếp tục điều trị (22.6% số bệnh nhân). Lý do các bệnh nhân bỏ điều trị là do không muốn tiếp tục hóa trị, chọn lựa phương pháp điều trị khác hay tử vong, 3 bệnh nhân không thể tiếp tục hóa trị do suy kiệt, tắc mật và suy gan, được chuyển hướng điều trị sang chăm sóc giảm nhẹ.

Trong các bệnh nhân thực hiện hóa trị, có trung vị PFS là 3.9 tháng theo biểu đồ 1. Nghiên cứu của tác giả Conroy[11] so sánh giữa FOLFIRINOX và Gemcitabine trong điều trị bước 1 có PFS lần lượt là 6.4 tháng và 3.4 tháng. Một nghiên cứu khác của tác giả Von Hoff[15] so sánh giữa phối hợp thuốc Gemcitabine và Nab - Paclitaxel với Gemcitabine có PFS lần lượt là 5.5 tháng và 3.7 tháng. Phân tích gộp của tác giả Heinemann về phối hợp giữa Gemcitabine và nhóm Platinum có PFS của nhóm phối hợp là 24 tuần và đơn trị là 15 tuần. Chỉ số PFS chung của các phác đồ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với chỉ số PFS của nhánh đơn trị trong các nghiên cứu trên do phần lớn các phác đồ là phối hợp, có 25.8 số bệnh nhân sử dụng các phác đồ đơn trị, ngoài ra do cỡ mẫu ít, chỉ số PFS cũng bị ảnh hưởng do có một tỉ lệ đáng kể số bệnh nhân bỏ điều trị.

Phần lớn bệnh nhân sử dụng phác đồ Gemcitabine - Capecitabine (chiếm 54.8% số bệnh nhân điều trị toàn thân), chúng tôi thực hiện phân tích PFS của nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ Gemcitabine-Capecitabine với các bệnh nhân sử dụng các phác đồ khác (Biểu đồ 6), cho kết quả trung vị PFS của nhóm bệnh nhân sử dụng Gemcitabine - Carboplatin là 5.8 tháng, còn các phác đồ khác là 3.9 tháng. Kết quả trung vị PFS của phối hợp thuốc Gemcitabine-Capecitabine trên các nghiên cứu của tác giả Cunningham và cộng sự[19] có PFS là 5.3 tháng và nhóm sử dụng Gemcitabine đơn chất là 3.8 tháng, còn theo nghiên cứu của tác giả Scheithauer và cộng sự[17] chỉ số PFS của nhóm bệnh nhân sử dụng phối hợp thuốc Gemcitabine – Capecitabine so với sử dụng Gemcitabine đơn chất lần lượt là 5.1 tháng và 4 tháng. Phân tích PFS trên phác đồ Gemcitabine – Capecitabine có kết quả tương tự so với các nghiên cứu trên, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p = 0.989$). Phân tích PFS trên từng phân nhóm cho thấy sự khác biệt về PFS không có ý nghĩa thống kê (Bảng 7).



Biểu đồ 6. Trung vị PFS của các bệnh nhân sử dụng Gemcitabine – Capecitabine là 5.8 tháng, các phác đồ khác là 3.9 tháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh tiến triển (PD), bệnh ổn định (SD), bệnh đáp ứng một phần (PR) lần lượt là 43.75%, 43.75% và 12.5%, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn với tỉ lệ đáp ứng (ORR) là 56.25%. Tỉ lệ này khác biệt với các nghiên cứu trên thế giới với mức ORR là 7 - 31%[4], có thể do cỡ mẫu nhỏ và số lượng lớn bệnh nhân bỏ điều trị. Đặc biệt tất cả các trường hợp bệnh nhân đáp ứng một phần đều là các bệnh nhân sử dụng phối hợp thuốc FOLFIRINOX, là phác đồ có tỉ lệ đáp ứng cao nhất hiện tại[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính chủ yếu xuất hiện ở grad 1 và 2, ít ghi nhận độc tính ở grad 3 và 4. Độc tính gặp nhiều nhất là nôn và hội chứng bàn tay bàn chân, phần lớn bệnh nhân sử dụng các phác đồ có Capecitabine giải thích sự xuất hiện của hội chứng bàn tay bàn chân, các phối hợp thuốc Folfirinox được sử dụng kèm với G - CSF dự phòng nguyên phát nên hạn chế các độc tính về huyết học. Sự xuất hiện các tác dụng phụ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên từng phân nhóm nguy cơ. (Bảng 8 đến 11).

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm khảo sát việc điều trị bước 1 của ung thư tụy tái phát, di căn hay không mổ được, các chỉ số về hiệu quả, độc tính tương hợp với các nghiên cứu trên thế giới mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Do đó cần thực hiện thêm với số mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài để có thể chứng minh lợi ích của việc điều trị toàn thân trên nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ilic, I. and M. Ilic,** International patterns in incidence and mortality trends of pancreatic cancer in the last three decades: A joinpoint regression analysis. World J Gastroenterol, 2022. 28(32): p. 4698 - 4715.
2. **Quaresma, M., M.P. Coleman, and B. Rachet,** 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971-2011: a population-based study. Lancet, 2015. 385(9974): p. 1206 - 18.

3. **Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal,** Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin, 2018. 68(1): p. 7 - 30.
4. **Ghosn, M., et al.,** Optimum chemotherapy in the management of metastatic pancreatic cancer. World J Gastroenterol, 2014. 20(9): p. 2352 - 7.
5. **Sung, H., et al.,** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin, 2021. 71(3): p. 209 - 249.
6. **Ferlay J, C.M.a.B.F.,** Cancer Incidence in Five Continents. (CI5plus: IARC CancerBase No. 9).
7. **Burris, H.A., 3rd, et al.,** Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol, 1997. 15(6): p. 2403 - 13.
8. **Moore, M.J., et al.,** Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol, 2007. 25(15): p. 1960 - 6.
9. **Heinemann, V., et al.,** Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. Ann Oncol, 2007. 18(10): p. 1652 - 9.
10. **Sultana, A., et al.,** Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol, 2007. 25(18): p. 2607 - 15.
11. **Conroy, T., et al.,** FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med, 2011. 364(19): p. 1817 - 25.
12. **Gourgou-Bourgade, S., et al.,** Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol, 2013. 31(1): p. 23 - 9.
13. **Hoff, D.D.V., et al.,** Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). 2013. 31(4_suppl): p. LBA148-LBA148.
14. **Lê, T.Đ. and T.L. Bùi,** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn tiến triển, di căn tại bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam, 2023. 524(1A).
15. **Von Hoff, D.D., et al.,** Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med, 2013. 369(18): p. 1691-703.
16. **Lippi, G. and C. Mattiuzzi,** The global burden of pancreatic cancer. Arch Med Sci, 2020. 16(4): p. 820 - 824.
17. **Scheithauer, W., et al.,** Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. Ann Oncol, 2003. 14(1): p. 97-104.
18. **Lệ, T.P.M., H. Đ. Q. D., and T. V. H.,** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, sinh học và siêu âm nội soi ở bệnh nhân ung thư tuỵ tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, 2021. 11/2021(1): p. 60.
19. **Cunningham, D., et al.,** Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(33): p. 5513 - 8.

100 NĂM TIẾN BỘ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG

Lê Quang Nghĩa[1]

TÓM LƯỢC

Tiến bộ trong phẫu thuật và điều trị hỗ trợ đã đưa đến những kết quả vô cùng ngoạn mục trong điều trị ung thư trực tràng. Phẫu thuật giữ vai trò chính cho ra kết quả này. Các tiến bộ trong phẫu thuật dựa vào các nghiên cứu về giải phẫu học và sinh lý học.

Lịch sử dựa vào 2 dự kiện chính là cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) và cắt gian cơ thắt (ISR). Bài này nêu lên các tiến bộ sau hơn 100 năm nghiên cứu về điều trị ung thư trực tràng của các người đi trước cho ra các chứng cứ về chuyên ngành này.

SUMMARY

100 YEARS ADVANCES IN TREATMENT OF RECTAL CANCER

Advances in surgical and adjuvant therapies have resulted in a dramatic improvement in outcomes of rectal cancer. Surgery plays a chief role in therapy. These surgical advancements result from extensive research in the fields of anatomy and physiology.

Much history lies behind the recent surgical breakthroughs of total mesorectal excision (TME) and intersphincteric resection (ISR). This article outlines the changes in surgical therapy for rectal cancer over more than a century based on clinical trials performed to provide scientific evidence for these therapies.

Keywords: Radiation therapy, rectal cancer, surgery.

[1]*GS. Bệnh viện Bình Dân*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quang Nghĩa

Email: prof.lequangnghia@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

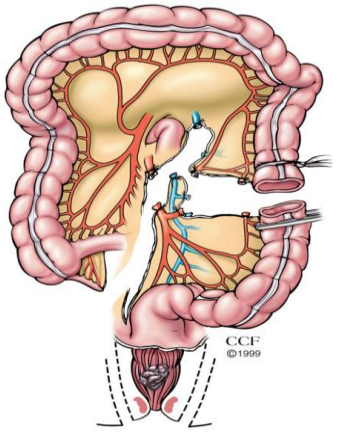
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1908, William Ernest Miles, đăng trong tạp chí Lancet, giới thiệu cơ bản về mổ ung thư trực tràng. Ông phối hợp giải phẫu học và sinh học với sự hỗ trợ của gây mê tân thời. Các nhà giải phẫu thế kỷ 19 đã biết về các mạc vùng chậu. Thời kỳ này gây mê cũng phối hợp giữa tê tủy sống và thuốc mê khí khiến cho phẫu thuật viên mổ trong tình trạng giãn cơ tốt. Joseph Lister phát triển ngành vô trùng giảm tỷ lệ viêm phúc mạc.

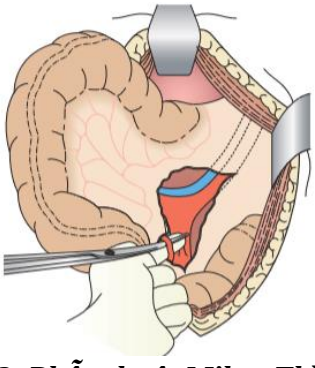
Đóng góp của Miles là lấy trọn đường bạch huyết (tân dịch) theo bướu làm một khối (en- block). Các nguyên tắc này sau 100 năm chỉ thay đổi một ít.



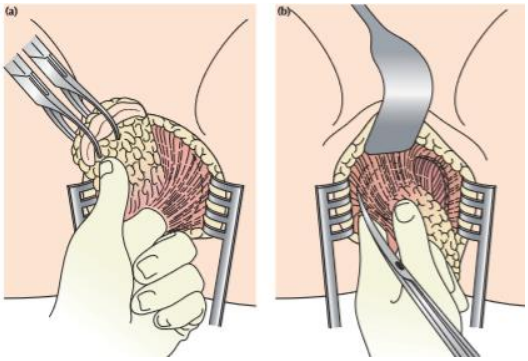
Hình 1. W.E Miles (1869 - 1947)



Hình 2. Phẫu thuật Miles



Hình 3. Phẫu thuật Miles. Thì bụng



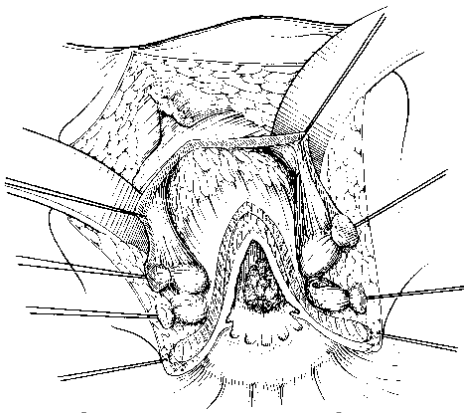
Hình 4. Phẫu thuật Miles. Thì tầng sinh môn

II. ĐƯỜNG VÀO ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG

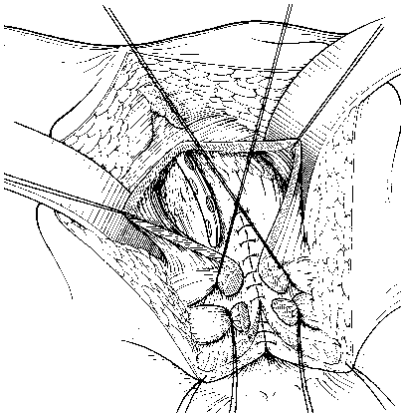
2.1. Ngả tầng sinh môn (Perineal and sacral resection):

Đầu thế kỷ 19 các tác giả chưa biết cắt trực tràng và chỉ làm hậu môn nhân tạo trên dòng để điều trị tắc ruột. Trường hợp cắt ngả tầng sinh môn được thực hiện lần đầu bởi Jean Faget năm 1739 do thủng trực tràng. Năm 1826, Jacques Lisfranc chỉ cắt vài cm trực tràng đoạn xa. Năm 1874, Theo Dor Kocher tả đường vào đi ngang xương thiêng có cắt xương cụt, rồi Paul Kraske mở rộng thêm đường mổ. Đường vào cạnh xương thiêng cũng được York-Mason mô tả.

Năm 1926, Lockhart-Mummery mở hậu môn nhân tạo trước khi cắt trực tràng qua ngả tầng sinh môn. Tỷ lệ tử vong là 8,5% và được xem là tốt thời bấy giờ. Năm 1932, Gabriel thực hiện tiếp phẫu thuật này.



Hình 5. Cắt ngang và đánh dấu các cơ thắt trong phẫu thuật York-Mason



Hình 6. Khâu lại các các cơ thắt trong phẫu thuật York-Mason

2.2. Ngả sau:

Năm 1970, Mason để giải quyết vấn đề đã tả kỹ thuật mổ ngang cơ thắt. Kỹ thuật này tạm thời cắt cơ thắt trong, cơ thắt ngoài có đánh dấu và cơ nâng hậu môn rồi cắt trực tràng thấy rõ. Tiếp theo là khâu lại các cơ. Tuy nhiên do tỷ lệ tái phát tại chỗ cao nên trong khi mổ cần xác định bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh mức xâm nhập đầu trên của bướu.

2.3. Ngả trước:

2.3.1. Phẫu thuật Miles (Abdominoperineal resection) (Miles procedure) (APR):

Miles học Y tại St.Bartholomew Hospital ở Luân Đôn và hành nghề năm 1891. Ông là môn đệ của Harrison Cripps, nổi tiếng với công trình nghiên cứu về bệnh học trực tràng, xuất bản năm 1884.

Năm 1908, William Ernest Miles, đăng trong tạp chí Lancet, giới thiệu cơ bản về mổ ung thư trực tràng. Ông phối hợp giải phẫu học và sinh học với sự hỗ trợ của gây mê tân thời. Thời kỳ này gây mê cũng phối hợp giữa tê tủy sống và thuốc mê khí khiến cho phẫu thuật viên mổ trong tình trạng giãn cơ tốt. Joseph Lister phát triển ngành vô trùng giảm tỷ lệ viêm phúc mạc.

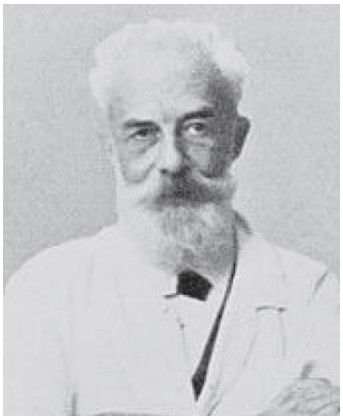
Đóng góp của Miles là lấy trọn đường bạch huyết (tân dịch) theo bướu làm một khối (en- block). Các nguyên tắc này sau 100 năm chỉ thay đổi một ít.

2.3.2. Phẫu thuật Hartmann: Nguyên nhân tử vong sau cắt trực tràng ngả tầng sinh môn là viêm phúc mạc. Hai tiến bộ trong thế kỷ 19 đã giúp mổ ngả bụng. Sự phối hợp giữa tê tủy sống và gây mê khí đã tạo giãn cơ khiến phẫu thuật viên tiến vào tiểu khung dễ dàng hơn. Thứ hai, Joseph Lister đã quy định nguyên tắc vô trùng trong khi mổ. Cùng thời điểm này, Goodyear đã chế ra găng tay vô trùng.

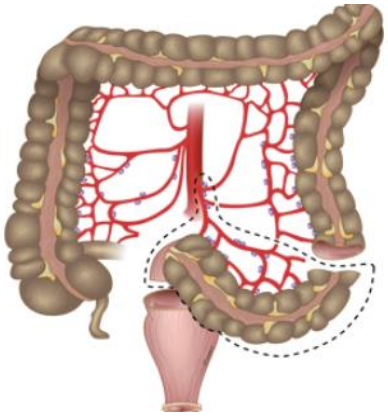
Năm 1921, Henry Hartmann tả kỹ thuật mang tên mình. Nội dung kỹ thuật gồm cắt ngang trực tràng khâu bít lại, đầu trên được đưa ra làm hậu môn nhân tạo. Tỷ lệ tử vong của phẫu thuật Hartmann thấp hơn phẫu thuật Miles vì mất máu ít hơn. Về sau hậu môn nhân tạo có thể được đóng lại hay không.

Ngày nay phẫu thuật Hartmann vẫn còn được áp dụng trong mổ cấp cứu thủng ung thư trực tràng hoặc thủng túi thừa xích ma.

Do ung thư ở vị trí này thì có hiện tượng di căn hạch xuống phía dưới nên Dixon ở Mayo Clinic tả kỹ thuật cắt trước. Phẫu thuật này dành cho ung thư ở đoạn trực tràng trên hoặc ở ranh giới trực tràng-xích ma. Morgan và cộng sự nhận thấy cắt trước có tiên lượng tương tự phẫu thuật Miles. Ung thư trực tràng tới thời kỳ giữ lại hậu môn.



Hình 7. Henri Albert Hartmann (1860 - 1952)



Hình 8. Phẫu thuật Hartmann

2.4. Giữ lại chức năng cơ thắt trong mổ ung thư trực tràng:

2.4.1. Phẫu thuật kéo tuột (pull-through): Nội dung là cắt phần dưới trực tràng qua ngả tầng sinh môn và nối đại tràng với hậu môn. Vào khoảng năm 1940, Babcok và Bacon cả hai đều mô tả phẫu thuật pull-through qua ngả hậu môn - bụng trong đó trực tràng được cắt nhưng giữ lại cơ thắt ngoài và một đoạn đại tràng được lôi ra

ngoài, 2 - 3 tuần sau mới cắt bỏ đoạn ruột này.

Năm 1952, Black cải tiến bằng cách giữ cơ thắt trong lẫn cơ thắt ngoài. Turnbull và Cuthbertson dùng kỹ thuật sau khi cắt trực tràng thì phần mõm trực tràng còn lại được lộn ra ngoài đi ngang hậu môn và đại tràng được lộn ra ngoài ổ bụng. Thì thứ hai phần đại tràng dư được cắt bỏ miệng nối được thực hiện bên ngoài khung chậu, mõm trực tràng được đẩy ngược vào trong và như vậy miệng nối chạy trở vào vùng chậu. Phẫu thuật này được dùng cho ung thư trực tràng và bệnh Hirschsprung.

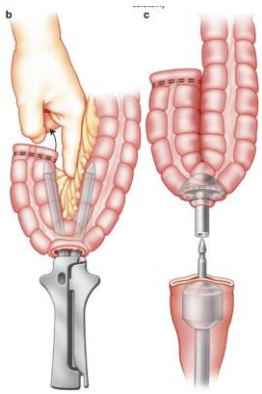
Năm 1972, Parks tả phẫu thuật trong đó trực tràng được cắt đến cơ nâng hậu môn. Niêm mạc phần trên ống hậu môn được cắt theo ngả hậu môn và đại tràng được đưa xuống nối với niêm mạc hậu môn ở vị trí đường lược. Qua khảo sát về giải phẫu và sinh lý học, Parks nhận thấy không cần phải luôn luôn giữ 6 - 8cm phần còn lại của đoạn trực tràng - ống hậu môn và quan trọng hơn là không làm tổn thương cơ thắt và các cơ vùng chậu. Phẫu thuật Parks là một tiến bộ nhưng không được phổ biến vì thực hiện khó.

Các chuyên gia về sau để giữ hậu môn và giữ chức năng đại tiện tối đa đã phát triển 2 phẫu thuật: Tạo túi và phẫu thuật liên cơ thắt (colonic pouch surgery và intershincteric resection: IRS).

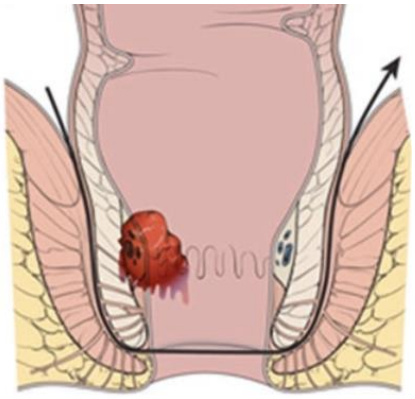
2.4.2. Phẫu thuật tạo túi (colonic pouch surgery): Chức năng đại tiện bao gồm túi chứa trực tràng và chức năng cơ thắt. Để tạo chức năng túi chứa trực tràng Parc và Lazorthes năm 1986 đã nghĩ ra kỹ thuật tạo túi (J-pouch). Phát xuất từ phẫu thuật điều trị viêm loét đại tràng và đa políp trong gia đình với cắt toàn bộ đại tràng làm túi J nối với hậu môn.

Năm 1991, Kusunoki và cộng sự lần đầu tiên so sánh nối thẳng và tạo túi J trong ung thư trực tràng thấp thì thấy chức năng đại tiện trong nhóm tạo túi tốt hơn nhiều. Về sau Hida cùng cộng sự và Lazorthes nhận thấy tạo túi 5cm cho kết quả tốt nhất.

Năm 2001, Z'graggen và cộng sự là những người đầu tiên dùng đại tràng tạo hình túi và nối tận - bên với trực tràng cho kết quả tốt với 41 trường hợp sau 8 tháng. Mantyh khuyến cáo khi tạo túi J khó thì nên thay bằng đại tràng tạo hình túi sẽ dễ hơn.



Hình 11. Phẫu thuật tạo túi hình J (J-pouch)



Hình 12. Cắt gian cơ thắt (ISR). Cắt toàn phần cơ thắt trong (total)

2.4.3. Cắt gian cơ thắt (Intersphincteric resection-ISR-): Năm 1977, Lyttle và Parks mô tả kỹ thuật bóc tách trực tràng và ống hậu môn theo ngả gian cơ thắt để điều trị bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease, IBS). Năm 1981, Shafik cũng tả kỹ thuật tương tự để điều trị bệnh trực tràng lành tính và ác tính.

Năm 1982, Parks và Percy mô tả kỹ thuật cắt trước cực thấp (ultralow anterior resection-uLAR-) và nối đại tràng với hậu môn (coloanal anastomosis-CAA-). Nội dung kỹ thuật này gồm bóc tách niêm mạc ngay trên đường lược rồi nối tay trong ống hậu môn. Về sau có kỹ thuật dùng 2 staplers (double stapled) nên nối dễ hơn.

Trong kỹ thuật cắt trực tràng gian cơ thắt (ISR) có thể cắt một phần hoặc cắt toàn phần cơ thắt trong rồi nối đại tràng - hậu môn theo:

- Nối tận - tận (CAA).
- Tạo túi J (J - pouch).
- Tạo hình đại tràng (coloplasty).
- Nối đại tràng - hậu môn tận - bên.
- Nối tay hoặc nối bằng stapler.

Nhờ tiến bộ về kỹ thuật trong một số trường hợp chọn lọc còn có kỹ thuật cắt cơ thắt ngoài hoặc cơ nâng hậu môn cho các trường hợp ung thư xâm lấn 2 cấu trúc này.

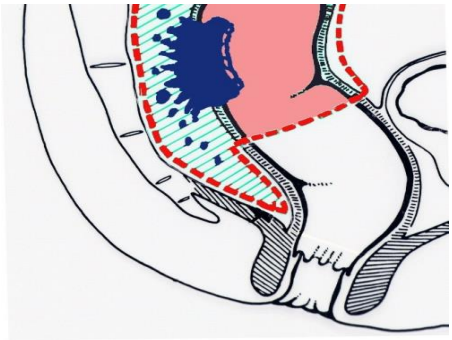
Cắt gian cơ thắt là phẫu thuật an toàn và hữu hiệu dành cho ung thư trực tràng thấp. Với những bệnh nhân ngày xưa phải chịu phẫu thuật Miles thì ngày nay có thể cắt gian cơ thắt nhất là trước mổ có điều trị tân hỗ trợ down-staging bướu. Để đánh giá chính xác cần có MRI để việc chọn lựa phẫu thuật đúng.

2.5. Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (Total Meso Rectal Excision) (TME): Năm 1986, Phil Quirke lưu ý việc lan ra bề ngang trong ung thư trực tràng. Tác giả này cho rằng đó là nguyên nhân gây tái phát và thời gian sống 5 năm thấp. Việc bóc tách vùng trước xương thiêng bằng tay là sai lầm vì làm vỡ bao riêng của mạc treo trực tràng khiến tái phát vùng tiểu khung.

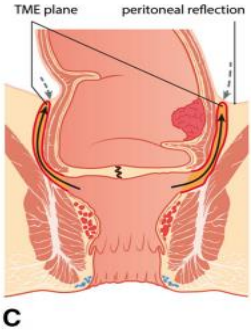
Heald đề nghị cắt trực tràng theo mặt phẳng trong bào thai. Ông cho rằng trực tràng là khúc ruột đuôi cùng với mạc treo trực tràng phát triển làm một khối. Năm 1982, Heald mô tả kỹ thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (Total MesoRectal Excision) (TME) cắt làm một khối (en-bloc) bướu và mạc treo trực tràng cho tới cơ nâng hậu môn bằng cách bóc tách bằng dao, dao điện hoặc bằng kéo theo mặt phẳng vô mạch giữa mạc treo trực tràng và mô chung quanh.

Tránh bóc tách tù khiến ít chảy máu và ít rối loạn các cơ quan sau mổ. Kỹ thuật TME làm giảm đáng kể tỷ lệ tái phát tại chỗ (từ 12 - 20% xuống còn 4%) và cho phép cắt cực thấp rồi nối đại tràng - hậu môn (coloanal anstomosis). Nhờ vậy tỷ lệ áp dụng phẫu thuật Miles chỉ còn 15% các trường hợp.

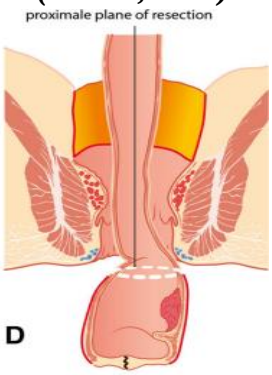
Phẫu thuật giữ cơ thắt còn được thuận lợi nhờ có hóa trị tân hỗ trợ hoặc hóa - xạ tân hỗ trợ làm down staging bướu. Nhờ vậy bệnh nhân ngày trước cần làm phẫu thuật Miles ngày nay có thể mổ theo gian cơ thắt (Intersphincteric Resection) (ISR). Phác đồ này là chuẩn ở Âu - Mỹ trong khi ở Nhật dựa vào nạo hạch bên.



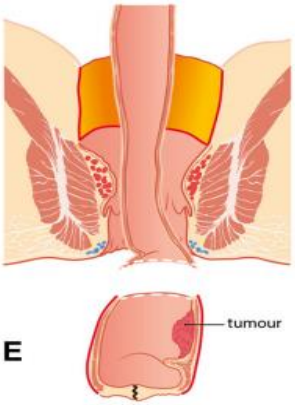
Hình 13. Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (Health, 1986)



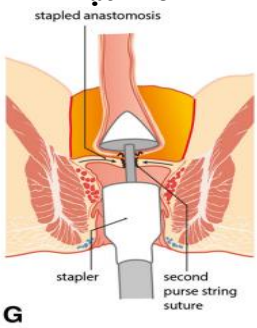
Hình 14. Cắt toàn bộ mạc treo trực tràng từ hậu môn đi ngược lên bụng (taTME)



Hình 15. Ruột có bướu được đưa ra ngoài hậu môn



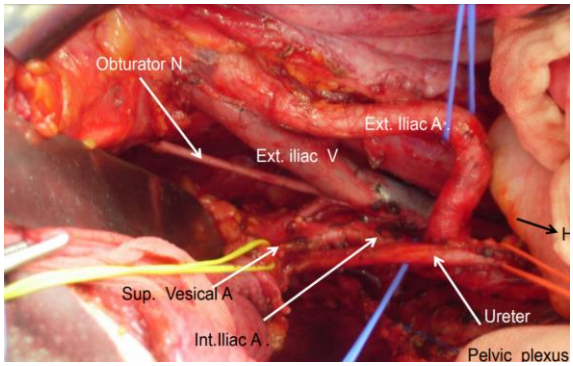
Hình 16. Cắt đoạn ruột có bướu



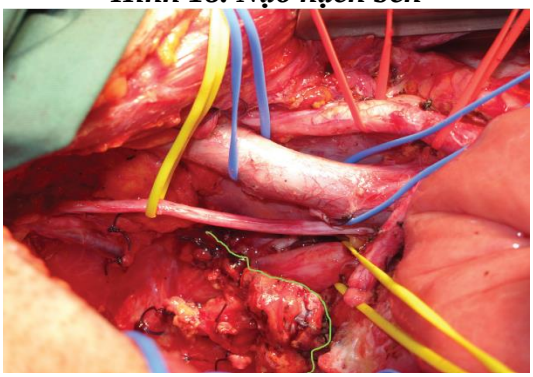
Hình 17. Nối ruột bằng stapler



Hình 18. Nạo hạch bên



Hình 19. Nạo hạch bên



Hình 20. Nạo hạch bên

2.6. Nạo hạch bên (Lateral lymph node dissection): Nạo hạch bên được Deddish đề nghị năm 1956 coi như một phần của điều trị ung thư trực tràng mặc dù tỷ lệ rối loạn niệu - sinh dục rất cao. Stearns và Bacon cũng nghiên cứu và thấy di căn qua hạch bên chậu có nhiều.

Về sau phẫu thuật nạo hạch bên được người Nhật áp dụng lại và thấy tỷ lệ tài phát giảm và sống còn cao hơn. Tiên lượng ngang với TME kèm hóa - xạ tân hỗ trợ. Hiện tại người Nhật nạo hạch bên thường xuyên và không cần hóa - xạ tân hỗ trợ.

Mổ tận gốc trừ căn kèm nạo hạch bên thì Âu - Mỹ đã bỏ vì cho rằng di căn hạch ít mà nếu có thì chứng tỏ bệnh không còn cứu chữa được. Hơn nữa nạo hạch bên mất máu nhiều, thời gian mổ kéo dài và dễ tổn hại dây thần kinh tự động gây rối loạn niệu - sinh dục. Hạch bên nếu có thì xạ trị tân hỗ trợ có thể kiểm soát được.

2.7. Cắt trực tràng giữ dây thần kinh (Nerve Preserving Rectal Resection): Từ lâu người ta xem trong phẫu thuật cắt ung thư trực tràng thì phạm tùng thần kinh tự động vùng chậu là không thể tránh được. Nhưng dần dần có nhiều nghiên cứu chỉ cắt bướu giữ tùng thần kinh để phục vụ phẩm chất cuộc sống cho bệnh nhân.

Quan niệm giữ thần kinh bắt nguồn từ Nhật Bản. Hojo và Moriya mô tả kỹ thuật mới giữ lại thần kinh tự động của hệ niệu - sinh dục (như thần kinh hạ vị - hypogastric nerve-), tùng thần kinh hạ vị dưới - hypogastric plexus-), và pelvic sphlanchnic nerve.

Phẫu thuật viên người Mỹ, Enker, phối hợp kỹ thuật TME với bảo tồn thần kinh giữ được chức năng niệu - dục ở 90% các trường hợp. Moriya khảo sát tiền cứu 47 bệnh nhân chứng minh phẫu thuật này an toàn. Dẫu sao thì rối loạn chức năng niệu - dục vẫn là vấn đề rất lớn.

2.8. Cắt bướu ngả hậu môn (Transanal local resection): Cắt ngả hậu môn cổ điển chỉ lấy niêm mạc chứ không lấy trọn bướu và hạch bạch huyết.

Kraske và Volkmann mô tả kỹ thuật cắt bướu ngả hậu môn dành cho ung thư trực tràng tại chỗ. Năm 1970, Parks và cộng sự cắt políp nhung mao qua ngả hậu môn. Dung dịch mặn đẳng trương được tiêm dưới niêm và sau khi cắt políp rồi thì niêm được khâu lại.

Hướng dẫn về ung thư đại - trực tràng của Nhật năm 2019 khuyến cáo kỹ thuật cắt ngả hậu môn dành cho ung thư ở giai đoạn cTis và cT1 (xâm lấn nhẹ).

Năm 1984, Buess và cộng sự phát triển kỹ thuật transanal endoscopic microsurgery (TEM). Gần đây, Atallah đề nghị kỹ thuật transanal minimally invasive surgery (TAMIS) dùng dụng cụ mổ nội soi thông thường.

III. PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRỰC TRÀNG

Tiến bộ về ngoại khoa từ khi Miles quảng bá phẫu thuật này ngoài giữ chức năng của cơ quan niệu - dục mà còn nhắm vào điều trị ung thư. Nghiên cứu lâm sàng về di căn hạch và mẫu bệnh phẩm cắt ra đã đưa đến kỹ thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) của Heald. Sau đây là lịch sử của tiến trình này.

3.1. Cột động mạch tràng dưới (Inferior mesenteric artery ligation):

Trong phẫu thuật Miles động mạch tràng dưới được cột bên dưới động mạch đại tràng trái (left colic artery). Năm 1930, Dukes và cộng sự nhận thấy hạch di căn theo động

mạch tràng dưới và đề nghị cột động mạch này cao hơn.

Nghiên cứu lâm sàng của Goligher cho thấy gốc của động mạch tràng dưới cách động mạch đại tràng trái (left colic artery) trung bình là 4cm và chứa 10 hạch trong đó. Tỷ lệ di căn hạch vùng này là 11 - 22% cho thấy tầm quan trọng của việc cột cao động mạch tràng dưới và nạo hạch vùng này.

Tuy nhiên năm 1952, Grinnell nhận thấy cột cao động mạch tràng dưới và nạo hạch không cải thiện được thời gian sống còn của bệnh nhân. Năm 1980, Pezim và Nicholl nghiên cứu với số mẫu lớn 1370 bệnh nhân cũng kết luận như trên lý do là đường di căn còn theo các đường khác nữa như động mạch chậu trong và động mạch đùi. Các tác giả Âu - Mỹ cho rằng di căn ở gốc động mạch tràng dưới là bệnh đã tiến xa rồi.

3.2. Cắt đầu dưới (Distal Resection Margin):

Sau khi phẫu thuật Miles ra đời, Mayo cho rằng đây là tiêu chuẩn vàng cho cách điều trị mọi ung thư trực tràng.

Năm 1948, Dixon mô tả phẫu thuật cắt trước (anterior resection) và thực hiện miệng nối trong bụng 2 lớp. Phẫu thuật này an toàn hơn phẫu thuật Miles và cho tỷ lệ sống 5 năm cao (67,7%).

Cũng năm 1948, Best đề nghị mặt cắt đoạn xa dưới bướu 3,5mm là đủ.

Năm 1951, Goligher và cộng sự nghiên cứu 1500 mẫu cắt ung thư trực tràng thấy tỷ lệ di căn theo niêm mạc là 6,5%. Đầu dưới bướu > 2cm chỉ có 2% là có di căn.

Thập niên 1980 và 1990 thì đầu dưới cắt cách bướu 2cm là đủ. Pollett và cộng sự thấy giữa 2cm và 5cm không có sự khác biệt về kết quả vì vậy cắt cách bướu 2cm là chuẩn.

Thêm vào đó, nếu có hóa - xạ trị tân hỗ trợ thì có tác giả chọn 1cm.

3.3. Diện cắt vòng quanh (Circonferential resection margin):

Diện cắt vòng quanh là khoảng cách tính ra mm từ rìa bướu đến bờ mẫu cắt giải phẫu bệnh (mesorectal fascia). Ký hiệu là d.

CRM được chia làm 2 nhóm:

- CRM (+): d < 1mm (R1).
- CRM (-): d > 1mm (RO).

Bệnh nhân có CRM (+) tỷ lệ tái phát tại chỗ, di căn xa cao hơn so với CRM (-).

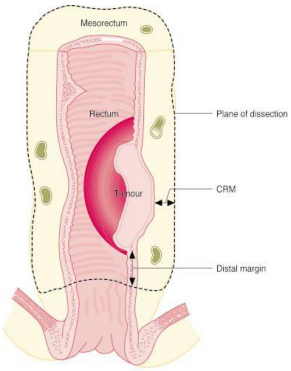
Khoảng cách này có thể đo được trên MRI (high definition) trước mổ. Nếu trên MRI mà CRM (+) thì phải dùng hóa - xạ tân hỗ trợ.

Diện cắt vòng quanh (Circonferential Resection Margin) là 1 thông số quan trọng trong phẫu thuật ung thư trực tràng. Khi cắt trọn mesorectum thì có một lượng lớn mỡ ngăn cách giữa bướu và diện cắt vòng quanh (CRM). Khi ung thư xâm lấn CRM thì tiên lượng tái phát tại chỗ và chỉ định của điều trị hỗ trợ.

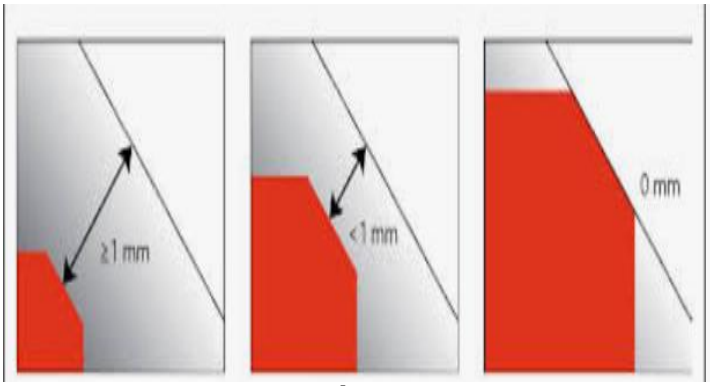
Tình trạng CRM cho biết phẩm chất của cuộc mổ. Do tính tiên lượng nên mọi ca mổ ung thư trực tràng đều nên được đánh giá CRM.

CRM được coi là (-) khi bướu cách vùng không có phúc mạc trên 1mm và coi là (+) khi bướu cách vùng không có phúc mạc 1mm hay ít hơn. Tỷ lệ tái phát tại chỗ giống nhau trong vùng 0 đến 1mm (Keighey, 2021).

CRM > 5mm là tốt còn < 0,4mm là rất xấu.



Hình 21. Diện cắt vòng quanh trong ung thư trực tràng



Hình 22. Diện cắt vòng quanh trong ung thư trực tràng

IV. ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC ĐỂ TRÁNH TÁI PHÁT

4.1. Hóa - xạ tân hỗ trợ:

Ở Âu và Mỹ hóa - xạ tân hỗ trợ là điều trị chuẩn để kiểm soát tái phát tại chỗ sau mổ cắt ung thư trực tràng. Các lý do ủng hộ quan điểm này là:

- Xạ trị ngắn ngày (5Gy cho 5 ngày) làm giảm nhiều tái phát tại chỗ.
- Xạ trị ngắt quảng (fractionated irradiation) (50,4Gy) giảm tái phát tại chỗ.
- Xạ trị ngắt quảng (fractionated irradiation) (45Gy) hay phối hợp với hóa trị (căn bản là 5-fluorouracil) giảm nhiều tái phát tại chỗ.

4.2. Watch and wait after clinical complete response to chemoradiation:

Các nghiên cứu của Habr-Gama và cộng sự ở Brasil và của nhóm nghiên cứu quốc tế đa trung tâm cho thấy quan điểm Watch and Wait không phẫu thuật và phẫu thuật cho kết quả tương tự nhau. Tuy nhiên không có chứng cứ cấp 1 cho luận cứ này.

4.3. Cắt tại chỗ sau đó hóa - xạ trong ung thư trực tràng giai đoạn sớm:

Theo hướng dẫn của Nhật thì cắt políp qua nội soi hay cắt tại chỗ qua ngả hậu môn là trị liệu tốt cho bướu T1. Khi có kết quả giải phẫu bệnh ranh giới sạch, tế bào biệt hóa tốt hay trung bình, không có di căn hạch và mạch máu, chỉ có xâm lấn nông lớp dưới niêm mạc (sm 1 - 2) thì nguy cơ di căn hạch và tái phát tại chỗ dưới 5%.

Ngược lại nếu có 1 trong các yếu tố nguy cơ nói trên, bướu có kích thước 3 - 4cm thì nguy cơ lên đến 20 - 30% nên cần chuyển qua TME.

Nếu bệnh nhân có nguy cơ cao khi mổ, hoặc nếu họ từ chối mổ thì có 2 phương cách:

- Theo dõi sát và khi bướu tái phát thì phẫu thuật cứu vãn (salvage surgery).
- Hóa - xạ trị hỗ trợ.

Một nghiên cứu gộp (meta analysis) cho thấy tỷ lệ tái phát là 5% so với TME là 4%.

4.4. Hóa - xạ tân hỗ trợ rồi cắt trọn tại chỗ:

Cắt tại chỗ là chọn lựa cho bướu ở giai đoạn rất sớm khi chưa có di căn hạch (pT1). Bướu ở giai đoạn xa hơn thì nguy cơ tái phát cao sau khi cắt tại chỗ so với TME vì di căn hạch âm thầm và tái phát trong lòng ruột.

Sau hóa - xạ tân hỗ trợ mà không có tế bào ung thư là một chọn lựa để điều trị ung thư trực tràng. Các nghiên cứu cho thấy cắt tại chỗ có thể áp dụng cho bệnh nhân chọn lọc có bướu trực tràng thấp có kích thước nhỏ cT2-3 đáp ứng tốt với hóa - xạ tân hỗ trợ.

4.5. Điều trị hoàn toàn tân hỗ trợ:

Nhiều nghiên cứu cho thấy điều trị hoàn toàn bằng hóa - xạ tân hỗ trợ có thể áp dụng cho ung thư trực tràng làm tăng số bệnh nhân có thể áp dụng chiến thuật Watch and Wait.

V. TIẾN BỘ VỀ ĐIỀU TRỊ ÍT XÂM HẠI (MINIMALLY INVASIVE SURGERY)

5.1. Mổ nội soi (Laparoscopic surgery):

Mổ nội soi dành cho cắt ruột thừa và cắt túi mật vào thập niên 1980. Vào năm 1990 thì áp dụng cho mổ đại - trực tràng. Nhiều nghiên cứu cho thấy mổ nội soi và mổ mở cho kết quả tương đương nhau.

Tuy nhiên tiên lượng của mổ nội soi cho ung thư trực tràng cần được kiểm chứng lại.

5.2. Mổ với robot:

Thập niên 1980, quân đội Mỹ áp dụng mổ robot từ xa áp dụng trong chiến trường. Năm 2000 robot Davinci được FDA chứng nhận cho áp dụng trong lâm sàng với đa chuyên ngành.

Năm 2002, Hashizume và cộng sự áp dụng trong ung thư đại - trực tràng ở Nhật. Năm 2003, robot được dùng trong phẫu thuật Miles. Kim và cộng sự chứng minh mổ robot giữ được chức năng niệu - dục sau mổ ung thư trực tràng.

Yamaguchi và cộng sự nghiên cứu nạo hạch bên thì thấy robot giảm chảy máu, ít bí tiểu sau mổ và giảm tái phát tại chỗ. Nghiên cứu RCT (nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng) đang được thực hiện. Tuy nhiên giá thành cao là một vấn đề lớn.

VI. KẾT LUẬN

Bài viết này tổng kết lại 100 năm tiến bộ về điều trị ung thư trực tràng thấp. Nhiều tiền nhân đã nghiên cứu về các loại phẫu thuật nhằm giữ chức năng niệu - dục và cải thiện thời gian sống còn. Nghiên cứu cũng hướng về mổ ít xâm hại, so sánh giữa mổ nội soi và mổ với robot.

Trong tương lai với trí tuệ nhân tạo sẽ giúp phát triển thêm về điều trị cá thể hóa cùng với sự hỗ trợ của chuyên ngành sinh học phân tử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lange MM-Rutten HJ-van de Velde CJH** (2009): One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908 - 2008. ScienceDirect. EJSO. 35. 456 - 463. Elsevier.
2. **Toiyama Y-Kusunoki M** (2020): Changes in surgical therapies for rectal cancer over the past 100 years; A review. AGSurg. 4. 331 - 342.
3. **Constantin GB et al** (2019): The History of The Rectal Cancer Surgery. Journal of Surgical Sciences: 141 - 148.
4. **Piozzi GN et al** (2021): Review. Anus-Preserving in Advanced Low-Lying Rectal Cancer: A Perspective on Oncological Safety of Intersphicteric Resection. Cancer. 13: 4793.
5. **Varela Cr-Kim NK** (2021): Review Surgical Treatment of Low-Lying Rectal Cancer: Updates. Ann Coloproctol. 37: 395 - 424.
6. **Rickle AS et al** (2015): High Rate of Positive Circumferential Resection Margins Following Rectal Cancer Surgery: A Call to Action. Ann Surg. 262: 891 - 898.
7. **Kang J et al** (2015): Circumferential Resection Margin Involvement in Stage III Rectal Cancer Patients Treated with Curative Resection Followed by Chemoradiotherapy: A Surrogate Marker for Local Recurrence Yonsei Med J. 54: 131 - 138.
8. **Gadimi M et al** (2022): Multimodal Treatment of Rectal Cancer. Dtsch Arzteb In. 119: 570 - 580.
9. **Algebally AM et al** (2015): The Value of High-Resolution MRI Technique in Patients with Rectal Carcinoma: Pre-operative Assessment of Mesorectal Fascia Involvement, Circumferential Resection Margin and Local Staging. Pol J Radiol. 80: 115 - 121.

SỰ KHÁC BIỆT VÀ TƯƠNG QUAN CỦA CEA VÀ CA 19-9 TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

Hoàng Thành Trung[1], Diệp Bảo Tuấn[2]

TÓM TẮT

Mục đích: Các chất đánh dấu sinh học bướu có ít ích lợi như một phương tiện sàng lọc bệnh. Tuy nhiên, chúng có thể được dùng trên lâm sàng cho theo dõi bệnh tái phát hoặc được dùng để tiên lượng vì các trường hợp có tăng các chất này hay đi kèm với bệnh tiến triển. Bên cạnh đó, độ nhạy của nhiều chất đánh dấu bướu khi được thử cùng nhau lớn hơn độ nhạy của từng chất nếu thử riêng lẻ trong bệnh ung thư dạ dày. Trong nghiên cứu này, sự khác biệt và tương quan của hai chất đánh dấu bướu là CEA và CA 19-9 được khảo sát trong bệnh ung thư dạ dày nhằm xác định xem hai chất được thử cùng nhau có hiệu quả hơn so với thử từng chất riêng lẻ và khảo sát mối liên quan giữa CEA và CA 19-9 với các đặc điểm lâm sàng bệnh học của ung thư dạ dày.

Phương pháp: 229 bệnh nhân ung thư dạ dày có chẩn đoán xác định bằng mô học và được thực hiện cắt dạ dày với mục đích điều trị triệt để được đưa vào phân tích hồi cứu. Mối liên hệ giữa CEA và CA 19-9 với các yếu tố giai đoạn TNM của bệnh, độ biệt hóa của bướu được khảo sát. Sự khác biệt trong tỷ lệ dương tính của xét nghiệm được phân tích bằng chi bình phương. Tương quan phi (ϕ) được sử dụng để tìm mối tương quan giữa biểu hiện (dương hoặc âm) của CEA và CA19-9.

Kết quả: Tỷ lệ dương tính khi xét nghiệm cả hai CEA và CA 19-9 cao hơn có ý nghĩa so với kết quả của từng chất riêng biệt. Tỷ lệ dương tính của CEA có liên quan với giới nam và tình trạng di căn hạch. Tỷ lệ dương tính của CA 19-9 liên quan với độ tiến triển của bệnh, nhóm giai đoạn III - IV cao hơn có ý nghĩa so với nhóm giai đoạn I - II. Có sự tương quan yếu giữa biểu hiện của CE và CA 19-9 trong các phân nhóm bệnh nhân nam, tuổi chưa quá 60, mô học thuộc loại kém biệt hóa, bệnh tiến triển T3 - 4, chưa bị gieo rắc và di căn xa.

Kết luận: Nghiên cứu này cho thấy kết quả của xét nghiệm đồng thời của CEA và CA 19-9 cao hơn so với xét nghiệm từng chất riêng biệt do khuynh hướng biểu hiện khác nhau.

[1]*TS.BS. Trưởng khoa Điều trị tổng hợp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*TS.BS. Phó Giám đốc – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thành Trung

Email: quataovang73@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

DIFFERENCES AND CORRELATION OF SERUM CEA AND CA 19-9 IN GASTRIC CANCER

Objective: Tumor maker have shown little benefit as method for screening. However, they can be used clinically for the monitoring of tumor recurrence and used as prognostic factor because higher levels have been observed in advanced disease. In addition, the sensitivity of multiple biomarkers, carrcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9, in combination has been identified to be greater than that of any of the biomarker considered in isolation in cases of gastric cancer (GC). In this

study, the difference and correlation of these two biomarkers were investigated in patients with GC in order determine how the two biomarkers in combination work more effectively compared with any of the biomakers considered alone and to investigate the relationship between the preoperative CEA and CA 19-9 and different clinical aspect of gastric cancer.

Methods: Two hundred twenty-nine consecutive patients diagnosed with gastric cancer who underwent curative gastrectomy were included in this study. The relationship between the tumor marker CEA, CA 19-9 and clinical aspects including demographic characteristics, TNM stage of disease, tumor differentiation was investigated. Differences in positivity rates were analyzed using the $\chi 2$ test. Phi (ϕ) correlation analysis was used to study the correlation between the expression levels (positive or not) of CEA and CA 19-9.

Result: The combined positive rate of CEA, CA19-9 was significantly higher than the positive rate of individual CEA and CA 19-9. The rate of positive CEA was associated with male patients and lymph node metastasis. The positive rate for CA 19-9 in primary tumor/ regional lymph node invasion/distant metastasis (TNM) - stage III/IV subgroup is higher than that in TNM-I/II subgroup. A weak correlation between the expression levels of CEA and CA 19-9 was identified. In subgroups, there is a significant correlation between CEA and CA 19-9 expression levels in male patients, not older than 60 years old, histology of poorly differentiated, advanced tumor (T3 - 4), no peritoneal dissemination or distant metastasis.

Conclusion: The present study suggested that the evidence the sensitivity of the two biomarkers in combination is greater than that of any of the biomarkers taken in isolation is due to less co-presentation of CEA and CA 19-9 in patients with GC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày vẫn là một trong những loại ung thư thường gặp có tử suất cao. Theo Globocan 2018, tại Việt Nam, nếu tính chung cho cả hai giới thì ung thư dạ dày được xếp hạng thứ ba, chỉ đứng sau ung thư gan và ung thư phổi với số lượng ca mới là 17.527 ca chiếm tỷ lệ 10,6%. Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân ung thư dạ dày vẫn còn tương đối thấp, bởi vì đa số trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tiến triển.

Việc xác định giai đoạn trước điều trị có vai trò rất quan trọng vì nó có thể giúp chọn lựa phương thức điều trị phù hợp cho bệnh nhân. Hiện nay, việc xếp loại giai đoạn phụ thuộc chủ yếu vào các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên, vẫn chưa có xét nghiệm hình ảnh nào có thể xếp loại chính xác hoàn toàn giai đoạn bệnh. Các chất đánh dấu bướu trong huyết thanh có ích trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi sau điều trị ung thư dạ dày[1],[4]. Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) và CA72-4 là các chất đánh dấu thường được sử dụng nhất trên lâm sàng cho ung thư dạ dày. Tuy nhiên, độ đặc hiệu và độ nhạy của các chất này khi được xem xét riêng lẻ vẫn chưa thỏa đáng trong ung thư dạ dày, đặc biệt đối với bệnh giai đoạn sớm[5]. Vì vậy, một số nhà nghiên cứu đã sử dụng phối hợp các chất đánh dấu bướu để cải thiện độ nhạy cho chẩn đoán ung thư dạ dày[3]. Điều này được giải thích đơn giản là do các chất đánh dấu bướu khác nhau trên từng bệnh nhân riêng biệt. Tuy nhiên, nguyên nhân căn bản phía sau hiện tượng này vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Trong khảo sát này, sự khác biệt và tương quan của CEA và CA 19-9 trên bệnh

nhân ung thư dạ dày sẽ được nghiên cứu, với mục đích đánh giá hiệu quả của hai dấu hiệu sinh học và mối tương quan của chúng trong bệnh ung thư dạ dày.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Bệnh nhân:

Đây là một nghiên cứu hồi cứu thực hiện trên các bệnh nhân ung thư dạ dày được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong thời gian từ tháng 03 năm 2016 đến tháng 12 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định và có kết quả giải phẫu bệnh chứng minh là ung thư dạ dày được phẫu thuật cắt dạ dày với mục đích điều trị triệt căn trong thời gian tiến hành nghiên cứu sẽ được đưa vào nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp bệnh nhân không cắt được dạ dày, không xác định được chính xác giai đoạn sau mổ, không được xét nghiệm cả hai chất CEA và CA 19-9 trước mổ, sẽ không được nhận vào nghiên cứu.

2.1.3. Quy trình nghiên cứu: Các yếu tố lâm sàng và bệnh học như tuổi, giới, loại mô học của bướu được ghi nhận lại. Tất cả các bệnh nhân được xét nghiệm CEA và CA 19-9 trước khi bắt đầu điều trị, sau đó được phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch với mục đích điều trị triệt căn. Các kết quả thu thập được khi phẫu thuật như độ xâm nhập của bướu nguyên phát, tình trạng di căn hạch vùng, tình trạng di căn xa hoặc gieo rắc phúc mạc được ghi nhận lại. Các phân loại mô học được xác định theo bảng phân loại mô học của Tổ chức Y tế thế giới. Các kết quả xếp loại TNM được căn cứ vào kết quả phẫu thuật ghi nhận trong khi mổ và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ. Các trường hợp mô học được xếp loại grad 1 hoặc 2 được xếp vào nhóm biệt hóa. Các trường hợp có grad 3 hoặc thuộc loại tế bào nhẫn hoặc loại chế tiết nhầy được xếp vào nhóm không biệt hóa. Hệ thống phân giai đoạn TNM được thực hiện theo hệ thống phân loại lần thứ 8 của Hiệp hội Quốc tế Chống Ung thư (UICC).

2.1.4. Các chất đánh dấu sinh học:

Xét nghiệm CEA và CA 19-9 huyết thanh được thực hiện khi bệnh nhân nhập viện, khi chưa bắt đầu một động thái điều trị nào. CEA được coi là bình thường khi có giá trị ≤ 5ng/ml, CA 19-9 được coi là bình thường khi có giá trị ≤ 39U/ml. Bệnh nhân được coi như có CEA, CA 19-9 dương tính khi ngưỡng huyết thanh được đo lường cao hơn các mức đã nêu trên. Bệnh nhân được coi như có xét nghiệm song song dương tính khi ngưỡng huyết thanh của bất kỳ CEA hoặc CA 19-9 cao hơn giá trị bình thường.

2.2. Phân tích thống kê:

Sự khác nhau trong tỷ lệ dương tính của CEA, CA 19-9 được phân tích bằng kiểm định chi bình phương, và phân tích tương quan Φ được sử dụng để xem xét tương quan giữa mức biểu hiện của CEA và CA 19-9. Tất cả các dữ liệu được phân tích thông qua phần mềm SPSS. Giá trị $p < 0,05$ được coi như khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Sự khác biệt về tỷ lệ dương tính của CEA và CA 19-9 theo giới, tuổi, mô học, xếp hạng T, xếp hạng N, xếp hạng M và giai đoạn TNM trong mỗi phân nhóm được phân tích bằng chi bình phương.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sự khác biệt và tương quan về tỷ lệ dương tính của CEA và CA 19-9.

229 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu từ tháng 03/2016 đến tháng 12 năm 2018.

Trong số đó có 140 (61,1%) nam và 89 (38,9%) nữ. tuổi trung bình là 58 (28 - 88).

Tỷ lệ dương tính cho CEA và CA 19-9 là 16,6% (38/229) và 18,8% (43/229) theo thứ tự. Tỷ lệ dương tính của test song song của CEA và CA 19-9 là 29,7%, cao hơn hẳn so với từng test riêng lẻ.

Theo số liệu trình bày trong bảng 1, tỷ lệ dương tính của CEA và CA19-9 khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tất cả 229 bệnh nhân. Trong các phân nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa được ghi nhận ở bệnh nhân nam, tuổi ≤ 60, bướu trong nhóm không biệt hóa, bướu tiến triển T3 hoặc T4, chưa gieo rắc và chưa di căn xa.

Bảng 1. Sự khác biệt về tỷ lệ dương tính của CEA và CA 19-9 theo các đặc điểm lâm sàng bệnh học trên bệnh nhân ung thư dạ dày

Lâm sàng	Tổng số n	CEA N (%)	CA19-9 N (%)	χ^2	p
Giới					
Nam	140	29 (20,7)	26 (18,6)	9.065	**0,003**
Nữ	89	9 (10,1)	17 (19,1)	0,063	0,802
χ^2		4.419	0,01		
p		**0,036**	0,92		
Tuổi					
≤ 60	121	20 (16,5)	29 (24)	5,817	0,016
> 60	108	18 (16,7)	14 (13)	1,641	0,2
χ^2		0,001	4,531		
p		0,978	**0,033**		
Mô học					
Biệt hóa	22	4(18,2)	3 (13,6)	0,536	0,470*
Không biệt hóa	197	32 (16,2)	37 (18,8)	3,894	**0,048**
χ^2		0.054	0.351		
p		0.816	0,554		
Xếp loại T					
T1 - 2	61	6 (9,8)	5 (8,2)	0,634	0,426
T3 - 4	168	32 (19)	38 (22,6)	5,001	0,025
χ^2		2,744	6,103		
p		0,098	**0,013**		
Xếp loại N					
N-	84	8 (9,5)	9 (10,7)	1,886	0,17
N+	145	30 (20,7)	34 (23,4)	3,682	0,055 (0,050*)
χ^2		4,791	5,655		
p		0,029	**0,017**		

Xếp loại M					
M0	210	37 (17,6)	34 (16,2)	11,879	0,001
M1	19	1 (5,3)	9 (47,4)	0,950	0,526*
χ^2		1,922	11,105		
p		0,166	**0,003***		
Giai đoạn TNM					
I - II	91	11 (12,1)	10 (11)	3,392	0,066
III - IV	137	26 (19)	32 (23,4)	2,272	0,132
χ^2		1,91	5,566		
p		0,167	**0,018**		
Tổng số	229	38 (16,6)	43 (18,8)	7,115	**0,008**

**: Kiểm định Fischer's exact test*

Sự khác biệt về tỷ lệ dương tính của CEA trong từng phân nhóm được ghi nhận có ý nghĩa theo giới tính, tình trạng di căn hạch. Trong khi đó, đối với CA-19-9, tỷ lệ dương tính khác biệt có ý nghĩa theo nhóm tuổi và giai đoạn bệnh.

Tỷ lệ dương tính của CEA trong nhóm bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ, trong nhóm bị di căn hạch cao hơn nhóm không bị di căn hạch. Tỷ lệ dương tính của CA 19-9 trong nhóm ≤ 60 tuổi cao hơn nhóm > 60 tuổi, trong nhóm bướu xâm nhập sâu (T3-4) cao hơn nhóm bướu nông (T1-2), trong nhóm bệnh nhân bị di căn hạch cao hơn nhóm bệnh nhân không bị di căn hạch, trong nhóm đã bị gieo rắc phúc mạc hoặc di căn xa cao hơn nhóm chưa bị di căn, trong nhóm bệnh giai đoạn III - IV cao hơn nhóm giai đoạn I - II.

Bảng 2. Mối tương quan giữa biểu hiện của CEA và CA 19-9 trên bệnh nhân ung thư dạ dày theo các đặc điểm lâm sàng bệnh học

	CEA so với CA 19-9		
Lâm sàng	**n**	**Phi coef**	**p**
Giới			
Nam	140	0,254	**0,003**
Nữ	89	0,027	0,802
Tuổi			
≤ 60	121	0,219	**0,016**
> 60	108	0,123	0,2
Mô học			
Biệt hóa	22	0,156	0,464
Không biệt hóa	197	0,141	**0,048**
Xếp hạng T			
T1 - 2	61	0,102	0,426
T3 - 4	168	0,173	**0,025**

Xếp hạng N			
N-	84	0,150	0,170
N+	145	0,159	0,055
Xếp hạng M			
M0	210	0,238	**0,001**
M1	19	-0,224	0,33
Xếp giai đoạn			
I - II	91	0,193	0,066
III - IV	137	0,129	0,132
Tổng số	229	0,176	**0,008**

Phân tích tương quan phi (ϕ) cho thấy có sự tương quan có ý nghĩa giữa kiểu biểu hiện (dương tính hay không) của CEA và CA 19-9 trong tất cả 229 bệnh nhân. Trong các phân nhóm, sự tương quan có ý nghĩa được xác định giữa mức độ biểu hiện của CEA và CA 19-9 trên bệnh nhân nam, tuổi ≤ 60, mô học thuộc loại kém biệt hóa, bướu tiến triển (T3 - 4), chưa bị gieo rắc hoặc di căn xa (bảng 2).

IV. BÀN LUẬN

CEA được mô tả lần đầu tiên bởi Gold và Freedman vào năm 1965; nó là một glycoprotein thuộc về đại gia đình các golobulin miễn dịch. CEA được dùng chủ yếu cho ung thư đại trực tràng, nó có thể tăng trong carcinoma dạ dày, phổi, tụy và vú. CA 19-9 được phân lập lần đầu bởi Koprowski và cộng sự năm 1979; nó là một phức hợp mucin glycoprotein cao phân tử được kết hợp với nhóm máu Lewis A. CA 19-9 được dùng chủ yếu như một chất đánh dấu bướu cho ung thư tụy, mặc dù nó đã được dùng như chất đánh dấu bướu trong các ung thư tiêu hóa khác, bao gồm cả carcinoma đại trực tràng và dạ dày, và ung thư túi mật. Nó cũng tăng trong nhiều bệnh lành tính, bao gồm viêm tụy và viêm đường mật.

Có sự khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ dương tính của CEA và CA 19-9 trong tất cả 229 bệnh nhân. Kết quả này của chúng tôi có khác biệt với một số tác giả. Trong một nghiên cứu của 149 bệnh nhân Trung Quốc, He và cộng sự[3] đã cho thấy tỷ lệ dương của CEA và CA 19-9 là 17,4% và 20,8%, theo thứ tự, chúng khác biệt không có ý nghĩa. Cũng theo nghiên cứu của một nhóm tác giả Trung Quốc[8] tỷ lệ dương tính của CEA và CA 19-9 lần lượt là 22,69% và 18,98%, cũng không có ý nghĩa thống kê.

Đối với CEA, khi phân tích trong các phân nhóm, ghi nhận sự khác biệt theo giới và tình trạng hạch di căn. Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu. Trong một tổng kết hồi cứu, Shimada và cộng sự[5] phát hiện tỷ lệ dương tính của CEA liên quan có ý nghĩa với giai đoạn TNM. Tian và cộng sự[6] đã cho thấy có sự khác biệt ý nghĩa trong tỷ lệ dương của CEA huyết thanh giữa nhóm T1 - 2 và T3 - 4, và giữa các trường hợp có di căn hạch so với những người không có di căn hạch. Tuy nhiên cũng có những nghiên cứu không cho thấy sự liên quan giữa tỷ lệ CEA dương tính với giai đoạn bệnh. Cidon và cộng sự[2] đã cho thấy tỷ lệ dương của CEA trong ung thư dạ dày giai đoạn sớm không khác biệt so với tỷ số này trong ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển. Ucar và cộng sự[7] cho thấy tỷ lệ dương không tương quan với giai đoạn TNM của ung thư, tổn thương thanh mạc hay di căn hạch, mặc dù nó có tương quan với di căn gan.

Khi xét đến CA 19-9, ghi nhận tỷ lệ dương tính của CA 19-9 có khác biệt theo nhóm tuổi và tăng theo diễn tiến của bệnh. Tỷ lệ dương tính của CA 19-9 trong phân nhóm T3 - 4, N+, M1, TNM III - IV cao hơn hẳn so với tỷ lệ này trong phân nhóm T1 - 2, N-, M0, TNM I - II. Shimada và cộng sự[5] cho thấy các kết quả tương tự trên cơ sở của một tổng kết hồi cứu, chúng xác định rằng tỷ lệ dương tính của CA19-9 tăng theo giai đoạn TNM. Những kết quả này cho thấy CA 19-9 là một chất đánh dấu đáng quan tâm cho tiên lượng ung thư dạ dày[8].

Phân tích tương quan phi cho thấy có sự tương quan có ý nghĩa giữa biểu hiện của CEA và CA 19-9 trong các phân nhóm bệnh nhân nam, tuổi ≤ 60, mô học thuộc loại kém biệt hóa, bướu tiến triển (T3 - 4). Tuy nhiên do hệ số tương quan thấp (< 0,3) nên mối tương quan yếu. Những kết quả này cũng tương tự với kết quả của Yu và cộng sự[8]. Do đó các kết quả này cho thấy CEA và CA 19-9 không biểu hiện khuynh hướng dương tính tương tự.

Kết luận, nghiên cứu này cho thấy một sự tương quan yếu giữa tỷ lệ dương tính của CEA và CA 19-9 trên bệnh nhân ung thư dạ dày. Bên cạnh đó, có một sự tương phản giữa CEA và CA 19-9: tỷ lệ dương tính của CEA không tăng nhưng tỷ lệ dương tính của CA 19-9 tăng theo mức độ xếp hạng TNM của khối u. Những kết quả này cho thấy rằng các chất đánh dấu sinh học khác nhau biểu hiện dương tính theo các trường hợp khác nhau và trong suốt các giai đoạn khác nhau của ung thư dạ dày. Vì thế, nên khi phối hợp các xét nghiệm, kết quả có thể kết hợp và bổ sung cho nhau giúp tăng hiệu quả chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Choi AR, Park JC, Kim JH, Shin SK, Lee SK, et al.** (2013), "High level of preoperative carbohydrate antigen 19-9 is a poor survival predictor in gastric cancer". World J Gastroenterol, 19, pp. 5302 - 5308.
2. **Cidón EU, Bustamante R** (2011), "Gastric cancer: Tumor markers as predictive factors for preoperative staging". J Gastrointest Cancer 42, pp. 127 - 130.
3. **He CZ, Zhang KH, Li Q, Liu XH, Hong Y, et al.** (2013), "Combined use of AFP, CEA, CA125 and CAl9-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer". BMC Gastroenterol, 13 (87).
4. **Kim DH, Oh SJ, Oh CA, Choi MG, Noh JH, et al.** (2011), "The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy". J Surg Oncol, 104, pp. 585 - 591.
5. **Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Y Takahashi** (2014), "Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the task force of the Japanese gastric cancer association". Gastric Cancer, 17, pp. 26 - 33.
6. **Tian SB, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, et al.** (2014), "Combined detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer". Asian Pac J Cancer Prev, 15, pp. 6295 - 6300.
7. **Ucar E, Semerci E, Ustun H, Yetim T, Huzmeli C, et al.** (2008), "Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer". Adv Ther, 25, pp. 1075 - 1084.
8. **Yu J., S. Zhang, B. Zhao** (2016), "Differences and correlation of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer". Molecular and Clinical Oncology, 4, pp. 441 - 449.

HÓA TRỊ CHU PHẪU UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY VỚI PHÁC ĐỒ FLOT: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP

Nguyễn Minh Kim[1], Phạm Hùng Cường[2]

TÓM TẮT

Ung thư dạ dày là một trong những loại ung thư thường gặp trên thế giới, gây tử vong chỉ sau ung thư phổi và ung thư gan. Với tiên lượng xấu và nguy cơ tái phát cao ngay cả sau khi hoàn tất điều trị, hàng loạt các nghiên cứu đã được tiến hành nhằm cải thiện sống còn cho ung thư dạ dày. Trong thời đại của liệu pháp miễn dịch và nhắm trúng đích, hóa trị vẫn có vai trò quan trọng trong hầu hết các trường hợp. Gần đây nhất là phác đồ FLOT trong bối cảnh hóa trị chu phẫu, với hiệu quả làm tăng tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh sau mổ và tăng tỉ lệ sống còn toàn bộ cho bệnh nhân, đã được chấp thuận là điều trị bước đầu trong ung thư dạ dày ở giai đoạn có thể mổ được trong các hướng dẫn NCCN và ESMO. Tại Việt Nam, phác đồ này chưa được sử dụng rộng rãi do khả năng độc tính cao. Vì vậy, nhân một trường hợp ung thư dạ dày tiến xa tại chỗ tại vùng, được hóa trị với phác đồ FLOT đạt đáp ứng một phần sau mổ với độc tính chấp nhận được, chúng tôi đưa ra luận điểm phác đồ FLOT có thể được sử dụng hiệu quả và an toàn với bệnh nhân Việt Nam.

[1]*ThS.BS. Bác sĩ Phòng Chỉ đạo tuyến, Bác sĩ điều trị khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*PGS.TS. Bộ môn Ung thư Đại học Y Dược TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Kim

Email: minhkim92.2012@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Từ khóa: Ung thư dạ dày, hóa trị chu phẫu, FLOT.

SUMMARY

PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY WITH FLOT FOR GASTRIC ADENOCARCINOMA: A CASE REPORT

Gastric cancer is one of the most popular cancer types worldwide, with high mortality rate following lung and liver cancer. Due to poor prognosis and high recurrent rate, many researches have been conducted to improve patient's survival. In the era of immunotherapy and targeted therapy, chemotherapy still has a crucial role in the majority of gastric cancer cases. Perioperative chemotherapy, especially FLOT regimen, has been proved to enhance the pathological complete response rate and overall survival, therefore becomes the standard approach in operable gastric cancer treatment in NCCN and ESMO guidelines. In Vietnam, FLOT regimen has not been used widely because of adverse effects concern. In this report, we present a locally advanced gastric cancer case who received perioperative FLOT regimen, resulted in partial response with acceptable adverse effects and good tolerance, in order to suggest FLOT is a safe and effective regimen for Vietnamese patients.

Keywords: Gastric cancer, perioperative chemotherapy, FLOT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư (UT) dạ dày là loại UT đứng thứ năm trên thế giới về tỉ lệ mới mắc ở cả hai giới, chiếm 5,6% trong tổng số ca UT mới mắc, và là UT gây tử vong đứng thứ 4 với tỉ lệ 7,7%. Tại Việt Nam, UT dạ dày đứng hàng thứ 4 (chiếm tỉ lệ 9,8%) sau UT gan, phổi và vú, tử suất đứng hàng thứ 3 (chiếm tỉ lệ 11,9%) sau UT gan và phổi[1].

UT dạ dày có tiên lượng xấu do đa số được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa di căn. Phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 và hóa trị hỗ trợ là điều trị tiêu chuẩn qua nhiều năm, tuy nhiên cách tiếp cận này bị hạn chế khi bệnh tiến xa tại chỗ tại vùng, hoặc khả năng di căn xa không được đánh giá chính xác trên hình ảnh học trước mổ, dẫn đến không đảm bảo đạt R0 hoặc nguy cơ tái phát di căn nhanh chóng sau mổ[2]. Những năm gần đây, hóa trị chu phẫu là một hướng tiếp cận mới với mục tiêu thu nhỏ bướu nguyên phát, loại trừ di căn vi thể, từ đó được chứng minh làm giảm giai đoạn bệnh, cải thiện tỉ lệ đạt R0 sau mổ, giảm nguy cơ tái phát di căn sau mổ, vì vậy làm tăng tỉ lệ sống còn toàn bộ cho bệnh nhân. Sau kết quả của nghiên cứu MAGIC, hóa trị chu phẫu với ECF được chứng minh cải thiện PFS và OS cho bệnh nhân UT dạ dày có thể mổ được[3], vì vậy hóa trị chu phẫu được khuyến cáo đầu tay trong UT dạ dày giai đoạn tại chỗ tại vùng theo NCCN và ESMO cũng như nhiều hướng dẫn khác trên thế giới. Từ đó, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để tìm ra phác đồ hóa trị tối ưu trong bối cảnh quanh phẫu thuật, gần đây nhất là phác đồ FLOT[4,5] được chứng minh có hiệu quả hơn so với phác đồ ECF và trở thành tiêu chuẩn trong hóa trị chu phẫu nếu thể trạng bệnh nhân cho phép.

Hóa trị chu phẫu đã được đưa vào hướng dẫn của Bộ Y tế 2017[6], tuy nhiên chưa được sử dụng rộng rãi cũng như chưa có nghiên cứu nào chứng minh lợi ích và tính an toàn trên bệnh nhân Việt Nam. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, các trường hợp được hóa trị trước phần lớn là tiến xa tại chỗ tại vùng không phẫu thuật được. Trong bài viết này chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, được chẩn đoán UT dạ dày giai đoạn III với hạch vùng lan rộng không thể phẫu thuật đầu tayđược, đạt đáp ứng một phần sau khi điều trị với phác đồ FLOT và hoàn thành đủ phác đồ điều trị sau phẫu thuật.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam T.X.T, sinh năm 1976, địa chỉ TP. HCM, nghề nghiệp nhân viên văn phòng.

Tháng 1/2022 bệnh nhân nhập viện vì đau bụng thượng vị và nôn ói 3 tuần.

Lâm sàng: Thể trạng gầy. ECOG 0. Không tiền căn bệnh lý nội ngoại khoa khác.

Nội soi: Sùi loét hang môn vị gây hẹp lòng, Hp(+).





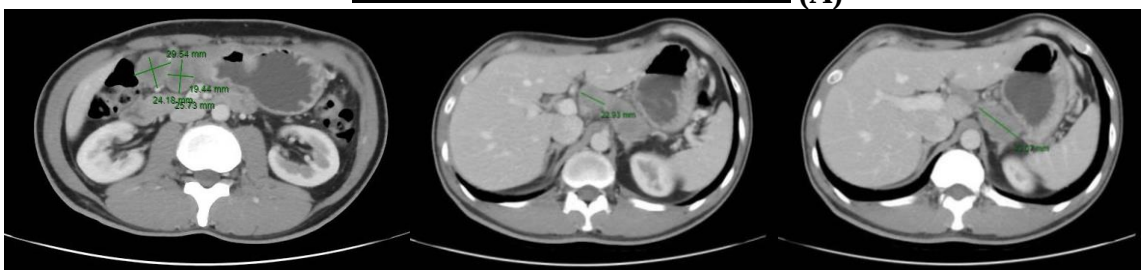
Hình 1. Hình ảnh nội soi dạ dày trước mổ: vùng hang môn vị có sùi loét gây hẹp lòng

Giải phẫu bệnh sinh thiết: Carcinôm tuyến grad 2.

CT scan: UT dạ dày vùng hang môn vị xâm lấn xung quanh, hạch di căn 40mm xâm lấn vùng thượng vị rốn gan.



(A)



(B)

Hình 2. Hình ảnh CT scan trước điều trị

(A) Bướu vùng hang môn vị dày thành 21mm

(B) hạch di căn xâm lấn vùng thượng vị, kích thước lớn nhất 43mm

Siêu âm cổ, Xquang ngực thẳng bình thường.

Chức năng tim mạch, gan thận trong giới hạn bình thường.

Chẩn đoán: Ung thư dạ dày cT4bN2M0 (III).

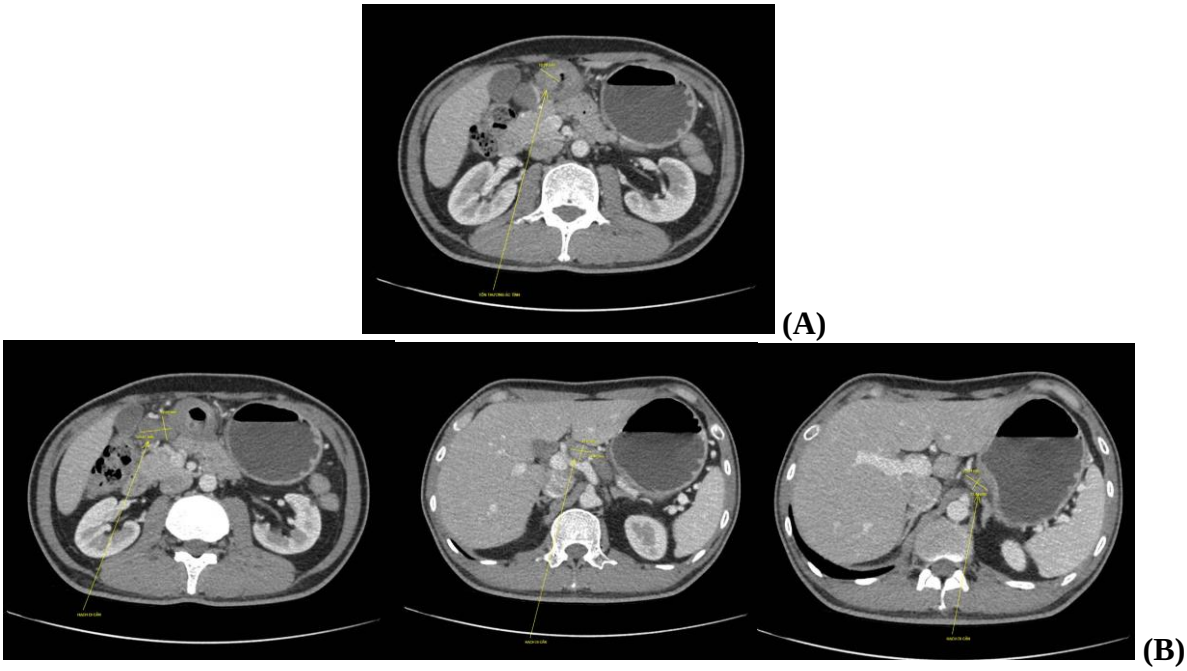
Đánh giá không thể phẫu thuật từ đầu → Hướng hóa trị trước.

Bệnh nhân được hóa trị với phác đồ FLOT, chu kỳ mỗi 2 tuần: 5-FU 2600mg/m^2/24h, leucovorin 200mg/m^2, oxaliplatin 85mg/m^2, docetaxel 50mg/m^2, dự phòng G-CSF.

Độc tính: Buồn nôn grad 2, nôn grad 1, tiêu chảy grad 2 (1 lần tiêu chảy grad 3 sau chu kỳ 1), mệt mỏi grad 2, chán ăn grad 1. Không có độc tính trên hệ tạo huyết và gan thận.

Sau 4 chu kỳ bệnh nhân được đánh giá lại.

CT scan: Dày thành hang mô vị và các hạch rốn gan, hạch cạnh môn vị giảm kích thước → Đánh giá theo RECIST 1.1: Bệnh đáp ứng một phần (PR).



(A)

(B)

Hình 3. Hình ảnh CT scan sau điều trị

(A) Bướu vùng hang môn vị dày thành 17mm

(B) hạch di căn giảm kích thước, lớn nhất 21mm

Bệnh nhân sau khi dứt hóa trị toa 4 được 8 tuần thì được phẫu thuật cắt bán phần xa dạ dày, nạo hạch D2, cắt mạc treo đại tràng ngang và một phần nhu mô tụy bị xâm lấn (trì hoãn do bệnh nhân nhiễm covid-19).

Tường trình phẫu thuật: Bướu dạ dày ở tiền môn vị, xâm lấn xuyên thanh mạc vào mạc treo đại tràng ngang và nhu mô tụy bề mặt thành một khối kích thước 4 x 5cm, hạch nhóm 6, 7, 8, 9, 11p sượng, 1 - 3cm, di căn rõ, còn tách được khỏi nhu mô tụy và mạch máu, có nốt gieo rắc thành trước dạ dày 6mm.

Giải phẫu bệnh sau mổ:

+ pT(+): Carcinôm tuyến grad 3 xâm nhiễm qua thanh mạc ra mô sợi mỡ ngoài dạ dày (không thấy nhu mô tụy trên mẫu bệnh phẩm), diện cắt (-).

+ pN(+) 6/10 hạch.

+ pM(+) 01 nốt gieo rắc thành dạ dày: carcinôm tuyến grad 3 di căn.

Chẩn đoán sau mổ: Ung thư dạ dày cT4bN2M1 (nốt gieo rắc).

Sau mổ 3 tuần (nằm viện hậu phẫu 12 ngày) bệnh nhân được hóa trị tiếp với phác đồ FLOT 4 chu kỳ.

Độc tính: Buồn nôn grad 1, tiêu lỏng grad 2, mệt mỏi grad 2, tê đầu chi grad 1, chán ăn grad 1. Ghi nhận giảm bạch cầu hạt grad 3 sau chu kỳ 7, không độc tính gan thận.

Sau 4 chu kỳ hỗ trợ sau mổ: bệnh nhân tăng 2kg, đánh giá CT scan, siêu âm, nội soi không tái phát di căn → Theo dõi (từ 22/8/2022).

Đến nay được 11 tháng từ khi dứt điều trị (18 tháng từ khi bắt đầu điều trị), bệnh nhân khỏe, theo dõi bệnh ổn định.

III. BÀN LUẬN

Phẫu thuật giữ vai trò quan trọng giúp điều trị khối UT dạ dày. Phẫu trị nên bao gồm cắt dạ dày với diện cắt thích hợp và nạo

hạch hợp lý. Hóa trị hoặc hóa - xạ trị trước hoặc sau mổ nên được xem xét tùy theo giai đoạn bệnh.

Hóa trị hỗ trợ đã là tiêu chuẩn trong điều trị UT dạ dày trong hầu hết các hướng dẫn trên thế giới. Thử nghiệm lâm sàng pha III CLASSIC đánh giá hiệu quả của phác đồ CapeOx hỗ trợ sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 ở giai đoạn II - IIIB, chứng minh được lợi ích của phác đồ này trên sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 5 năm[8,9]. Ngoài ra, phác đồ FOLFOX có thể được dùng thay thế cho CapeOx.

Hóa trị chu phẫu được khuyến cáo trong UT dạ dày giai đoạn tại chỗ tại vùng có thể mổ được. Lợi ích về sống còn của hóa trị chu phẫu được chứng minh lần đầu vào năm 2006 bởi một nghiên cứu mang tính bản lề: Thử nghiệm lâm sàng pha III MAGIC. Nghiên cứu đã chứng minh hóa trị chu phẫu với phác đồ ECF (epirubicin, cisplatin và fluorouracil) cải thiện sống còn không tiến triển và sống còn toàn bộ so với phẫu thuật đơn thuần trên bệnh nhân UT dạ dày giai đoạn II - III và UT chỗ nối dạ dày thực quản có giải phẫu bệnh carcinom tuyến[3]. Từ đó hóa trị chu phẫu ECF được khuyến cáo trên nhóm bệnh nhân này. Đến năm 2017, thử nghiệm lâm sàng pha II/ III FLOT4-AIO được tiến hành nhằm so sánh hóa trị chu phẫu với phác đồ ECF tiêu chuẩn và phác đồ FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin và docetaxel). Kết quả cho thấy FLOT đạt lợi ích cao hơn đáng kể về tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh sau mổ (16% so với 6%, p = 0,02) và trung vị sống còn (50 tháng so với 35 tháng, HR = 0,77). Bên cạnh đó, tỉ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 tác dụng phụ độ 3 - 4 (giảm bạch cầu, nhiễm trùng, nôn ói, mệt mỏi) khi dùng phác đồ FLOT đã giảm đáng kể so với phác đồ ECF (25% so với 40%[4,5]. Vì vậy, phác đồ ECF đã được thay thế bằng phác đồ FLOT trong bối cảnh hóa trị chu phẫu UTdạ dày giai đoạn II - III có thể mổ được. Tuy độc tính đã giảm so với ECF nhưng vẫn còn nhiều tác dụng phụ, vì vậy NCCN khuyến cáo chỉ dùng sau khi đánh giá thể trạng bệnh nhân cho phép[7]. Một thử nghiệm lâm sàng pha III khác là FNCLCC ACCORD 07cũng chứng minh lợi ích của hóa trị chu phẫu với phác đồ PF (cisplatin và fluorouracil) cải thiện sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 5 năm[10], tuy nhiên nghiên cứu bị kết thúc sớm và tỉ lệ bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày chỉ 25%, vì vậy NCCN đưa phác đồ PF vào hướng dẫn như một lựa chọn cho bệnh nhân UT dạ dày tiến xa tại chỗ tại vùng[7].

Vai trò của xạ trị kết hợp vào bối cảnh chu phẫu còn chưa rõ ràng và đang được tiếp tục nghiên cứu. Thử nghiệm lâm sàng pha III CRITICS so sánh hóa trị chu phẫu với hóa trị tiền phẫu kết hợp hóa - xạ trị hỗ trợ sau mổ trên bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày có thể mổ được, cho thấy hóa - xạ trị hỗ trợ không làm cải thiện sống còn so với hóa trị hỗ trợ. Nghiên cứu CRITICS II so sánh 3 nhóm điều trị trước mổ: hóa trị, hóa - xạ trị đồng thời và hóa - xạ trị tuần tự, II đang được tiến hành.

Hóa trị chu phẫu với phác đồ FLOT hiện là tiêu chuẩn trong điều trị carcinôm tuyến dạ dày giai đoạn II - III. Tuy nhiên các quốc gia châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng chưa ứng dụng rộng rãi phương thức này, một trong những nguyên nhân là độc tính cao. Thể trạng bệnh nhân UT dạ dày thường gặp trung bình – kém, vì vậy việc lựa chọn phác đồ này còn hạn chế.

Nghiên cứu của tác giả Chử Quốc Hoàn ở Bệnh viện K năm 2022 nhằm đánh giá hiệu quả của phác đồ FLOT trong UT dạ dày tiến xa tại chỗ tại vùng, cho kết quả tỉ lệ đáp ứng

trên hình ảnh học trước mổ là 61,9%, đáp ứng trên mô bệnh học sau mổ là 83,3% trong đó có 4,8% đạt đáp ứng hoàn toàn. Ngoài ra không ghi nhận biến chứng xảy ra khi mổ, biến chứng sớm sau mổ chiếm 9,6% và không có biến chứng chảu máu, rò hẹp miệng nối, tắc ruột sau mổ[11]. Một nghiên cứu khác của tác giả Nguyễn Thu Phương ở Bệnh viện K năm 2023 thực hiện trên các bệnh nhân ung thư dạ dày tiến xa tại chỗ tại vùng và di căn được điều trị với phác đồ FLOT, cho kết quả tỉ lệ đáp ứng là 70%, với 4/6 bệnh nhân chưa di căn chuyển đổi từ không mổ được thành mổ được[12]. Qua các nghiên cứu đã được thực hiện tại Việt Nam, với hầu hết bệnh nhân trải qua được 4 chu kỳ đầu, phác đồ FLOT đem lại hiệu quả trên hình ảnh học và mô bệnh học sau mổ ở giai đoạn bệnh tại chỗ tại vùng cũng như di căn xa. Bên cạnh đó, các kết quả cũng cho thấy tính an toàn của phác đồ này về biến chứng hậu phẫu. Tuy nhiên các tác giả không báo cáo về độc tính và khả năng dung nạp hóa trị của phác đồ FLOT, cũng như tỉ lệ hoàn thành đủ chu kỳ điều trị sau mổ.

Tác dụng phụ do hóa trị grad 3 - 4 được ghi nhận trong nghiên cứu FLOT4[5] bao gồm: Buồn nôn (7%), nôn (2%), huyết khối tĩnh mạch (3%), thiếu máu (3%), giảm bạch cầu hạt (51%), nhiễm trùng (18%), tiêu chảy (10%), bệnh lý thần kinh ngoại biên (7%). Tỉ lệ nhập viện do tác dụng phụ chiếm 25%, thời gian nằm viện hậu phẫu trung bình là 15 ngày. Tỉ lệ trì hoãn hóa trị >7 ngày là 3%, tỉ lệ ngưng hóa trị do tác dụng phụ là 10%. Trường hợp bệnh nhân chúng tôi báo cáo có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến dạng ruột, vì vậy cho đáp ứng tốt với phác đồ FLOT. Việc trì hoãn mổ do bệnh nhân bị nhiễm covid đã làm thời gian tạm ngưng hóa trị tương đối dài (8 tuần), có thể giải thích được cho sự xuất hiện của nốt gieo rắc ở thành dạ dày. Bệnh nhân được báo cáo có tác dụng phụ độ 3 là tiêu chảy và giảm bạch cầu hạt (mỗi tác dụng phụ xảy ra 1 lần) được kiểm soát ổn, ngoài ra các tác dụng phụ khác (buồn nôn, nôn, mệt mỏi, chán ăn, tê đầu chi) được ghi nhận với mức độ 1 - 2. Bệnh nhân có trì hoãn hóa trị 1 chu kỳ (4 ngày) do giảm bạch cầu hạt độ 3, thời gian nằm viện hậu phẫu là 12 ngày, và đã hoàn thành đủ phác đồ điều trị (4 chu kỳ trước mổ và 4 chu kỳ sau mổ), cho thấy khả năng dung nạp tốt của bệnh nhân đối với phác đồ FLOT.

Qua trường hợp lâm sàng này, có thể thấy phác đồ FLOT có thể được sử dụng chu phẫu an toàn với độc tính chấp nhận được trên bệnh nhân Việt Nam.

IV. KẾT LUẬN

Hóa trị chu phẫu với phác đồ FLOT trên bệnh nhân UT dạ dày giai đoạn còn mổ được (II - III) đã và đang là điều trị tiêu chuẩn hiện nay tại nhiều quốc gia trên thế giới. Tuy nhiên phác đồ này còn được sử dụng tương đối hạn chế ở các quốc gia châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng. Nhân trường hợp bệnh nhân chúng tôi báo cáo được sử dụng phác đồ FLOT, chúng tôi bước đầu đưa ra kết luận phác đồ này có hiệu quả và độc tính chấp nhận được, có thể sử dụng an toàn cho bệnh nhân Việt Nam. Kết luận này cần được khẳng định bởi các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và theo dõi lâu dài hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RLet 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. **Japanese Gastric Cancer Association.** Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer. 2011; 14(2):101-112. doi:10.1007/s10120-011-0041-5.
3. **Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al.** Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006; 355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531.
4. **Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al.** Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(12):1697-1708. doi:10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
5. **Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al.** Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019; 393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
6. **Bộ Y tế.** Quyết định số 3127/QĐ-BYT. Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày". 2020:1-37.
7. **Gastric cancer V.2.2023.** © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. All rights reserved. Accessed [Sept 16, 2023]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
8. **Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al.** Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012; 379(9813):315-321. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
9. **Noh SH, Park SR, Yang HK et al.** Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(12):1389-1396. doi:10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
10. **Ychou M, Boige V, Pignon JP et al.** Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011; 29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597.
11. **Chử Quốc Hoàn, Nguyễn Thị Hà, Dương Chí Thành.** Đánh giá kết quả sống thêm sau điều trị ung thư dạ dày bằng hóa chất trước phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 tại khoa Điều trị theo yêu cầu Bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022; 520(1B):177-181.
12. **Nguyễn Thu Phương.** Đánh giá đáp ứng trong điều trị ung thư dạ dày di căn bằng phác đồ FLOT tại bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023; 528(2):22-25.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ TÍNH AN TOÀN PHÁC ĐỒ BƯỚC 2 TRONG UNG THƯ DẠ DÀY TIẾN XA DI CĂN

Nguyễn Đức Toàn[1], Võ Đức Hiếu[2], Phan Thị Hồng Đức[3], Nguyễn Hoàng Quý[4], Võ Ngọc Huân[5], Phạm Thị Minh Thư[6]

TÓM TẮT

Mở đầu: Hóa trị giảm nhẹ bước 2 trong ung thư dạ dày tiến xa di căn giúp cải thiện sống còn với OS trung bình khoảng 3,5 – 10,7 tháng và ORR là 4,8- 52,3%.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca trên 32 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn/ tiến xa được điều trị bước 2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023.

Kết quả: Trung vị PFS2 là 2,93 ± 0,5 tháng và OS là 5 ± 0,4 tháng, với ORR 12,5%. Phác đồ thường được sử dụng là Irinotecan hoặc Taxane. Độc tính thường gặp nhất là thiếu máu, tăng men gan, giảm bạch cầu và các độc tính chủ yếu ở grad 1 và 2, tuy nhiên giảm bạch cầu độ 4 xảy ra 12,5%.

Kết luận: Hiệu quả và độc tính nghiên cứu chúng tôi tương hợp với các nghiên cứu trên thế giới mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Do đó, cần nghiên cứu với số mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài nhằm chứng minh lợi ích điều trị toàn thân trên nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, hóa trị bước 2, ung thư dạ dày tiến xa di căn.

[1]*Bác sĩ khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*TS.BS. Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Phó Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

[4]*TS.BS. Phó Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[5]*BSCKII. Phó Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[6]*ThS.BS. khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Toàn

Email: dr.nguyentoan.bvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

TREATMENT EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SECOND-LINE REGIMENS FOR ADVANCED GASTRIC CANCER

Introduction: Second-line palliative chemotherapy in advanced metastatic gastric cancer improves survival with median OS of about 3.5 - 10.7 months and ORR of 4.8 - 52.3%

Materials, methods: A retrospective descriptive study of a series of 32 patients with second-line treatment for metastatic/advanced recurrence gastric cancer.

Result: Median PFS2 was 2.93 ± 0.5 months and OS was 5 ± 0.4 months, ORR 12,5%. The commonly used regimens was Irinotecan or Taxane. The most common toxicities was anemia, increased liver enzymes, leukopenia and the toxicity was mainly in grades 1 and 2. However grade 4 leukopenia occurs in 12.5%.

Conclusion: The effectiveness and toxicity of our study are compatible with studies in the world although no statistical significance. Therefore, further work with a larger sample size and long follow-up period is needed to demonstrate the benefit of systemic treatment in this patient population.

Keywords: Second-line chemotherapy, Metastatic/ advanced recurrent gastric cancer, Gastric cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những nguyên nhân gây tử vong chính mặc dù tỉ lệ mắc bệnh ngày càng giảm. Bệnh nhân thường chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa di căn và tiên lượng xấu, sống còn trung bình 8 - 12 tháng trong điều trị toàn thân. Mặc dù điều trị phối hợp đa phương thức nhưng hơn 50% trường hợp tái phát di căn, tiên lượng kém và sống còn chỉ 3 - 4 tháng với BSC[4],[11].

Điều trị toàn thân với phác đồ Fluoropyrimidines và Platinum là điều trị chẩn trong ung thư dạ dày tiến xa di căn[20]. Tuy nhiên sau thất bại điều trị bước 1, không có điều trị tiêu chuẩn trong bước 2, diều trị phối hợp hoặc đơn chất với 5-fluorouracil, cisplatin, mitomycin C, methotrexate, docetaxel, paclitaxel, nab-paclitaxel, pemetrexed, S-1, irinotecan and oxaliplatin cho thấy OS trung bình khoảng 3,5 - 10,7 tháng và ORR là 4,8 - 52,3%[10]. Một nghiên cứu 154 bệnh nhân điều trị Docetaxel 75mg/m^2 mỗi 3 tuần sau thất bại điều trị Platinum và Fluoropyrimidine cho thấy ORR 14% và OS trung bình 7,2 tháng[9]. Điều trị với Irinotecan cho RR 20% và OS 5,2 tháng sau thất bại với phác đồ Cisplatin nhưng tăng độc tính tiêu chảy và sốt giảm bạch cầu hạt[2]. Hoặc nghiên cứu BIRIP chứng minh PFS là 3,8 tháng và ORR 22% với phác đồ Irinotecan kết hợp Cisplatin cao hơn so với Irinotecan là 2,8 tháng, OR 16% sau thất bại điều trị S-1 bước 1 ($p < 0,05$) nhưng tỉ lệ độc tính cao hơn như tăng creatinin, tiêu chảy[5]. Vì hóa trị với tiềm năng độc tính cao, tiên lượng sống còn thấp và không bằng chứng chứng minh cải thiện sống còn, chất lượng cuộc sống (HRQoL).

Nhắm trúng đích, miễn dịch cũng là một phương thức điều trị như: nghiên cứu ToGA với bệnh nhân HER2 dương tính điều trị Trastuzumab kết hợp hóa trị cho OS và ORR (13,5 tháng và 47,3%) cao hơn hóa trị (11,1 tháng và 34,6%) với $p < 0,05$[1], cũng như nghiên cứu KEYNOTE-061 hoặc KEYNOTE-181 điều trị Pembrolizumab đơn chất không cải thiện OS so với hóa trị nhưng trong phân tích dưới nhóm cho thấy lợi ích trên bệnh nhân MSI-H, PDL1-CPS ≥ 10[22],[23]. Vì vậy, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị và tính an toàn trong điều trị bước 2 của bệnh nhân ung thư dạ dày tiến xa di căn đã điều trị toàn thân trước đó.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả những bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát hoặc di căn được chẩn đoán và điều trị bước 2 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân >= 18 tuổi.
- Chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa di căn thất bại với điều trị toàn thân bước 1.
- Điều trị với phác đồ đơn chất/ phối hợp trong bước 2.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Nhiều ung thư nguyên phát cùng một lúc.

• Bỏ điều trị, ngưng điều trị trong thời gian nghiên cứu.

• Không đầy đủ thông tin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu nghiên cứu và chọn mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện. Thu thập tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023.

Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

Thời điểm kết thúc nghiên cứu và phân tích dữ liệu ngày 01/09/2023.

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển 2 (PFS2): từ thời điểm tái phát - tiến triển sau điều trị toàn thân bước 1 đến khi bệnh tiến triển.

Sống còn toàn bộ (OS): từ thời điểm tái phát - tiến triển sau điều trị toàn thân bước 1 tới khi tử vong (bất kì nguyên nhân) hoặc kết thúc nghiên cứu.

2.3. Xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Xét mối tương quan bằng kiểm định $\chi 2$, Fisher hay T-student. Tính tỷ lệ sống còn không bệnh, sống còn toàn bộ bằng phương pháp Kaplan – Meier và so sánh các giá trị này bằng kiểm định Log Rank. Ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$ với độ tin cậy 95%.

2.4. Y đức: Đây là nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp vào quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân, không làm sai lệch hồ sơ bệnh án.

III. KẾT QUẢ nghiên cứu

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm		**N = 32**
Nhóm tuổi	< 50	6 (18,3%)
	50 - 60	9 (28,1%)
	>60	17 (53,1%)
Tuổi	58,9 (26 – 76)	
Giới	Nam	21 (65,6%)
	Nữ	11 (34,4%)
PS	0	4 (12,5%)
	1	17 (53,1%)
	2	11 (34,4%)
Vị trí tái phát - di căn	Gan	9 (28,1%)
	Phổi	4 (12,5%)
	Ổ bụng	16 (50%)
	Xương	4 (12,5%)
	Khác	19 (59,4%)
Số lượng vị trí liên quan	1	12 (37,5%)

	2	12 (37,5%)
	3	6 (18,25%)
	>=4	2 (6,25%)
CEA	0-5	11 (34,4%)
	>5	17 (53.1%)
	Không đánh giá	4 (12,5%)

Tuổi trung bình là 58,9, đa số trên 60 tuổi. Nam nhiều hơn nữ 1,9 lần. Di căn nhiều cơ quan và di căn ổ bụng chiếm tỉ lệ cao nhất 50% sau đó là gan, phổi, xương.

Bảng 2. Đặc điểm giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch

Đặc điểm		**N = 32**
Giải phẫu bệnh	Carcinom tuyến	20 (62,5%)
	Carcinom tuyến tiết nhầy	2 (6,25%)
	Carcinom tế bào nhẫn	6 (18,25%)
	Carcinom tuyến kém kết dính	3 (9,4%)
	Carcinom tế bào gai	1 (3,1%)
Grad	1	0
	2	18 (56,25%)
	3	14 (43,75%)
HER2	Âm	5 (15,6%)
	Không đánh giá	27 (84,4%)
MSI		1 (3,1%)
MSS		2 (6,25%)
CPS (+)		1 (3,1%)

Dạng mô học thường gặp là carcinom tuyến và carcinom tế bào gai chiếm tỉ lệ thấp (3,1%). Ngoài ra, 5/32 trường hợp đánh giá HER2 nhưng đều âm tính, 3/32 trường hợp đánh giá MSI và 1/32 trường hợp có CPS(+).

Bảng 3. Đặc điểm điều trị bước 1 trong ung thư dạ dày

Phác đồ điều trị bước 1		**N = 32**
Phối hợp	CapeOx	14 (43,7%)
	SOX	6 (18,8%)
	FOLFIRI	1 (3,1%)
	XP	1 (3,1%)
Đơn chất	Capecitabin	3 (9,4%)
	TS-1	4 (12,5%)
	Docetaxel	3 (9,4%)
PFS 1	5,8 ± 4,2	
	<= 3 tháng	6 (18,75%)
	3 - 6 tháng	12 (37,5%)
	> 6 tháng	14 (43,75%)

Trong điều trị toàn thân bước 1, chủ yếu hóa trị phối hợp với phác đồ CapeOx và thường tiến triển sau 6 tháng.

PFS 1 trung bình là 7,6 tháng, thường tiến triển trong 3 - 6 tháng.

Bảng 4. Phác đồ điều trị bước 2 trong ung thư dạ dày

Phác đồ điều trị bước 2		**N = 32**
Phối hợp	Paclitaxel - Carboplatin	1 (3,1%)
	FOLFIRI	1 (3,1%)
	PF	1 (3,1%)
Đơn chất	Irinotecan	14 (43,8%)
	Paclitaxel	8 (25%)
	Docetaxel	6 (18,8%)
Miễn dịch	Pembrolizumab	1 (3,1%)

Trong điều trị toàn thân bướu 2, phác đồ đơn chất chỉ định nhiều hơn, trong đó Irinotecan chiếm tỉ lệ cao (43,8%). Ngoài ra, 1/32 trường hợp điều trị miễn dịch.

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị bước 2 trong ung thư dạ dày tiến xa di căn:

Bảng 5. Tỉ lệ đáp ứng điều trị

Điều trị bước 2	**ORR**	**CR**	**PR**	**SD**	**PD**
Phối hợp	0	0	0	1 (3,1%)	2 (6,3%)
Đơn chất	4 (12,5%)	0	4 (12,5%)	5 (15,7)	19 (59,4%)
Pembrolizumab	0	0	0	0	1 (3,1%)
Tổng	**4 (12,5%)**	**0**	**4 (12,5%)**	**6 (18,8%)**	**22 (68,8%)**

3.3. Độc tính:

Bảng 6. Tác dụng phụ trong điều trị bước 2

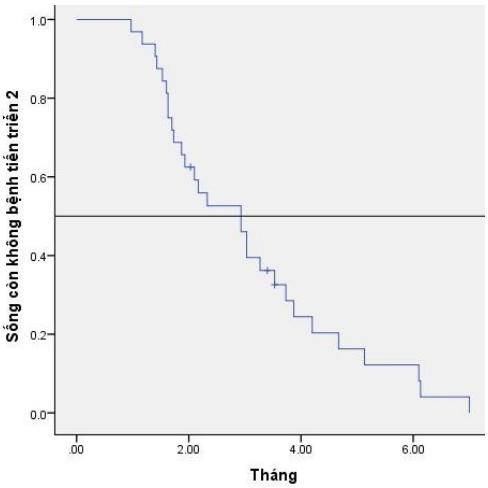
Tác dụng phụ	**Tổng (N = 32)**	**Grad 1**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Giảm bạch cầu	6 (18,8%)	1 (3,1%)	0	1 (3,1%)	4 (12,5%)
Thiếu máu	21 (65,6%)	8 (25%)	7 (21,9%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)
Giảm tiểu cầu	4 (12,5%)	2 (6,3%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0
Buồn nôn - nôn	8 (25%)	5 (15,6%)	2 (6,3%)	1 (3,1%)	0
Đau bụng	2 (6,3%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0	0
Tiêu chảy	3 (9,4%)	1 (3,1%)	2 (6,3%)	0	0
Tăng men gan	12 (37,5%)	6 (18,8%)	5 (15,6%)	1 (3,1%)	0
Tăng Bilirubin TP	1 (3,1%)	0	0	1 (3,1%)	0
Mệt mỏi	3 (9,4%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0	0
Tê tay - chân	7 (21,9%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)	1 (3,1%)	0
Phản ứng da	3 (9,4%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0	0
Tăng creatinin	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0	0	0
Rối loạn điện giải	2 (6,3%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0	0

Độc tính uyết học thường gặp nhất với 65,6% thiếu máu, 18,8% giảm bạch cầu và 12,5% giảm tiểu cầu. Ngoài ra, độc tính tiêu hóa, thần kinh cũng xảy ra. Đa số là grad 1 - 2, nhưng giảm bạch cầu độ 4 gặp 12,5%.

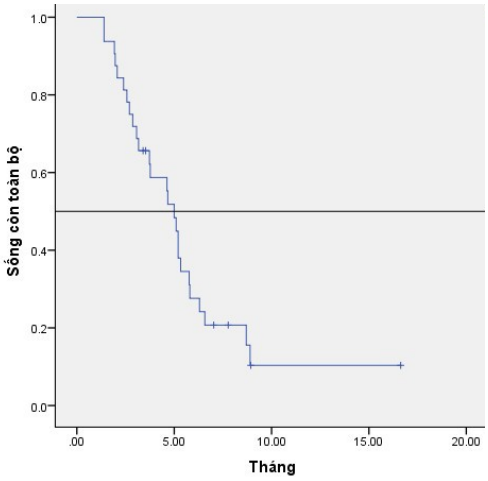
3.4. Kết quản sống còn:

Trong 32 trường hợp điều trị bước 2 với nhiều phác đồ khác nhau, PFS trung bình là 2,93 ± 0,5 tháng (95%, 2,01 – 3,85), không khác biệt PFS giữa các phác đồ.

OS trung bình là 5 ± 0,4 tháng (95%, 4,2 – 5,8).



Hình 1. Sống còn không bệnh tiến triển



Hình 2. Sống còn toàn bộ

IV. BÀN LUẬN

Điều trị toàn thân bước 2 trong ung thư dạ dày tiến xa di căn giúp cải thiện sống còn tuy nhiên trong thực hành lâm sàng cần đánh giá nhiều yếu tố nguy cơ nhằm lự chọn điều trị tối ưu cho bệnh nhân. Các yếu tố như thể trạng bệnh nhân, tuổi, điều trị trước đó, thời gian bệnh tiến trong điều trị bước 1, bệnh đồng mắc, mong muốn của người bệnh cũng như sự sẵn có của cơ sở y tế.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn tái phát di căn xảy ra ở độ tuổi 58,9 với hơn 50% bệnh nhân lớn tuổi (> 60 tuổi), tỉ lệ nam cao hơn 1,9 lần nữ giới và đa số bệnh nhân di căn đa cơ quan với khoảng 50% bệnh nhân di căn phúc mạc sau đó là di căn gan, phổi, hiếm hơn là di căn gan, hạch ổ bụng, hạch trung thất, thượng đòn… Điều này tương tự với các nghiêm cứu khác. Tương tự y văn, loại mô học thường gặp nhất trong ung thư dạ dày là carcinom tuyến, grad cao, biểu hiện HER2 thấp.

Trong ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa di căn, điều trị toàn thân chứng minh cải thiện sống còn và tăng chất lượng cuộc sống so với theo dõi. Sống còn không bệnh tiến triển (PFS) trung bình bệnh nhân điều trị toàn thân bước 1 là 4 - 7 tháng với tỉ lệ đáp ứng trong khoảng 25 – 54%[3]. Trong nghiên cứu chúng tôi, PFS trong điều trị bước 1 trung bình 5,8 tháng với bệnh tiến triển sau 6 tháng. Một phân tích tổng hợp trên 35 nghiên cứu với 5726 bệnh nhân cho thấy, điều trị với phác đồ phối hợp có lợi ích về sống còn và tỉ lệ đáp ứng cao hơn so với điều trị đơn chất cũng như phác đồ đa thuốc với Fluoropyrimidines và Platinum có lợi trong điều trị toàn thân bước 1[21]. Trastuzumab kết hợp hóa trị giúp cải thiện sống còn trong bệnh nhân HER2 dương tính[1].

Bảng 7. So sánh các phác đồ điều trị bước 2 trong ung thư dạ dày

Nghiên cứu	N	ORR	PFS2 (tháng)	OS (tháng)
Irinotecan[14]	39	15,3%	2,9	8,8
Paclitaxel[12]	45	16 %	2,1	5
Docetaxel[13]	49	16,5 %	2,5	8,3
Irinotecan/ FU[16]	51	21 %	2,5	7,6
Paclitaxel/ Carboplatin[18]	50	27,7 %	NR	-
Cisplatin/FU[15]	58	11,3 %	1,8	4,6
Nghiên cứu này	**32**	**12,5%**	**2,9**	**5**

Theo các nghiên cứu trên cho thấy, điều trị toàn thân bước 2 trong ung thư dạ dày di căn giúp kéo dài sống còn hơn so với theo dõi. Nhìn chung, tỉ lệ đáp ứng từ 11% - 30%, với điều trị bước 2: PFS là 1,8 - 3,8 tháng và OS 4,6 - 8,8 tháng. Không phác đồ hóa trị cứu vớt chuẩn và không nghiên cứu ngẫu nhiên lựa chọn liệu tình điều trị cho bệnh nhân nào. Hầu hết bệnh nhân ung thư dạ dày tiến xa di căn điều trị ban đầu với phác đồ có Fluoropyrimidines và Platinum, vì vậy trong điều trị đơn chất với Taxane và Irinotecan thường được chỉ định. Nghiên cứu hồi cứu trên 725 bệnh nhân cho thấy OS không khác biệt có ý nghĩa giữa điều trị đơn chất Taxane và Irinotecan trong bước 2[8]. Phác đồ phối hợp cho ORR cao hơn đơn chất, tuy nhiên không khác biệt về OS, cũng như với mục tiêu hóa trị giảm nhẹ, tăng chất lượng cuộc sống và bệnh nhân điều trị đơn chất dung nạp tốt hơn phác đồ phối hợp[19].

Nhìn chung trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính có thể chấp nhận được, đa số là độ 1 - 2. Độc tính huyết học xảy ra nhiều nhất với thiếu máu (65,6%) sau đó là giảm bạch cầu (18,8%) và giảm tiểu cầu (12,5%), trong đó độc tính độ 3 - 4 cũng xảy ra thường xuyên (>10%) với giảm bạch cầu độ 4 (12,5%), tuy nhiên bệnh nhân cải thiện sau điều trị nội khoa. Ngoài ra, độc tính trên hệ tiêu hóa, thần kinh ngoại vi thường xuất hiện như tăng men gan (37,5%), tê tay - chân (21,9%) nhưng đa số là độ 1 - 2. Tỉ lệ độc tính này tương tự với các nghiên cứu khác khi điều trị các phác đồ với Taxane, Irinotecan hay Platinum[6],[7],[17].

V. KẾT LUẬN

Hiệu quả và độc tính nghiên cứu chúng tôi tương hợp với các nghiên cứu trên thế giới mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Do đó, cầnnghiên cứu với số mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài nhằm chứng minh lợi ích điều trị toàn thân trên nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al.** (2010), "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial", Lancet, 376 (9742), 687-97.

2. **Chun J. H., Kim H. K., Lee J. S., et al.** (2004), "Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy", Jpn J Clin Oncol, 34 (1), 8-13.
3. **Guimbaud R., Louvet C., Ries P., et al.** (2014), "Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study", J Clin Oncol, 32 (31), 3520-6.
4. **Hartgrink H. H., Jansen E. P., van Grieken N. C., et al.** (2009), "Gastric cancer", Lancet, 374 (9688), 477-90.
5. **Higuchi K., Tanabe S., Shimada K., et al.** (2014), "Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: A randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial)", Eur J Cancer, 50 (8), 1437-45.
6. **Hironaka S., Ueda S., Yasui H., et al.** (2013), "Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial", J Clin Oncol, 31 (35), 4438-44.
7. **Hironaka S., Zenda S., Boku N., et al.** (2006), "Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer", Gastric Cancer, 9 (1), 14-8.
8. **Ji S. H., Lim D. H., Yi S. Y., et al.** (2009), "A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer", BMC Cancer, 9, 110.
9. **Jo J. C., Lee J. L., Ryu M. H., et al.** (2007), "Docetaxel monotherapy as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis", Jpn J Clin Oncol, 37 (12), 936-41.
10. **Kanagavel D., Fedyanin M., Tryakin A., et al.** (2015), "Second-line treatment of metastatic gastric cancer: Current options and future directions", World J Gastroenterol, 21 (41), 11621-35.
11. **Kang J. H., Lee S. I., Lim D. H., et al.** (2012), "Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone", J Clin Oncol, 30 (13), 1513-8.
12. **Kodera Y., Ito S., Mochizuki Y., et al.** (2007), "A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study)", Anticancer Res, 27 (4c), 2667-71.
13. **Lee J. L., Ryu M. H., Chang H. M., et al.** (2008), "A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy", Cancer Chemother Pharmacol, 61 (4), 631-7.
14. **Mochizuki Y., Ohashi N., Kojima H., et al.** (2013), "CPT-11 as a second-line treatment for patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed S-1 (CCOG0702)", Cancer Chemother Pharmacol, 72 (3), 629-35.
15. **Sencan O., Buyukcelik A., Yalcin B., et al.** (2008), "The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced

gastric adenocarcinoma", Eur J Cancer Care (Engl), 17 (1), 26-32.

16. **Seo M. D., Lee K. W., Lim J. H., et al.** (2008), "Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer", Jpn J Clin Oncol, 38 (9), 589-95.
17. **Shimoyama R., Yasui H., Boku N., et al.** (2009), "Weekly paclitaxel for heavily treated advanced or recurrent gastric cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, and cisplatin", Gastric Cancer, 12 (4), 206-11.
18. **Stathopoulos G. P., Rigatos S. K., Fountzilas G., et al.** (2002), "Paclitaxel and carboplatin in pretreated advanced gastric cancer: a phase II study", Oncol Rep, 9 (1), 89-92.
19. **Sym S. J., Hong J., Park J., et al.** (2013), "A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy", Cancer Chemother Pharmacol, 71 (2), 481-8.
20. **Van Cutsem E., Haller D., Ohtsu A.** (2002), "The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer", Gastric Cancer, 5 Suppl 1, 17-22.
21. **Wagner A. D., Unverzagt S., Grothe W., et al.** (2010), "Chemotherapy for advanced gastric cancer", Cochrane Database Syst Rev, (3), Cd004064.
22. **Kojima Takashi, Muro Kei, Francois Eric, et al.,** Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study, 2019, American Society of Clinical Oncology.
23. **Shitara Kohei, Özgüroğlu Mustafa, Bang Yung-Jue, et al.** (2018), "Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial", The Lancet, 392 (10142), 123-133.

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN ĐIỀU TRỊ HÓA TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN TÁI PHÁT DI CĂN - THỰC TẾ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Hồ Hoàng Ngân Tâm[1], Phan Thị Hồng Đức[1], Nguyễn Hoàng Quý[1], Tề Thị Phương Thảo[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá các phác đồ hóa trị thường được lựa chọn và tính hiệu quả cũng như tính an toàn của chúng đối với các bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tái phát di căn.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu báo cáo mô tả loạt ca trên 54 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tái phát di căn được điều trị hóa trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 07/2021 đến tháng 12/2021.

Kết quả: Trung vị PFS bước 1 là 6,0 tháng (KTC 95% 5,42 - 6,58 tháng). PFS chung của nhóm nghiên cứu qua các bước hóa trị là tháng 6,1 tháng (KTC 95% 5,32 - 6,85 tháng).

PFS có ý nghĩa thống kê ở nhóm có chỉ số khối cơ thể BMI ≥18,5 (p = 0.002). Các tác dụng phụ thường gặp, và có thể kiểm soát được.

Kết luận: Qua nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự tương quan về lựa chọn phác đồ hóa trị, thời gian sống còn không bệnh tiến triển và tính hiệu quả trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tái phát, di căn. Các nghiên cứu lâm sàng với các tác nhân hóa trị liệu mới đang được tiến hành nhằm cải thiện sống còn đối với nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Ung thư thực quản, di căn, thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS), hóa trị.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC OR RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER AT ONCOLOGY HOSPITAL - HO CHI MINH CITY

Objectives: Evaluation of commonly selected chemotherapy regimens and their efficacy and safety in patients with metastatic or recurrent esophageal cancer.

Methods: The study reports a case series of 54 patients with metastatic relapsing-remitting esophageal cancer who received chemotherapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from July 2021 to December 2021.

Results: Median PFS step 1 was 6.0 months (95% CI 5.42 - 6.58 months). The overall PFS of the study group through chemotherapy steps was 6.1 months (95% CI 5.32 - 6.85 months). PFS was statistically significant in the group with BMI ≥18.5 (p = 0.002). Side effects are common, and manageable.

Conclusion: Through our study, the correlation between the choice of chemotherapy regimens, progression-free survival time and effectiveness in the treatment of recurrent and metastatic esophageal cancer has been shown. Clinical studies with new chemotherapeutic agents are underway to improve survival in this group of patients.

[1]*Khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Hoàng Ngân Tâm

Email: tamho2316b@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Keywords: Esophageal cancer, metastasis, progression-free survival (PFS), chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là ung thư phổ biến thứ 7 và là nguyên nhân gây tử vong thứ 6 trong các loại ung thư trên toàn thế giới. Mặc dù đã có những tiến bộ trong phương pháp chẩn đoán, điều trị nhưng tiên lượng chung của bệnh nhân ung thư thực quản rất xấu, tỷ lệ bệnh nhân ung thư thực quản sống thêm 5 năm toàn bộ chỉ đạt khoảng 10% và tỉ lệ sống 5 năm ở bệnh nhân cắt ung thư thực quản chỉ từ 15 - 40%. Điều trị ung thư thực quản là điều trị đa mô thức. Lựa chọn trình tự các phương pháp điều trị dựa trên nhiều yếu tố: Tình trạng giai đoạn bệnh, tổng trạng bệnh nhân, bệnh lý nền, chi phí điều trị, nguồn lực thuốc sẵn có. Điều trị ung thư thực quản giai đoạn tái phát di căn vẫn là vai trò chính của các nhóm thuốc hóa trị chính như Platinum và Taxane. Hóa trị vẫn là nền tảng của điều trị toàn thân ung thư thực quản giai đoạn tái phát di căn dù sự có mặt của các tác nhân mới như liệu pháp miễn dịch vẫn còn cần được nghiên cứu và chứng minh lợi ích lâm sàng.

Chúng tôi làm đề tài này để ghi nhận các phác đồ điều trị được lựa chọn, hiệu quả và an toàn của các phác đồ này đối với bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tái phát di căn được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 07/2021 đến tháng 12/2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu: Báo cáo loạt ca.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả những bệnh nhân ung thư thực quản tái phát hoặc di căn được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 07/2021 đến tháng 12/2021 thỏa điều kiện chọn bệnh.

2.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán ung thư thực quản tái phát di căn, mô học biểu mô tê bào gai hoặc tuyến, chỉ số hoạt động cơ thể 0 - 2.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc các bệnh mãn tính khác có nguy cơ tử vong. Mắc ung thư thứ hai.

2.5. Biến số thu thập: Tuổi, giới tính, chỉ số hoạt động cơ thể, mô học, vị trí di căn, phác đồ hóa trị, số chu kì hóa trị đến khi bệnh tiến triển, thời gian đến khi bệnh tiến triển.

Thời điểm kết thúc nghiên cứu và phân tích dữ liệu ngày 31/08/2022.

2.6. Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá các phác đồ hóa trị thường được lựa chọn và tính hiệu quả cũng như tính an toàn của chúng đối với các bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tái phát di căn tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Chúng tôi đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 gồm đáp ứng hoàn toàn (CR): mất tổn thương bướu và hạch, đáp ứng một phần (PR): giảm ít nhất 30% tổng đường kính của sang thương đích và không xuất hiện sang thương mới, bệnh tiến triển (PD): tăng ít nhất 20% tổng đường kính sang thương đích so với kích thước nhỏ nhất ghi nhận được kể từ khi bắt đầu điều trị (và ≥5mm) và/ hoặc xuất hiện thêm nốt hay nhiều sang thương mới, bệnh không thay đổi (SD): không đủ tiêu chuẩn để đánh giá bệnh đáp ứng một phần hay tiến triển, còn tổn thương bướu nguyên phát ≥10mm và hạch di căn ≥15mm.

Thời gian đến khi bệnh tiến triển (TTP) thời gian từ lúc chẩn đoán bệnh đến khi bệnh tiến triển.

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) bao gồm tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) cộng với tỉ lệ đáp ứng một phần (PR).

Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR) gồm tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) cộng tỉ lệ bệnh ổn định (SD).

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

2.7. Xử lý số liệu: Dùng phần mềm SPSS 25.0 để xử lý số liệu. Thống kê mô tả các biến định tính dùng tần số và tỉ lệ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

Chúng tôi thu nhận được 54 bệnh nhân thỏa điều kiện vào nghiên cứu, có các đặc điểm như sau.

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		N = 54	%
Nhóm tuổi	< 50	7	13
	50 - 60	29	53,7
	>60	18	33,3
Tuổi	Trung bình	58,15 ± 7,07	
Giới	Nam	54	100
Chỉ số khối cơ thể BMI	< 18.5	28	51,9
	≥18.5	26	48,1
Yếu tố nguy cơ	Hút thuốc lá	49	90,7
	Uống rượu	45	83,3
	Không	4	7,4
PS	0	45	83,3
	1	7	13
	2	2	3,7
Giai đoạn	IV	44	81,5
	Tái phát	10	18,5
Vị trí u	1/3 trên	9	16,7
	1/3 giữa	26	48,1
	1/3 dưới	19	35,2
Mở dạ dày ra da	Có	39	72,2
	Không	15	27,8
Giải phẫu bệnh	Carcinôm tế bào gai	48	88,8
	Carcinôm tế bào tuyến	5	9,2
	Khác	1	2,0

3.2. Các phác đồ hóa trị được lựa chọn bước 1:

54 bệnh nhân trong nghiên cứu được chỉ định hóa trị bước 1 ở giai đoạn tái phát di căn, cân nhắc về tình trạng sức khỏe, chức năng sinh hóa, khả năng dung nạp thuốc và mức độ tuân thủ điều trị để quyết định phác đồ điều trị. Có 11 phác đồ được lựa chọn, bao gồm cả phối hợp ba thuốc, hai thuốc có phối hợp nhóm Platinum, hoặc đơn trị.

Bảng 2. Lựa chọn hóa trị bước 1

Phác đồ	Số bệnh nhân	%
PF	15	51,3
5FU/LV	6	11,1
mDCF	4	7,4
Paclitaxel	7	12,9
Paclitaxel - Carboplatin	3	5,5
Capecitabine - Cisplatin	3	5,5
Docetaxel	5	9,2
FOLFOX	1	1,8
Capecitabine	3	5,5
Capecitabine-Oxaliplatin	4	7,4
FLOT	1	1,8
Irinotecan	1	1,8
TCF	1	1,8
Tổng	**54**	**100,0**

3.3. Các phác đồ hóa trị được lựa chọn bước 2:

Chỉ có 24 bệnh nhân được chỉ định hóa trị bước 2, phác đồ đơn chất được ưu tiên lựa chọn. Trong đó 19 bệnh nhân trên 50 tuổi được lựa chọn phác đồ hóa trị bước hai, 5 bệnh nhân dưới 50 tuổi được hóa trị bước hai.

Bảng 3. Lựa chọn hóa trị bước 2

Tên phác đồ	Tần suất	%
Paclitaxel	9	37,5
Capecitabine	3	12,5
PF	2	8,3
Docetaxel	4	16,7
Docetaxel - Cisplatin	2	8,3
Irinotecan	3	12,5
Paclitaxel - Carboplatin	1	4,2
Tổng	**24**	**100**

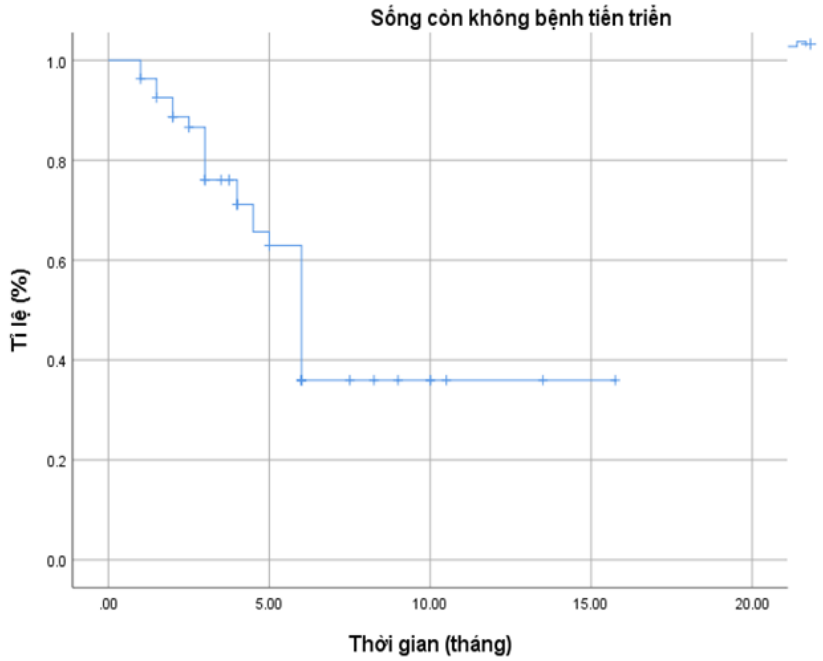
3.4. Trung bình số chu kì hóa trị qua các bước:

Bảng 4. Số chu kì hóa trị qua các bước

	Tối thiểu	Tối đa	Số chu kì trung bình
Số chu kì hóa trị bước 1	1	21	5,44
Số chu kì hóa trị bước 2	1	7	3,29

3.5. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) bước 1:

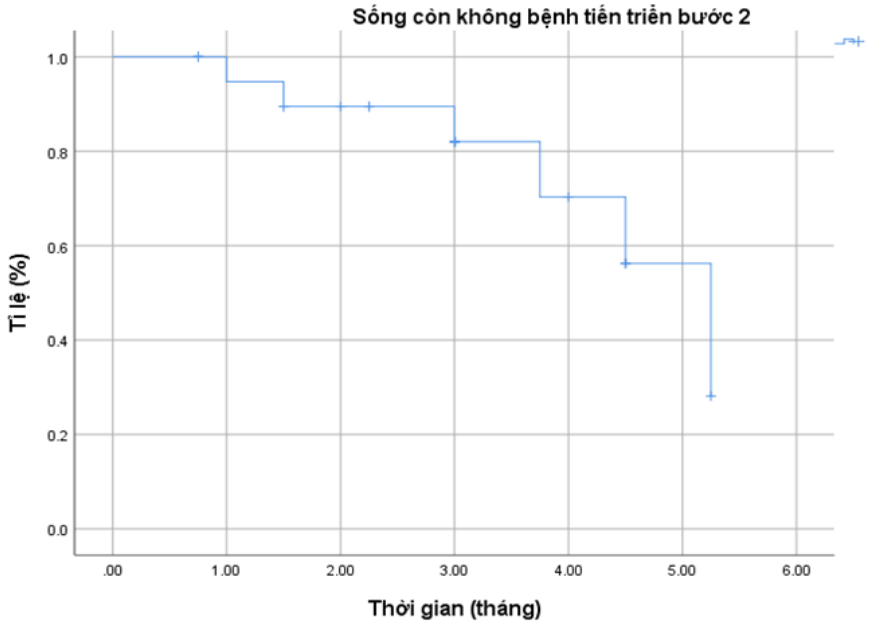
PFS trung bình bước 1 là 8.4 tháng. Trung vị PFS bước 1 là 6 tháng (KTC 95% 5,42 - 6,58 tháng).



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

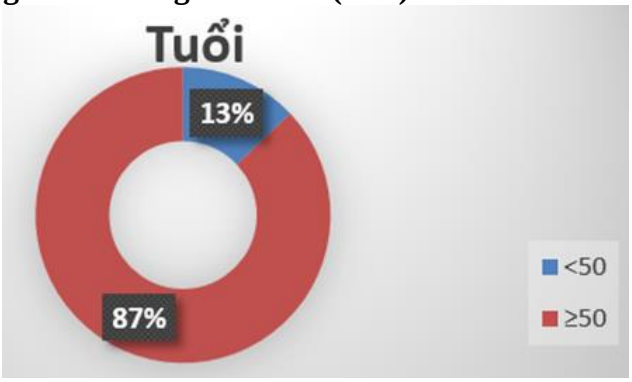
3.6. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) bước 2:

PFS trung bình bước 2 là 4,38 tháng. Trung vị PFS bước 2 là 5,25 tháng (KTC 95% 4,12 - 6,37 tháng).

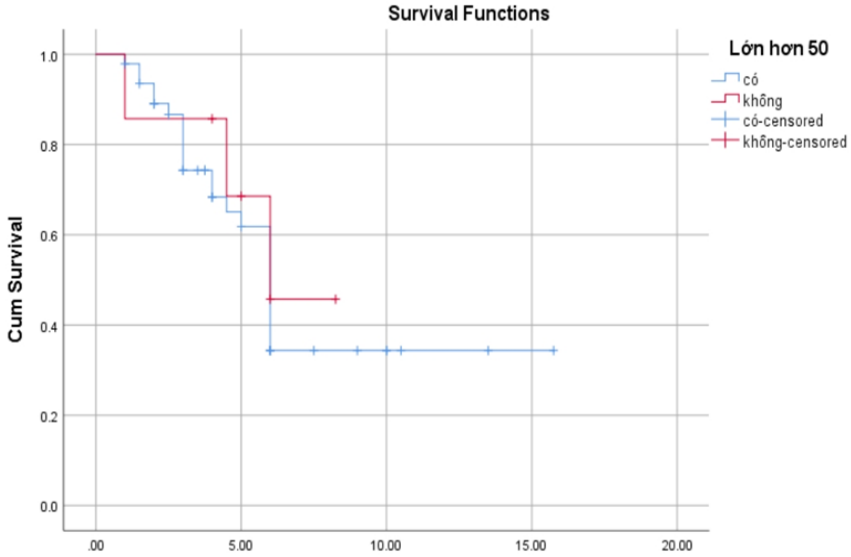


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không tiến triển bước 2

3.7. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) theo nhóm tuổi:



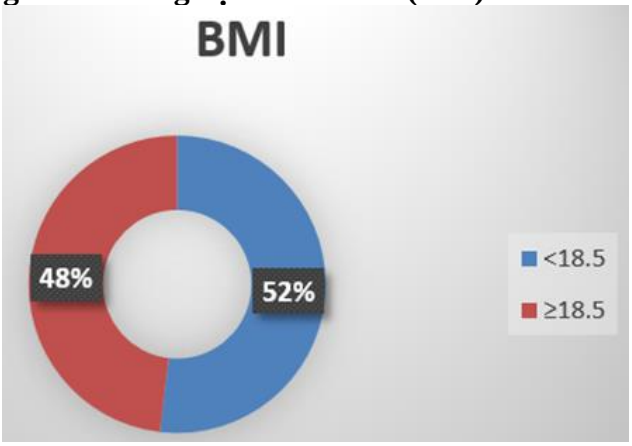
Biểu đồ 3. Phân nhóm độ tuổi của nghiên cứu



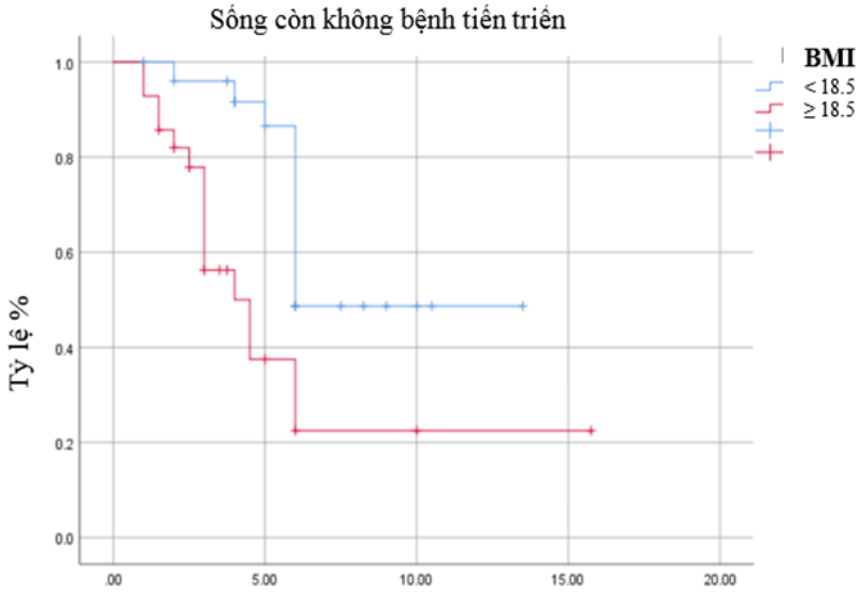
Biểu đồ 4. Sống còn không bệnh tiến triển theo nhóm tuổi

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn không bệnh tiến triển theo nhóm tuổi. Trung vị PFS ở cả 2 nhóm là 6,0 tháng (p = 0.611).

3.8. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) theo chỉ số khối cơ thể (BMI):



Biểu đồ 5. Phân nhóm theo chỉ số khối cơ thể



Biểu đồ 6. Sống còn không bệnh tiến triển theo chỉ số khối cơ thể

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0.002) giữa 2 nhóm bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể khác nhau. Ở những bệnh nhân có BMI ≥18.5 có lợi ích kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển khi được thực hiện hóa trị.

3.9. Tác dụng phụ:

Bảng 5. Tác dụng phụ do hóa trị

Tác dụng phụ		Tần suất	%
Giảm bạch cầu hạt	Grad 1 - 2	15	22,1
	Grad 3 - 4	8	11,8
Sốt giảm bạch cầu hạt		7	10,3
Giảm tiểu cầu		9	13,2
Nôn ói		32	47,0
Tiêu chảy		17	25
Phát ban		5	7,3
Độc tính bàn tay bàn chân		19	27,9
Rụng tóc		11	16,2
Rối loạn chức năng nuốt		12	17,6
Giảm độ lọc cầu thận		6	8,8
Tăng men gan		9	13,2

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi ghi nhận 54 bệnh nhân ung thư thực quản tái phát di căn, có chỉ định hóa trị. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 58,15 ± 7,07 (tuổi). 100% bệnh nhân trong

nghiên cứu giới tính Nam. 81,5% bệnh nhân nhập viện với chẩn đoán ung thư thực quản di căn xa giai đoạn IV, 18,5% bệnh nhân nhập viện vì tái phát tại chỗ/ di căn xa sau điều trị với hóa xạ đồng thời hoặc phẫu thuật triệt để. 83,3% số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có PS 0, 13% bệnh nhân có PS 1. Như đã biết, yếu tố dịch tễ học có liên quan đến ung thư thực quản bao gồm: tình trạng kinh tế xã hội thấp, hút thuốc lá, lạm dụng bia rượu, các yếu tố khác như: chế độ ăn ít rau xanh, vệ sinh răng miệng kém, sử dụng đồ ăn nóng, béo phì,…[1]. Trong ghi nhận nghiên cứu của chúng tôi, 90,7% bệnh nhân có sử dụng thuốc lá, 83,3% bệnh nhân có lạm dụng rượu bia. Vị trí u nguyên phát thường gặp là 1/3 giữa, chiếm 48,1% còn lại là vị trí 1/3 dưới chiếm 35,2% và 1/3 trên chiếm 16,7%.

Có đến 72,2% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã được mở dạ dày ra da nuôi ăn do bệnh di căn hoặc tái phát tại chỗ, ảnh hưởng đến chức năng nuốt và dinh dưỡng của nhóm bệnh nhân. Giải phẫu bệnh thường gặp là Carcinôm tế bào gai, ghi nhận trên 48 bệnh nhân (88,8%), còn lại là dạng mô học Carcinôm tê bào tuyến (9,2%), tương tự như ghi nhận về đặc điểm dịch tễ học của bệnh lý ung thư thực quản[2].

Trong một phân tích tổng hợp 3 nghiên cứu lâm sàng, so sánh giữa hóa trị và chăm sóc nâng đỡ, OS được cải thiện đáng kể ở nhóm được điều trị hóa trị ([HR] 0.3, 95% CI 0.24 - 0.55), trung vị sống thêm từ 4.3 tháng ở nhóm chăm sóc nâng đỡ so với 11 tháng ở nhóm hóa trị[3]. Tất cả 54 bệnh nhân đều được xác định chẩn đoán và tiến hành hóa trị bước một, các phác đồ được lựa chọn có nền platinum, phối hợp 5FU hoặc Capecitabine, hoặc các phác đồ đơn chất với Taxane, Irinotecan. Tùy thuộc vào tình trạng đặc điểm lâm sàng của mỗi bệnh nhân, phân loại giải phẫu bệnh, lựa chọn của bác sĩ điều trị, chúng tôi ghi nhận có 11 phác đồ hóa trị được lựa chọn ở bước 1. Chiếm cao nhất là phác đồ PF, chiếm 51,3%; tiếp đến là 5FU/LV chiếm 11,1%, hóa trị Taxane đơn chất với Docetaxel hoặc Paclitaxel cũng chiếm hơn 10%; mDCF, Paclitaxel – Carboplatin, Capecitabine – Oxaliplatin chỉ được chỉ định trong một số ít trường hợp. Phác đồ phối hợp Cisplatin và 5FU được chỉ định thường xuyên ở cả nhóm ung thư thực quản tái phát tại chỗ cũng như di căn xa vì hiệu quả và khả năng dung nạp chấp nhận được. Theo Bleiberg H. và cộng sự[4], khi so sánh Cisplatin đơn trị hoặc phối hợp với 5FU, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm phối hợp cao hơn, 35% so với 19%, trung vị sống còn ở nhóm phối hợp là 33 tuần so với 28 tuần. Tuy nhiên tỉ lệ tử vong liên quan đến điều trị ở nhóm phối hợp Cisplatin và 5FU là 17%.

Phác đồ phối hợp có Docetaxel cũng được chỉ định trong giai đoạn này, với nhiều độc tính hơn so với phác đồ phối hợp bộ đôi. Phác đồ mDCF (Docetaxel, cisplatin, and FU) cũng được chứng minh có hiệu quả, tuy nhiên cần theo dõi sát tác dụng phụ, cũng như khả năng dung nạp của bệnh nhân. Theo nghiên cứu pha III của Miyawaki và cộng sự[5], trên 28 bệnh nhân, cho thấy PFS trung vị là 6,0 tháng với tỷ lệ đáp ứng 60,7%. Theo

Takahashi và cộng sự[6], PFS trung vị là 7,0 tháng; theo Tebutt và cộng sự[7], PFS ở nhóm Carcinôm tế bào gai là 5,9 tháng khi điều trị với phác đồ DCF.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, có 66,2% bệnh nhân được chỉ định hóa trị bước 1 với phác đồ bộ đôi/ bộ ba. Số chu kì hóa trị lớn nhất ghi nhận được là 21 chu kì. Số chu kì trung bình bước 1 là 5.44 chu kì. Trung bình PFS bước 1 là 8.4 tháng; trung vị PFS bước 1 là 6,0 tháng (KTC 95% 5,42 - 6,58 tháng).

Có 24 bệnh nhân được chỉ định hóa trị bước 2, 30 bệnh nhân còn lại được ghi nhận là bỏ điều trị hoặc đã tử vong. Các phác đồ được chỉ định ở bước 2 chủ yếu là các phác đồ đơn chất, với số chu kì trung bình là 3,29 chu kì. PFS trung vị bước 2 là 5,25 tháng (KTC 95% 4,12 - 6,37 tháng).

Các bước hóa trị	Số ca (n)	Trung vị PFS (tháng)	KTV (tháng)
Bước 1	68	6,0	5,42;6,58
Bước 2	44	5,25	4,12;6,36
PFS chung các bước		6,1	5,32;6,85

Phân tích dưới nhóm cho thấy trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, PFS không phụ thuộc vào nhóm tuổi, với trung vị PFS ở cả 2 nhóm là 6,0 tháng (p = 0.611); đồng thời ở quần thể nghiên cứu của nhóm chúng tôi, chỉ có 7 bệnh nhân < 50 tuổi (chiếm 13%), tần suất phát hiện bệnh ung thư thực quản tái phát di căn ở nhóm chúng tôi thường thấy ở nhóm tuổi ≥ 50.

Tuy nhiên, khi phân tích theo chỉ số khối cơ thể (BMI) ở nhóm nghiên cứu, cho thấy trung vị PFS có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm có chỉ số BMI ≥ 18.5 hoặc < 18.5.

Trung vị PFS ở nhóm có chỉ số BMI < 18.5 là 4,0 tháng so với nhóm có chỉ số BMI ≥ 18.5 là 6,1 tháng (p = 0,002).

Các tác dụng phụ do hóa trị được ghi nhận là độc tính huyết học: giảm bạch cầu hạt/ sốt giảm bạch cầu hạt (33,8 và 10,3%), tỉ lệ giảm bạch cầu hạt độ 1 - 2 là 22,1%, độ 3 - 4 là 11,8%. Có hơn 80% bệnh nhân giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4/ sốt giảm bạch cầu hạt phải nhập điều trị nội trú vì các biến chứng liên quan. Các bệnh nhân này được ghi nhận có sử dụng thuốc dự phòng giảm bạch cầu hạt các chu kì sau. Giảm tiểu cầu 13,2%, trong đó 2 trường hợp giảm tiểu cầu nặng có chỉ định truyền tiểu cầu. Tác dụng phụ khác chúng tôi ghi nhận được như nôn ói (47%), tiêu chảy (25%), phát ban da (7,3%). Hội chứng bàn tay bàn chân được ghi nhận trên 19 trường hợp (27,9%), trong nhóm có sử dụng Capecitabine hoặc Platinum, ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân, trong đó có 3 trường hợp cần phải giảm liều hóa trị. Giảm độ lọc cầu thận cũng được ghi nhận trên 6 trường hợp (8,8%), nhóm này đều được ghi nhận có sử dụng phác đồ hóa trị có Cisplatin.

Các phác đồ điều trị ung thư thực quản giai đoạn tái phát di căn nhìn chung có tiên lượng xấu, cho thời gian đáp ứng không dài, mục tiêu điều trị trong giai đoạn này chủ yếu làm chậm sự phát triển của bệnh đồng thời

hạn chế các tác dụng phụ không mong muốn của hóa trị. Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá được thời gian không bệnh tiến triển và cho thấy kết quả tương tự như các nghiên cứu đã được thực hiện trên thế giới.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 68 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tái phát, di căn, điều trị hóa trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 07/2021 đến tháng 12/2021 cho thấy: Trung vị PFS bước 1 là 6,0 tháng, trung vị PFS bước 2 là 5,25 tháng. Qua nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu của nước ngoài cho thấy sự tương quan về lựa chọn phác đồ hóa trị, thời gian sống còn không bệnh tiến triển và tính hiệu quả trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tái phát, di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al.** Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1404.
2. **Baquet CR, Commiskey P, Mack K, et al.** Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. J Natl Med Assoc 2005; 97:1471.
3. **Yoko Tomita, Max Moldovan, Rachael Chang Lee, Amy Hc Hsieh, Amanda Townsend, Timothy Price.** Salvage systemic therapy for advanced gastric and oesophago-gastric junction adenocarcinom. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 19;11(11):CD012078.
4. **Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al.** Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer 1997; 33:1216.
5. **Yutaka Miyawaki and others,** Efficacy of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma, Diseases of the Esophagus, Volume 30, Issue 2, February 2017, Pages 1–8.
6. **Takahashi H, Arimura Y, Yamashita K, et al.** Phase I/II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Oncol 2010; 5:122.
7. **Tebbutt N C, Cummins M M, Sourjina T et al.** Randomised, non-comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial. Br J Cancer 2010; 102: 475–81.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ mDCF TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ VẢY THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN IV TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Quang Trung[1], Nguyễn Viết Bình[2], Lê Thị Sương[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ mDCF trong điều trị ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn IV tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu 36 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn IV tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 1/2020 - 8/2022.

Kết quả: 36 bệnh nhân ung thư thực quản biểu mô vảy đều là nam giới. Độ tuổi hay gặp 50 - 59 chiếm 72,2%. Giai đoạn IVA, IVB lần lượt là 25%, 75%. Vị trí di căn hạch hay gặp nhất chiếm 66,7% trong đó di căn hạch dưới động mạch thân tạng chiếm chủ yếu, các vị trí di căn tạng hay gặp lần lượt là phổi (19,4%), gan (13,9%), xương (8,3%). Các triệu chứng cơ năng được cải thiện sau điều trị. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên, tiến triển lần lượt là 5,6%; 61,1%; 8,3%; 25%. Tỉ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3/4 là 27,7%, sốt hạ bạch cầu chiếm 8,3%. Tỉ lệ thiếu máu độ 3 là 5,6%, không gặp thiếu máu độ 4. Các độc tính khác chủ yếu độ 1/2.

Kết luận: Phác đồ mDCF trong điều trị ung thư biểu mô vảy thực quản cho tỉ lệ kiểm soát bệnh tốt và tác dụng không mong muốn kiểm soát được.

Từ khóa: Ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn IV, mDCF.

SUMMARY

ASSESSING THE TUMOR RESPONSE AND TOXICITIES OF mDCF WITH STAGE IV ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Patients and methods: A restrospective, 36 patients with stage IV esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) were received mDCF regimen at Nghe An Oncology Hospital from 1/2020 to 8/2022.

Results: All 36 ESCC patients were male (100%). The most common age group was 50 - 59 (72.2%). Stages IVA: 25%, IVB: 75%. The most common metastatic sites were nodes under the celiac trunk 66.7%), followed by visceral metastasis: lung (19.4%), liver (13. 9%), bone (8.3%). Physical symptoms improved after treatment. The complete response, partial response, stable disease, and progress disease rate were 5.6%, 61.1%; 8.3%; 25%. Neutropenia grade ¾ was 27.7%. Febrile neutropenia was 8.3%. Anemia grade 3 was 5.6%, with no grade 4 anemia. Other toxicities were mainly encountered at grade 1/2.

[1]*PGS.TS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An*
[2]*ThS.BS. Phó Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An*
[3]*ThS.BS. Phó Trưởng khoa Nội 1 - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Sương
Email: bs.lethisuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Conclusion: mDCF regimen with stage IV ESCC was well torelated with a manageable toxicity profile and good disease control.

Keywords: Stage IV of ESCC, mDCF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đường tiêu hóa trên bao gồm ung thư thực quản và ung thư đoạn nối thực quản dạ dày hiện tại vẫn là vấn đề sức khỏe toàn cầu, đặc biệt ở những quốc gia kém và đang phát triển. Theo GLOBOCAN 2020, ước tính có khoảng 604.000 ca mắc mới và hơn 544.000 ca tử vong do ung thư thực quản (UTTQ) trên thế giới, là ung thư xếp hàng thứ 7 trong các ung thư thường gặp và đứng hàng thứ 6 về nguyên nhân tử vong. Tại Việt Nam UTTQ là một trong 10 loại ung thư thường gặp và đứng hàng thứ 8 về nguyên nhân tử vong[1]. Mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến, chiếm hơn 95%, trong đó ung thư biểu mô vảy (SCC) là loại mô bệnh học phổ biến ở các nước Châu Á[2].

UTTQ là một trong số bệnh ung thư có tiên lượng xấu, đặc biệt ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng (không có chỉ định xạ trị), và hoặc tái phát, di căn xa. Tỉ lệ bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn này chiếm tới gần 50% bao gồm di căn xa, di căn hạch vượt quá trường chiếu xạ, T4b xâm lấn khí quản, mạch máu lớn, tim không thể phẫu thuật được hoặc những bệnh nhân thể trạng yếu không có chỉ định phẫu thuật hoặc hóa xạ trị triệt căn. Tỉ lệ sống thêm sống thêm 5 năm kể cả khi điều trị đủ đa mô thức vẫn rất xấu, đặc biệt là giai đoạn di căn xa. Điều trị hóa chất là chủ yếu ở giai đoạn này nhằm mục tiêu kéo dài thời gian sống thêm, giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên quyết định điều trị hóa trị phụ thuộc vào chỉ số toàn trạng, bệnh kèm theo, tiềm năng lợi ích hóa chất trên từng bệnh nhân cụ thể, và nguyện vọng của người bệnh. Phác đồ CF (Cisplatin- Flourouracil) từ lâu đã được nghiên cứu phổ biến và chứng minh hiệu quả trong điều trị UTTQ giai đoạn muộn so với điều trị triệu chứng đơn thuần. Tuy nhiên, với sự ra đời của các thuốc Taxan, các nghiên cứu đã chứng minh sự vượt trội hơn khi thêm Taxan vào kết hợp CF so với phác đồ CF, nhưng độc tính còn cao. Do vậy, để đảm bảo có hiệu quả điều trị cao nhưng giảm độc tính, nhiều nghiên cứu đã thay đổi liều và cách thức truyền trong phác đồ DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5Fluorouracil)[3],[4]. Do đó các nghiên cứu, các hướng dẫn thực hành lâm sàng đã khuyến cáo sử dụng phác đồ mDCF, chu kì 14 ngày trên bệnh nhân UTTQ giai đoạn muộn[5].

Tại khoa Nội 1 - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An đã triển khai điều trị phác đồ mDCF cho nhiều lượt bệnh nhân UTTQ giai đoạn muộn tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn IV được điều trị phác đồ mDCF từ tháng 1/2020 đến tháng 8/2022 tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

2. Bước đầu đánh giá đáp ứng và độc tính của phác đồ m DCF trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu bao gồm 36 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn IV được điều trị hóa chất phác đồ m DCF từ tháng 1/2020 đến 8/2022.

**** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:***

- Chẩn đoán UTTQ biểu mô vảy theo phân loại của AJCC 2017 giai đoạn IVA, IVB.

- Chỉ số toàn trạng PS 0, 1.

- Không mắc ung thư khác ngoài ung thư thực quản.

- Chưa điều trị hóa chất toàn thân trước đó

- Chức năng tủy xương, gan thận trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất: Hemoglobin > 90g/l, Bạch cầu hạt trung tính > 1,5G/L, tiểu cầu > 100G/L, creatinine ≤ 1.4mg/dL hoặc mức lọc cầu thận >50mL/phút, bilirubin toàn phần ≤ 1.5mg/dL, AST, ALT < 1,5 lần bình thường.

- Được điều trị hóa chất phác đồ mDCF tối thiểu 3 chu kì.

- Bệnh nhân được giải thích rõ liệu trình điều trị và tự nguyện chấp nhận phác đồ điều trị chuyên môn. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

**** Tiêu chuẩn loại trừ:***

- Bệnh nhân UTTQ giai đoạn IVA có chỉ đinh hóa xạ trị triệt căn.

- Bệnh nhân UTTQ có di căn não. UTTQ xâm lấn rò khí quản.

- Bệnh nhân bỏ điều trị ngoài lý do chuyên môn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

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

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

**** Điều trị phác đồ hóa chất:*** Chu kì 14 ngày, tối thiểu 3 chu kì.

+ Docetaxel 40mg/m^2 da/ ngày, ngày 1: Được pha trong 250ml Glucose 5% và truyền tĩnh mạch liên tục trên 2 giờ.

+ Flourouracil 1000mg/m^2 da/ngày, ngày1 - 2: Được pha trong 1000ml Natriclorid 0,9% và truyền tĩnh mạch, hoặc pha qua bơm truyền tĩnh mạch liên tục trong 48 giờ.

+ Cislatin 40mg/m^2 da/ngày, ngày 3: Được pha trong 600ml Natriclorid 0,9% và truyền tĩnh mạch liên tục trên 2 giờ.

**** Đánh giá kết quả điều trị:***

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

+ Đánh giá đáp ứng với điều trị: Sau 3 chu kỳ hóa trị, hoặc khi có dấu hiệu bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân phải dừng hóa chất do độc tính, nội soi thực quản, chụp cắt lớp toàn thân để đánh giá lại tổn thương.

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

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

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

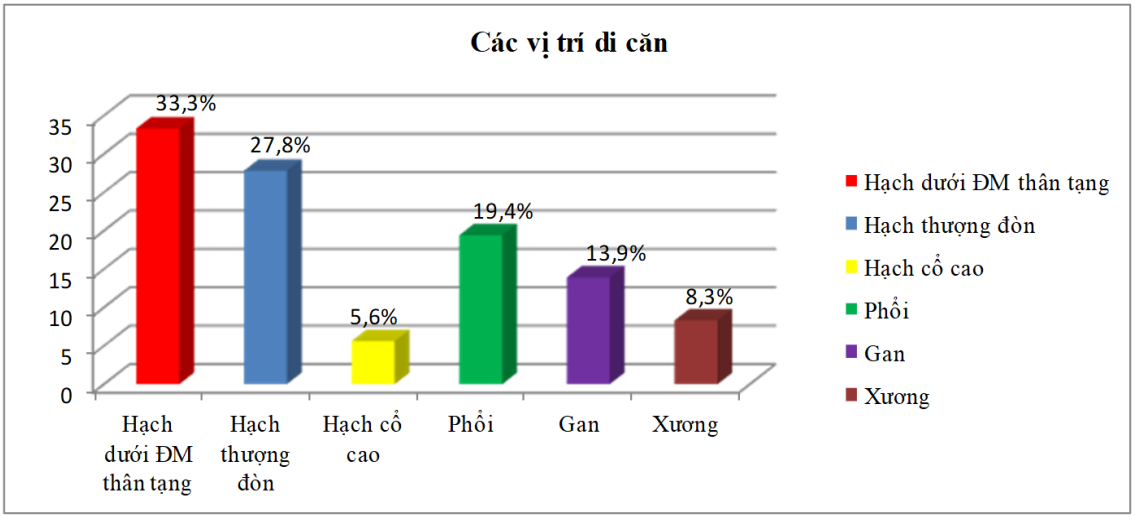
- ***Tuổi:*** Nhóm tuổi hay gặp nhất là 50 - 59 tuổi chiếm 72,2%, tuổi nhỏ nhất là 44, cao nhất là 66 tuổi,tuổi mắc trung bình là 55,67 ± 4,87.

- ***Giới:*** 36 bệnh nhân nghiên cứu đều là nam giới (100%).

Bảng 1. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Giai đoạn IVA	9	25
Giai đoạn IVB	27	75
Tổng	**36**	**100**

Nhận xét: Chủ yếu bệnh nhân giai đoạn di căn chiếm 75%.

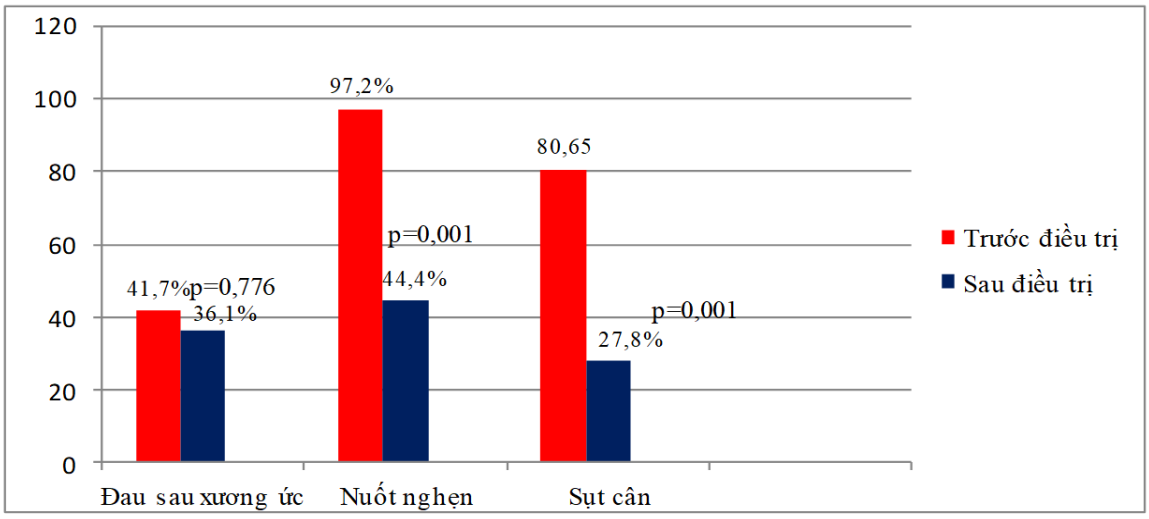


Biểu đồ 1. Các vị trí di căn

Nhận xét: Di căn hạch hay gặp nhất chiếm 66,7% trong đó di căn hạch dưới động mạch thân tạng chiếm chủ yếu, các vị trí di căn tạng hay gặp lần lượt là phổi (19,4%), gan (13,9%), xương (8,3%).

3.2. Kết quả điều trị:

- Số đợt hóa chất: Hầu hết bệnh nhân điều trị trên 3 đợt hóa chất chiếm 97,2% (35/36).



Biểu đồ 2. Cải thiện triệu chứng cơ năng sau hóa chất

Nhận xét: Các triệu chứng cơ năng cải thiện sau điều trị.

- Tỷ lệ đáp ứng:

Bảng 2. Tỉ lệ đáp ứng sau điều trị mDCF

Đáp ứng cả u và hạch	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Hoàn toàn	2	5,6
Một phần	22	61,1
Giữ nguyên	3	8,3
Tiến triển	9	25
Tổng	**36**	**100**

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng là 66,6% trong đó đáp ứng hoàn toàn gần 6%; đáp ứng một phần chiếm hơn 61%; tỉ lệ bệnh giữ nguyên, tiến triển lần lượt là 8,3%; 25%.

- Tác dụng không mong muốn:

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ mDCF

Độc tính	N = 36			
	Độ 3		Độ 4	
	N	%	N	%
Hạ bạch cầu trung tính	8	19,4	3	8,3
Hạ bạch cầu có sốt	0	0	3	8,3
Suy thận	0	0	0	0

Nhận xét: Tỉ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 lần lượt là 19,4%; 8,3% trong đó sốt hạ bạch cầu chiếm 8,3%. Không gặp suy thận độ ¾. Các độc tính thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng men gan, ít gặp hơn và ở mức nhẹ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi hay gặp nhất là 50 - 59 tuổi chiếm 72,2%, tuổi nhỏ nhất là 44, cao nhất là 66 tuổi, trong đó tuổi mắc trung bình là 55,67 ± 4,87. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Shah A. và cộng sự với tuổi mắc UTTQ trung bình là 56[3]. Nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trẻ hơn cũng có thể do đối tượng chọn bệnh nhân để đảm bảo sự dung nạp tốt nhất cho phác đồ 3 thuốc, chúng tôi ưu tiên lựa chọn những bệnh nhân trẻ tuổi hơn, chỉ số toàn trạng tốt, chức năng gan thận trong giới hạn cho phép đảm bảo tối ưu nhất sự hoàn thành liệu trình điều trị.

36 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều là nam giới chiếm 100%. Chủ yếu bệnh nhân giai đoạn di căn chiếm 75%. Trong đó di căn hạch hay gặp nhất chiếm 66,7% và di căn hạch dưới động mạch thân tạng chiếm chủ yếu, các vị trí di căn tạng hay gặp lần lượt là phổi (19,4%), gan (13,9%), xương (8,3%). Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Verstengen và cộng sự, với mô hình di căn của ung thư biểu mô vảy thực quản chủ yếu là di căn phổi và hạch, trong khi đó di căn của ung thư biểu mô tuyến thực quản là phúc mạc và gan, xương[7].

4.2. Kết quả nghiên cứu: Hầu hết bệnh nhân điều trị trên 3 đợt hóa chất chiếm 97,2% (35/36). Các triệu chứng cơ năng được cải thiện sau điều trị phác đồ mDCF. Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng là 66,6% trong đó đáp ứng hoàn toàn gần 6%; đáp ứng một phần chiếm hơn 61%; tỉ lệ bệnh giữ nguyên, tiến triển lần lượt là 8,3%; 25%. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự nghiên cứu phase II của Takahashi và cộng sự điều trị phác đồ DCF trên bệnh nhân UTTQ biểu mô vảy với tỉ lệ đáp ứng khách quan là 66,6% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 5,1%; đáp ứng 1 phần là 61,5%[7]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có phần nhỉnh hơn với nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Hải Duyên[8]. Theo tác giả này, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2%, đáp ứng một phần chiếm 62,7%, tỉ lệ bệnh không đáp ứng chiếm 35,3%. Điều này có thể giải thích do tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị liều ≥90% của phác đồ mDCF, còn trong nghiên cứu của tác giả Duyên, chỉ có 44,4% bệnh nhân nhận được liều điều trị >90%. Phác đồ mDCF là phác đồ cải biên từ phác đồ DCF nhằm mục đích giảm tối đa độc tính trong khi đó vẫn đảm bảo được tỉ lệ đáp ứng cũng như cải thiện sống thêm. Trong nghiên cứu phase II đối chứng ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh hiệu quả giữa hai phác đồ mDCF và phác đồ DCF có sử dụng thuốc kích bạch cầu hỗ trợ trong điều trị UTTQ đoạn nối và UTTDD giai đoạn di căn trong đó có 28 bệnh nhân UTTQ đoạn nối và 57 bệnh nhân UTDD, kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng ở hai nhóm phác đồ này không có khác biệt trong khi đó độc tính của phác đồ DCF cao hơn có ý nghĩa thống kê[3]. Các phác đồ cổ điển như CF trong các nghiên cứu điều trị UTTQ giai đoạn tiến triển, di căn cũng chỉ cho tỉ lệ đáp ứng thấp hơn dao động từ 13 - 45%. Do vậy, để vừa đạt được đáp ứng bệnh tốt và kiểm soát độc tính cho bệnh nhân UTTQ giai đoạn muộn lựa chọn phác đồ phù hợp, cá thể hóa trên từng bệnh nhân là cần thiết. Đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi có nhóm đối tượng bệnh nhân UTTQ giai đoạn tiến triển xâm lấn khí quản chúng tôi điều trị phác đồ m DCF đạt đáp ứng 1 phần (bệnh nhân hết xâm lấn khí quản) sẽ được phối hợp hóa xạ trị sau đó. Trên nhóm bệnh nhân này, chúng tôi sẽ theo dõi và có những đánh giá, báo cáo về sau.

- Trong 36 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 lần lượt là 19,4%; 8,3% trong đó sốt hạ bạch cầu chiếm 8,3%. Không gặp suy thận độ ¾. Các độc tính thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng men gan, ít gặp hơn và ở mức nhẹ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi với số lượng còn hạn chế và chỉ mới bước đầu đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ mDCF trong UTTQ biểu mô vảy giai đoạn IV, tuy nhiên đã cho thấy tỉ lệ đáp ứng bệnh cũng như độc tính kiểm soát tốt. Cần đánh giá thêm các bước sau cũng như theo dõi thời gian sống thêm để đánh giá toàn diện hơn hiệu quả của phác đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E. et al.** (Cancer statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 72(1), 7–33.
2. **Blom R.L., Lagarde S.M., van Oudenaarde K. và cộng sự.** (2013). Survival after recurrent esophageal carcinoma has not improved over the past 18 years. Ann Surg Oncol, 20(8), 2693–2698.
3. **Shah M.A., Janjigian Y.Y., Stoller R. và cộng sự.** (2015). Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol, 33(33), 3874–3879.
4. **Wang J., Xu R., Li J. và cộng sự.** (2016). Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. Gastric Cancer, 19(1), 234–244.
5. **Jaffer A. Ajani, Thomas A. et al.** NCCN Guidelines version 2. 2023. Esophageal and Esophagogasstric Junction cancers. 2023.
6. **Verstegen M.H., Harker M., van de Water C. và cộng sự.** (2020). Metastatic pattern in esophageal and gastric cancer: Influenced by site and histology. World J Gastroenterol, 26(39), 6037–6046.
7. **Takahashi H., Arimura Y., Yamashita K. và cộng sự.** (2010). Phase I/II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Oncol, 5(1), 122–128.
8. **Đinh Thị Hải Duyên, Nguyễn Trọng Hiếu.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư thực quản giai đoạn di căn bằng phác đồ mDCF. Tạp chí ung thư học Việt Nam, (4), 288–298.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ THỰC QUẢN ĐOẠN 1/3 TRÊN CÓ GIẢI PHẪU BỆNH CARCINOM TẾ BÀO TUYẾN

Đoàn Hữu Hùng Anh[1], Nguyễn Đình Thanh Thanh[1], Thái Anh Tú[2]

TÓM TẮT

Ung thư thực quản là một bệnh lý ung thư khá thường gặp. Theo báo cáo GLOBOCAN 2020, ung thư thực quản đứng thứ 9 trên toàn thế giới và thứ 14 tại Việt Nam về số ca mắc mới[1,2]. Ung thư thực quản vị trí đoạn 1/3 trên thường là carcinom tế bào gai. Tuy nhiên, tính đến năm 2012, trên thế giới đã ghi nhận 30 trường hợp ung thư thực quản carcinom tế bào tuyến vị trí đoạn 1/3 trên[3]. Vì thế, do bệnh lý hiếm gặp và chưa được nghiên cứu đầy đủ nên việc điều trị những trường hợp này gặp nhiều khó khăn. Tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, lần đầu tiên chúng tôi tiếp nhận một trường hợp ung thư thực quản tế bào tuyến vị trí bướu 1/3 trên nên tiến hành báo cáo này nhằm xem xét lại y văn cũng như học tập thêm kinh nghiệm trong việc điều trị loại bệnh này.

Từ khóa: Ung thư thực quản trên, carcinom tế bào tuyến.

SUMMARY

A CASE OF UPPER ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA: LITERATURE REVIEW

Esophageal cancer is a common type of cancer. The typical pathohistologic types are squamous cell carcinoma (accounts for 80 - 85% of total cases) and adenocarcinoma (accounts for 10 - 15% of cases). The upper esophageal is made of squamous cell epithelial, therefore the present of adenocarcinoma in this area is extremely rare. Up until now, it has only recorded 30 cases of adenocarcinoma of the upper esophageal in the world. Thus, our knowledge of this type of cancer is still limited. This is the first time we encounter such case in clinical practice, so we want to report our case, as well as reviewing the literature in order to collect experience in managing this specific type of cancer.

Keyword: Upper esophageal adenocarcinoma

I. TỔNG QUAN

Ung thư thực quản là một bệnh lý ung thư khá thường gặp. Theo báo cáo GLOBOCAN 2020, ung thư thực quản đứng thứ 9 trên toàn thế giới và thứ 14 tại Việt Nam về số ca mắc mới[1,2]. Phần lớn ung thư thực quản là dạng carcinom tế bào gai, có thể gặp dạng carcinom tuyến nhưng hầu hết ở vị trí đoạn 1/3 dưới của thực quản, gần với chỗ nối thực quản – dạ dày[4]. Tuy nhiên, ung thư thực quản đoạn 1/3 trên có dạng carcinom tế bào tuyến là trường hợp hiếm trên thế giới. Tính đến năm 2012, y văn chỉ mới ghi nhận 30 trường hợp tương tự trên toàn thế giới[3].

Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư thực quản đoạn 1/3 trên với giải phẫu bệnh là carcinom tuyến.

[1]*Bác sĩ khoa Xạ trị tổng quát – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*ThS.BS. Trưởng khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Hữu Hùng Anh

Email: hunganh011@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

II. BỆNH ÁN BÁO CÁO

2.1. Hành chánh:

Họ và tên: NGUYỄN NGỌC H.

Tuổi: 51

Mã số y tế: 230017441

Ngày nhập viện: 17/3/2023

2.2. Lý do nhập viện: Nuốt nghẹn.

Bệnh sử: Cách nhập viện 2 tháng, bệnh nhân bắt đầu thấy nuốt nghẹn, cảm giác vướng vùng cổ. Cảm giác này liên tục, kéo dài nên bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Ung Bướu và phát hiện khối u ở thực quản cách cung răng 20cm, nghi ngờ ung thư nên bệnh nhân được nhập viện để chẩn đoán và điều trị tiếp.

2.3. Tiền căn:

1. Bản thân: Chưa ghi nhận bệnh lý đi kèm.

2. Gia đình: Chị ruột bị ung thư gan (đã mất).

2.4. Khám lâm sàng:

1. Tổng trạng: Bệnh tỉnh, tiếp xúc tốt.

Thể trạng tốt.

KPS 90.

Chiều cao 1m68

Chiều cao 72kg.

BMI 25.5kg/m^2

Không ghi nhận sụt cân.

Còn ăn được cơm.

2. Khám các cơ quan: Không ghi nhận hạch trên đòn 2 bên. Các cơ quan khác không ghi nhận bất thường.

2.5. Cận lâm sàng:

Nội soi tiêu hóa trên lần 1 (tại Bệnh viện Ung Bướu): Cách cung răng trên # 20cm, có khối u sùi lớn, dễ xuất huyết, không đưa ống soi qua được, bệnh nhân kích thích, sinh thiết khó.

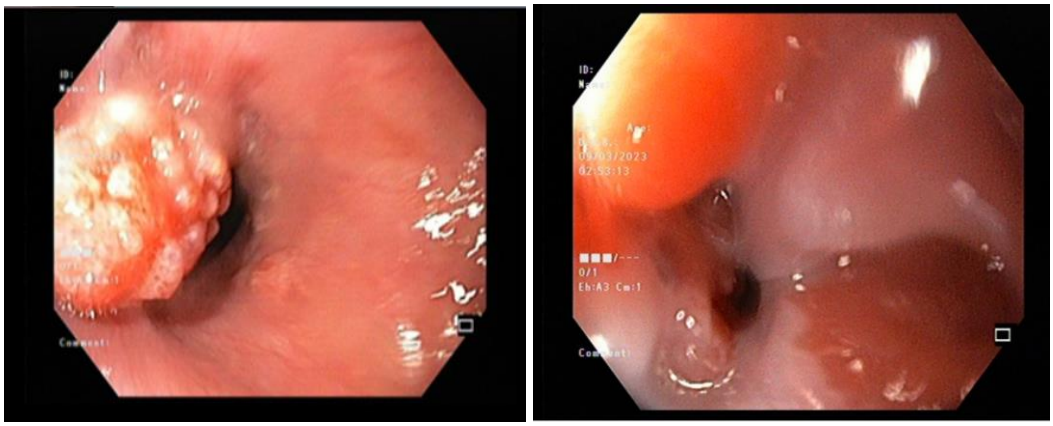
2.6. Kết luận: Theo dõi Ung thư thực quản trên.

2.6.1. Kết quả GPB lần 1: Chỉ thấy Carcinom tuyến grad 1.

Hình ảnh đại thể qua nội soi gợi ý nhiều đến một tổn thương ác tính khi bướu sùi loét, dễ chảy máu, chồi vào lòng thực quản gây bít hẹp lòng. Tuy nhiên kết quả GPB lại là dạng carcinom tuyến, điều không thường thấy ở ung thư thực quản đoạn 1/3 trên. Để loại trừ nghi ngờ, chúng tôi quyết định tư vấn bệnh nhân thực hiện tiếp một lần nội soi tiêu hóa trên nữa để tiếp tục sinh thiết kiểm tra lại giải phẫu bệnh bướu.

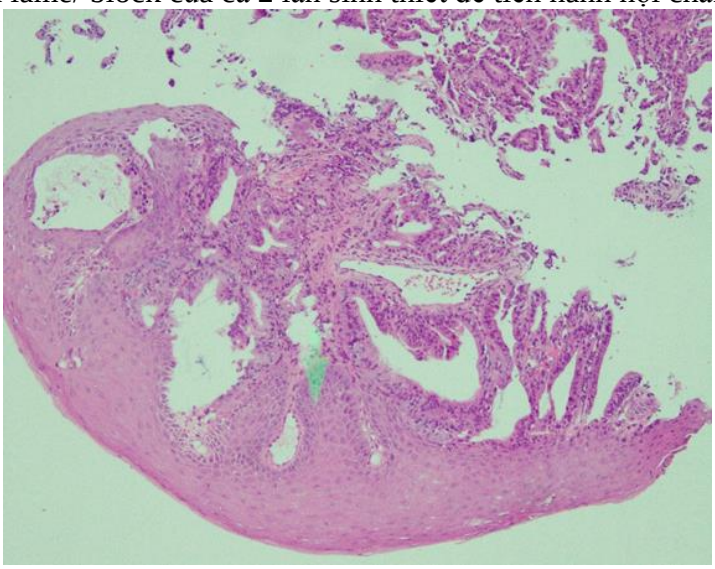
2.6.2. Nội soi tiêu hóa trên lần 2: Phát hiện ở cách cung răng trên 20cm có u thực quản sùi to, bít lòng thực quản nghĩ ung thư, tiến hành bấm sinh thiết.

2.6.3. Kết quả GPB lần 2: Tăng sinh niêm mạc gai thực quản lành tính kèm loạn sản biểu mô tuyến độ cao, chưa loại trừ Carcinom tuyến.

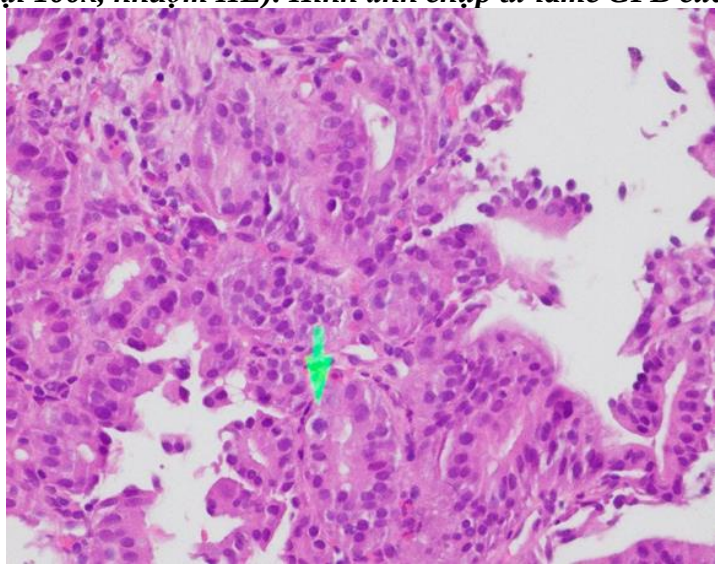


Hình 1. Hình ảnh nội soi tiêu hóa trên được thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu

Kết quả nội soi lần 2 tiếp tục củng cố nghi ngờ rằng khối u ở thực quản này là ác tính, vị trí cũng ở đoạn 1/3 trên tương tự như kết quả nội soi trước. Tuy nhiên, kết quả dường như không thể khẳng định là ung thư, dù nghĩ nhiều đến carcinom tuyến. Do đó, chúng tôi lại tiếp tục tiến hành mượn lame/ block của cả 2 lần sinh thiết để tiến hành hội chẩn.



Hình 2. Hình ảnh tuyến tăng sản bất thường nằm phía dưới lớp biểu mô gai biệt hóa rõ (độ phóng đại 100x, nhuộm HE). Hình ảnh chụp từ lame GPB của bệnh nhân



Hình 3. Phân bào bất thường ở vùng biểu mô tuyến. Hình ảnh chụp từ lame GPB của bệnh nhân

2.6.4. Kết quả sau khi tham khảo lại với khoa GPB: Carcinom tuyến grad 1 xâm nhiễm dưới biểu mô gai của niêm mạc thực quản.

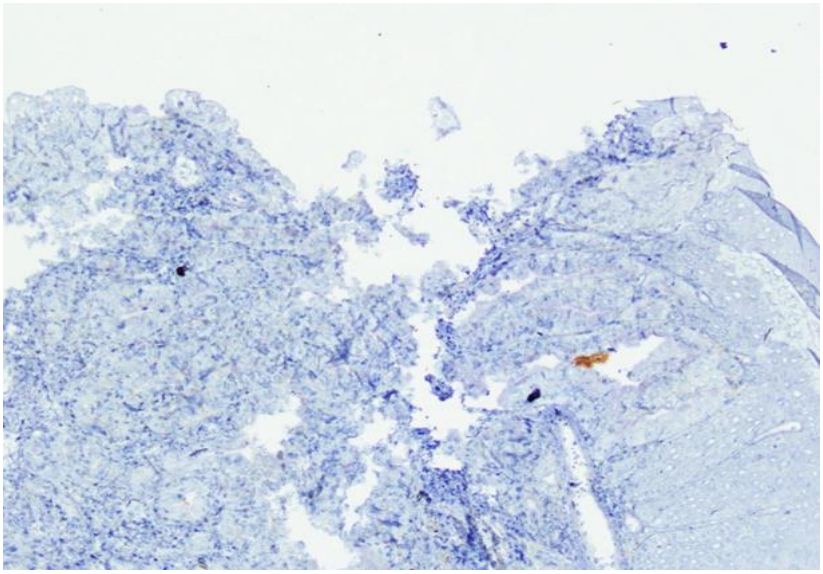
Khi trao đổi thêm về trường hợp bệnh lý này với khoa Giải phẫu bệnh, chúng tôi tiếp tục tiến hành nhuộm Hóa mô miễn dịch (HMMD) trên mẫu lame đã có để củng cố thêm về bản chất sinh học của bướu. Mẫu

lame được tiến hành nhuộm TTF1, NAPSIN-A để loại trừ bướu có nguồn gốc từ đường hô hấp; CD56, Synaptophysin, Chromogranin để loại trừ bướu có nguồn gốc về thần kinh nội tiết; CK7, CK20, CDX2 để củng cố suy nghĩ bướu từ đường tiêu hóa.

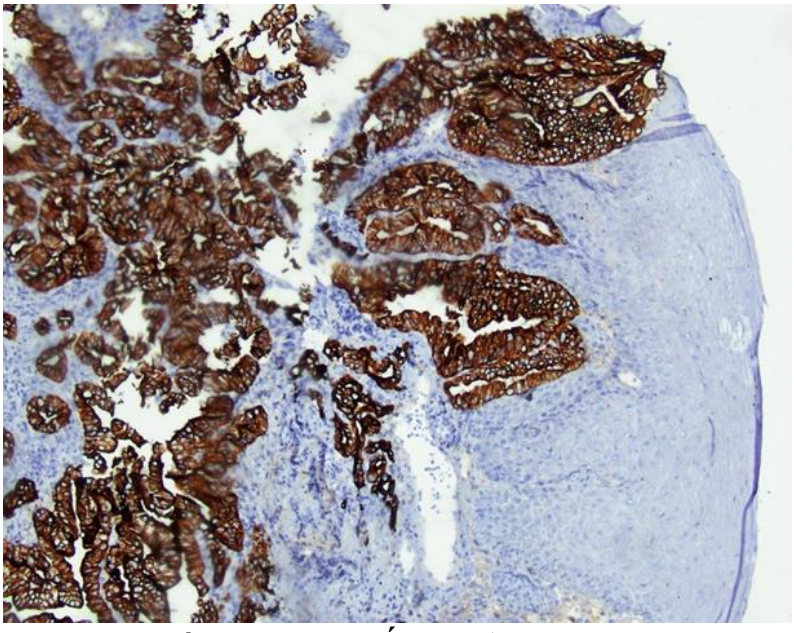
2.6.5. Kết quả HMMD:

- TTF1, NASPIN-A, CD56, Synaptophysin và Chromogranin: Âm tính
- CK7 dương tính.
- CK20 và CDX2 dương tính yếu, rải rác.

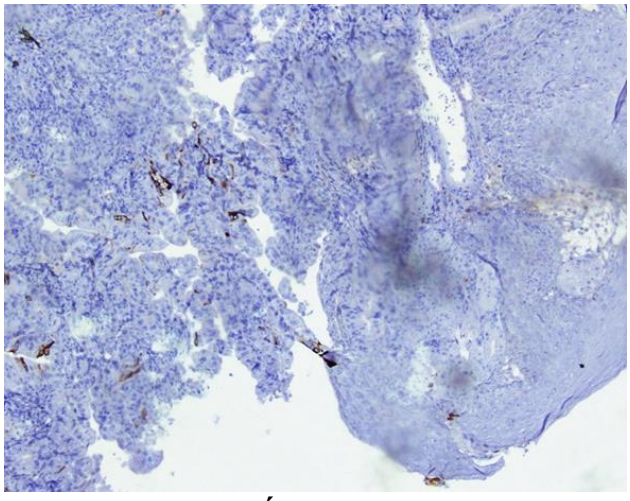
Kết luận: Phù hợp Carcinom tuyến grad 1, nghĩ nguyên phát từ đường tiêu hóa trên.



Hình 4. Hình ảnh CDX2 bắt màu yếu trên mẫu lame (độ phóng đại 100x)



Hình 5. Hình ảnh CK7 bắt màu (độ phóng đại 100x)

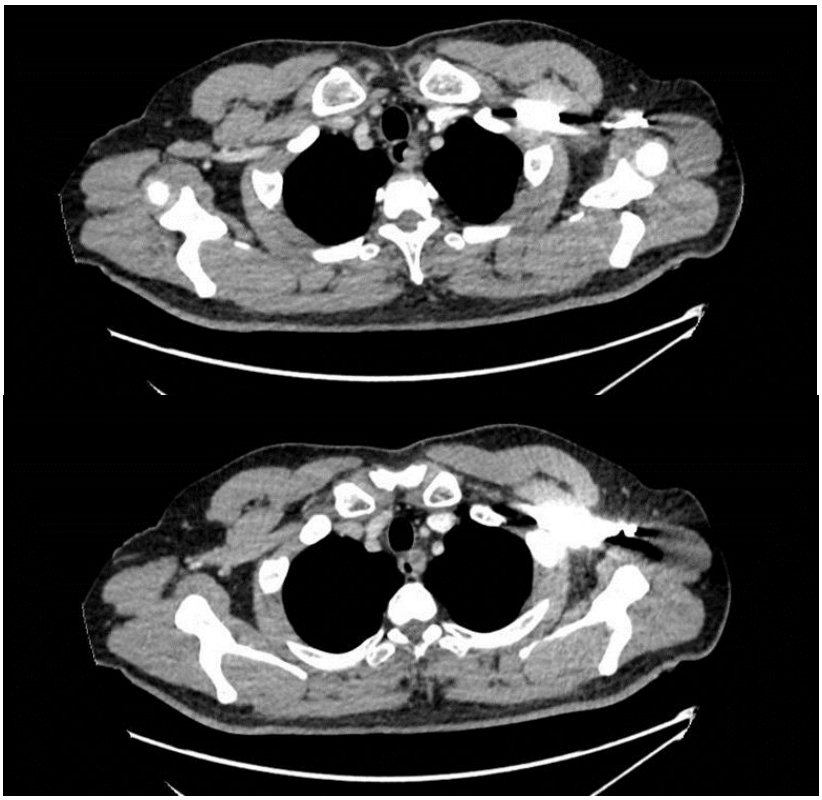


Hình 6. Hình ảnh CK20 bắt màu rải rác (độ phóng đại 100x)

2.6.7. CT-scan ngực (16/3/2023):

Sang thương dày thành ngực quản đoạn 1/3 giữa, thành dày không đều d # 14mm, bắt thuốc cản quang không đồng nhất, trên đoạn dài # 14mm, ngang bờ trên cán xương ức. Không ghi nhận hạch hay tổn thương phổi di căn.

Kết luận: Sang thương dày thành thực quản có khả năng ác tính.



Hình 7. Hình ảnh bướu thực quản đoạn 1/3 trên trên chụp vi tính cắt lớp có tiêm chất cản quang

Siêu âm cổ (17/3/2023): Không ghi nhận hạch trên đòn hay hạch cổ di căn.

Siêu âm bụng (17/3/2023): Bình thường.

2.7. Các xét nghiệm khác:

Siêu âm tim: Chức năng thất trái tốt (EF = 62%).

Hô hấp ký: Chức năng hô hấp bình thường.

Bệnh nhân được hội chẩn và đưa ra chẩn đoán: Ung thư thực quản 1/3 trên cT3N0M0 (giai đoạn III theo AJCC 8th) và dự kiến điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời bướu thực quản và hạch vùng tổng liều xạ 50Gy/25 lần.

III. BÀN LUẬN

Cấu trúc mô học của niêm mạc thực quản chuyển tiếp dần từ tế bào gai sang tế bào tuyến khi đi đến càng gần chỗ nối thực quản – dạ dày. Vì vậy hiện tượng carcinom tuyến ở thực quản đoạn 1/3 trên là điều hiếm gặp. Nguyên nhân của hiện tượng này được cho là do tình trạng biểu mô niêm mạc dạ dày lạc chỗ tại thực quản đoạn trên, và sau đó chuyển ác tính. Trên thế giới chỉ mới có 30 trường hợp được báo cáo, cho nên những hiểu biết về thể bệnh này còn hạn chế và cũng chưa rõ liệu đáp ứng điều trị có khác biệt so với điều trị tiêu chuẩn.

Trong các trường hợp được báo cáo, tuổi được chẩn đoán nằm trong khoảng 37 đến 90, với chỉ ghi nhận 3 trường hợp gặp ở nữ giới, với tỉ số giới tính khoảng 9:1, cao hơn nhiều so với ung thư thực quản nói chung (nam:nữ = 3:1)[5]. Các ca lâm sàng được báo cáo trải dài từ năm 1950 đến nay nên không có sự đồng nhất trong chẩn đoán giai đoạn, phương pháp điều trị cũng như thời gian theo dõi. Phương pháp phẫu thuật là điều trị được lựa chọn nhiều nhất trong 30 ca lâm sàng trước đây, các phương pháp như hóa trị hoặc xạ trị chưa được báo cáo nhiều. Ca lâm sàng gần đây được báo cáo bởi Verma và các cộng sự[3], phương pháp phẫu thuật cũng được lựa chọn ưu tiên nhưng bệnh nhân đã từ chối nên đã chuyển sang phương pháp xạ trị tạm bợ 20Gy/5 lần để cải thiện tình trạng ăn uống. Trường hợp có thời gian sống còn lâu nhất (6 năm) được tác giả Alrawi báo cáo[6]. Trường hợp này bệnh nhân phẫu thuật và đánh giá giai đoạn là pT1N0M0 và được hóa xạ trị đồng thời thêm sau mổ.

Hiện nay, phẫu thuật triệt để vẫn là lựa chọn hàng đầu đối với ung thư thực quản có dạng carcinom tuyến[7]. Tuy nhiên, như đã trình bày ở trên, với nhóm bệnh nhân thuộc dạng carcinom tuyến được nghiên cứu, vị trí khối bướu nguyên phát thường nằm gần về phía dạ dày, do đó hóa xạ trị tiền phẫu theo sau bởi cắt đoạn thực quản được khuyến cáo hơn[7]. Đối với khối bướu thực quản đoạn 1/3 trên thì việc phẫu thuật gặp nhiều khó khăn hơn. Khi quyết định phẫu thuật tại vùng này, thường phải cắt rộng và loại bỏ một phần hầu, toàn bộ thanh quản, tuyến giáp và thực quản đoạn 1/3 trên[8]. Bởi vì vậy khi xuất hiện ung thư thực quản đoạn 1/3 trên, hóa xạ trị đồng thời thường được lựa chọn nhiều hơn. Tác giả Mian Xi và các cộng sự[9] đã cho thấy tỷ lệ tái phát cũng như sống còn không có sự khác biệt giữa nhóm có GPB Carcinom tế bào gai và Carcinom tuyến khi được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời triệt để. Do đó chúng tôi quyết định lựa chọn hóa xạ trị triệt để trên bệnh nhân này.

Hi vọng báo cáo này có thể đóng góp thêm vào những kiến thức hiện đang có để có thể hướng dẫn tốt hơn cho việc điều trị ung thư thực quản đoạn 1/3 trên có giải phẫu bệnh carcinom tuyến. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi đáp ứng điều trị của ca bệnh được trình bày bên trên và sẽ báo cáo để đóng góp thêm vào kinh nghiệm điều trị mặt bệnh này.

Bảng 1. Tổng hợp các ca lâm sàng ung thư thực quản đoạn 1/3 trên từng được báo cáo

Số thứ tự	Năm báo cáo	Tác giả	Giải phẫu bệnh	Tuổi được chẩn đoán	Giới	Điều trị	Tiên lượng
1	1950	Carrie[10]	Carcinom tuyến	64	Nam	Phẫu thuật	Còn sống sau 1 năm
2	1969	Davis[11]	Carcinom tuyến tiết nhầy	68	Nam	Xạ trị + Phẫu thuật	Còn sống sau 7 tháng
3	1970	Sakomoto[12]	Carcinom tuyến dạng nhú	64	Nam	Xạ trị + Phẫu thuật	Tử vong sau 37 tháng
4	1974	Clemete	Carcinom tuyến dạng ruột	53	Nam	Phẫu thuật cắt thanh quan + thực quản	Tái phát tại chỗ
5	1985	Schmidt	Carcinom tuyến	37	Năm	Phẫu thuật cắt thực quản	Còn sống sau 4 tháng
6	1985	Schmidt	Carcinom tuyến	54	Nam	Cắt thực quản 1 phần	Tử vong sau 12 tháng (có tái phát tại chỗ)
7	1986	Endo	Carcinom gai-tuyến	73	Nam	Không phẫu thuật	Tử vong sau 12 tháng
8	1987	Christensen[13]	Carcinom tuyến kém biệt hóa	52	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Tử vong sau 30 tháng (nghi ngờ tái phát ổ bụng)
9	1987	Christensen[13]	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	58	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản – dạ dày	Không ghi nhận
10	1987	Danoff[14]	Carcinom tuyến biệt hóa kém	43	Nam	Xạ trị	Tử vong sau 2 tháng
11	1989	Kamiya	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	58	Nam	Phẫu thuật cắt hầu – thanh quản + thực quản	Tử vong sau 7 tháng
12	1991	Ishii[15]	Carcinom tuyến biệt hóa tốt	66	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Còn sống sau 20 tháng
13	1993	Kubota	Carcinom tuyến dạng nhú	58	Nam	Hóa xạ trị đồng thời	Tử vong sau 12 tháng (di căn phổi)
14	1994	Takagi[16]	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	85	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản – chuyển vị dạ dày	Không ghi nhận
15	1995	Takagi[17]	Carcinom tuyến biệt hóa tốt	70	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Không ghi nhận

16	1995	Sperling[18]	Carcinom tuyến biệt hóa kém	79	Nam	Xạ trị	Không ghi nhận
17	1996	Kammori	Carcinom tuyến biệt hóa tốt	74	Nữ	Phẫu thuật	Không ghi nhận
18	1997	Pai[19]	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	60	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản + Hóa xạ trị đồng thời	Còn sống sau 30 tháng
19	1997	Berkelhammer[20]	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	71	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Không ghi nhận
20	1997	Yamamoto	Carcinom tuyến	90	Nữ	Phẫu thuật cắt thực quản – chuyển vị dạ dày	Không ghi nhận
21	1998	Lauwers[21]	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	57	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản + xạ trị	Còn sống sau 8 tháng
22	2001	Noguchi[22]	Carcinom tuyến biệt hóa tốt	73	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Còn sống sau 5 năm
23	2002	Chatelaine[23]	Carcinom tuyến biệt hóa kém	61	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản – chuyển vị dạ dày	Tử vong sau 15 tháng (tái phát tại chỗ sau 7 tháng)
24	2004	Kagawa[24]	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	51	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Tử vong sau 11 tháng (di căn phổi)
25	2004	Abe[25]	Carcinom tuyến biệt hóa tốt	50	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Còn sống sau 18 tháng
26	2005	Alrawi[6]	Carcinom tuyến biệt hóa vừa	60	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản một phần + hóa xạ trị đồng thời	Còn sống sau 6 năm
27	2006	Masashi	Carcinom tuyến	53	Nam	Hóa xạ đồng thời	Không ghi nhận
28	2010	Komori[26]	Carcinom tuyến	75	Nam	Phẫu thuật cắt thực quản	Còn sống sau 42 tháng
29	2011	Bard A[27]	Carcinom tuyến	87	Nam	Hóa xạ trị đồng thời	Tử vong sau 17 tháng Tái phát tại chỗ sau 6 tháng
30	2012	Verma Y[3]	Carcinom tuyến biệt hóa kém	50	Nữ	Xạ trị	Còn sống sau 3 tháng
31	2023	Ca hiện tại	Carcinom tuyến	51	Nam		

IV. KẾT LUẬN

Ung thư thực quản đoạn 1/3 trên dạng carcinom tuyến là thể bệnh rất hiếm gặp. Từ năm 1950 đến nay chỉ ghi nhận 30 trường hợp trong y văn. Phẫu thuật là phương án được lựa chọn nhiều nhất, các ghi nhận về vai trò của hóa trị và xạ trị còn rất hạn chế. Hiệu quả điều trị của các phương pháp này cũng không rõ ràng do những khác biệt trong sắp xếp giai đoạn, biện pháp điều trị cũng như thời gian theo dõi bệnh. Chúng tôi mong rằng có thể có những quy chuẩn trong chẩn đoán, điều trị cũng như theo dõi thể bệnh này để có thể cung cấp thông tin đồng nhất hơn về hiệu quả điều trị cũng như tiên lượng của thể bệnh đặc biệt, ít được biết đến này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Angency for Research on Cancer. GLOBOCAN** 2020: Observation in the World. WHO Accessed December 24, 2022. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf.
2. **International Angency for Research on Cancer. GLOBOCAN** 2020: Observation in Vietnam. WHO; 2021:2. Accessed October 19, 2022. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf.
3. **Verma YP, Chauhan AK, Sen R.** Primary adenocarcinoma of the upper oesophagus. Ecancer medical science. 2013; 7: 314. doi:10.3332/ecancer.2013.314.
4. **Jain S, Dhingra S.** Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6(2):99-109. doi:10.21037/acs.2017.03.06.
5. **Stabellini N, Chandar AK, Chak A, et al.** Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype. Sci Rep. 2022;12(1):5248. doi:10.1038/s41598-022-09193-x.
6. **Alrawi SJ, Winston J, Tan D, et al.** Primary adenocarcinoma of cervical esophagus. J Exp Clin Cancer Res CR. 2005;24(2):325-330.
7. **Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al.** Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol. 2022;33(10): 992-1004. doi: 10.1016/ j.annonc. 2022.07.003.
8. **Czito BG, Palta M, Willett CG.** Esophageal Cancer. In: Perez & Brady's - Principles and Practice of Radiation Oncology. Vol 56. Seventh. Wolters Kluwer; 2019.
9. **Xi M, Xu C, Liao Z, et al.** The impact of histology on recurrence patterns in esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. Radiother Oncol. 2017;124(2): 318-324. doi:10.1016/ j.radonc. 2017.06.019.
10. **Carrie A.** Adenocarcinoma of the upper end of the Œsophagus arising from ectopic gastric epithelium. Br J Surg. 2005;37(148): 474-474. doi:10.1002/bjs.18003714810.
11. **Davis WM, Goodwin MN, Black HC, Hawk JC.** Polypoid adenocarcinoma of the cervical esophagus. Arch Pathol. 1969;88(4): 367-370.
12. **Sakamoto G, Nakamura K, Saito K, Sato M, Sugahara T.** [Primary adenocarcinoma of the esophagus arising from heterotopic gastric glands]. Gan No Rinsho Jpn J Cancer Clin. 1970;16(11):1105-1110.
13. **Christensen WN, Sternberg SS.** Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in ectopic gastric mucosa. Two case reports and review of the literature. Am J Surg Pathol. 1987;11(5): 397-402. doi: 10.1097/00000478-198705000-00009.

14. **Danoff B, Cooper J, Klein M.** Primary adenocarcinoma of the upper oesophagus. Clin Radiol. 1978;29(5): 519-522. doi: 10.1016/s0009-9260(78)80042-7.
15. **Ishii K, Ota H, Nakayama J, et al.** Adenocarcinoma of the cervical oesophagus arising from ectopic gastric mucosa. Virchows Arch A. 1991;419(2):159-164. doi:10.1007/BF01600231
16. **Yu T, Shigeru S, Osamu K, et al.** A Case of Primary Upper Intra-Thoracic Esophageal Adenocarcinoma in Ectopic Gastric Mucosa in an Elderly Patient. 日本臨床外科医学会雑誌. 1994;55(2):390-394.
17. **Takagi A, Ema Y, Horii S, Morishita M, Miyaishi O, Kino I.** Early adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus. Gastrointest Endosc. 1995;41(2):167-170. doi: 10.1016/ s0016-5107(05) 80605-4
18. **Sperling RM, Grendell JH.** Adenocarcinoma arising in an inlet patch of the esophagus. Am J Gastroenterol. 1995;90(1): 150-152.
19. **Pai S, Deshpande R, Naresh KN.** Adenocarcinoma of cervical esophagus arising in aberrant gastric mucosa. Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol. 1997;16(4):157-158.
20. **Berkelhammer C, Bhagavan M, Templeton A, Raines R, Walloch J.** Gastric Inlet Patch Containing Submucosally Infiltrating Adenocarcinoma. J Clin Gastroenterol. 1997;25(4):678.
21. **Lauwers GY, Tt GVS, Authey JNV.** Adenocarcinoma of the Upper Esophagus Arising in Cervical Ectopic Gastric Mucosa. Dig Dis Sci. 1998;43(4).
22. **Noguchi T, Takeno S, Takahashi Y, Sato T, Uchida Y, Yokoyama S.** Primary adenocarcinoma of the cervical esophagus arising from heterotopic gastric mucosa. J Gastroenterol. 2001;36(10):704-709. doi: 10.1007/ s005350170035.
23. **Chatelain D, de Lajarte-Thirouard AS, Tiret E, Flejou JF.** Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in heterotopic gastric mucosa: common pathogenesis with Barrett's adenocarcinoma? Virchows Arch. 2002;441(4): 406-411. doi: 10.1007/ s00428-002-0697-7.
24. **Kagawa, Fukuda, Ishimoto.** A case of esophageal adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in the cervico-thoracic esophagus. doi:10.3919/ jjsa. 65.2637.
25. **Abe T, Hosokawa M, Kusumi T, et al.** Adenocarcinoma Arising From Ectopic Gastric Mucosa in the Cervical Esophagus: Am J Clin Oncol. 2004;27(6):644-645. doi:10.1097/01.coc.0000147808.63442.b5.
26. **Komori S, Osada S, Tanaka Y, et al.** A case of esophageal adenocarcinoma arising from the ectopic gastric mucosa in the thoracic esophagus. Rare Tumors. 2010;2(1):12-15. doi:10.4081/rt.2010.e5.
27. **Bard A, Coton T, De Biasi C, Guisset M.** Adenocarcinoma of the upper esophagus. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35(5): 418-419. doi:10.1016/j.clinre.2011.01.010.

PHỤ KHOA – NIỆU

VAI TRÒ CỦA CHỤP CỘNG HƯỞNG TỪ VÙNG CHẬU TRONG XẾP HẠNG BƯỚU UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG TRƯỚC PHẪU THUẬT

Đoàn Trọng Nghĩa[1], Trần Đặng Ngọc Linh[2], Nguyễn Văn Tiến[3], Tạ Thanh Liêu[3], Võ Tiến Tân Nhi[3], Trần Thị Kim Liên[3], Nguyễn Thị Cẩm Tú[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tiên lượng của ung thư nội mạc phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm: Giai đoạn bệnh, độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm kênh cổ tử cung, xâm lấn khoang lympho – mạch máu (LVSI), grad mô học và tình trạng di căn hạch. Chụp cộng hưởng từ (MRI) bụng chậu có tương phản từ là phương tiện có thể giúp chẩn đoán giai đoạn ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật vì giúp đánh giá độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung và di căn hạch chậu. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá độ chính xác của MRI trong việc xếp hạng bướu ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi nghiên cứu 95 trường hợp ung thư nội mạc tử cung được điều trị tại khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 12/2019 đến tháng 9/2022.

Kết quả: Chín mươi lăm trường hợp có tuổi trung bình là 55,5 tuổi (27 - 85). Cộng hưởng từ có độ chính xác và giá trị tiên đoán dương cao trong xác định bướu đã xâm lấn cơ hay không, lần lượt là 91,6% và 94,2%. Giá trị tiên đoán dương trong xâm lấn cơ sâu ở bệnh nhân chưa mãn kinh khá cao, lên đến 81,8%. Tuy nhiên, cộng hưởng từ có giá trị tiên đoán dương trong xâm lấn cơ sâu ở bệnh nhân đã mãn kinh khá thấp, chỉ khoảng 50%. Đa phần bệnh nhân bị chẩn đoán quá mức. Trong chẩn đoán xâm lấn thanh mạc, cộng hưởng từ có giá trị tiên đoán âm rất cao (94,4%) nhưng giá trị tiên đoán dương khá thấp (chỉ khoảng 40%). Tương tự, cộng hưởng từ có giá trị tiên đoán âm trong xâm lấn mô đệm cổ tử cung cao (lên đến 89,2%) nhưng độ nhạy thấp (chỉ khoảng 47,1%).

Tổng kết: Nghiên cứu của chúng tôi có độ chính xác trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu thấp hơn so với các nghiên cứu khác do kết quả chụp cộng hưởng từ của nhiều nơi và chưa áp dụng việc đánh giá trọn bệnh phẩm một cách thường quy. Tuy nhiên, nghiên cứu cho thấy MRI có thể dùng để loại trừ trước mổ các trường hợp cần cắt tử cung tận gốc di bướu lan mô đệm cổ tử cung do MRI có giá trị tiên đoán âm rất tốt.

Từ khóa: Ung thư nội mạc tử cung, cộng hưởng từ, xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung.

[1]*Khoa Ngoại phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM*

[2]*TS.BS. Trưởng khoa Xạ trị phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Trưởng Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP. HCM*

[3]*Khoa Ngoại phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trọng Nghĩa

Email: nghiadoan1986@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

THE ROLE OF PELVIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN STAGING ENDOMETRIAL CANCER BEFORE SURGERY

Objectives: The prognosis of endometrial cancer depends on many factors, including: stage of disease, depth of myometrial invasion, parametrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI), histological grade and nodal status. Contrast - enhanced abdominal-pelvic magnetic resonance imaging (MRI) is a modality that can help diagnose the stage of endometrial cancer before surgery because it helps assess the depth of myometrial invasion, parametrial invasion and pelvic nodal metastasis. We conducted this study to evaluate the accuracy of MRI in staging endometrial cancer before surgery.

Materials and methods: We studied 95 cases of endometrial cancer treated at the Department of Surgery 2 - Ho Chi Minh City Oncology Hospital from December 2019 to September 2022.

Results: The mean age of the 95 cases was 55.5 years (27 - 85). MRI had high accuracy and positive predictive value in determining whether the tumor had invaded the myometrium or not, which were 91.6% and 94.2%, respectively. The positive predictive value in deep myometrial invasion in premenopausal patients was quite high, up to 81.8%. However, MRI had low positive predictive value in deep myometrial invasion in postmenopausal patients, only about 50%. Most patients were overdiagnosed. In diagnosing parametrial invasion, MRI had very high negative predictive value (94.4%) but low positive predictive value (only about 40%). Similarly, MRI had high negative predictive value in parametrial invasion (up to 89.2%) but low sensitivity (only about 47.1%).

Conclusions: Our study had lower accuracy in diagnosing deep myometrial invasion than other studies due to the results of MRI from different hospitals and not applying the routine evaluation of the whole specimen. However, the study showed that MRI can be used to exclude preoperatively the cases that need radical hysterectomy due to cervical stromal invasion because MRI had very good negative predictive value.

Keywords: endometrial carcinoma, MRI, myometrial invasion, cervical stromal invasion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung là ung thư thường gặp đứng hàng thứ sáu trong các bệnh lý ung thư của phụ nữ trên thế giới, sau ung thư vú, đại trực tràng, phổi, cổ tử cung và tuyến giáp[1]. Năm 2018, trên thế giới có khoảng 383.069 phụ nữ được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung với tần suất là 8,4/100.000 dân[1]. Tử suất của bệnh là 1,8/100.000 dân[1].

Tại Việt Nam, theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu (GLOBOCAN 2018) của Cơ quan Quốc tế nghiên cứu Ung thư (IARC) thì ung thư nội mạc đứng hàng thứ hai về mặt bệnh suất và thứ ba về tử suất trong số các loại ung thư phụ khoa. Theo đó, tần suất và tử suất của bệnh lần lượt là 7,1/100.000 và 2/100.000 phụ nữ[1].

Tiên lượng của ung thư nội mạc phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm: Giai đoạn bệnh, độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm kênh cổ tử cung, xâm lấn khoang lympho – mạch máu (LVSI), grad mô học và tình trạng di căn hạch. Chụp cộng hưởng từ (MRI) bụng chậu có tương phản từ là phương tiện có thể giúp chẩn đoán giai đoạn ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật vì giúp đánh giá độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử

cung và di căn hạch chậu[2]. Tỉ lệ di căn hạch sau phúc mạc tăng từ 3% ở những người bệnh xâm lấn cơ nông lên đến 46% ở những người bệnh xâm lấn cơ sâu[3]. Do đó, việc đánh giá chính xác tình trạng bướu trước phẫu thuật kết hợp với loại mô học khi nạo sinh thiết lòng tử cung sẽ giúp phẫu thuật viên lên kế hoạch chính xác cho cuộc mổ, trong đó quan trọng nhất là quyết định có cần nạo hạch sau phúc mạc hay không.

Hiện nay, tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM vẫn chưa có nghiên cứu đánh giá độ chính xác của MRI trong việc xếp hạng bướu ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm trả lời cho câu hỏi nghiên cứu: "Chụp cộng hưởng từ vùng chậu có tương phản từ đánh giá xếp hạng bướu trong ung thư nội mạc tử cung trước mổ có độ chính xác như thế nào?". Nghiên cứu của chúng tôi có hai mục tiêu sau, bao gồm:

- Xác định tỉ lệ đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ tử cung trước phẫu thuật của MRI trong ung thư nội mạc tử cung.
- Xác định tỉ lệ đánh giá chính xác xâm lấn mô đệm cổ tử cung trước phẫu thuật của MRI trong ung thư nội mạc tử cung.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi sử dụng phương pháp nghiên cứu cắt ngang mô tả. Từ 12/2019 đến 9/2022, 95 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung được phẫu thuật tại Khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi là:

- Chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh trước và / hoặc sau mổ là carcinôm nội mạc tử cung.
- Được chụp MRI vùng chậu có tương phản từ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM hoặc đã được chụp tại bệnh viện khác.
- Được phẫu thuật xếp giai đoạn tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm:

- Kết quả giải phẫu bệnh không phải là carcinôm.
- Bệnh nhân đã được điều trị ung thư trước đó hoặc bệnh tái phát.
- Bệnh nhân không được phẫu thuật cắt tử cung.
- Bệnh nhân không còn hình ảnh sang thương trên MRI.

Công thức tính cỡ mẫu cho việc ước lượng một tỉ lệ với khoảng tin cậy 95% và sai số 0,05 là:

$$N \geq \frac{1{,}96^2 \times p \times (1-p)}{0{,}05^2}$$

Trong đó:

- N: Cỡ mẫu.
- p: Tỉ lệ theo y văn.

Cỡ mẫu theo mục tiêu đánh giá xâm lấn cơ tử cung chính xác trên MRI theo nghiên cứu của Peungjesada S. là 98%[4]. Cỡ mẫu là $n \geq 31$.

Cỡ mẫu theo mục tiêu đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung chính xác trên MRI theo nghiên cứu của Haldorsen I.S. là 96%[5]. Cỡ mẫu là $n \geq 60$.

Vậy cỡ mẫu tổng cộng cho cả hai mục tiêu là $n \geq 60$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 12/2020 đến 09/2022, chúng tôi nghiên cứu 95 trường hợp ung thư nội mạc tử cung được điều trị tại khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM với những kết quả như sau.

Trong 95 bệnh nhân được nghiên cứu, tuổi thấp nhất là 27 tuổi, cao nhất là 85 tuổi, tuổi trung bình là 55,5 tuổi ± 9,77 tuổi. Nhóm tuổi lớn nhất là 60 tuổi, chiếm tỉ lệ 40%. Đa số tất cả các trường hợp đều là loại carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung chiếm tỉ lệ 88,4%. Các trường hợp còn lại là carcinôm tuyến.

Bảng 1. Đối chiếu tình trạng xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	**Có xâm lấn cơ**	
MRI	Không xâm lấn cơ	5	3	8
	Có xâm lấn cơ	5	82	87
	Tổng	**10**	**85**	**95**

Trong chẩn đoán tình trạng xâm lấn cơ, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương lần lượt là 96,5%; 50%; 91,6%; 62,5% và 94,2%.

Bảng 2. Đối chiếu tình trạng xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân chưa mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	**Có xâm lấn cơ**	
MRI	Không xâm lấn cơ	2	1	3
	Có xâm lấn cơ	1	21	22
	Tổng	**3**	**22**	**25**

Ở bệnh nhân chưa mãn kinh, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương trong chẩn đóan xâm lấn cơ lần lượt là 95,4%; 66,7%; 92%; 66,7% và 95,4%.

Bảng 3. Đối chiếu tình trạng xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	**Có xâm lấn cơ**	
MRI	Không xâm lấn cơ	3	2	5
	Có xâm lấn cơ	4	61	65
	Tổng	**7**	**63**	**70**

Ở bệnh nhân mãn kinh, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương trong chẩn đóan xâm lấn cơ lần lượt là 96,8%; 42,8%; 91,4%; 60,0% và 93,8%.

Bảng 4. Đối chiếu độ sâu xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ

		Giải phẫu bệnh			Tổng
		Không	**< 50% lớp cơ**	**≥ 50% lớp cơ**	
MRI n (%)	Không xâm lấn cơ	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25)	8
	< 50% lớp cơ	5 (13,9)	22 (61,1)	9 (25)	36
	≥ 50% lớp cơ	0	22 (43,1)	29 (56,9)	51
	Tổng	**10**	**45**	**40**	**95**

Độ chính xác trong chẩn đoán độ sâu xâm lấn cơ dựa trên MRI khi đối chiếu với giải phẫu bệnh là 59,9%. Trong đó, độ chính xác trong các trường hợp chưa xâm lấn cơ và xâm lấn < 50% lớp cơ là cao nhất với tỉ lệ chính xác lần lượt là 62,5% và 61,1%. Trong khi đó, độ chính xác trong những trường hợp xâm lấn ≥ 50% lớp cơ chỉ đạt 56,9%.

Bảng 5. Đối chiếu đánh giá xâm lấn cơ sâu trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân chưa mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	Có xâm lấn cơ	
MRI	Không xâm lấn cơ	10	4	14
	Có xâm lấn cơ	2	9	11
	Tổng	**12**	**13**	**25**

Ở những bệnh nhân chưa mãn kinh, độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương của MRI trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu lần lượt là 69,2%; 83,3%; 76%; 71,4% và 81,8%.

Bảng 6. Đối chiếu đánh giá xâm lấn cơ sâu trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		
		Không xâm lấn cơ	Có xâm lấn cơ	Tổng
MRI	Không xâm lấn cơ	23	7	30
	Có xâm lấn cơ	20	20	40
	Tổng	43	27	70

Ở những bệnh nhân mãn kinh, độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương của MRI trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu lần lượt là 74,1%; 53,5%; 61,4%; 76,7% và 50%.

Bảng 7. Đối chiếu tình trạng xâm lấn mô đệm cổ tử cung trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn	Có xâm lấn	
MRI	Không xâm lấn	74	9	83
	Có xâm lấn	4	8	12
	Tổng	**78**	**17**	**95**

Trong chẩn đoán tình trạng xâm lấn mô đệm cổ tử cung, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương lần lượt là 47,1%; 94,9%; 86,3%; 89,2% và 66,7%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Độ chính xác của cộng hưởng từ trong đánh giá độ sâu xâm lấn cơ:

MRI trước mổ hiện nay được xem là phương tiện tốt nhất để đánh giá độ sâu xâm lấn cơ dựa vào độ phân giải và nhiều chuỗi xung khác nhau giúp phân biệt rõ niêm mạc, cơ và thanh mạc. Ngoài ra, MRI còn có thể tái tạo được hình ảnh theo nhiều mặt phẳng khác nhau.

Tác giả Manfredi và cộng sự ghi nhận MRI quy ước kết hợp với MRI tương phản từ

trong chẩn đoán độ sâu xâm lấn cơ có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 87%, 91%, 87% và 91%[6]. Tác giả Hwang và cộng sự đã tổng kết các nghiên cứu MRI trước mổ đánh giá ung thư nội mạc tử cung và độ sâu xâm lấn cơ. Kết quả cho thấy trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu thì MRI có độ nhạy khá thấp, chỉ khoảng 50 – 84%; trong khi đó thì độ đặc hiệu khá cao, khoảng 50 – 100%[7].

Bảng 8. Độ chính xác của MRI trong chẩn đoán có hay không có xâm lấn cơ trong nghiên cứu này (n = 95)

	Độ nhạy	**Độ đặc hiệu**	**Độ chính xác**	**Giá trị tiên đoán âm**	**Giá trị tiên đoán dương**
Chưa mãn kinh	95,4%	66,7%	92%	66,7%	95,4%
Mãn kinh	96,8%	42,8%	91,4%	60%	93,8%
Tổng cộng	**96,5%**	**50%**	**91,6%**	**62,5%**	**94,2%**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, MRI có độ chính xác khá cao trong chẩn đoán có hay không có xâm lấn cơ trong ung thư nội mạc tử cung, bất kể tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân. Giá trị tiên đoán dương cũng rất cao, lên đến 93,8 – 95,4%. Tuy nhiên, giá trị tiên đoán âm lại khá thấp chỉ khoảng 60 – 66,7%.

Bảng 9. Độ chính xác của MRI trong chẩn đoán xâm lấn cơ trong các nghiên cứu khác

	Độ nhạy	**Độ đặc hiệu**	**Độ chính xác**	**Giá trị tiên đoán âm**	**Giá trị tiên đoán dương**
Bùi Khắc Vũ[8]	54,5%	91,4%	82,6%	86,5%	66,7%
Đinh Văn Cường[9]	91,42%	67,50%	87,91%	57,45%	94,25%

Kết quả trong nghiên cứu của tác giả Đinh Văn Cường thực hiện trong năm 2021 tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Ngược lại, so với nghiên cứu của tác giả Bùi Khắc Vũ thực hiện năm 2015 thì nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy (96,5% so với 54,5%) và giá trị tiên đoán dương (94,2% so với 66,7%) cao hơn nhiều. Nguyên nhân có thể là do vào năm 2015, kỹ thuật chụp MRI vẫn còn mới tại Việt Nam và những chuỗi xung chuyên biệt để đánh giá độ sâu xâm lấn cơ vẫn chưa được thực hiện vào giai đoạn đó.

Nhìn chung, trong việc xác định có xâm lấn cơ hay không thì MRI có giá trị tiên đoán âm khá thấp. Nguyên nhân của tình trạng này là do tất cả bệnh nhân đều được nạo lòng tử cung sinh thiết, sau khi có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư nội mạc tử cung thì mới được chỉ định chụp MRI. Việc nạo sinh thiết trước khi chụp làm mất lớp tiếp nối giữa nội mạc tử cung và cơ tử cung làm chẩn đoán bướu khu trú trong lớp nội mạc khó khăn và thường dẫn đến âm tính giả. Ngoài ra, trong những trường hợp bướu nhỏ, việc nạo sinh thiết sẽ làm mất bướu trên MRI hoặc những trường hợp bướu xuất huyết nhiều, trên hình ảnh chỉ còn máu cũ cũng làm khó khăn trong chẩn đoán tình trạng xâm lấn cơ.

Bảng 10. Độ chính xác của MRI trong chẩn đoán xâm lấn ≥ 50% lớp cơ trong các nghiên cứu

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ chính xác	Giá trị tiên đoán âm	Giá trị tiên đoán dương
Bùi Khắc Vũ[8]	78,8%	92,3%	82,6%	63,2%	96,3%
Đinh Văn Cường[9]	88,46%	81,66%	84,25%	92%	74,8%
Du L và cộng sự[10]	81,8%	93,4%	90,4%	93,4%	81,8%
Yang T và cộng sự[11]	89,19%	88,97%	89,01%	97,99%	67,35%
Nghiên cứu này	72,5%	60%	65,3%	75%	56,9%

Trong các nghiên cứu cho thấy MRI trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu có giá trị tiên đoán âm cao hơn nhiều so với giá trị tiên đoán dương. Mặc dù MRI đánh giá mô mềm rất tốt và hiện nay đươc xem là phương tiện chẩn đoán hình ảnh tốt nhất trong đánh giá độ sâu xâm lấn cơ nhưng có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của MRI trên lâm sàng.

Bảng 11. Các yếu tố ảnh hưởng đến độ chính xác của cộng hưởng từ đánh giá xâm lấn cơ[12]

Yếu tố	Khó khăn
Bướu lớn	Khó xác định vùng nối giữa nội mạc và cơ tử cung Cơ tử cung bị ép mỏng do bướu chèn ép
Thay đổi quanh bướu	Một số bướu biến đổi mô quanh bướu như phù nề, xuất huyết nhiều, làm khó nhận biết vùng nối tiếp xung quanh bướu
Bướu ở sừng tử cung	Cơ tử cung ở vùng sừng khá mỏng nên khó khăn trong việc đánh giá độ sâu xâm lấn
Tử cung có đa bướu sợi	Vùng nối giữa nội mạc và tử cung bị bóp méo
Tử cung bị bệnh lạc tuyến trong cơ	Khó phân biệt giữa bướu xâm lấn cơ hay bệnh tuyến trong cơ
Bướu cùng tín hiệu với cơ tử cung trên xung T2W	Khó xác định ranh giới bướu và việc xâm lấn cơ hay thanh mạc
Bướu có thành phần tiết nhầy	Bướu có thể có thành phần biệt hóa nhầy và tạo thành có nang chứa nhầy trên cộng hưởng từ. Những nang chứa nhầy này có thể bị nhầm là xâm lấn cơ trên cộng hưởng từ

So với các nghiên cứu khác, nghiên cứu của chúng tôi có độ chính xác khá thấp. Có thể là do hai nguyên nhân sau đây:

- Thứ nhất, trong nghiên cứu của chúng tôi, cộng hưởng từ được chụp từ nhiều nguồn bệnh viện khác nhau không phải chỉ từ một bệnh viện như trong các nghiên cứu khác. Do đó, bệnh nhân có thể được chụp bằng các chuỗi xung khác nhau, không đảm bảo sử dụng đầy đủ các chuỗi xung cần thiết trong khảo sát xâm lấn cơ. Phim chụp từ các bệnh viện khác không đảm bảo sử dụng đầy đủ các chuỗi xung cần thiết.

- Thứ hai, tại Bệnh viện Ung Bướu TP/ HCM, việc cắt lọc bệnh phẩm sau mổ phần lớn là do phẫu thuật viên tự cắt lọc sau mổ và chỉ gửi một phần bệnh phẩm sau cắt lọc xuống khoa giải phẫu bệnh để đánh giá. Việc cắt lọc như vậy có thể dẫn đến đánh giá kết quả giải phẫu bệnh sau mổ không chính xác

vì việc chọn vị trí bướu xâm lấn sâu nhất để đánh giá hoàn toàn phụ thuộc vào nhận xét chủ quan của phẫu thuật viên. Theo nghiên cứu của tác giả Vorgias G và cộng sự thì việc đánh giá đại thể trong mổ có tỉ lệ dương tính giả và âm tính giả lên đến 9,4% và 16,3%[13]. Trong thời gian gần đây, bệnh viện đã thực hiện chuẩn hóa việc đánh giá giải phẫu bệnh sau mổ trong các bệnh lý ung thư phụ khoa bằng cách triển khai việc gửi trọn bệnh phẩm xuống khoa giải phẫu bệnh để bác sĩ giải phẫu bệnh thực hiện phẫu tích. Cách gửi mẫu như vậy sẽ giúp đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ do khảo sát toàn bộ bướu. Tuy nhiên, phương pháp này vẫn chỉ mới áp dụng cho một số ít bệnh nhân do vấn đề chi phí cao.

Bảng 12. Độ chính xác của MRI trong chẩn đoán xâm lấn ≥ 50% lớp cơ (n=95) theo tình trạng kinh nguyệt

	Độ nhạy	**Độ đặc hiệu**	**Độ chính xác**	**Giá trị tiên đoán âm**	**Giá trị tiên đoán dương**
Chưa mãn kinh	69,2%	83,3%	76%	71,4%	81,8%
Mãn kinh	74,1%	53,5%	61,4%	76,7%	50%
Tổng cộng	**72,5%**	**60%**	**65,3%**	**75%**	**56,9%**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân mãn kinh, độ nhạy tốt hơn so với độ đặc hiệu (74,1% so với 53,5%). Giá trị tiên đoán dương ở bệnh nhân mãn kinh cũng thấp hơn nhiều so với bệnh nhân chưa mãn kinh (50% so với 81,8%). Nguyên nhân của tình trạng này là do lớp cơ ở phụ nữ mãn kinh mỏng nên thường độ sâu xâm lấn cơ thường bị ước lượng quá mức.

Trong nghiên cứu của tác giả Wu và cộng sự cũng ghi nhận MRI ở bệnh nhân mãn kinh có độ chính xác và giá trị tiên đoán dương thấp hơn so với bệnh nhân chưa mãn kinh[14]. Đa số bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung là bệnh nhân đã mãn kinh nên đây chính là hạn chế của MRI trong đánh giá giai đoạn ung thư nội mạc tử cung trước mổ.

Bảng 13. Độ chính xác của MRI trong chẩn đoán xâm lấn ≥ 50% lớp cơ trong nghiên cứu của tác giả Wu và cộng sự (n = 66)[14]

	Độ nhạy	**Độ đặc hiệu**	**Độ chính xác**	**Giá trị tiên đoán âm**	**Giá trị tiên đoán dương**
Chưa mãn kinh	85,71%	90,47%	88,57%	90,47%	85,71%
Mãn kinh	100%	55,55%	74,19%	100%	61,9%
Tổng cộng	**92,59%**	**74,35%**	**81,81%**	**93,54%**	**71,42%**

Do nguy cơ di căn hạch phụ thuộc vào độ sâu xâm lấn cơ nên quyết định có cần nạo hạch chậu và/ hoặc cạnh động mạch chủ trong lúc mổ có thể dựa vào kết quả MRI trước mổ. Tuy nhiên, MRI vẫn có những giới hạn trong việc đánh giá độ sâu xâm lấn cơ như đã đề cập ở trên, đặc biệt ở những bệnh nhân đã mãn kinh. Để cải thiện tính chính xác của cộng hưởng từ nên thực hiện tại những trung tâm chuyên ngành ung thư và thực hiện đủ các xung theo đúng khuyến cáo. Ngoài ra, để hạn chế những sai sót nên thực hiện gửi trọn bệnh phẩm khi cắt lọc giải phẫu bệnh thay cho việc phẫu thuật viên tự cắt lọc

như hiện nay.

Trong thực hành lâm sàng, việc quyết định có nạo hạch sau phúc mạc hay không và độ rộng của nạo hạch (chỉ nạo hạch chậu hay nạo hạch chậu và hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ) có thể dựa vào các yếu tố chẩn đoán trước phẫu thuật và trong lúc phẫu thuật. Các yếu tố liên quan đến nguy cơ di căn hạch thấp bao gồm:

- Xâm lấn < 50% lớp cơ.
- Kích thước bướu < 2cm.
- Mô học biệt hóa tốt hoặc trung bình.

Các yếu tố số 1 và 2 có thể được xác định khá chính xác bằng chụp cộng hưởng từ trước phẫu thuật, còn yếu tố số 3 xác định bằng nạo sinh thiết nội mạc tử cung trước phẫu thuật. Do đó nếu trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ ghi nhận có bướu xâm lấn ≥ 50% lớp cơ ở những bệnh nhân chưa mãn kinh thì phẫu thuật viên có thể xem xét nạo hạch chậu, thậm chí là nạo hạch cạnh động mạch chủ do giá trị tiên đoán dương của cộng hưởng từ trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu ở bệnh nhân chưa mãn kinh rất cao, lên đến > 80%. Ngược lại nếu ở bệnh nhân mãn kinh thì do độ nhạy của cộng hưởng từ rất thấp, chỉ khoảng 50% nên dù cộng hưởng từ có ghi nhận bướu xâm lấn sâu ở những bệnh nhân này thì phẫu thuật viên phải cân nhắc kỹ trước khi nạo hạch; đặc biệt ở những bệnh nhân có bướu nhỏ và grad mô học thấp. Trong những trường hợp đó, phẫu thuật viên có thể xẻ tử cung để quan sát đại thể và/ hoặc kết hợp với sinh thiết lạnh.

4.2. Độ chính xác của cộng hưởng từ trong đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung:

Xâm lấn mô đệm cổ tử cung là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong ung thư nội mạc tử cung và liên quan đến nguy cơ di căn hạch. Cộng hưởng từ được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán xâm lấn mô đệm cổ tử cung và được xem là có độ chính xác cao hơn so với nội soi tử cung[15] và nạo kênh cổ tử cung[16]. Chụp cộng hưởng từ không sử dụng tia X và đánh giá mô mềm tử cung và cổ tử cung rất tốt. Do đó, so sánh với CT scan và siêu âm qua ngã âm đạo thì cộng hưởng từ được xem là phương tiện tối ưu nhất trong đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung[17,18]. Cùng với sự phát triển của các kỹ thuật chụp cộng hưởng từ, các chuỗi xung DWI và DCE đã tăng độ chính xác trong việc đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung[19-21]. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá độ chính xác của cộng hưởng từ trong đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Các nghiên cứu này khác biệt về các xung MRI được sử dụng, độ mạnh của từ trường và số bệnh nhân nên kết quả cũng rất khác biệt[22].

Bảng 14. Độ chính xác của cộng hưởng từ đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung trong các nghiên cứu

	Độ nhạy	**Độ đặc hiệu**	**Độ chính xác**	**Giá trị tiên đoán âm**	**Giá trị tiên đoán dương**
Du L và cộng sự[10]	82,4%	93,9%	91,6%	95,4%	77,8%
Yang T và cộng sự[11]	75%	92,35%	91,2%	98,13%	40,9%
Bi Q và cộng sự[22]	55%	95%			
Đinh Văn Cường[9]	76,92%	97,17%	95,24%	97,56%	74,07%
Nghiên cứu này	47,1%	94,9%	86,3%	89,2%	66,7%

Các nghiên cứu trên cho thấy trong chẩn đoán xâm lấn mô đệm cổ tử cung thì cộng hưởng từ có độ đặc hiệu, độ chính xác và giá trị tiên đoán âm rất cao, đều > 85%. Do đó có thể dùng MRI loại trừ xâm lấn mô đệm cổ tử cung trước mổ. Nếu trên MRI không ghi nhận xâm lấn mô đệm cổ tử cung thì có thể thực hiện cắt tử cung đơn giản thay vì phải xem xét cắt tử cung tận gốc cho bệnh nhân. Nhờ đó có thể tránh những trường hợp phải phẫu thuật cắt tử cung tận gốc không cần thiết, từ đó giúp giảm biến chứng liên quan đến việc cắt tử cung rộng.

Tuy nhiên, cộng hưởng từ chỉ có thể phát hiện các xâm lấn trên đại thể và bỏ sót các xâm lấn vi thể. Do đó, cộng hưởng từ thường có độ nhạy thấp trong chẩn đoán xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Điều này đã được các phân tích hậu kiểm chứng minh[22,23]. Các phân tích hậu kiểm cho thấy những nghiên cứu sử dụng cộng hưởng từ 3 Tesla có độ nhạy (74%) cao hơn so với những nghiên cứu sử dụng 1,5 Tesla (60%) hoặc 1 Tesla (51%)[22]. Tác giả Hori và cộng sự phát hiện các hình ảnh cộng hưởng từ 3 Tesla giúp cải thiện tỉ lệ tín hiệu/ độ ồn lên khoàng 12% so với chụp bằng máy 1,5 Tesla[24]. Nguyên nhân là do tỉ lệ tín hiệu/ độ ồn phụ thuộc vào độ mạnh của từ trường khi chụp nên từ trường càng mạnh thì tỉ lệ này càng cao. Do đó, việc chụp cộng hưởng từ bằng máy 3 Tesla sẽ giúp tăng độ nhạy của đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Tuy nhiên việc tăng độ mạnh của từ trường cũng không cải thiện được độ đặc hiệu. Độ đặc hiệu của các nghiên cứu sử dụng máy 3 Tesla vẫn là khoảng 96%[22].

Nhằm cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu của cộng hưởng từ thì Hiệp hội chẩn đoán hình ảnh học Niệu sinh dục châu Âu khuyến cáo nên sử dụng thêm chuỗi xung DCE bên cạnh chuỗi xung T2W thường quy[19]. Trên phim DCE, hình ảnh xâm lấn mô đệm cổ tử cung biểu hiện bằng hình ảnh phá vỡ sự liên tục của lớp đệm cổ tử cung. Ngoài ra, hình ảnh DCE muộn (4 - 5 phút sau tiêm chất tương phản từ) là tối ưu nhất trong đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung[19]. Phân tích hậu kiểm của tác giả Bi Q và cộng sự ghi nhận DCE cải thiện độ nhạy lên đến 80%[22]. Do đó, DCE được xem là kỹ thuật tiêu chuẩn trong đánh giá giai đoạn bướu của ung thư nội mạc tử cung trên cộng hưởng từ. Tuy nhiên, cộng hưởng từ vẫn còn gặp khó khăn trong chẩn đoán xâm lấn mô đệm cổ tử cung trong một số trường hợp, như khi bướu dạng polyp chồi vào trong lòng tử cung hoặc cổ tử cung phù nề dẫn đến dương tính giả[25] hoặc khi bướu lan xuống lỗ trong cổ tử cung và bắt đầu che khuất ranh giới giữa bướu và cổ tử cung[22]. Trong những trường hợp này cần dùng đến cộng hưởng từ chức năng như DWI để tăng tính chính xác trong xác định xâm lấn mô đệm cổ tử cung. DWI là cộng hưởng từ chức năng được Hiệp hội chẩn đoán hình ảnh học Niệu sinh dục châu Âu khuyến cáo sử dụng trong ung thư nội mạc tử cung[19]. Phân tích hậu kiểm của tác giả Bi Q cho thấy việc sử dụng kỹ thuật DWI đơn thuần đã cải thiện độ nhạy lên đến 86% so với 80% với kỹ thuật DCE và 73% với kỹ thuật T2WI[22]. Tuy nhiên trong kỹ thuật DWI có thể gặp dương tính giả trong những trường hợp cổ tử cung tiết nhiều chất nhầy vì chất nhầy của cổ tử cung có thể có tín hiệu cao trên DWI gây nhầm lẫn với bướu và làm giảm độ đặc hiệu[22].

Theo các hướng dẫn thực hành, những trường hợp nghi ngờ xâm lấn cổ tử cung cần được sinh thiết cổ tử cung hoặc chụp cộng hưởng từ vùng chậu. Nếu các xét nghiệm trên âm tính thì bệnh nhân chỉ cần cắt tử cung đơn giản, mặc dù cắt tử cung tận gốc

vẫn có thể thực hiện nếu cần để đạt diện cắt âm tính. Ngược lại, khi cổ tử cung bị xâm lấn thì đôi khi rất khó phân biệt giữa ung thư nội mạc cổ tử cung FIGO II hay là ung thư cổ tử cung. Do đó trong những trường hợp này, cắt tử cung tận gốc hay cắt tử cung tận gốc biến đổi kèm với cắt 2 phần phụ và nạo hạch chậu 2 bên sẽ được khuyến cáo thực hiện. Việc cắt tử cung tận gốc hay cắt tử cung tận gốc biến đổi có thể cải thiện thời gian sống còn ở những bệnh nhân này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi có độ chính xác trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu thấp hơn so với các nghiên cứu khác do kết quả chụp cộng hưởng từ của nhiều nơi và chưa áp dụng việc đánh giá trọn bệnh phẩm một cách thường quy. Tuy nhiên, cộng hưởng từ có giá trị khá cao trong việc loại trừ xâm lấn mô đệm cổ tử cung trước mổ. Từ đó, giảm tỉ lệ cắt tử cung tận gốc không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **IARC (International Agency for Research on Cancer).** Globocan: www.gco.iarc.fr.
2. **Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA.** Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. Eur Radiol, 2011; 21(3):468-473.
3. **Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al.** Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. 2012; 262(2):530-537.
4. **Peungjesada S., Bhosale P.R., Balachandran A., Iyer R.B.** Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. J Comput Assist Tomogr. 2009; 33:601-608.
5. **Haldorsen IS, Husby JA, Werner HM, et al.** Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: Modest agreement between radiologists. Eur Radiol. 2012; 22:1601-1611.
6. **Manfredi R, Mirk P, Maresca G.** Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. Radiology. 2004; 231:372-378.
7. **Hwang JH, Lee NW, Lee KW, Lee JK.** Magnetic resonance imaging for assessment of deep endometrial invasion for patients with endometrial carcinoma. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009; 49(5):537-541.
8. **Bui KV.** Vai trò của cộng hưởng từ trong đánh giá xâm lấn cơ của ưng thử biểu mô nội mạc tử cung. Luận văn tốt nghiệp CKII Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2015;
9. **Dinh VC.** Vai trò của cộng hưởng từ trong đánh giá giai đoạn ung thư nội mạc tử cung và các yếu tô liên quan. Luận văn bác sĩ nội trú Sản phụ khoa. 2021;
10. **Du L, Yu Y, Wang Y, et al.** The diagnostic value of multimodality MRI in endometrial carcinoma staging. Acta Radiol. 2017;58(5)
11. **Yang T, Tian S, Li Y, et al.** Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer. Med Sci Monit. 2019; 25:2024-2031.
12. **Dokter E, Anderson L, Cho SM, et al.** Radiology–pathology correlation of endometrial carcinoma assessment on magnetic resonance imaging. Insights Imaging. 2022;13(80)
13. **Vorgias G, Hintipas E, Katsoulis M, et al.** Intraoperative gross examination of myometrial invasion and cervical infiltration in patients with endometrial cancer: decision-

making accuracy. Gynecol Oncol. 2002; 85(3):483-486.

14. **Wu WJ, Yu MS, Su HY, et al.** The accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative deep myometrium assessment in endometrial cancer. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013; 52: 210-214.
15. **Xu G, Wang D, Ling X, et al.** Diagnostic value of assessment of cervical involvement in early-stage endometrial adenocarcinoma: comparison of magnetic resonance imaging (MRI) versus hysteroscopy. Med Sci Monitor. 2018; 24: 7952-7957.
16. **Haldorsen IS, Berg A, Werner HM, et al.** Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol. 2012; 126:413-418.
17. **Yildirim N, Saatli B, Kose S, et al.** Predictability of myometrial, lower uterine segment and cervical invasion with 3D transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging in endometrial cancer patients: a prospective cohort study. Med Ultrason. 2018; 20:348-354.
18. **Haldorsen IS, Salvesen HB.** Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques. Clin Radiol. 2012; 67:2-12.
19. **Nougaret S, Horta M, Sala E, et al.** Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol. 2019; 29(2):792-805.
20. **Koplay M, Dogan NU, Erdogan H, et al.** Diagnostic efficacy of diffusion-weighted MRI for pre-operative assessment of myometrial and cervical invasion and pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. J Med Imaging Radiat Oncol. 2014; 58:538-546.
21. **Aly AM, Moustafa YI, Shaaban HM, et al.** Can dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging change treatment planning in endometrial carcinoma? Egypt J Radiol Nucl Med. 2013; 44:367-373.
22. **Bi Q, Bi G, Wang J, et al.** Diagnostic Accuracy of MRI for Detecting Cervical Invasion in Patients with Endometrial Carcinoma: A Meta-Analysis. J Cancer. 2021; 12(3):754-764.
23. **Bi Q, Chen Y, Wu K, et al.** The diagnostic value of MRI for preoperative staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Acad Radiol. 2020; 27(7):960-968.
24. **Hori M, Kim T, Murakami T, et al.** MR imaging of endometrial carcinoma for preoperative staging at 3.0 T: Comparison with imaging at 1.5 T. J Magn Reson Imaging. 2009; 30:621-630.
25. **Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, et al.** Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. Insights Imaging. 2019;10(1).

ỨNG DỤNG PET/CT SCAN TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIẾN XA

Trần Đặng Ngọc Linh[1], Đặng Thị Liễu Trinh[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ thay đổi giai đoạn sau chụp PET/CT ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung (UT CTC).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu các bệnh nhân UT CTC được chụp PET/CT từ T2/2020 đến T1/2023 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Kết quả: 100 trường hợp UT CTC nghi ngờ có di căn xa trên các phương tiện hình ảnh khác hoặc giai đoạn FIGO IIIC2r hoặc giai đoạn FIGO IIIC1r (nhiều hạch hoặc hạch có kích thước ≥ 2cm) được chụp PET/CT.

Tỉ lệ thay đổi giai đoạn bệnh sau chụp PET/CT là 57%. Với 44 bệnh nhân (chiếm 44%) tăng giai đoạn bệnh, bao gồm: 23 bệnh nhân (chiếm 23%) phát hiện di căn xa chưa biết trước đó, 13 bệnh nhân (chiếm 13%) được chứng minh có di căn xa nghi ngờ trên các phương tiện hình ảnh khác, 8 bệnh nhân có di căn hạch chậu trước đó (chiếm 8%) được phát hiện thêm có di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng. Số trường hợp giảm giai đoạn lâm sàng là 13 bệnh nhân (chiếm 13%), 3 bệnh nhân giảm từ giai đoạn IIIC2r thành IIIC1r, 1 trường hợp giảm từ IIIC2r thành giai đoạn IIB, 9 trường hợp loại trừ khả năng di căn xa nghi ngờ trên các phương tiện hình ảnh trước đó. Tỉ lệ phát hiện di căn xa không kèm di căn hạch vùng và di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng không kèm di căn hạch chậu khá thấp lần lượt là 8,3% và 5,6%.

Di căn hạch vùng là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến sự thay đổi giai đoạn bệnh sau chụp PET/CT (với $p < 0.001$).

Kết luận: PET/CT đóng vai trò quan trọng trong việc xác định hoặc loại trừ các trường hợp di căn xa và di căn hạch vùng mà các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác có thể không phát hiện được hoặc còn nghi ngờ. Phương tiện này góp phần đáng kể vào việc chẩn đoán và quản lý chính xác bệnh nhân UT CTC giai đoạn tiến triển.

[1]*Trưởng khoa Xạ trị Phụ khoa - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM;*

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

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đặng Ngọc Linh

Email: tranlinhub@yahoo.com

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

PET/CT SCAN IN DIAGNOSIS OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

Aim: Survey the percentage of cervical cancer patients with stage change after PET/CT imaging.

Material and method: Review patients with advanced cervical cancer who underwent PET/CT scans at HCM City Oncology Hospital from February 2020 to January 2023.

Results: We conducted PET/CT scans on 100 cases of cervical cancer suspected of distant metastases based on other imaging methods or diagnosed with FIGO stage IIIC2r or FIGO stage IIIC1r (multiple lymph nodes or lymph nodes ≥ 2cm in size).

The rate of disease stage change following PET/CT scans was 57%. Among the 44 patients (44%) whose disease stage increased, this included: 23 patients (23%) with previously undiscovered distant metastases, 13 patients (13%) confirmed to have distant metastases, and 8 patients (8%) who had previously shown pelvic lymph node metastasis but were additionally found to have abdominal para-aortic lymph node metastasis. The number of cases with down-staging was 13 patients, constituting 13% of the total. Among these, 3 patients transitioned from stage IIIC2r to IIIC1r, 1 case regressed from IIIC2r to stage IIB, and 9 cases ruled out the possibility of distant metastasis, which had been suspected on previous imaging modalities. The detection rate of distant metastasis without regional lymph node involvement and abdominal para-aortic lymph node metastasis without pelvic lymph node metastasis was relatively low, at 8.3% and 5.6%, respectively.

The presence of regional lymph node metastasis is the sole factor significantly affecting the change in disease stage after the PET/CT scan, with a p-value of less than 0.001.

Conclusion: PET/CT plays a crucial role in identifying or excluding cases of distant metastases and regional lymph node metastases that might go undetected or remain suspected by other imaging methods. This diagnostic modality significantly contributes to the accurate diagnosis and management of patients with advanced cervical cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xếp giai đoạn UT CTC hiện nay (hệ thống phân loại FIGO 2018) sử dụng các dữ liệu lâm sàng, hình ảnh và giải phẫu bệnh để đánh giá xâm lấn tại chỗ, di căn hạch và di căn xa[1,2].

Đối với xâm lấn tại chỗ, khám lâm sàng, MRI vùng chậu và soi bàng quang trực tràng (khi có triệu chứng nghi ngờ hay có tổn thương nghi ngờ trên MRI hoặc siêu âm) là các phương tiện chính xác nhất[2-4].

Riêng đối với di căn hạch và di căn xa thì PET/CT có ưu thế và được khuyến cáo trong nhiều hướng dẫn của các hiệp hội như ESGO/ESTRO/ESP (từ giai đoạn T1b2 trở lên [ngoại trừ T2a1]) hoặc ở giai đoạn sớm hơn có các hạch nghi ngờ trên hình ảnh), NCCN (từ giai đoạn FIGO IB1)[2,3].

Tuy nhiên cũng chính trong những hướng dẫn này, đã khuyến cáo rằng việc xây dựng phác đồ điều trị và sử dụng phương tiện hình ảnh còn tùy thuộc vào điều kiện nguồn lực của từng quốc gia và cơ sở điều trị.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, hệ thống máy PET/CT được đưa vào hoạt động từ tháng 2/2020, giúp chẩn đoán, điều trị và theo dõi các bệnh nhân ung thư. Đến tháng 09/2021, PET/CT đã được đưa vào phác đồ chẩn đoán UT CTC cho các trường hợp:

- Giai đoạn FIGO IIIC2r (di căn hạch cạnh động mạch chủ).
- Giai đoạn FIGO IIIC1r (nhiều hạch chậu hoặc hạch chậu kích thước ≥ 2cm).
- Lâm sàng, hình ảnh học nghi ngờ di căn xa.

Mục đích là:

- Chẩn đoán các trường hợp di căn xa kèm theo mà không phát hiện trên các phương tiện khác (14% bệnh nhân giai đoạn tiến triển tại chỗ có di căn xa phát hiện trên PET/CT mà không phát hiện trên các phương tiện hình ảnh khác[4]).
- Giúp xác định rõ tình trạng di căn hạch (vị trí, số lượng, kích thước, mức độ hoạt

động…) để lập kế hoạch xạ trị chính xác.

Do đó, nghiên cứu này khảo sát tỷ lệ thay đổi giai đoạn sau chụp PET/CT ở bệnh nhân UT CTC.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả bệnh nhân UT CTC giai đoạn tiến triển có chỉ định chụp PET/CT từ T2/2020 đến T1/2023 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UT CTC giai đoạn tiến triển.

- Có giải phẫu bệnh xác định là carcinom tế bào gai, tuyến hay gai tuyến.

- Đã được khám lâm sàng, chụp CT scan bụng chậu có cản quang hay MRI bụng chậu có cản từ; ngoài ra có thể có thêm XQ ngực thẳng, siêu âm bụng.

- Xác định là UT CTC có chỉ định chụp PET/CT, bao gồm:

- Khi nghi ngờ có di căn xa trên các phương tiện hình ảnh khác.
- Giai đoạn FIGO IIIC2r.
- Giai đoạn FIGO IIIC1r (nhiều hạch hoặc hạch có kích thước ≥ 2cm).

- Hội chẩn khoa đã thông qua chụp PET/CT.

- Bệnh nhân đồng ý chụp và được chụp PET/CT.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có di căn xa được xác định bằng các phương tiện hình ảnh khác: CT scan ngực, xạ hình xương, MRI não…

- Bệnh nhân có tiền căn hoặc đang mắc ung thư khác.

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca.

2.3. Đánh giá kết quả:

Các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu được chụp PET.CT scan trên tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Các kết quả này sẽ được đọc bởi các bác sĩ chuyên khoa Y học hạt nhân.

Kết quả có tổn thương di căn trên PET/CT scan sẽ được xác định bằng giải phẫu bệnh nếu có thể được (ví dụ: chọc FNA hạch trên đòn, hạch bẹn, gan…).

Đối chiếu các kết quả chẩn đoán giai đoạn trước và sau khi có chụp PET/CT để đánh giá lợi ích của chụp PET/CT scan.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và bệnh học:

Tổng cộng có 100 trường hợp UT CTC giai đoạn tiến xa thỏa tiêu chuẩn được nhận vào nghiên cứu.

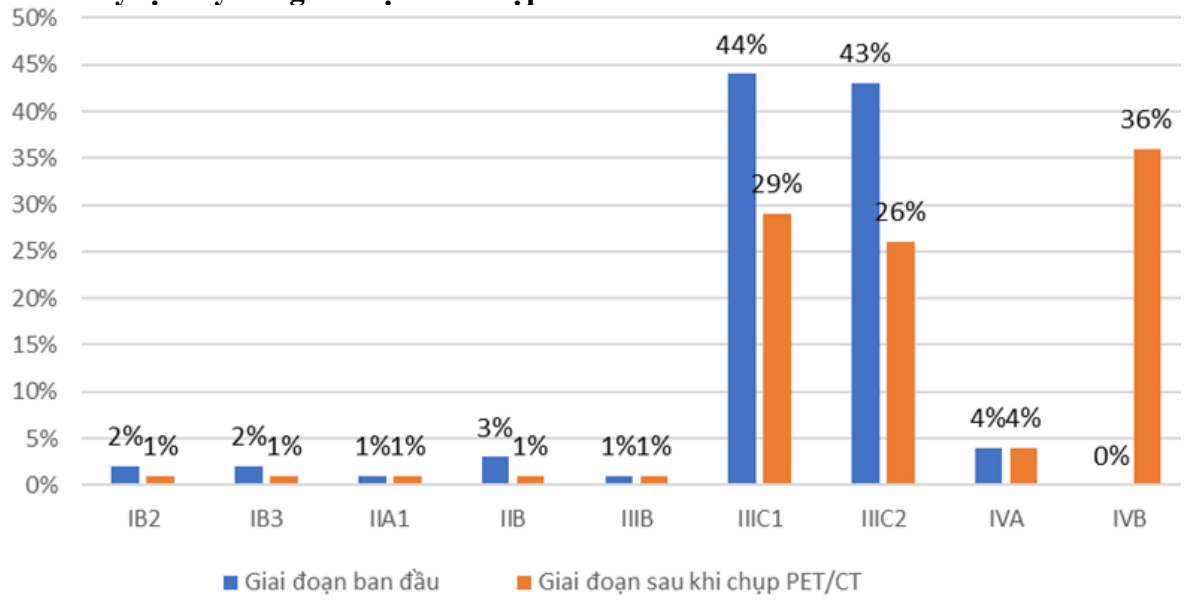
Tuổi trung bình: 51 tuổi.

Tuổi lập gia đình và sinh con đầu trung bình là 23,1 và 24,4 tuổi. Số con trung bình là 2 con.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu và sự thay đổi giai đoạn sau chụp PET/CT scan

Đặc điểm lâm sàng, bệnh học		**Tính chung**	**Không thay đổi giai đoạn**	**Tăng giai đoạn**	**Giảm giai đoạn**	**Ý nghĩa**
Kích thước bướu trung bình		5,1	5,3	5,2	4,4	P = 0,188 (Kiểm định One way ANOVA)
Mô bệnh học	Gai	90%	38%	40%	12%	P = 0,950 (kiểm định Fisher)
	Tuyến	9%	4%	4%	1%	
	Gai tuyến	1%	1%	0%	0%	
Grad mô học	Grad 1	2%	1%	1%	0%	P = 0,954 (Kiểm định Fisher)
	Grad 2	52%	23%	21%	8%	
	Grad 3	6%	2%	3%	1%	
	Không rõ	40%	17%	19%	4%	
Lan âm đạo	Không lan âm đạo	68	27%	31%	10%	P = 0,695 (kiểm định Fisher)
	Lan 2/3 trên âm đạo	26%	14%	10%	2%	
	Lan 1/3 dưới âm đạo	6%	2%	3%	1%	
Xâm lấn chu cung	Không xâm lấn chu cung	27%	12%	12%	3%	P = 0,882 (Kiểm định Fisher)
	Chu cung căng	52%	24%	21%	7%	
	Cứng sát vách chậu	27%	12%	12%	3%	
Phân loại T	Giai đoạn sớm (IA, IB1-B2, IIA)	8%	3%	3%	2%	P = 0.607 (Kiểm định Fisher)
	Tiến triển tại chỗ (IB3-IVA)	92%	40%	41%	11%	
Tình trạng di căn hạch	Di căn hạch chậu	46%	24%	19%	3%	P < 0,001 (Kiểm định Fisher)
	Di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng	44%	19%	21%	4%	
	Không di căn hạch	10%	0%	4%	6%	
SULmax trung bình (mg/l)	Bướu nguyên phát cổ tử cung	13,6	14,16	13,75	10,81	P = 0,723 (Kiểm định Kruskall -Wallis)
	Hạch chậu	9,6	9,61	11,36	5,25	P = 0,354 (Kiểm định Kruskall -Wallis)
	Hạch động mạch chủ bụng	9,23	9,06	9,56	7,63	P = 0,553 (Kiểm định Kruskall -Wallis)

3.2. Tỷ lệ thay đổi giai đoạn sau chụp PET/CT:



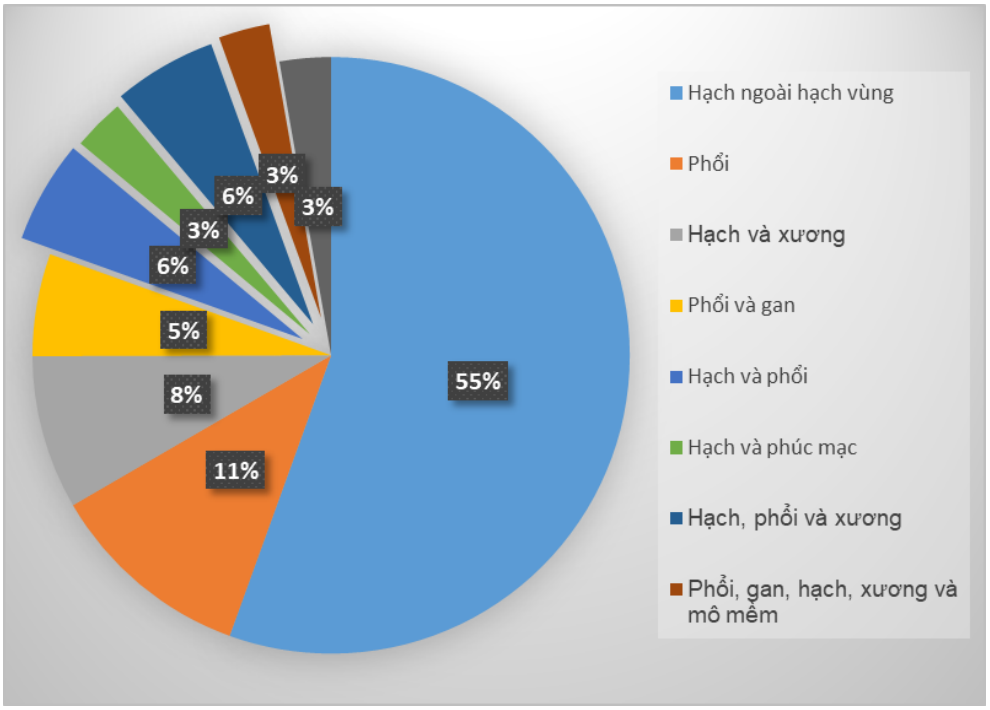
Biểu đồ 1. Tỉ lệ của từng phân nhóm giai đoạn ở hai thời điểm trước và sau khi chụp PET/CT

Tỉ lệ số trường hợp thay đổi giai đoạn sau khi chụp PET/CT toàn thân là 57% với tỉ lệ tăng giai đoạn bệnh là 44% và giảm giai đoạn là 13%.

Bảng 2. Tỉ lệ thay đổi giai đoạn sau khi chụp PET/CT

Thay đổi giai đoạn sau PET/CT		Số trường hợp	Tỉ lệ (%)
Không thay đổi giai đoạn		43	43,0
Tăng giai đoạn bệnh	IIIC1 → IIIC2	8	44,0
	IIIC1, IIIC2 → IVB	23	
	Nghi ngờ di căn → IVB	13	
Giảm giai đoạn bệnh	IIIC2 → IIIC1	3	13,0
	IIIC2 → IIB	1	
	Loại trừ sang thương di căn	9	
Tổng cộng		**100**	**100,0**

Có 36/100 trường hợp phát hiện di căn xa, trong đó di căn một cơ quan chiếm đa số (66%), chỉ di căn các nhóm hạch ngoài hạch vùng phát hiện trên 20/36 trường hợp (chiếm 55%), chỉ di căn phổi phát hiện trên 4/36 bệnh nhân (chiếm 11%). Còn lại có 16/36 bệnh nhân (chiếm 44%) phát hiện di căn xa ở nhiều cơ quan, bao gồm: các nhóm hạch ngoài hạch vùng, xương, gan, phổi, phúc mạc, mô mềm và tụy. Tổng cộng có 30/36 trường hợp di căn hạch có/không kèm theo các cơ quan khác, có 25/30 ca có di căn hạch cổ. 15/25 ca được đánh giá bằng chọc hút hạch dưới hướng dẫn siêu âm. 15/15 ca giải phẫu bệnh cho kết quả có di căn hạch cổ.



Biểu đồ 2. Phân bố số lượng, vị trí di căn xa phát hiện trên PET/CT

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu:

Tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 51 tuổi nhỏ hơn tuổi trung bình ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây tại Bệnh viện Ung Bướu (55 - 60 tuổi)[5,6,7,8]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lập gia đình sớm, sanh con đầu sớm là những yếu tố thuận lợi của UT CTC tương tự những nghiên cứu trước đây[9,10].

Lý do nhập viện của hầu hết bệnh nhân là xuất huyết âm đạo bất thường, chiếm 77%. Kết quả này gần tương đương với các nghiên cứu trước đây tại Bệnh viện Ung Bướu với tỉ lệ bệnh nhân nhập viện vì xuất huyết âm đạo bất thường từ 83,4 - 85%[5,6,9,10].

Carcinôm tế bào gai chiếm 90%, carcinôm tuyến chiếm 9%, carcinôm gai tuyến chiếm 1% tương tự như nghiên cứu trong và ngoài nước[5,6,9,10], Carcinôm tế bào gai chiếm 80 - 90%.

Kích thước bướu trung bình là 5,1cm, lớn nhất lên đến 10,5cm lớn hơn đáng kể với các nghiên cứu trước đây tại Bệnh viện Ung bướu với nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm hoặc tiến triển tại chỗ tại vùng[5,6]. Tiêu chuẩn nhận vào trong nghiên cứu của chúng tôi không có tiêu chuẩn về kích thước bướu, tuy nhiên các nghiên cứu trước đây đã chứng minh tỉ lệ di căn hạch có liên quan đến kích thước bướu[11]. Do đó sự khác biệt này phù hợp với tiêu chuẩn chọn bệnh ở giai đoạn tiến xa trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tình trạng xâm lấn chu cung một phần (căng) chiếm tỉ lệ cao hơn toàn phần (cứng sát vách chậu) và không xâm lấn chu cung (52% so với 21% và 27%). So sánh với các nghiên cứu về UT CTC trước đây tại Bệnh viện Ung Bướu[5,6,9,10,12], nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đương.

Giai đoạn bướu cổ tử cung trong nghiên cứu của chúng tôi có ở tất cả các phân nhóm

từ IB2 đến IVA với tỉ lệ khác nhau. Đa số là giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng (92%). Tiêu chuẩn nhận vào trong nghiên cứu của chúng tôi không có tiêu chuẩn về phân loại T, tuy nhiên việc lựa chọn bệnh nhân với giai đoạn tiến xa có xu hướng chọn lọc các trường hợp với bướu cổ tử cung thuộc giai đoạn trễ hơn. Thật vậy, trong nghiên cứu của tác giả H. Huang[11] tại Trung Quốc, 649 bệnh nhân UT CTC trải qua phẫu thuật cắt tử cung tận gốc, nạo hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ bụng được đưa vào nghiên cứu. Kết quả phân tích đa biến cho thấy, kích thước bướu ≥ 2cm (từ IB2) là yếu tố tiên lượng độc lập di căn hạch chậu (P < 0,05) và cạnh động mạch chủ bụng (P = 0,01).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ định chụp PET/CT thường gặp nhất là di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng với 43 trường hợp (chiếm 43%), tiếp theo là di căn nhiều hạch chậu hoặc một hạch có kích thước > 2cm với 37 trường hợp (chiếm 37%) và cuối cùng là 20 bệnh nhân (chiếm 20%) di căn xa nghi ngờ trên lâm sàng hoặc phương tiện hình ảnh khác. Như đã trình bày từ trước, theo các khuyến cáo trên thế giới PET/CT được chỉ định từ giai đoạn T1b2 trở lên [ngoại trừ T2a1] hoặc ở giai đoạn sớm hơn có các hạch nghi ngờ trên hình ảnh (theo ESGO/ESTRO/ESP), hoặc từ giai đoạn FIGO IB1 (theo NCCN)[2,3]. Tuy nhiên những khuyến cáo này là không phù hợp với tình hình quá tải y tế hiện tại ở hầu hết các bệnh viện, cơ sở y tế trong nước nói chung và tại Bệnh viện Ung Bướu nói riêng. Trong UT CTC, di căn hạch là một yếu tố dự đoán khả năng di căn xa. Trong một nghiên cứu khảo sát các đặc điểm ở các bệnh nhân UT CTC di căn xa, có đến 83% bệnh nhân có kèm theo di căn hạch[13]. Tất cả các bệnh nhân có hạch cạnh động mạch chủ cũng có kèm theo hạch vùng chậu; tất cả bệnh nhân có hạch thượng đòn cũng có kèm theo hạch chậu và cạnh động mạch chủ. Do đó, nhìn chung, các chỉ định chụp PET/CT trong nghiên cứu của chúng tôi có cơ sở khoa học nhất định để áp dụng trên lâm sàng.

Kích thước bướu cổ tử cung trước khi chụp PET/CT là 5cm và giá trị này trên PET/CT là 5,8cm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Điều này đã được giải thích trước đây, do những hạn chế về độ phân giải không gian, FDG PET/CT không có khả năng thay thế MRI trong việc đánh giá kích thước và mức độ xâm lấn tại chỗ của sang thương cổ tử cung nguyên phát[14,15]. Giá trị SULmax trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,6, giá trị thấp nhất và cao nhất lần lượt là 3,89 và 36,23. Đối chiếu với nghiên cứu trước đây của tác giả Nguyễn Quang Cường với 37 bệnh nhân UT CTC tại BV UB, với SULmax trung bình của bướu cổ tử cung là 13,88, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi là tương đương (p = 0,686). So sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả Sugawara[16] trên 21 bệnh nhân UT CTC giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng (IB - IVA) (SULmax bướu nguyên phát dao động tử 2,74 đến 13,03 với giá trị trung bình 8,15), SULmax trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

SULmax trung bình của loại carcinôm tuyến là cao nhất, tiếp theo là loại gai và cuối cùng là loại gai tuyến với giá trị lần lượt là 15,84; 13,45 và 10,3, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tương tự khi so sánh giữa các mức độ biệt hóa bướu khác nhau, chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hấp thu FDG (P = 0,799). Điều này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới[17-19].

Trong 87 bệnh nhân UT CTC có di căn hạch chậu, giá trị SULmax dao động trong khoảng 3,33 - 36,74. Một số nhóm sử dụng ngưỡng cắt SUVmax (2 - 2,5) hay SULmax để phân biệt sang thương ác tính với sự hấp thu sinh lý hoặc viêm[15]. Tuy nhiên, những ngưỡng cắt này có thể bỏ sót những sang thương ác tính hấp thu FDG ít hơn và có thể tồn tại sự chồng chéo các sang thương viêm, hấp thu sinh lý[20]. Ngưỡng SUVmax, SULmax tuyệt đối cho bệnh UT CTC chưa được xác nhận, có thể do các yếu tố nói trên cũng như độ biệt hóa bướu và giai đoạn khác nhau.

Về di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng, có 54 bệnh nhân được phát hiện trong tổng số 100 trường hợp. Trong 54 bệnh nhân, có 3 trường hợp có di căn hạch động mạch chủ nhưng không di căn hạch chậu, chiếm 5,6%. Tương tự, các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỉ lệ di căn hạch cạnh động mạch chủ mà không có di căn hạch vùng chậu được báo cáo rất thấp (1%)[21-24].

4.2. Tỷ lệ thay đổi giai đoạn sau chụp PET/CT:

Kết quả từ nghiên cứu cho thấy PET/CT có ảnh hưởng đến thực hành chẩn đoán và điều trị ở 57 bệnh nhân (chiếm 57%). Trong đó tỉ lệ tăng giai đoạn bệnh xảy ra ở 44 bệnh nhân (chiếm 44%), bao gồm: 23 bệnh nhân (chiếm 23%) phát hiện di căn xa chưa biết trước đó, 13 bệnh nhân (chiếm 13%) được chứng minh có di căn xa nghi ngờ trên các phương tiện hình ảnh trước đó, 8 bệnh nhân có di căn hạch chậu trước đó (chiếm 8%) được phát hiện thêm có di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng. Số trường hợp giảm giai đoạn lâm sàng là 13 bệnh nhân (chiếm 13%), 3 bệnh nhân giảm từ giai đoạn IIIC2 thành IIIC1, 1 trường hợp giảm từ IIIC2 thành giai đoạn IIB, 9 trường hợp loại trừ khả năng di căn xa nghi ngờ trên các phương tiện hình ảnh trước đó. Kết quả này gần tương đương với nghiên cứu của tác giả Chao và cộng sự[25], đánh giá liệu PET hay PET/CT có ảnh hưởng tới công tác quản lý 47 bệnh nhân UT CTC được chụp CT hoặc MRI cho thấy di căn hạn chế đến các nhóm hạch vùng. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy, tác động của PET/CT làm thay đổi thực hành quản lý ở 24 (51%) trong số 47 bệnh nhân. Trong đó, 20 bệnh nhân tăng giai đoạn lâm sàng sau PET/CT (20 bệnh nhân này được phát hiện ra sang thương di căn mới hoặc chứng minh di căn xa nghi ngờ trên các phương tiện hình ảnh khác). Mặc dù sau đó có 3 bệnh nhân bị sinh thiết hạch nách, hạch bẹn và hạch thượng đòn không cần thiết vì kết quả là âm tính), 6 (12,7%) bệnh nhân thuộc nhóm giảm giai đoạn. Kế hoạch điều trị không bị ảnh hưởng bởi việc bổ sung PET ở 23 bệnh nhân (48,9%).

4.3. Đặc điểm di căn xa:

Chúng tôi ghi nhận có 36 trong 100 bệnh nhân phát hiện di căn xa trên PET/CT toàn thân mà trước đó không phát hiện hoặc còn nghi ngờ trên các phương tiện hình ảnh khác, chiếm tỉ lệ 36%. So sánh với các nghiên cứu của tác giả Michael S. với tỉ lệ di căn xa phát hiện trên PET/CT là 21/153 (chiếm 13,7%) bệnh nhân UT CTC giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn IB2, IIA với bướu > 4cm, IIB - IVA theo phân loại FIGO 2009)[4]. Một nghiên cứu khác của tác giả Sirui Ma trên 1185 bệnh nhân UT CTC mới chẩn đoán, tỉ lệ di căn xa phát hiện trên FDG

PET là 9,5%[13]. Tỉ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể, điều này có thể hiểu rằng nhóm bệnh nhân đưa vào nghiên cứu của chúng tôi có giai đoạn lâm sàng ban đầu trễ hơn nên có xu hướng di căn xa hơn so với các nghiên cứu nêu trên.

Trong đó, tỉ lệ di căn một cơ quan chiếm tỉ lệ 66%, di căn các nhóm hạch ngoài hạch vùng chiếm tỉ lệ 55%, di căn phổi chiếm 11%. 44% bệnh nhân được xác định trên PET/CT di căn đa cơ quan bao gồm: phổi, xương, phúc mạc, mô mềm. Tương tự khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Shu Zhou[26] và cs sử dụng Cơ sở dữ liệu dịch tễ học giám sát và kết quả cuối cùng (SEER) thu thập 1347 bệnh nhân UT CTC di căn xa từ năm 2010 - 2016, tỉ lệ di căn đơn lẻ là 68,7%. Tuy nhiên khác với nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ di căn các nhóm hạch là cao nhất, trong nghiên cứu của tác giả Shu Zhou tỉ lệ di căn phổi là cao nhất chiếm 37,9%. Sự khác biệt này phần nhiều là do tiêu chuẩn chọn bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân có di căn hạch vùng đáng kể. Theo diễn tiến tự nhiên của ung thư, con đường di căn theo hạch bạch huyết sẽ diễn ra theo thứ tự nhất định, các tế bào ung thư sẽ đi từ khối bướu đến các nhóm hạch vùng, sau đó đến nhóm hạch trên đòn trái trước khi đổ vào hệ tuần hoàn để đến các cơ quan khác. Hơn nữa hạn chế của nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu còn nhỏ nên kết quả nghiên cứu có thể chưa đại diện cho phạm vi dân số rộng hơn.

Trong 36 trường hợp phát hiện di căn xa, có 3 trường hợp không di căn hạch vùng (2 trường hợp di căn phổi màng phổi, 1 trường hợp di căn hạch trung thất), chiếm 8,3%. Tỉ lệ này trong nghiên cứu trước đây là 17%[13].

Các nhà nghiên cứu trong thử nghiệm ACRIN 6671/GOG 0233 đã báo cáo rằng hiệu suất của PET/CT để phát hiện di căn hạch là cao, với AUC là 0,83 (khoảng tin cậy 95%: 0,75 - 0,91) ở bệnh nhân UT CTC[27]. Với khả năng phát hiện cả di căn hạch sau phúc mạc và di căn xa với độ đặc hiệu cao, FDG PET/CT là một công cụ không xâm lấn giúp giảm thiểu các sai sót trong các quy trình xác định giai đoạn và các điều trị tiếp theo. Tương tự, bài tổng quan hệ thống của tác giả Nogami[28] cho thấy độ chính xác đối với phát hiện di căn xa của PET/CT trong UT CTC với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 100%, 94%, 63% và 100%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài nhóm hạch khó tiếp cận để sinh thiết như hạch trung thất và các trường hợp di căn hạch kèm theo nhiều cơ quan khác (khả năng di căn xa cao), có 15 trường hợp di căn hạch cổ đơn lẻ hoặc còn nghi ngờ được thực hiện sinh thiết bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm. Kết quả có 15/15 trường hợp có kết quả sinh thiết hạch dương tính. Kết quả này có thể xem là giá trị tiên đoán dương của PET/CT trong phát hiện di căn hạch cổ là 100%.

Nhìn chung, với tỉ lệ phát hiện di căn cao như vậy, khẳng định sự cần thiết phải đánh giá chính xác di căn xa không xâm lấn trước khi thực hiện các điều trị tại chỗ tại vùng ở nhóm bệnh nhân này. Điều này sẽ cho phép xác định giai đoạn bệnh một cách chính xác và xâm lấn tối thiểu để tránh các thủ thuật quá tích cực ở những bệnh nhân không thể điều trị khỏi bệnh.

4.4. Các yếu tố liên quan đến thay đổi giai đoạn sau chụp PET/CT:

Qua phân tích đơn biến các yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự thay đổi giai đoạn bệnh sau PET/CT thì chỉ có yếu tố di căn hạch vùng trên các phương tiện hình ảnh khác trước khi chụp PET/CT (siêu âm, CT scan bụng chậu, MRI bụng chậu) là có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Còn lại đa phần đều không đạt ý nghĩa thống kê như: kích thước bướu, loại giải phẫu bệnh, độ biệt hóa bướu, lan âm đạo, xâm lấn chu cung phân nhóm giai đoạn của bướu cổ tử cung, giá trị SULmax của bướu, hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ bụng.

V. KẾT LUẬN

Trong tình hình thực hành lâm sàng còn nhiều hạn chế về nguồn lực, việc áp dụng các phương tiện hình ảnh kỹ thuật cao như PET/CT vào thực tế cần phải có chiến lược hiệu quả. Nghiên cứu này cho thấy chỉ định PET/CT scan chẩn đoán trong ung thư cổ tử cung có di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng, hạch chậu to trên 2cm hay nghi di căn nhiều hạch chậu trên CT scan là phù hợp giúp phát hiện thêm đến 36% có di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R.** Cancer of the cervix uteri: 2021 update. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. Oct 2021; 155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. doi: 10.1002/ijgo.13865.
2. **National Comprehensive Cancer Network.** Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer.
3. **Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al.** The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society. May 2018;28(4): 641-655. doi: 10.1097/igc.0000000000001216.
4. **Gee M, Atri M, Bandos A, Mannel R, Gold M, Vtc Lee O.** Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. Radiology. 11/29 2017; 287:170963. doi:10.1148/radiol.2017170963.
5. **Trần ĐNL.** Hiệu quả xạ trị trong UT CTC giai đoạn IIB - IIIB. Luận án Tiến sĩ. 2013:81. Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
6. **Lê TTH.** Giá trị tiên lượng của di căn hạch chậu trong UT CTC giai đoạn tiến xa tại chỗ. Luận văn (Chuyên khoa cấp II). 2021:61. Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
7. **Gaffney DK, Winter K, Dicker AP, et al.** A Phase II study of acute toxicity for Celebrex (celecoxib) and chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: primary endpoint analysis of RTOG 0128. International journal of radiation oncology, biology, physics. Jan 1 2007; 67(1):104-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.002.
8. **Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al.** Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: A French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors. International journal of radiation oncology, biology,

physics. Jul 15 1997; 38(5):969-78. doi:10.1016/s0360-3016(97)00145-4.

9. **Nguyễn TKC.** Ảnh hưởng của xạ trị lên chức năng buồng trứng ở bệnh nhân UT CTC được phẫu thuật chuyển vị buồng trứng. Luận văn (Thạc sĩ Y học). 2022:48. Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
10. **Đoàn TC.** Siêu âm đánh giá bàng quang nhằm kiểm soát di lệch cơ quan đích trong xạ trị điều biến cường độ UT CTC. Luận văn (Thạc sĩ Y học). 2020:43. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
11. **Huang H, Liu J, Li Y, et al.** Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. European journal of surgical oncology: The journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. Nov 2011; 37(11):978-83. doi:10.1016/j.ejso.2011.08.128.
12. **Nguyễn ĐTG.** Khảo sát kết quả điều trị UT CTC giai đoạn IB2 và IIA sang thương Y học TPHCM. 2003.
13. **Lin A, Ma S, Dehdashti F, et al.** Detection of distant metastatic disease by positron emission tomography with (18) F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) at initial staging of cervical carcinoma. International journal of gynecological cancer: Official journal of the International Gynecological Cancer Society. Mar 2019; 29(3):487-491. doi:10.1136/ijgc-2018-000108.
14. **Haldorsen IS, Lura N, Blaakær J, Fischerova D, Werner HMJ.** What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? Current oncology reports. Jul 29 2019; 21(9):77. doi:10.1007/s11912-019-0824-0.
15. **Herrera FG, Prior JO.** The role of PET/CT in cervical cancer. Frontiers in oncology. 2013; 3:34. doi:10.3389/fonc.2013.00034.
16. **Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL.** Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. Journal of nuclear medicine: Official publication, Society of Nuclear Medicine. Jul 1999; 40(7):1125-31.
17. **Yen TC, See LC, Lai CH, et al.** 18F-FDG uptake in squamous cell carcinoma of the cervix is correlated with glucose transporter 1 expression. Journal of nuclear medicine: Official publication, Society of Nuclear Medicine. Jan 2004; 45(1):22-9.
18. **Mocciaro V, Scollo P, Stefano A, et al.** Correlation between histological grade and positron emission tomography parameters in cervical carcinoma. Oncology letters. Aug 2016; 12(2): 1408-1414. doi: 10.3892/ ol.2016.4771.
19. **Liao S, Lan X, Cao G, Yuan H, Zhang Y.** Prognostic predictive value of total lesion glycolysis from 18F-FDG PET/CT in post-surgical patients with epithelial ovarian cancer. Clinical nuclear medicine. Sep 2013; 38(9):715-20. doi:10.1097/RLU.0b013e31829f57fa.
20. **Lin LL, Yang Z, Mutic S, Miller TR, Grigsby PW.** FDG-PET imaging for the assessment of physiologic volume response during radiotherapy in cervix cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. May 1 2006; 65(1):177-81. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.016.
21. **Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al.** Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. Gynecologic oncology. Jul 1996; 62(1):19-24. doi:10.1006/gyno.1996.0184.

22. **Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF.** Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. American journal of obstetrics and gynecology. Dec 2007; 197(6): 678.e1-7. doi: 10.1016/ j.ajog. 2007.09.053.
23. **Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al.** Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer. Apr 1 1999; 85(7):1547-54. doi:10.1002/(sici) 1097-0142 (19990401) 85:7<1547: aid-cncr16>3.0.co;2-2.
24. **Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P.** Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. Obstetrics and gynecology. Mar 1998; 91(3):360-3. doi: 10.1016/ s0029-7844(97) 00696-0.
25. **Chao A, Ho KC, Wang CC, et al.** Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. Gynecologic oncology. Aug 2008; 110(2): 172-8. doi: 10.1016/ j.ygyno.2008.03.018.
26. **Zhou S, Peng F.** Patterns of metastases in cervical cancer: a population-based study. International journal of clinical and experimental pathology. 2020; 13(7):1615-1623.
27. **Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al.** Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. Gynecologic oncology. Sep 2016; 142(3): 413-9. doi: 10.1016/ j.ygyno. 2016.05.002
28. **Nogami Y, Iida M, Banno K, et al.** Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects. Anticancer research. Feb 2014;34(2):585-92.

PHẪU THUẬT TẠO HÌNH ÂM ĐẠO SAU CẮT TỬ CUNG TẬN GỐC Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN XÂM LẤN SỚM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU

Nguyễn Văn Tiến[1], Tạ Thanh Liêu[1], Võ Tiến Tân Nhi[1], Nguyễn Hồng Hạnh[1], Nguyễn Hoàng Duy Thanh[1], Trần Quang Kiên[1], Trần Võ Vĩnh Phúc[1], Nguyễn Duy Thư[1], Đoàn Trọng Nghĩa[1], Phan Xuân Minh Thịnh[1], Phan Viết Việt Bảo[1], Phạm Ngọc Trung[1], Nguyễn Thị Ngọc Yến[1]

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá những kết quả sớm của phẫu thuật nối dài âm đạo sau cắt tử cung tận gốc ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm tại Bệnh viện Ung Bướu.

Bệnh nhân và phương pháp: nghiên cứu hồi cứu các trường hợp được phẫu thuật nối dài âm đạo sau cắt tử cung tận gốc được thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Bệnh nhân được ghi nhận các số liệu về tình trạng máu mất, thời gian mổ, các biến chứng của phẫu thuật trong thời gian nằm viện, và độ dài âm đạo, tình trạng bướu tái phát diện cắt tại thời điểm 3 tháng sau mổ

Kết quả: Từ tháng 10/2020 đến tháng 7/2023, tại khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi đã thực hiện 10 trường hợp nối dài âm đạo sau cắt tử cung tận gốc, nạo hạch chậu 2 bên, chuyển vị buồng trứng. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 32 ± 5,538. Dựa trên giai đoạn sau mổ, có 6 trường hợp giai đoạn IB1 - IB2, 1 trường hợp giai đoạn IIA1 và 3 trường hợp là ung thư cổ tử cung đã khoét chóp ngoại viện. Thời gian phẫu thuật trung bình là 147,50 ± 28,988 phút, máu mất 321 ± 226,247mL. Tại thời điểm 3 tháng sau mổ, chiều dài âm đạo trung bình là 6,7cm, và chưa ghi nhận trường hợp bướu tái phát tại diện cắt

Kết luận: Phẫu thuật nối dài âm đạo bước đầu cho thấy tính khả thi và an toàn. Tuy nhiên về vấn đề an toàn ung thư học lâu dài và khả năng cải thiện chức năng tình dục thì cần theo dõi thêm.

[1]*Khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Hạnh

Email: ambernguyen011192@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

VAGINOPLASTY AFTER RADICAL HYSTERECTOMY IN PATIENTS WITH EARLY STAGE OF CERVICAL CANCER AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: Evaluate the early results of vaginal lengthening surgery after radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer at Oncology Hospital.

Patients and methods: retrospective study of cases undergoing vaginal lengthening surgery after radical hysterectomy performed at City Oncology Hospital. HCM. Patients were recorded with data on blood loss, surgery time, complications of surgery during hospital stay, and vaginal length and tumor recurrence at the cut area at 3 months after surgery.

Results: From October 2020 to July 2023, at the Department of Gynecological Surgery, City

Oncology Hospital. In HCM, we have performed 10 cases of vaginal lengthening after radical hysterectomy, bilateral pelvic lymphadenectomy, and ovarian transposition. The average age of patients was 32 ± 5,538 years. Based on the post-operative stage, there are 6 cases of stage IB1 - IB2, 1 case of stage IIA1 and 3 cases of cervical cancer with cone removal outside the hospital. The average surgery time was 147.50 ± 28,988 minutes, blood loss was 321 ± 226,247mL. At 3 months after surgery, the average vaginal length was 6.7cm, and no cases of tumor recurrence at the resection site were recorded.

Conclusion: Vaginal lengthening surgery initially shows feasibility and safety. However, long-term oncological safety and the ability to improve sexual function require further monitoring.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020[2], ung thư cổ tử cung là bệnh lý đứng hạng thứ 12 trong những bệnh lý ung thư ở phụ nữ. Ngày nay, cùng với sự phát triển của các biện pháp dự phòng và các phương tiện tầm soát, đa phần các trường hợp ung thư cổ tử cung được phát hiện trong giai đoạn sớm và xuất hiện ở những bệnh nhân còn trong độ tuổi sinh sản. Đối với những bệnh nhân này, phẫu thuật cắt tử cung tận gốc và nạo vét hạch chậu 2 bên là phẫu thuật tiêu chuẩn. Tuy nhiên sau phẫu thuật, âm đạo của bệnh nhân sẽ bị ngắn đi, gây ảnh hưởng đến chất lượng tình dục của bệnh nhân. Tại khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, chúng tôi triển khai kết hợp thực hiện phẫu thuật nối dài âm đạo sau khi cắt tử cung tận gốc từ năm 2020. Hiện tại, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá bước đầu hiệu quả của phẫu thuật nối dài âm đạo.

II. TỔNG QUAN PHẪU THUẬT NỐI DÀI ÂM ĐẠO

2.1. Chỉ định:

Ở những bệnh nhân sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc và một phần ân đạo làm cho âm đạo không đủ chiều dài thích hợp, gây đau khi quan hệ tình dục hoặc không thể quan hệ tình dục.

2.2. Chống chỉ định: (thường là các chống chỉ định cho phẫu thuật cắt tử cung tận gốc).

Bệnh nhân quá già yếu hoặc mắc các bệnh không đảm bảo phẫu thuật-gây mê hồi sức.

Ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa.

Bệnh nhân không còn mong muốn quan hệ tình dục.

Bệnh nhân không có mong muốn thực hiện kỹ thuật này sau khi đã được tư vấn và giải thích kỹ lưỡng.

2.3. Quy trình thực hiện: Kỹ thuật nối dài âm đạo được thực hiện sau khi hoàn tất phẫu thuật cắt tử cung tận gốc do đó tư thế bệnh nhân, đường mổ sẽ tương tự như trong phẫu thuật cắt tử cung tận gốc.

Bước 1: Phúc mạc bàng quang được tách ra ở túi cùng trước để tạo thành một vạt phúc mạc dài khoảng 3 - 4cm. Tương tự phúc mạc sau cũng được bóc tách ra khỏi âm đạo 1 đoạn dài tương tự.

Bước 2: Sau khi bệnh phẩm được lấy ra, 3 đến 4 mũi chromic 1.0 được khâu vào thành trước âm đạo, không bao gồm biểu mô âm đạo, để cầm máu.

Bước 3: Tiếp theo những mũi khâu rời tương tự được sử dụng để đính vạt phúc mạc bàng quang vào thành trước âm đạo, các vị trí móc kim sẽ cách rìa ngoài cùng của vòng bít phúc mạc khoảng 2 - 3cm. Sau khi các mũi khâu đã hoàn thành, một rìa phúc mạc dài khoảng 2 - 3cm sẽ được để tự do. Tương tự, khâu phúc mạc sau vào thành sau âm đạo.

Bước 4: Rìa của phúc mạc trước và sau sẽ được nối lại với nhau bằng các mũi rời catgut để tạo thành một túi cùng phúc mạc là phần nối dài của ống âm đạo (2 ống drain được đặt qua thành bụng vào khoảng chết 2 bên sâu trong vùng chậu. Kiểm tra cầm máu, đóng bụng như bình thường.

Yêu cầu của kỹ thuật: chiều dài âm đạo tối thiểu 7 - 8cm, khám vừa 2 ngón tay.

III. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân được phẫu thuật nối dài âm đạo sau khi thực hiện phẫu thuật cắt tử cung tận gốc tại BV Ung Bướu từ tháng 10/2020 đến tháng 7/2023.

3.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm dựa trên khám lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng,
- Độ tuổi: trong độ tuổi sinh sản, còn quan hệ tình dục.
- Bệnh nhân đồng ý thực hiện phẫu thuật nối dài âm đạo.

3.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân lớn tuổi, không còn quan hệ tình dục.
- Bệnh nhân không đồng ý thực hiện phẫu thuật nối dài âm đạo.
- Ung thư cổ tử cung FIGO IB3, IIA2, III, IV.

3.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Hồi cứu.
- Phương pháp tiến hành: Bệnh nhân được theo dõi dựa ghi chép trên hồ sơ bệnh án (trong thời gian nằm viện). Tại thời điểm 3 tháng sau mổ, bệnh nhân sẽ được lâm sàng để ghi nhận độ dài âm đạo và tình trạng tái phát mỏm cắt.
- Các biến số được thu thập gồm:

+ Đặc điểm lâm sàng: Tuổi tác.

+ Đặc điểm cận lâm sàng: Kích thước bướu, Giải phẫu bệnh sau mổ, Giai đoạn bệnh.

+ Đặc điểm điều trị: Thời gian mổ, máu mất, nhiễm trùng vùng chậu, dò tiêu hóa – âm đạo, dò tiết niệu – âm đạo.

+ Độ dài âm đạo.

+ Bướu tái phát mỏm cắt.

+ Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

IV. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10/2020 đến tháng 07/2023 đã có 10 bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật nối dài âm đạo. Đặc điểm bệnh nhân được mô tả trong các bảng dưới đây:

Bảng 1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân

	Lớn nhất	Nhỏ nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Số BN
Tuổi	44	28	32	5,538	10

Bảng 2. Đặc điểm yếu tố bướu

Kích thước bướu	< 2cm	2 (20%)
	≥ 2cm	5 (50%)
	Đã khoét chóp	3 (30%)
Giai đoạn sau mổ	IB1 - IB2	6 (60%)
	IIA1	1 (10%)
	Đã khoét chóp	3 (30%)

Giải phẫu bệnh sau mổ	Carcinoma tb gai	5 (50%)
	Carcinoma tuyến	5 (50%)
	LVSI (+)	0 (0%)
	LVSI (-)	10 (100%)
	Diện cắt âm đạo và chu cung (-)	10 (100%)
	Diện cắt âm đạo và chu cung (+)	0 (0%)

Về điều trị, tất cả 10 bệnh nhân đều được phẫu thuật nối dài âm đạo sau khi hoàn tất phẫu thuật cắt tử cung tận gốc kèm nạo vét hạch chậu 2 bên và chuyển vị buồng trứng. Các thông số liên quan đến kết quả sớm của phẫu thuật được trình bày trong bảng 3.

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

Thông số	**Kết quả**
Máu mất	321 ± 226,247mL
Thời gian mổ	147,50 ± 28,988 phút
Nhiễm trùng vùng chậu	0 trường hợp
Dò tiết niệu – âm đạo	0 trường hợp
Dò tiêu hoá – âm đạo	0 trường hợp

		Số ca	**Ghi chú**
Độ dài âm đạo	< 5cm	0 (0%)	
	6cm	2 (20%)	
	7cm	7 (70%)	
	Không đánh giá được	1 (10%)	Bệnh nhân mổ T7/2023, chưa đủ thời gian 3 tháng
Bướu tái phát mỏm cắt	Có	0 (0%)	
	Không	9 (90%)	
	Không đánh giá được	1 (10%)	Bệnh nhân mổ T7/2023, chưa đủ thời gian 3 tháng

V. BÀN LUẬN

5.1. Chỉ định phẫu thuật nối dài âm đạo:

Dữ liệu từ SEER[6] cho thấy rằng, khoảng 42% bệnh nhân ở độ tuổi dưới 45 tuổi khi được chẩn đoán ung thư cổ tử cung, đồng thời ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm thường có tiên lượng tốt, OS 70% - 90%[4].

Pernille T. Jensen M.D và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu về khả năng ảnh hưởng đến chức năng tình dục sau phẫu thuật cắt tử cung tận gốc kèm nạo hạch chậu 2 bên ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm. Nhóm tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân 173 bệnh nhân từ 18 - 75 tuổi, đã trải qua phẫu thuật cắt tử cung tận gốc kèm nạo hạch chậu 2 bên, giai đoạn sau mổ là FIGO IA2, IB1, IB2, IIA1. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân gặp phải những vấn đề về cực khoái, quan hệ tình dục không thoải mái do âm đạo bị ngắn, giao hợp đau[5].

Điều này cho thấy rằng, ngoài vấn đề bảo tồn chức năng sinh sản, chúng ta cần cần tâm đến việc chất lượng cuộc sống của bệnh

nhân. Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên những bệnh nhân trong độ tuổi quan hệ tình dục, giai đoạn xâm lấn sớm và diện cắt an toàn. Vấn đề nghiên cứu cải thiện chức năng tình dục không nằm trong phạm vị của bài báo cáo này

5.2. Tính khả thi của phẫu thuật nối dài âm đạo:

Kỹ thuật nối dài âm đạo đã được đề xuất cách đây hơn nửa thế kỷ, và nối dài âm đạo với vạt phúc mạc cũng đã được đề xuất cho những bệnh nhân ung thư cổ tử cung sau cắt tử cung tận gốc[1]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận thời gian mổ trung bình là 147,50 ± 28,988 phút, lượng máu mất 321 ± 226,247mL, không ghi nhận trường hợp nào bị nhiễm trùng vùng chậu, dò tiêu hóa âm đạo, dò tiết niệu âm đạo.

Trong nghiên cứu của Jiang và cộng sự trên 216 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, nhóm có nối dài âm đạo bằng vạt phúc mạc có chiều dài âm đạo lớn hơn nhóm chỉ cắt tử cung tận gốc (8,19 ± 0,80cm so với 5,68 ± 0,71cm, p < 0,05); đồng thời các chức năng tình dục cũng được cải thiện dựa trên đánh giá theo thang điểm FSFI (tổng điểm hay điểm của từng phần đều cao hơn ở nhóm có nối dài âm đạo, p < 0,05) [3]. Trong 10 trường hợp chúng tôi đã thực hiện, có 7 trường hợp đạt được chiều dài âm đạo 7cm. Có 2 trường hợp đạt chiều dài âm đạo 6cm, trong đó có 1 trường hợp là bệnh nhân thuộc giai đoạn IIA1 bướu xâm lấn túi cùng và 1 trường hợp là bệnh nhân có kèm theo lạc nội mạc vùng chậu. Có 1 trường hợp bệnh nhân không đánh giá được độ dài âm đạo do chưa đạt được thời điểm 3 tháng. Và trong tất cả các trường hợp bệnh nhân đã được tái khám tại thời điểm 3 tháng sau mổ, chúng tôi hiện chưa ghi nhận tình trạng tái phát. Tuy nhiên, để đánh giá tình trạng tái phát bướu sau đó cũng như khả năng cải thiện chức năng tình dục, bệnh nhân cần được theo dõi và khảo sát thêm.

VI. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 10 trường hợp phẫu thuật nối dài âm đạo sau cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu 2 bên, chuyển vị buồng trứng tại Bệnh viện Ung Bướu từ tháng 10/2020 đến tháng 07/2023, chúng tôi rút ra kết luận: phẫu thuật nối dài âm đạo bước đầu cho thấy tính khả thi và an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Tiến, Lương Chấn Lập, Tạ Thanh Liêu, Võ Tiến Tân Nhi, Nguyễn Duy Thư, Đoàn Trọng Nghĩa, Nguyễn Hoàng Duy Thanh, Phan Xuân Minh Thịnh, Nguyễn Hồng Hạnh, Phan Viết Việt Bảo, Phạm Ngọc Trung, Trần Võ Vĩnh Phúc, Nguyễn Thị Ngọc Yến, Trần Quang Kiên,** "Phẫu thuật tạo hình dị tật ngắn âm đạo bằng vạt có cuống mạch nuôi", Tạp chí Y học Việt Nam số 520, 350-356.
2. **GLOBOCAN** 2022.
3. **H.Jiang et al,** Vaginal extension improves sexual function in patients receiving laparoscopic radical hysterectomy,2016
4. **Landoni F., Maneo A., Cormio G., Perego P., Milani R., Caruso O., Mangioni C.** Class II versus Class III Radical Hysterectomy in Stage IB–IIA Cervical Cancer: A Prospective Randomized Study. Gynecol. Oncol. 2001; 80:3–12. doi: 10.1006/gyno.2000.6010.
5. **Pernille T. Jensen, M.DMogens Groenvold, M.D., Ph.D. Marianne C. Klee, M.D.Ingrid Thranov,M.D., Ph.D.Morten Aa. Petersen, M.Sc. David Machin, M.Sc., Ph.D., C. Stat.,** Early-Stage Cervical Carcinoma, RadicalHysterectomy, and Sexual FunctionA Longitudinal Study.
6. **SEER Data: Surveillance, Epidemiology and End Results.** [(accessed on 18 October 2021)]; Available online: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html.

ẢNH HƯỞNG CỦA XẠ TRỊ LÊN CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG ĐƯỢC PHẪU THUẬT CHUYỂN VỊ BUỒNG TRỨNG

Trần Đặng Ngọc Linh[1], Nguyễn Thế Kỷ Cương[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chức năng buồng trứng sau xạ trị vùng chậu ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung đã được phẫu thuật chuyển vị buồng trứng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 15 bệnh nhân được phẫu thuật chuyển vị buồng trứng và xạ trị bổ túc sau mổ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2021.

Ghi nhận vị trí treo buồng trứng, kỹ thuật và liều xạ vào buồng trứng. Chức năng buồng trứng sau mổ bằng FSH, Estradiol trong máu ít nhất 6 tháng sau xạ trị.

Kết quả: Có 15 ca được đánh giá đầy đủ được chuyển vị buồng trứng có 9 ca buồng trứng còn nằm trong khung chậu và 6 ca buồng trứng nằm ngoài khung chậu. Liều buồng trứng trung bình là 8,05Gy, liên quan với thể tích buồng trứng khi lập kế hoạch. Ở 15 bệnh nhân được khảo sát, 33,33% có chức năng buồng trứng được bảo tồn. Bệnh nhân có liều buồng trứng thấp, buồng trứng được chuyển vị ra ngoài vùng chậu thì có khả năng bảo tồn chức năng buồng trứng cao hơn. Xạ trị 3D tương ứng mô đích mang lại kết quả bảo tồn chức năng buồng trứng tốt hơn là xạ trị với phương pháp IMRT.

Kết luận: Có thể bảo tồn chức năng buồng trứng sau xạ trị vùng chậu ung thư cổ tử cung trong 1/3 các trường hợp đã chuyển vị buồng trứng trước đó.

[1]*Trưởng Khoa Xạ trị Phụ khoa – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Trưởng Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM*

[2]*Học viên Cao học - Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đặng Ngọc Linh

Email: tranlinhub04@yahoo.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

EFFECTS OF PELVIC RADIATION THERAPY ON OVARIAN FUNCTION IN CERVICAL CANCER PATIENTS UNDERWENT OVARY TRANSPOSITION SURGERY

Purpose: To evaluate ovarian function after pelvic radiation therapy in cervical cancer patients who underwent ovary transposition surgery.

Material and method: Retrospective study of 15 cervical cancer patients underwent ovary transposition surgery and pelvic radiation therapy in Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 01/2020 to 12/2021.

Ovarian function is evaluated by serum FSH and Estradiol at least 6 months after radiation therapy

Results: The average ovarian radiation dose was 8.05Gy, positively correlated with the planning target volume. Of the 15 patients evaluated, 33.33% preserved ovarian function. Patients with moderate radiation doses and transposed ovaries outside the pelvis had the highest preservation rate. Three-dimensional conformal radiation therapy yielded better

outcomes than intensity-modulated radiation therapy.

Conclussion: Ovarian function can be preserved after pelvic radiotherapy for cervical cancer in 1/3 of cases with previous ovarian transposition.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phụ khoa thường gặp nhất tại Việt Nam trong đó khoảng 15% gặp ở phụ nữ dưới 40 tuổi[1]. Suy chức năng buồng trứng là biến chứng thường gặp sau điều trị[2]. Ở phụ nữ chưa mãn kinh, suy chức năng buồng trứng ngoài việc có thể dẫn đến mãn kinh sớm còn gây ra nhiều biến chứng khác như là loãng xương, teo sinh dục và các biến cố về tim mạch[3]. Nhằm bảo tồn chức năng buồng trứng khi bệnh nhân phải xạ trị, ngoài việc chỉ bảo tồn mà không cắt bỏ buồng trứng, phẫu thuật viên phải chuyển vị và treo buồng trứng ra khỏi vùng ảnh hưởng của tia xạ. Kỹ thuật và liều lượng xạ trị cũng ảnh hưởng rất lớn đến chức năng buồng trứng được chừa lại sau phẫu trị. Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, ở những bệnh nhân mắc ung thư cổ tử cung trong độ tuổi chưa mãn kinh, có mong muốn giữ lại buồng trứng đều được cân nhắc bảo tồn buồng trứng và phẫu thuật chuyển vị buồng trứng. Câu hỏi được đặt ra là: "Chức năng buồng trứng ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung được phẫu thuật điều trị triệt để + chuyển vị buồng trứng sau đó có xạ trị bổ túc vùng chậu như thế nào?".

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá chức năng buồng trứng sau xạ trị ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung đã được phẫu thuật chuyển vị buồng trứng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca

Chọn tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 đến hết tháng 12/2021.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân ung thư cổ tử cung dưới 45 tuổi, còn kinh, trước khi điều trị, được điều trị triệt để bằng phẫu thuật cắt tử cung tận gốc biến đổi (típ B) và nạo hạch chậu 2 bên + chuyển vị buồng trứng + xạ trị hay hóa xạ trị bổ túc sau mổ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 đền tháng 12/2021.

2.2.1. Tiêu chuẩn nhận vào:

Bệnh nhân ung thư cổ tử cung có giải phẫu bệnh xác định, dưới 45 tuổi và còn kinh trước khi điều trị.

Được phẫu trị với mục đích điều trị triệt để ung thư cổ tử cung: Cắt tử cung tận gốc biến đổi (típ B), nạo hạch chậu 2 bên, và chuyển vị buồng trứng nhằm bảo tồn buồng trứng.

Có chỉ định xạ trị bổ túc sau mổ gồm:

Nguy cơ trung bình: Xạ trị ngoài vùng chậu tổng liều 50,4Gy/phân liều 1,8Gy.

Nguy cơ trung bình khi thỏa các 1 trong các trường hợp sau:

Có xâm lấn mạch máu-bạch huyết (LVSI+): Bướu xâm lấn 1/3 sâu bướu bất kể kích thước.

Có xâm lấn mạch máu-bạch huyết (LVSI+): Bướu xâm lấn 1/3 giữa, bướu kích thước 2 - 5cm.

Có xâm lấn mạch máu-bạch huyết (LVSI+): Bướu xâm lấn 1/3 nông, bướu kích thước ≥5cm.

Không xâm lấn mạch máu-bạch huyết (LVSI-): Bướu xâm lấn 1/3 giữa và bướu kích thước ≥4cm.

Nguy cơ cao: Hóa xạ trị đồng thời gồm xạ trị ngoài vùng chậu tổng liều 50,4Gy/

phân liều 1,8Gy kết hợp với hóa trị Cisplatin đơn chất 40mg/m^2/ tuần X 5 chu kỳ.

Nguy cơ cao khi thỏa 1 trong 3 yếu tố sau: 1. Diện cắt âm đạo còn bướu; 2. Bướu xâm lấn chu cung trên vi thể sau mổ; 3. Di căn hạch chậu trên vi thể

Bệnh nhân hoàn thành xạ trị bổ túc và theo dõi ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc xạ trị.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và làm xét nghiệm đánh giá chức năng buồng trứng.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân không đồng ý xạ trị bổ túc hay không hoàn tất điều trị bổ túc.

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, không liên lạc được hay không đồng ý làm xét nghiệm đánh giá chức năng buồng trứng sau điều trị.

Tổng cộng thu thập được 22 ca.

2.3. Tiêu chuẩn đánh giá:

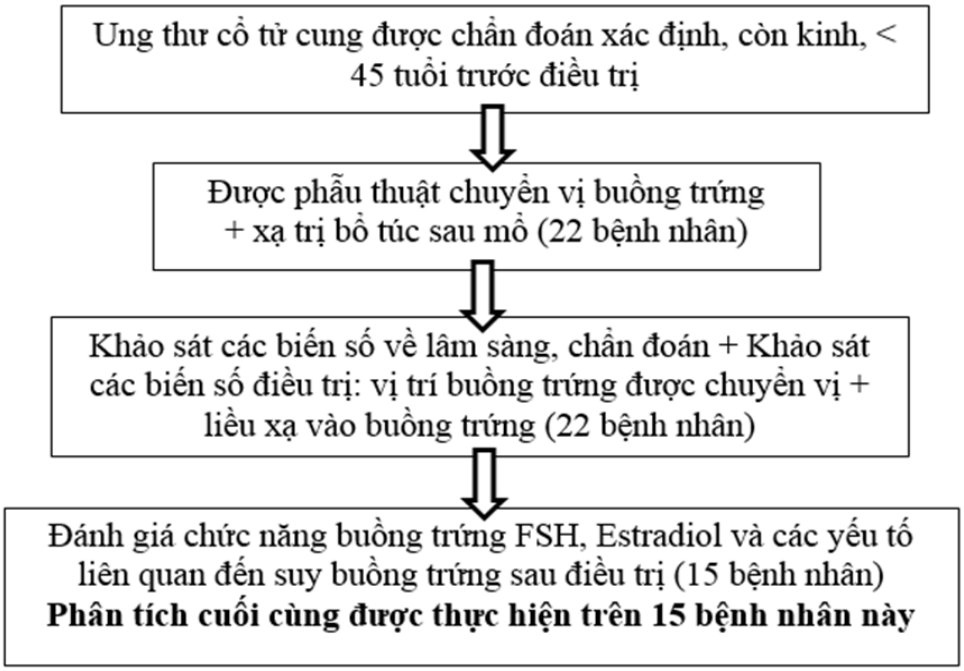
Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn bảo tồn chức năng buồng trứng theo nghiên cứu của tác giả Gay và cộng sự (2021)[4]. Cụ thể như sau:

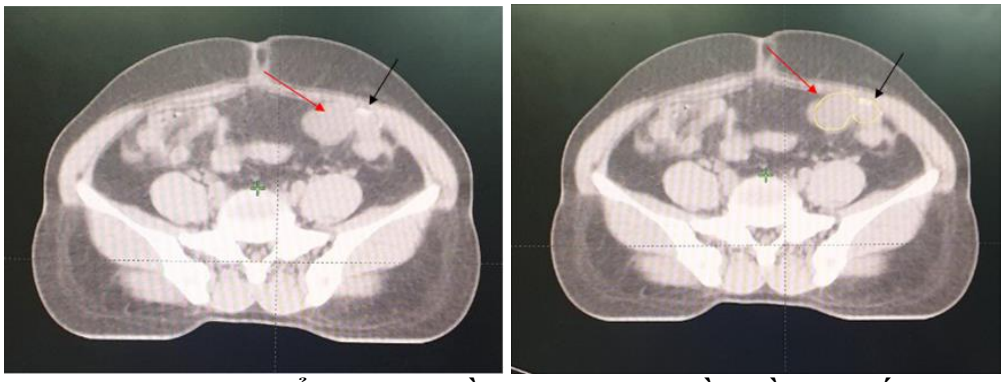
- Nồng độ FSH máu < 40mIU/mL.
- Và nồng độ Estradiol máu > 50 g/mL.

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Epidata và Stata. Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình +/- độ lệch chuẩn nếu tuân theo phân phối chuẩn, và trung vị và tứ phân vị nếu không tuân theo phân phối chuẩn. Mối quan hệ giữa các biến số được kiểm tra bằng cặp t-test, kiểm định Fisher và tương quan Spearman.

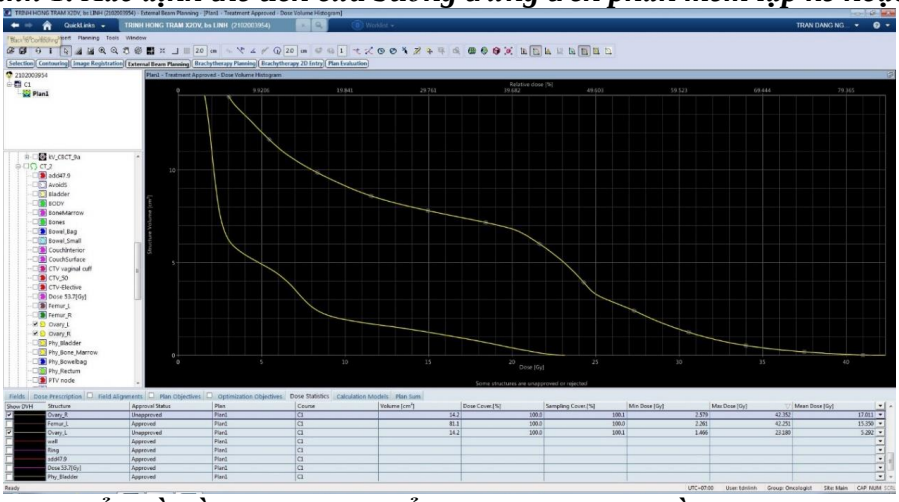
2.4. Xử lý số liệu: Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Epidata và Stata. Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình +/- độ lệch chuẩn nếu tuân theo phân phối chuẩn, và trung vị và tứ phân vị nếu không tuân theo phân phối chuẩn. Mối quan hệ giữa các biến số được kiểm tra bằng cặp t-test, kiểm định Fisher và tương quan Spearman.

2.5. Quy trình lấy mẫu nghiên cứu và thu thập số liệu:



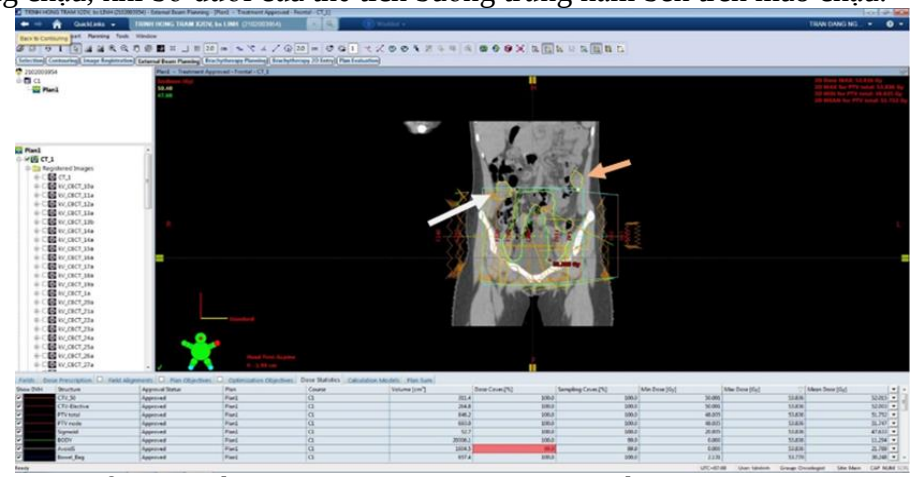


Hình 1. Xác định thể tích của buồng trứng trên phần mềm lập kế hoạch



Hình 2. Biểu đồ liều xạ trị theo thể tích (DVH) của buồng trứng 2 bên trên phần mềm lập kế hoạch

Vị trí của buồng trứng sau chuyển vị được xác định dựa trên hình CT scan mô phỏng sau mổ, vẽ thể tích buồng trứng trên phần mềm lập kế hoạch. Buồng trứng được xem là nằm ngoài khung chậu, khi bờ dưới của thể tích buồng trứng nằm bên trên mào chậu.



Hình 3. Mô tả thể tích buồng trứng trái (mũi tên màu trắng) và phải (mũi tên màu cam). Hai buồng trứng này nằm ngoài khung chậu do đều bên trên mào chậu

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn bảo tồn chức năng buồng trứng theo nghiên cứu của tác giả Gay và cộng sự (2021)[4]. Cụ thể như sau:

- Nồng độ FSH máu < 40mIU/mL.
- Và nồng độ Estradiol máu > 50pg/mL.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có tổng cộng 22 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được phẫu thuật chuyển vị buồng trứng và xạ trị được đưa vô nghiên cứu. Tổng cộng có 40 buồng trứng/ 22 bệnh nhân (18 bệnh nhân còn giữ 2 buồng trứng sau mổ, 4 bệnh nhân chỉ có 1 buồng trứng sau mổ). Liều xạ trị trung bình lên buồng trứng là 8,05Gy. Liều xạ trị này tương quan thuận với PTV. Bệnh nhân ở giai đoạn IB2 có liều xạ trị thấp hơn ở giai đoạn IIA1 và IIIC1. Khi lập kế hoạch điều trị với phương pháp 3D CRT liều xạ trị trung bình lên buồng trứng thấp hơn so với phương pháp IMRT (6,46Gy so với 19,45Gy, p = 0,0001). Những bệnh nhân có buồng trứng được chuyển vị ra ngoài vùng chậu có liều xạ trị thấp hơn những bệnh nhân được chuyển vị buồng trứng nhưng vẫn nằm trong khung chậu (6,4Gy so với 20,63Gy, p = 0,008).

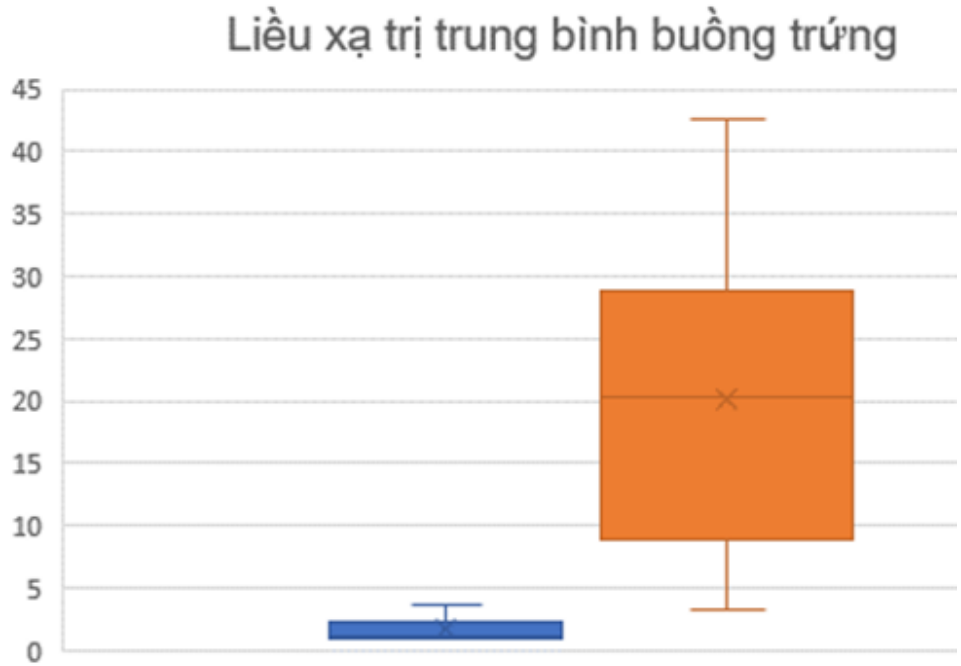
Sau xạ trị, có 15 bệnh nhân được khảo sát chức năng buồng trứng. Trong đó 5 bệnh nhân (33,33%) có chức năng buồng trứng được bảo tồn. Trong nhóm bảo tồn, liều xạ trị trung bình lên buồng trứng là 3,2Gy so với liều trung bình 20,6Gy ở nhóm suy chức năng buồng trứng. Ảnh hưởng của tuổi lên chức năng buồng trứng trong nghiên cứu này là không rõ ràng, vì 3/5 trường hợp bảo tồn buồng trứng lớn hơn 40 tuổi. Nghiên cứu cũng ghi nhận tất cả các bệnh nhân trong nhóm bảo tồn chức năng đều có buồng trứng được chuyển vị ra ngoài khung chậu và xạ trị bằng phương pháp 3D CRT.

Bảng 1. So sánh phân bố liều buồng trứng theo phương pháp xạ trị

Phương pháp xạ trị	**Liều trung bình buồng của cả 2 bên buồng trứng ± độ lệch chuẩn/ số buồng trứng)**	**Liều lớn nhất**	**Liều nhỏ nhất**	
3D-CRT	6,46 ± 9,89Gy/ (27)	42,58Gy	0,85Gy	P = 0,0001
IMRT	19,45 ± 9,03Gy/ (13)	35,87Gy	5,29Gy	(kiểm định t)

Bảng 2. Phân bố liều xạ trị theo tương quan vị trí buồng trứng được chuyển vị và khung chậu

Vị trí buồng trứng	**Liều buồng trứng trung bình + độ lệch chuẩn (Đơn vị Gy)/ (số mẫu)**	**Khoảng giá trị (Đơn vị Gy)**	
Buồng trứng nằm ngoài khung chậu	6,4 ± 7,88/ (27)	0,85 - 29,57	p = 0,008 (kiểm định t)
Buồng trứng nằm trong khung chậu	20,63 ± 11,92/ (13)	3,532 - 42,56	



Biểu đồ 1. Phân bố liều xạ trị lên buồng trứng ở nhóm bệnh nhân có chức năng buồng trứng bảo tồn (xanh biển) và nhóm bệnh nhân suy chức năng buồng trứng sau xạ trị (cam)

Các yếu tố ảnh hưởng	Bảo tồn chức năng buồng trứng	Suy chức năng buồng trứng	Chỉ số p
Giai đoạn			
IB2	3	3	P = 0,6
IB3	2	3	
IIA1	0	3	
IIIC1	0	1	
Tương quang với khung chậu			
Trong	5	4	P = 0,042
Ngoài	0	6	
Liều xạ trị lên buồng trứng trung bình			
>6Gy	5	0	P = 0,0001
< 6Gy	0	10	
Phương pháp xạ trị			
3D-CRT	5	5	P = 0,084
IMRT	0	5	
Xét nghiệm chức năng buồng trứng trước mổ			
Có	4	1	P = 0,017
Không	1	9	

IV. BÀN LUẬN

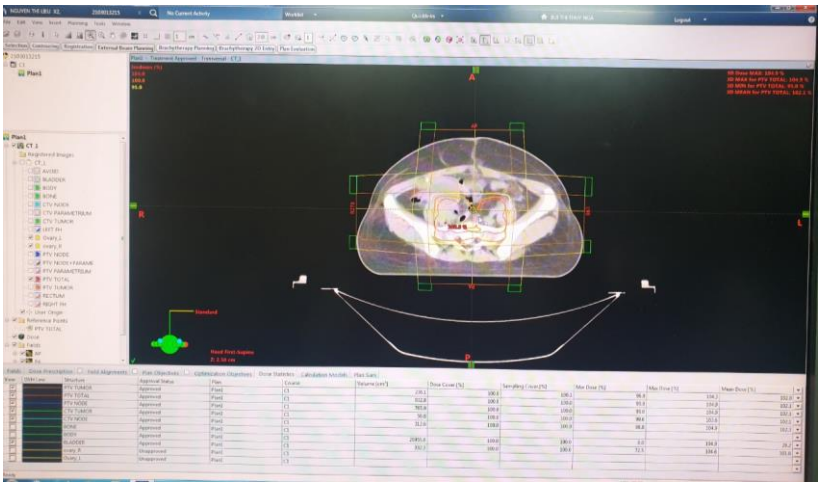
4.1. Vị trí chuyển vị:

Vị trí chuyển vị của buồng trứng rất quan trọng với việc bảo tồn buồng trứng, tác giả Chambers ghi nhận tỉ lệ suy chức năng buồng trứng lên đến 100% ở những bệnh nhân có buồng trứng được chuyển vị đến vị trí nằm bên dưới mào chậu[5]. Hiện tại chưa có thống nhất về vị trí chuyển vị buồng trứng, và phương pháp chuyển vị buồng trứng. Trong ung thư phụ khoa, mục đích của chuyển vị buồng trứng là đưa buồng trứng cách xa khỏi vùng chiếu của xạ trị. Yêu cầu khi chuyển vị là vị trí mới của buồng trứng càng nằm xa trường chiếu xạ trị bổ túc vùng chậu càng tốt càng tốt, lên cao nhất có thể và ra ngoài nhất có thể. Điều này tùy thuộc vào khả năng bóc tách, di động của bó mạch buồng trứng lúc phẫu thuật. Lưu ý khi cố định buồng trứng vào vị trí mới thì cần mô tả kỹ và đánh dấu bằng kẹp (clip) để có thể nhận biết rõ ràng trong quá trình lập kế hoạch xạ trị cũng như quá trình theo dõi sau điều trị bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

Trong nghiên cứu này, các phẫu thuật viên cũng mô tả nhiều vị trí chuyển vị khác nhau, hầu hết đều chuyển vị buồng trứng ra ngoài khung chậu trừ 1 trường hợp chuyển vị đến vách chậu. Tuy nhiên, vẫn còn 11 trường hợp không nêu rõ vị trí chuyển vị buồng trứng. Theo tác giả Morice và cộng sự, phương pháp chuyển vị buồng trứng qua phẫu thuật nội soi và tạo đường hầm sau phúc mạc vừa giúp bảo tồn chức năng buồng trứng vừa an toàn và trách các biến chứng hậu phẫu như là xoắn buồng trứng hay hoại tử buồng trứng[6].

4.2. Liều xạ trị lên buồng trứng:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều buồng trứng trung bình (Dmean) có trung vị là 8,05Gy, tuy nhiên khoảng giá trị lại có sự thay đổi lớn từ liều trung bình thấp nhất là 0,946Gy đến liều trung bình cao nhất là 42,562Gy. Như đã đề cập ở phần trước liều xạ trị thấp hơn 6Gy là liều có nguy cơ thấp gây suy chức năng buồng trứng, nếu lấy theo mốc này thì có 9 trường hợp bệnh nhân có khả năng bảo tồn chức năng buồng trứng sau xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi những trường hợp buồng trứng nhận liều cao >20Gy đều nằm trong khung chậu. Hơn những trường hợp vẫn còn mong muốn giảm liều xạ trị để bảo tồn chức năng buồng trứng.



Hình 4. Buồng trứng (P) của bệnh nhân Nguyễn Thị L, SHS: 2103013215 được chuyển vị nhưng vẫn nằm trong khung chậu (mũi tên màu đỏ). Kỹ thuật 3D-CRT, liều trung bình buồng trứng 42,562Gy

Vị trí của buồng trứng được chuyển vị thì ảnh hưởng trực tiếp đến liều buồng trứng. Tác giả Lv và cộng sự khuyến nghị vị trí của buồng trứng được chuyển vị phải cao hơn mào chậu 1,12cm thì khi đó vị trí của buồng trứng sẽ cao hơn giới hạn trên của PTV và do đó sẽ giảm được liều xạ trị lên buồng trứng. Trong trường hợp buồng trứng được chuyển vị không cao hơn mào chậu 1,12cm, khoảng cách từ tâm buồng trứng đến PTV lớn hơn 3,265cm sẽ giúp hạn chế liều tối đa lên buồng trứng (Dmax) xuống dưới 4Gy[7]. Nghiên cứu của tác giả Hwang trên 53 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được phẫu thuật chuyển vị buồng trứng 2 bên đến rãnh cạnh đại tràng khuyến cáo buồng trứng được chuyển vị nên được treo cao hơn 1,5cm so với mào chậu[8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí chuyển vị của buồng trứng được đánh giá là đã cao hơn mào chậu hay chưa (nằm ngoài hay nằm trong khung chậu) nhưng không xác định khoảng cách chính xác từ bờ dưới buồng trứng đến mào chậu là bao nhiêu. Tuy vậy, chúng tôi vẫn ghi nhận liều xạ trị trung bình lên buồng trứng ở nhóm buồng trứng được chuyển vị ra ngoài khung chậu thấp hơn nhóm buồng trứng được chuyển vị nhưng vẫn nằm trong khung chậu.

4.3. Kĩ thuật xạ trị:

Tuy có lợi thế về phân bố liều xạ đến các cơ quan đích so với 3D-CRT, kĩ thuật IMRT lại làm tăng phơi nhiễm liều xạ thấp hay tăng thể tích cơ thể nhận liều xạ thấp đến những vị trí khác trong trường chiếu nếu như không được đặt giới hạn liều trước khi tiến hành lập kế hoạch nghịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi xạ trị bằng kĩ thuật IMRT liều buồng trứng trung bình cao hơn kĩ thuật 3D-CRT. Khi phân tích đặc điểm của nhóm bệnh nhân được xạ trị bằng IMRT và nhóm được xạ trị bằng 3D-CRT, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm về giai đoạn bệnh hay vị trí của buồng trứng được chuyển vị so với khung chậu.

Do đó, chúng tôi nghĩ rằng sự khác biệt về liều xạ trị khi điều trị bằng kĩ thuật IMRT so với kĩ thuật 3D- CRT là do 2 lí do:

- Ở kĩ thuật 3D-CRT các trường hợp chuyển vị buồng trứng đều được xạ trị bằng 2 hoặc 4 trường chiếu so với 9 trường chiếu ở kĩ thuật IMRT, dẫn đến tăng thể tích nhận liều xạ trị thấp khi xạ trị bằng kĩ thuật IMRT.
- Khi lập kế hoạch xạ trị nghịch bằng kĩ thuật IMRT, chúng tôi không ghi nhận việc đặt liều giới hạn cho buồng trứng mặc dù đã có xác định thể tích buồng trứng trước xạ trị.

4.4. Chức năng buồng trứng:

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhân tỉ lệ bảo tồn chức năng buồng trứng sau phẫu thuật chuyển vị buồng trứng và xạ trị là 33% (5/15) ca. Tác giả Hoekman và cộng sự công bố trong 1 phân tích gộp trên 765 bệnh nhân ghi nhận tỉ lệ bảo tồn chức năng buồng trứng sau xạ trị ở bệnh nhân được phẫu thuật buồng trứng thay đổi từ 20 - 100%[9].Như đã phân tích trong chương trước, chức năng buồng trứng liên quan trực tiếp đến liều xạ trị lên buồng trứng. Trong nghiên cứu này, ở nhóm bệnh nhân có chức năng buồng trứng bảo tồn, liều buồng trứng trung bình có trung vị là 1,29Gy (1,09Gy - 3,2Gy) thấp hơn liều có nguy cơ thấp gây suy chức năng buồng trứng 6Gy. Ngoài ra, buồng trứng được chuyển vị ra ngoài khung chậu và kĩ thuật xạ trị 3D-CRT được ghi nhận là có liên quan đến việc bảo tồn chức năng buồng trứng, tương ứng với việc giúp giảm liều xạ trị lên buồng trứng.

Chức năng buồng trứng còn chịu ảnh hưởng từ thời gian từ lúc kết thúc xạ trị đến khi khảo sát chức năng buồng trứng. Tác giả

Lv và cộng sự ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân bảo tồn chức năng buồng trứng khi khảo sát tại thời điểm 1 năm sau xạ trị thì cao hơn khi khảo sát tại thời điểm 3 tháng sau xạ trị[7]. Ở nghiên cứu này, thời điểm khảo sát chức năng buồng trứng sau khi xạ trị trung bình là 21,77 tháng (10 - 33 tháng) là khoảng thời gian đủ để buồng trứng phục hồi sau xạ trị.

Trong nghiên cứu này, chỉ có 7 bệnh nhân được đánh giá chức năng buồng trứng trước phẫu thuật do đó dẫn đến việc bỏ sót những trường hợp bệnh nhân đã có bất thường chức năng buồng trứng trước khi xạ trị. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng không đánh giá chức năng buồng trứng sau phẫu thuật và không ghi nhận các biến chứng hậu phẫu có khả năng ảnh hưởng đến chức năng buồng trứng như xoắn hay hoại tử buồng trứng.

V. KẾT LUẬN

Chuyển vị buồng trứng có thể giúp bảo tồn được chức năng buồng trứng trong 1/3 các trường hợp xạ trị vùng chậu trong ung thư cổ tử cung. Vị trí treo buồng trứng ngoài vùng chậu và xạ trị kỹ thuật 3D-CRT giúp bảo tồn buồng trứng tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hyen Sung 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. **Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW,** "Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 737:744.
3. **Nelson LM et al,** "Clinical practice. Primary ovarian insufficiency." N Engl J Med 2009; 360: 606. doi: 10.1056/NEJMcp080869.
4. **Christopher Gay, MD Yaniv R. Raphael, MD Jennifer Steers, PhD at al.** Ovarian Transposition Before Pelvic Radiation Therapy: Spatial Distribution and Dose Volume Analysi. Advances in Radiation Oncology 2021; 10.1016/ j.adro.2021. 100804.
5. **S K Chambers, J T Chambers, R Kier, R E Peschel et al.** Sequelae of lateral ovarian transposition in irradiated cervical cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20 (6):1305-8. doi: 10.1016/0360-3016 (91) 90242-v.
6. **Morice P, Juncker L, Rey A, et al.** "Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination". Fertil Steril 2000; 74:743.
7. **Xiao-juan Lv, Xiao-long Cheng, Ye-qiang Tu et al.** Association between the location of transposed ovary and ovarian dose in patients with cervical cancer treated with postoperative pelvic radiotherapy.Radiat Oncol 2019. doi: 10.1186/s13014-019-1437-3.
8. **Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, Lim MC, Seo SS, Kang S, et al.** Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy. Fertil Steril 2012. 97:1387–93.
9. **Ellen J Hoekman, Emily A B J Broeders, Leoni A Louwe et al.** Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. Eur J Surg Oncol 2019;45(8):1328-1340. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.017.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ VẢY ÂM HỘ GIAI ĐOẠN FIGO I - II TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Quang Anh[1], Nguyễn Văn Trọng[1], Trần Thành Long[1], Vũ Thanh Phương[1], Đỗ Anh Tú[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả gần, thời gian sống thêm và phân tích một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô vảy âm hộ giai đoạn I - II được điều trị tại Bệnh viện K.

Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm 89 BN ung thư âm hộ giai đoạn FIGO I - II được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K trong thời gian từ 01/2017 đến 12/2020.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả: Trong 89 BN nghiên cứu, đa số tuổi nhóm 50-70 (53,9%); độ mô học I chủ yếu (55,1%), đa số diện cắt u >20mm (52,8%), đa số không xâm nhập mạch bạch huyết. Biến chứng sớm thường gặp là nhiễm trùng vết mổ (36%), sau đó là nang bạch huyết (3,4%), chảy máu vết mổ (1,1%). Có 10 BN tái phát sau điều trị, tỷ lệ OS 5 năm đạt 91,5%. Các yếu tố ảnh hưởng đến OS gồm tình trạng xâm lấn cơ quan ($p < 0,001$), độ mô học ($p < 0,001$), tình trạng diện cắt ($p < 0,05$), tình trạng xâm nhập mạch ($p < 0,001$) và giai đoạn bệnh ($p < 0,001$).

Kết luận: UT âm hộ giai đoạn sớm có tiên lượng tốt, kết quả điều trị khả quan. Tình trạng xâm lấn cơ quan, độ mô học, tình trạng diện cắt, tình trạng xâm nhập mạch, giai đoạn bệnh có liên quan đến thời gian sống thêm.

Từ khóa: Ung thư âm hộ, FIGO I-II, sống thêm.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT FOR FIGO STAGE I - II VULVAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA AT VIET NAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objective: To evaluate the near-term results, survival time, and analyze some related factors in patients with stage I - II vulvar squamous cell carcinoma treated at K Hospital.

Study subjects: Includes 89 patients with FIGO stage I-II vulvar cancer diagnosed and treated at K Hospital from 01/2017 to 12/2020.

Research methods: Cross-sectional descriptive study.

Results: In the 89 patients studied, the majority were in the 50-70 age group (53.9%); mainly histological grade I (55.1%), most tumor cut-off >20mm (52.8%), most without lymphatic invasion. Common early complications are surgical wound infection (36%), followed by lymphocele (3.4%), surgical wound bleeding (1.1%). There were 10 patients who relapsed after treatment, the 5-year OS rate reached 91.5%. Factors affecting OS include organ invasion status ($p < 0.001$), histological grade ($p < 0.001$), cut-off status ($p < 0.05$), vascular invasion status ($p < 0.001$) and disease stage ($p < 0.001$).

[1]*Bệnh viện K*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Anh

Email: quanganhyd@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Conclusion: Early stage vulvar cancer has a good prognosis, treatment results are promising. Organ invasion status, histological grade, cut-off status, vascular invasion status, disease stage are related to survival time.

Keywords: Vulvar cancer, FIGO I-II, survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư âm hộ (UTAH) là bệnh ác tính không phổ biến, chiếm 3 - 5% các bệnh ung thư phụ khoa[1]. Bệnh thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi sau mãn kinh. Trong UTAH, ung thư biểu mô vảy chiếm hơn 90% các trường hợp[2]. Với UTAH giai đoạn sớm, phẫu thuật (PT) là phương pháp điều trị cơ bản với kĩ thuật kinh điển cắt âm hộ toàn bộ và vét hạch bẹn hai bên. Xạ trị có vai trò bổ trợ sau PT nhằm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ. BN UTAH thường có tâm lý e ngại khi đi khám nên thường đến viện khi khối u to xâm lấn rộng hoặc đã di căn hạch bẹn, làm giảm kết quả điều trị. Với ung thư giai đoạn sớm, tỷ lệ sống 5 năm dao động từ 80 - 93% nhưng khi di căn hạch thì giảm mạnh chỉ còn 25 - 41%[2].

Do không phổ biến nên từ lâu bệnh ít được các tác giả trong và ngoài nước quan tâm nghiên cứu. Trên thế giới, số lượng nghiên cứu về UTAH giai đoạn sớm còn rất hạn chế. Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về chẩn đoán điều trị UTAH nói chung, nhưng đến nay chưa có nghiên cứu nào về bệnh giai đoạn sớm (FIGO I - II). Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: ***Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô vảy âm hộ giai đoạn FIGO I - II tại Bệnh viện K.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bao gồm 89 BN ung thư âm hộ được chẩn đoán giai đoạn FIGO I - II và điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN ung thư âm hộ được chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy.

BN được chẩn đoán giai đoạn I, II theo phân loại FIGO 2009.

BN điều trị phẫu thuật lần đầu tại Bệnh viện K.

Hồ sơ lưu trữ được ghi chép đầy đủ và có thông tin sau điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Mắc các bệnh nặng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN như suy tim, suy gan, suy thận nặng.

Ung thư thứ phát tại âm hộ hoặc có bệnh ung thư khác kèm theo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

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

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% ($\alpha = 0,05$)→$Z = 1,96$.

Δ: Khoảng sai lệch mong muốn, chúng tôi lấy giá trị này là 10% ($\Delta = 0,1$).

p: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của nghiên cứu AGO-CaRE 1($p = 0,72$)[7].

Từ công thức trên chúng tôi tính được cỡ mẫu tối thiểu là 78 BN. Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 89 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

2.3. Xử lý số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân:

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	Dưới 50	6	6,7
	50 - 70	48	53,9
	Trên 70	35	39,4
Kích thước u	< 2cm	31	34,8
	2 - 4cm	32	36,0
	> 4cm	26	29,2
Độ xâm lấn u	Không xâm lấn	73	82,0
	Xâm lấn niệu đạo	11	12,4
	Xâm lấn hậu môn	0	0
	Xâm lấn âm đạo	5	5,6
Độ mô học	1	49	55,1
	2	34	38,2
	3	6	6,7
Diện cắt rìa u	< 10	12	13,5
	10 - 20	30	33,7
	> 20	47	52,8
Xâm nhập bạch mạch	Không	66	74,2
	Có	23	25,8
Giai đoạn bệnh sau mổ	IA	26	29,2
	IB	49	55,1
	II	14	15,7

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là: 67,18 ± 10,04, nhóm tuổi từ 50 - 70 chiếm chủ yếu (53,9%). Kích thước u trung bình là 3,35 ± 1,93cm. Kích thước lớn nhất là 8cm và nhỏ nhất 1cm. Đa số u không xâm lấn cơ quan lân cận (chiếm 82%), niệu đạo là cơ quan khối u hay xâm lấn nhất (chiếm 12,4%). Đa số các khối u có độ mô học I (chiếm 55,1%). Khoảng cách diện cắt u trung bình là 22,1 ± 16,43mm và diện cắt đạt trên 20mm là 52,8%. Tỷ lệ khối u có xâm nhập bạch huyết là 25,8%. Về giai đoạn, giai đoạn IB chiếm nhiều nhất, sau đó là giai đoạn IA (29,2%) và giai đoạn II (chiếm 15,7%).

3.2. Kết quả điều trị gần:

Bảng 2. Kết quả điều trị gần

Phương pháp điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
Phẫu thuật đơn thuần	57	64,0
Phẫu thuật + Xạ trị	32	36,0

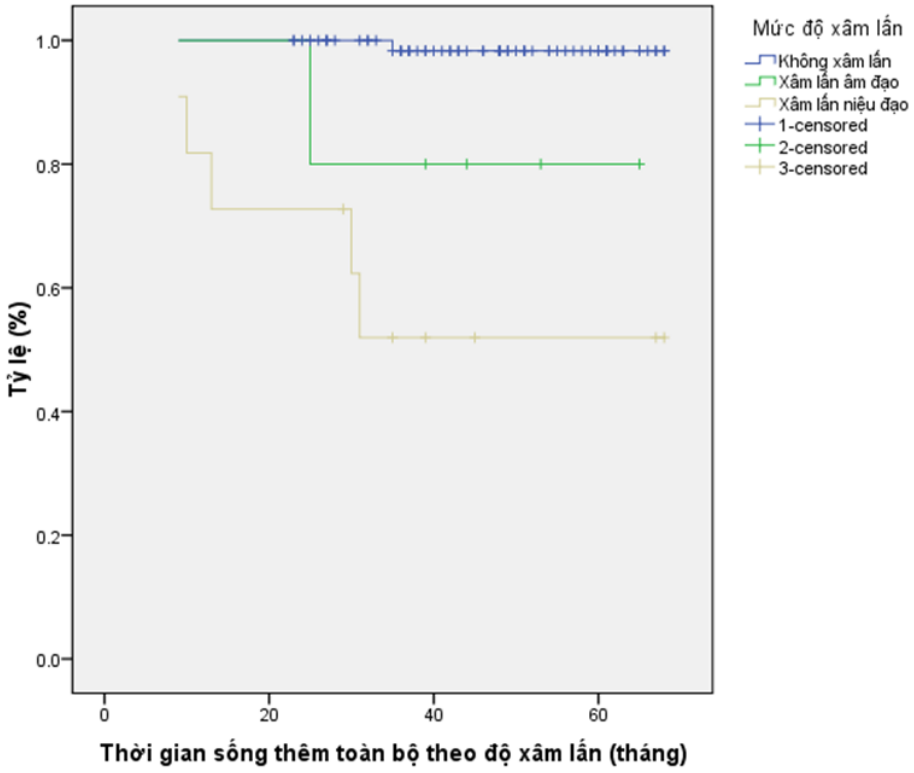
Biến chứng sau phẫu thuật		
Nhiễm trùng vết mổ	32	36,0
Nang bạch huyết	3	3,4
Chảy máu vết mổ	1	1,1
Không biến chứng	53	59,6

Nhận xét: Đa số BN được PT đơn thuần (chiếm 64%). Biến chứng thường gặp nhất sau PT là nhiễm trùng vết mổ (chiếm 36%), sau đó là nang bạch huyết (3,4%), chảy máu vết mổ (1,1%).

3.3. Thời gian sống thêm:

Trong thời gian theo dõi trung bình 45 tháng (từ 9 đến 68 tháng), có 10 BN tái phát và 7 BN tử vong. Tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) 5 năm đạt 87,2%, thời gian DFS trung bình là 61,99 ± 1,82 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) 5 năm đạt 91,5%, thời gian OS trung bình là 64,15 ± 1,41 tháng.

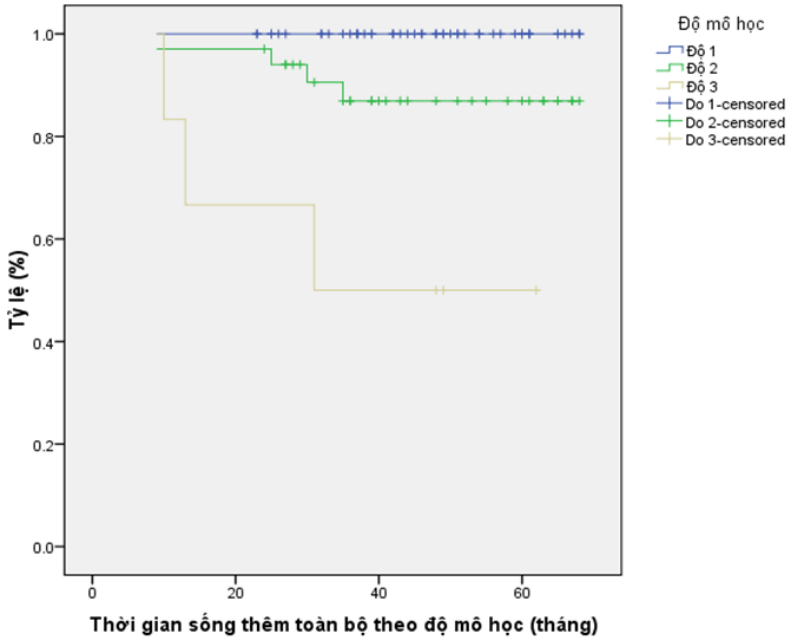
3.3.1. Thời gian sống thêm theo mức độ xâm lấn:



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm và mức độ u xâm lấn

Nhận xét: BN có u không xâm lấn cơ quan lân cận có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 98,3% cao hơn so với BN có u xâm lấn âm đạo và niệu đạo tương ứng là 80,0% và 51,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

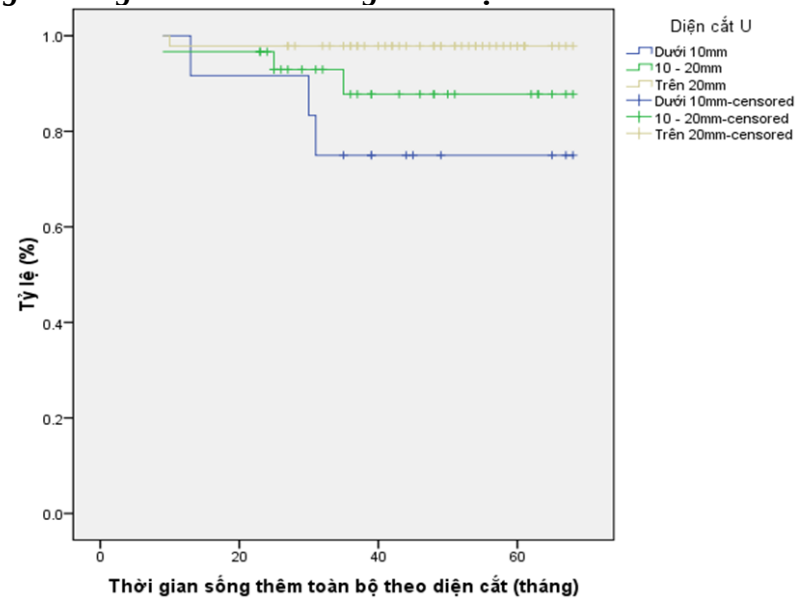
3.3.2. Thời gian sống thêm theo độ mô học:



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm và độ mô học

Nhận xét: BN có độ mô học 1 có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 100% cao hơn so với BN có độ mô học 2 và 3 tương ứng là 86,9% và 50%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

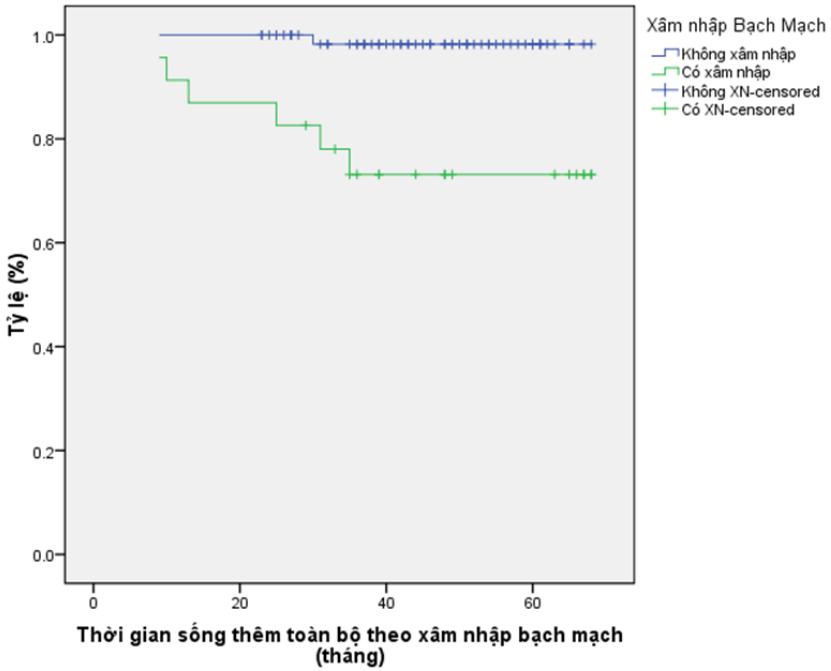
3.3.3. Thời gian sống thêm theo khoảng cách diện cắt:



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm và khoảng cách diện cắt

Nhận xét: BN có khoảng cách diện cắt của u trên 20mm có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 97,9% cao hơn so với BN có khoảng cách diện cắt dưới 10mm và 10 – 20mm tương ứng là 75,0% và 87,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

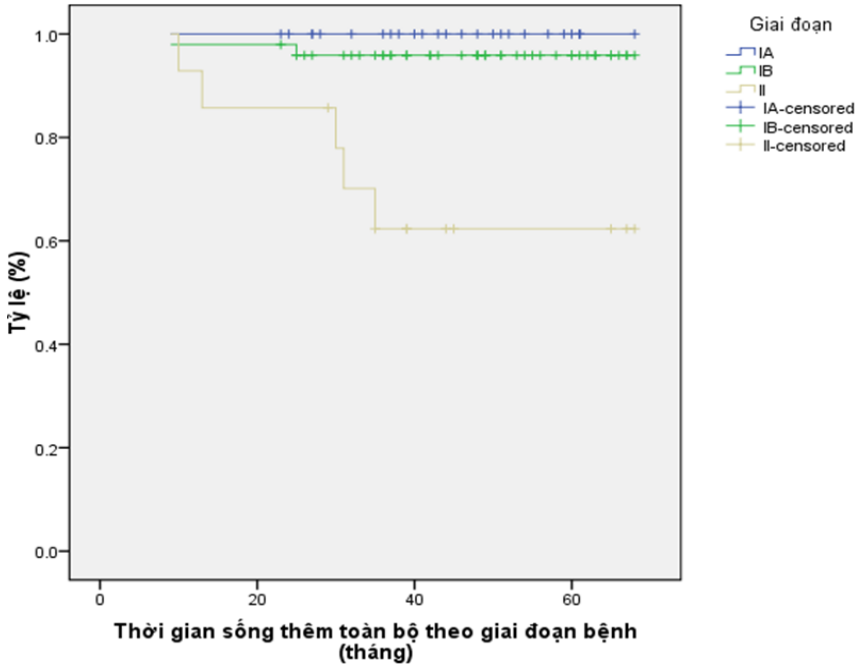
3.3.4. Thời gian sống thêm theo tình trạng xâm nhập mạch:



Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm và tình trạng xâm nhập mạch

Nhận xét: BN không xâm nhập bạch mạch có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 98,2% cao hơn so với BN có xâm nhập bạch mạch là 73,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

3.3.5. Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh:



Biểu đồ 5. Thời gian sống thêm và giai đoạn bệnh

Nhận xét: BN giai đoạn bệnh IA tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 100% cao hơn so với BN giai đoạn IB và II tương ứng là 95,9% và 62,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị sớm:

PT là phương pháp điều trị quan trọng hàng đầu trong bệnh UTAH. Trước đây, Marshall và Parry - Johns sử dụng đường cắt hình cánh bướm đi từ gai chậu trước trên hai bên. Phương pháp này có tỉ lệ biến chứng nhiễm trùng và toác vết mổ rất cao, từ 40 - 80%. Sau đó, năm 1918, Kehree mô tả phương pháp mổ với ba đường rạch da áp dụng rộng rãi đến ngày nay[3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 36% BN được xạ trị bổ trợ sau mổ, đó là những BN có diện cắt tiệm cận và DOI > 5mm và xâm nhập mạch bạch huyết.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy, nhiễm trùng vết mổ là biến chứng sau PT hay gặp nhất chiếm 36%; trong đó không có BN nào bị toác hẳn vết mổ; chỉ có 3,4% các trường hợp có hình thành nang bạch huyết vùng bẹn; 1 BN chảy máu vết mổ. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Rahm với tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ là 36,1%, toác vết mổ là 8%, trong khi ở nhóm sinh thiết hạch cổ tỷ lệ nhiễm trùng thấp hơn 15,1%[4]. Tỷ lệ hình thành nang bạch huyết của chúng tôi thấp hơn Lê Trí Chinh (10,6%), có thể do tác giả nghiên cứu trên cả đối tượng có di căn hạch bẹn[5].

4.2. Kết quả điều trị xa:

Thời gian theo dõi trung bình 45,01 ± 14,82 tháng cho thấy có 10 BN (11,2%) tái phát và di căn. Trong đó tái phát tại chỗ 3 BN đã được PT lại sau ổn định; tiến triển 2 BN, di căn phổi 3 BN và di căn não 2 BN đều đã tử vong. Tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) 5 năm đạt 87,2%, thời gian DFS trung bình là 61,99 ± 1,82 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) 5 năm đạt 91,5%, thời gian OS trung bình là 64,15 ± 1,41 tháng. Như vậy, vai trò kiểm soát tại chỗ tại vùng bằng PT và xạ trị trong UTAH không di căn hạch bẹn rất tốt. Kết quả này thấp hơn Woelber với thời gian theo dõi trung bình 36 tháng cho thấy tỷ lệ tái phát là 8,4%[6].

Tỷ lệ OS 5 năm là 91,5%, kết quả này tương tự nghiên cứu AGO-CaRE-1 với tỷ lệ OS 5 năm 90,2%[7]. Trong nghiên cứu của Lê Trí Chinh, tỷ lệ OS 5 năm là 46,6%, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, do trong nghiên cứu này đối tượng nghiên cứu của tác giả là nhóm bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn[5]. Tỷ lệ OS 5 năm thấp hơn ở nhóm có u xâm lấn niệu đạo và âm đạo so với nhóm không xâm lấn (tương ứng 51,9%, 80% và 98,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Độ sâu xâm lấn mô đệm là yếu tố tiên lượng quan trọng đến thời gian sống thêm. Nhóm BN có độ sâu xâm lấn < 5mm có tỷ lệ OS cao hơn nhóm 5 - 10mm và >10mm (tương ứng 100%, 89,1%, 77%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01. Kết quả này tương tự tác giả Ying Long và Woelber khi chỉ ra DOI có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.8,6 Giai đoạn bệnh muộn có thời gian sống thêm ngắn hơn, tỷ lệ OS 5 năm của giai đoạn IA là 100%, giai đoạn IB là 95,9%, giai đoạn II là 62,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Kết quả này tương tự Miljanović-Špika khi giai đoạn I có tiên lượng tốt nhất[9]. Tỷ lệ OS cao nhất ở nhóm độ mô học I và giảm dần ở độ II và III (tương ứng 100%, 86,9% và 50%), có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Tình trạng xâm nhập bạch mạch có liên quan đến thời gian sống thêm, tỷ lệ OS nhóm

không xâm nhập mạch cao hơn đáng kể với nhóm còn lại (98,2% so với 73,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Tác giả Ying Long cũng cho thấy thời gian OS của nhóm không xâm nhập mạch bạch huyết cao gấp 3,71 lần nhóm còn lại[8]. Theo khoảng cách diện cắt, tỷ lệ OS ở nhóm diện cắt >20mm có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 97,9% cao hơn nhóm diện cắt 10 - 20mm và < 10mm (tương ứng 87,8% và 75%), sự khác biệt có ý nghĩa với p = 0,03.

V. KẾT LUẬN

Trong UTAH giai đoạn sớm, tiên lượng bệnh thường tốt với tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp, thời gian sống thêm 5 năm là 91,5%. Sống thêm có liên quan đến các yếu tố như tình trạng xâm lấn cơ quan lân cận, độ mô học khối u, độ sâu xâm lấn, tình trạng xâm nhập bạch huyết, tình trạng diện cắt và giai đoạn bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70:7.
2. **Rogers LJ, Cuello MA.** Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 143(Suppl 2):4–13.
3. **Micheletti L, Preti M.** Surgery of the vulva in vulvar cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28:1074–1087.
4. **Rahm C, Adok C, Dahm-Kähler P, Bohlin KS.** Complications and risk factors in vulvar cancer surgery – A population-based study. Eur J Surg Oncol. 2022; 48(6):1400-1406. doi:10.1016/j.ejso.2022.02.006.
5. **Lê Trí Chinh.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp xạ trị gia tốc. Luận án tiến sĩ y học, Trườn đại học Y Hà Nội. 2021.
6. **Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, et al.** Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2016; 69:180-188.
7. **Klapdor R, Wölber L, Hanker L, et al.** Predictive factors for lymph node metastases in vulvar cancer. An analysis of the AGO-CaRE-1 multicenter study. Gynecol Oncol. 2019; 154(3):565-570.
8. **Long Y, Yao DS, Wei YS, Wei CH, Chen XY.** Prognostic significance of perineural invasion in vulvar squamous cell carcinoma. Cancer Manag Res. 2019; 11:4461-4469. doi:10.2147/CMAR.S198047.
9. **Miljanović-Špika I, Madunić MD, Topolovec Z, Kujadin Kenjereš D, Vidosavljević D.** PROGNOSTIC FACTORS FOR VULVAR CANCER. Acta Clin Croat. 2021; 60(1): 25-32. doi: 10.20471/ acc. 2021.60.01.04.

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO VẢY NGUYÊN PHÁT Ở BUỒNG TRỨNG CHUYỂN DẠNG TỪ U QUÁI BÌ: THÔNG BÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Trần Hòa[1], Nguyễn Thị Lâm[1], Đinh Ngọc Anh Dũng[1], Lê Thị Anh Đào[1]

TÓM TẮT

SCC buồng trứng là một u hiếm gặp, nó còn nhiều hạn chế về dữ liệu và các chứng cứ cho việc chẩn đoán trước mổ và điều trị. Từ năm 2015 - 2022 qua 235 trường hợp u quái bì ở cơ sở chúng tôi chỉ ghi nhận duy nhất 1 trường hợp này, tỷ lệ 1/235 # 0,4%. Hình ảnh lâm sàng tương tự với những khối u khác của buồng trứng. Nguy cơ chuyển dạng ác tính của u quái bì xảy ra khi bệnh nhân lớn tuổi, sau mãn kinh, kích thước u lớn trên 10cm có những vùng đặc, tạo nhú lớn trong nang, thành dày, có xâm lấn ra mô xung quanh. Hầu hết chẩn đoán mô bệnh học dễ dàng. Dấu ấn miễn dịch P63, Ck 5/6 có giá trị hỗ trợ tốt và cần phải loại trừ các tổn thương nguyên phát ở các vị trí khác ngoài buồng trứng trước khi đưa ra chẩn đoán. Tiên lượng SCC buồng trứng xấu hơn các loại ung thư biểu mô khác của buồng trứng. Lứa tuổi, kích thước u, giai đoạn bệnh phụ thuộc đến chẩn đoán là những yếu tố nguy cơ cho sự chuyển dạng ác tính cũng như là những yếu tố độc lập trong việc tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân.

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện C Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hòa
Email: tranhoadok@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/8/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

PRIMARY SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN MATURE CYSTIC TERATOMA (DERMOID CYSTS) OF THE OVARY: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

The primary SCC of the ovary is rare tumor with limited data and thereis little evidence to inform treatment. A total of 235 case of MCTO were diagnosed at depart. Pathology of Hospital C Da nang from 2015 to 2022 of which, malignant teratoma SCC was noted a only one case (# 0,4%).The clinical presentation is similar to that of other ovary tumor.These risk for malignant transformation SCC of MCTO are: elderly patients - postmenopausal female,size of the cyst > 10cm, solid areas, papillary excrescences in the cyst, markedly thickendly walls,presence of adhesions with surrounding structures.The pathohistological diagnosis is usually straightforward and robust,in the difficult cases, immunohistochemical staining for p63 and Ck 5/6 may be of value.the primary elsewhere tumor should be excluded .The prognonosis of ovarian SCC is worse than other epithelial ovarian cancer. The age, size tumor, advanced disease stage at diagnosis are the independent risk factor for poor survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương nguyên phát ở buồng trứng của SCC là một biểu hiện bệnh lý hiếm gặp trong các khối u ác tính buồng trứng, được cho rằng là do sự chuyển dạng ác tính của các thành phần tế bào vảy của lá thai ngoài trong u quái dạng bì buồng trứng, từ lạc nội mạc tử cung và từ u Brenner buồng trứng và hiếm gặp hơn cả là từ biểu mô phủ bề mặt buồng trứng. Biểu hiện lâm sàng nghèo nàn, không đặc hiệu nên rất khó để có một chẩn đoán trước mổ. Bên cạnh đó SCC buồng trứng lại xuất hiện trên một bệnh nhân đã có tiền sử ung thư bóng vater đã điều trị trước đó, 2 ung thư nguyên phát trên cùng một bệnh nhân thật sự là biểu hiện bệnh lý hiếm gặp.

Năm 2022 tại Bệnh viện C Đà Nẵng, ghi nhận một trường hợp SCC buồng trứng chuyển dạng từ u nang bì buồng trứng trên một bệnh nhân đã điều trị ung thư bóng vater được 4 năm. Chúng tôi thông báo trường hợp này với mục đích rút kinh nghiệm về nhận định và đánh giá tổn thương SCC trong chẩn đoán lâm sàng và mô bệnh học, để lựa chọn một phương thức điều trị thích hợp cho bệnh nhân.

II. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Đây là một nghiên cứu dạng thông báo ca lâm sàng, rút kinh nghiệm một trường hợp đã hoàn thành điều trị. Thông tin bệnh nhân được bảo mật theo quy chế bệnh viện, không có vấn đề vi phạm đạo đức trong nghiên cứu.

III. TÓM TẮT LÂM SÀNG

Bệnh nhân Võ Thị K. L.

Sinh năm 1957 (65 tuổi).

Số vào viện: 11041/22; Mã bệnh nhân: 14006493.

Có tiền sử mổ khối cắt tá tụy do K biểu mô tuyến biệt hóa vừa ở ống Vater vào ngày 08/11/2014 và đã được điều trị hóa chất bổ trợ. Đến năm 2017 bệnh nhân được phát hiện khối u buồng trứng dạng u quái bì (qua siêu âm) nhưng không điều trị, u lớn nhiều nên nhập viện.

Khám lâm sàng: Bệnh nhân có khối u vùng hạ vị, ấn đau, mật độ chắc, đường kính # 10cm, cổ tử cung âm đạo không phát hiện bất thường.

Siêu âm: U hạ vị có hồi âm hỗn hợp, kích thước 17 x 10cm.

CT Scan: Vùng tiểu khung có cấu trúc dạng 2 nang, đường kính 125 x 100mm và 100 x 95mm, bờ đều, giới hạn rõ, trong chứa mỡ, dịch tăng tỷ trọng và vách vôi hóa.

Phẫu thuật ngày 7/10 u chiếm toàn bộ vùng hạ vị có xâm lấn mặt sau phúc mạc tiểu khung, u xuất phát từ buồng trứng trái, trong u có dịch nhầy và tóc.

Đại thể: U có tổn thương dạng nang, đường kính # 12cm, thành dày không đều, có nốt lớn 2cm lồi vào lòng nang, chứa nhiều dịch nhầy đặc, ít tóc.

Vi thể: Thấy một số thành phần biểu bì da, mô mỡ, tổ chức tuyến bã (H.1 & 2), một số vị trí thấy các tế bào hình đa diện dạng tế bào vảy quá sản mạnh, to nhỏ không đều, có nhân lớn và nhân chia bất thường, co cụm thành ổ hoặc thành đám, có hình ảnh sừng hóa cá biệt và ít cầu sừng, xâm lấn ra mô xung quanh, có một số ổ chảy máu, mô hoại tử (H.3 & 4).

Kết luận: Ung thư biểu mô tế bào vảy biệt hóa vừa xâm lấn/ U quái bì buồng trứng.

Bệnh nhân đã điều trị hóa chất bổ trợ, hiện tại đang điều trị hóa chất chu kỳ 3 (4/2023) được ghi nhận có hạch ổ bụng, giản niệu quản và thận phải ứ nước. Đang tiếp tục theo dõi sau đặt Sonde JJ.

IV. BÀN LUẬN

U quái dạng bì trưởng thành được hình thành từ lá thai ngoài, là khối u hay gặp của buồng trứng và đa số là lành tính, có thể hiện diện bất kỳ ở độ tuổi nào của phụ nữ. Tuy nhiên, việc chuyển dạng ác tính của thành phần biểu mô đã được ghi nhận không chỉ từ u quái dạng bì mà còn từ các tổn thương khác như trong lạc nội mạc tử cung, trong U Brenner, 1 - 2% u quái có chứa thành phần ác tính và trong đó 80% là từ tế bào vảy chuyển dạng[1,2,3], tuy nhiên tỷ lệ này có sự dao động giữa các tác giả khác nhau: 1,5 - 23% hoặc từ 0,8 - 5,5%[4,5]. Trong khi đó ở những báo cáo từ Trung quốc, Hàn quốc tỷ lệ này chỉ chiếm từ 0,19 - 0,3%[4,6]. Trong vòng 10 năm trở lại, Bệnh viện C Đà Nẵng tính trong các mẫu sinh thiết u quái buồng trứng thì tỷ lệ này 1/235 trường hợp # 0,4%.

Bối cảnh xuất hiện SCC nguyên phát buồng trứng, được cho rằng:

1- Sự chuyển dạng ác tính của tế bào vẩy trong u quái dạng bì trưởng thành.

2- SCC xuất hiện trên nền của lạc nội mạc tử cung hoặc U Brenner.

3- SCC thật sự của buồng trứng khi không có bằng chứng những tổn thương nền trước đó, được cho là từ lớp biểu mô phủ bề mặt buồng trứng[1,2…].

Trong 37 trường hợp SCC có 19/37 SCC từ u nang bì # 51,4%, 7/37 từ lạc nội mạc tử cung # 18,9% và 11/37 ung thư thật sự của buồng trứng # 29,7%[6,7,8]. Nguyên nhân sự chuyển dạng SCC chưa biết rõ, có thể do sự tiến triển liên tục của hiện tượng chuyển sản gai, của sự quá sản bất thường hoặc từ ung thư tại chỗ của tổn thương u buồng trứng đặc biệt trong u quái bì[8,9]. Theo Cheng thì có mối liên quan với sự nhiễm HPV trong sự chuyển dạng ác tính của tế bào vảy trong u quái dạng bì[5,6], tuy nhiên vấn đề này đang còn tranh cãi vì mẫu nghiên cứu quá hạn chế để khẳng định[8].

Bệnh nhân của chúng tôi qua thăm khám tiền sử và kết quả giải phẫu bệnh lý đã thể hiện một trường hợp SCC ở u nang bì buồng trứng, phù hợp với nhận định của các tác giả khác.

Sự chuyển dạng ác tính của u quái, được hầu hết các tác giả ghi nhận được ở phụ nữ lớn tuổi, trung bình là 54,8 tuổi hoặc 55 +/- 14,8 tuổi, trẻ nhất là 19 tuổi, già nhất là 87 tuổi[10,11]. Tuổi được xem như là một yếu tố nguy cơ cho sự chuyển dạng ác tinh ở bênh nhân lớn tuổi > 45tuổi bị u quái bì[10].

Các tác giả đều đồng thuận cho thấy SCC buồng trứng thường được tìm thấy trên những phụ nữ mãn kinh.

Với sự phân tích thống kê ROC, AUC đối với lứa tuổi là 0,81 đã cho thấy rằng biến số về lứa tuổi có giá trị hơn kết quả CA125 và CA 19-9[12].

Theo Hirakawa 3/28 u quái bì chuyển dạng ác tính có khối u từ 10 - 32 năm, sự tồn tại u quái trong khung chậu kéo dài dễ bị tác động của các yếu tố sinh ung gây nên sự chuyển đổi ác tính. Trong những trường hợp bệnh nhân lớn tuổi >45tuổi có tổn thương u nang bì trong hố chậu cần được loại bỏ trong thời gian sớm nhất có thể[6].

Các thông báo và nghiên cứu đều cho thấy SCC buồng trứng do chuyển dạng từ u quái bì đều có kích thước lớn >10cm trung bì là 14,8cm (dao động từ 3,5 đến 40cm)[13]. Khối u > 9,9cm độ nhạy ác tính là 86%, u lớn >10cm hoặc tiến triển nhanh được coi là nghi ngờ ác tính[15]. Kích thước u được coi là yếu tố nguy cơ cho sự chuyển dạng ác tính, u càng lớn càng gia tăng nguy cơ[12,16].

Tuy nhiên không có sự sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm giữa khối u < 10cm và khối u >10cm[13,16,17,18].

Đa số tổn thương chỉ xảy ra trên một buồng trứng, rất hiếm khi xảy ra trên 2 buồng trứng, tỷ lệ mắc trên một buồng trứng là 88% đến 96,2%, 44,9% ở bên trái và 57,5% ở bên phải[10,11]. Tuy nhiên, có tác giả cho rằng bên P và bên T tương đương nhau, khác biệt không có ý nghĩa thống kê[11].

Bệnh nhân của chúng tôi cũng có những đặc điểm tương tự như các thông báo của các tác giả khác.

Theo y văn, lâm sàng SCC buồng trứng thường nghèo nàn. Triệu chứng thường là đau bụng 71,6% - 85%, có khối u ổ bụng, u được phát hiện tình cờ qua thăm khám và theo dõi. Tràn dịch ổ bụng hiếm khi tìm thấy ở SCC buồng trứng[1]. Chẩn đoán trước mổ hầu hết gặp nhiều khó khăn.

Sinh thiết tức thì là chỉ định được đề xuất trong khi phẫu thuật. Chẩn đoán SCC ở bất kỳ giai đoạn nào đều phải tiến hành cắt tử cung toàn phần cùng 2 phần phụ cũng như phúc mạc, mạc treo và nạo vét hạch[1]. Cắt lạnh không phải là tiêu chuẩn vàng nhưng nó vẫn có giá trị nếu bệnh nhân hoặc khối u có bất kỳ biểu hiện nào mang tiềm năng ác tính[4,18]. Vách nang phải được đánh giá toàn bộ cấu trúc và lưu ý những nốt đặc. Sự hiện diện hình ảnh nghịch sản biểu mô, hình ảnh liên quan đến sự xâm lấn vào mô đệm bên dưới là những biểu hiện ác tính của tổn thương[18]. Giá trị cắt lạnh đối với các trường hợp chuyển sản ác tính chưa được đánh giá cụ thể trong tổn thương SCC buồng trứng, sinh thiết tức thì chỉ phát hiện được 50% trường hợp SCC buồng trứng[18,20], tuy nhiên do mẫu quá ít nên chưa đủ chứng cứ để kết luận.

Về đại thể: SCC từ u quái bì thường có những tổn thương dạng polyp hoặc có biểu hiện dạng nốt đặc lớn; trong vách nang hoặc ở thành vách nang có những mảng dày; trong những nang lớn bên trong còn chứa nhiều chất bựa và tóc[1,4,19]; ngoài ra còn có thể thấy thành phần hoại tử và viêm dính với cấu trúc xung quanh, hoặc có những ổ chảy máu[1]. Tổn thương trên bệnh nhân chúng tôi cũng có những nốt sần sùi, đặc, thành vách nang dày, ít mô hoại tử tương tự với các tác giả khác.

Cần phải lấy nhiều mẫu ở những vị trí khác nhau trên những thành phần khác nhau của u quái bì hoặc bất kỳ những chứng cứ nào của các thành phần tuyến hoặc thành phần chuyển tiếp trên u để thuận lợi cho đánh giá vi thể[2].

Về vi thể: Chẩn đoán mô bệnh học không gặp khó nào vì tính điển hình và đặc trưng của hình ảnh tổn thương của các tế bào vảy ác tính theo Rosalin chẩn đoán được xác lập một cách "straightforward and robust"[14]. SCC có nhiều ổ riêng biệt hoặc những vùng đặc thể hiện các giai đoạn khác nhau của sự tiến triển u, từ nghịch sản đến những ổ xâm nhập ác tính, tế bào u tạo ra những ổ, những đám nằm trong mô đệm xơ hóa, có cầu sừng và hoại tử[14,20,21]. Sự xâm lấn vào mô đệm của các lớp biểu mô ác tính được xem như là tiêu chuẩn chẩn đoán SCC từ u quái bì[19].

Cũng giống như các trường hợp SCC khác, độ biệt hóa mô học, xâm lấn sâu, xâm lấn mạch limpho cũng cần được ghi nhận trong SCC buồng trứng và cần lưu ý đến tính chất của vỏ bao nang[14].

Độ biệt hóa mô học của SCC buồng trứng được ghi nhận: 2,7% - 8,3% u có độ biệt hóa tốt, 46,8% - 66,7% biệt hóa vừa, 25% - 26,1 % có độ biệt hóa kém[16,20], bệnh nhân chúng tôi u có độ biệt hóa vừa.

SCC nguyên phát buồng trứng chuyển dạng từ u quái bì khác với u quái không trưởng thành: SCC không xuất phát từ tế bào đa năng của những thành phần phôi và không

tìm thấy các thành phần ác tính của cấu trúc sarcoma, mô thần kinh non trong u.

Trong những trường hợp tế bào kém biệt hóa, dạng tế bào thoi; khi đó dấu ấn p63 và CK 5/6 rất có giá trị trong chẩn đoán[1,5].

SCC không chỉ đơn thuần chuyển dạng từ tế bào vảy của lớp biểu bì mô da trong u quái, mà nó còn được cho là xuất phát từ lớp biểu mô trụ trên nền chuyển sản gai hoặc từ biểu mô trụ có lông chuyển hay không có lông chuyển[12,16,20].

CK10(+) thường được bộc lộ trong những trường hợp xuất phát từ tế bào vảy; CK18(+) cho thấy SCC xuất phát từ biểu mô tuyến (trụ) trên nền chuyển sản gai. Theo nghiên cứu của Iwasa, SCC buồng trứng thường có nguồn gốc từ chuyển sản gai của biểu mô tuyến tương tự như trong ung thư cổ tử cung và ung thư phổi dựa trên kết quả CK18 (+) 66,7% so với CK10 (+) 33,3%[20,22], khác với những trường hợp SCC âm hộ và da xuất phát trực tiếp từ biểu mô vảy[15].

Dấu ấn Cox2 bộc lộ mạnh trong SCC buồng trứng và âm tính trong u quái bì lành tính và u quái bì có ung thư biểu mô tuyến, Cox2 được áp dụng trong việc đánh giá sự chuyển dạng ác tính của u quái bì[5].

Nếu như không tìm thấy bằng chứng nào về u quái không trưởng thành, u Brenner, ung thư dạng nội mạc tử cung, tình trạng lạc nội mạc tử cung khi đó mới được chẩn đoán là SCC thuần túy (pure) buồng trứng[2]. Bệnh nhân chúng tôi, thành phần da, tuyến bã, nang lông của một u quái bì được thể hiện cả về mặt đại thể lẫn vi thể kèm theo thành phần SCC, thật sự phù hợp với SCC chuyển dạng từ u quái bì.

Ung thư di căn đến buồng trứng chiếm tỷ lệ từ 5% đến 6% khối u ác tính, trong đó SCC chiếm 2% trên tất cả tổn thương di căn; hầu hết là từ cổ tử cung, âm đạo[2,9]. Các tổn thương nguyên phát ở những vị trí này hoặc ở nơi khác cần được xác định và loại trừ trước khi kết luận SCC nguyên phát buồng trứng. Ở bệnh nhân chúng tôi, âm đạo và cổ tử cung không ghi nhận bất thường. Tiền sử có bị ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa ở bóng Valter, cấu trúc mô học hoàn toàn khác hẳn với tổn thương ở buồng trứng, bệnh nhân được chẩn đoán SCC buồng trứng nguyên phát thứ 2 tiến triển độc lập trên cùng một bệnh nhân là phù hợp chứ không phải là tổn thương di căn.

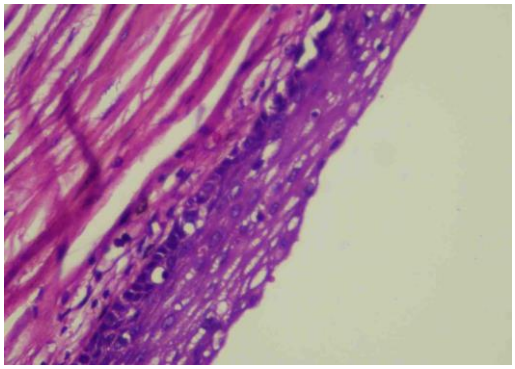
Bệnh nhân có tiên lượng xấu hơn có ý nghĩa khi so sánh với các loại ung thư biểu mô khác của buồng trứng. Một số nghiên cứu khác cho thấy: Sống thêm 1 năm cho tất cả các giai đoạn là 60%, 5 năm là 48,4% trung bình là 41,8 tháng cho sống thêm toàn bộ[4]; 100% sống thêm 2 năm ở giai đoạn I,II; 30% ở giai đoạn III và 0% ở giai đoạn IV[16]; 95% ở giai đoạn I, 80% ở giai đoạn II và 8% giai đoạn III và IV[12]; 85,5% ở giai đoạn I và < 40% ở các giai đoạn khác[15]. SCC buồng trứng xuất phát từ lạc nội mạc tử cung là có tiên lượng cực kỳ xấu, hầu hết đều tử vong trong giai đoạn tiến triển và 80% chết trong vòng 6 tháng sau khi được chẩn đoán[23].

V. KẾT LUẬN

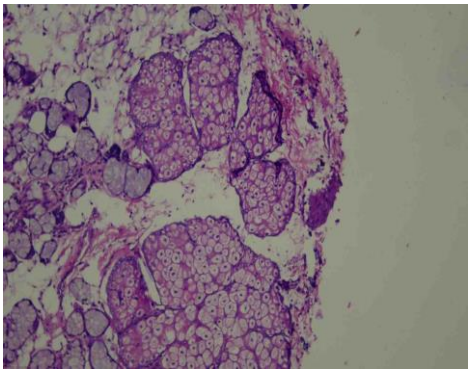
SCC ở buồng trứng chuyển dạng từ u quái bì là một trường hợp hiếm gặp được ghi nhận trên bệnh nhân 65 tuổi ở Bệnh viện C Đà Nẵng, qua hồi cứu y văn cho thấy: tuổi lớn trên 50 (giai đoạn mãn kinh), kích thước u lớn trên 10cm, tổn thương thành dày không đều, có nốt đặc trong thành nang, xâm lấn ra mô xung quanh được coi là những yếu tố quan trọng cho nguy cơ chuyển dạng ác tính của u quái bì buồng trứng.

Hình ảnh mô bệnh học luôn có vai trò quan trọng trong chẩn đoán SCC buồng trứng và giúp cho lâm sàng lựa chọn được một phác đồ thích hợp cho bệnh nhân.

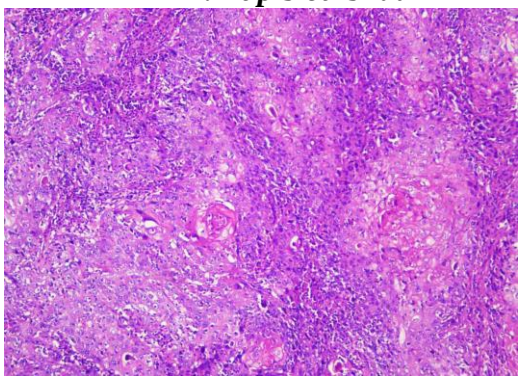
SCC ở buồng trứng có tiên lượng xấu hơn khi so sánh với các loại ung thư biểu mô khác của buồng trứng.



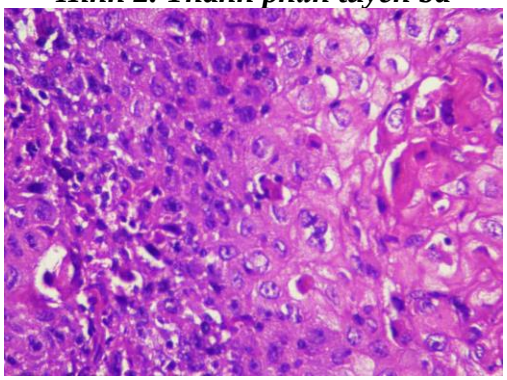
Hình 1. Lớp biểu bì da



Hình 2. Thành phần tuyến bã



Hình 3. Thành phần Car tế bào vảy x 10



Hình 4. Thành phần Car tế bào vảy x 40

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Etienne Mahe** (2011) - Squamous lesions of the ovary – Arch Pathol lab Med 2011; 135: 1611-1614.
2. **Sonam Sharma et al** (2015) – An aggressive rare entity- pure (de novo) primary squamous cell carcinoma of ovary: Review of literature and a case report- Clin. Cancer Investig J.2015, 4: 682-686.
3. **Zain.Abid et al** (2019) – Primary squamous cell carcinoma of ovary – Cureus 11(10)e 5884 doi: 107759/cureus.5884.
4. **An Jen Ching et al** (2011) - Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary – Int.Gynecol cancer 2011 vol 21, number 3: 466- 474.
5. **Angiolo Gadduci et al** (2019) - Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A challenging question for gynecologic oncologists – Critical review in oncology/Hematology 133(2019): 92-98.
6. **An Jen Chiang et al** (2017) - Malignant transformation of ovary mature cystic teratoma into Squamous cell carcinoma: a Taiwanese Gynecologic oncology Group (TGOG) study –J. Gynecol oncol.2017 Sep;28(5)e69 doi: org/10.3802/ jgo. 2017.28.269.
7. **Jung woo Park** (2015) – Pure ovarian Squamous cell carcinoma: A case report and

review of the literature – Oncology Letter 9: 321-323.

8. **Ryan J.Spencer** (2015) - Squamous cell carcinoma of the ovary- in: Marcela G. Del. Carmen (eds) – Un common gynecologic cancer- Firt edition, p; 81-93.John W & son.
9. **Himsweta Srivastavava** (2017) - Pure Primary Squamous cell carcinoma of ovary: A rare case report – J. Clin. and diagn. Research 2017 vol 11(5): 001-002.
10. **Aruna Gupta et al** (2020) - Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma ovary: A rare case report – Indian J.Pathology and oncology 2020; 7(2): 309-311.
11. **Ruey Jien Chen et al** (2008) – Prognosis and treatment of Squamous cell carcinoma from a mature cystic teratoma of the ovary – Fomos. Med. Assoc 2008,107 (11): 857-868.
12. **Fumitaka Kikkawa et al** (1998) – Diagnosis of Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary – Cancer 1998, 82: 2249-2255.
13. **Andres Rave Ramireg et al** (2021) - Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A case report-Cureus–13(1): e 12846. doi: 107759/cureus 12846.
14. **Rosalind M.Glasspool** (2014) – Gynecologic cancer intergroup (GCIG) consensus Review for Squamous cell carcinoma of the ovary – Int.J.gynecol .cancer 2014, 24: s26-s29.
15. **Lysa Dos Santos et al** (2007) - Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A case series and review of the literature – Gynecologic Oncology 2007, 105: 321-324.
16. **Andreas Hackethal** (2008) - Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: Systematic review and analysis of published data – Lancet oncol 2008; 9: 173-180.
17. **Cong Cong Li et al** (2019) - Squamous cell carcinoma transformation in mature cystic teratoma of the ovary: A systematic review – BMC Cancer 2019, 19: 217.Doi org/101186/s12885-019-5395-y.
18. **Namkha Dorji et al** (2022) – Incidental diagnosis of Squamous cell carcinoma transformation in mature cystic teratoma of the ovary: A case repot and review of literature – Sage open Medical case report vol 10:1-5.
19. **Vishwanath Gupta, Need lam Sood** (2009) - Squamous cell carcinoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary Indian J,Pathol Microbiol vol 52 ISSU:2 p: 271-273.
20. **Bharat Rekhi et al** (2015) - Squamous cell carcinoma coexistent with teratoma of the ovary: A clinicopathological study of 12 cases diagnosed over a 10 year perior a tertiary cancer referral center- J.Cancer Research and Therapeutics-January March2015, vol 11, issue 1: 211-215.
21. **Malti K. Maurya** (2016) Squamous cell carcinoma arising in a dermoid cyst ovary: A rare case report – National Journal of laboratory Medicine 2016 Apr Vol 5(2): 69-71.
22. **Iwasa A** (2007) - Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A immuohistochemical analysis of its tumorigenesis – Histopathology 2007; 51: 98-104.
23. **Chung Zang, Tai Ma** (2020) - Poorer prognosis of ovarian Squamous cell carcinoma than serous carcinoma: a propensity score matching analysis based on the SEER database – Journal of ovarian Research 2020, 13: 75. Doi : 10.1186/s13048-20-00675-y.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ DƯƠNG VẬT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Phạm Hùng Cường[1], Võ Kiến Thái[2]

TÓM TẮT

Mục đích: Phân tích các thay đổi về đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của các bệnh nhân ung thư (UT) dương vật tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM sau 10 năm (2008 - 2018).

Bệnh nhân và phương pháp: Hồi cứu các trường hợp UT dương vật được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM năm 2017 - 2018. So sánh với các bệnh nhân UT dương vật được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM 2008 - 2009 (nhóm 2008).

Kết quả: So với nhóm 2008, không có sự khác biệt về grad mô học của bướu và tỉ lệ di căn hạch của các bệnh nhân (p > 0,05); tuy nhiên, bệnh nhân trong nghiên cứu này có tuổi cao hơn (tuổi trung bình 56 so với 52, p = 0,008), kích thước bướu nguyên phát nhỏ hơn (kích thước trung bình 3,6cm so với 4,1cm, p = 0,001), giai đoạn bệnh sớm hơn (27% giai đoạn I so với 9%, p = 0,002) và tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn dương vật cao hơn (17% so với 7%, p = 0,023).

Có 83% bệnh nhân di căn hạch bẹn được xạ trị sau mổ và trung vị sống còn toàn bộ sau điều trị đạt 24 tháng, cao hơn đáng kể so với tỉ lệ 52% và trung vị sống còn toàn bộ 17 tháng của các bệnh nhân nhóm 2008.

Kết luận: Sau 10 năm (2008 - 2018), tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, các bệnh nhân UT dương vật có nhiều đặc điểm lâm sàng thuận lợi hơn, có tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn dương vật cao hơn. Các bệnh nhân UT dương vật di căn hạch có tỉ lệ xạ trị sau mổ cao hơn, đồng thời có trung vị sống còn toàn bộ cải thiện hơn.

[1]*Bộ môn Ung thư, Đại học Y Được TP. HCM*
[2]*Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hùng Cường
Email: phcuongvn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 04/8/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES AND TREATMENT OUTCOMES OF PATIENTS WITH PENILE CANCER AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: To analyse changes in clinicopathological features and treatment outcomes of patients with penile cancer (PC) at HCMC Oncology Hospital in the last 10 years (2008 - 2018).

Patients and methods: Medical records of patients with penile cancer treated from 2017 through 2018 at HCMC Oncology Hospital were studied retrospectively. Data will be compared to that of cases with penile cancer also treated at HCMC Oncology Hospital from 2008 through 2009 (2008 group).

Results: Compared with the 2008 group, there was no difference in the histological grade of the tumor and the rate of lymph node metastasis of the patients (p > 0.05); however, those in this study had older age (mean age 56 versus 52, p = 0.008), smaller primary tumor size (mean size 3.6cm vs 4.1cm, p = 0.001), earlier disease stage (27% stage I vs 9%, p = 0.002) and

higher rate of penile-preserving surgery (17% vs 7%, p = 0.023).

Eighty-three per cent of patients with inguinal lymph node metastasis received postoperative radiotherapy and the median overall survival after treatment reached 24 months, significantly higher than the rate of 52% and the median overall survival of 17 months of those in 2008 group.

Conclusion: After 10 years (2008 - 2018), at Ho Chi Minh City Oncology Hospital, patients with penile cancer have more favorable clinical features and a higher rate of penile-preserving surgery. Those with lymph node metastases had a higher rate of postoperative radiotherapy and improved median overall survival.

Keywords: clinicopathological features, penile cancer, penile-preserving surgery, inguinal lymph node dissection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan năm 2020, ung thư (UT) dương vật là UT gặp hàng thứ hai mươi bảy tại Việt Nam với 397 ca mới[1]. Với xuất độ - chuẩn tuổi là 0,76/100.000 dân Việt Nam có xuất độ ca UT dương vật mới hạng 91 trên toàn cầu[2].

UT dương vật là bệnh hiếm gặp tại các nước Âu - Mỹ, thường gặp hơn tại các nước đang phát triển ở châu Á, châu Phi và Nam Mỹ với hai yếu tố nguy cơ chính là nhiễm HPV và tình trạng viêm mạn tính. Điều trị bướu nguyên phát chủ yếu là phẫu thuật, tùy thuộc vào mức độ xâm lấn sâu của bướu để chỉ định mổ bảo tồn hoặc đoạn dương vật. Di căn hạch và mức độ xâm lấn của hạch bẹn là yếu tố quyết định tiên lượng sống còn quan trọng nhất[3].

Ghi nhận trong một nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM 2008 - 2009[4]: Tuổi mắc bệnh thường gặp là 52, bệnh thường gặp ở giai đoạn II - IV (91%) với tỉ lệ mổ bảo tồn dương vật chỉ là 7%, trung vị thời gian sống còn toàn bộ của các bệnh nhân có di căn hạch bẹn là 17 tháng. Hơn mười năm đã trôi qua, đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân UT dương vật tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM có gì thay đổi?

Chúng tôi thực hiện công trình này nhằm mục tiêu: Phân tích các thay đổi về đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân UT dương vật tại bệnh viện Ung Bướu TPHCM sau 10 năm, từ 2008 đến 2018.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Các bệnh nhân UT dương vật điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/2017 đến 12/2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Hồi cứu, mô tả cắt ngang.
- Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án.
- Các biến số chính:

+ Giai đoạn bệnh: Được xác định theo hệ thống xếp giai đoạn pTNM của UICC phiên bản 7, năm 2009[5].

+ Di căn hạch bẹn: Là biến định tính, có 2 giá trị: di căn hạch bẹn và không di căn hạch.

Hạch bẹn xác định là di căn khi: (1) sau mổ nạo hạch bẹn kết quả giải phẫu bệnh xác định có di căn hạch, hoặc (2) nổi hạch bẹn trong quá trình theo dõi mà không có tái phát tại dương vật (có kết quả giải phẫu bệnh xác định là di căn hạch).

+ Các loại phẫu thuật điều trị bướu nguyên phát:

- Phẫu thuật bảo tồn dương vật.
- Đoạn dương vật một phần.
- Đoạn dương vật toàn phần.

• Cắt sinh dục.

+ Xạ trị sau mổ nạo hạch bẹn:

• Xạ trị đơn thuần: Khi di căn hạch một bên, 1 - 2 hạch, hạch 1 - 2cm.

• Hóa - xạ trị đồng thời với cisplatin: Các trường hợp di căn hạch khác.

+ Thời gian sống còn toàn bộ: là biến định lượng không liên tục, đơn vị tính là tháng. Thời gian sống còn toàn bộ được tính từ ngày mổ bướu nguyên phát đến khi bệnh nhân chết vì bất cứ nguyên nhân nào hoặc ngày có thông tin cuối cùng về bệnh nhân.

+ Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 for Windows và Minitab 16.

+ So sánh số liệu từng cặp giữa các bệnh nhân trong nghiên cứu này và các bệnh nhân UT dương vật được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM 2008 - 2009[4].

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

Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

Các biến số thay đổi theo thời gian được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier. Mối tương quan giữa các biến số được kiểm định bằng phép kiểm log-rank. Các biến số có liên quan đến kết quả sẽ được đưa vào phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox để tìm ra các biến số có giá trị tiên lượng độc lập.

Các phép kiểm đều chọn $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

+ Bàn luận và so sánh với y văn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu này và các bệnh nhân UT dương vật được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM 2008 - 2009 (nhóm 2008) được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng và điều trị

Đặc điểm	Nghiên cứu này	Nhóm 2008[4]	p
Thời gian nghiên cứu	01/2017 - 12/2018	01/2008 - 12/2009	
Số bệnh nhân	109	179	
Tuổi	56 ± 12 (29-89 tuổi)	52 ± 13 (23 - 86 tuổi)	**0,008**
Kích thước bướu nguyên phát	3,6 ± 1,7cm (1 - 10cm)	4,3 ±1,9cm (1 - 11cm)	**0,001**
Giai đoạn bệnh			**0,002**
I	29 ca (27%)	17 ca (9%)	
II	53 ca (49%)	111 ca (62%)	
III	19 ca (17%)	35 ca (20%)	
IV	8 ca (7%)	16 ca (9%)	
Mổ bướu nguyên phát			**0,023**
Phẫu thuật bảo tồn dương vật	19 ca (17%)	13 ca (7%)	
Đoạn dương vật 1 phần	72 ca (66%)	122 ca (69%)	
Đoạn dương vật toàn phần	14 ca (13%)	25 ca (14%)	
Cắt sinh dục	4 ca (4%)	17 ca (10%)	

Nạo hạch bẹn			0,525
Không nạo hạch bẹn	40 ca (37%)	59 ca (33%)	
Nạo hạch bẹn	69 ca (63%)	120 ca (67%)	
Giải phẫu bệnh sau mổ			0,202
Carcinôm tế bào gai dạng mụn cóc	4 ca (4%)	1 ca (1%)	
Carcinôm tế bào gai grad 1	83 ca (76%)	145 ca (82%)	
Carcinôm tế bào gai grad 2	20 ca (18%)	26 ca (15%)	
Carcinôm tế bào gai grad 3	2 ca (2%)	4 ca (2%)	
Di căn hạch bẹn	27 ca (25%)	51 ca (28%)	0,585

+ Không có sự khác biệt về grad mô học của bướu và tỉ lệ di căn hạch bẹn của các bệnh nhân giữa hai nhóm nghiên cứu (p > 0,05).

+ Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có các bệnh nhân lớn tuổi hơn (tuổi trung bình 56 so với 52, p = 0,008), kích thước bướu nguyên phát nhỏ hơn (kích thước trung bình 3,6cm so với 4,1cm, p = 0,001) và giai đoạn bệnh sớm hơn (27% giai đoạn I so với 9%, p = 0,002). Đáng chú ý, tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn dương vật trong nhóm nghiên cứu này cao hơn đáng kể (17% so với 7%, p = 0,023).

Bảng 2. Xạ trị sau mổ nạo hạch bẹn

	Nghiên cứu này	**Nhóm 2008**[4]	**p**
Số bệnh nhân có chỉ định xạ trị sau mổ	24	48 ca	
Xạ trị đơn thuần	9 (37%)	16 ca (33%)	**0,014**
Hóa - xạ trị đồng thời với cisplatin	11 (46%)	9 ca (19%)	
Không xạ trị	4 ca (17%)	23 ca (48%)	

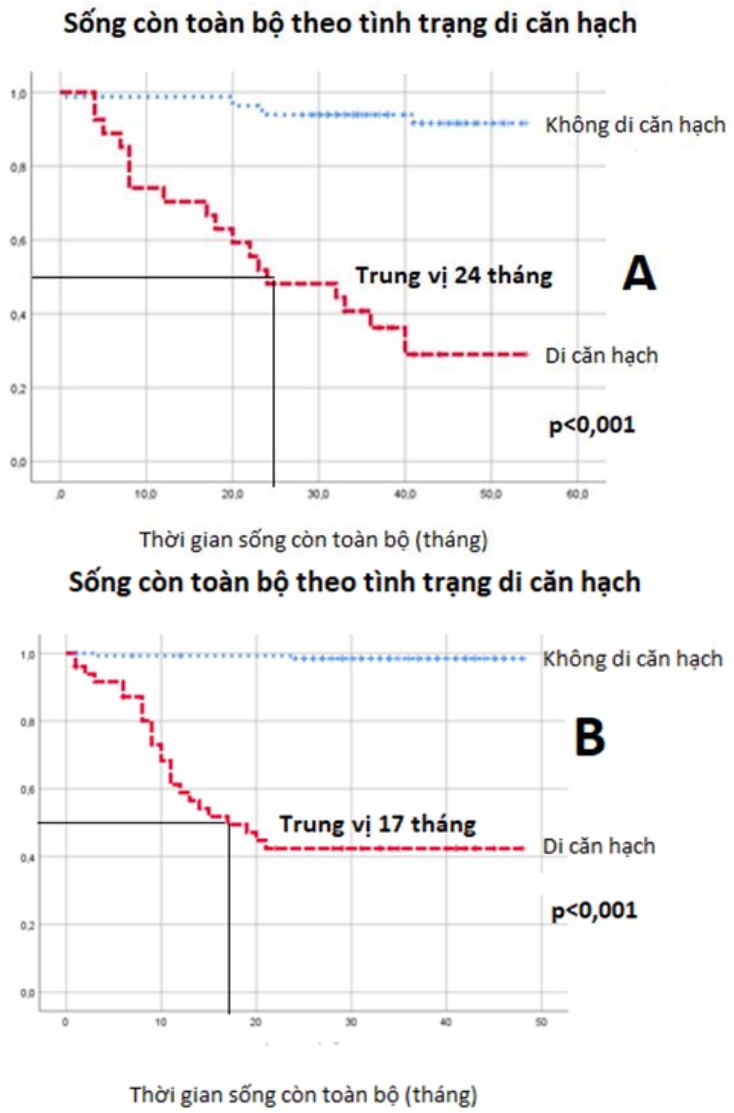
Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có tỉ lệ xạ trị sau mổ nạo hạch bẹn cao hơn nhóm bệnh nhân 2008 (83% so với 52%, p = 0,014).

Bảng 3. Tái phát di căn sau điều trị

	Nghiên cứu này	**Nhóm 2008**[4]	**p**
Tái phát tại chỗ tại vùng	11 (10,1%)	20 ca (11,2%)	0,846
Di căn xa	5 (4,6%)	4 ca (2,2%)	0,306
Tổng cộng	**14 ca* /109 (12,8%)**	**22 ca* /179 (12,3%)**	**1,000**

**Có bệnh nhân vừa tái phát vừa di căn xa*

Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có tỉ lệ tái phát và di căn sau điều trị không khác nhóm bệnh nhân 2008 (p > 0,05). Vị trí tái phát thường gặp nhất là hạch bẹn (81,8%) và vị trí di căn xa thường gặp nhất là di căn phổi (80%).



Biểu đồ 1. Thời gian sống còn toàn bộ theo tình trạng di căn hạch của nghiên cứu này (A) và của nhóm bệnh nhân 2008 (B)

Tỉ lệ sống còn toàn bộ 2, 3 và 4 năm của các bệnh nhân không di căn hạch bẹn là 93,9% (KTC 95%: 88,7 - 99,1%).

Tỉ lệ sống còn toàn bộ 2, 3 và 4 năm của các bệnh nhân di căn hạch bẹn lần lượt là 48,1% (KTC 95%: 28,9 - 67,3%); 36,2% (KTC 95%: 17,8 - 54,6%) và 29% (KTC 95%: 9,2 - 48,8%).

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ của các bệnh nhân di căn hạch bẹn của nghiên cứu này là 24 tháng (KTC 95%: 7 - 41 tháng) cao hơn so với trung vị thời gian sống còn toàn bộ của nhóm bệnh nhân 2008 là 17 tháng (KTC 95%: 8 - 26 tháng).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng các bệnh nhân UT dương vật:

4.1.1. Về tuổi:

UT dương vật là bệnh của người lớn tuổi tại Âu-Mỹ, với xuất độ tăng cao từ tuổi 60 và đỉnh cao nhất khoảng 80 tuổi. Tuy nhiên

bệnh cũng gặp ở người trẻ, có tác giả đã ghi nhận 22% bệnh nhân < 40 tuổi và 7% bệnh nhân < 30 tuổi. Tuổi trung bình của các bệnh nhân UT dương vật ở các nước có xuất độ bệnh nhân UT dương vật cao thường trẻ hơn, như tại Ấn Độ là 52 - 58, Brazil 53, Pêru 54[4], Thái Lan 54[6].

Theo vài nghiên cứu, tuổi trẻ là một trong những yếu tố có khả năng tiên lượng di căn hạch (vốn là yếu tố tiên lượng sống còn quan trọng nhất trong UT dương vật). Zhang[7] ghi nhận các bệnh nhân 50 - 69 tuổi và ≥70 tuổi có nguy cơ di căn hạch thấp hơn các bệnh nhân < 50 tuổi, với tỉ số odds lần lượt là 0,534 và 0,357.

Trong nghiên cứu này (Bảng 1), tuổi trung bình của bệnh nhân là 56, hơi thấp hơn so với tuổi thường gặp tại các nước Âu Mỹ; nhưng tương đồng với các nước có xuất độ UT dương vật cao tại châu Á và Nam Mỹ.

So với nhóm 2008, bệnh nhân trong nghiên cứu này có tuổi trung bình cao hơn (56 so với 52, p = 0,008).

4.1.2. Về kích thước bướu nguyên phát:

Kích thước bướu là nền tảng của hệ thống xếp giai đoạn lâm sàng TNM ung thư dương vật phiên bản 1978, nhưng các phiên bản TNM sau đó chuyển sang xếp hạng giải phẫu bệnh bướu dựa vào độ xâm lấn sâu của bướu trên vi thể. Theo Solsona[4], kích thước bướu cũng như vị trí, grad mô học và độ xâm lấn sâu vào các thể cương của bướu là các yếu tố quan trọng tiên lượng di căn hạch.

Zhang[7] ghi nhận các bướu ≥ 3cm có nguy cơ di căn hạch cao hơn các bướu < 3cm, với tỉ số odds là 1,461.

Trong nghiên cứu này (Bảng 1), kích thước bướu trung bình là 3,6cm nhỏ hơn đáng kể so với 4,1cm của nhóm 2008 (p = 0,001).

4.1.3. Về giai đoạn bệnh:

Giai đoạn bệnh của các bệnh nhân UT dương vật trên y văn thay đổi tùy thuộc vào xuất độ ca mới cũng như tình trạng kinh tế-xã hội của các quốc gia.

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân có giai đoạn bệnh trễ hơn các nghiên cứu ở Hà Lan[8] (57% giai đoạn I) và Hàn Quốc[9] (40% giai đoạn I).

So sánh với nhóm 2008, các bệnh nhân trong nghiên cứu này có giai đoạn bệnh sớm hơn, (27% giai đoạn I so với 9%, p = 0,002).

4.1.4. Về tỉ lệ di căn hạch:

Di căn hạch và mức độ xâm lấn của hạch bẹn là yếu tố quyết định tiên lượng sống còn quan trọng nhất ở các bệnh nhân UT dương vật[3]. Các bệnh nhân di căn hạch bẹn có nguy cơ cao di căn hạch chậu, do vậy đều thuộc giai đoạn III hoặc IV theo xếp hạng TNM phiên bản 7 và 8[4,5,10].

Trong nghiên cứu này (Bảng 1), tỉ lệ di căn hạch bẹn là 25%, thấp hơn không đáng kể với tỉ lệ 28% của nhóm 2008 (p > 0,05). So sánh với một nghiên cứu cũng về UT dương vật thực hiện tại bệnh viện Ung Bướu TP. HCM thời điểm 1986 - 1995[11] có tỉ lệ di căn hạch bẹn là 36% thì các bệnh nhân của nghiên cứu này ít di căn hạch hơn đáng kể (p = 0,032).

4.2. Điều trị và kết quả điều trị UT dương vật:

4.2.1. Về điều trị bướu nguyên phát:

Điều trị bướu nguyên phát UT dương vật chủ yếu là phẫu thuật. Diện cắt hiện nay không cần phải đạt 2cm như trước, có thể chỉ cần 5mm là đủ; tuy nhiên lý tưởng nhất nên cắt lạnh diện cắt trong lúc mổ[3].

Nếu bướu chỉ ở da quy đầu chỉ cần cắt da quy đầu là đủ. Các bướu ở quy đầu chưa xâm lấn thể xốp có thể cắt một phần hoặc toàn bộ quy đầu, sau đó có thể ghép da rời hoặc khâu kín ngay[3].

Nếu bướu xâm lấn thể xốp hoặc thể hang thì cần đoạn dương vật một phần hoặc toàn phần. Khi bướu xâm lấn bìu hoặc da gốc dương vật cần phải cắt sinh dục.

Các phẫu thuật bảo tồn dương vật có tỉ lệ tái phát tại chỗ nhiều hơn so với đoạn dương vật nhưng không ảnh hưởng đến tỉ lệ sống còn toàn bộ của bệnh nhân[12].

Trong nghiên cứu này (Bảng 1), tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn dương vật là 17% cao hơn đáng kể so với 7% của nhóm 2008 (p = 0,023). Các loại phẫu thuật bảo tồn dương vật đã thực hiện là: cắt da quy đầu, cắt một phần hoặc toàn bộ quy đầu. So sánh với nghiên cứu về UT dương vật thực hiện tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM thời điểm 1986 - 1995[11] thì các bệnh nhân của nghiên cứu này được phẫu thuật bảo tồn dương vật cao hơn nhiều (17% so với 1,4%, p < 0,001).

4.2.2. Về điều trị hạch bẹn di căn:

Điều trị hạch bẹn di căn chủ yếu là mổ nạo hạch bẹn[4]. Các bệnh nhân giai đoạn pN2 hoặc pN3 sau mổ có chỉ định hóa trị hỗ trợ. Xạ trị cũng được dùng hỗ trợ sau mổ nạo hạch bẹn, nhưng lợi ích chưa được kiểm chứng một cách chặt chẽ. Các bệnh nhân có hạch bẹn dính chặt nên hóa trị (nhằm giảm giai đoạn bệnh) trước khi mổ[3].

Trong nghiên cứu này (Bảng 2), 83% bệnh nhân có di căn hạch sau mổ nạo hạch bẹn đã được xạ trị với 37% xạ trị đơn thuần và 46% hóa - xạ trị đồng thời với cisplatin. Các tỉ lệ này cao hơn đáng kể so với nhóm 2008; lần lượt là 52%, 33% và 19% (p = 0,014).

Các bệnh nhân di căn >2 hạch bẹn có tỉ lệ di căn hạch chậu cùng bên 23%, nhưng nếu di căn >3 hạch bẹn thì tỉ lệ di căn hạch chậu sẽ là 56%. Các bệnh nhân có hạch bẹn di căn xâm lấn quanh hạch còn có tỉ lệ di căn hạch chậu cùng bên cao hơn nữa. Do vậy, có chỉ định mổ nạo hạch chậu cùng bên phòng ngừa khi bệnh nhân có hạch bẹn di căn pN2-3[3,10]. Tuy nhiên, ảnh hưởng của việc nạo hạch chậu phòng ngừa đến kết cục sống còn vẫn còn chưa rõ ràng[4]. Các bệnh nhân UT dương vật di căn hạch chậu có tiên lượng rất xấu, tỉ lệ sống còn 5 năm sau điều trị tương tự như các bệnh nhân UT dương vật có di căn xa, khoảng 10%[4].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không thực hiện nạo hạch chậu phòng ngừa các bệnh nhân di căn hạch bẹn và có nguy cơ cao di căn hạch chậu, mà thực hiện hóa - xạ trị sau mổ các bệnh nhân này.

Câu hỏi hóa - xạ trị với cisplatin sau nạo hạch bẹn có kết quả điều trị tương đương với mổ nạo hạch chậu phòng ngừa hay không có thể được trả lời sau khi thử nghiệm lâm sàng InPACT[13] kết thúc (dự kiến vào năm 2025).

4.2.3. Về tái phát di căn sau điều trị:

Di căn xa ở các bệnh nhân UT dương vật không thường gặp (1 - 10%), thường xảy ra ở các bệnh nhân đã có di căn hạch. Di căn xa thường đến gan, phổi[4].

Trong nghiên cứu này (Bảng 3), tỉ lệ tái phát và di căn sau điều trị không khác với y văn cũng như với nhóm bệnh nhân 2008.

4.2.4. Về kết quả sống còn toàn bộ:

Di căn hạch bẹn là yếu tố tiên lượng sống còn quan trọng nhất của các bệnh nhân UT dương vật theo y văn, tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của các bệnh nhân không di căn hạch là 70 - 100%, cao hơn nhiều so với 29 - 55% của các bệnh nhân di căn hạch[4].

Sirithanaphol khảo sát 70 bệnh nhân UT dương vật tại Thái Lan[6] ghi nhận trung vị sống còn toàn bộ của các bệnh nhân di căn hạch là 13,8 tháng.

Trong nghiên cứu này (Biểu đồ 1), tỉ lệ sống còn toàn bộ 4 năm của các bệnh nhân không di căn hạch bẹn là 93,9% và của các

bệnh nhân di căn hạch là 29%, không khác với y văn. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ của các bệnh nhân di căn hạch bẹn của nghiên cứu này là 24 tháng cao hơn so với trung vị thời gian sống còn toàn bộ của nhóm bệnh nhân 2008 là 17 tháng.

V. KẾT LUẬN

Sau 10 năm (2008 - 2018), tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, các bệnh nhân UT dương vật có nhiều đặc điểm lâm sàng thuận lợi hơn, có tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn dương vật cao hơn. Các bệnh nhân UT dương vật di căn hạch có tỉ lệ xạ trị sau mổ cao hơn, đồng thời có trung vị sống còn toàn bộ cải thiện hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan** 2020. (https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf).
2. **Cancer Today** (https://gco.iarc.fr/today/).
3. **Goodal P., Summerton D.J., Goddard J.C. Penile cancer: a practical approach.** 2020. (https://www.urologynews.uk.com/features/features/post/penile-cancer-a-practical-approach).
4. **Phạm Hùng Cường.** Nghiên cứu xử lý hạch bẹn trong điều trị ung thư dương vật. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2012; Luận án Tiến sĩ Y học.
5. **Pettaway C.A. et al.** Penis. In: Sobin L.H, Gospodarowicz M.K., Wittekin Ch. (eds) TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edition, Wiley-Blackwell; 2009:239-242.
6. **Sirithanaphol W. et al.** Prognostic Factors for Penile Cancer and Survival in Response to Multimodality Therapy. Res Rep Urol. 2020; 12:29-34.
7. **Zhang W., Gao P., Gao J., Wu X., Liu G., Zhang X.** A Clinical Nomogram for Predicting Lymph Node Metastasis in Penile Cancer: A SEER-Based Study. Front Oncol. 2021; 11:640036.
8. **Graafland N.M. et al.** Incidence trends and survival of penile squamous cell carcinoma in the Netherlands. Int J Cancer. 2011; 128:426-432.
9. **Nam J.K. et al.** Clinicopathologic Characteristics and Treatment Outcomes of Penile Cancer. World J Men Health. 2017; 35(1):28-33.
10. **Pettaway C.A. et al.** Penis. In: Amin M.B. (Editor-in-Chief) AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition, Springer; 2017:701-714.
11. **Bùi Chí Viết.** Góp phần nghiên cứu lâm sàng, chẩn đoán và điều trị ung thư dương vật tại Trung tâm Ung Bướu TPHCM 1986-1995. Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 1997; Số đặc biệt chuyên đề Ung thư: 300-306.
12. **Lindner A.K., Schachtner G., Steiner E. et al.** Organ-sparing surgery of penile cancer: higher rate of local recurrence yet no impact on overall survival. World J Urol. 2020; 38:417–424.
13. **Canter D.J. et al.** The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT): Rational and Current Status. Eur Urol Focus. 2019; 5(5):706-709.

HUYẾT HỌC – TỔNG QUÁT

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SỐNG THÊM 3 NĂM Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA, CD20(+), CÓ HOẶC KHÔNG CÓ TÁI SẮP XẾP GEN MYC, BCL2, BCL6 ĐIỀU TRỊ VỚI PHÁC ĐỒ R-CHOP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Lưu Hùng Vũ[1], Phạm Xuân Dũng[2], Nguyễn Quang Tùng[3]

TÓM TẮT

Mục đích: Nghiên cứu ảnh hưởng của tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 đến kết quả điều trị của bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT), CD20 (+) với phác đồ R-CHOP.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến cứu 48 bệnh nhân chẩn đoán ULBLLT, CD20 (+), bằng hoặc trên 16 tuổi, được điều trị với phác đồ R-CHOP tại Khoa Nội huyết học, hạch, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/09/2017 đến 31/03/2018.

Kết quả: Nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam: nữ = 1,3:1. Tuổi trung bình là 52,7 tuổi. Hạch ngoại vi to (87,5%) là triệu chứng đầu tiên thường gặp và hầu hết bệnh nhân có thời gian khởi phát bệnh từ 1 - 3 tháng. Có triệu chứng B chiếm 31,3% các trường hợp. Hạch cổ và hạch nách là hai vị trí thường gặp nhất của tổn thương hạch lymphô, trong khi đường tiêu hóa thì hay gặp ở tổn thương ngoài hạch. Có 39 trong tổng số 48 trường hợp cho kết quả xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang trong việc phát hiện tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6. Tỷ lệ tái sắp xếp gen MTC, BCL2 và BCL6 lần lượt là 17,9% (7 trường hợp), 10,3% (4 trường hợp) và 12,8% (5 trường hợp); tỷ lệ tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/ BCL6 là 5,1% (2 trường hợp). Bệnh nhân có hay không có gen MYC, BCL2 và BCL6 không khác biệt về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Hóa trị đơn thuần chiếm 95,8%, hóa trị và xạ trị bổ túc chiếm 4,2% các trường hợp. Hóa trị đủ 6 chu kỳ chiếm 87,5% các trường hợp. Đa số bệnh nhân (87,5%) có liều thực tế hóa trị = 85 - 100% lý thuyết hóa trị. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 70,8%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn liên hệ có ý nghĩa với kích thước tổn thương ($p < 0,05$). Bệnh nhân có hay không có tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6 không khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển (STKTT) 3 năm = 68,6% và sống thêm toàn bộ (STTB) 3 năm = 77%. Bệnh nhân có tái sắp xếp gen BCL2 làm giảm STKTT 3 năm hoặc có tái sắp xếp gen MYC làm giảm STTB 3 năm so với bệnh nhân không có tái sắp xếp, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Phân tích đơn biến cho thấy: Có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, tổn thương ngoài hạch

[1]*TS.BS. Trưởng Khoa Nội huyết học, hạch - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Trưởng Bộ môn Ung Bướu - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,*

[3]*PGS.TS.BS. Phó Trưởng Khoa Kỹ thuật Y Học - Đại Học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Hùng Vũ

Email: vuhungluu@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

≥ 2 vị trí, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen BCL2 ảnh hưởng xấu đến STKTT (p < 0,05); trong khi có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen MYC ảnh hưởng xấu đến STTB (p < 0,05). Phân tích đa biến cho thấy ba yếu tố kết hợp có ý nghĩa với giảm STTB là: có triệu chứng B, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen MYC (p < 0,05).

Kết luận: Chúng tôi khuyến cáo xét nghiệm tìm tái sắp xếp gen MYC và BCL2 vào thời điểm chẩn đoán của bệnh nhân ULBLLT nhằm giúp tiên lượng bệnh, từ đó có thể lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp cho những bệnh nhân này.

Từ khóa: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6, phác đồ R-CHOP.

SUMMARY

STUDY ON TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, CD20(+) WITH OR WITHOUT MYC, BCL2 AND BCL6 GENE REARRANGEMENTS BY R-CHOP REGIMEN AT HCM CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: To research the influence of MYC, BCL2 and BCL6 gene rearrangements on treatment outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by R-CHOP regimen.

Material and method: We prospectively studied 48 patients who were diagnosed with DLBCL, CD20 (+), ≥ 16 years old and treated with the R-CHOP regimen at the Department of Medical Oncology 1 - Ho Chi Minh City Oncology Hospital from September 1, 2017 to March 31, 2018.

Results: Male > female, male: female ratio was 1.3:1. Average age was 52.7 years old. Enlarged peripheral lymph nodes (87.5%) were usually the first symptom and most patients (70.8%) had a disease onset of 1 - 3 months. Having symptoms B accounted for 31.3% cases. Neck and axillary lymph nodes were the two most common sites of lymph node involvement, while gastrointestinal tract was common for extranodal involvement. 39 out of 48 cases had FISH results in detecting MYC, BCL2 and BCL6 gen rearrangements. The rates of MYC, BCL2 and BCL6 gene rearrangements were 17.9% (7 cases), 10.3% (4 cases) and 12.8% (5 cases), respectively; the rate of rearrangement of two genes MYC and BCL2/BCL6 was 5.1% (2 cases). Patients with or without MYC, BCL2, BCL6 rearrangement did not differ in clinical and laboratory characteristics. Chemotherapy alone accounted for 95.8% cases; chemotherapy + radiotherapy accounted for 4.2% cases. Chemotherapy full 6 cycles accounted for 87.5% cases. Most patients (87.5%) had actual dose of chemotherapy = 85 - 100% of theoretical dose. The CR rate was 70.8%. The CR rate was significantly associated (p < 0.05) with lesion size. The patients with or without MYC, BCL2, BCL6 gene rearrangements did not differ in response rates. The 3-year PFS rate was 68.6% and the 3-year OS rate was 77%. The patients with BCL2 gene rearrangement reduced the 3-year PFS rate or with MYC gene rearrangement reduced the 3-year OS rate compared with others without gene rearrangement, statistical significantly (p < 0.05).

The univariate analysis showed that: Having symptom B, bone marrow involvement, extra-nodal lesion ≥ 2 positions, elevated blood LDH and BCL2 gene rearrangement adversely affected PFS (p < 0.05); while having symptom B, bone marrow involvement, elevated blood LDH and MYC gene rearrangement adversely affect OS (p < 0.05). Multivariate analysis showed that three factors significantly combined with reduced overall survival was: Having symptom B, elevated blood LDH and MYC gene rearrangement (p < 0.05).

Conclusion: We recommend testing for MYC and BCL2 gene rearrangements at the time

of diagnosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma to help predict the disease, so that we can be selected the appropriate treatment regimen for these patients.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, MYC, BCL2 and BCL6 gene rearrangements, R-CHOP regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lymphô ác tính không Hodgkin là bệnh lý huyết học ác tính thường gặp, chiếm 90% toàn bộ u lymphô ác[1].

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) 2008, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (ULBLLT) là thực thể thường gặp nhất của u lympho không Hodgkin, chiếm tỷ lệ 30 - 40% toàn bộ bệnh lý này. ULBLLT thuộc nhóm u lymphô diễn tiến nhanh và tiên lượng bệnh nhân trên lâm sàng bằng Chỉ số tiên lượng quốc tế[2].

Về điều trị ULBLLT, phác đồ CHOP được xem là chuẩn từ năm 1975, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) cao 70% nhưng chỉ có 30% bệnh nhân sống kéo dài[3]. Năm 1997 với sự ra đời của rituximab, R-CHOP được xem là phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị ULBLLT, làm tăng thêm tỷ lệ ĐUHT, thời gian sống thêm so với CHOP đơn thuần. Tuy nhiên, hiện tại chỉ có 2/3 bệnh nhân ULBLLT được chữa khỏi bằng R-CHOP và khi tái phát thường có kết quả xấu ngay cả với hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tự thân[4].

Ở nước ngoài, nhiều nghiên cứu cho thấy các yếu tố sinh học ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị của ULBLLT với R-CHOP: ULBLLT phân nhóm tế bào B hoạt hóa/ không trung tâm mầm hoặc ULBLLT kèm tái sắp xếp gen MYC, hoặc tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/hoặc BCL6[4]. Hiện tại, điều trị ULBLLT được chia làm 3 nhóm: a) ULBLLT, không đặc hiệu, điều trị với RCHOP; aa) U lympho tế bào B grad cao có hay không có tái sắp xếp gen, điều trị với phác đồ tăng cường liều như R-EPOCH và aaa) Các u lympho tế bào B lớn khác, điều trị tùy theo mỗi thực thể[5]. Trong khi đó, ở nước ta hầu như chưa có nghiên cứu nào về ULBLLT kèm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 điều trị với phác đồ R-CHOP. Đó chính là lý do chúng tôi chọn đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) điều trị với phác đồ R-CHOP.

2. Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) với phác đồ R-CHOP và phân nhóm tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 48 bệnh nhân được chẩn đoán ULBLLT, CD20(+) ≥ 16 tuổi và điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại Khoa Nội huyết học, hạch - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 1/9/2017 đến 31/3/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT theo phân loại WHO 2016.
- Bệnh mới, chưa điều trị trước đó.
- Tuổi bệnh nhân: 16 - 80 tuổi.
- Chỉ số hoạt động cơ thể theo ECOG 0 - 1.
- Chấp thuận tham gia nghiên cứu và đồng ý ký vào bản cam kết.
- Điều trị với phác đồ R-CHOP: tối đa 6 chu kỳ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Suy tim hay chức năng thất trái kém (LVEF < 50%).
- Bilirubin toàn phần > 1,5 x giới hạn trên của bình thường (ULN).
- AST hay ALT > 2,5 x ULN.
- Độ thanh thải Creatinin < 50mL/phút (theo công thức Cockcroft-Gault).

• Có bệnh lý nội khoa nặng đi kèm; phụ nữ có thai/cho con bú.

• Có ung thư thứ hai đồng thời vào thời điểm chẩn đoán ULBLLT.

• Bệnh bạch cầu lymphô cấp (lymphoblast/tủy xương ≥ 20%).

• Tổn thương ngoài hạch ở hệ TKTW, mũi và xoang cạnh mũi, ngoài màng cứng, vú, thận và tuyến thượng thận, hoặc ULBLLT kèm HIV (+). Lý do: các bệnh nhân này cần thiết điều trị phối hợp đa mô thức (hóa trị phối hợp xạ trị + dự phòng xâm nhập hệ TKTW), không nằm trong mục tiêu nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu được tính bởi công thức:

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

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần có.

p: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo nghiên cứu của Habermann và cộng sự[6] = 67% = 0,67.

1 - p = 1 – 0,67 = 0,33.

Z: Thang điểm tương ứng với mốc ý nghĩa thống kê mong muốn; α: sai lầm loại 1 = 5% = 0,05; 2 - side test Z (tra bảng) = 1,96.

ε: Khoảng sai lệch tương đối mong muốn, chọn ε = 0,2.

Tính ra: n = 47,3.

Vậy chọn cỡ mẫu là 48 bệnh nhân.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu:

Quy trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) tại Khoa Nội huyết học, hạch – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

• Hỏi bệnh sử và khám lâm sang. Sinh thiết.

• Chẩn đoán giải phẫu bệnh:

- Hình thái học: Mẫu mô được rã sáp, cắt lam, nhuộm Hematoxylin Eosin và đọc hình thái học. Nếu kết quả hướng về ULBLLT sẽ dùng bộ HMMD hỗ trợ để xác định chẩn đoán, nếu chưa phân biệt được giữa u lymphô, u biểu mô hay u trung mô thì dùng HMMD với kháng nguyên LCA, EMA và CK để phân biệt.

- Hóa mô miễn dịch (HMMD): Bộ HMMD hỗ trợ gồm 10 CD là CD3, CD5, CD10, CD20, BCL2, BCL6, CYCLIN D1, MUM1, Ki67 và MYC. Kết quả HMMD được xem là dương tính khi phản ứng kháng nguyên-kháng thể bắt màu > 30% tế bào.

- Xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH): Tìm tái sắp xếp gen MYC, BCL2 và BCL6 bằng cách sử dụng bốn đoạn thăm dò MYC, BCL2, BCL6 và IgH. Sau đó, khảo sát trên 100 tế bào u ở kỳ giữa của phân bào. Tái sắp xếp một gen được xem là dương tính khi nhân tế bảo có chuyển vị gen làm thay đổi tín hiệu màu kép > 10 - 20% tế bào.

• Điều trị:

- Hóa trị: Phác đồ R-CHOP x 6 chu kỳ.

- Phác đồ R-CHOP (chu kỳ 21 ngày):

Rituximab 375mg/m^2 TTM ngày 1; Cyclophosphamide 750mg/m^2 TTM ngày 1.

Doxorubicin 50mg/m^2 TTM ngày 1; Vincristine 1,4mg/m^2 TTM ngày 1.

Prednison 45mg/m^2 uống ngày 1 - 5 (thay bằng methyl-prednisolone).

- Xạ trị: Hóa trị phối hợp với xạ trị khi bệnh nhân ở giai đoạn I, II kèm tổn thương kích thước lớn (> 7,5cm). Liều xạ 36 - 40Gy, phân liều 2Gy/5 lần/tuần.

- Dự phòng tái hoạt hóa HBV: Bệnh nhân có HbsAg (+) hoặc HbsAg (-), anti HbC total (+) được điều trị dự phòng tái hoạt hóa siêu vi B bằng Tenofovir 300mg/ngày hoặc Entercavir 0,5 mg/ngày trước hóa trị 7 ngày và sau khi kết thúc điều trị 12 tháng.

2.2.4. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

• Chẩn đoán mô bệnh học ULBLLT theo phân loại WHO 2016.

- Xếp giai đoạn theo hệ thống Ann Arbor 1971.
- Đánh giá đáp ứng điều trị, thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ.theo IWG 1999.
- Đánh giá tác dụng phụ của hóa trị theo CTCAE của NCI (2006).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 48 bệnh nhân ULBLLT, CD20(+) trong đó có 39 trường hợp cho kết quả xét nghiệm FISH, chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. Một số đặc điểm lâm sang và cận lâm sàng của ULBLLT, CD20(+):

3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm (n)	Số trường hợp (%)	Đặc điểm (n)	Số trường hợp (%)
Giới (48)		**Tuổi (48)**	
Nam	27 (56,3)	< 60	29 (60,4)
Nữ	21 (43,7)	≥ 60	19 (39,6)
Tỷ lệ nam:nữ	1,3:1	Tuổi trung bình	52,7
Triệu chứng đầu tiên (48)		**Thời gian khởi phát bệnh(48)**	
Hạch ngoại vi lớn	42 (87,5)	1 - 3 tháng	34 (70,8)
Khác (sốt, nuốt vướng…)	6 (12,5)	> 3 tháng	14 (29,2)
Triệu chứng B (48)		**Kích thước tổn thương (48)**	
Có	15 (31,3)	≤ 7,5cm	44 (91,7)
Không	33 (68,7)	> 7,5cm	4 (8,3)
Tổn thương hạch (48)		**Tổn thương ngoài hạch (23)**	
Hạch cổ	42 (87,5)	Đầu cổ	12 (52,2)
Hạch nách	23 (47,9)	Dạ dày	4 (17,4)
Hạch ổ bụng	21 (43,8)	Đại tràng	2 (8,7)
Hạch bẹn	12 (25)	Ruột non	1 (4,3)
Hạch trung thất	11 (22,9)	Khác (lách, gan, phổi…)	4 (17,4)
Giai đoạn (48)		**LDH máu (48)**	
I - II	27 (56,3)	Tăng	23 (47,9)
III - IV	21 (43,7)	Bình thường	25 (52,1)
Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT) (48)		**Phân nhóm theo Hans (48)**	
0 - 2 điểm	37 (77,1)	Trung tâm mầm	21 (43,7)
3 - 5 điểm	11 (22,9)	Không trung tâm mầm	25 (52,1)
		Không xếp loại	2 (4,2)
Biểu hiện protein (48)		**Tái sắp xếp gen (39)**	
		MYC	7 (17,9)
Có đồng biểu hiện	34 (70,8)	BCL2	4 (10,3)
Không có	12 (25)	BCL6	5 (12,8)
Không nhuộm	2 (4,2)	MYC và BCL2/BCL6	2 (5.2)
		Không tái sắp xếp	21 (53,8)

3.1.2. Đặc điểm của 39 bệnh nhân theo tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6:

Không khác biệt giữa hai nhóm có và không TSX gen MYC, BCL2, BCL6 (p > 0,05).

3.2. Kết quả điều trị:

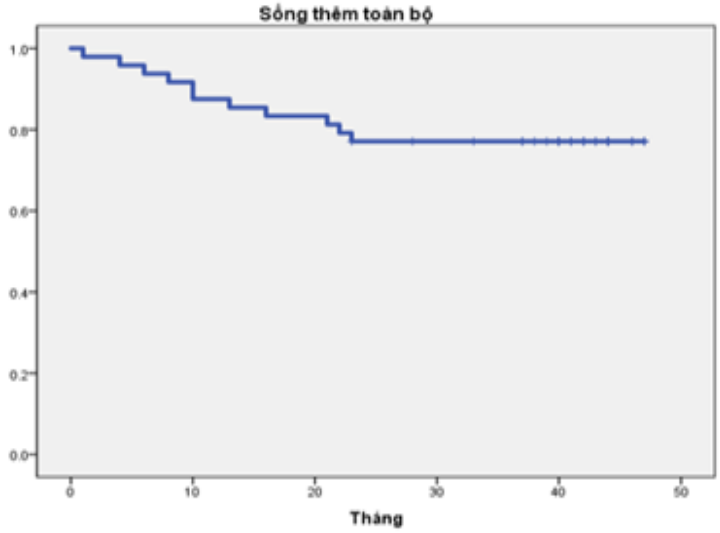
3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng:

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân nghiên cứu và bệnh nhân có tái sắp xếp gen

Kết quả điều trị (n)	**Số trường hợp (%)**	**Kết quả điều trị (n)**	**Số trường hợp (%)**
Phương pháp điều trị (48)		**Số chu kỳ hóa trị (48)**	
Hóa trị Hóa trị phối hợp xạ trị	46 (95,8) 2 (4,2)	Đủ 6 chu kỳ 1 - 5 chu kỳ	42 (87,5) 6 (12,5)
Liều thực tế hóa trị/ lý thuyết		**Đáp ứng lúc kết thúc điều trị**	
100% liều 85 - 95% liều 75 - 80% liều < 75 liều	30 (62,5) 12 (25) 6 (12,5) 0	Đáp ứng hoán toàn (ĐUHT) Đáp ứng một phần (ĐUMP) Bệnh ổn định Bệnh tiến triển	34 (70,8) 11 (22,9) 2 (4,2) 1 (2,1)
ĐUHT theo số gen TSX của 34 bệnh nhân có kết quả FISH (39)	**p = 0,93**	**ĐUHT theo loại gen TSX của 34 bệnh nhân có kết quả FISH (39)**	**(%)/(%)**
Không tái sắp xếp	24 (70)	Có/ không tái sắp xếp MYC	16,7/83,3 (p = 0,64)
Tái sắp xếp 1 gen	8 (23,3)	Có/ không tái sắp xếp BCL2	6,7/93,3 (p = 0,23)
Tái sắp xếp 2 gen	2 (6,7)	Có/ không tái sắp xếp BCL6	16,7/83,3 (p = 0,63)

3.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm

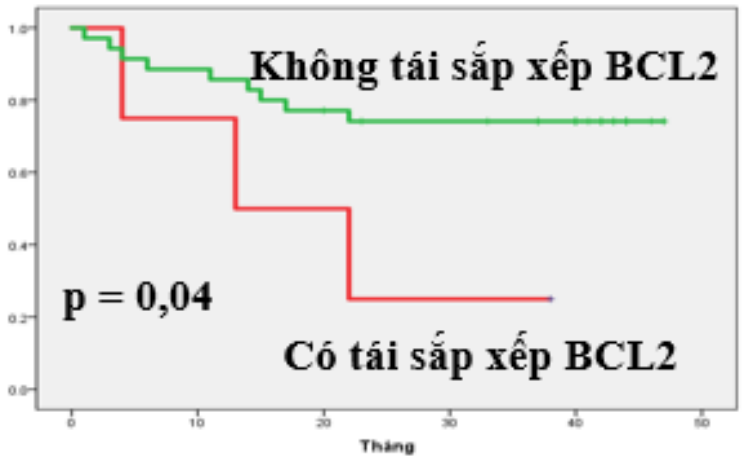
a. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển (STKTT) 3 năm



Biểu đồ 1. STKTT của 48 bệnh nhân

Tg STKTT trung bình = 35,4 tháng (30,5 - 40,4).

Tỷ lệ STKTT 3 năm = 68,6%.



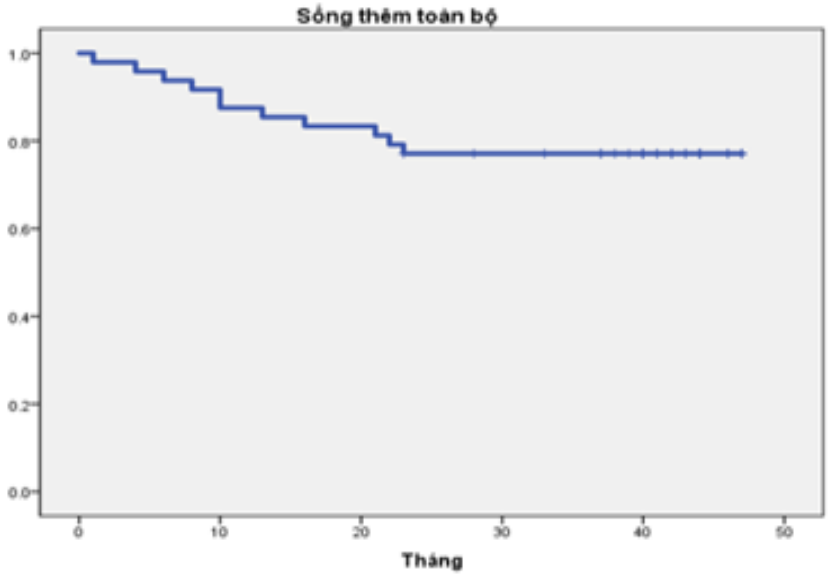
Biểu đồ 2. STKTT theo BCL2 của 39 bệnh nhân

Tỷ lệ STKTT 3 năm: Có TSX BCL2 = 25%.
Không TSX BCL2 = 74,2% (p = 0,04).

• Phân tích đơn biến cho thấy có **năm yếu tố tiên lượng xấu** là: Có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, tổn thương ngoài hạch ≥ 2 vị trí, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen BCL2 ảnh hưởng đến STKTT có ý nghĩa (kiểm định Log Rank: p < 0,05).

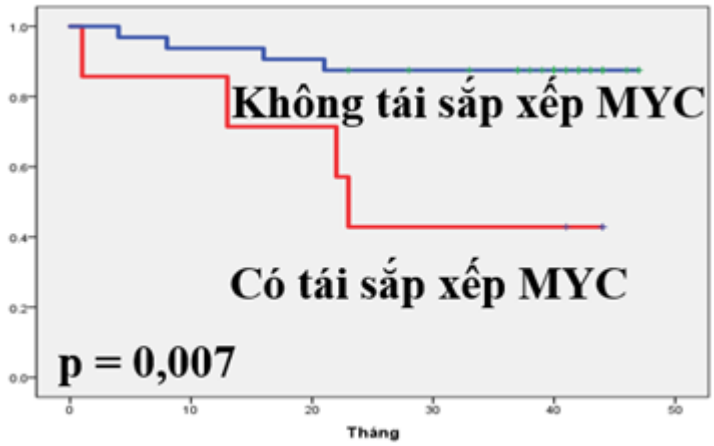
• Phân tích đa biến hồi qui Cox 5 yếu tố trên: Không có yếu tố nào kết hợp có ý nghĩa với giảm STKTT của bệnh nhân nghiên cứu (p > 0,05).

b. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (STTB) 3 năm



Biểu đồ 3. STTB của 48 bệnh nhân

Tg STTB trung bình = 39,0 tháng (34,7 - 43,2).
Tỷ lệ STTB 3 năm = 77%.



Biểu đồ 4. STTB theo MYC của 39 bệnh nhân

Tỷ lệ STTB 3 năm: Có TSX MYC = 42,9%.
Không TSX MYC = 87,5% (p = 0,007).

• Phân tích đơn biến cho thấy **bốn yếu tố tiên lượng xấu** là: Có triệu chứng B, tổn thương tủy xương, LDH máu tăng và có tái sắp xếp gen MYC ảnh hưởng đến STTB của bệnh nhân nghiên cứu có ý nghĩa (kiểm định Log Rank: p < 0,05).

• Phân tích đa biến hồi qui Cox cho thấy **ba yếu tố kết hợp có có ý nghĩa với giảm STTB** của bệnh nhân là: Có triệu chứng B (HR: 0,024), LDH máu tăng (HR: 0,123) và có tái sắp xếp gen MYC (HR: 0,024).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ULBLLT, CD2(+):

4.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu:

• Giới: Nam thường gặp hơn nữ, tỷ lệ nam: nữ = 1,3:1. Tỷ lệ này phù hợp với tác giả nước ngoài và trong nước: Shi Y (1,27:1)[7], Nguyễn Tuyết Mai (1,03:1)[8].

• Tuổi: Tuổi trung bình 52,7 tuổi; dưới 60 tuổi (60,4%) nhiều hơn trên 60 tuổi (39,6%). Tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi phù hợp với tác giả nước ngoài. Theo Ting CY: Tuổi trung bình là 54,1 tuổi[9]. Tuy vậy, tuổi trung bình của bệnh nhân chúng tôi lớn hơn so với tác giả trong nước. Theo Nguyễn Tuyết Mai: Tuổi trung bình là 46,8 tuổi[8]. Lý do: Trong nghiên cứu này có nhiều bệnh nhân dưới 60 tuổi hơn (81,8% so với 60,4% của chúng tôi), vì thế tuổi trung bình nhỏ hơn.

• Triệu chứng đầu tiên: Hạch ngoại vi lớn thường gặp (87,5%). Các triệu chứng khác ít gặp hơn. Kết quả này phù hợp với Armitage, nhưng cao hơn Phạm Thị Quế: Hạch ngoại vi lớn (49,1%)[10]. Sự khác biệt với nghiên cứu chúng tôi do tác giả trong nước chọn đối tượng nghiên cứu là UATKH tế bào B.

• Thời gian khởi phát bệnh: Đa số bệnh nhân (70,8%) có thời gian khởi phát bệnh ngắn 1 - 3 tháng. Phù hợp với y văn: Đây là loại bệnh tiến triển nhanh. Kết quả này cũng phù hợp với Phạm Thị Quế: Thường gặp 1 - 3 tháng (89,7%)[10].

• Triệu chứng B: Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng B là 31,3%. Phù hợp với Colomo (39%) nhưng cao hơn Nguyễn Tuyết Mai (16,4%) do bệnh nhân vừa u lympho độ ác cao và thấp, nên tỷ lệ triệu chứng B thấp hơn.

• Tổn thương hạch: Hạch cổ là vị trí tổn thương thường gặp nhất (87,5%), kế đến là hạch nách - ổ bụng - bẹn - trung thất. Gần phù hợp với Phạm Thị Quế[10].

• Tổn thương ngoài hạch: Hai vị trí thường gặp là vòng Waldeyer 52,2% và đường tiêu hóa 30,4% (trong đó dạ dày 17,4% > đại tràng 8,7% > ruột non 4,3%). Phù hợp y văn: Amiđan - vòm hầu và đường tiêu hóa là hai vị trí ngoài hạch thường gặp.

• Kích thước tổn thương: Phần lớn bệnh nhân có kích thước tổn thương < 7,5cm (91,7%). Ít gặp hơn là > 7,5cm (8,3%). Tổn thương > 7,5cm được xem là tổn thương kích thước lớn (bulky) theo tiêu chuẩn mới khuyến cáo của NCCN (trước đây là 10cm). Theo Shi Y: Tỷ lệ hạch ≥ 10cm là 9,2% và hạch < 10cm là 90,8%[7].

• Xếp giai đoạn (GĐ): GĐ I - II (56,3%) nhiều hơn GĐ III - IV (43,7%). Phù hợp với tác giả Shi Y: GĐ I - II (64,7%), GĐ III - IV (35,3%)[7]. Phân tích sự liên hệ giữa GĐ và triệu chứng B cho thấy GĐ III - IV có tỷ lệ triệu chứng B nhiều gấp đôi GĐ I - II (20,8% so với 10,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định χ^2 , p = 0,03). Kết quả này của chúng tôi gần giống với kết quả của Phạm Thị Quế: Tỷ lệ triệu chứng B 10,9% ở GĐ III - IV so với 5,5% ở GĐ I - II[10].

• LDH máu trước điều trị: Tỷ lệ LDH máu tăng trước điều trị là 47,9%, phù hợp với Shi Y 45,2%[7]. Đây là yếu tố dùng để tiên lượng, theo dõi đáp ứng điều trị và tái phát.

• Chỉ số tiên lượng quốc tế (CSTLQT): Tỷ lệ các nhóm nguy cơ từ cao đến thấp. Kết quả này phù hợp với tác giả trong nước và ngoài nước.

• Phân nhóm TTM và KTTM: Phân nhóm TTM 45,7% thấp hơn KTTM 54,3%. Phù hợp với Hans: TTM 42%, KTTM 58%[4].

• Phân nhóm đồng biểu hiện protein MYC và BCL2/BCL6: Đồng biểu hiện protein 73,9%, không đồng biểu hiện protein 26,1%. Tỷ lệ đồng biểu hiện của chúng tôi cao hơn tác giả nước ngoài (29 - 44%), do sự khác biệt về điểm cắt của protein MYC[4].

• Tỷ lệ tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6 của 39 bệnh nhân: Tỷ lệ tái sắp xếp gen: MYC = 17,9% (y văn 5 - 15%); BCL2 = 10,3% (y văn 20 - 30%); BCL6 = 12,8% (y văn 30 - 40%); hai gen MYC và BCL2/BCL6 = 5,1% (y văn 5 - 10%)[4]. Như vậy so với y văn, kết quả chúng tôi có tái sắp xếp MYC và hai gen là phù hợp, BCL2 và BCL6 thấp hơn. Đây là hạn chế của đề tài, lần đầu tiên thực hiện FISH.

4.1.2. Đặc điểm của bệnh nhân tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6:

• Đặc điểm chung bệnh nhân tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6: Đa số thuộc KTTM, không có sự liên hệ giữa tái sắp xếp gen và biểu hiện protein tương ứng. Kết quả của chúng tôi phù hợp với Ting[9].

• Đặc điểm của 2 bệnh nhân tái sắp xếp hai gen MYC và BCL2/ BCL6: Đều là nam, < 60 tuổi, LDH tăng, GĐ II và III, một thuộc TTM, một không xếp loại. Phù hợp với y văn: Tái sắp xếp hai gen thường gặp ở nam giới, trung vị tuổi lúc chẩn đoán là 60 tuổi, thường đi kèm với LDH tăng, CSTLQT cao, GĐ tiến xa, phân nhóm TTM[4].

4.2. Kết quả điều trị:

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng:

a. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân nghiên cứu:

• Phương pháp điều trị: Hóa trị là điều trị chủ yếu chiếm 46 trường hợp (95,8%); hóa trị phối hợp xạ trị có 2 trường hợp (4,2%) ở

GĐ sớm I - II, hạch cổ kích thước lớn > 7,5cm.

• Số chu kỳ hóa trị: Bệnh nhân hóa trị đủ 6 chu kỳ chiếm 42 trường hợp (87,5%); hóa trị < 6 chu kỳ chiếm 6 trường hợp (12,5%). Đây cũng là hạn chế của đề tài.

• Liều thực tế hóa trị: Đa số có liều thực tế = 85 - 100% liều lý thuyết (87,5%), còn lại có liều thực tế = 75 - 80% liều lý thuyết (12,5%).

• Đáp ứng lúc kết thúc hóa trị: Tỷ lệ ĐUHT = 70,8%; ĐUMP = 22,9%. Tỷ lệ ĐUHT 70,8% của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu LNH98-5 (75%)[11], thấp hơn Nguyễn Tuyết Mai (92,8%). Hai trường hợp có xạ trị giúp tăng từ ĐUMP lên ĐUHT, như vậy xạ trị có lợi ở bệnh nhân có tổn thương bulky, phù hợp với y văn.

Sự liên hệ giữa tỷ lệ ĐUHT với kích thước tổn thương: > 7,5cm thì tỷ lệ ĐUHT giảm, có ý nghĩa thống kê (p = 0,005). Theo Vũ Hồng Thăng và Nguyễn Tuyết Mai: ĐUHT cao hơn với kích thước < 10cm) và thấp hơn với kích thước ≥ 10cm[8].

b. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6:

Phân tích ĐUHT với TSX chung và với TSX từng gen cho thấy không có sự khác biệt (p > 0,05). Phù hợp với y văn: các tái sắp xếp gen không ảnh hưởng ĐUHT[9].

4.2.2. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ 3 năm:

• Bệnh nhân nghiên cứu:

- Tỷ lệ STKTT 3 năm = 68,6%. Phù hợp với nghiên cứu LNH03 - 6B: 60%[11].

- Tỷ lệ STTB 3 năm = 77%. Phù hợp với nghiên cứu LNH03-6B: 72%[11].

• Bệnh nhân tái sắp xếp gen MYC, BCL2, BCL6:

Bảng 3. So sánh kết quả sống thêm với các tác giả trong và ngoài nước[12]

Gen	Nghiên cứu (n)	Tỷ lệ tái sắp xếp	Phác đồ điều trị	Kết quả của nhóm có tái sắp xếp so với không có
MYC	Savage (135) Akyurek (239) **Chúng tôi (39)**	9% 6% **17,9%**	RCHOP RCHOP **RCHOP**	STKTT và STTB xấu hơn STTB xấu hơn **STTB xấu hơn** STTB 3 năm: MYC + 42,9% MYC - 87,5% (p < 0,05)
BCL2	Visco (327) **Chúng tôi (39)**	- **10,3%**	RCHOP **RCHOP**	STKTT xấu hơn **STKTT xấu hơn** STKTT 3 năm: BCL2 + 25% BCL2- 74,2% (p < 0,05)
BCL6	Copie-Bergman (71) **Chúng tôi (39)**	30% **12,8%**	RCHOP **RCHOP**	Không ảnh hưởng **Không ảnh hưởng**
MYC và BCL2/ BCL6	Petrich (311)	-	RCHOP/ R-HyperCAVD/ DA-EPOCH-R/ R-ICE/ Củng cố ghép	STKTT và STTB xấu hơn STKTT 2 năm 40%; STTB 2 năm 49%
	Chúng tôi (39)	**5,1%**	**RCHOP**	**Không ảnh hưởng**

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi kiến nghị xét nghiệm tìm tái sắp xếp gen MYC và BCL2 ngay lúc chẩn đoán ULBLLT để giúp tiên lượng bệnh, từ đó có thể lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Armitage J.O, Gascoyne R.D, Lunning M.A et al.** Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017; 390:298-310.
2. **Swerdlow S.H, Campo E, Pileri S.A et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127(20): 2375-2390.
3. **Friedberg J.W, Fisher R.** Large-Cell Lymphoma. In: Canellos GP, Lister TA, Young B. The Lymphomas, 2 nd edition. New York, NY: Saunder Elsevier; 2006: 295-303.
4. **Shaoying L, Ken H.Y and Medeiros J.L.** Diffuse Large B-cell Lymphoma. Pathology. 2018; 50(1): 74-87.
5. **Sehn L.H and Salles G. DLBCL.** New Engl Med. 2021; 384(9): 842-858.
6. **Habermann T.M, Weller E.A, Morisson V.A et al.** Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24: 3121-3127.
7. **Shi Y, Han Y, Yang J et al.** Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal and extranodal primary sites origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institute in China. Chinese Journal of Cancer Research. 2019; 31(1): 152-161.
8. **Nguyễn Tuyết Mai.** Kết quả điều trị U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B có CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại bệnh viện K. Tạp chí Y học Thực hành. 2013; 870(5): 20-23.
9. **Ting C.Y, Chang K.M, Kuan K.W et al.** Clinical Significance of BCL2, C-MYC, and BCL6 Genetic Abnormalities in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Clinical and Pathological Correlation Study of 120 Patients. Int. J. Med. Sci. 2019; 16: 556-566.
10. **Phạm Thị Quế.** Đánh giá kết quả điều trị hóa chất phác đồ R-CHOP trong U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tại bệnh viện K. Luận văn thạc sĩ Y học. 2011. Trường Đại học Y Hà Nội.
11. **Delarue R, Tilly H, Mounier N et al.** Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 525-533.
12. **Freedman A.S and Friedberg J.W.** Initial treatment of advanced stage diffuse large B-cell lymphoma. UpToDate. Published 2018. Accessed June 26, 2018.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LYMPHÔM KHÔNG HODGKIN CÓ LIÊN QUAN TỚI ĐẶT TÚI ĐỘN NGỰC THẨM MỸ VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Phạm Huỳnh Anh Tuấn[1], Nguyễn Anh Luân[2], Trần Bữu Ngọc[3], Trần Nguyên Kha[4], Lưu Hùng Vũ[5]

TÓM TẮT

Bệnh Lymphôm tế bào lớn thoái sản – liên quan đến đặt túi độn thẩm mỹ ở ngực (BIA - ALCL) là loại bệnh lymphôm không Hodgkin hiếm gặp, chiếm tỉ lệ thấp trong nhiều bệnh lý lymphom T – ngoại vi. Tính đến năm 2020, có khoảng trên dưới 500 trường hợp được báo cáo trên thế giới, trường hợp đầu tiên được báo cáo vào năm 1997 bởi Keech và Creech. Việc chẩn đoán chủ yếu dựa vào các xét nghiệm dịch viêm quanh túi độn và hóa mô miễn dịch. Các tác giả cho rằng việc sử dụng túi độn ngực loại bề mặt nhám gây ra bệnh lý này, sau 7 - 10 năm đặt túi độn ngực thẩm mỹ. Việc điều trị chủ yếu dựa vào phẫu thuật lấy túi độn và lớp vỏ bao nếu ở giai đoạn sớm, giai đoạn trễ thì cần kết hợp hóa trị. Nhìn chung, đây là bệnh lý hiếm gặp nhưng tiên lượng khá tốt nếu được phát hiện sớm. Chúng tôi báo cáo 01 trường hợp BIA - ALCL ở bệnh nhân nữ, 53 tuổi, được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM năm 2022 và hồi cứu lại y văn về loại bệnh lý này.

Từ khóa: Lymphôm tế bào lớn thoái sản, túi độn.

SUMMARY

A CASE REPORT OF BREAST IMPLANT - ASSOCIATED ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA AND LITERATURE REVIEW

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA - ALCL) is a rare type of non-Hodgkin lymphoma (NHL) disease, accounting for a low proportion of many peripheral T-cell lymphoma diseases. As of 2020, there are approximately 500 cases reported worldwide, the first case being reported in 1997 by Keech and Creech. Diagnosis is mainly based on tests of peri-implant inflammation liquid and immunohistochemistry. The authors believe that the use of rough surface breast implants causes this pathology, after 7 - 10 years of use implants. Treatment is mainly based on surgery to remove the implant and capsule, if in the early stage, or in the late stage, chemotherapy is needed. In general, this is a rare disease but the prognosis is quite good if detected early. We report 01 case of BIA - ALCL in a female patient, 53 years old, diagnosed and treated at Ho Chi Minh City Oncology Hospital in 2022 and retrospectively review the literature on this type of disease.

[1]*BSCKII. Phó Trưởng khoa Ngoại tuyến vú - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*BSCKII. Trưởng khoa Ngoại tuyến vú - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*BSCKII. Bác sĩ điều trị khoa Nội huyết học, hạch - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[4]*BSCKI. Bác sĩ điều trị khoa Ngoại tuyến vú - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[5]*TS.BS. Trưởng khoa Nội huyết học, hạch - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Huỳnh Anh Tuấn

Email:phamhuynhanhtuan22041984@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Keywords: Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), implant, BIA – ALCL.

I. BỆNH ÁN

Bệnh nhân Phan T. T. T, nữ, sinh năm 1970.

Nghề nghiệp: Kinh doanh tự do.

Địa chỉ: Hóc Môn, TP Hồ Chí Minh.

Lý do nhập viện: Bướu vú (T).

1.1. Bệnh sử:

Cách nhập viện khoảng 06 tháng, bệnh nhân sờ thấy bướu vú (T), ấn đau, to nhanh, nên bệnh nhân đến Bệnh viện (BV) Ung Bướu TP. HCM khám và điều trị.

1.2. Tiền căn:

- Đặt túi độn ngực thẩm mỹ hai bên, cách đây 14 năm (không rõ giấy tờ).

- Cách đây 01 năm, bệnh nhân được phẫu thuật lấy túi ngực hai bên vì đau và biến dạng ngực nhiều (tại BV Triều An), và được sinh thiết vỏ bao quanh túi, kết quả giải phẫu bệnh là bướu trung mô kém biệt hóa.

1.3. Khám lâm sàng:

- Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, da niêm hồng, tuyến giáp không to, hạch ngoại vi không sờ chạm.

- Bướu vú (T) 02 khối, ¼ trên ngoài – kích thước 4cm và ở 6g – cách núm vú 4cm – kích thước 5cm, 02 khối này có chung tính chất, sượng, dính, giới hạn không rõ, ấn đau, không xâm lấn ra da, không có tiết dịch núm vú.

- Hạch nách hai bên không sờ chạm.

- Hạch trên đòn (T) kích thước 1cm, chắc, di động.

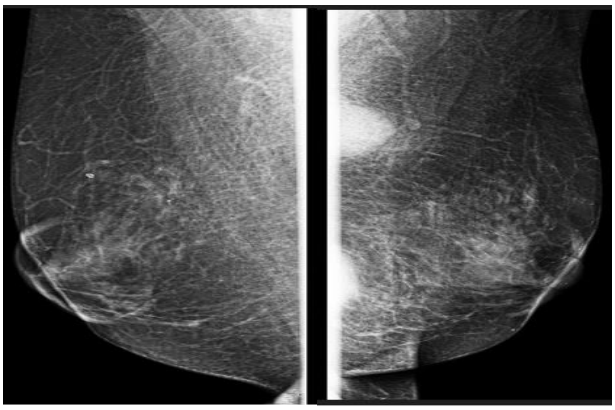
- Các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.

1.4. Kết quả cận lâm sàng:

- Kết quả xét nghiệm máu, sinh hóa trong giới hạn bình thường.

- Siêu âm vú – nách: Các tổn thương vú (T) nằm ngoài nhu mô tuyến vú, có chỗ liên quan thành ngực (T), phân biệt với viêm giả u, đánh giá BIRADS – US 4C.

- Nhũ ảnh: Đa tổn thương vú (T), thấy 1 phần trên thế MLO, đậm độ cao, kém rõ, bờ không đều, đánh giá BIRADS 5.



Nguồn: Khoa Ngoại tuyến vú – BVUB TP. HCM

- CT Scan ngực (có cản quang): Sang thương bắt cản quang cạnh ngoài cơ ngực lớn bên (T), bờ rõ, kích thước 29 x 30mm, các sang thương tương tự rải rác khoang liên sườn trước 4 – 5 (kích thước 14 x 20mm) và khoang liên sườn trước 5 – 6 (kích thước 45 x 32mm). Kết luận: Đa u phần mềm thành ngực bên (T), nhu mô phổi hai bên bình thường.



Nguồn: Khoa Ngoại tuyến vú – BVUB TP. HCM

- MRI tuyến vú hai bên (có cản từ): 03 bướu vú (T), kích thước lớn nhất là 40 x 55mm, đã xâm nhập cơ ngực lớn và cơ gian sườn, không ghi nhận hạch nách bệnh lý hai bên, đánh giá BIRADS 5.

- Sinh thiết lõi kim bướu vú (T), dưới hướng dẫn siêu âm: Bướu ác tính kém biệt hóa.

- FNA/SA hạch trên đòn (T): Hạch viêm.

1.5. Chẩn đoán sơ bộ: Theo dõi ung thư vú (T)

- Hướng xử lý: sinh thiết một phần sang thương vú (T) để có kết quả giải phẫu bệnh lý.

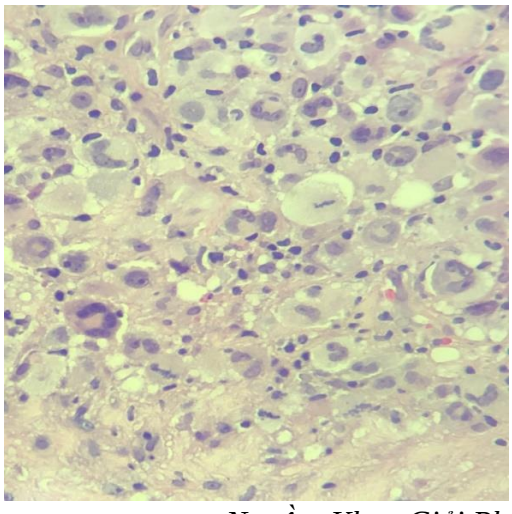
- BN được sinh thiết một phần bướu vú (T) vị trí ¼ trên ngoài, ghi nhận bướu vú (T) nằm ngoài mô tuyến vú, màu hồng nhạt, trơn láng, bở, giới hạn kém rõ, sinh thiết 1 mẫu mô 2cm, gửi làm giải phẫu bệnh lý.

1.6. Kết quả giải phẫu bệnh: Bướu ác tính kém biệt hóa, nghi ngờ lymphôm không Hodgkin, đề nghị hóa mô miễn dịch.

Hóa mô miễn dịch: CD30(+) mạnh lan tỏa, PAN CREATIN (-), CD20(-), CD2(-), CD4(-), CD5(-), ALK(-).

Nghĩ đến lymphôm tế bào lớn thoái sản, liên quan đến đặt túi ngực (Breast implant – associated anaplastic large cell lymphoma).

Đại thể trên lame nhuộm HE (vật kính 40x) ghi nhận hình ảnh tế bào bướu có nhân lớn, dị dạng, tăng sắc, hình móng ngựa.



Nguồn: Khoa Giải Phẫu Bệnh – BVUB TP. HCM

1.7. Chẩn đoán xác định: Lymphôm không Hodgkin (liên quan đặt túi ngực) giai đoạn IIAE (bướu vú trái).

BN được hội chẩn khoa, đề nghị hướng điều trị là hóa trị tại khoa Nội huyết học – hạch.

Tại khoa Nội huyết học, hạch, bệnh nhân được chẩn đoán: Lymphôm không Hodgkin giai đoạn IIAE (bướu vú trái), T4N0M0 (theo MDACC TNM), IPI 1 điểm.

1.8. Hướng xử trí: Hóa trị phác đồ CHOEP 06 chu kỳ, cân nhắc xạ trị, dự phòng xâm nhập thần kinh trung ương bằng Methotrexate.

Đến tháng 12/2022: BN đã hóa trị được 05 chu kỳ CHOEP. Kết quả siêu âm sau hóa trị: bướu tan hoàn toàn, không ghi nhận bất thường trên siêu âm vú – nách.

Vì lý do cá nhân, bệnh nhân bỏ điều trị. Tuy nhiên vào tháng 7/2023, chúng tôi có liên lạc lại với bệnh nhân, ghi nhận tình trạng bệnh nhân vẫn khỏe mạnh, không thấy gì bất thường, nhưng bệnh nhân từ chối quay lại tái khám.

II. TỔNG QUAN VỀ BỆNH LÝ LYMPHÔM KHÔNG HODGKIN CÓ LIÊN QUAN VỚI ĐẶT TÚI NGỰC THẨM MỸ

Lymphôm không Hodgkin có liên quan với đặt túi ngực thẩm mỹ (BIA – ALCL: Breast Implant Associated – Anaplastic Large Cell Lymphoma) là một bệnh lý lymphôm T ngoại vi xuất phát sau một thời gian dài, ở các trường hợp đặt túi độn ngực thẩm mỹ (tái tạo – thẩm mỹ vú). Lymphôm T ngoại vi chiếm khoảng dưới 15% các trường hợp Lymphôm ở người lớn. Lymphôm thoái sản tế bào lớn (ALCL) là nhóm bệnh lý đứng hàng thứ 2 đến thứ 3 trong nhóm bệnh lý lymphôm T ngoại vi[1].

Year	Reference	Contribution
1997	Keech JA and Creech BJ [1]	First reported case breast implant ALCL
2008	Roden A et al. [2]	Suggests that breast implant ALCL is a unique entity with indolent clinical course
2008	De Jong D et al. [27]	Increased risk of ALCL in patients with breast implants in case control study
2011	.Carty MJ et al. [28]	First death attributed to breast implant ALCL
2012	Talwalkar S et al. [26]	3 of 106 patients with breast lymphomas associated with breast implants
2012	Aladily T et al. [29]	Pathologic spectrum of breast implant ALCL reveals prognostic value of cases with tumor mass
2012	Lechner M et al. [30]	Cell lines used to characterize activating survival signaling pathways
2014	Miranda RN et al. [31]	Long-term follow-up revealed excellent prognosis for patients with disease confined to capsule Chemotherapy may not be indicated for all patients with breast implant ALCL
2014	Adrada BE et al. [32]	Breast implant ALCL analyzed with different modalities revealed variable sensitivity and specificity of imaging studies
2016	Hu H et al. [33]	*Ralstonia spp* identified in biofilm of capsules of affected patients
2016	Clemens MW et al. [34]	Definitive therapy requires complete surgical excision of tumor
2016	Wang SS et al. [35]	Increased risk of ALCL in patients with breast implants in cohort study
2017	Doren EL et al. [36]	Texturing of implants associated with increased risk of breast implant ALCL
2018	De Boer M et al. [37]	Estimated that 1 in 6920 women with implants develops breast implant ALCL
2018	Oishi N et al. [38]	*JAK1* and *STAT3* mutations, but no *DUSP22* or *P63* rearrangements noted in breast implant ALCL

Breast implant ALCL Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma

Nguồn: Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127:2375

Trường hợp BIA – ALCL đầu tiên được báo cáo năm 1997 bởi tác giả Keech và cộng sự, ngày càng nhiều tác giả công bố các nghiên cứu về loại bệnh lý này và đưa ra các

giả thuyết về sinh bệnh học. Nhưng đa số các nghiên cứu là báo cáo các trường hợp nhỏ lẻ, vì đây là một bệnh lý hiếm gặp; các giả thuyết đa phần nghiên về túi ngực thẩm mỹ loại có bề mặt nhám là nguyên nhân dẫn đến bệnh lý này[2].

Theo WHO, ALCL được phân thành 4 nhóm, dựa trên biểu hiện lâm sàng, đặc điểm mô học, bao gồm cả sự biểu hiện của ALK (Anaplastic lymphoma kinase)[1].

- ALK (+) ALCL nguyên phát.
- ALK (-) ALCL nguyên phát.
- PC – ALCL (Primary cutaneous ALCL).
- BIA – ALCL (Breast implant associated ALCL).

Cả 2 loại PC – ALCL và BIA – ALCL đều không biểu hiện ALK. Khác với các loại ALCL khác, PC – ALCL và BIA – ALCL có tiên lượng tốt hơn các loại ALCL còn lại, tỉ lệ sống còn trên 05 năm đạt trên 90%, đặc biệt là BIA – ALCL có diễn tiến tại chỗ - tại vùng là chủ yếu.

2.1. Dịch tễ học[2],[3]:

BIA – ALCL là một loại bệnh lý hiếm gặp, xuất độ chính xác thì chưa khảo sát được. Tuy nhiên, BIA – ALCL xuất hiện sau các trường hợp đặt túi ngực thẩm mỹ khoảng 9 – 10 năm. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 50 tuổi. Một nghiên cứu bệnh chứng ở Hà Lan trên 9 triệu phụ nữ, cho thấy nguy cơ BIA – ALCL tăng gấp 18 lần so với các phụ nữ không sử dụng túi độn ngực. Trong khoảng thời gian 10 năm (1997 đến 2016), có khoảng 134 trường hợp BIA – ALCL được báo cáo trên thế giới. Một nghiên cứu tại Mỹ năm 2017, ghi nhận tỉ lệ mắc là 1/30.000 trường hợp, tất cả đều liên quan đến sử dụng túi độn loại nhám. Tỉ lệ BIA – ALCL trên loại túi của công ty Allergan cao gấp 6 lần so với công ty Mentor. Nghiên cứu invitro ở Australia chứng minh sử dụng túi nhám có liên quan đến ALCL. Một nghiên cứu đánh giá nguy cơ tích lũy trong 26 năm, ghi nhận tỉ lệ BIA – ALCL là 1/335 trường hợp dùng túi Allergan. Năm 2019, FDA công bố thông tin là 93% số ca BIA – ALCL là dùng túi nhám, và cũng trong năm đó, FDA ra khuyến cáo thu hồi túi độn bề mặt nhám của công ty Allergan.

2.2. Cơ chế bệnh sinh[4],[5],[6],[7],[8]:

Có nhiều giả thuyết cho cơ chế bệnh sinh của BIA – ALCL, BIA – ALCL được cho là phát sinh lớp vỏ bao kế cận túi độn, sau khi đặt túi 7 – 10 năm; thường gặp 1 bên, hiếm khi bị cả 2 bên. Có một số giả thuyết như sau:

Hiện tượng viêm mãn tính kéo dài, làm chọn lọc, tăng và kéo dài tuổi thọ tế bào T, tăng tỉ lệ đột biến tế bào; chất liệu vỏ bao túi cũng như độ đàn hồi gây rò rỉ các hạt kháng nguyên, kích thích đáp ứng miễn dịch, túi nhám thường có tỉ lệ rò rỉ các hạt silicon nhiều hơn. Meza và Britez nghiên cứu cũng kết luận là hiện tượng viêm kết hợp với tế bào T quanh vỏ bao túi, gặp ở túi nhám nhiều hơn túi trơn.

Nghiên cứu invivo của tác giả Xu và Wolfram cho rằng cơ chế gây viêm ở bệnh nhân đặt túi là do phóng thích Interleukin 17 – producing T cell (Th17 T – cell).

Tác giả Kadin (2018) sử dụng kết hợp 3 phương pháp giải trình tự gene, nghiên cứu dòng chảy tế bào, cùng hóa mô miễn dịch, ghi nhận được sự xuất hiện các yếu tố JunB, Interferon và IL 17F, làm tăng biểu hiện kiểu hình Th17/Th1, cũng như kích hoạt con đường tín hiệu JAK/STAT3 cũng làm tăng biểu hiện Th17.

Một giả thuyết khác của tác giả Lechner và Laurent (2020): nghiên cứu mô hình tế bào và giải trình tự gene 54 trường hợp BIA

– ALCL, cho thấy có sự xuất hiện của con đường tín hiệu STAT3 ở 75% trường hợp, STAT3 hoạt hóa, gây tăng sinh 3 dòng TLBR, sản xuất IL 6, IL 10, Notch1, Notch2 gây viêm.

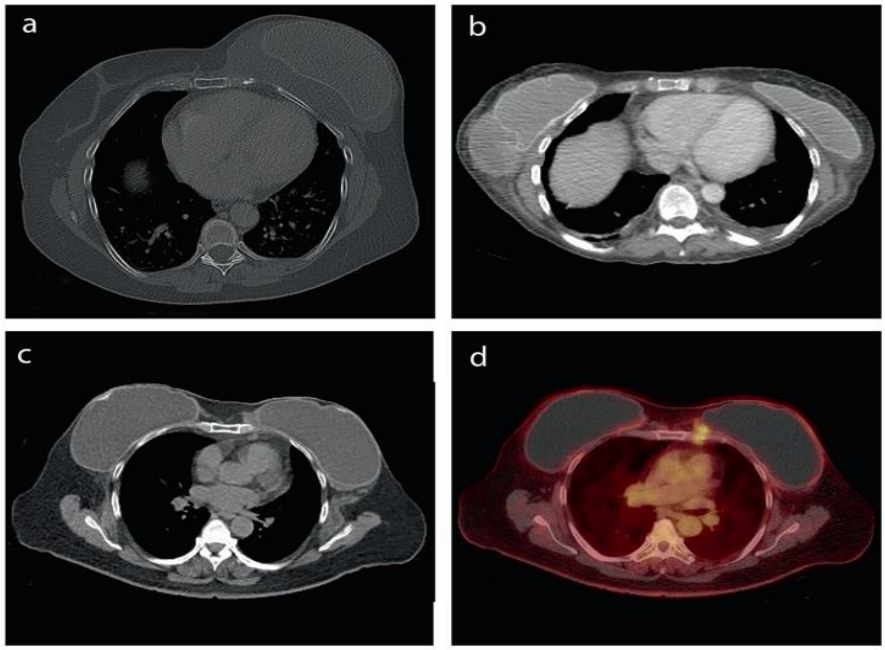
Tác giả Hu (2016) khi nghiên cứu các trường hợp BIA – ALCL, cấy mẫu dịch viêm trên lớp biofilms ở túi nhám, có ghi nhận chủng Ralstonia spp, sản xuất liopolysaccarides, kích thích tế bào Th1 sản xuất cytokine gây viêm.

2.3. Triệu chứng lâm sàng[9]:

Dịch viêm quanh vỏ bao túi xuất hiện ở 70% các trường hợp; có thể kèm theo triệu chứng sưng, đau, mất cân xứng 2 bên (60 – 70%). Dịch viêm kèm theo bướu hay gặp ở 20% trường hợp, dấu hiệu co thắt vỏ bao ít gặp, hạch nách cùng bên chiếm 17 – 20% các triệu chứng.

2.4. Cận lâm sàng[10]:

Tác giả Adrada và cs (2014) nghiên cứu trên 50 BN BIA – ALCL ghi nhận đối với chẩn đoán dịch quanh túi thì siêu âm có độ nhạy 84% - độ đặc hiệu 75%, MRI vú có độ nhạy 82% - độ đặc hiệu 50%, PET CT chỉ hiệu quả với các trường hợp có bướu kèm theo, riêng nhũ ảnh chỉ có độ nhạy 30%.

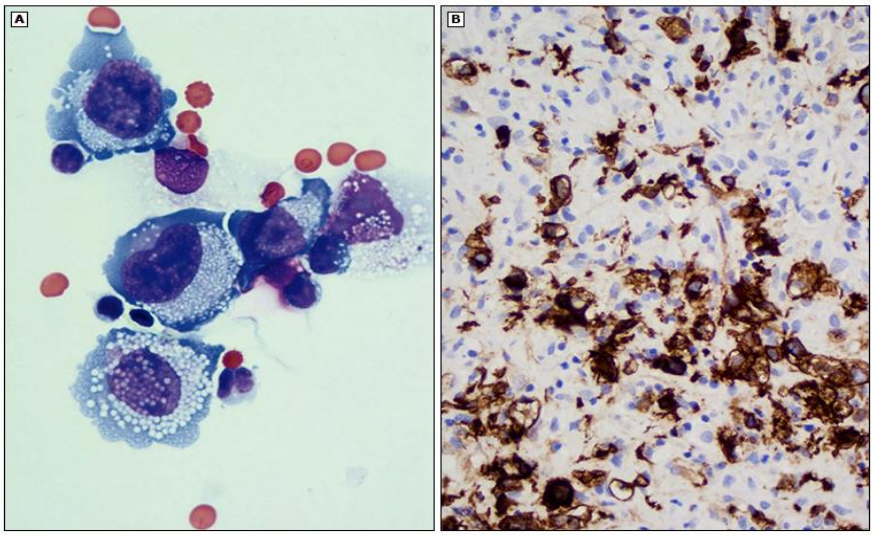


Nguồn: Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;147:1–14

Kiểu hình miễn dịch hay gặp của BIA – ALCL khi phân tích dấu ấn miễn dịch bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) là 100% trường hợp có CD 30 (+), có ALK (-), và có T - cell receptor (TCR).

Mô bệnh học: Quan sát lớp vỏ bao và bề mặt túi ghi nhận không có tế bào không điển hình, dấu hiệu đáng ghi nhận là độ đục của dịch quanh vỏ bao, thể tích dịch có thể trên 500ml; cần làm cell block chẩn đoán trong trường hợp có 1 lớp tế bào đáy vỏ bao kèm theo mô hoại tử trong dịch quanh túi. Hình thái tế bào lymphôm trong ALCL: Lớn, đa hình dạng, giàu bào tương ái toán, nhân lớn, đa thùy, tạo hình dáng đặc trưng như móng ngựa, thận, vòng hoa, hay gặp trong 70% trường hợp.

Wright-Giemsa staining from a malignant effusion of BIA-ALCL



(A) Wright-Giemsa staining from a malignant effusion demonstrating pleomorphic cells with horseshoe-shaped nuclei, nuclear folding, and abundant vacuolated cytoplasm consistent with BIA-ALCL (1000x magnification).

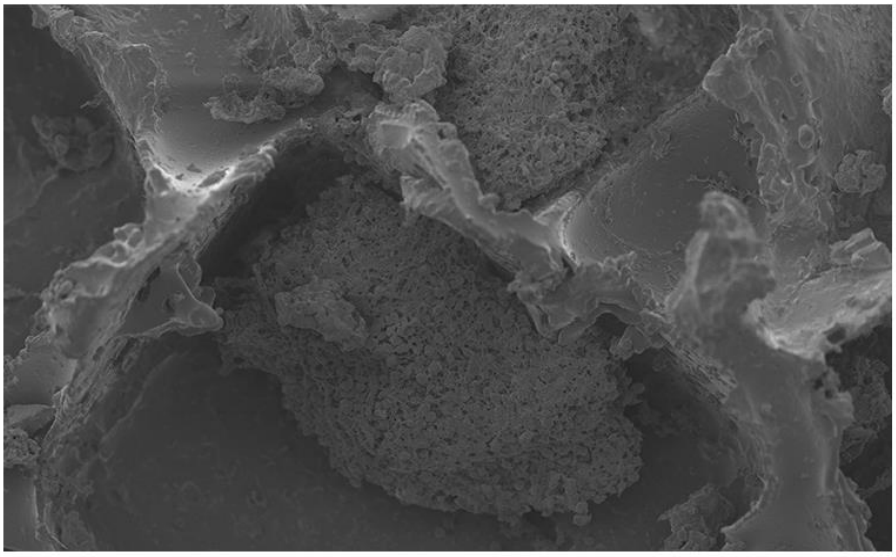
(B) Tissue section demonstrates sheets of large cells positive for CD30 staining on immunohistochemistry (440x magnification).

BIA-ALCL: breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma.

Original figure modified for this publication. Clemens MW, Miranda RN. Coming of Age, Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma After 18 Years of Investigation. Clin Plast Surg 2015; 42:605. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

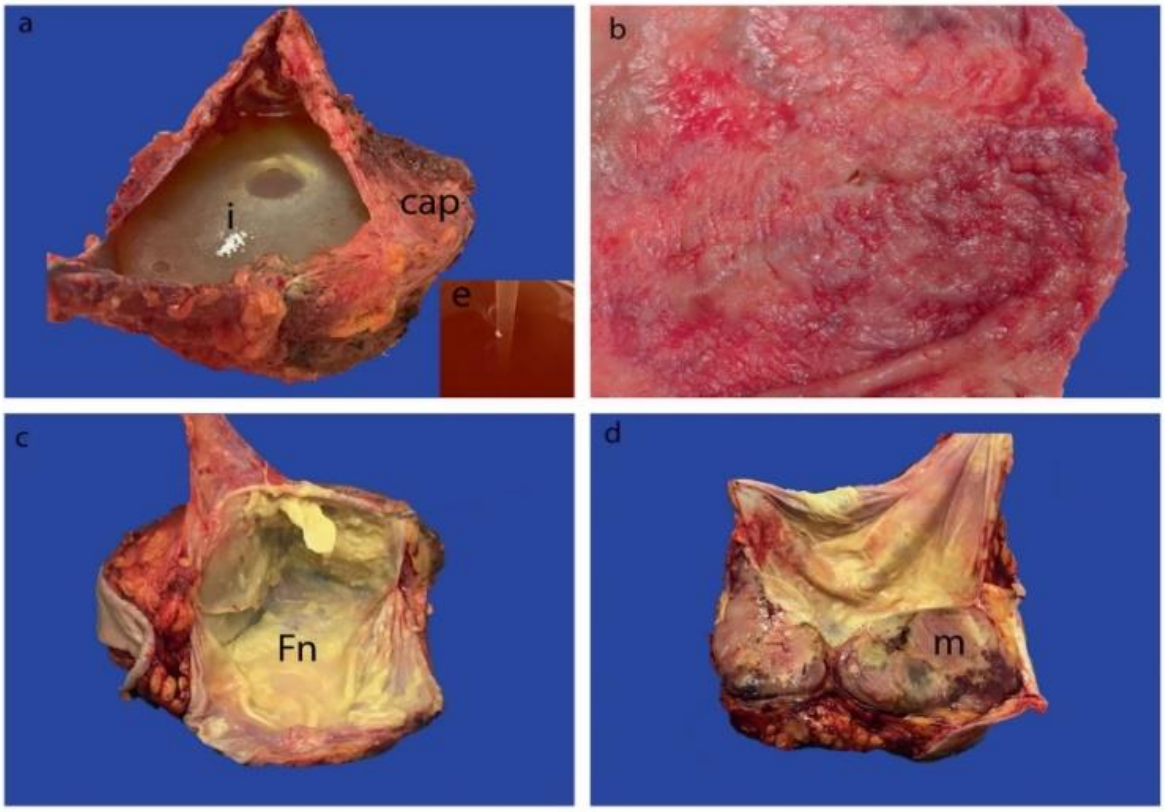
UpToDate®

Lymphoma cells on textured silicone implant



Scanning electron micrograph at 300x magnification demonstrating aggregates of lymphoma cells clustered on the surface of a textured silicone implant.

UpToDate®



Nguồn: Miranda RN, Medeiros LJ. Salt Lake City, UT: Elsevier; 2017. p. 634–43

2.5. Chẩn đoán BIA – ALCL[11]:

Theo NCCN (2022): Nghi ngờ BIA – ALCL khi có hiện tượng tụ dịch kéo dài trên 1 năm sau khi đặt túi độn ngực thẩm mỹ một thời gian dài, hoặc ghi nhận có bướu cạnh vỏ bao, và cần chọc hút dịch quanh vỏ bao túi làm xét nghiệm (dưới hướng dẫn siêu âm). Chẩn đoán xác định BIA – ALCL khi có các tiêu chuẩn sau:

Dịch quanh vỏ bao túi, có hay không có bướu kèm theo.

Tăng sinh tế bào lymphô thoái sản, giàu bào tương, nhân da dạng.

Hóa mô miễn dịch có CD30(+), ALK (-).

Flow cytometry chỉ ghi nhận dòng tế bào T (clone T – cell).

Có chuyển đoạn nhiễm sắc thể mang gene ALK (chromosome 2q23).

Chẩn đoán phân biệt với các trường hợp lymphôm vú nguyên phát: xuất phát từ mô vú, đa số là dòng B có CD20 (+); bệnh ALCL hệ thống: có ALK(+) và ALK(-) và không có liên quan với đặt túi độn; bệnh PC – ALCL cũng có ALK(-), nhưng có tổn thương da, không có bao xơ, không liên quan với đặt túi độn ngực.

2.6. Xếp giai đoạn:

Có 2 hệ thống xếp giai đoạn sử dụng cho BIA – ALCL là Lugano (biến đổi từ Ann Arbor) và BIA – ALCL staging system (MDACC).

Revised staging system for primary nodal lymphomas (Lugano classification)

Stage	Involvement	Extranodal (E) status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

Extent of disease is determined by positron emission tomograph/computed tomography (PET/CT) for avid lymphomas and CT for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.

* Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

From: Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27):3059-67. Reprinted with permission. Copyright © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

UpToDate

Staging breast implant-related anaplastic large cell lymphoma

Tumor extent (T)	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**
	Confined to effusion or a layer on luminal side of capsule	Early capsule infiltration	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule	Lymphoma infiltrates beyond the capsule
Lymph nodes (N)	**N0**	**N1**	**N2**	
	No lymph node involvement	One regional lymph node (+)	Multiple regional lymph nodes (+)	
Metastasis (M)	**M0**	**M1**		
	No distant spread	Spread to other organs/distant sites		

Stages:	
IA	T(1)N(0)M(0)
IB	T(2)N(0)M(0)
IC	T(3)N(0)M(0)
IIA	T(4)N(0)M(0)
IIB	T(1-3)N(1)M(0)
III	T(4)N(1-2)M(0)
IV	T(any)N(any)M(1)

From: Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. J Clin Oncol 2016; 34:160. Reprinted with permission. Copyright © 2016 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

UpToDate

Các tác giả trước đây hay dùng bảng xếp giai đoạn của Lugano, tuy nhiên chúng ta nhận thấy nếu sử dụng bảng phân loại của Lugano thì đa phần loại bệnh lý chỉ phân thành giai đoạn I và II, không có chi tiết và đánh giá cụ thể như bảng của MDACC, nên các tác giả sau nay ưa dùng bảng của MDACC hơn.

2.7. Điều trị (theo NCCN và ASNM–Angence Nationale de Sécurité du Médicament)[12]:

2.7.1. Bệnh khu trú tại chỗ: Phẫu thuật triệt để, và không điều trị gì thêm sau đó:

Theo Ann Arbor là giai đoạn IE.

Theo MDA TNM: là giai đoạn IA, IB, IC.

2.7.2. Bệnh tiến triển tại chỗ - tại vùng (IIE đến IV):

Hóa trị: Phác đồ có Anthracycline (CHOP, CHOEP).

Cân nhắc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng CD30: Brentuximab.

2.7.3. Bệnh tái phát: Điều trị theo phác đồ ALCL nguyên phát có ALK(-):

a. Phẫu thuật triệt để bao gồm:

Lấy túi độn, lấy túi độn ở vú đối bên.

Cắt vỏ bao toàn bộ (total capsulectomy).

Cắt rộng bướu, rìa diện cắt không còn tế bào bướu.

Không áp dụng sinh thiết hạch gác cửa (do tỉ lệ âm tính giả cao).

b. Hóa trị (theo NCT01703949 và NCT01805037):

Áp dụng từ giai đoạn II.

Bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật triệt để.

Bệnh nhân không đạt được các tiêu chuẩn của phẫu thuật triệt để.

c. Xạ trị có vai trò chưa rõ ràng:

Cân nhắc áp dụng tùy trường hợp.

So với phẫu thuật triệt để, xạ trị không cho kết quả tốt hơn.

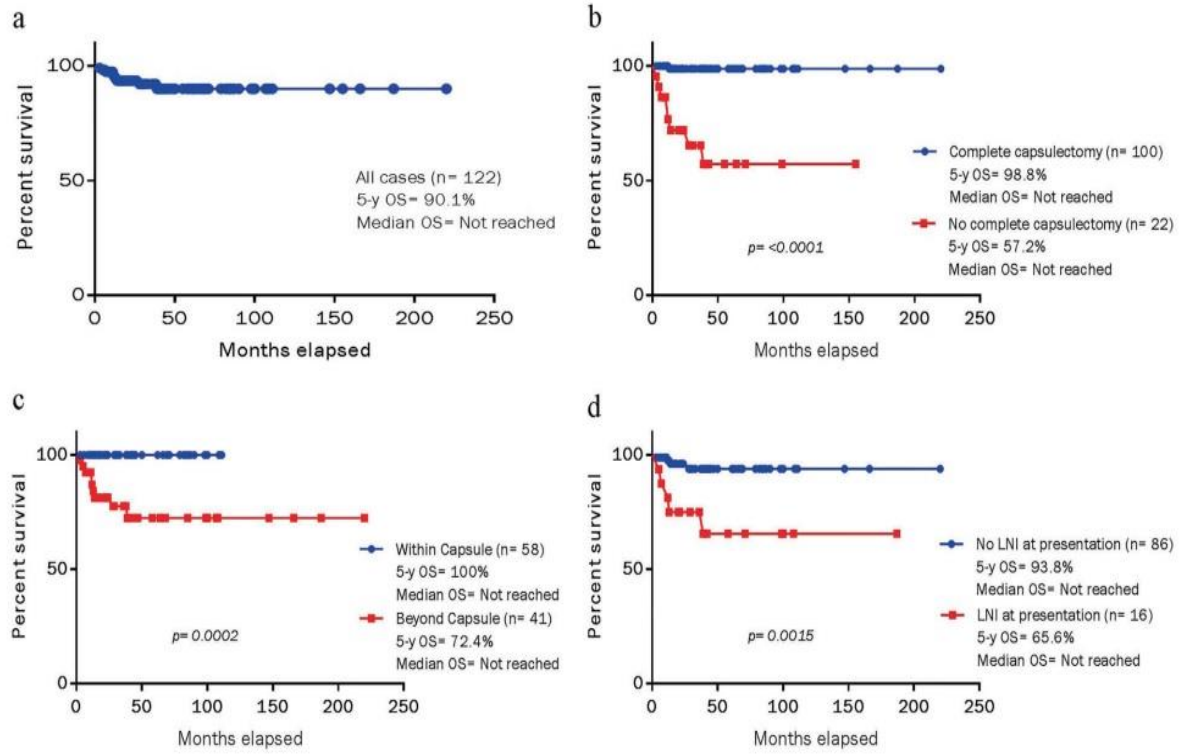
Chỉ định trong các trường hợp tiến triển tại chỗ - tại vùng, các trường hợp không phẫu thuật được, có xâm lấn thành ngực.

2.8. Tiên lượng[13],[14]:

Clemens và cộng sự nghiên cứu tổng kết ở 87 trường hợp BIA – ALCL, với trung vị

thời gian theo dõi 30 tháng, ghi nhận sống còn toàn bộ 3 năm và 5 năm là 93 – 95%, tiến hành so sánh EFS (event free survival) 1 năm ở các nhóm, có kết quả như sau: Nhóm phẫu thuật triệt để là 96%, nhóm hóa trị 70%, nhóm xạ trị 82%, nhóm không điều trị gì là 40%.

Tiên lượng chủ yếu là theo yếu tố bướu (T). BIA – ALCL là nhóm bệnh hiếm, nhưng có tiên lượng khá tốt. Các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm: Có tổn thương dạng khối, có tình trạng co thắt bên ngoài vỏ bao lan rộng (extra capsular extension), và bị 2 bên.



Nguồn: Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, et al. 2012;36:1000–8.30

2.9. Theo dõi[14],[15]:

Ít có nghiên cứu so sánh, đề cập theo dõi định kỳ, các tác giả khuyên bệnh nhân nên tái khám mỗi 06 tháng, và siêu âm mỗi đợt tái khám.

Vấn đề tái tạo lại tuyến vú hay đặt túi lại cho bệnh nhân cần cân nhắc thật kỹ, thời gian sau bao lâu cũng chưa được các tác giả thống nhất, theo NCCN: Nếu cần tái tạo lại hoặc đặt túi lại cho bệnh nhân thì nên sử dụng vạt tự thân hoặc túi trơn.

Một nghiên cứu của tác giả Lamaris (2019) trên 66 bệnh nhân được phẫu thuật triệt để, sau đó tái tạo lại bằng túi độn trơn hoặc vạt tự thân, theo dõi với trung vị thời gian là 42 tháng, ghi nhận hầu như không có biến chứng, không tái phát BIA – ALCL, có một trường hợp di căn xương, mức độ hài lòng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cao.

2.10. Pháp lý:

Hiện nay vấn đề cung cấp thông tin cho khách hàng trước khi đặt túi ngực thẩm mỹ cũng được đặt ra, mỗi khách hàng cần được

cung cấp mẫu thỏa thuận (informed consent) trước khi lựa chọn. FDA năm 2011 cũng khuyến cáo trên bao bì túi độn cần có thông tin cảnh báo cho người sử dụng.

2.11. Ghi nhận và theo dõi các trường hợp mới phát hiện:

Theo Hiệp hội phẫu thuật thẩm mỹ ASPS và FDA, cần ghi nhận các trường hợp mới mắc và theo dõi: chương trình PROFILE (Patient Registry and Outcome For breast Implant and anaplastic cell Lymphoma etiology and Epidemiology), riêng FDA còn có chương trình ghi nhận riêng trên MedWatch website.

III. BÀN LUẬN VỀ TRƯỜNG HỢP BỆNH NHÂN CỤ THỂ

Đối với bệnh nhân Nguyễn T.T. T., sau khi hồi cứu lại y văn; chúng tôi ghi nhận trên bệnh nhân có tiền căn đặt túi độn ngực thẩm mỹ, thời gian khởi phát triệu chứng cũng phù hợp (trên 10 năm), và BN đã được lấy túi độn trước đó 1 năm nhưng không cắt trọn vỏ bao, có thể vì vậy nên bệnh tái phát lại.

Đây là hình ảnh đại thể khi BN được phẫu thuật lấy túi độn, lớp bao xơ co thắt gây biến dạng túi, vỏ bao dày, dịch viêm vàng đục, nhiều giả mạc và túi độn sử dụng cho bệnh nhân là túi nhám của hang Allergan, cũng phù hợp với y văn đã đề cập.



Nguồn: Khoa Ngoại tuyến vú, BVUB TP. HCM

Sau khi sinh thiết và có kết quả GPB cũng như hóa mô miễn dịch, BN được chẩn đoán là một trường hợp BIA – ALCL giai đoạn IIAE – T4N0M0 là phù hợp y văn, do đã có bướu xâm lấn tại chỗ tại vùng, vấn đề phẫu thuật không được đặt ra mà cần chỉ định hóa trị, bệnh nhân được hóa trị với phác đồ CHOEP theo y văn, và rõ ràng có tiến

triển rất tốt sau 05 chu kỳ hóa trị. Trên siêu âm hoàn toàn không ghi nhận tổn thương, đáng tiếc là vì lý do cá nhân, BN không thể tiếp tục điều trị, nhưng cho đến hiện tại, BN vẫn có tình trạng sức khỏe ổn định, tiên lượng khá tốt cũng phù hợp y văn ghi nhận.

IV. KẾT LUẬN

BIA – ALCL là loại bệnh lý hiếm gặp, có liên quan đến việc sử dụng túi độn ngực có bề mặt nhám. Hầu hết các trường hợp là khởi phát sau 7 đến 10 năm đặt túi độn ngực. Việc chẩn đoán bệnh lý này chủ yếu dựa vào chọc hút dịch viêm quanh túi, làm cell block và hóa mô miễn dịch; đây là một loại bệnh lý thuộc dòng lympho T ngoại vi, có CD30 (+), ALK (-). Điều trị chủ yếu là phẫu thuật ở giai đoạn sớm, điều trị toàn thân ở giai đoạn trễ. Mặc dù là nhóm bệnh lý hiếm gặp nhưng tiên lượng khá tốt, tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm > 90%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127:2375.
2. **de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al.** Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. JAMA 2008; 300:2030.
3. **Doren EL, Miranda RN, Selber JC, et al.** U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Plast Reconstr Surg 2017; 139:1042.
4. **Ebner PJ, Liu A, Gould DJ, Patel KM.** J Surg Oncol 2019; 120:573.
5. **Roden AC, Macon WR, Keeney GL, et al.** Mod Pathol 2008; 21:455.
6. **Laurent C, Nicolae A, Laurent C, et al.** Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL. Blood 2020; 135:360.
7. **Talmadge JE, Donkor M, Scholar E.** Cancer Metastas- Rev. 2007;26:373–400.
8. **Kadin ME, Deva A, Xu H, et al.** Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Aesthet Surg J 2016; 36:773.
9. **Bautista-Quach MA, Nademanee A, Weisenburger DD, et al.** Implant-associated primary anaplastic large-cell lymphoma with simultaneous involvement of bilateral breast capsules. Clin Breast Cancer 2013; 13:492.
10. **Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, et al.** Breast implantassociated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. Breast Cancer Res Treat. 2014; 147: 1–14.
11. **Thompson PA, Lade S, Webster H, Ryan G, Prince HM.** Haematologica.2010; 95: 1977–9.
12. **Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al.** Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2016; 34:160.
13. **Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al.** J Clin Oncol 2014; 32:114.
14. **Estes CF, Zhang D, Reyes R, et al.** Front Oncol 2015; 5:26.
15. **Lamaris GA, Butler CE, Deva AK, et al.** Breast Reconstruction Following Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Plast Reconstr Surg 2019; 143:51S.

BƯỚC ĐẦU THỰC HIỆN CHƯƠNG TRÌNH HỒI PHỤC SỚM SAU PHẪU THUẬT (ERAS) TẠI KHOA NGOẠI PHỤ KHOA BỆNH VIỆN UNG BƯỚU

Nguyễn Thị Ngọc Yến[1], Nguyễn Từ Minh Châu[2], Trần Thị Kim Liên[1], Đoàn Trọng Nghĩa[3], Trần Thị Anh Tường[2], Nguyễn Văn Tiến[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tình trạng thực hiện một số nội dung trong chương trình phục hồi sớm sau mổ ở bệnh nhân phẫu thuật tại khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu.

Phương pháp nghiên cứu: Cắt ngang, mô tả; tất cả bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật.

Kết quả: Số người tham gia là 307, tuổi trung bình 51,20 ± 12,06, ung thư buồng trứng chiếm 38.11%, Phẫu thuật mở bụng chiếm tỷ lệ 86% (n = 264). Có 115 BN (37,5%) có ≥ 1 yếu tố cần can thiệp dinh dưỡng trước mổ, nhưng chỉ có 11 BN được cho khám dinh dưỡng trước mổ. Tỷ lệ chung thực hiện uống Carbohydrate trước mổ là 73,9%, tuân thủ thực hiện đúng 65,6%, trong nhóm được nạp Carbohydrate, tỷ lệ không cảm giác đói trước khởi mê nhiều hơn. Tỷ lệ thực hiện tắm trước mổ là 91,4%. Yếu tố ảnh hưởng sự thực thi chung bao gồm không được hướng dẫn, được thông báo lịch mổ gấp, không mua được sản phẩm.

Kết luận: Dựa trên lợi ích và hiệu quả đã được chứng minh từ các nghiên cứu, dựa trên sự an toàn, sự khả thi và thuận lợi khi tiến hành nghiên cứu, chúng tôi đánh giá việc nạp carbohydrate trước mổ, tắm trước mổ bằng Chlohexidine, can thiệp dinh dưỡng chu phẫu có thể thực hiện đồng bộ thường quy tại khoa Ngoại phụ khoa. Mỗi khoa ngoại có các bệnh lý đặc thù, do đó khi mở rộng chương trình ERAS áp dụng cho toàn khối Ngoại, cần có sự điều chỉnh quy trình phù hợp với tình hình hoạt động và bệnh lý từng khoa

Từ khóa: Chương trình ERAS, nạp Carbohydrate trước mổ, Maltodextrin 12.5%, dinh dưỡng phẫu thuật, Chlohexidine Gluconate 4%, nhiễm trùng vết mổ.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF THE ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS®) PROGRAM AT THE DEPARTMENT OF GYNECOLOGIC SURGERY IN HO CHI MINH CITY ONCOLOGICAL HOSPITAL

Objective: Status of implementation of some contents in the early postoperative recovery program in surgical patients at the Department of Gynecology and Surgery, Oncology Hospital.

Method: Cross-sectional, descriptive; All patients were indicated for surgery.

[1]*Khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Khoa Dinh dưỡng – Tiết chế, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*Khoa Ngoại phụ khoa, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Bộ môn Ung thư – Đại học Y Dược TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Yến

Email: ngocyen.nguyen93@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Results: The number of participants was 307, average age 51.20 ± 12.06 years, ovarian cancer accounted for 38.11%, laparotomy accounted for 86% (n = 264). There were 115 patients (37.5%) with ≥ 1 factor requiring preoperative nutritional intervention, but only 11 patients received preoperative nutritional examination. The overall rate of taking Carbohydrates before surgery was 73.9%, with 65.6% correct compliance. In the Carbohydrate-loaded group, the rate of not feeling hungry before induction of anesthesia was higher. The rate of bathing before surgery is 91.4%. Factors affecting general performance include not receiving instructions, being informed of urgent surgery schedules, and not being able to purchase products.

Conclusion: Based on the benefits and effectiveness proven from studies, based on the safety, feasibility and convenience of conducting research, we evaluate preoperative carbohydrate loading, preoperative bathing with Chlohexidine, Perioperative nutritional intervention can be performed synchronously and routinely at the Department of Gynecological Surgery. Each surgical department has specific pathologies, so when expanding the ERAS program to apply to the entire surgical department, there needs to be process adjustments appropriate to the operating situation and pathologies of each department.

Keywords: ERAS - Enhanced Recovery After Surgery, Carbohydrate loading before surgery, Maltodextrin 12.5%, nutrition in surgery, Chlohexidine Gluconate 4%, surgical site infection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phụ khoa là loại ung thư xuất phát từ đường sinh dục của phụ nữ. Trong đó có 5 loại ung thư chính là: cổ tử cung, buồng trứng, nội mạc tử cung, âm hộ và âm đạo. Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu (GLOBOCAN 2020) của Cơ quan Quốc tế nghiên cứu Ung thư (IARC), nhóm ung thư phụ khoa là một trong 10 loại ung thư đứng đầu về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong. Liệu pháp điều trị ung thư hiện nay là sự phối hợp đa mô thức bao gồm: phẫu trị - hóa trị - xạ trị. Trong ung thư phụ khoa, phẫu trị vẫn là phương pháp điều trị chính và đầu tay. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả tối ưu về thời gian sống còn và tiên lượng, phẫu thuật ung thư phụ khoa đòi hỏi phải lấy bỏ tất cả các khối u gieo rắc, đạt được diện cắt an toàn, chính vì vậy thường là đại phẫu, thời gian mổ kéo dài, tổn thương nhiều cơ quan trong ổ bụng, đi kèm nhiều biến chứng hậu phẫu.

Ngày nay, các phương pháp điều trị phẫu thuật, kỹ thuật phẫu thuật và kỹ năng của phẫu thuật viên ngày càng được phát triển và nâng cao. Song song với sự phát triển đó, vấn đề về chăm sóc, chuẩn bị bệnh nhân (BN) trước và sau phẫu thuật cũng rất quan trọng. Chương trình hồi phục sớm sau phẫu thuật (ERAS – Enhanced Recovery After Surgrey) được đề ra vào năm 1995 bởi giáo sư Henrik Kehlet, đã mở ra kỉ nguyên mới trong điều trị và chăm sóc bệnh lý ngoại khoa nói chung, và phẫu thuật ung thư nói riêng. Năm 2016, ERAS ra phiên bản đầu tiên dành riêng cho phẫu thuật ung thư phụ khoa, và cập nhật lần đầu năm 2019, cập nhật bổ sung vào tháng 4 năm 2023. ERAS trên thế giới được biết đến là chương trình chăm sóc toàn diện chu phẫu, xây dựng dựa trên y học chứng cứ, phối hợp đa chuyên khoa, gồm nhiều tiêu chí với mục đích tối ưu hóa tình trạng BN trước mổ, giảm thiểu các tác động do phẫu thuật, thúc đẩy hồi phục sớm sau mổ, rút ngắn thời gian nằm viện, không làm trì hoãn các bước điều trị tiếp theo. Các bệnh viện trong nước bao gồm Bệnh viện

Hữu Nghị Việt Đức, Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec, Bệnh viện K Trung Ương, Bệnh viện đa khoa Quảng Nam, Bệnh viện Bình Dân, Bệnh viện 115, Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Đại học Y Dược đã bắt đầu áp dụng chương trình ERAS và mang lại các lợi ích rõ rệt trong việc rút ngắn thời gian nằm viện, cải thiện chất lượng điều trị và chăm sóc bệnh nhân.

Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh là bệnh viện chuyên khoa hạng I uy tín và lâu đời tại khu vực phía Nam. Bệnh viện ngày càng mở rộng và phát triển, nâng cao chuyên môn, đặc biệt về mặt điều trị bệnh nhân ung thư. Tính đến nay, Bệnh viện Ung Bướu chưa triển khai thực hiện chương trình ERAS đồng bộ tại các khoa Ngoại.

Để cải tiến chất lượng điều trị và chăm sóc, từ năm 2021, khoa Ngoại Phụ khoa đã bắt đầu áp dụng dần các tiểu mục trong chương trình ERAS và thực hiện đề án cải tiến chất lượng của khoa, ghi nhận 84% BN được xuất viện sau 4 ngày, trong khi trước đây chưa áp dụng chương trình ERAS là 7 ngày. Bên cạnh lợi ích mang lại dành cho BN, khi thực hiện chương trình ERAS, công tác của điều dưỡng (ĐD) cũng được giảm thiểu đáng kể, góp phần nâng cao chất lượng phục vụ người bệnh.

Đến nay chương trình ERAS tại khoa Ngoại Phụ khoa vẫn chưa được hoàn thiện, chưa đồng bộ thường quy cho tất cả BN và chỉ thực hiện các tiểu mục trong khả năng chuyên môn của khoa, chưa có sự phối hợp các khoa phòng liên quan, bao gồm việc nạp Carbohydrat trước mổ, tắm trước mổ bằng Chlohexidin Gluconate 4% (CG4%), can thiệp dinh dưỡng chu phẫu, giảm đau phối hợp để giảm dùng Opioid; và do ảnh hưởng của tình hình dịch COVID-19, một số tiểu mục phải tạm ngưng do thiếu nhân lực, thiếu dụng cụ, thiếu trang thiết bị vật tư y tế. Được sử chỉ đạo từ Ban giám đốc và ủng hộ của các khoa phòng liên quan, căn cứ thông báo số 214 ban hành ngày 02 tháng 06 năm 2023 của phòng Kế hoạch tổng hợp, tiến tới thực hiện đồng bộ và thường quy chương trình ERAS ở khoa Ngoại Phụ khoa, từ đó mở rộng áp dụng toàn khối Ngoại tại bệnh viện. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này đánh giá lại tình trạng thực hiện một số nội dung trong chương trình phục hồi sớm sau mổ ở bệnh nhân phẫu thuật tại khoa Ngoại phụ khoa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Cắt ngang, mô tả.

2.2. Phương pháp chọn mẫu:

2.2.1. Dân số mục tiêu:

- Tất cả bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật.

2.2.2. Dân số chọn mẫu:

- Tất cả bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật tại khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong thời gian từ ngày 05 tháng 06 đến ngày 01 tháng 08 năm 2023.

2.2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân đủ 18 tuổi trở lên.
- Những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.4. Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN xuất viện hoặc chuyển khoa chuyển ngoại trú vào ngày hậu phẫu 1.
- Phẫu thuật cấp cứu.

2.2.5. Cỡ mẫu:

- Chúng tôi thu thập tất cả các trường hợp có chỉ định phẫu thuật tại khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM trong thời gian tiến hành nghiên cứu thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.3. Quy trình nghiên cứu:

2.3.1. Tổ chức nghiên cứu:

- Địa điểm: Khoa Ngoại phụ khoa Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

- Thời gian lấy mẫu: 05/06/2023 – 01/08/2023.

2.3.2. Quy trình thực hiện chương trình ERAS áp dụng tại khoa Ngoại phụ khoa:

Thời điểm	Trách nhiệm	Các bước tiến hành	Mô tả/ Biểu mẫu
Khi bệnh nhân nhập vào khoa	Khoa Ngoại phụ khoa	Điều chỉnh những rối loạn chức năng cơ quan (đã thực hiện thường quy)	- Ngay khi bệnh nhân nhập viện, BS điều trị khám và đánh giá, thực hiện các xét nghiệm tiền phẫu, điều chỉnh các rối loạn cơ quan, khám chuyên khoa khi cần. - Hội chẩn khoa xét chỉ định phẫu thuật - Nhận dạng và điều trị tất cả những nhiễm trùng kế cận những vị trí phẫu thuật. - Tất cả BN phẫu thuật cần được tầm soát ĐTĐ. - Khuyến khích ngưng hút thuốc lá tối thiểu 30 ngày trước khi phẫu thuật.
		Dự phòng huyết khối tĩnh mạch (đã thực hiện thường quy)	- Đánh giá yếu tố nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch dựa trên thang điểm CAPRINI. - Đánh giá nguy cơ xuất huyết: Thang điểm IMPROVE. - Chỉ định: Heparin trọng lượng phân tử thấp: 1mg/kg/24 giờ cho những bệnh nhân nội trú
	- Khoa Ngoại phụ khoa - Khoa Dinh Dưỡng Tiết chế	Can thiệp Dinh dưỡng chu phẫu	- Tầm soát suy dinh dưỡng theo mẫu (Phiếu đánh giá tình trạng dinh dưỡng) trong vòng 36 giờ. - Can thiệp dinh dưỡng trước mổ (khám chuyên khoa) khi có một trong các yếu tố sau: • BMI < 18.5 (Ở NB < 65 tuổi) hoặc BMI < 20 (Ở NB > 65 tuổi). • Sụt cân hơn 10% cân nặng (> 5 - 6kg). • Ăn kém hơn 50% nhu cầu hoặc so với thường ngày. • Có bệnh lý tiểu đường chưa kiểm soát tốt. • Albumin máu < 30g/lít.
Trước ngày phẫu thuật (HP-1)	Khoa Ngoại phụ khoa	Giải thích BN trước mổ (Đã thực hiện thường quy)	Bệnh nhân nhập nội trú. Phẫu thuật viên gặp BN và thân nhân 1 ngày trước mổ: - Tư vấn và khám trước mổ, phương pháp và nguy cơ phẫu thuật. - Tư vấn tắm trước mổ, vận động sớm sau mổ - Tư vấn về chế độ ăn uống chu phẫu: + BN mổ chương trình, mổ dịch vụ sáng chủ nhật: ▪ Nhịn ăn uống từ 22giờ. + BN mổ sau giờ hành chánh:: ▪ Nhịn ăn từ 22 giờ. ▪ Uống nước lọc hoặc nước đường đến 10 giờ

	- Khoa Ngoại phụ khoa - Khoa Dinh Dưỡng Tiết chế	Nạp Carbohydrate trước phẫu thuật	Phẫu thuật viên và Điều dưỡng trưởng sẽ là người trực tiếp hướng dẫn uống nước đường vào ngày khám trước mổ. - Chống chỉ định: ĐTĐ type 1, ĐTĐ type 2 chưa kiểm soát, hẹp môn vị, tắc ruột, nuốt sặc. Mỗi BN sẽ được phát phiếu tư vấn sản phẩm mua ngoài (theo mẫu của bệnh viện ban hành) và mua 6 gói đường Maltodextrin 25g tại nhà thuốc số 2 của bệnh viện và 3 chai nước suối đóng chai loại 350ml. Hướng dẫn: - Đêm trước mổ BN pha 4 gói đường Maltodextrin với 2 chai nước suối 350ml, uống trong khoảng thời gian 20 giờ đến 22 giờ. - Sáng ngày mổ: BN pha 2 gói đường Maltodextrin với 1 chai nước suối 350ml, uống trong khoảng thời gian: + BN mổ chương trình: uống trước 06 giờ sáng. + BN mổ sau giờ hành chánh: uống trước 10 giờ sáng.
	Khoa Ngoại Phụ khoa	Không chuẩn bị ruột thường quy (đã thực hiện thường quy)	KHÔNG chuẩn bị ruột thường qui cho tất cả bệnh nhân. - Phẫu thuật viên quyết định trường hợp nào cần chuẩn bị ruột và báo cho điều dưỡng thực hiện. - Cách chuẩn bị ruột cho những bệnh nhân có chỉ định (bao gồm những bệnh nhân do Phẫu thuật viên yêu cầu và những bệnh nhân tê tủy sống: Ung thư âm hộ, khoét chóp): ▪ Uống thuốc sổ. ▪ Uống kháng sinh đường ruột: ● Neomycin 500mg 1viên x 2 (uống lúc 20h và 22h) và ● Metronidazole 500mg 1viên x 2 (uống lúc 20h và 22h)
	Khoa Ngoại phụ khoa	Tắm và rửa da với Chlorhexidine 4% 2 lần trước phẫu thuật	Mỗi BN sẽ được phát phiếu tư vấn sản phẩm mua ngoài (theo mẫu của bệnh viện ban hành) để mua 1 chai xà bông tắm chứa Chlohexidine Gluconate 4% tại nhà thuốc số 2 của bệnh viện Điều dưỡng trưởng hướng dẫn BN cách tắm (theo quy trình của khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn ban hành) tại buổi hướng dẫn BN chuẩn bị phẫu thuật Dặn BN tắm vào 5h sáng ngày mổ, sau đó mặc đồng phục sạch của BV Rửa âm đạo cho những bệnh nhân cắt tử cung. Cắt ngắn lông vùng trên xương mu bằng tông đơ hoặc máy cạo râu

Ngày phẫu thuật (HP0)	- Khoa Ngoại phụ khoa - Khoa Gây mê hồi sức	Kháng sinh dự phòng trước phẫu thuật (đã thực hiện thường quy)	Trong vòng 30 phút đến 2 giờ trước lần rạch da đầu tiên. Khuyến cáo cho phẫu thuật sản - phụ khoa: Cephalosporin thế hệ I 2g (TMC) liều duy nhất - Kháng sinh và liều lượng cụ thể: ▪ Cefazolin 2g 01lọ (TMC). ▪ Di ứng Penicillin: ● Tavanic 500mg 1 chai (TTM) hoặc ● Metronidazole 500mg 1 chai (TTM) và Gentamycin 5mg/kg (TMC). - Lặp lại liều thứ hai: ▪ Cefazolin: thời gian mổ kéo dài > 2 giờ và/ hoặc mất máu > 1500ml. ▪ Tavanic: Mất máu > 1500ml. ▪ Metronidazole và Gentamycin: Mất máu >1500ml
		Giảm đau đa mô thức để giảm việc sử dụng opioids (hiện chưa thực hiện)	Áp dụng các phương pháp giảm đau sau: - Tiêm thấm vết mổ với Bupivacain. - Tê tủy sống. - TAP block.
		Không dẫn lưu hoặc đặt sonde mũi – dạ dày thường qui. Phẫu thuật xâm lấn tối thiểu. Dán băng kín vết mổ, không thay băng trong 48 giờ. Truyền dịch chu phẫu có tính toán. Kiểm soát đau và nôn. Giảm dùng opioid. Dự phòng nôn ói. Dự phòng hạ thân nhiệt. (đã thường quy)	Hạn chế đặt ống dẫn lưu không cần thiết DỊCH TRUYỀN: KHÔNG quá 1,2ml/kg/ giờ. •Loại dịch truyền: Các loại dịch truyền tinh thể khác (Lactate Ringer) tốt hơn là Natri Clorua 0,9%. GIẢM ĐAU •Paracetamol 1g 1 chai x 3 (TTM) và •Morphin 10mg ½ ống x 4 (TMC) •Thuốc kháng viêm không Steroid (NSAIDS) DỰ PHÒNG NÔN ÓI. •Osetron 8mg (Atozone – S) 1 ống (TMC). - BĂNG KÍN VẾT THƯƠNG, KHÔNG THAY BĂNG TRONG 48 GIỜ ĐẦU Dự phòng hạ thân nhiệt: chăn làm ấm, nệm làm ấm, truyền dịch ấm
HP 1 – xuất viện	Khoa Ngoại phụ khoa	Giảm đau đa mô thức. Hạn chế dịch	- HP1: •Kiểm soát đường huyết chu phẫu < 200mg/dL ở tất cả BN (kể cả BN ĐTĐ).

		truyền. Kiểm soát đường huyết chu phẫu. Nuôi ăn sớm sau phẫu thuật. Rút sonde tiểu sớm. Tháo băng sớm sau 48 giờ. Vận động sớm sau mổ. (đã thực hiện thường quy)	•Dịch truyền: ▪ Chỉ định truyền dịch ở bệnh nhân thiểu niệu (nước tiểu < 20ml/ giờ), không quá 1,2ml/ kg / giờ. •DỰ PHÒNG NÔN ÓI. ▪ Osetron 8mg (Atozone – S) 1 ống (TMC). ▪ Xem xét dùng Scopolamine dán sau tai 1 miếng/ ngày ở những bệnh nhân nôn ói nhiều. •GIẢM ĐAU ĐA MÔ THỨC. ▪ KHÔNG NÊN tiếp tục dùng morphine. ▪ Phác đồ tham khảo: * Paracetamol 0.5g 1 viên x 3-4 lần (uống) và * Gabapentine 300mg 1 viên x 2 (uống) * Celecoxib 200mg 1 viên x 2 (uống) •RÚT SONDE TIỂU SỚM: Nếu không có chỉ định lưu dài ngày. •Dự phòng huyết khối ở những trường hợp nguy cơ cao và không có chống chỉ định: ▪ Lovenox 40mg 1 ống (TDD). •CHO ĂN SỚM VÀ VẬN ĐỘNG SỚM ▪ Tái khám dinh dưỡng nếu có chỉ định. ▪ Hướng dẫn bệnh nhân ăn uống sớm. ▪ Hướng dẫn BN xuống giường đi lại sớm trong HP1. ▪ Hướng dẫn BN uống thuốc điều trị nội khoa. - HP2 – HPn •Tiếp tục thuốc giảm đau. •NGƯNG dự phòng nôn ói. •TIẾP TỤC DỰ PHÒNG HUYẾT KHỐI. •Rút ống dẫn lưu ngay khi không còn chỉ định. - Thay băng vết thương: sau 48 giờ, nếu vết thương khô, không tiết dịch thì tháo băng, không cần băng lại và cho phép bệnh nhân tắm bằng xà phòng sát khuẩn

❖ **Quy trình lấy mẫu khảo sát:**

• Chọn tất cả bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật theo lịch.

• Khảo sát theo bảng câu hỏi (phụ lục) vào ngày HP 1 và HP 3.

• Tái đánh giá lại đối với những trường hợp có can thiệp dinh dưỡng trước mổ.

• Sử dụng cân điện tử để cân lại bệnh nhân trước khi ra viện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của các BN trong nhóm nghiên cứu là 51,2 ± 12,1 tuổi. Trong đó BN trẻ tuổi nhất là 17 tuổi và BN cao tuổi nhất là 87 tuổi.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh lý ung thư của đối tượng nghiên cứu (n = 307)

Đặc tính	Tần số	Tỷ lệ (%)
Ung thư buồng trứng	117	38.11
Ung thư cổ tử cung	55	17.91
Ung thư âm hộ - âm đạo	19	6.19
Bướu ác tử cung (ung thư nội mạc tử cung + sarcom tử cung)	43	14
Bướu lành buồng trứng	31	10.1
Bướu lành tử cung	29	9.45
CIN - HSIL	5	1.63
Ung thư vú	8	2.61

Bảng 2. Đặc điểm phương pháp mổ của đối tượng nghiên cứu (n = 307)

Đặc tính	Tần số	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật hở	264	86
Phẫu thuật liên quan đường tiêu hóa Phẫu thuật ngoài đường tiêu hóa	30 234	
Phẫu thuật nội soi	43	14

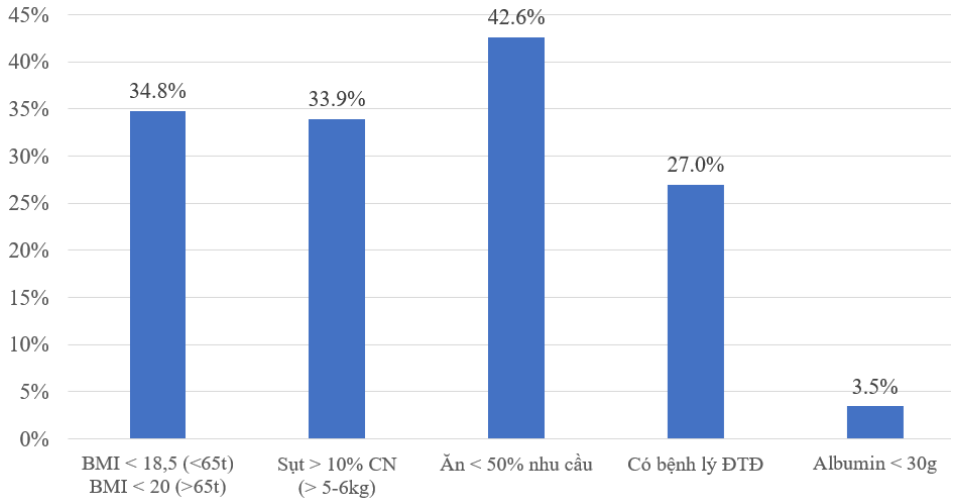
3.2. Can thiệp dinh dưỡng chu phẫu:

3.2.1. Tầm soát nguy cơ suy dinh dưỡng:

Trong 307 trường hợp nghiên cứu, có 28 trường hợp (9,1%) không được tầm soát nguy cơ suy dinh dưỡng theo mẫu phiếu đánh giá tình trạng dinh dưỡng trong hồ sơ.

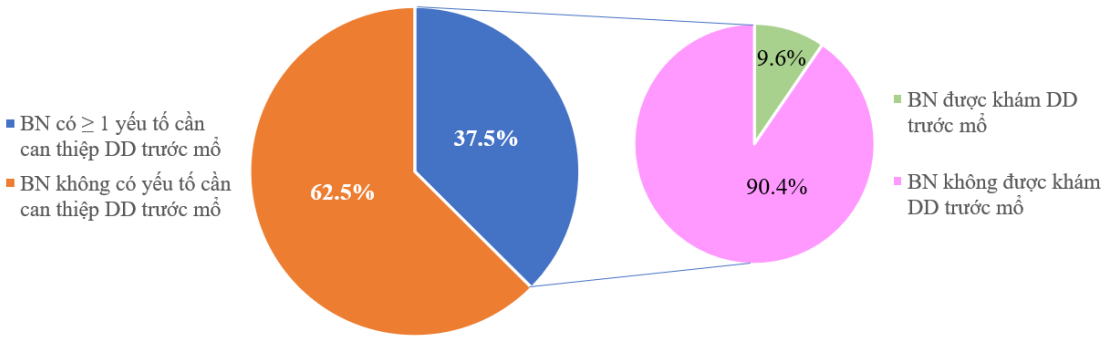
3.2.2. Can thiệp dinh dưỡng trước mổ:

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 115 BN (37,5%) có ≥ 1 yếu tố cần can thiệp dinh dưỡng trước mổ. Trong đó có 40 BN (34,8%) có BMI < 18,5 (<65t) hoặc BMI < 20 (>65t), 39 BN (33,9%) sụt > 10% cân nặng, 49 BN (42,6%) ăn < 50% nhu cầu, 31 BN (27%) có bệnh lý đái tháo đường và chỉ có 4 trường hợp (3,5%) có albumin < 30 g/L (biểu đồ 1).



Biểu đồ 1: Tỷ lệ bệnh nhân có các yếu tố cần can thiệp dinh dưỡng trước mổ

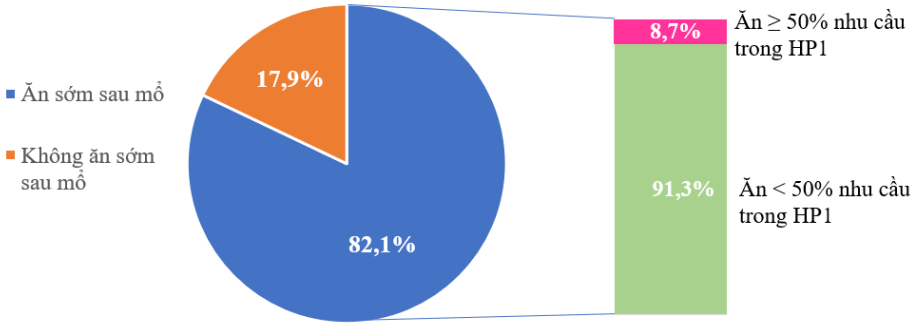
Trong 115 BN có ≥ 1 yếu tố cần can thiệp dinh dưỡng trước mổ, chỉ có 11 BN được cho khám dinh dưỡng trước mổ (biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các BN có yếu tố cần can thiệp DD được khám dinh dưỡng trước mổ

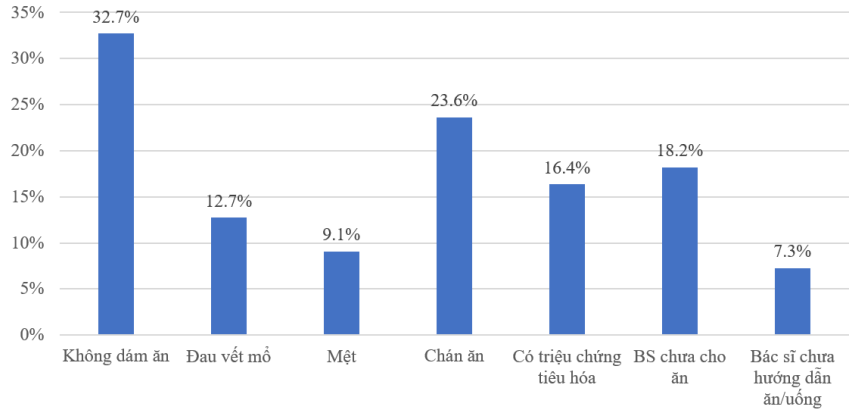
3.2.3. Nuôi ăn sớm sau mổ:

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 252/307 BN (82,1%) ăn sớm sau mổ. Tuy nhiên trong đó chỉ có 22/252 BN (8,7%) ăn ≥ 50% nhu cầu trong ngày hậu phẫu 1 (biểu đồ 6).



Biểu đồ 3. Tỷ lệ BN ăn sớm sau mổ

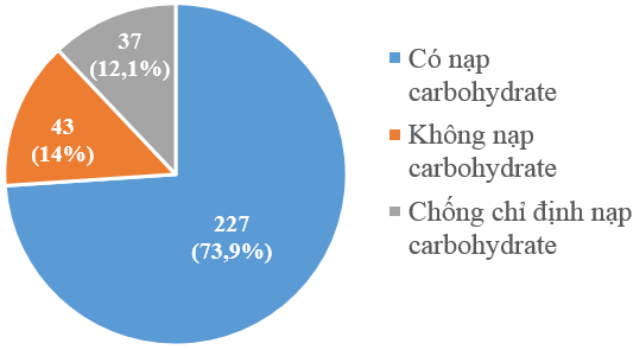
Khi hỏi 55 BN không ăn sớm sau mổ, chúng tôi ghi nhận được những lý do sau đây ảnh hưởng đến việc ăn sớm sau mổ (biểu đồ 7).



Biểu đồ 4. Tỷ lệ các nguyên nhân khiến BN không ăn sớm sau mổ

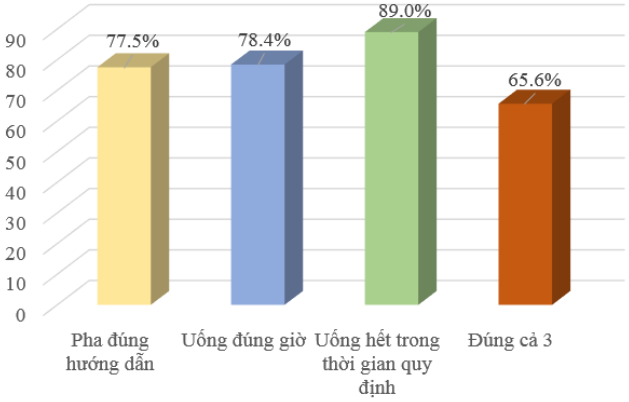
3.3. Nạp Carbohydrate trước phẫu thuật:

Trong 307 BN trong nghiên cứu, có 227 BN (73,9%) có nạp carbohydrate, 43 BN (14%) không nạp carbohydrate và 37 BN (12,1%) có chống chỉ định nạp carbohydrate (đái tháo đường chưa kiểm soát) (biểu đồ 3). Trong 227 BN có nạp carbohydrate, không ghi nhận trường hợp nào có hít sặc hay viêm phổi hít lúc khởi mê.



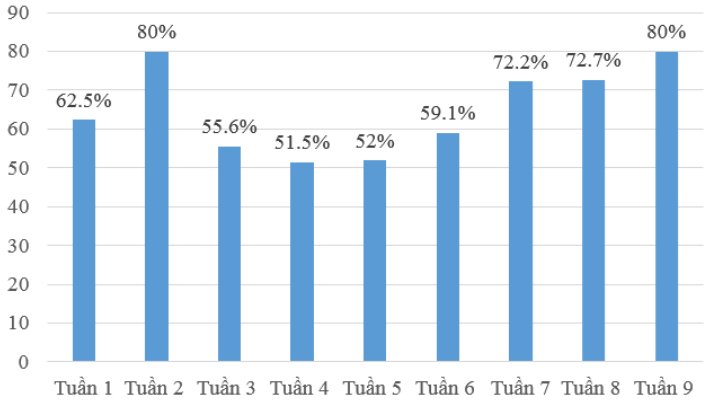
Biểu đồ 5. Tỷ lệ bệnh nhân nạp carbohydrate trước mổ

Trong 227 BN có nạp carbohydrate có 176 BN (77,5%) pha đúng hướng dẫn của nhân viên y tế, 178 BN (78,4%) uống đúng giờ đã hướng dẫn và 202 BN (89%) uống hết Maltodextrin trong thời gian quy định. Tỷ lệ BN làm đúng cả 3 nội dung của nạp carbohydrate là 65,6% (biểu đồ 4).



Biểu đồ 6. Tỷ lệ thực hiện đúng các nội dung của nạp carbohydrate

Khi phân tích theo các tuần từ lúc triển khai thí điểm ERAS, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thực hiện đúng cả 3 nội dung nạp carbohydrate trong những tuần đầu có giảm, nhưng từ tuần 4 thì tăng dần cho đến khi kết thúc chương trình (biểu đồ 5).



Biểu đồ 7. Tỷ lệ thực hiện đúng nạp carbohydrate theo tuần

Chúng tôi khảo sát 43 trường hợp không nạp carbohydrate trước mổ và đã tìm thấy được những nguyên nhân như sau (bảng 3).

Bảng 3. Các nguyên nhân không nạp carbohydrate trước mổ

Nguyên nhân	Tần số	Tỷ lệ (%)
Không được hướng dẫn	29	67,4
Báo lịch mổ gấp	10	23,4
Nhà thuốc chỉ mở cửa trong giờ hành chánh, BN tới trễ nên không mua được	2	4,6
BN không được phát phiếu tư vấn sản phẩm mua ngoài, nên không mua được tại nhà thuốc	2	4,6

Chúng tôi ghi nhận cảm giác đói trước mổ của 307 bệnh nhân trong nghiên cứu, kết quả cho thấy nhóm có nạp carbohydrate có tỷ lệ không cảm thấy đói nhiều hơn nhóm không nạp carbohydrate với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (bảng 4).

Bảng 4. Cảm giác đói ở nhóm có và không nạp carbohydrate

	Có cảm thấy đói	Không cảm thấy đói	Giá trị p
Có nạp carbohydrate	60	167	0,013
Không nạp carbohydrate	33	47	

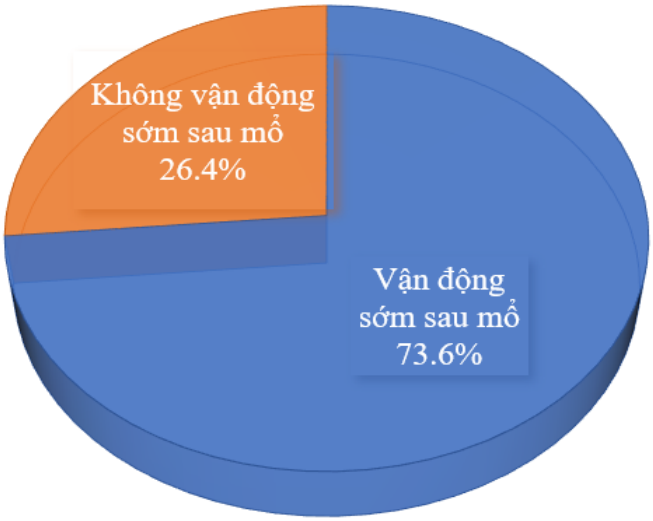
Khi phân tích cảm giác đói theo thời gian chờ mổ ở nhóm có nạp carbohydrate, kết quả cho thấy 50 BN (30%) cảm thấy đói khi chờ mổ trên 2 giờ, chỉ có 10 BN (16%) cảm thấy đói khi nạp carbohydrate 2 giờ trước mổ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (bảng 5).

Bảng 5. Cảm giác đói ở nhóm có nạp carbohydrate theo thời gian chờ mổ

	Có cảm thấy đói	Không cảm thấy đói	Giá trị P
Uống 2 giờ trước mổ (n = 63)	10 (16%)	53 (84%)	0,01
Uống >2 giờ (n = 164)	50 (30%)	114 (70%)	

3.4. Tỷ lệ vận động sớm sau mổ:

Trong 307 BN trong nghiên cứu có 226 BN (73,6%) có vận động sớm sau mổ (biểu đồ 8).



Biểu đồ 8. Tỷ lệ vận động sớm sau mổ

3.5. Tỷ lệ thực hiện tắm trước mổ bằng CG4%:

Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% BN được hướng dẫn cách tắm trước mổ bằng CG4%. Tuy nhiên chỉ có 318 BN (91,4%) có thực hiện tắm trước mổ bằng CG4% (bảng 6).

Khảo sát các nguyên nhân không tuân thủ, ghi nhận BN được báo lịch mổ gấp nên không thể mua được xà phòng khử khuẩn.

Bảng 6. Tỷ lệ thực hiện tắm trước mổ bằng CG4% (n = 348)

	Tần số	**Tỷ lệ (%)**
Có thực hiện tắm	318	91,4
Không thực hiện tắm	30	8,6

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu 307 bệnh nhân của chúng tôi, độ tuổi trung bình là 51, 2; độ tuổi thường mắc ung thư, đi kèm các bệnh lý mạn tính không lây bao gồm rối loạn đường huyết, rối loạn chuyển hóa, rối loạn chức năng cơ quan, ảnh hưởng đến khả năng hồi phục chu phẫu. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn lựa đối tượng có chỉ định phẫu thuật, nhóm ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 38,11%, kế đến là ung thư cổ tử cung và bướu ác tử cung. Đây là 3 loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới, phù hợp với thống kê của GLOBOCAN năm 2020 về 10 loại ung thư thường gặp ở phụ nữ, đồng thời phù hợp với mô hình bệnh tật 6 tháng đầu năm 2023 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Ung thư buồng trứng là bệnh lý phát triển âm thầm, thường được phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn tiến xa, ảnh hưởng khả năng tiêu hóa và hấp thu, kết hợp tình trạng chán ăn kéo dài bởi các cytokin gây viêm do khối u tiết ra, dẫn đến nguy cơ cao suy dinh dưỡng. Bên cạnh đó, phẫu thuật đối với ung thư buồng trứng thường là đại phẫu, tổn thương nhiều cơ quan trong ổ bụng, tăng biến chứng chu phẫu nếu không được chuẩn bị và chăm sóc toàn diện, làm trì hoãn thời gian điều trị tối ưu, ảnh hưởng đến kết cục điều trị và tiên lượng sống còn.

86% BN được thực hiện phẫu thuật hở, thời gian mổ kéo dài trên 45 phút, trong đó có 30 trường hợp phẫu thuật đường tiêu hóa, nguy cơ rối loạn chức năng ruột, ảnh hưởng khả năng dung nạp tiêu hóa và hấp thu, chậm hồi phục sau mổ nếu không được can thiệp dinh dưỡng đầy đủ.

4.1. Can thiệp dinh dưỡng chu phẫu:

Vấn đề sàng lọc nguy cơ suy dinh dưỡng vẫn chưa được quan tâm đầy đủ, với 9,1% BN bị bỏ sót không được đánh giá tình trạng dinh dưỡng.

Cần chú ý rằng BMI chưa hẳn là công cụ sàng lọc chính xác và đầy đủ với nhóm đối tượng BN ung thư trước phẫu thuật, vì ngoài tình trạng sụt cân, BN còn có tình trạng ăn uống kém, báng bụng, bướu to, phù, làm ảnh hưởng cân nặng dẫn đến BMI không thể hiện chính xác nguy cơ suy sinh dưỡng[13].

115 BN có ≥1 yếu tố cần can thiệp dinh dưỡng, chiếm tỷ lệ 37,4%, phù hợp tỷ lệ trong khoảng 28% đến 67%, kết quả từ nghiên cứu tổng hợp tỷ lệ nguy cơ suy dinh dưỡng trên BN ung thư buồng trứng của tác giả Billson và cộng sự đăng trên thư viện Cochrane năm 2013[5].

Trong số 115 BN chỉ có 11 trường hợp được can thiệp dinh dưỡng, chiếm tỷ lệ 9,6%. Khi không được can thiệp dinh dưỡng

đầy đủ và đúng cách sẽ ảnh hưởng đến kết cục chung trong điều trị, tăng tỷ lệ biến chứng chu phẫu, kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị[14]. Khi có tình trạng suy dinh dưỡng, teo cơ sẽ làm hạn chế khả năng hô hấp, kéo dài thời gian thở máy, khó cai máy thở, tăng tỷ lệ biến chứng viêm phổi bệnh viện, loét tỳ đè, giảm khả năng vận động, nguy cơ thuyên tắc huyết khối, tăng chi phí điều trị từ các biến chứng, thuốc men, thiết bị y tế,…; chán ăn kéo dài trước mổ kết hợp dinh dưỡng kém sau mổ sẽ dẫn đến suy chức năng ruột, suy giảm hệ thống miễn dịch, chậm lành vết thương, tăng lỷ lệ bục xì miệng nối, nguy cơ cao hội chứng nuôi ăn lại khi bắt đầu can thiệp dinh dưỡng trở lại; trì hoãn các bước điều trị tiếp theo trong lộ trình điều trị đa mô thức[2,8,12,16].

82,1% BN ăn sớm sau mổ, nhưng chỉ có 8,7% BN ăn đạt > 50% nhu cầu vào ngày hậu phẫu 1. Chúng tôi tiếp tục khảo sát những lý do ảnh hưởng sự tuân thủ hướng dẫn ăn sớm, ghi nhận đa số BN không dám ăn do sợ ảnh hưởng vết mổ, cùng với tình trạng chán ăn, mệt, đau vết mổ. Bên cạnh đó, yếu tố khách quan từ việc BS chưa hướng dẫn hoặc hướng dẫn BN chưa đúng, canr trở việc ăn sớm và đủ nhu cầu của BNTỷ lệ chung thực hiện uống Carbohydrate trước mổ là 73.94% trong thời gian 2 tháng tiến hành khảo sát. Tỷ lệ được hướng dẫn và thực hiện cải thiện dần qua từng tuần, phù hợp với tình hình thực tế khi bắt đầu triển khai còn nhiều cập rập, chưa được thực hiện thuần thục và đồng bộ.

4.2. Nạp Carbohydrate trước phẫu thuật:

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào hoãn mổ do hít sặc, hay viêm phổi hít liên quan đến việc uống Maltodextrin trước phẫu thuật, phù hợp với các nghiên cứu chứng minh về tính an toàn của việc nạp carbohydrate trước mổ, đồng thời tuân thủ theo khuyến cáo của hiệp hội Gây mê về việc cho phép uống nước trong đến 2 giờ trước khởi mê[1,7,11,13,15].

Chúng tôi ghi nhận cảm giác đói trước mổ của 307 bệnh nhân trong nghiên cứu, kết quả cho thấy nhóm có nạp carbohydrate có tỷ lệ không cảm thấy đói nhiều hơn nhóm không nạp carbohydrate, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc uống đúng chỉ định, đúng thời gian, đúng nồng độ theo khuyến cáo giúp BN giảm cảm giác đói, khát, lo lắng trước phẫu thuật, không làm tăng thể tích tồn lưu dạ dày mà còn làm tăng thời gian trống dạ dày sau 2 giờ tương tự như uống nước lọc, đồng thời mang lại hiệu quả giảm đề kháng insulin sau mổ[1,7,11,15].

Khi phân tích cảm giác đói theo thời gian chờ mổ ở nhóm có nạp carbohydrate, kết quả cho thấy 50 BN (30%) cảm thấy đói khi chờ mổ trên 2 giờ, chỉ có 10 BN (16%) cảm thấy đói khi nạp carbohydrate 2 giờ trước mổ, như vậy, khi nạp Carbohydrate trước mổ có thể làm giảm gần 50% trường hợp cảm thấy đói trước khơi mê.

Phân tích số liệu trong việc thực hiện uống Carbohydrate, ghi nhận đa số BN tuân thủ việc uống hết trong thời gian quy định, sau đó đến việc tuân thủ uống đúng thời gian, và cuối cùng là việc pha đúng hướng dẫn. Nhận thấy trong quá trình nghiên cứu, BN không thể mua được chai nước với thể tích 350ml, mà thay bằng 500ml, do đó dẫn đến uống quá thể tích và nồng độ quy định. Điều chỉnh theo tình hình thực tế, khi BS hay ĐD nhận thấy mua quá thể tích quy định, sẽ hướng dẫn BN bỏ lượng nước thừa, ước lượng thể tích nước còn lại trong chai đạt 350ml như quy định. Vấn đề trên được khắc phục, tỷ lệ thực hiện pha sai cũng đã được

cải thiện, ghi nhận tỷ lệ thực hiện đúng cả 3 yếu tố trên tăng dần từ tuần 4 đến khi kết thúc chương trình.

4.3. Tắm trước mổ bằng CG4%:

Tỷ lệ được hướng dẫn là 100%, trên 90% BN thực hiện tắm trước trước mổ bằng Chlorhexidine. Khảo sát các nguyên nhân không đạt 100% là do BN được hướng dẫn tắm trước mổ vào ngày tư vấn trước mổ, nhưng BN ngoại trú, địa chỉ ngoài TP. Hồ Chí Minh, nhập viện cùng ngày mổ nên không thể mua được xà phòng khử khuẩn. Đây là một nội dung mới áp dụng tại bệnh viện Ung Bướu, thực hiện theo các khuyến cáo của thế giới và hướng dẫn của Bộ Y tế, bước đầu triển khai thực hiện đạt trên 90%, đánh giá các yếu tố ảnh hưởng sự tuân thủ có thể điều chỉnh, nội dung này có thể thực hiện khả thi, thường quy, đồng bộ cho toàn khối Ngoại[9,17,18,19].

4.4. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu:

4.4.1. Điểm mạnh:

Nghiên cứu khảo sát tình hình áp dụng một số nội dung mới trong chương trình ERAS thực hiện thí điểm tại khoa Ngoại Phụ khoa, hướng tới thực hiện thường quy tại khoa và toàn khối Ngoại. Chương trình này được sự ủng hộ và đồng thuận của Ban chủ nhiệm khoa và các bác sĩ, điều dưỡng; xuất phát từ mục tiêu chung muốn cải thiện chất lượng điều trị và chăm sóc, cải thiện chất lượng công tác chuyên môn và thực hành lâm sàng; không ngại thay đổi và áp dụng những kỹ thuật mới. Thêm vào đó được sự ủng hộ từ các khoa-phòng liên quan trong việc thực hiện quy trình, hỗ trợ triển khai. Cơ sở vật chất tại Bệnh viện Ung Bướu Tp. Hồ Chí Minh - cơ sở 2 đảm bảo có hệ thống nước uống công cộng, có phòng chờ mổ cho BN và thân nhân, mỗi phòng bệnh có nhà vệ sinh riêng, có hệ thống nước nóng năng lượng mặt trời, an toàn và thuận tiện trong việc thực thi của BN.

4.4.2. Hạn chế:

Chúng tôi chưa tìm được nhiều tài liệu về các nghiên cứu tương tự trong nước đẫn đến khó khăn trong việc tham khảo và so sánh kết quả. Thêm vào đó là sự giới hạn về nguồn lực và kinh nghiệm thực hiện của nhân viên và nghiên cứu viên. Phần kết quả này là những khảo sát ghi nhận ban đầu của chúng tôi, có thể được sử dụng làm tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo, đồng thời là cơ sở để so sánh cho các nghiên cứu cải tiến chất lượng điều trị sau này

Còn một số nội dung trong chương trình ERAS chưa được hoàn thiện, ngoài phạm vi thực hiện của khoa Ngoại, liên quan đến đơn vị gây mê hồi sức bao gồm vấn đề giảm đau phối hợp trong lúc mổ để giảm sử dụng Opioid (TAP-block, Gây tê ngoài màng cứng, Tê thấm), dự phòng hạ thân nhiệt trong và sau mổ. Nguyên nhân do thiếu trang thiết bị y tế, thiếu nhân lực được đào tạo chuyên môn, thiếu nhân lực chăm sóc và theo dõi. Vấn đề kiểm soát đau phối hợp lúc mổ kết hợp dự phòng hạ thân nhiệt, khi chưa được quan tâm đúng mức, ảnh hưởng đến khả năng ăn uống sớm, vận động sớm, làm chậm quá trình hồi phục, tăng nguy cơ biến chứng hậu phẫu.

4.5. Tính mới và tính ứng dụng:

4.5.1. Tính mới:

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại bệnh viện Ung Bướu nhằm thí điểm triển khai chương trình ERAS, trong đó nổi trội 2 nội dung; một là thực hiện nạp Carbohydrate trước phẫu thuật, BN có thể uống nước đường đến 2 giờ trước mổ, thay đổi quan điểm truyền thống BN phải nhịn ăn uống ít nhất 6 đến 8 giờ trước

phẫu thuật như trước đây; hai là là thực hiện tắm trước mổ bằng Chlohexidine để làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ, thay vì BN chỉ được rửa trường mổ 2 lần trước khi rạch da.

Các sản phẩm đường Maltodextrin được đóng gói sẵn đảm bảo được tính ổn định, đảm bảo vệ sinh an toàn thực phẩm, tiện lợi; thay vì phải sử dụng dạng bao 25kg và đóng gói thủ công khi cần như trước đây, không đạt được tính ổn định về chất lượng và bảo quản. Sản phẩm xà phòng tắm dạng chai nhỏ 50ml, thuận tiện trong việc thực hành của bệnh nhân.

4.5.2. Tính ứng dụng:

Hiệu của chương trình ERAS đã được chứng minh do đó chúng tôi không chứng minh lại mà chỉ hướng tới khả năng áp dụng và sự thực thi trong thực hành lâm sàng tại khoa Ngoại Phụ khoa, hướng tới áp dụng tại các khoa Ngoại của bệnh viện Ung Bướu, mục đích giúp BN hồi phục sớm, rút ngắn thời gian nằm viện, giảm biến chứng, không trì hoãn các bước điều trị tiếp theo, hướng tới sự hài lòng của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Trong 2 tháng thực hiện khảo sát, dựa trên lợi ích và hiệu quả đã được chứng minh từ các nghiên cứu trên thế giới, dựa trên sự khả thi và thuận lợi khi tiến hành, chúng tôi đánh giá các nội dung trong chương trình ERAS có thể thực hiện thường quy tại khoa Ngoại Phụ khoa. Mỗi khoa Ngoại có các bệnh lý đặc thù, do đó khi mở rộng chương trình ERAS áp dụng cho toàn khối Ngoại, cần có sự điều chỉnh quy trình phù hợp với tình hình hoạt động và bệnh lý từng khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ackerman RS, Tufts CW, DePinto DG, Chen J, Altshuler JR, Serdiuk A, Cohen JB, Patel SY.** How Sweet Is This? A Review and Evaluation of Preoperative Carbohydrate Loading in the Enhanced Recovery After Surgery Model. Nutr Clin Pract. 2020 Apr;35(2):246-253. doi: 10.1002/ncp.10427. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31637778
2. **Bhandoria GP, Bhandarkar P, Ahuja V, Maheshwari A, Sekhon RK, Gultekin M, Ayhan A, Demirkiran F, Kahramanoglu I, Wan YL, Knapp P, Dobroch J, Zmaczyński A, Jach R, Nelson G.** Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: an international survey of peri-operative practice. Int J Gynecol Cancer. 2020 Oct;30(10):1471-1478. doi: 10.1136/ijgc-2020-001683. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32753562.
3. **Bisch SP, Jago CA, Kalogera E, Ganshorn H, Meyer LA, Ramirez PT, Dowdy SC, Nelson G.** Outcomes of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology - A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2021 Apr;161(1):46-55. doi: 10.1016/j.ygyno. 2020.12.035. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33388155.
4. **Bisch SP, Nelson G.** Outcomes of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) in Gynecologic Oncology: A Review. Current Oncology. 2022; 29(2):631-640. https://doi.org/10.3390/curroncol29020056.
5. **Billson HA, Holland C, Curwell J, Davey VL, Kinsey L, Lawton LJ, Whitworth AJ, Burden S.** Perioperative nutrition interventions for women with ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 11; 2013(9):CD009884. doi: 10.1002/14651858.

CD009884.pub2. PMID: 24027084; PMCID: PMC8730356.

6. **Cochrane Database Syst Rev.** 2014; (12):Cd004508.
7. **Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE.** Perioperative Hyperglycemia Management: An Update [published correction appears in Anesthesiology. 2018 Nov;129(5):1053]. Anesthesiology. 2017;126(3):547-560. doi: 10.1097/ ALN.0000000000001515.
8. **Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, et al.** European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer patients undergoing debulking surgery. International Journal of Gynecologic Cancer 2021;31: 1199-1206. https://ijgc. bmj.com/ content/31/9/1199.
9. **Global guidelines for the prevention of surgical, 2nd edition,** WHO 2018.
10. **IARC (International Agency for Research on Cancer).** Globocan: www.gco.iarc.fr.
11. **Nygren J, Thorell A, Jacobsson H, et al.** Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. Annals of Surgery. 1995 Dec; 222(6):728-734. DOI: 10.1097/00000658-199512000-00006.
12. **Pillinger NL, Robson JL, Kam P.** Nutritional prehabilitation: physiological basis and clinical evidence. Anaesth Intensive Care. 2018 Sep; 46(5):453-462. doi: 10.1177/0310057X1804600505. PMID: 30189818.
13. **Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia:** An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. Anesthesiology 2016; 124:270–300 doi: https://doi.org/10.1097/ ALN.0000000000000935.
14. **Reber E, Gomes F, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z.** Nutritional Risk Screening and Assessment. Journal of Clinical Medicine. 2019; 8(7):1065. https://doi.org/10.3390/jcm8071065
15. **Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, Raoul P, Scaletta G, Quagliozzi L, Miggiano GAD, Scambia G, Gasbarrini A, Mele MC.** Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2019; 11(6): 1404. https://doi.org/10.3390/ nu11061404.
16. **Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J.** Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery a&er elective surgery.Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD009161. DOI: 10.1002/ 14651858.CD009161.pub2.
17. **Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P.** ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017 Jun; 36(3): 623-650. doi: 10.1016/ j.clnu.2017.02.013. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28385477.
18. **"Hướng dẫn phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ"** - Bộ Y tế.
19. **Hướng dẫn của APSIC về phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ** (2018).
20. **"Quy định về kiểm soát nhiễm khuẩn trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh"** - Bộ Y tế.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SIÊU ÂM, CHỌC HÚT TẾ BÀO BẰNG KIM NHỎ, MÔ BỆNH HỌC CỦA U TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Lê Thị Hoa[1], Nguyễn Thành Lam[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh siêu âm, kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, mô bệnh học của u tuyến giáp.

2. Đánh giá giá trị chẩn đoán ung thư tuyến giáp của siêu âm với phân loại theo TIRADS và chọc hút bằng kim nhỏ tế bào u tuyến giáp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả trên các bệnh nhân có u tuyến giáp được khám, điều trị tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 1/2022 - 8/2023.

Kết quả: Tỷ lệ nữ: nam = 6,6: 1, tuổi trên 40 - 60 gặp nhiều nhất. 82,2% sờ thấy khối u, ít có các triệu chứng lâm sàng khác, 85,9% có 1 u, 49,9% có hình ảnh khối đặc trên siêu âm. Tỷ lệ phình giáp keo: 45,6%, u tuyến: 20,1%, u nang: 18,5%, ung thư tuyến giáp 9,4%. Siêu âm tuyến giáp và phân loại theo TIRADS có độ nhạy (Se) 78,6%, độ đặc hiệu (Sp) 98,1%, độ chính xác (Acc) 96,3%, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) có độ nhạy 92,9%, độ đặc hiệu 97,8%, độ chính xác 97,3%.

Kết luận: U tuyến giáp thường gặp ở nữ, độ tuổi trung niên gặp nhiều hơn. Triệu chứng lâm sàng nghèo nàn. 17,8% tình cờ phát hiện được qua siêu âm, hình ảnh 1 u và khối đặc trên siêu âm gặp nhiều hơn. 90,6% là u lành với nhiều nhất là phình giáp keo, 9,4% là ung thư tuyến giáp. Siêu âm với phân loại theo TIRADS là phương pháp hữu ích trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có giá trị chẩn đoán cao.

Từ khóa: U tuyến giáp, siêu âm tuyến giáp, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, mô bệnh học.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS, ULTRASOUND, FINE NEEDLE ASPIRATION, HISTOLOGICAL FEATURES OF THYROID NODULES AT THAINGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Objectives:

1. To describe theclinical characteristics, ultrasound, fine needle aspiration, histological features of thyroid nodules.

2. To asscess the diagnostic value of thyroid ultrasound with TIRADS and fine needle aspiration for thyroid carcinoma.

Materials and method: A descriptive study was conducted on patients with thyroid nodules examined, treated at Centre of Oncology - Thainguyen National Hospital from 1/2022 - 8/2023.

Results: Therateof female: male was 6.6:1, highest at the age of over 40 to 60. 82.2% of

[1]*CNĐD. Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên*

[2]*ThS.BS. Khoa Nội tiết, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hoa

Email: lehoa.ttub.1971@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

nodules could be palpable, other clinical signs were very rare. 85.9% was 1 nodule, 49.9% was solid component on thyroid ultrasonography. The rates of colloid nodule, adenoma, cyst, carcinoma were 45.6%, 20.1%, 18.5%, 9.4% respectively. Se, Sp, Acc of thyroid ultrasound with TIRADS were 78.6%, 98.1%, 96.3% respectively, Se, Sp, Acc of FNA were 92.9%, 97.8%, 97.3% respectively.

Conclusions: Thyroid nodules were more common in female, at the middle age. Clinical signs were poor. 17.8% nodules found incidentally on thyroid ultrasonography, features of 1 nodule and solid component were the most common. 90.6% of thyroid nodules were benign with the rate of colloid nodules were the most and thyroid carcinoma was 9.4%. Thyroid ultrasound with TIRADS was an useful method and FNA had a high value for diagnosis of thyroid carcinoma.

Keywords: Thyroid nodule, thyroid ultrasound, fine needle aspiration (FNA), histopathology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến giáp (bướu giáp nhân) là tình trạng hay gặp trong các bệnh nội tiết nói chung và bệnh lý tuyến giáp nói riêng. Theo thống kê tỷ lệ gặp ở nữ nhiều hơn nam, biểu hiện triệu chứng lâm sàng thường nghèo nàn, đa số phát hiện được qua khám sức khỏe tình cờ hoặc siêu âm tuyến giáp. U tuyến giáp có nhiều loại, trên tuyến giáp có thể 1 u hoặc nhiều u, trong đó đa phần là lành tính, u ác tính chỉ chiếm 5 - 10%.

Mỗi loại u tuyến giáp có phương pháp điều trị khác nhau nên việc chẩn đoán sớm và chính xác là rất quan trọng. U ác tuyến giáp (ung thư tuyến giáp) giai đoạn đầu biểu hiện lâm sàng không có khác biệt nhiều với u lành tuyến giáp. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa nếu được phát hiện sớm có thể chữa khỏi hoàn toàn.

Siêu âm tuyến giáp với phân loại theo TIRADS và chọc hút bằng kim nhỏ tế bào u tuyến giáp (FNA) là 2 kỹ thuật dễ thực hiện, kết quả nhanh, giá trị chẩn đoán tốt và có thể làm nhiều lần, với nhiều bệnh nhân, ở nhiều nơi trong khi mô bệnh học dù được coi như "tiêu chuẩn vàng" trong chẩn đoán nhưng kết quả chậm, kỹ thuật khó hơn và chỉ có thể thực hiện ở nơi có chuyên khoa giải phẫu bệnh, phẫu thuật tuyến giáp.

Vì vậy việc phối hợp lâm sàng, siêu âm, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, mô bệnh học giúp cho chẩn đoán sớm, chính xác loại u tuyến giáp để điều trị đúng, hiệu quả cho người bệnh là rất cần thiết.

Trong nước và trên thế giới đã có vài nghiên cứu về vấn đề này.Tuy nhiên các nghiên cứu chưa mang tính hệ thống.

Chúng tôi nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh siêu âm, kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, mô bệnh học của u tuyến giáp.

2. Đánh giá giá trị chẩn đoán ung thư tuyến giáp của siêu âm với phân loại theo TIRADS và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu:

Bệnh nhân bị u tuyến giáp khám, điều trị tại Trung tâm Ung Bướu Thái Nguyên từ tháng 1/2022 đến tháng 8/2023.

**** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:*** Bệnh nhân được chẩn đoán là u tuyến giáp (cả lành tính, ác tính), có chức năng tuyến giáp bình thường và đồngý tham gia nghiên cứu.

**** Tiêu chuẩn loại trừ:*** Bệnh nhân đã can thiệp phẫu thuật, chọc hút, tiêm xơ u trước

đó. Bệnh nhân không có đầy đủ kết quả khám lâm sàng, siêu âm, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, mô bệnh học u tuyến giáp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả.

2.2.2. Chọn mẫu:

Chọn toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn và trong thời gian nghiên cứu.

2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu:

*Một số đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới, biểu hiện lâm sàng (sờ thấy khối u, đau, nuốt khó, khàn tiếng, hạch cổ…).

* Siêu âm:

+ Hình ảnh siêu âm: Khối đặc, khối lỏng, khối hỗn hợp.

+ Phân loại trên hình ảnh siêu âm theo TIRADS (2009).

*Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ.

* Kết quả mô bệnh học.

2.2.4. Công cụ nghiên cứu:

Bệnh án nghiên cứu (theo mẫu).

2.2.5. Kỹ thuật thu thập số liệu:

* Một số đặc điểm lâm sàng: Bằng hỏi bệnh, thăm khám đánh giá tính chất khối u, hạch cổ ở bệnh nhân đến khám, điều trị tại Trung tâm Ung Bướu.

* Siêu âm tuyến giáp:

+ Sử dụng máy siêu âm Philips Envisor Version C.1.3, đầu dò Linear 7 - 12MHz tại khoa Thăm dò chức năng.

+ Phân loại u tuyến giáp theo bảng phân loại TIRADS (2009):

Bảng phân loại TIRADS (2009): Thyroid Imaging Reporting and Data System

- TIRADS 1: Hình ảnh tuyến giáp bình thường.

- TIRADS 2: Hình ảnh nang đơn thuần, nang không vỏ, giới hạn rõ, có hoặc không có vôi hóa thành nang, u hỗn hợp dạng "bọt". Hình ảnh nang thành dày, vôi hóa nhỏ, không có vỏ, giới hạn rõ, có hoặc không có vôi hóa thành nang, không tăng sinh mạch.

- TIRADS 3: Hình ảnh nhân đồng âm, giảm âm hoặc tăng âm, vỏ rõ, tăng sinh mạch ngoại vi, tổn thương viêm Hashimoto.

- TIRADS 4a: Nhân đặc, giảm âm, vỏ không rõ ràng, không kèm vôi hóa nhỏ. Nhân đặc có vỏ dày, kèm vôi hóa nhỏ bên trong.

- TIRADS 4b: Nhân đặc giảm âm, không rõ vỏ và ranh giới, có tăng sinh mạch trung tâm, vôi hóa nhỏ trung tâm hoặc không.

- TIRADS 5: Nhân đặc, nhân hỗn hợp, hình dạng không xác định, bờ không đều, ranh giới không rõ, tăng sinh mạch trung tâm, nhiều vôi hóa nhỏ.

* Tế bào u tuyến giáp: Chọc hút bằng kim nhỏ, phết lên lam kính, cố định, nhuộm, soi tại phòng Tế bào - Khoa Giải phẫu bệnh. Phân loại theo hệ thống phân loại Bethesda (2007).

* Mô bệnh học u tuyến giáp: Bệnh phẩm từ mô tuyến giáp sau mổ, được cố định, chuyển đúc, cắt lát, nhuộm, soi tại Khoa Giải phẫu bệnh. Phân loại theo phân loại AFIP (1992).

Đối chiếu kết quả siêu âm cùng phân loại theo TIRADS và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ với mô bệnh học để tính các giá trị: Se, Sp, PPV, NPV, Acc, Kappa.

2.2.6. Xử lý số liệu:

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 for Windows.

2.2.7. Đạo đức nghiên cứu:

Đề tài nghiên cứu được thông qua Hội đồng xét duyệt. Các xét nghiệm, siêu âm là thường quy. Bệnh nhân được giải thích kỹ và đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm tuổi, giới của bệnh nhân

Độ tuổi	Nữ		Nam		Chung	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
< 18	32	12,4	4	10,3	36	12,1
18 - 40	78	30,1	11	28,2	89	29,9
> 40 - 60	89	34,4	13	33,3	102	34,2
> 60	60	23,2	11	28,2	71	23,8
Tổng	**259**	**100**	**39**	**100**	**298**	**100**

Nhận xét: Đa số u tuyến giáp gặp ở bệnh nhân nữ (nữ: nam = 6,6: 1).

U tuyến giáp gặp ở nhiều độ tuổi, độ tuổi hay gặp nhất là từ trên 40 - 60 tuổi.

Bảng 2. Một số triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Sờ thấy khối u	245	82,2
Nuốt khó	17	5,7
Khàn tiếng	3	1
Đau	8	2,7
Hạch cổ	11	3,7

Nhận xét: Có 82,2% khối u tuyến giáp sờ thấy qua khám lâm sàng (17,8% phát hiện qua siêu âm). Các triệu chứng khác rất ít gặp (đau, hạch cổ và nuốt khó, khàn tiếng không do bệnh lý tai mũi họng, thần kinh).

Bảng 3. Số lượng u tuyến giáp của bệnh nhân trên siêu âm

Loại u tuyến giáp	Số bệnh nhân	Tỷ lệ % số bệnh nhân	Số lượng u tuyến giáp
Đơn u	256	85,9	256
Đa u	42	14,1	99
Tổng	**298**	**100**	**355**

Nhận xét: Trong số bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có 1 u tuyến giáp gặp nhiều hơn (85,9%). Số lượng u tuyến giáp trên 298 bệnh nhân phát hiện thấy trên siêu âm là 355 u. U có nhiều kích thước và dạng u.

Bảng 4. Hình ảnh u tuyến giáp của bệnh nhân trên siêu âm

Hình ảnh siêu âm	Số lượng u tuyến giáp	Tỷ lệ % số u tuyến giáp
Khối đặc	177	49,9
Khối lỏng	87	24,5
Khối hỗn hợp	91	25,6
Tổng	**355**	**100**

Nhận xét: U tuyến giáp gặp nhiều dạng trên hình ảnh siêu âm trong đó dạng đặc hay gặp nhiều nhất (49,9%).

Bảng 5. Phân loại u tuyến giáp trên hình ảnh siêu âm theo TIRADS (2009)

Phân loại theo TIRADS (2009)	Số bệnh nhân		Số bệnh nhân tính gộp	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
TIRADS 2	106	35,6	271	90,9
TIRADS 3	99	33,2		
TIRADS 4a	66	22,1		
TIRADS 4b	8	2,7	27	9,1
TIRADS 5	19	6,4		
Tổng	**298**	**100**	**298**	**100**

Nhận xét: Phân loại các hình ảnh tổn thương u tuyến giáp trên từng bệnh nhân theo hệ thống phân loại TIRADS (2009) để đánh giá nguy cơ ác tính, chúng tôi thấy đa phần ở TIRADS 2, 3, 4a (khả năng lành tính cao, ít nguy cơ ác tính), chỉ có 9,1% ở TIRADS 4b, 5 (nguy cơ ác tính cao hơn).

Có 298 u tuyến giáp của 298 bệnh nhân (83,9% trong tổng số u tuyến giáp) được chọc hút tế bào bằng kim nhỏ làm tế bào học và lấy bệnh phẩm sau mổ làm mô bệnh học. Kết quả được chỉ ra như sau:

Bảng 6. Kết quả chọc hút tế bào u tuyến giáp bằng kim nhỏ

Kết quả chọc hút tế bào u tuyến giáp		Phiến đồ		Phiến đồ tính gộp	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
U lành	Phình giáp keo	137	46	266	89,3
	U tuyến	58	19,5		
	U nang	53	17,8		
	Viêm	11	3,7		
	U tế bào Hürthle	7	2,3		
U ác, nghi u ác	Thể nhú	24	8,1	32	10,7
	Thể nang	7	2,3		
	Thể tủy	1	0,3		

Nhận xét: U tuyến giáp lành tính chủ yếu loại phình giáp keo chiếm tỷ lệ cao nhất (46% các loại u tuyến giáp) sau đó là u tuyến (19,5%) và u nang (17,8%), ung thư tuyến giáp chỉ chiếm 10,7% (đa số ở thể nhú, thể tủy ít gặp nhất, chưa thấy trường hợp nào thuộc thể kém biệt hóa trong 298 bệnh nhân).

Bảng 7. Kết quả mô bệnh học u tuyến giáp

Kết quả mô bệnh học u tuyến giáp		Phiến đồ		Phiến đồ tính gộp	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
U lành	Phình giáp keo	136	45,6	270	90,6
	U tuyến	60	20,1		
	U nang	55	18,5		
	Viêm	11	3,7		
	U tế bào Hürthle	8	2,7		

U ác	Thể nhú	22	7,4	28	9,4
	Thể nang	5	1,7		
	Thể tủy	1	0,3		

Nhận xét: Phần lớn u tuyến giáp là các u lành tính, trong đó nhiều nhất là phình giáp keo (chiếm 45,6% các loại u tuyến giáp). Chỉ có 9,4% là ung thư tuyến giáp, trong đó ung thư thể nhú hay gặp nhất (22/28 trường hợp ung thư).

Bảng 8. Đối chiếu kết quả siêu âm và phân loại theo TIRADS với mô bệnh học

Siêu âm và phân loại theo TIRADS	Mô bệnh học chẩn đoán u ác	Mô bệnh học chẩn đoán u lành	Tổng	Giá trị chẩn đoán
TIRADS 4b, 5	22	5	27	Se: 78,6%, Sp: 98,1% PPV: 81,5%, NPV: 97,8%, Acc: 96,3% Kappa = 0,8
TIRADS 2, 3, 4a	6	265	271	
Tổng	**28**	**270**	**298**	

Nhận xét: Siêu âm tuyến giáp khi phân loại hình ảnh tổn thương u tuyến giáp theo TIRADS có giá trị nhiều trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp với mức phù hợp chẩn đoán cao (Kappa = 0,8).

Bảng 9. Đối chiếu kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ với mô bệnh học

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ	Mô bệnh học chẩn đoán u ác	Mô bệnh học chẩn đoán u lành	Tổng	Giá trị chẩn đoán
U ác, nghi u ác	26	6	32	Se: 92,9%, Sp: 97,8% PPV: 81,3%, NPV: 99,2%, Acc: 97,3% Kappa = 0,85
U lành	2	264	266	
Tổng	**28**	**270**	**298**	

Nhận xét: Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ u tuyến giáp có giá trị chẩn đoán ung thư tuyến giáp cao khi đối chiếu với kết quả mô bệnh học.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm u tuyến giáp ở bệnh nhân nghiên cứu:

Trong 298 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ mắc bệnh ở nữ gấp 6,6 lần nam, độ tuổi trên 40 - 60 gặp nhiều nhất. Nhiều nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự: Vũ Bích Nga (2013) thấy nữ gấp 9 lần nam[3], Nguyễn Quốc Dũng (2014) thấy nữ gấp 14 lần nam, tuổi 35 - 55 hay gặp[1], Sinna E. A. (2012) thấy nữ gấp 5,2 lần nam, tuổi trung bình 44[9], Singh Ashish Pratap (2016) thấy nữ gấp 5,5 lần nam, 36,28% tuổi 31 - 40[8]. Chúng tôi khám lâm sàng phát hiện u trong 82,2% các trường hợp (17,8% u được phát hiện tình cờ qua siêu âm), các triệu chứng lâm sàng khác của u tuyến giáp chúng tôi gặp cũng nghèo nàn như y văn đã mô tả. Vũ Bích Nga (2013) thấy 81,1% khối u trên lâm sàng (18,9% u phát hiện tình cờ trên siêu âm), nuốt khó 5,3%, hạch cổ 1,5%, đau 0,9%, khó thở 0,9%, khàn tiếng 0,2%[3]. Tỷ lệ gặp 1 u

của chúng tôi 85,9%, Nguyễn Quốc Dũng (2014) 60,4%[1].

Tương tự như kết quả của nhiều nghiên cứu, 90,6% trường hợp u tuyến giáp chúng tôi gặp là u lành mà hay gặp nhất là phình giáp keo (45,6%), ung thư tuyến giáp chỉ chiếm 9,4% trong đó thể nhú hay gặp nhất. Theo Vũ Bích Nga (2013): bướu giáp keo 50,7%, u tuyến lành tính 34,5%, ung thư 9,4%, viêm bán cấp 1,2%, viêm Hashimoto 2,1%...[3], Singh Ashish Pratap (2016): bướu keo 66,67%, ung thư 16,67%, viêm 14,1%, u nang 2,56%[8]. Gupta Manoj (2010): bướu keo lành tính 56%, u tuyến 16%, ung thư thể nhú 16%, u tuyến tế bào Hürthle 4%, ung thư tế bào Hürthle 4%, viêm Hashimoto 4%[6].

4.2. Giá trị chẩn đoán ung thư tuyến giáp của siêu âm cùng phân loại theo TIRADS và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ:

Bảng 10. Giá trị chẩn đoán của siêu âm tuyến giáp với phân loại theo TIRADS theo một số tác giả

Tác giả	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
Nguyễn Thành Lam (2017)	78,6	98,1	81,5	97,8	96,3
Vũ Tất Giao (2013)[2]	86,46	75	62	92,17	78,67
Châu Thị Hiền Trang (2015)[4]	87,5	92,1	51,9	98,7	91,7
Nguyễn Quốc Dũng (2014)[1]	84,2	60,3	54,2	87,2	68,9
Yunus Mahira (2010)[7]	93,3	66	56,1	95,8	74,8

Các nghiên cứu đều cho thấy siêu âm tuyến giáp với phân loại theo TIRADS đều có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác khá cao trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp tuy mức độ có khác nhau (có thể do cỡ mẫu, trình độ làm siêu âm).

Bảng 11. Giá trị chẩn đoán của chọc hút tế bào bằng kim nhỏ theo một số tác giả

Tác giả	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
Nguyễn Thành Lam (2017)	92,9	97,8	81,3	99,2	97,3
Nguyễn Quốc Dũng (2014)[1]	85,7	83,8			70,7
Chetna Sharma (2015)[5]	89,5	98	84,6	98,6	97
Sinna E. A. (2012)[9]	92,8	94,2	94,9	91,8	93,6
Singh Ashish Pratap (2016)[8]	75	98,38			93,8
Gupta Manoj (2010)[6]	80	95	80	95	92

Theo y văn chọc hút tế bào u tuyến giáp bằng kim nhỏ là phương pháp có độ chính xác từ 80 - 95% tùy theo kinh nghiệm người chọc nhất là có hướng dẫn của siêu âm và trình độ của người đọc. Phương pháp này có thể sử dụng như một kỹ thuật để sàng lọc ung thư tuyến giáp. Các nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước cũng cho kết quả khác nhau. Các giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán dương và âm tính trong nghiên cứu của chúng tôi cao như của Sinna E. A. và có phần cao hơn một số tác giả khác. Sự khác nhau có thể do cỡ mẫu, trình độ người chọc và đọc. Vì số lượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp ở một số thể còn ít nên chúng tôi chỉ so sánh giá trị chẩn đoán chung ung thư tuyến giáp của chọc hút tế bào bằng kim nhỏ với mô bệnh học mà chưa có điều kiện so sánh giá trị chẩn đoán với từng thể bệnh.

V. KẾT LUẬN

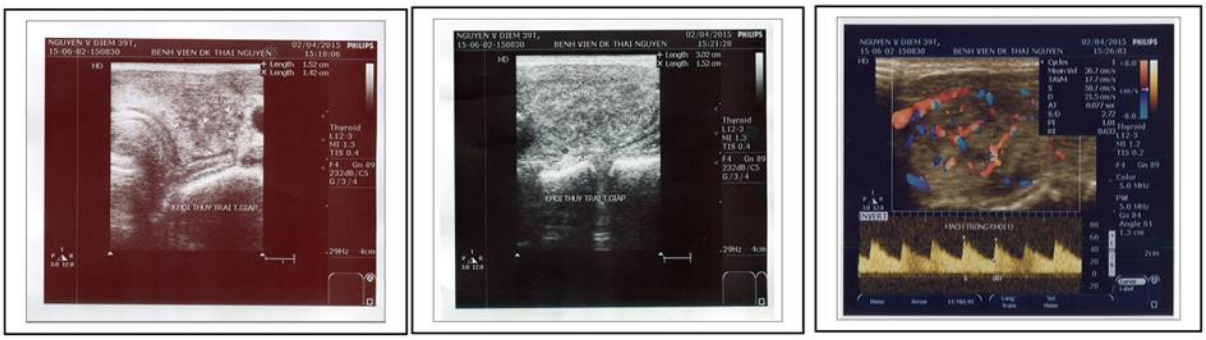
U tuyến giáp thường gặp ở nữ, độ tuổi trung niên gặp nhiều hơn. Triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, 82,2% chỉ sờ thấy khối u bằng khám thực thể. 17,8% tình cờ phát hiện được qua siêu âm, hình ảnh 1 u và khối đặc trên siêu âm gặp nhiều hơn. 90,6% là u lành với nhiều nhất là phình giáp keo, 9,4% là ung thư tuyến giáp.

Siêu âm có với phân loại theo TIRADS là phương pháp hữu ích trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có giá trị chẩn đoán cao.

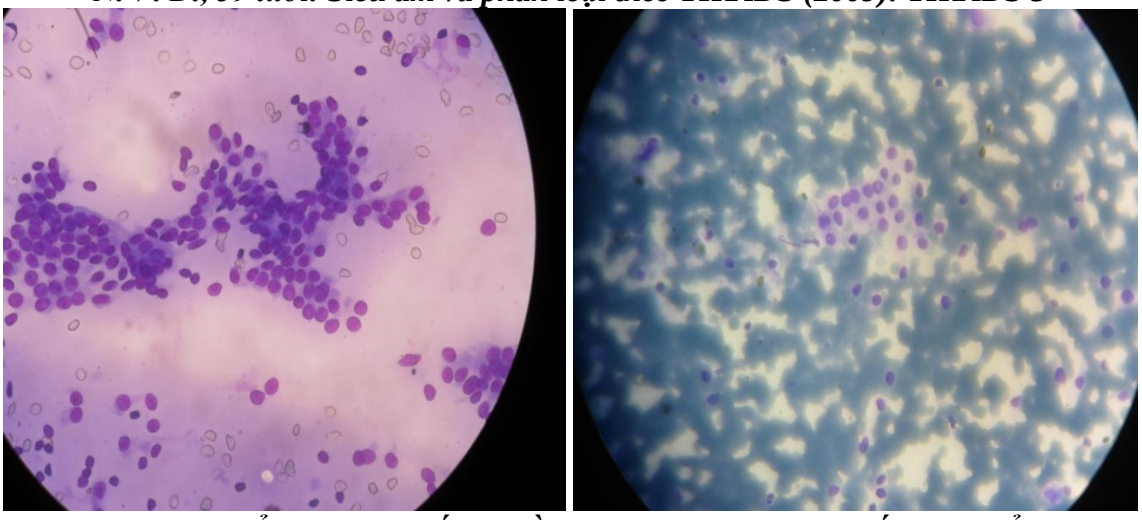
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Quốc Dũng, Nguyễn Quốc Bảo, Nguyễn Quang Trung** (2014): "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, siêu âm, xạ hình, chọc hút tế bào kim nhỏ, giải phẫu bệnh của bướu tuyến giáp nhân". Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 2, trang 528 - 534.
2. **Vũ Tất Giao** (2013): "Nghiên cứu giá trị của siêu âm trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp". Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4, trang 497 - 501.
3. **Vũ Bích Nga** (2013):"Đặc điểm bướu nhân tuyến giáp qua chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm".Tạp chí Y học thực hành, 874 (6) trang 20 - 22.
4. **Châu Thị Hiền Trang, Nguyễn Thanh Thảo, Hoàng Minh Lợi** (2015): "Nghiên cứu ứng dụng phân loại TIRADS trong chẩn đoán tổn thương dạng nốt tuyến giáp trên siêu âm". Tạp chí Điện quang Việt Nam, số 21, trang 17 - 22.
5. **Chetna Sharma** (2015): 'Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid and evaluation of discordant cases'. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 27 (3), 147 - 153.
6. **Gupta Manoj, Gupta Savita, Gupta Ved Bhushan.** (2010): 'Correlation of aspiration cytology with histopathology in the diagnosis of solitary thyroid nodule'. J. Thyroid Res.2010, 1 - 5.
7. **Mahira Yunus, Zeba Ahmed** (2010): 'Significance of ultrasound features in predicting malignant solid thyroid nodules: need for fine - needle aspiration'. J Pak Med., 60 (10), 848 - 853.
8. **Singh Ashish Pratap, Chhari Singh Akash, Babu S. M Sajith, A. P. S. Gaharwar** (2016): 'Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid swelling with histopathologic colerration in Vindhya region, central India'. International journal of Scientific study, 4 (6), 178 - 180.
9. **Sinna E. A, EzzatN** (2012): 'Diagnotic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions'. Journal of Egyptian national cancer institute. 24 (2), 63 - 70.

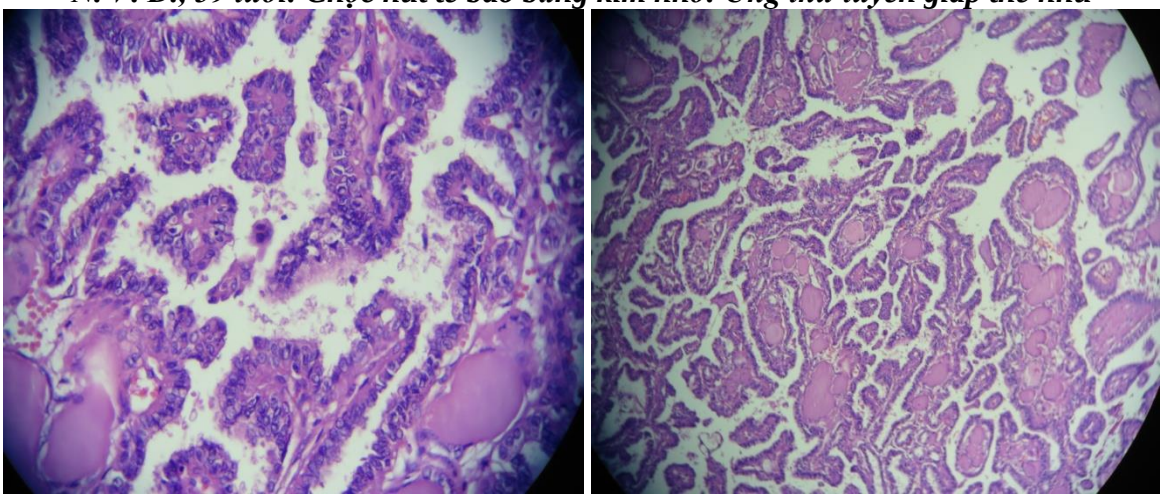
MỘT SỐ HÌNH ẢNH CỦA NGHIÊN CỨU



N. V. Đ., 39 tuổi: Siêu âm và phân loại theo TIRADS (2009): TIRADS 5



N. V. Đ., 39 tuổi: Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ: Ung thư tuyến giáp thể nhú



N. V. Đ., 39 tuổi: Mô bệnh học: Ung thư tuyến giáp thể nhú

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP TỔN THƯƠNG KHÔNG TẠO KHỐI Ở TUYẾN VÚ

Bùi Thị Hương Giang[1], Đỗ Bình Minh[1], Bùi Thị Thanh Trúc[1], Nguyễn Thị Thu Anh[2], Phan Nguyễn Diễm Phúc[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định thái độ xử trí đúng mức về NML.

Phương pháp nghiên cứu: Xem lại y văn.

Kết quả: Đề xuất xếp loại BIRADS 4.

Kết luận: Thuật ngữ mô tả NML chưa được chuẩn hóa. Phần lớn NML là lành tính nhưng luôn luôn cần kết quả mô học.

Từ khóa: Tổn thương không tạo khối, NML.

SUMMARY

OVERVIEW ABOUT NON-MASS ON BREAST LIKE LESION BY A CASE

Objectives: Classify BIRADS ultrasound and management NML.

Methods: Review seven classifications NML.

Results: Proposed classification: BIRADS 4.

Conclusions: Lexicon is not standardized. The majority of NML are benign but histology is always required.

Keywords: non-mass like lesion, NML.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương không tạo khối ở vú được gọi là non mass like lesions (NML). Tuy không thường gặp nhưng ngày càng được nhắc đến nhiều trong y văn. Có nhiều nghiên cứu về chủ đề này bằng các phương tiện hình ảnh học khác biệt như siêu âm quy ước (2D), siêu âm vú tự động (3D), nhũ ảnh quy ước (2D), DBT (digital breast tomosynthesis hoặc nhũ ảnh 3D) và MRI. Nhiều nghiên cứu tập trung vào tương quan siêu âm- nhũ ảnh (MM- US correlate) với mục tiêu là sinh thiết tổn thương dưới hướng dẫn siêu âm. Các nghiên cứu mới chỉ làm ở số lượng ít (từ vài chục ca đến khoảng 160 ca) nên kết quả chưa mang tính chất đại diện.

Bài viết này nhằm mục đích xem lại tổng quan y văn về dạng tổn thương mà cho đến nay vẫn chưa được chuẩn hóa thuật ngữ theo Atlas BIRADS®.

II. THUẬT NGỮ CHƯA CHUẨN HÓA

Năm 2004, thuật ngữ này lần đầu tiên được sử dụng bởi Hiệp Hội siêu âm tuyến vú và tuyến giáp của Nhật Bản[4] (JABTS – Japan Association of Breast & Thyroid Sonology). Các tiêu chí bao gồm:

1. Dilation of duct (Dãn OTV).
2. Wall thickening of the duct (Dày thành OTV).
3. Irregularity of the caliber of duct (Lòng OTV không đều).
4. Internal echoes in the duct or tiny cyst (Hồi âm trong ống hoặc nang nhỏ).
5. Multiple-vesicular pattern (Dạng nhiều túi).
6. Hypoechoic areas (Vùng hồi âm kém).
7. Architectural distortion (Xáo trộn cấu trúc).

[1]*Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Bệnh viện Quân y 175*

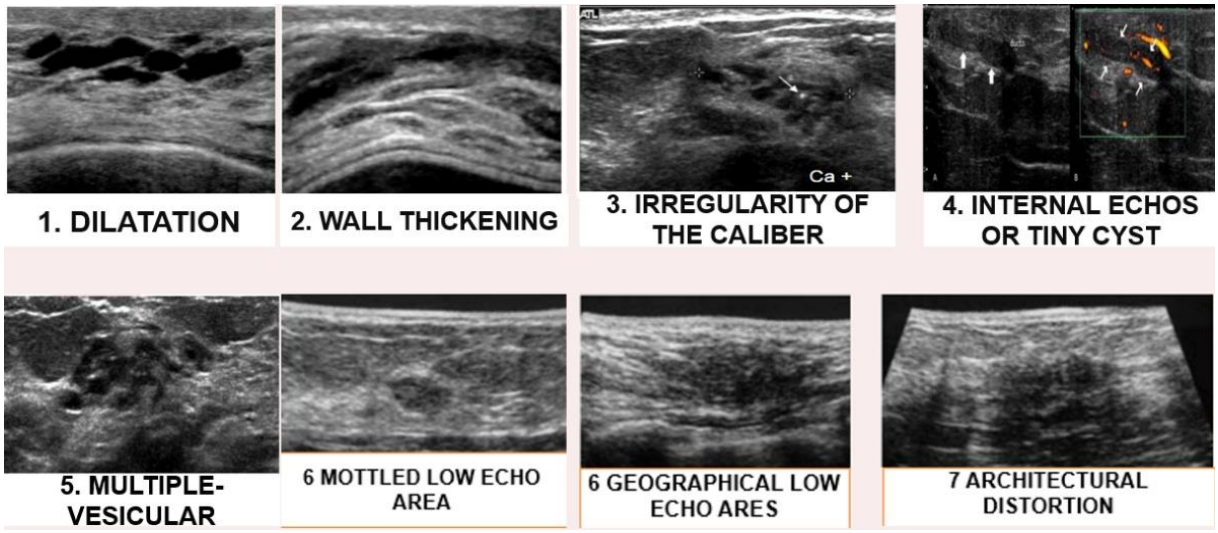
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Hương Giang

Email: hotarubui28@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023



Hình 1. Bảng phân loại bảy hình thái tổn thương NML theo JABTS[4]

Trước năm 2004 các thuật ngữ thường được sử dụng để mô tả NML là: indeterminate, non-mass lesion, non-mass like lesion, non-mass image – forming lesion, ductal changes, duct-like structures, focal shadowing.

Cho đến nay có nhiều bảng phân loại thuật ngữ mô tả NML, phổ biến nhất là 7 bảng phân loại sau đây:

1. Japan Association of Breast &Thyroid Sonology (JABTS) 2004.
2. Uematsu et al. Breast Cancer 2012[8].
3. Kim et al. J Ultrasound Med 2014[7].
4. Ko et al. Eur Radiol 2015[5].
5. Wang et al. Radiol Med 2015.
6. Park et al. Acta Radiol 2017.
7. Giess et al. AJR 2018[1].

Table 2: Classification of Nonmass Findings, Patterns, and Distributions in the Literature

Study	Classifications
Kim et al (2)	Nonmass finding patterns: Mottled: a number of small hypoechoic islands of tissue Geographic: confluent hypoechoic areas without a cobblestone appearance that resemble geographic maps Indistinct: relatively uniform hypoechoic areas without clearly defined margins Nonmass distributions: Focal distribution: involving less than one quadrant of the breast Regional distribution: involving more than one quadrant of the breast
Giess et al (4)	Nonmass finding echotexture was categorized as predominantly (>50%) hypoechoic, predominantly hyperechoic, mixed hyperechoic and hypoechoic, or predominantly anechoic Associated findings: echogenic halo, shadowing, calcifications, architectural distortion, or ductal or tubular architecture
Park et al (8)	Distribution of nonmass findings: Focal: small confined area Linear-segmental: longitudinal or triangular area arrayed in a line or along the branches involving one or more ducts Regional: large geographic area of tissue that does not conform to a ductal or segmental distribution Associated features: calcifications, architectural distortion, and abnormal ductal changes
Wang et al (10)	Nonmass findings were classified as: Hypoechoic area (an area with low-level echoes) Hypoechoic area with sporadic or scattered microcalcifications Architectural distortion (an area with disordered organization structure compared to that of normal tissue) Solid echogenicity within a duct (solid lesion within a duct)

Ko et al (12)	Nonmass findings were classified into four types: Type 1: ductal hypoechoic area with ductal structures and parallel orientation, with and without calcifications Type 2: nonductal hypoechoic area visible as a confined asymmetry with an indistinct shape on two different projections, with and without calcifications Type 3: vague area of altered echotexture with associated architectural distortion Type 4: indistinct hypoechoic area with associated posterior acoustic shadowing
Japan Association of Breast and Thyroid Sonology (13)	Nonmass findings were classified as: Ductal dilatation Multivesicular pattern Low-echo area in the mammary gland (spotted or mottled low-echo areas, geographic low-echo areas, or low-echo areas with indistinct margins) Architectural distortion
Uematsu (14)	Nonmass findings were classified as: Ductal hypoechoic area: ductlike structure with parallel orientation Single ductal hypoechoic area Multiple ductal hypoechoic areas Nonductal hypoechoic area: an area with an indistinct shape at different projections but lacking convex outer borders and conspicuity Focal nonductal hypoechoic area: a nonoriented hypoechoic area occupying a volume of less than one quadrant of the breast Segmental nonductal hypoechoic area: a triangular or cone-shaped hypoechoic area with the apex pointing to the nipple Associated findings: calcifications and architectural distortion Multiple, bilateral, and diffuse hypoechoic areas are considered normal variations or changes caused by hormonal influences unless there is a corresponding palpable abnormality

Note.—Numbers in parentheses are references.

Bảng 1. Bảng tóm tắt bảy bảng phân loại NML phổ biến hiện nay[2]

Điểm qua các bảng phân loại này, chúng ta thấy các tác giả không thống nhất về các tiêu chí chẩn đoán. Có tác giả tập trung nhiều vào cách phân bố như Park và cộng sự. Phương pháp này rất khó áp dụng trên siêu âm. Có tác giả chọn phân chia tổn thương thành dạng ống tuyến vú và không có dạng ống tuyến vú như Ko[5] và cũng có tác giả phối hợp cả hai cách trên như Uematsu[8].

Tác giả Catherine S. Giess[1] đã tổng kết 5 đặc điểm chung của các bảng phân loại như sau:

1. Vùng mô vú có hồi âm khác so với nhu mô vú bình thường xung quanh.

2. Thấy được trên "2 mặt phẳng VUÔNG GÓC" nhau, không có bờ lồi.

3. Phân bố kiểu khu trú, dạng đường thẳng hoặc phân thùy, dạng vùng.

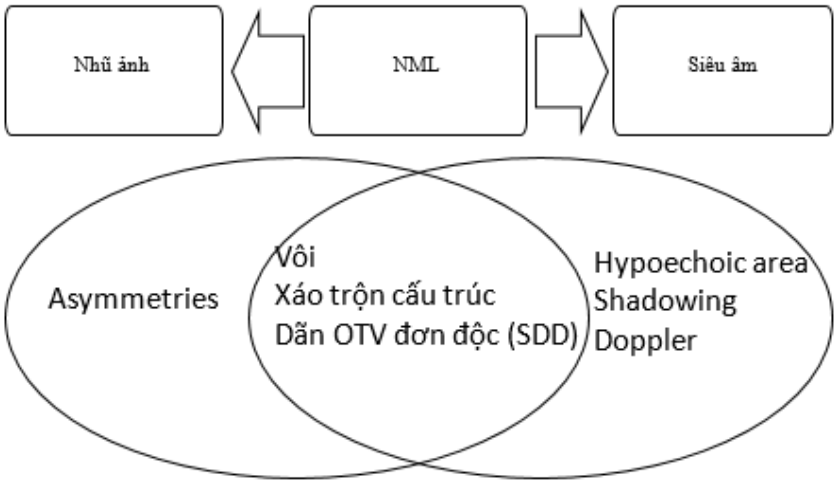
4. Mô tuyến vú hoặc mỡ có thể xen kẽ giữa sang thương.

5. Các dấu hiệu kèm theo: Vôi hóa, thay đổi ống tuyến vú, xáo trộn cấu trúc.

III. CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA NML TRÊN NHŨ ẢNH VÀ SIÊU ÂM

Trên nhũ ảnh NML có thể biểu hiện dưới bốn hình thái: Asymmetries, vôi hóa, xáo trộn cấu trúc, dãn ống tuyến vú đơn độc.

Trên siêu âm NML đa dạng hơn với sáu hình thái: Vôi, xáo trộn cấu trúc, dãn OTV đơn độc, vùng echo kém, shadowing, tăng sinh mạch máu.



Bảng 2. Bảng tương quan của NML trên nhũ ảnh và siêu âm

IV. SIÊU ÂM ĐÁNH GIÁ TĂNG ĐẬM ĐỘ BẤT ĐỐI XỨNG (ASYMMETRIES)

Tăng đậm độ bất đối xứng (asymmetries) là một dấu hiệu đặc trưng chỉ có ở nhũ ảnh. Trước đây asymetries được xem là biểu hiện lành tính và không được quan tâm nhiều, cho đến khi có các nghiên cứu chỉ ra một số loại asymmetries cũng có khả năng là ung thư. Vì vậy, dù asymmetries không thường gặp (chỉ chiếm ít hơn 3,3% trong nhũ ảnh tầm soát tùy loại asymmetry) nhưng cần mời bệnh nhân quay lại (recall) để khảo sát thêm cũng như cần có kế hoạch theo dõi chặt chẽ hơn ở các bệnh nhân này.

Theo Atlas BIRADS® - NA 2013[2] Asymmetries có bốn loại: Asymmetry, focal asymmetry, global asymmetry, developing asymmetry. Trong đó developing asymmetry có nguy cơ ung thư cao từ 12,8% dựa trên nhũ ảnh tầm soát hay 27% trên nhũ ảnh chẩn đoán (Leung & Sickles, 2007[7]).

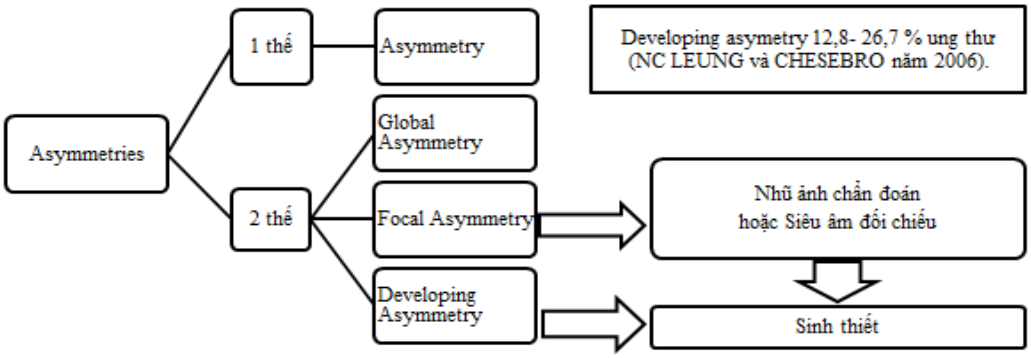
Phác đồ xử trí Asymmetries đã được phần lớn các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh thống nhất.

- NA chẩn đoán với 3 thế bổ sung: Đè ép khu trú, ML và rolled view nhằm hai mục tiêu: Loại trừ asymmetry do nguyên nhân chồng mô (không cần làm gì thêm) đối với ba loại asymmetry còn lại nhằm chẩn đoán xác định và định vị trên nhũ ảnh.

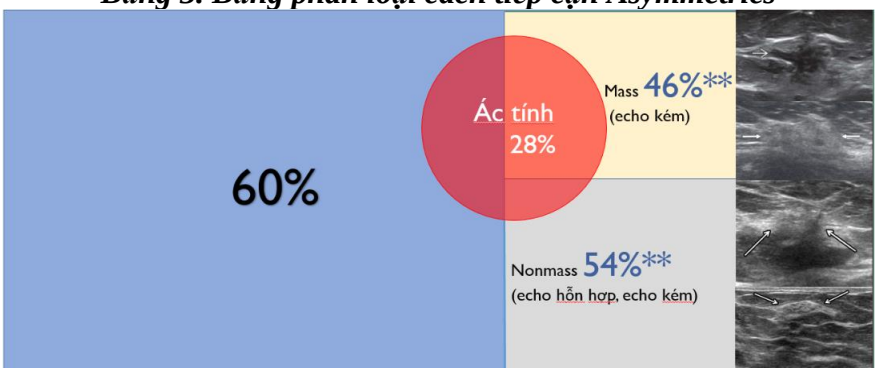
- DBT hoặc NA 3D nhằm tăng độ nhạy và độ chuyên biệt của NA cũng như cho phép định vị tổn thương.

- SA đối chiếu (targeted-US) do có thể xác định các nguyên nhân lành tính- ác tính hoặc để dẫn đường sinh thiết. Nghiên cứu gần đây của Giess và Chesero[3]: Khảo sát 201 ca developing asymmetry ghi nhận tìm thấy hình ảnh tương hợp trên siêu âm (có US-correlate) là 40%, không có US-correlate là 60%. Khi có US-correlate thì phần lớn có biểu hiện trên siêu âm là non-mass 53,8%, mass là 46,2%.

Ngay cả khi không có hình ảnh tương hợp trên siêu âm vẫn cần phải sinh thiết dưới hướng dẫn của NA hoặc MRI.



Bảng 3. Bảng phân loại cách tiếp cận Asymmetries



Bảng 4. Bảng phân loại tương quan developing asymmetry trên siêu âm[9,10]



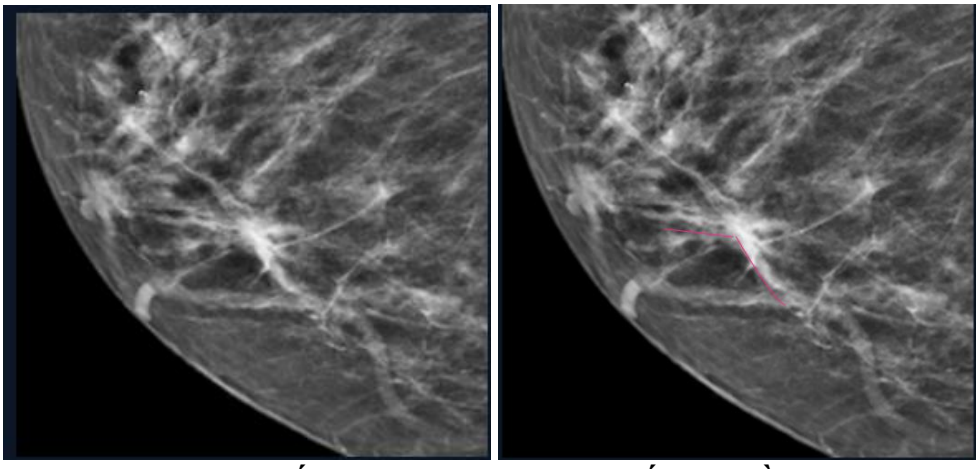
Hình 2. Developing asymmetry có US-correlate (+) dạng NML, được core biopsy dưới hướng dẫn của siêu âm. Kết quả GPB: DCIS[9]

V. SIÊU ÂM ĐÁNH GIÁ RỐI LOẠN CẤU TRÚC (ARCHITECTUAL DISTORTION - AD)

Theo Atlas BIRADS® 2003, AD là một dấu hiệu phụ thuộc về mass nhằm mô tả mô xung quanh mass. Đến Atlas BIRADS® 2013[2], tất cả các đặc điểm thuộc mục surrounding tissue đã được tách ra khỏi mass, là một mục riêng biệt, gọi tên là Associated features, điều này có hai ý nghĩa:

1. Các đặc điểm này đã được nâng cấp.
2. Chúng có thể có mà không kèm mass.

Cách nhận dạng AD trên nhũ ảnh: nhìn vào màu đen (radiotransparent), là các thớ mỡ, chúng tụ vào đâu là tổn thương ở đấy, dù không thấy mass.



Hình 3. Xáo trộn cấu trúc trên nhũ ảnh với dấu hiệu lều (tent sign), mô mỡ bị kéo hội tụ về sang thương

Cách nhận dạng AD trên siêu âm: Nhìn vào dây chằng Cooper và ống tuyến vú.



Hình 4. Xáo trộn cấu trúc với hình ảnh ống tuyến vú thay đổi hướng đi bất thường

VI. BẤT THƯỜNG ỐNG TUYẾN VÚ

Bất thường ống tuyến vú không được xếp loại trong Atlas BIRADS® 2013, thuật ngữ này được nghiên cứu kĩ bởi JABTS[4,8] từ rất sớm, với mô tả chi tiết và đề xuất cách xếp loại BIRAD. Bất thường ống tuyến vú gồm:

1. Dãn ống tuyến vú không kèm hồi âm bất thường trong lòng ống tuyến vú (thường được xếp loại BIRADS 2, nếu có tiết dịch máu núm vú thì được xếp loại BIRADS 3).

2. Dãn ống tuyến vú kèm hồi âm trong lòng ống.

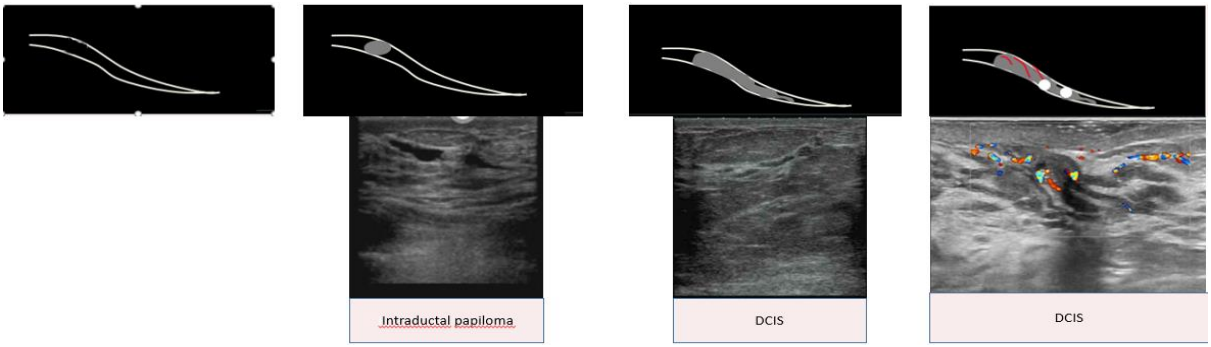
Hồi âm dạng cặn lắng→ BIRADS 3.

Lòng có phần đặc giới hạn rõ, nhô vào trong lòng ống → BIRADS 4.

Phần đặc lan rộng trong lòng ống, giới hạn không rõ, Doppler (+) → BIRADS 4.

3. Bất thường thành của ống tuyến vú.

Thường được xếp loại từ BIRADS 3 trở lên.

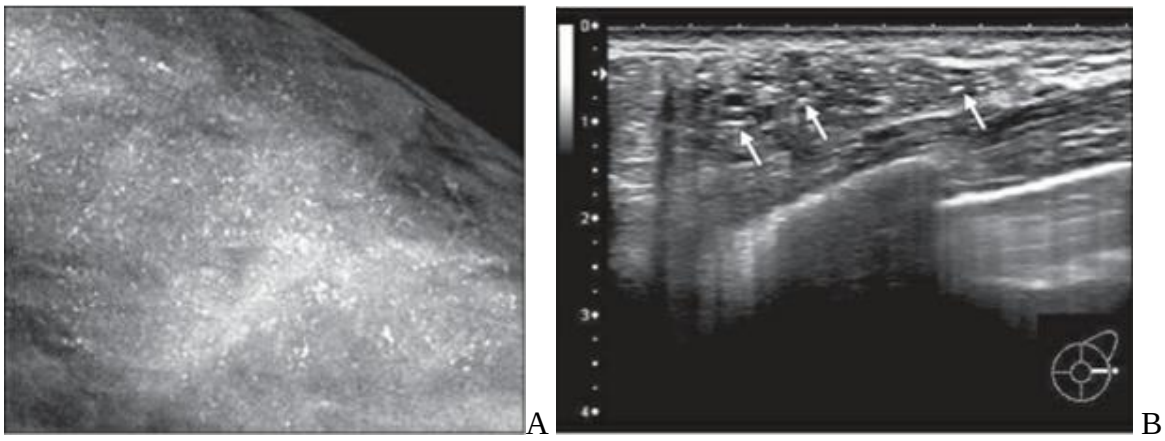


Hình 5. Minh họa bất thường ống tuyến vú trên siêu âm

VII. SIÊU ÂM KHẢO SÁT VÔI HÓA

Theo Atlas BIRADS® -US 2013[2] siêu âm có thể phát hiệu được vôi hóa ở ba vị trí: Vôi trong khối (calcifications in a mass), vôi ngoài khối và vôi trong lòng ống tuyến vú (intraductal).

Mặc dù siêu âm đánh giá vôi hóa không tốt bằng nhũ ảnh, nhưng siêu âm vẫn có khả năng nhận ra vôi dưới dạng đốm hồi âm (echogenic foci), đặc biệt khi vôi trong mass.



Hình 6. A: Vi vôi hóa lan tỏa trên nhũ. B: Vi vôi lan rộng trong lòng ống quan sát được trên siêu âm[2]

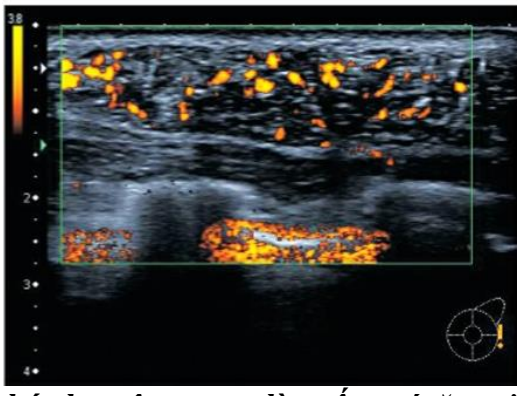
Máy siêu âm với đầu dò có độ ly giải tốt có thể quan sát được vôi hóa nếu vôi nằm nông hoặc tập trung thành đám (concentrated). Khi nhìn thấy thì siêu âm có thể hướng dẫn thủ thuật từ FNAC đến core biopsy và VABB.

Ưu – nhược điểm	**Nhũ ảnh**	**Siêu âm**
Thấy được	Toàn cảnh	Một phần, Real time
Đánh giá hình thái	(+)	(-)
Hướng dẫn sinh thiết	Không sẵn có	Sẵn có, nhanh, gọn
Bệnh nhân	Nhiễm bức xạ ion hóa, đau	Không nhiễm bức xạ Dễ chịu, không đau

VIII. SIÊU ÂM ĐÁNH GIÁ MẠCH MÁU

Theo Atlas BIRADS® - US mạch máu không còn là dấu hiệu chính (primary feature) mà là dấu hiệu hỗ trợ đi kèm của tổn thương (supportive feature). Siêu âm đánh giá mạch máu gồm ba nhóm: không có phân bố mạch máu, mạch máu bên trong khối/ bên trong tổn thương không tạo khối (NML) và mạch máu ngoại vi của khối (rim).

Không nên dùng tiêu chí mạch máu như tiêu chuẩn duy nhất để chẩn đoán ung thư. Ung thư vẫn có thể không tăng sinh mạch máu, trong khi vài tổn thương lành tính lại có tăng sinh mạch máu như tổn thương viêm và papillomas.



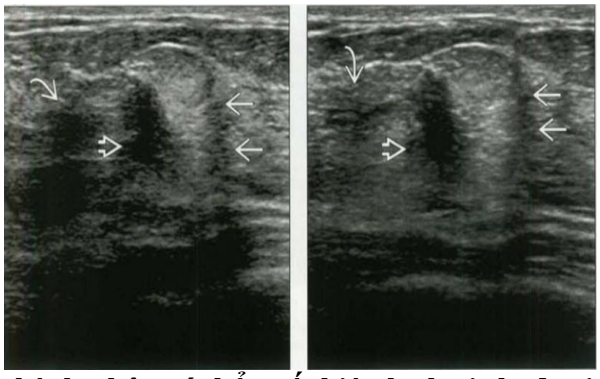
Hình 7. Vi vôi hóa lan rộng trong lòng ống có tăng sinh mạch máu. Kết quả giải phẫu bệnh: DCIS[2]

IX. SIÊU ÂM KHẢO SÁT SHADOWING

Shadowing là thuật ngữ để chỉ một triệu chứng học riêng biệt của siêu âm, được gọi là bóng lưng trong tường trình siêu âm. Từ hút âm (attenuation) cũng có nghĩa tương tự để chỉ hiện tượng vật lý.

Về mặt hình ảnh học, shadowing có hai loại: Strong shadowing (sau xương, vôi lớn, dị vật, silion) và dirty shadowing (sau khí, búi tóc trong teratom và silicon).

Có 3 nguyên nhân gây nên shadowing: Xảo ảnh (artifactural shadowing), sinh lý (refractory shadowing) và bệnh lý (tumoral shadowing). Shadowing sinh lý là một xảo ảnh thường gặp sau mào Duret và sau độ dốc của dây chằng Cooper. Shadowing bệnh lý gặp sau mô sợi hoặc sau ung thư.



Hình 8. Trên cùng một bệnh nhân có thể xuất hiện ba loại shadowing: shadowing do bệnh lý ( ), shadowing sinh lý ( ), shadowing do xảo ảnh ( )[9]

Các giải quyết xảo ảnh này theo phần lớn các tác giả là nghiêng đầu dò và thay đổi áp lực.

Vị trí của shadowing trong bảng thuật ngữ BI-RADS® US có thay đổi theo thời gian. Trong ấn bản năm 2003, shadowing thuộc nhóm đặc điểm thứ sáu (bác sĩ làm siêu âm tuyến vú cho một trong bốn tình huống sau: Không thay đổi, tăng âm, hút âm, hỗn hợp). Trong ấn bản 2013, shadowing thuộc nhóm đặc điểm thứ năm (do Ủy ban soạn thảo BI-RADS® đã thống nhất bỏ qua mục ranh giới tổn thương (lesion boundary)). Thêm vào đó shadowing được xếp hạng BI-RADS 3 (PPV ≤ 2%). Tuy nhiên nhìn trên quan điểm y học chứng cứ thì xếp hạng này chỉ dựa trên mức độ kinh nghiệm của chuyên gia (expert opinion).

Theo tác giả E. de Paredes[3] thì shadowing non mass được xếp hạng BI-RADS 3 còn shadowing đi kèm mass phải xếp hạng BI-RADS 4 cả hai tình huống đều cần sinh thiết để có kết quả mô học. Đặc biệt là các tác giả khuyến cáo nên core biopsy và không nên làm FNAC (chọc hút tế bào bằng kim nhỏ) tổn thương chỉ có shadowing vì dự đoán là 50% kết quả sẽ không có tế bào (acellular) chưa kể đến khó khăn về mặt kĩ thuật.

Theo y văn shadowing được xem là triệu chứng học ác tính. Phần lớn các nghiên cứu cho thấy ung thư vú có shadowing trong 73 - 97% trường hợp. Nhưng cũng có tác giả cho là dưới 50% (Eriko Tohno[8]).

X. NGUYÊN NHÂN BỆNH SINH

Ko et al. Eur Radiol 2015[3]

Correlation of histopathological findings and US types of 164 non-mass-like breast lesions.

Finding	Type I		Type II		Type III	Type IV	Total
	Ia	Ib	IIa	IIb			
Benign							
FCC	12	3	21	5	3	12	56(34)
FCC + EH	5	0	5	1	1	2	14(9)
Sclerosing adenosis	1	0	1	1	2	0	5(3)
Fibrotic lesion	0	0	0	0	5	4	9(5)
IDP	6	0	0	0	0	1	7(4)
Mastitis	2	0	4	1	0	0	7(4)
DM mastopathy	0	0	0	0	0	5	5(3)
ADH	0	0	0	0	2	0	2(4)
Radial scar	0	0	0	0	1	0	1(4)
Benign lesion	5	0	4	0	2	3	14(3)
Malignant							
DCIS	5	10	2	6	2	1	26(16)
IDC	0	0	0	0	1	1	2(1)
IDC + DCIS	3	1	0	4	0	0	8(5)
ILC	0	0	2	1	0	5	8(5)
Total	39	14	39	19	19	34	164

Kim et al. J Ultrasound Med 2014[4]

Histologic Characteristic	Frequency
Benign (n = 156)	
Fibrocystic changes	116
Fibroadenoma	31
Sclerosing adenosis	3
Stromal fibrosis	1
Papillomatosis	1
Atypical ductal hyperplasia	1
Chronic granulomatous inflammation	1
Adenosis	1
Fibroadipose tissue	1
Malignant (n = 30)	
DCIS	12
Invasive ductal carcinoma with extensive DCIS	7
Micro invasive ductal carcinoma	5
Invasive lobular carcinoma	3
Mucinous carcinoma	2
Invasive mixed (ductal and lobular) carcinoma	1

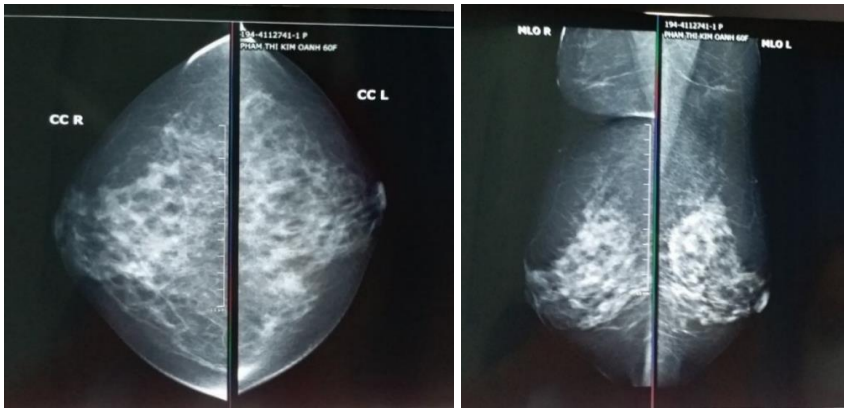
Bảng 5. Bảng các nguyên nhân bệnh sinh thường gặp của NML

Các bệnh lý có hình ảnh NML gồm cả lành tính và ác tính, trong đó lành tính nhiều hơn ác tính. Điều đáng ngạc nhiên là vẫn có bệnh lý được xem là luôn luôn thể hiện dưới dạng mass như bướu sợi tuyến lại có thể có dạng NML.

XI. CA MINH HỌA

Bệnh nhân nữ, 60 tuổi, đến khám bệnh vì lý do đau vú T. Tiền căn gia đình: không ghi nhận bệnh lý ung thư.

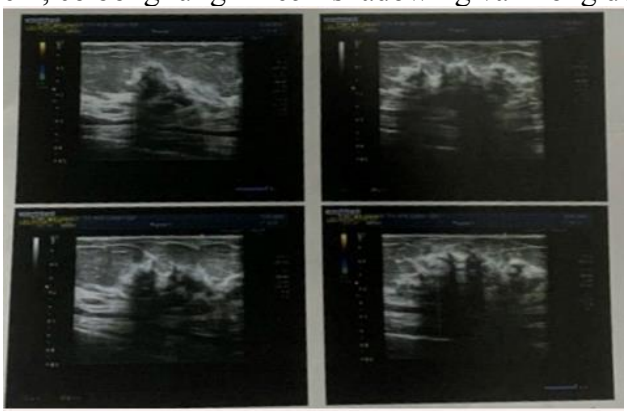
Nhũ ảnh trên thế MLO, ta thấy hình ảnh tăng đậm độ bất đối xứng- asymmetry ở vùng ¼ trên trong vú trái.



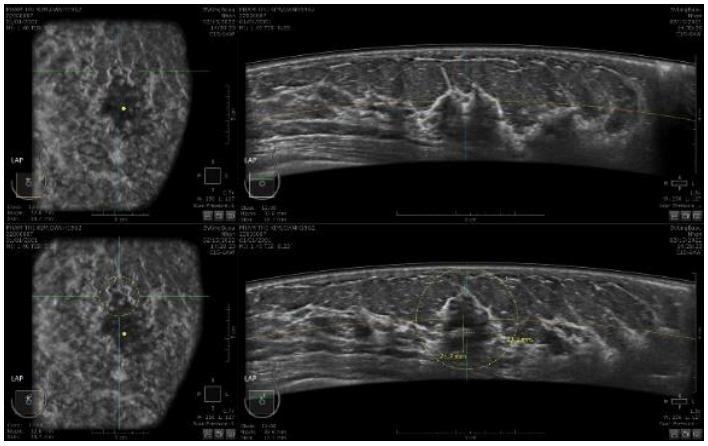
Khi chụp bổ sung thế ML, ta thấy tăng đậm độ bất đối xứng khu trú - focal asymmetry.



Bệnh nhân được làm SA 2D target, ở vị trí 11g cách núm vú 3cm, tương ứng với hình ảnh tăng đậm độ bất đối xứng ở vùng ¼ trên trong vú T trên nhũ ảnh thế MLO có tổn thương không tạo khối, echo kém, có bóng lưng nhiều - shadowing và không đồng bộ kt 34mm.



Sau đó bệnh nhân được làm siêu âm vú tự động 3D. Trên tất cả các thế chụp LSUP, LAP, LLAT và LMED, ta đều có thể thấy tổn thương, ở thế trước-sau vú T (LAP): Ở vị trí 11 - 12g cách núm vú 33mm, cách mặt da 19mm, có tổn thương echo kém, có bóng lưng nhiều - shadowing, giới hạn không rõ, kt 35 x 22mm, bên trong có vài chấm vôi hóa thô. Tổn thương được xếp loại BIRADS 4.



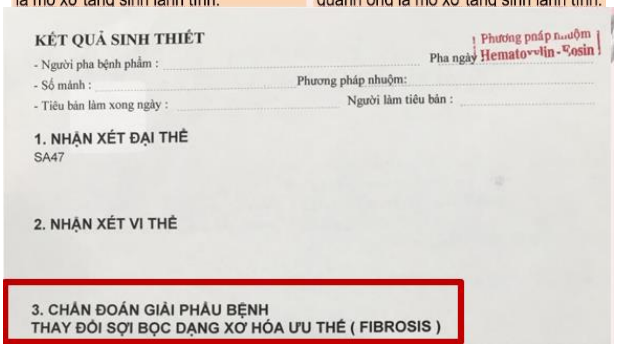
Siêu âm target xác định được sang thương tương ứng trên nhũ ảnh, và được xếp loại BIRADS 4 nên bệnh nhân được sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm.



Một số ống tuyến có 2 loại tế bào biểu mô và cơ biểu mô lành tính, quanh ống là mô xơ tăng sinh lành tính.



Biểu mô ống tuyến tăng sinh có hai loại tế bào biểu mô và cơ biểu mô lành tính, quanh ống là mô xơ tăng sinh lành tính.



KẾT QUẢ SINH THIẾT

- Người pha bệnh phẩm : Pha ngày
- Số mảnh : Phương pháp nhuộm:
- Tiêu bản làm xong ngày : Người làm tiêu bản :

Phương pháp nhuộm Hematoxylin - Eosin

1. NHẬN XÉT ĐẠI THỂ

SA47

2. NHẬN XÉT VI THỂ

3. CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH

THAY ĐỔI SỢI BỌC DẠNG XƠ HÓA ƯU THẾ (FIBROSIS)

Kết quả: TĐSB dạng xơ hóa ưu thế (FIBROSIS). Kết quả GPB này phù hợp với y văn, phần lớn tổn thương NML là lành tính 70%[4].

XII. KẾT LUẬN

NML tuy chỉ chiếm khoảng 5% các trường hợp siêu âm tuyến vú nhưng vẫn được lưu ý để không bỏ sót tổn thương. Hình

ảnh học tuyến vú đa mô thức (multimodality) đã được áp dụng phổ biến trong thực hành bệnh viện. Khi làm việc theo mô thức này chúng ta sẽ gặp nhiều trường hợp tổn thương được gọi là NML trên phương tiện hình ảnh học này có thể lại là mass trên phương tiện hình ảnh học khác.

Mass và NML có một sự chuyển tiếp dần dần trong biểu hiện như sau: circumscribed mass → indistinct mass → NML. Minh họa cho ý tưởng này chính là bệnh lý carcinom tiểu thùy.

Ưu thế của siêu âm tuyến vú là phát hiện các tổn thương dạng khối (mass), do đó trong trường hợp NML, bác sĩ siêu âm cần thêm kỹ năng lâm sàng và nhũ ảnh để nhận ra tổn thương.

Nguyên nhân bệnh sinh của NML thì đa dạng và lành nhiều hơn ác, có bệnh lý đặc trưng cho cả thành phần ống tuyến vú (như papilloma) và bệnh lý mô đệm (như fibrosis). Như vậy, chúng ta cho rằng thái độ hợp lý khi tiếp cận với dạng tổn thương nghĩ là NML, bác sĩ siêu âm cần nhận định tổn thương có hình thái ống tuyến vú không hoặc là một vùng echo kém, mơ hồ, không có bờ lồi.

Thái độ xử trí cho một tổn thương dạng NML luôn luôn là chỉ định sinh thiết, ít nhất là core- biopsy vì xếp hạng BI-RADS ® của NML là 4A, tức là PPV ≤ 2% (Ref Lee và cộng sự[6]).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Catherine S. Giess, Allyson L. Chesebro, Sona A.** Chikarmane. Ultrasound Features of Mammographic Developing Asymmetries and Correlation With Histopathologic Findings.
2. **D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al.** ACR BI-RADS® Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
3. **Ellen Shaw de Paredes.** Atlas of mammography. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
4. **Japan Association of Breast and Thyroid Sonology (JABTS) and the Japan Society of Ultrasonics in Medicine,** 2004. Draft Diagnostic Guidelines for NonMass Image-Forming Lesions.
5. **Ko KH, Hsu HH, Yu JC, et al.** Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: feature analysis and BI-RADS assessment. Eur J Radiol 2015.
6. **Lee J, Lee JH, Baik S, Cho E, Kim DW, Kwon HJ, Kim EK.** Non-mass lesions on screening breast ultrasound. Med Ultrason. 2016 Dec 5;18(4):446-451.
7. **LEUNG, J. W.; SICKLES, Edward A.** Developing asymmetry identified on mammography: correlation with imaging outcome and pathologic findings. In: Presented at the. 2006.
8. **TOHNO, Eriko; UENO, Ei; WATANABE, Hiroshi.** Ultrasound screening of breast cancer. Breast cancer, 2009, 16: 18-22.
9. **Wendie A.** Ber, Dianogtic imagine breast.
10. **BS. Đỗ Bình Minh, BS. Phan Bạch Tuyết, BS. Nguyễn Văn Công, BS. Hồ Chí Trung.** Lobular Carcinoma.

CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ TĂNG ĐẬM ĐỘ BẤT ĐỐI XỨNG (ASYMMETRIES)

Bùi Thị Hương Giang[1], Đỗ Bình Minh[1], Cáp Hữu Hiếu[2], Trần Thị Hồng Đào[1], Bùi Thị Thanh Trúc[1], Đặng Quỳnh An[1], Nguyễn Tín Trung[1], Nguyễn Minh Đức[3]

TÓM TẮT

Tăng đậm độ bất đối xứng (asymmetries) là một dấu hiệu đặc trưng chỉ có ở nhũ ảnh. Hiện tại, phân loại asymmetries theo BI-RADS gồm 4 nhóm: Asymmetry, focal asymmetry, global asymmetry, developing asymmetry. Mỗi loại asymmetries có khả năng ác tính khác nhau, vì vậy cần có kế hoạch đánh giá và quản lý phù hợp. Có nhiều phương tiện để đánh giá thêm tổn thương asymmetries phát hiện trên nhũ ảnh tầm soát như nhũ ảnh chẩn đoán, siêu âm đối chiếu, nhũ ảnh cắt lớp tổng hợp, cộng hưởng từ. Trong đó, siêu âm đối chiếu và nhũ ảnh cắt lớp tổng hợp ngày càng có nhiều nghiên cứu chứng minh được thế mạnh trong phân biệt tổn thực sự và xảo ảnh chồng mô, cũng như định hướng được tổn thương nghi ngờ ác tính.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASYMMETRIES

Asymmetries are a finding in mammograms and are classified into four groups according to BI-RADS: Asymmetry, focal asymmetry, global asymmetry, and developing asymmetry. Each type of asymmetry has a different malignant potential, so an appropriate evaluation and management plan is needed. Further evaluation of asymmetries detected on screening mammograms can be done using diagnostic mammography, targeted ultrasound, digital breast tomosynthesis, and magnetic resonance imaging. Targeted ultrasound and digital breast tomosynthesis have been shown to be effective in distinguishing real lesions from tissue overlap artifacts and in identifying lesions suspected of malignancy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng đậm độ bất đối xứng (asymmetries) là một dấu hiệu đặc trưng chỉ có ở nhũ ảnh. Trước đây asymetries được xem là biểu hiện lành tính và không được quan tâm nhiều, cho đến khi có các nghiên cứu chỉ ra một số loại asymmetries cũng có khả năng là ung thư. Vì vậy, dù asymmetries không thường gặp (chỉ chiếm ít hơn 3,3% trong nhũ ảnh tầm soát tùy loại asymmetry) nhưng cần mời bệnh nhân quay lại (recall) để khảo sát thêm cũng như cần có kế hoạch theo dõi chặt chẽ hơn ở các bệnh nhân này. Bài này nhằm xem lại tổng quan y văn và thái độ xử trí khi có tổn thương asymmetries, trong đó nhấn mạnh vai trò của siêu âm đối chiếu và nhũ ảnh cắt lớp tổng hợp (digital breast tomosynthesis – DBT).

[1]*Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
[2]*Học viên CKI Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
[3]*Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Hương Giang
Email: hotarubui28@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

II. THUẬT NGỮ

Trước đây có nhiều thuật ngữ dùng để mô tả asymmetries được sử dụng bởi nhiều tác giả lớn như E.A Sickles, Daniel Kopans, Leung, Lazlo Tabar, Gilda Gardenosa,… và ACR Mammography Quality Control Manual ấn bản lần thứ 3 (1999), BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) ấn bản thứ 4 (2003) như sau: Asymmetric density, density seen in only a single projection, focal asymmetric density, focal asymmetry, global asymmetry, developing asymmetry, asymmetric breast tissue, asymmetric normal tissue, asymmetry sinh lý,... Các thuật ngữ này có sự chồng lấp và mơ hồ trong cách định nghĩa dẫn đến sự không thống nhất trong cách áp dụng.

Cho đến ấn bản mới nhất của BI-RADS (lần thứ năm - 2013) thì asymmetries được chia thành bốn loại và định nghĩa này được sử dụng rộng rãi cho đến nay:

- Asymmetry.
- Focal asymmetry.
- Global asymmetry.
- Developing asymmetry.

Bảng 1. Sự thay đổi của các thuật ngữ về Asymmetries trong BI-RADS qua các ấn bản[16,25]

	3rd (1998)	**4th (2003)**	**5th (2013)**
Các thuật ngữ liên quan	Density seen in only a single projection	Asymmetry	Asymmetry
	Focal asymmetric density	Focal asymmetry	Focal asymmetry
	Asymmetric breast tissue	Global asymmetry	Global asymmetry
			Developing asymmetry
Các thay đổi		Asymmetry thuộc phần trường hợp đặc biệt. Bỏ từ density tránh nhầm lẫn với độ cản tia X. Thay đổi các thuật ngữ tránh nhầm lẫn.	Tách riêng 1 phần dành cho asymmetry. Thêm thuật ngữ Developing asymmetry.

III. NGUYÊN NHÂN

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến biểu hiện asymmetries trên nhũ ảnh, bao gồm cả tổn thương lành tính và ác tính.

Bảng 2. Các nguyên nhân của Asymmetries[21]

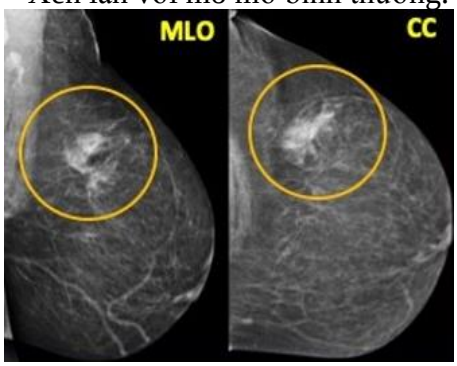
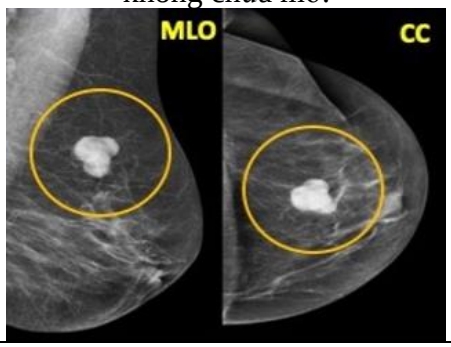
Nguyên nhân lành tính	**Nguyên nhân ác tính**
1. Chồng mô. 2. Biến thể bình thường: Mô vú không đối xứng, thay đổi do hornone. 3. Thay đổi sợi - bọc. 4. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH). 5. Viêm: Bệnh vú do đái tháo đường, viêm vú mô hạt. 6. Hoại tử mỡ, hematoma.	1. Carcinoma ống tuyến xâm lấn, carcinoma tiểu thùy. 2. DICS. 3. Lymphoma.

IV. CÁCH TIẾP CẬN ASYMMETRIES

4.1. Phân biệt Asymmetries và khối:

Asymmetries trên nhũ ảnh là sự tăng đậm độ mô sợi - tuyến một bên và không tạo khối[19]. Điều quan trọng trong đánh giá Asymmetries là phải phân biệt với tổn thương dạng khối, các đặc điểm để phân biệt được trình bày trong Bảng 3.

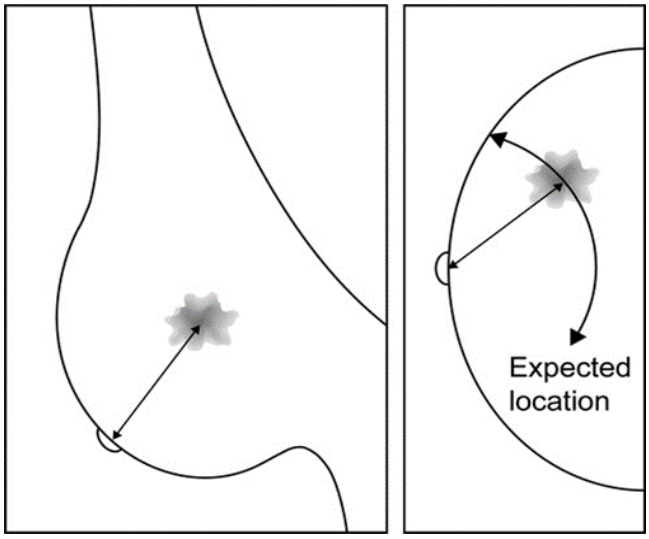
Bảng 3. Đặc điểm phân biệt asymmetry và khối[15]

Asymmetries	Khối
- Tăng đậm độ mô sợi-tuyến một bên. - Bờ lõm. - Xen lẫn với mô mỡ bình thường. 	- Khối choán chỗ trong không gian ba chiều. - Bờ lồi. - Đậm độ trung tâm cao hơn ngoại biên và không chứa mỡ. 

Một asymmetries được xem là "sinh lý" khi đủ tiêu chuẩn "5 KHÔNG":

- Không phát triển.
- Không khối sờ thấy.
- Không kèm xáo trộn cấu trúc.
- Không vôi hóa nghi ngờ.
- Không co kéo da hoặc núm vú.

Nếu sang thương thấy được trên hai thế thì phải xác định đây có phải một sang thương hay hai sang thương bằng giải pháp là phương pháp đường cung (hình 1).



Hình 1. Phương pháp đường cung

Khoảng cách từ núm vú đến tổn thương được xác định trên một thế (hình phải). Một đường cung với núm vú là trung tâm, tổn thương trên thế thứ hai nếu nằm trên đường cung này sẽ là một với tổn thương trên thế thứ nhất[23]

4.2. Phân loại asymmetries:

4.2.1. Asymmetries thấy trên một thế chụp:

- **Asymmetry** là sự tăng đậm độ bất đối xứng của mô sợi - tuyến giữa hai vú được nhìn thấy trên một trong hai thế chụp nhũ ảnh tiêu chuẩn. 80% do sự chồng mô bình thường trên một thế20. Phân biệt chồng mô với các nguyên nhân khác là quan trọng vì chồng mô không phải là biểu hiện của ung thư và không cần sinh thiết[21].

Khi asymmetry nhìn thấy trên một thế chụp có các tiêu chuẩn sau thì có thể khẳng định là nguyên nhân do chồng mô:

1. Vùng thấy được asymmetry (trên thế chụp được nhìn thấy) phải được nhìn thấy trên thế chụp tiêu chuẩn còn lại còn lại tức là tổn thương không nằm trong vùng mù của hai thế chụp tiêu chuẩn.

2. Trên thế chụp không nhìn thấy được asymmetry, thể hiện vú có mô mỡ nhiều không lo ngại mô sợi-tuyến che lấp tổn thương.

Khi có đủ các tiêu chuẩn trên xếp loại BI-RADS 1 và không cần recall bệnh nhân[21].

Khi nghi ngờ chồng mô thế chụp bổ sung sẽ là chụp khu trú (spot compression) trên cùng thế đã phát hiện asymmetry. Nếu hình ảnh nghi ngờ biến mất thì đó là chồng mô. Một số tác giả lưu ý phải đảm bảo là vùng mô vú cần khảo sát không bị đẩy ra khỏi bàn ép của spot compression[14].

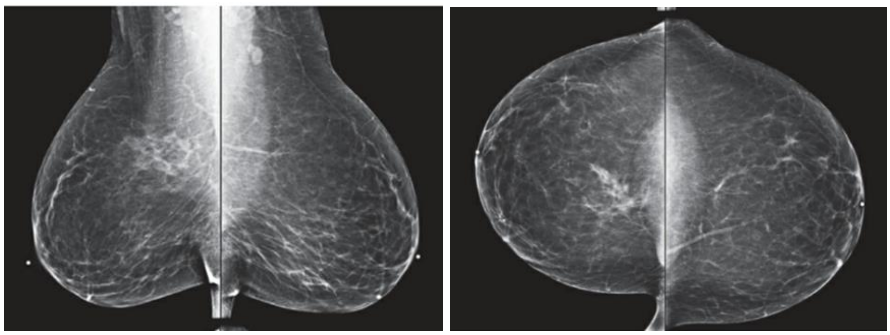
4.2.2. Asymmetries thấy trên hai thế chụp, bao gồm:

- **Focal asymmetry** là vùng bất đối xứng nhỏ hơn ¼ vú và nhìn thấy trên hai thế chụp. Focal asymmetry thường là biểu hiện của đảo mô vú bình thường. Tần suất trong nhũ ảnh tầm soát được báo cáo là < 1%[17,19]. Trong một nghiên cứu hồi cứu 300 ca ung thư vú không có khối sờ thấy, 3% được biểu hiện bằng focal asymmetry. Và 1% trong 3% được biểu hiện là focal asymmetry có tăng kích thước, trường hợp này hiện nay được định nghĩa là developing asymmetry[18].

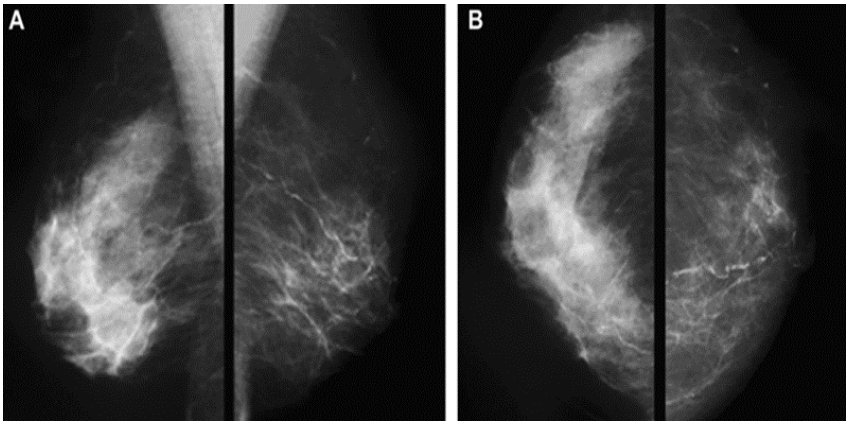
Nếu focal asymmetry không sờ thấy không có hình ảnh tương ứng trên siêu âm, có các trường hợp sau có thể xảy ra:

+ Nếu không có nhũ ảnh cũ để so sánh xếp loại BI-RADS 3.

+ Nếu có nhũ ảnh so sánh, đánh giá sự phát triển của tổn thương, sau 2 - 3 năm mà tổn thương vẫn ổn định xếp loại BI-RADS 2.



Hình 2. Focal asymmetry[4]. Focal asymmetry chiếm < 1/4 trên trong vú phải. Được coi như lành tính và theo dõi dài hạn



Hình 3. Global asymmetry[4]. A: MLO, B: CC. Tăng đậm độ bất đối xứng vú trái chiếm hơn ¼ vú, không kèm vôi hóa, khối sờ thấy hay xáo trộn cấu trúc

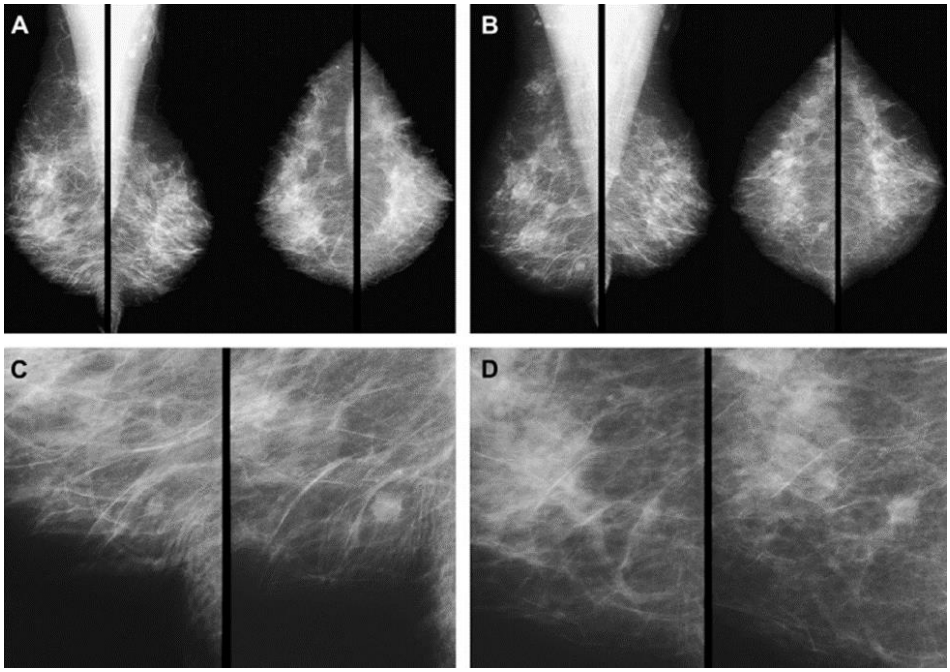
- **Global asymmetry** là do sự hiện diện mô sợi - tuyến vú một bên nhiều hơn bên còn lại, thấy được trên hai thế chụp và chiếm ít nhất là ¼ vú. Chúng được báo cáo trong khoảng 3% các kết quả nhũ ảnh và hầu như là biến thể bình thường trừ các trường hợp sờ thấy khối ở vị trí tương ứng[11,21]. Vì định nghĩa là chiếm hơn 25% mô vú thấy được trên phim nên nếu là ung thư lớn như vậy thì phải sờ thấy. Nếu không sờ thấy thì khả năng ung thư gần bằng 0% mà nguyên nhân thường liên quan với một biến thể bình thường và được xếp loại BI-RADS 2[21]. Trong trường hợp lâm sàng sờ thấy khối tương ứng với global asymmetry khả năng ác tính 7,5%, và cần phải recall bệnh nhân để đánh giá thêm[11].

- **Developing asymmetry** được định nghĩa là một focal asymmetry mới xuất hiện, hay lớn hơn, nghi ngờ hơn so với phim cũ. Developing asymmetry là biểu hiện không thường gặp (< 1%)[12]. Nghiên cứu hồi cứu 300 bệnh nhân ung thư vú không sờ thấy của Sickles, ghi nhận có 6% bệnh nhân có biểu hiện là developing asymmetry[18]. Nguy cơ ung thư của loại này được báo cáo từ 13 - 27% dựa trên nhũ ảnh tầm soát hay nhũ ảnh chẩn đoán[21].

Ngoài ra một số bệnh cảnh lành tính có thể biểu hiện trên nhũ ảnh là focal asymmetry mới như tiền căn phẫu thuật/ thủ thuật, chấn thương, viêm/ nhiễm trùng tại chỗ, tăng cân, giảm cân, sử dụng hormone thay thế sau mãn kinh.

Nếu không giải thích được qua bệnh cảnh lâm sàng (liệu pháp hormone thay thế) cần được xếp loại BI-RADS 4 và phải sinh thiết. Một developing asymmetry sau một tiền căn chấn thương (do hoại tử mỡ) được xếp loại BI-RADS 3 và cần theo dõi thêm[1,21].

Như vậy developing asymmetry được xem là một focal asymmetry tăng tiến (progressing) tức là thấy được trên 2 thế nhũ ảnh trở lên. Tuy nhiên có một ngoại lệ là developing asymmetry chỉ thấy trên một thế. Nghiên cứu hồi cứu của Chesebro và cộng sự cho thấy tỉ lệ developing asymmetry chỉ thấy trên một thế tương đương với tỉ lệ developing asymmetry thấy trên hai thế (tương ứng 48% và 52%), chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ ác tính ở hai nhóm. Đáng chú ý, các developing asymmetry chỉ thấy trên một thế có tỉ lệ siêu âm tương quan thấp hơn hẳn so với các developing thấy trên hai thế (21% so với 57%), gây khó khăn hơn cho công việc chẩn đoán[2].



Hình 4. Developing asymmetry[21]

A: MLO và CC phim cũ. B: MLO và CC hiện tại. C, D: hình phóng đại MLO và CC vú trái của phim cũ và hiện tại. Developing asymmetry ở dưới trong vú trái. Lưu ý các đường viền lõm và có mỡ xen kẽ giúp phân biệt asymmetry này với một khối tăng kích thước

4.3. Tần suất của các loại asymmetries:

Tùy vào loại asymmetries mà có tần suất gặp trên nhũ ảnh các thế cơ bản và tỉ lệ ác tính khác nhau (Bảng 4).

Bảng 4. Tần suất và nguy cơ ác tính của các loại asymmetries trên nhũ ảnh

Loại	Tần suất	Khả năng ác tính		Trích dẫn
Asymmetry	2023/61273 (3.3%)	36/2023	(1.8%)*	20
Global asymmetry	221/8048 (2.7%)	Không sờ thấy 0/181 Sờ thấy 3/40	(0%) (7.5%)**	11
Focal asymmetry	741/85188 (0.87%)	5/741	(0.67%)	9, 22, 23, 24
Developing asymmetry	292/180801 (0.16%)	36/281	(12.8%)***	12

* Mặc dù nguy cơ ác tính của asymmetry là thấp chỉ khoảng 2% nhưng không nên xếp loại tổn thương này là BI-RADS 3). Có khoảng 80% trường hợp dễ dàng và xác định chính xác được nguyên nhân do chồng mô tại thời điểm thực hiện nhũ ảnh tầm soát hoặc nhũ ảnh chẩn đoán, vì vậy các trường hợp này không được theo dõi. Và nguy cơ ác tính của nhóm còn lại (tức là nhóm có tổn thương thực sự) là 36/350 (10,3%).

**Các tổn thương global asymmetry sờ thấy được sinh thiết tỉ lệ ác tính là 3/20 (15%).

***Khả năng ác tính của developing asymmetry ở nhũ ảnh chẩn đoán được báo cáo là 8/30 (26,7%).

V. KHI NÀO CẦN RECALL BỆNH NHÂN

Tất cả các trường hợp asymmetries không thể khẳng định là lành tính (ví dụ: Chồng mô, global asymmetry không sờ thấy) đều cần phải recall bệnh nhân để có các phương pháp đánh giá thêm. Thường các phương tiện được lựa chọn là nhũ ảnh các thế bổ sung, siêu âm target, sinh thiết, đôi khi là MRI để xác định bản chất tổn thương.

Nếu tổn thương biến mất hoặc thay đổi hình dạng trên nhũ ảnh các thế bổ sung thì xác định nguyên nhân là chồng mô. Nếu có hình ảnh tương quan chắc chắn lành tính (nang đơn giản trên siêu âm) thì không cần đánh giá thêm.

Các trường hợp có hình ảnh tương quan nhưng không chắc chắn lành tính, không có hình ảnh tương quan trên siêu âm thường cần sinh thiết để đánh giá mô học. Các tổn thương asymmetries sờ thấy hoặc có liên quan với các đặc điểm nghi ngờ khác trên nhũ ảnh (vi vôi, thay đổi cấu trúc, khối) có khả năng ác tính cao hơn nên cũng cần sinh thiết để đánh giá bản chất mô học.

Cần lưu ý là các tổn thương asymmetries sau sinh thiết thường có kết quả lành tính, đa số là các nguyên nhân thay đổi sợi - bọc, xơ hóa khu trú, pseudoangiomatous stromal hyperplasia, bướu sợi tuyến. Tuy nhiên sinh thiết là bước quan trọng để tránh bỏ sót các tổn thương ác tính.

Bảng 5. Các trường hợp cần recall bệnh nhân phát hiện asymmetries trên nhũ ảnh

Tổn thương	Nguyên nhân chính	Recall khi	
Asymmetry	Chồng mô	Không chắc chắn là chồng mô	Hoặc khi sờ thấy, có tổn thương đi kèm vi vôi hóa, xáo trộn cấu trúc, mass
Global asymmetry	Biến thể bình thường	Khi sờ thấy	Hoặc khi sờ thấy, có tổn thương đi kèm vi vôi hóa, xáo trộn cấu trúc, mass
Focal asymmetry	Đảo mô vú bình thường	Không có mô mỡ bên trong	
Developing	Chồng mô (13 - 27% ác tính)	Luôn luôn	

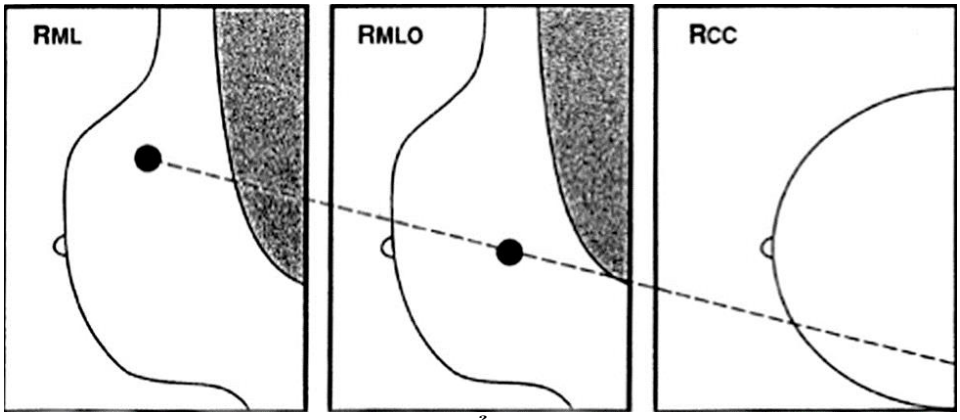
VI. CÁC CÔNG CỤ

Đầu tiên, để hiểu hơn về kế hoạch quản lý asymmetries, chúng ta cần tìm hiểu về các phương tiện hình ảnh học thường được sử dụng để đánh giá thêm các tổn thương tìm thấy trên nhũ ảnh: 1) Nhũ ảnh thế cơ bản; 2) Các thế chụp nhũ ảnh bổ sung (true lateral view, rolled CC views, spot compression views, step-oblique views); 3) Digital breast tomosynthesis; 4) Siêu âm; 6) Cộng hưởng từ.

6.1. Nhũ ảnh chẩn đoán:

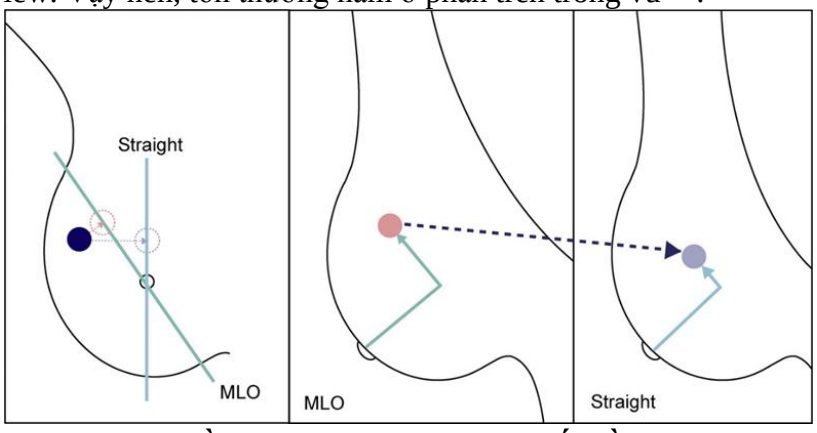
6.1.1. True lateral view:

True lateral view, hay 90^{o} lateral view, không khảo sát tốt phần sau và phần đuôi vú nên không hiệu quả bằng thế MLO trong các khảo sát thường quy. Tuy nhiên, trong trường hợp của asymmetries, true lateral view đặc biệt hữu ích trong những trường hợp asymmetry chỉ thấy trên thế MLO mà không thấy trên CC view.



Hình 5. Triangulation tổn thương với MLO view luôn được đặt ở giữa và true lateral view (trái)

Các hình có độ phóng đại tương đương, núm vú đặt thẳng hàng. Một đường thẳng được kẻ đi qua tổn thương trên MLO view và true lateral view, đường này đi đến phần trong vú trên phim CC view. Vậy nên, tổn thương nằm ở phần trên trong vú[14].



Hình 6. Triangulation bằng phương pháp hình chiếu lần lượt tính khoảng cách của tổn thương đến đường sau vú trên hình MLO (giữa) và true lateral (phải)

Với hai khoảng cách này, xác định được hai điểm hình chiếu trên trục MLO và true lateral ở vú "thật". Từ hai điểm hình chiếu, dựng đường vuông góc với hai trục tương ứng, giao điểm đó là vị trí của tổn thương trên vú "thật"[25].

6.1.2. Rolled CC views:

Khi một tổn thương chỉ thấy trên CC view mà không thấy trên MLO view (do bị che lấp hoặc nằm ở vùng mù của MLO view – phần trên trong vú), sử dụng Rolled CC view nhằm xác định đây có phải là tổn thương thực sự và giúp định khu tổn thương[6].

6.1.3. Spot compression view:

Spot compression là kĩ thuật sử dụng một paddle nhỏ để tăng lực ép lên phần mô vú chứa tổn thương cần được khảo sát, cần được thực hiện ở thế chụp trước đó mô tả tổn thương rõ rằng nhất (CC view, MLO view)[10]. Vì sử dụng một miếng bàn ép nhỏ đè ép lên một phần vú mà không phải toàn bộ, nên mô vú chứa tổn thương (nếu có) được trải rộng ra làm phần mô sợi - tuyến không che lấp đi tổn thương, giúp mô tả tốt đường bờ, hình dạng, đậm độ[6]. Một vài tác

giả ưa thích sử dụng thêm kĩ thuật phóng đại để mô tả tốt hơn đặc tính của tổn thương và vôi hóa đi kèm.

Spot compression view giúp xác định tổn thương có tổn thương thật đang tồn tại hay chỉ là ảnh giả chồng mô. Lí do là mô ung thư và mô xung quanh có phản ứng desmoplastic nên khó thay đổi kích thước khi đè ép.

6.2. DBT:

DBT (Digital Breast Tomosynthesis) - nhũ ảnh cắt lớp tổng hợp là một loại nhũ ảnh kỹ thuật số có thể tạo ảnh 2 chiều (2D) và ảnh gần như 3 chiều (3D – like, quasi-three-demensional) của vú, giúp bác sĩ hình ảnh nhìn mô vú dưới các "lát cắt mỏng", giống lật các trang của 1 cuốn sách. Đây là loại nhũ ảnh có thể tăng khả năng phát hiện ung thư vú sớm, cũng như giảm số lần quay lại (call back) thực hiện các kỹ thuật bổ sung cho bệnh nhân có bất thường chưa xác định, giảm số lần sinh thiết. Đây là phương tiện hỗ trợ cho nhũ ảnh thường qui 2 chiều tổng hợp - Digital mammography (DM) hay Full-field digital mammography (FFDM) thường qui được sử dụng trong tầm soát và chẩn đoán bên cạnh siêu âm tuyến vú và cộng hưởng từ tuyến vú. DBT được Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận năm 2011.

- **Chỉ định thường gặp của DBT:**

1. Đánh giá tốt vú đặc (dense breast), mô vú không đồng nhất (heterogenous), không đối xứng (asymmetric).

2. Định vị các sang thương chỉ thấy trên một thế.

3. Phát hiện xáo trộn cấu trúc và tổn thương ác tính tiềm ẩn trên nhũ ảnh 2D.

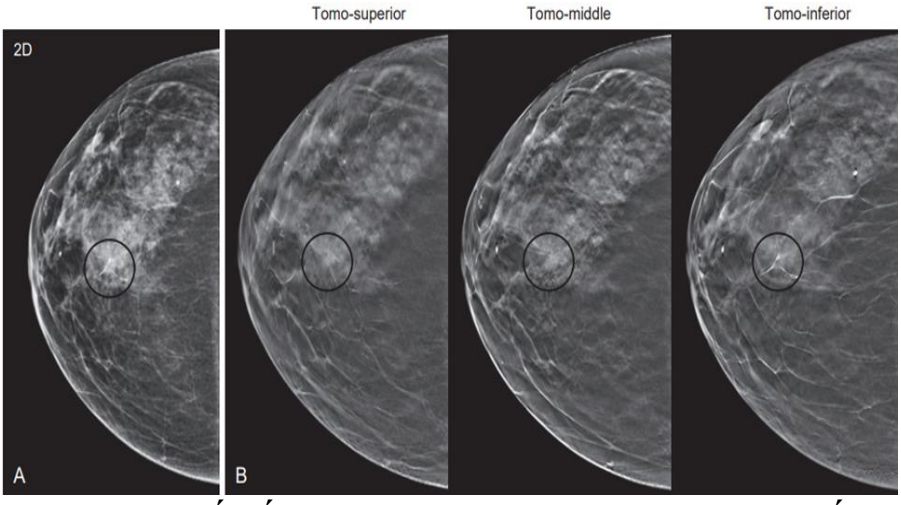
4. Phát hiện đa tổn thương tiềm ẩn.

5. Đánh giá tổn thương chứa mỡ (nhiều lát cát nên tránh bỏ sót nếu các sang thương nằm cạnh tổn thương mỡ).

6. Theo dõi trong điều trị (monitoring), sau điều trị (follow up).

7. Đánh giá tốt tổn thương da tốt hơn (Nhũ ảnh 2D thì phải bổ sung thêm thế chụp tiếp tuyến targential).

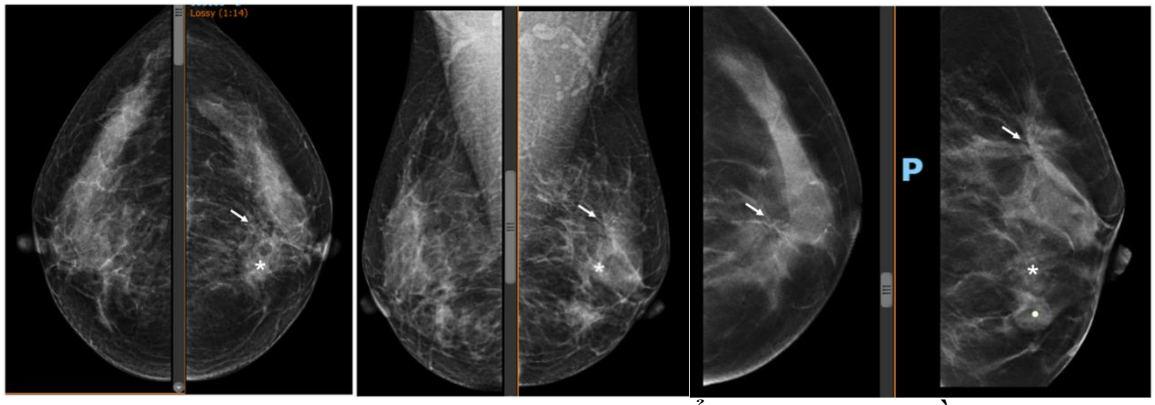
8. Đánh giá tổn thương vôi hóa trên cơ ngực.



Hình 7. Vùng bất đối xứng khu trú nhỏ trung tâm vú, các lát cắt 3D qua từng lớp mô tuyến vú chứng tỏ không có tổn thương khối bên trong, chỉ là các lớp mô vú bình thường chồng nhau

So sánh với các phương tiện hình ảnh học khác, DBT có nhiều ưu điểm như: tăng khả năng phát hiện ung thư, giảm tỉ lệ recall. Tuy nhiên vẫn còn những hạn chế như không sẵn có, chi phí cao.

Ở ca minh họa thực tế hình 8, DBT đã thể hiện rõ bờ gai của tổn thương xáo trộn cấu trúc, phân biệt được chồng hình và tổn thương thật sự đồng thời phát hiện thêm tổn thương chồng hình bị che khuất hạn chế đánh giá trên 2D.



Hình 8. Ca minh họa. Bệnh nhân nữ 38 tuổi, chụp nhũ ảnh tầm soát

Vú trái trên phim MLO có 2 vị trí nghi ngờ bất đối xứng kèm co kéo mô vú vị trí #12h cách núm vú 2.5cm (mũi tên) và 4cm (hình sao). Do phát hiện 02 bất thường trên một bên vú trái nên DBT được ưu tiên hơn thay vì phải chụp 4 phim khu trú trên cùng một vú để đánh giá hai bất thường.

Trên DBT chỉ có 1 vị trí 12h cách núm vú 4cm có tổn thương xáo trộn cấu trúc bờ gai, vị trí bất đối xứng 12 giờ cách núm vú 2.5cm còn lại là xảo ảnh chồng hình của mô vú bình thường. Ngoài ra, DBT phát hiện thêm nốt bầu dục vị trí 6h (hình tròn).

6.3. Siêu âm đối chiếu (targeted - US):

Nhiều tác giả Mỹ chỉ làm targeted - US sau khi đã làm nhũ ảnh chẩn đoán gồm các thế bổ sung (spot compression, ML, roll view) và nhũ ảnh kỹ thuật số (DBT). Theo quan điểm này thì nhũ ảnh chẩn đoán đã giải quyết được ba mục tiêu là: Chẩn đoán loại trừ (kết luận được asymmetry do chồng mô), chẩn đoán xác định (có tổn thương thật sự) và định vị. Vai trò của targeted-US là trả lời có hình ảnh tương quan (US-corrrelate) so với hình ảnh trên nhũ ảnh hay không. Siêu âm đối chiếu được đánh giá cao trong khả năng định hướng lành ác của siêu âm.

Bảng 6. Các tình huống tương quan trên targeted-US

Có lý do xuất hiện asymmetries (bệnh sử)	**Thấy tổn thương lành tính**	**Thấy tổn thương nghi ác tính**
1. Chấn thương. 2. Nhiễm trùng. 3. Điều trị bằng hormon. 4. Giảm hoặc tăng cân. 5. Kỹ thuật chụp đặc biệt. ↓ Không làm gì thêm	1. Nang vú. 2. Sẹo. 3. Hoại tử mỡ. 4. Hematoma. 5. Hạch trong vú. ↓ Không làm gì thêm	1. Khối đặc, echo kém. 2. Bóng lưng. 3. Vùng echo kém. ↓ SINH THIẾT

Theo các nghiên cứu cổ điển các con số tương quan giữa siêu âm và nhũ ảnh trong trường hợp ung thư vú dạng asymmetry là không khả quan.

Nghiên cứu của Shetty và Watson (2002): Cho thấy 29% ung thư là không có US-correlate[13]. Nghiên cứu của Leung và Sickles (2007): Cho thấy 24% ung thư là không có US-correlate. Tuy nhiên, hai nghiên cứu này không quan tâm tới đặc điểm của sang thương lành tính trên siêu âm.

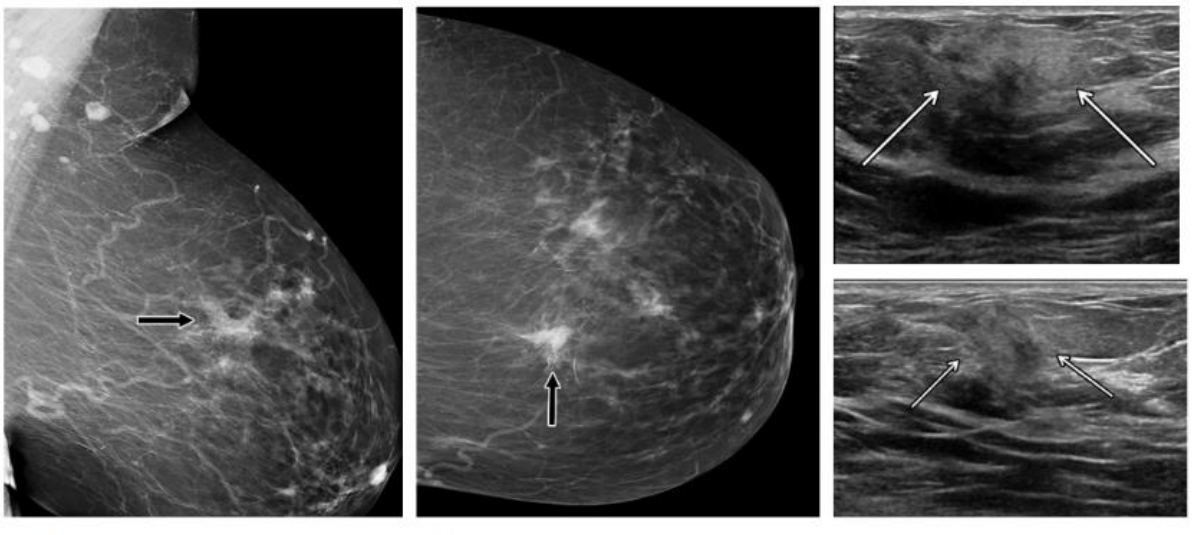
Nghiên cứu gần đây của Giess và Chesero (2018): Khảo sát 201 ca developing asymmetry có US-correlate là 40%, không có US-correlate là 60%. Khi có US-correlate thì phần lớn có biểu hiện trên siêu âm là non-mass 53,8%, mass là 46,2%[8].

Tuy nhiên khi US correlate (-) vẫn không bỏ qua chỉ định sinh thiết, lúc này sẽ có chỉ định sinh thiết dưới hướng dẫn của nhũ ảnh stereotactic hoặc MRI.

Theo nhiều tác giả, nên sử dụng targeted-US thường xuyên, đặc biệt quan trọng trên các bệnh nhân có mô vú đặc và không đồng nhất vì dấu hiệu hình ảnh asymmetries có thể bị che lấp.

- **Chống chỉ định targeted-US:**

Theo nghiên cứu của E R Price, Bonnie N Joe và E A Sickle thì chỉ cần sử dụng nhũ ảnh chẩn đoán, hơn nửa số ca developing asymmetry được chứng minh là xảo ảnh chồng mô[14]. Các trường hợp này thì siêu âm là chống chỉ vì không có tổn thương thực thể và không có vùng đặc biệt nào cần targeted-US. Nếu có một tổn thương thực sự tồn tại thì việc định vị bằng nhũ ảnh làm cho siêu âm đối chiếu dễ dàng hơn, tập trung vào vùng cần khảo sát (specified region).



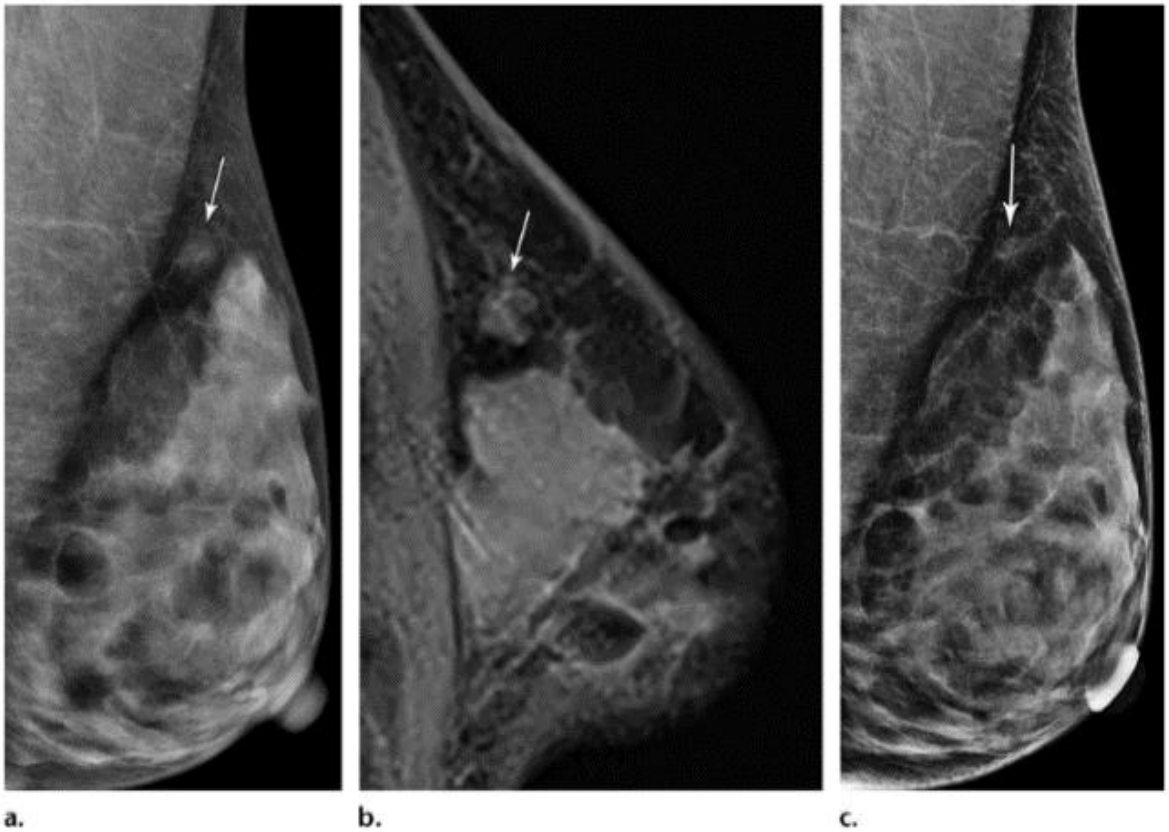
Hình 9. Tổn thương nonmass trên siêu âm tương quan với focal asymmetry trên nhũ ảnh tầm soát ở bệnh nhân nữ 67 tuổi có tiền sử bệnh lupus

A) Ảnh MLO và B) CC view cho thấy focal asymmetry ở phần trên vú. C) Siêu âm targeted cho hình ảnh tổn thương nonmass ưu thế tăng độ hồi âm trên 2 mặt cắt vuông góc. Sinh thiết lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm: Thâm nhiễm lympho không điển hình, phù hợp với viêm vú lupus[3]

6.4. Cộng hưởng từ:

MRI vú từ lâu đã được xem như là một phương tiện có độ nhạy cao trong việc phát

hiện bệnh lý ác tính, tuy nhiên, vai trò của MRI trong quản lý asymmetries chưa được đánh giá đầy đủ. MRI vú không được xem như một trong các công cụ tiêu chuẩn trong quản lý asymmetries, chỉ được dùng như "công cụ giải quyết vấn đề" trong ít trường hợp khi: Chưa thể chẩn đoán chắc chắn bằng các công cụ khác, không có tương quan trên siêu âm, không thể sinh thiết qua hướng dẫn siêu âm hoặc nhũ ảnh. Một tổn thương tương quan bắt thuốc tương phản có giá trị dự báo ác tính (mass và nonmass), ngược lại, tổn thương không bắt thuốc có giá trị dự báo âm cao và được theo dõi sau đó bằng hình ảnh học[1].



Hình 10. Sử dụng MRI vú trong chẩn đoán developing asymmetry ở bệnh nhân nữ 46 tuổi

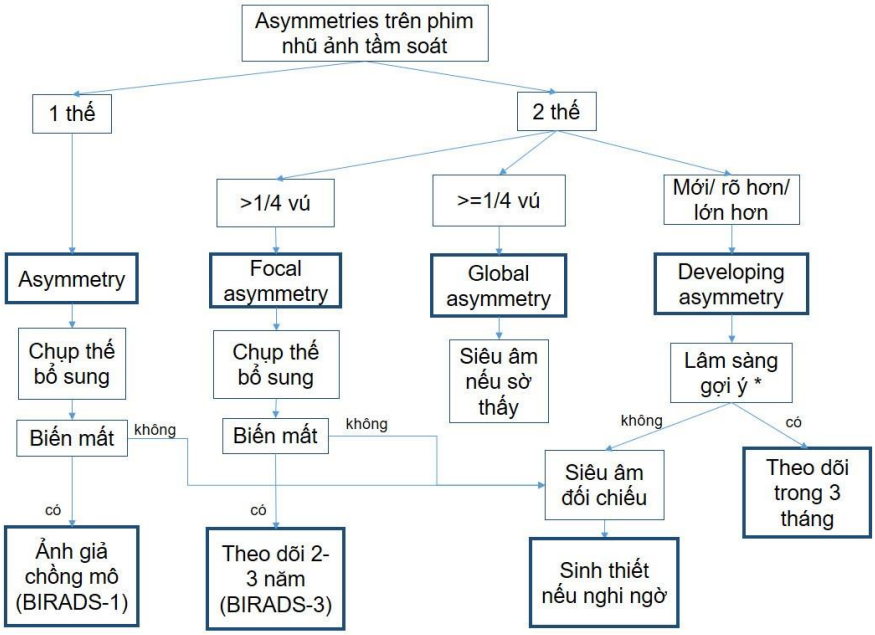
A) MLO view vú trái cho hình ảnh developing asymmetry (mũi tên) ở phần vú trên ngoài. Không tương quan siêu âm. MRI được chỉ định, khi mà sterotactic khó thực hiện do tổn thương ở sâu.

B) Hình MRI sagittal sau tiêm cho thấy mô sợi-tuyến khu trú không bắt thuốc sau tiêm thuốc tương phản từ ở vùng vú trên ngoài. Khuyến cáo theo dõi bằng nhũ ảnh chẩn đoán trong khoảng thời gian ngắn.

C) Hình ảnh MLO view sau 6 tháng, cho thấy "tổn thương" có giảm đi so với hình (A), đây là một trường hợp focal asymmetry - lành tính[2].

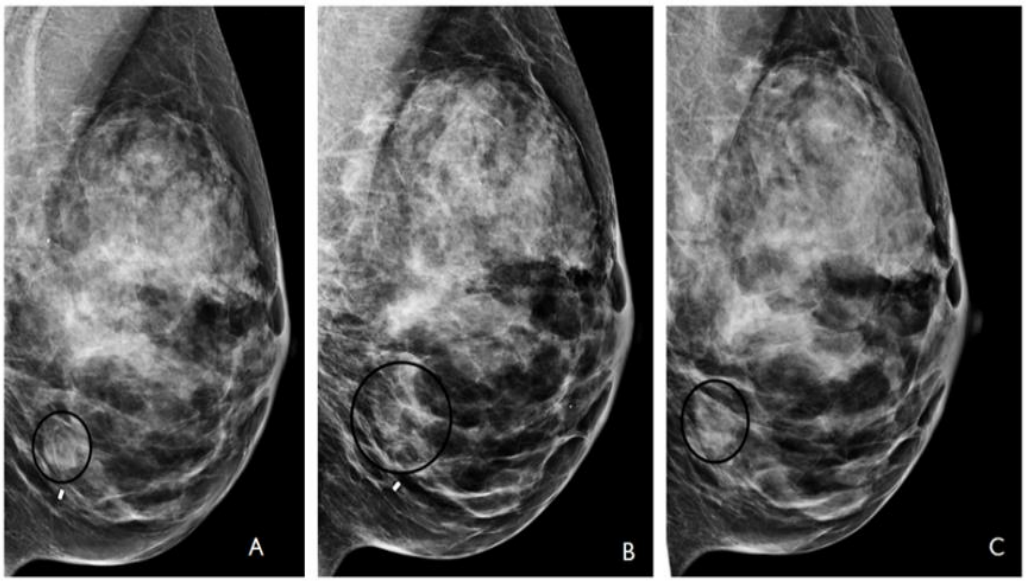
VII. LƯU ĐỒ XỬ TRÍ

Một asymmetries thấy trên phim nhũ ảnh tầm soát nếu không có phim cũ để so sánh hoặc chưa có các phương tiện hình ảnh bổ sung cần được xếp loại BI-RADS 0.



Hình 11. Lưu đồ quản lý các asymmetry 17

(* Trong các bệnh cảnh lâm sàng sau: Tiền căn phẫu thuật/ thủ thuật, chấn thương, viêm/ nhiễm trùng tại chỗ, tăng cân, giảm cân, liệu pháp hormone thay thế, sự khác biệt ở kỹ thuật chụp và tư thế bệnh nhân[2], có thể cho hình ảnh developing asymmetry trên nhũ ảnh, vì vậy, những trường hợp này có thể được theo dõi lâm sàng và lặp lại nhũ ảnh sau 6 tuần - 3 tháng[1], với kì vọng tổn thương sẽ mất đi sau khi các yếu tố lâm sàng ổn định, nếu không, xem xét sinh thiết).



Hình 12. So sánh với nhiều phim nhũ ảnh trước đó giúp callback chính xác hơn, hạn chế các trường hợp callback thừa thải

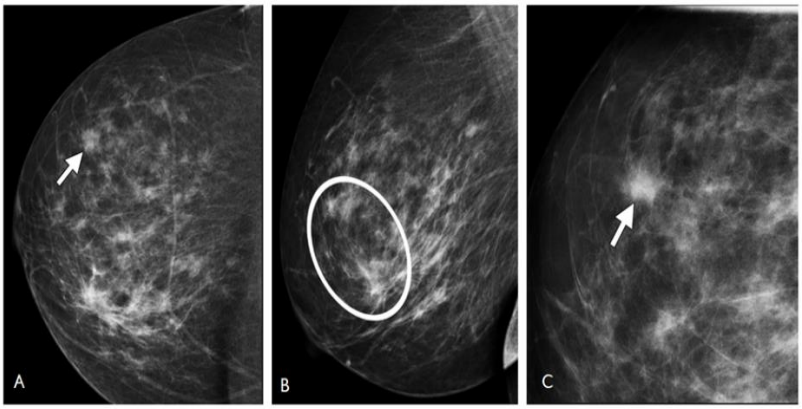
Ở trường hợp này, một asymmetry (vòng tròn) được cho là ở vùng dưới vú trái ở ảnh MLO view (A) khi so sánh với phim ngay trước đó (B). Tuy nhiên, khi so sánh với ảnh cách đó 3 năm (C) cho thấy sự ổn định hình thái (vòng tròn), tránh callback trong trường hợp này. Chú ý clip đánh dấu (hình A và B) khi sinh thiết một tổn thương lành tính trong khoảng thời gian này[14].

7.1. Developing asymmetry:

Hơn một nửa các trường nghi ngờ developing asymmetry sẽ được chứng mình là ảnh giả chồng mô trên nhũ ảnh chẩn đoán, các trường hợp này việc chỉ định siêu âm là không cần thiết[14]. Khi tổn thương tồn tại trên nhũ ảnh chẩn đoán, việc định vị tổn thương (triagulation) giúp khu trú vùng khảo sát khi siêu âm targeted.

• ***Developing asymmetry chỉ thấy trên 1 thế:***

Thỉnh thoảng, các developing asymmetry chỉ được thấy trên một thế ở phim nhũ ảnh tầm soát. Trong khi hầu hết các tổn thương chỉ thấy trên một thế ở phim nhũ ảnh tầm soát là ảnh giả chồng mô (82.7%)[18], nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra các developing asymmetry ác tính có thể biểu hiện ban đầu chỉ trên một thế và có 9 - 38% các trường hợp ung thư bị bỏ sót là tổn thương chỉ thấy trên một thế. Một nghiên cứu hồi cứu của Chesebro và cộng sự cho thấy tỉ lệ developing asymmetry chỉ thấy trên một thế tương đương với tỉ lệ developing asymmetry thấy trên hai thế (tương ứng 48% và 52%), chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ ác tính ở hai nhóm. Đáng chú ý, các developing asymmetry chỉ thấy trên một thế có tỉ lệ siêu âm tương quan thấp hơn hẳn so với các developing thấy trên hai thế (21% so với 57%), gây khó khăn hơn cho công việc chẩn đoán[2].



Hình 13. Ung thư chỉ thấy trên một thể ở nhũ ảnh tầm soát

A. Ảnh CC view cho thấy một asymmetry ở phần ngoài vú phải (mũi tên). B. Ảnh MLO view có thấy mô sợi-tuyến rải rác che lấp tổn thương. Trên ảnh Rolled CC views (không trình bày), tổn thương còn tồn tại nằm ở phần trên vú. C. Ảnh Spot compression MLO view cho thấy tổn thương (mũi tên), được chứng minh sau đó là ung thư ống tuyến xâm lấn[8].

7.2. Asymmetry:

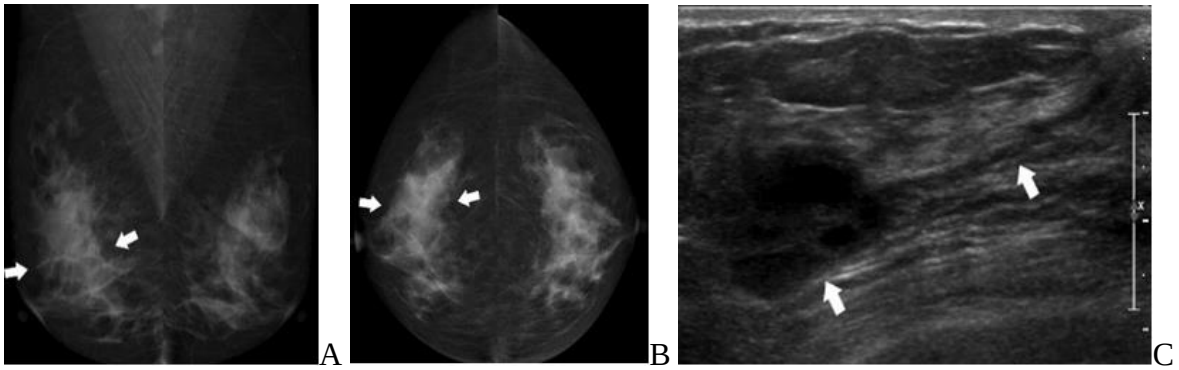
Asymmetry có tần suất cao nhất trong nhóm các asymmetries. Nhưng đa số (hơn 80%) là do ảnh giả chồng mô[20]. Một asymmetry biến mất trên phim spot compression thường là ảnh giả chồng mô và

không cần phải làm siêu âm targeted, ngược lại, một asymmetry nếu tồn tại trên phim nhũ ảnh chẩn đoán làm tăng nguy cơ ác tính từ 1.8% lên đến 10.3%.

7.3. Focal asymmetry:

Một tổn thương focal asymmetry trên phim nhũ ảnh tầm soát thường do thể bình thường hoặc tổn thương thực sự, tỉ lệ ác tính của một focal asymmetry không kèm các dấu hiệu nghi ngờ khác (Bảng 4) là rất thấp - 0.67%[21]. Hầu hết các trường hợp focal asymmetry là do đảo mô vú bình thường.

Cũng như những khối bờ rõ không vôi hóa và cụm vôi hóa tròn đơn độc, focal asymmetry (không kèm dấu hiệu nghi ngờ (bảng 5) được xếp vào nhóm BI-RADS 3 (khả năng lành tính) trên nhũ ảnh. Các tổn thương BIRADS 3 được theo dõi trong vòng 2 - 3 năm, nếu ổn định sau 2 - 3 năm khả năng ác tính gần như bằng 0[5]. Tổn thương BIRADS 3 thường được tìm thấy trên phim nhũ ảnh chẩn đoán ở những trường hợp không có phim cũ để so sánh, lúc này, các tổn thương này nên được xếp vào nhóm BIRADS 0 (ACR khuyến cáo BIRADS 3 không được dùng cho các phim nhũ ảnh tầm soát). Sau khi recall bệnh nhân để làm thêm với các phương tiện hình ảnh học khác hoặc siêu âm thì BIRADS 3 mới được áp dụng, có các tổn thương sau khi recall được chứng minh là nang đơn giản (BIRADS 2) hoặc ung thư mà không phát hiện được trên phim nhũ ảnh tầm soát. Thời điểm theo dõi sẽ là 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng (hoặc 36 tháng) sau lần chụp đầu tiên, lần chụp sau 6 tháng có thể chụp chỉ ở vú chứa tổn thương, nếu sau 12 tháng tổn thương ổn định hoặc giảm kích thước sẽ được xếp vào nhóm BIRADS 2[10].

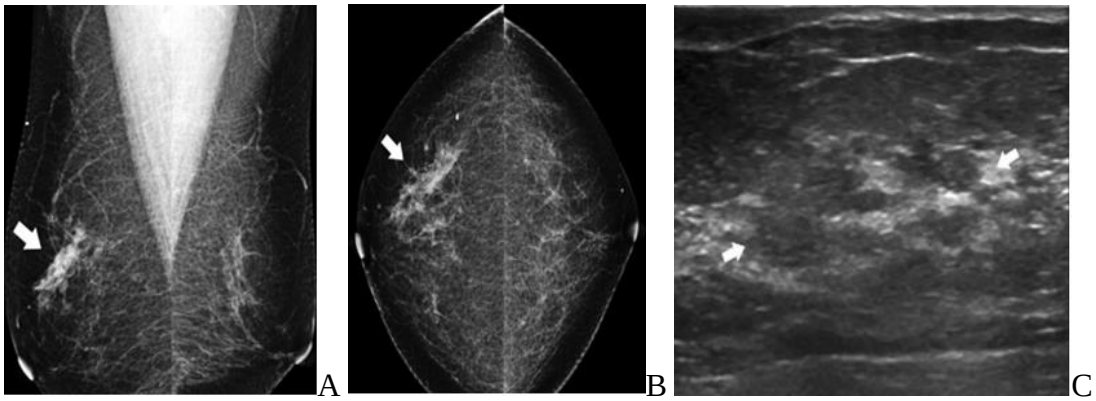


Hình 14. Focal asymmetry là biểu hiện của ác tính

A) và B) Focal asymmetry trên hai thế MLO và CC. C) siêu âm targeted cho tương quan là một khối bờ tua gai, echo kém có kèm bất thường ống tuyến (BI-RADS 5). Kết quả sau sinh thiết: IDC[25]

7.4. Global asymmetry:

Một Global asymmetry nếu không đi kèm với các dấu hiệu nghi ngờ (Bảng 4) thường là biến thể bình thường, tỉ lệ ác tính gần như bằng 0, sẽ biến mất trên phim spot compression và thay đổi khi đổi thế chụp,vị trí thường gặp ở phần tư trên ngoài và đuôi vú, thường không sờ thấy[1]. Tuy nhiên, nếu global asymmetry là khối sờ thấy được, tỉ lệ ác tính là 7.5%[11]. Các nguyên nhân khác của global asymmetry là khác biệt về kĩ thuật chụp và tư thế bệnh nhân, chấn thương, hormone liệu pháp, tăng/ giảm cân, phẫu thuật/ thủ thuật làm mất đi mô vú đối bên.



Hình 15. Global asymmetry là biểu hiện của ác tính

A) MLO và B) CC view cho hình ảnh Global asymmetry ở trên ngoài vú Phải, tương ứng với tổn thương sờ thấy. C) siêu âm có tương quan với nhũ ảnh, cho hình ảnh bất thường dạng ống tuyến nghi ngờ (nonmass finding). Kết quả sau sinh thiết: DCIS[25]

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Berg, W. A., & Leung, J. W.** (2019). Diagnostic Imaging: Breast E-Book: Elsevier Health Sciences.
2. **Chesebro, A. L., Winkler, N. S., Birdwell, R. L., & Giess, C. S.** (2016a). Developing Asymmetries at Mammography: A Multimodality Approach to Assessment and Management. Radio Graphics, 36(2), 322-334. doi:10.1148/rg.2016150123.
3. **Chesebro, A. L., Winkler, N. S., Birdwell, R. L., & Giess, C. S.** (2016b). Developing Asymmetry at Mammography: Correlation with US and MR Imaging and Histopathologic Findings. Radiology, 279(2), 385-394. doi:10.1148/radiol.2015151131.
4. **Choe, J., Chikarmane, S. A., & Giess, C. S.** (2020). Nonmass Findings at Breast US: Definition, Classifications, and Differential Diagnosis. RadioGraphics, 40(2), 326-335. doi:10.1148/rg.2020190125.
5. **D'Orsi, C. J.** (2014). 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System: American College of Radiology.
6. **D'Orsi, C. J., Sickles, E. A., Mendelson, E. B., & Morris, E. A.** (2013). ACR BI-RADS Atlas: breast imaging reporting and data system; mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, follow-up and outcome monitoring, data dictionary: ACR, American College of Radiology.
7. **De Paredes, E. S.** (2007). Atlas of mammography: Lippincott Williams & Wilkins.
8. **Giess, C. S., Chesebro, A. L., & Chikarmane, S. A.** (2018). Ultrasound Features of Mammographic Developing Asymmetries and Correlation With Histopathologic Findings. American Journal of Roentgenology, 210(1), W29-W38. doi: 10.2214/AJR.17.18223.
9. **Giess, C. S., Frost, E. P., & Birdwell, R. L.** (2014). Interpreting One-View Mammographic Findings: Minimizing Callbacks While Maximizing Cancer Detection. RadioGraphics, 34(4), 928-940. doi: 10.1148/rg.344130066.
10. **Helvie, M. A., Pennes, D. R., Rebner, M., & Adler, D. D.** (1991). Mammographic follow-up of low-suspicion lesions: compliance rate and diagnostic yield. Radiology, 178(1), 155-158. doi:10.1148 /radiology.178.1.1984295.
11. **Ikeda, D., & Miyake, K. K.** (2016). Breast imaging: the requisites E-book: Elsevier Health Sciences.

12. **Kopans, D. B., Swann, C. A., White, G., McCarthy, K. A., Hall, D. A., Belmonte, S. J., & Gallagher, W.** (1989). Asymmetric breast tissue. Radiology, 171(3), 639-643. doi:10.1148/radiology.171.3.2541463.
13. **Leung, J. W. T., & Sickles, E. A.** (2007). Developing Asymmetry Identified on Mammography: Correlation with Imaging Outcome and Pathologic Findings. American Journal of Roentgenology, 188(3), 667-675. doi:10.2214/AJR.06.0413.
14. **Lorente-Ramos, R. M., Arman, A. J., Estrada, C., Calleja, L.-A. J., Gomez, G. J., & Martinez izquierdo, M.** (2018). Breast Asymmetry: What does it means? What should I do? Paper presented at the RSNA 2018. https://dps2018. rsna.org/ exhibit/ ?exhibit=BR106-ED-X.
15. **Price, E. R., Joe, B. N., & Sickles, E. A.** (2015). The Developing Asymmetry: Revisiting a Perceptual and Diagnostic Challenge. Radiology, 274(3), 642-651. doi:10.1148/radiol.14132759.
16. **Ramos, R. L., Armán, F. A., CALLEJA, J. L. A., Fonte, C. O., & Blan, C. E.** (2019). Imaging Breast asymmetries. Tips and tricks.
17. **Rao, A. A., Feneis, J., Lalonde, C., & Ojeda-Fournier, H.** (2016). A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. RadioGraphics, 36(3), 623-639. doi:10.1148/rg.2016150178.
18. **Roknsharifi, S., Maldjian, T., Fishman, M. D. C., Steager-Hirsch, C., Hodges, L., Fineberg, S., & Dialani, V.** (2021). Breast mammoghraphic asymmetries BI-RADS V5 edition: pearls and pitfalls, discussion on Multi-modality Imaging, and correlation with pathology. Paper presented at the RSNA 2021. https://dps2021.rsna.org/ exhibit/? exhibit=BREE-49.
19. **Sickles, E. A.** (1986). Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. American Journal of Roentgenology, 146(4), 661-663. doi:10.2214/ajr.146.4.661.
20. **Sickles, E. A.** (1991). Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. Radiology, 179 (2), 463-468. doi:10.1148/radiology.179.2.2014293.
21. **Sickles, E. A.** (1998). Findings at mammographic screening on only one standard projection: outcomes analysis. Radiology, 208(2), 471-475. doi:10.1148/ radiology.208.2.9680578.
22. **Sickles, E. A.** (2007). The Spectrum of Breast Asymmetries: Imaging Features, Work-Up, Management. Radiologic Clinics of North America, 45(5), 765-771. doi: https://doi.org/10.1016/j.rcl.2007.06.002.
23. **Varas, X., Leborgne, F., & Leborgne, J. H.** (1992). Nonpalpable, probably benign lesions: role of follow-up mammography. Radiology, 184(2), 409-414. doi: 10.1148/ radiology.184.2.1620838.
24. **Varas, X., Leborgne, J. H., Leborgne, F., Mezzera, J., Jaumandreu, S., & Leborgne, F.** (2002). Revisiting the Mammographic Follow-Up of BI-RADS Category 3 Lesions. American Journal of Roentgenology, 179(3), 691-695. doi:10.2214/ajr.179.3.1790691.
25. **Vizcaíno, I., Gadea, L., Andreo, L., Salas, D., Ruiz-Perales, F., Cuevas, D., Bueno, F.** (2001). Short-term Follow-up Results in 795 Nonpalpable Probably Benign Lesions Detected at Screening Mammography. Radiology, 219(2), 475-483. doi: 10.1148/ radiology.219.2.r01ma11475.
26. **Youk, J. H., Kim, E.-K., Ko, K. H., & Kim, M. J.** (2009). Asymmetric Mammographic Findings Based on the Fourth Edition of BI-RADS: Types, Evaluation, and Management. Radio Graphics, 29(1), e33-e33. doi: 10.1148/ rg.e33.

BỆNH KIKUCHI - FUJIMOTO: BÁO CÁO MỘT CA BỆNH HIẾM GẶP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THANH HÓA VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Nguyễn Thị Thủy[1], Nguyễn Thị Ngần[2]

TÓM TẮT

Bệnh Kikuchi – Fujimoto (KFD) hay còn gọi là "bệnh hạch viêm hoại tử mô bào", là một bệnh hạch viêm lành tính hiếm gặp, bệnh tự giới hạn. Nó biểu hiện chủ yếu hạch vùng cổ, có thể kèm theo sốt và đau. Tỷ lệ mắc KFD cao hơn ở phụ nữ trong độ tuổi 20 - 35 và người Châu Á. Chẩn đoán chủ yếu dựa trên sinh thiết cắt bỏ hạch. KFD phải được phân biệt với các bệnh hạch viêm do nguyên nhân nhiễm trùng, tự miễn và u lympho. Điều trị bệnh thường mang tính hỗ trợ, Corticosteroid và thuốc ức chế miễn dịch có thể dùng điều trị cho những trường hợp nặng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả một trường hợp hiếm gặp của KFD tại Bệnh viện Ung Bướu Thanh Hóa và thảo luận về chẩn đoán, giải phẫu bệnh cũng như điều trị của bệnh lý này.

Từ khóa: Bệnh Kikuchi – Fujimoto, Bệnh hạch viêm hoại tử mô bào, giải phẫu bệnh.

SUMMARY

KIKUCHI – FUJIMOTO DISEASE: A RARE CASE REPORT AT THANH HOA ONCOLOGY HOSPITAL AND REVIEW OF THE LITERATURE

Kikuchi – Fujimoto Disease (KFD), also known as histiocytic necrotizing lyphadenitis, is a rare benign lyphadenitis, self-limitting disease. It manifests primarily as cervical lymphadenopathy, may include fever and painful. There is a higher incidence of KFD in women aged 20 - 35 years and Asian populations. Diagnosis is based on excisonal lymph node biopsy. KFD must be differentiated from infectious, autoimmine, and malignant causes of lymphadenopathy. Management of disease is typically supportive, with corticosteroids and immunosupperession reserved for severe cases. In this study, we described a rare case of KFD at Thanh Hoa Oncology Hospital and discuss the diagnosis, pathology, and management of KFD.

Keywords: Kikuchi – Fujimoto Disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, pathology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Kikuchi - Fujimoto hay còn gọi là bệnh hạch viêm hoại tử mô bào, là một bệnh hạch lành tính hiếm gặp có khả năng tự khỏi. Bệnh lần đầu tiên được mô tả ở Nhật Bản vào năm 1972[1]. KFD có tỷ lệ mắc cao hơn ở phụ nữ từ 20 - 35 tuổi và được chứng minh là hay gặp hơn ở người có nguồn gốc từ Châu Á[2]. Hiện nay cũng có rất nhiều báo cáo các ca bệnh xảy ra ở các bệnh nhi. Bệnh thường biểu hiện với các triệu chứng như nổi hạch vùng cổ, sưng đau và sốt. Các triệu chứng

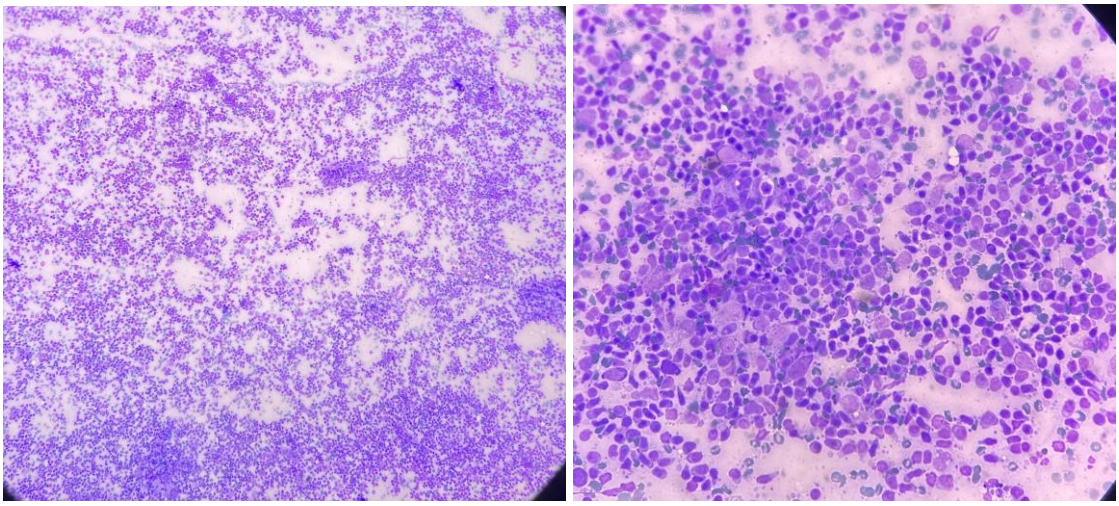
[1]Phân hiệu trường Đại học Y Hà Nội tại Thanh Hóa; Bệnh viện Ung Bướu Thanh Hóa
[2]Bệnh viện Ung Bướu Thanh Hóa
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thủy
Email: nguyenthuy@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 08/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

này khó phân biệt với các bệnh hạch nhiễm trùng khác và đôi khi có thể chẩn đoán nhầm với u lympho kể cả khi có các tiêu bản mô bệnh học sinh thiết hạch. Vì vậy, chúng tôi thực hiện bài viết này báo cáo một trường hợp KFD trên bệnh nhân nữ 46 tuổi, đồng thời tổng quan tài liệu nhằm cung cấp thêm các kiến thức về chẩn đoán lâm sàng, giải phẫu bệnh cũng như điều trị của bệnh lý này.

II. CA BỆNH

Bệnh nhân Lê T. X., nữ 46 tuổi, vào viện vì phát hiện hạch vùng cổ cách 2 tuần nay. Bệnh nhân tới khám tại Bệnh viện Ung Bướu Thanh Hóa với khối hạch vùng thượng đòn trái, kích thước khoảng 2cm, hạn chế di động, ấn đau kèm theo sốt nhẹ không rõ thời điểm trong ngày. Siêu âm cho thấy hình ảnh hạch còn cấu trúc tủy hạch, thâm nhiễm mỡ xung quanh.

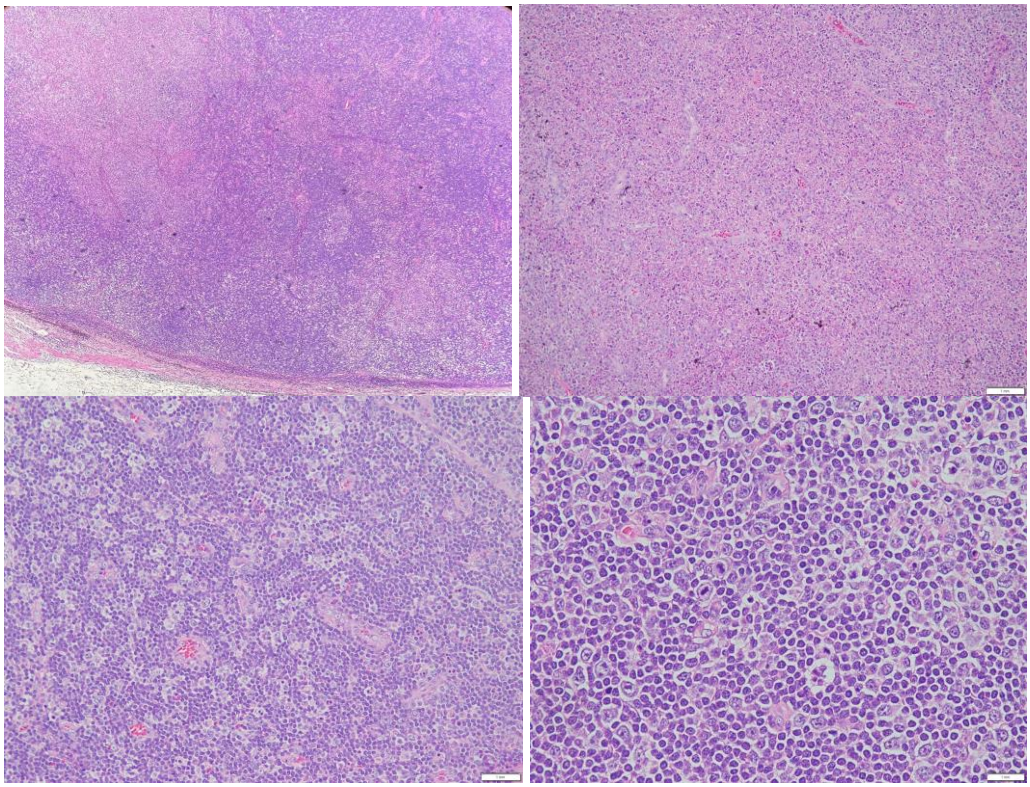
Bệnh nhân được chọc hút kim nhỏ khối hạch. Phiến đồ cho thấy các tế bào dòng lympho đa dạng với các tế bào lympho nhỏ trưởng thành xen lẫn các lympho bào chuyển dạng kèm tăng sinh mô bào, không rõ nền hoại tử. Hình ảnh tế bào học đưa tới chẩn đoán Hạch viêm quá sản.



Hình 1. Hình ảnh trên phiến đồ chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

Bệnh nhân được mổ bóc hạch làm xét nghiệm mô bệnh học. Trên các tiêu bản cắt nhuộm Hematoxylin & Eosin (HE) cho thấy: Hạch mất một phần cấu trúc, một số nang lympho còn được bảo tồn. Tổn thương xảy ra ở vùng cận vỏ của hạch. Có các ổ hoại tử với nhiều mảnh vụn tế bào ưa toan và thể apotosis, rải rác bạch cầu đa nhân trung tính. Nhiều vùng tăng sinh mô bào và các tế bào tua gai. Có tế bào nhân không điển hình, nhiều hoạt động nhân chia.

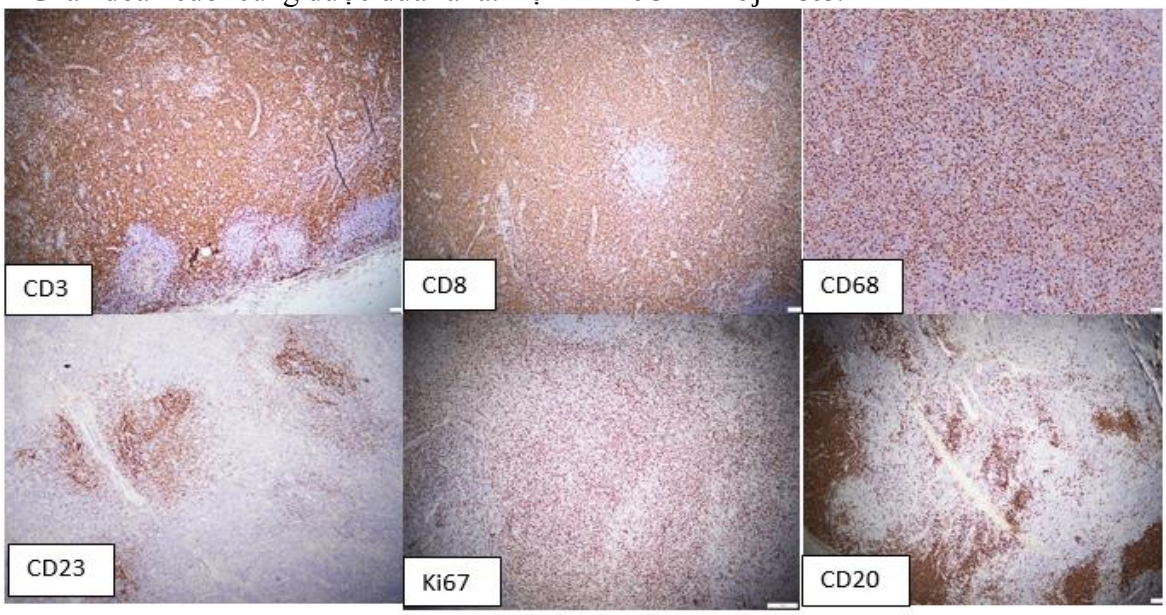
Từ hình ảnh HE, chẩn đoán ban đầu là: "Hạch hoại tử nghĩ tới bệnh Kikuchi – Fujimoto".



Hình 2. Hình ảnh nhuộm HE

Khi nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD), tại vùng tổn thương, nhiều tế bào lympho dương tính với CD3, CD8; quanh các ổ hoại tử có các mô bào dương tính với CD68, các tế bào tua gai bộc lộ CD23. Chỉ số Ki67 cao. CD20 bộc lộ ở vùng nang lympho còn sót lại.

Chẩn đoán cuối cùng được đưa ra là: Bệnh Kikuchi – Fujimoto.



Hình 3. Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch

III. BÀN LUẬN

Năm 1972, Kikuchi và Fujimoto đã lần đầu tiên mô tả các đặc điểm của một tổn thương hạch và lấy tên mình đặt cho căn bệnh này[1]. Kể từ đó, có thêm nhiều báo cáo ở nhiều quốc gia về KFD. Đa số các trường hợp bệnh gặp ở người Châu Á hoặc có nguồn gốc xuất xứ từ đây[2]. Tỷ lệ mắc bệnh vẫn chưa được nghiên cứu chính xác, có thể chiếm 5.7% các trường hợp bệnh hạch nói chung[3]. Bệnh thường gặp ở nữ (hơn 80%), trong độ tuổi rộng từ 19 tháng - 75 tuổi, tuy nhiên phần lớn xảy ra ở tuổi 20 - 35 tuổi[2,4].

Lâm sàng của KFD không đặc trưng cho bất kỳ bệnh hạch nào, có thể chẩn đoán nhầm với các bệnh lý nhiễm trùng, Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hay đặc biệt là u lympho. Theo một nghiên cứu, khoảng 30% các trường hợp KFD bị chẩn đoán nhầm thành u lympho[5]. Hạch thường xuất hiện ở vùng cổ, đau, đặc biệt là khi sờ nắn. Các vị trí khác cũng có thể nổi hạch, ngoài ra còn có thể xuất hiện gan lách to. Khoảng 30 - 50% trường hợp có biểu hiện sốt. Ngoài ra còn có thể gặp các biểu hiện khác như sút cân, mất ngủ về đêm, đổ mồ hôi, phát ban hay rối loạn tiêu hóa[2]. Người ta đã báo cáo rằng có tới 30% bệnh nhân mắc KFD có một số biểu hiện ở trên da như: phát ban, ban đỏ ở mặt, nổi sẩn mảng, ban xuất huyết… Biểu hiện ở da là một dấu hiệu lâm sàng nghiêm trọng của những bệnh nhân KFD[2]. Xét nghiệm máu thường có giảm bạch cầu nhưng tăng bạch cầu lympho và xuất hiện tế bào lympho không điển hình.

Cơ chế bệnh sinh của KFD vẫn chưa được làm sáng tỏ. Hoại tử trong KFD là các mảnh vụn tế bào trải qua quá trình chết theo chương trình. Bằng chứng sâu hơn về vai trò của apotosis bắt nguồn từ việc phát hiện ra các tế bào T độc xâm nhập vào bên trong hạch với số lượng lớn gây ra phản ứng siêu miễn dịch. Tuy nhiên, nguyên nhân gây ra phản ứng này vẫn chưa được tìm rõ[4]. Một số nguyên nhân nhiễm trùng đã được đề cập tới như vi khuẩn (Brucella, Yersina), ký sinh trùng (toxoplasma) và virus (EBV, HHV6, VGB, CMV…)[4,6,7]. Ngoài ra nhiều nghiên cứu về các nguyên nhân về miễn dịch cũng đã được báo cáo tuy nhiên chưa có kết luận cuối cùng được đưa ra.

Về mặt chẩn đoán, giải phẫu bệnh có vai trò chính trong chẩn đoán KFD. Trên phiến đồ chọc hút kim nhỏ, có thể thấy tăng sinh mô bào, tế bào tua gai, các mảnh vụ tế bào và ít bạch cầu đa nhân trung tính. Tuy nhiên rất khó đưa ra chẩn đoán lúc này.

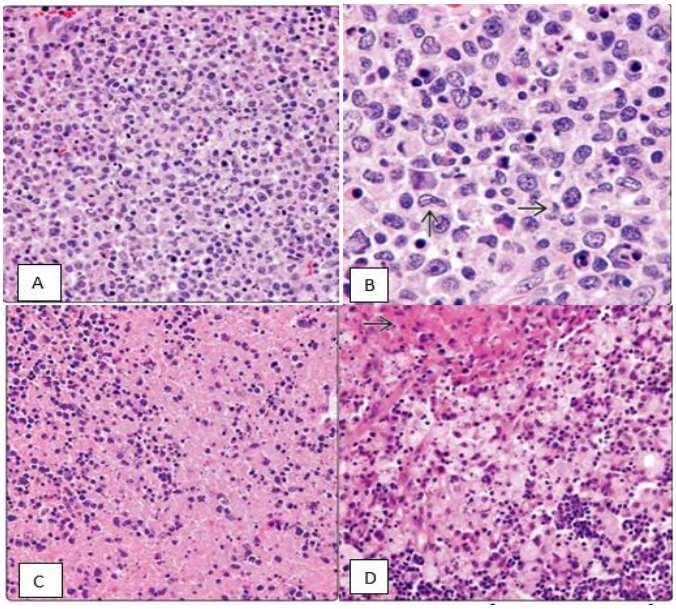
Trên các tiêu bản nhuộm HE, hạch mất cấu trúc một phần hoặc toàn bộ, ở giai đoạn sớm thường theo mảng loang lổ. Tổn thương khởi đầu ở vùng cận vỏ và dưới vỏ hạch. Trên hình ảnh nhuộm HE, bệnh có biểu hiện ở 3 pha[8].

Pha 1: Tăng sinh/ Pha lympho mô bào. Típ này thường ở giai đoạn sớm của bệnh. Hạch tăng sinh mô bào gồm cả tế bào nhân hình liềm (chữ C), tế bào tua gai dạng tương bào. Ít mảnh vụn tế bào và thể apotosis.

Pha 2: Hoại tử. Ở pha này thấy hạch bắt đầu giàu thể apotosis gồm các ổ hoại tử giàu mảnh vụn tế bào ưa toan, không có bach cầu đa nhân. Mô bào và tế bào tua gai dạng tương bào chết theo chương trình hàng loạt.

Pha 3: Pha thực bào/ Pha tế bào bọt. Quanh các ổ hoại tử xuất hiện viền mô bào kèm theo sự xuất hiện của các đại thực bào ăn mảnh vụn tế bào có bào tương xốp, hốc (bào tương dạng bọt).

Có thể thấy nhiều pha tổn thương trên cùng một hạch.



Hình 4[8]. Các giai đoạn của KFD

Giai đoạn tăng sinh nhiều mô bào và tế bào tua gai dạng tương bào (hình A) hay các tế bào hình liềm, chữ C (mũi tên đen - hình B);

Giai đoạn hoại tử với chất lắng đọng fibrin, nhiều mảnh vụn tế bào của thể apotosis, ít bạch cầu đa nhân trung tính (hình C);

Giai đoạn tăng sinh nhiều đại thực bào bọt xung quanh vùng hoại tử (mũi tên đen – hình D)

Trên vi thể, KFD cần phân biệt với một số bệnh khác như[8]:

Lupus ban đỏ hệ thống: Dạng tổn thương hạch tương tự KFD, nổi trội các ổ hoại tử và thâm nhiễm mô bào. Có hình ảnh thể hematoxylin (các mảnh vụ nhân thoái hóa), có thể thấy hình ảnh của hiện tượng Azzopardi (hiện tượng đóng cặn mạch máu do nhân thoái hóa). Tương bào thường tập trung nhiều. Để chẩn đoán phân biệt với SLE cần xem xét các triệu chứng toàn thân cũng như xét nghiệm các kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng chuỗi kép (ds-DNA).

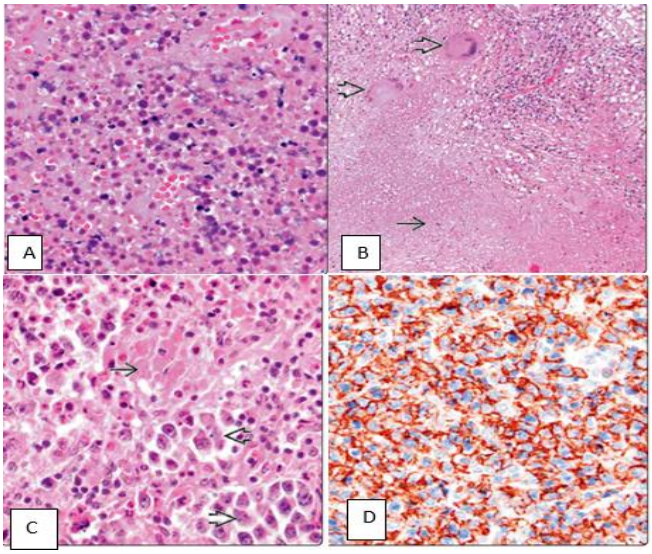
Viêm hạch liên quan đến Herpes Simplex: Hình ảnh tổn thương "đục lỗ" ở vùng cận vỏ hạch có thể rất giống KFD, cũng như có các mảnh vụn hoại tử và thâm nhiễm mô bào. Tuy nhiên có thể tìm thấy các hình ảnh như thể vùi do nhiễm virus, tế bào nhiều nhân, hình ảnh thâm nhiễu nhiều bạch cầu đa nhân trung tính hay các tổn thương loét ở da gần hạch.

Các tổn thương hoại tử dạng u hạt như lao, nấm… Các tổn thương này có hình ảnh viêm hạt rõ ràng được khẳng định bởi sự có mặt bởi các tế bào bán liên. Ngoài ra chất hoại tử thường thuần nhất dạng bã đậu (ở lao) hoặc xâm nhập nhiều bạch cầu đa nhân trung tính hay tương bào.

Bệnh mèo cào: Cũng hình thành hoại tử ở vùng cận vỏ hạch như KFD, tuy nhiên hoại tử thường dạng sao kèm xâm nhập nhiều bạch cầu đa nhân trung tính ở giai đoạn sớm. Ở giai đoạn muộn có thể thấy hình ảnh viêm u hạt. Tiền sử khai thác được có thể bị chó mèo cào ở vị trí liên quan nổi hạch (ở tay nếu nổi hạch nách; ở chân nếu nổi hạch bẹn…) Ngoài ra, nguyên nhân gây bệnh là

Bartonella henselae có thể quan sát thấy khi nhuộm Warthin-Starry.

U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL): Giai đoạn tăng sinh của KFD có thể gây nhầm lẫn với DLBCL do các tế bào mô bào hoặc tế bào tua hai dạng tương bào có nhân lớn gây nhầm với tế bào B lớn. Vùng tổn thương có thể hoạt động nhân chia rất mạnh khiến các bác sĩ Giải phẫu bệnh nghĩ đến 1 tổn thương ác tính như u lympho. Những trường hợp này cần nhuộm HMMD để khẳng định và DLBCL cho thấy hình ảnh các tế bào u dương tính với các marker dòng lympho B như CD20, CD79a. Trong khi đó ở KFD các tế bào lympho vùng tổn thương là các tế bào T độc dương tính với CD3, CD8, nhiều mô bào dương tính với CD68[2,9].



Hình5[8]. Một số hình ảnh bệnh cần phân biệt với KFD

SLE với tổn thương hoại tử tương tự KFD, có các thể hematoxylin gợi ý phân biệt (A).

Tổn thương viêm hạt hoại tử do lao với hoại tử dạng bã đậu ở trung tâm, viềm tế bào bán liên bên ngoài và rải rác tế bào khổng lồ Langhans (B).

U lympho tế bào B lớn lan tỏa với hình ảnh hoại tử (C), các tế bào u dương tính với CD20 (D).

KFD là bệnh có thể tự khỏi trong vòng 1 - 4 tháng sau khi xuất hiện triệu chứng, tuy nhiên, một vài trường hợp bệnh tồn tại nhiều năm hoặc tái phát nhiều lần[10]. Những trường hợp KFD diễn biến phức tạp thường được điều trị bằng glucocorticoid đơn độc hoặc phối hợp với hygroxylchloroquine[11]. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu khuyến cáo rằng những bệnh nhân sau mắc KDF cần đánh giá sự hiện diện và phát triển của lupus ban đỏ hệ thống do mối liên quan của 2 bệnh này[12].

Quay lại trường hợp ca bệnh của chúng tôi, trên tiêu bản nhuộm HE có thể thấy hai pha tổn thương là pha tăng sinh mô bào, tế bào tua gai và pha hoại tử. Vùng thể hiện pha tăng sinh, các tế bào nhân lớn không điển hình, nhiều hoạt động nhân chia nên cần nhuộm HMMD để chẩn đoán phân biệt với DLBCL. Bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nhẹ, nên được xuất viện và theo dõi, không dùng thuốc điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh Kikuchi – Fujimoto là một bệnh hạch viêm hiếm gặp, thường xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi ở Châu Á. Hiện nay, bệnh chưa xác định được căn nguyên. KFD là bệnh lành tính và có khả năng tự giới hạn, tự khỏi. Biểu hiện lâm sàng thường là nổi hạch vùng cổ kèm đau, sốt nhẹ. Lâm sàng và hình ảnh mô bệnh học của bệnh cần phân biệt với nhiều bệnh hạch viêm khác cũng như SLE hay u lympho. Do đó nên kết hợp các triệu chứng lâm sàng, hình ảnh HE cũng như nhuộm HMMD để chẩn đoán bệnh, tránh chẩn đoán nhầm dẫn đến điều trị quá mức. Bệnh nhân mắc KFD có khả năng tự khỏi, số ít trường hợp bệnh biểu hiện lâm sàng nặng, diễn biến phức tạp, tái phát nhiều lần có thể được điều trị bằng corticosteroid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Singh JM, Shermetaro CB.** Kikuchi-Fujimoto Disease in Michigan: A Rare Case Report and Review of the Literature. Clin Med Insights Ear Nose Throat. 2019; 12: 1179550619828680. doi: 10.1177/ 1179550619828680.
2. **Deaver D, Naghashpour M, Sokol L.** Kikuchi-fujimoto disease in the United States: three case reports and review of the literature [corrected]. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014001. doi:10.4084/ MJHID.2014.001.
3. **Payne JH, Evans M, Gerrard MP.** Kikuchi-Fujimoto disease: a rare but important cause of lymphadenopathy. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 2003; 92(2):261-264. doi: 10.1111/ j.1651-2227. 2003. tb00539.x.
4. **Dorfman RF, Berry GJ.** Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol. 1988; 5(4):329-345.
5. **Qadri F, Atkin GK, Thomas D, Das SK.** Kikuchi's disease: an important cause of cervical lymphadenopathy. Clin Med Lond Engl. 2007;7(1): 82-84. doi: 10.7861/ clinmedicine.7-1-82
6. **Hudnall SD.** Kikuchi-Fujimoto disease. Is Epstein-Barr virus the culprit? Am J Clin Pathol. 2000; 113(6):761-764. doi: 10.1309/ N4E2-78V9-QTFH-X4FF.
7. **Hudnall SD, Chen T, Amr S, Young KH, Henry K.** Detection of human herpesvirus DNA in Kikuchi-Fujimoto disease and reactive lymphoid hyperplasia. Int J Clin Exp Pathol. 2008; 1(4):362-368.
8. **Medeiros LJ, Miranda RN.** Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas. Second edition. Elsevier; 2018.
9. **Feder HM, Liu J, Rezuke WN.** Kikuchi disease in Connecticut. J Pediatr. 2014; 164(1):196-200.e1. doi: 10.1016/ j.jpeds. 2013.08.041.
10. **Yilmaz M, Camci C, Sari I, et al.** Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. Lupus. 2006; 15(6):384-387. doi:10.1191/0961203306lu2320cr.
11. **Rezai K, Kuchipudi S, Chundi V, Ariga R, Loew J, Sha BE.** Kikuchi-Fujimoto disease: hydroxychloroquine as a treatment. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004; 39(12):e124-126. doi:10.1086/426144.
12. **Melikoglu MA, Melikoglu M.** The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Acta Reumatol Port. 2008; 33(4):402-406.

PHÂN TÍCH CƠ CẤU CHI PHÍ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ

Tạ Hồng Giang[1], La Vân Trường[1]

TÓM TẮT

Mở đầu: Chi phí điều trị bệnh ung thư là gánh nặng kinh tế ở Việt Nam cũng như ở nhiều nước trên thế giới. Ước tính chi phí điều trị là cơ sở quan trọng để bác sĩ giảm chi phí và bệnh nhân chuẩn bị tài chính cho điều trị.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định cơ cấu chi phí của bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa Chống đau và Chăm sóc Giảm nhẹ.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Phân tích bảng kê chi phí điều trị của 100 bệnh nhân với 175 lượt và 1.379 ngày nằm điều trị từ 21/10/2019 đến 21/1/2020.

Kết quả nghiên cứu: Bệnh nhân nam chiếm 73%, nhóm tuổi > 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (59%). Diện bảo hiểm khác chuyển tuyến chiếm tỷ lệ 67,43%, diện bảo hiểm quân và quân hưu chiếm 10,29%. Ba loại ung thư có tỷ lệ cao là: Ung thư đại trực tràng (21%), ung thư dạ dày (17%), ung thư thực quản (14%). Số ngày nằm điều trị giảm nhẹ chiếm 54,75%, số ngày nằm chăm sóc tích cực chiếm 42,25%. Các chi phí tính được của bệnh nhân và người nhà điều trị nội trú gồm: Chi phí thuốc (31,5%), chi phí tiện ích (25,98%), chi phí xét nghiệm (25,89%), chi phí giường (14,25%) và chi phí VTTH - PTTT (2,38%). Ba nhóm chi phí có tỷ lệ cùng chi trả cho mỗi ngày nằm điều trị cao là: Chi phí tiện ích (54,18%), chi phí thuốc (30,55) và chi phí xét nghiệm (10,20%).

Kết luận: Chi phí tính được chính của bệnh nhân và người nhà điều trị nội trú là chi phí thuốc, chi phí tiện ích và chi phí xét nghiệm. Chi phí tiện ích và chi phí thuốc là hai nhóm chi phí chính bệnh nhân cùng chi trả cho mỗi ngày năm điều trị.

Từ khóa: Chi phí điều trị; chi phí điều trị trung bình ngày; Chi phí điều trị ung thư; Cơ cấu chi phí điều trị.

SUMMARY

COST STRUCTURE ANALYSIS OF TREATMENT OF CANCER PATIENTS

Introduction: Cancer treatment costs are an economic burden in Vietnam as well as in many countries. Therefore, the cost estimate is important in that it is the basis for the doctor to reduce the costs and for the patient to prepare financially for the treatment.

Objectives: To determine the cost structure and cost differentiation of patients in the department for Pain Mitigation and Palliative Care.

Objects and methods of research: Analysis of the treatment costs of 100 patients with 175 turns and 1379 hospitalized treatment days from 21 October 2019 to 21 January 2020.

Findings: Male patients account for 73%; patients over 60 form the biggest group, accounting for 59%. Patients transferred from other insurance regimes account for 67.43%. Patients under the military insurance regime and military retirement regime account for 10.29%. Cancer types of higher incidence are: colorectal cancer (21%), stomach cancer (17%), and gullet

[1]*Khoa Chống đau và Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
Chịu trách nhiệm chính: Tạ Hồng Giang
Email: pinkgiang.0511@gmail.com
Ngày nhận bài: 13/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

cancer (14%). Hospitalized treatment days of patients having Palliative Care account for 54.75%; hospitalized treatment days of patients having intensive care account for 42.25%. Calculated costs of patients and family members for inpatient treatment include: medicine costs (31.5%), utility costs (25.98%), testing costs (25.89%), bed fees (14.25%) and consumable medical supplies costs - surgery and procedure costs (2.38%). Three cost groups with high rates of co-payment per a hospitalized treatment day are: utility costs (54.18%), medicine costs (30.55%), and laboratory costs (10.20%).

Conclusion: The main calculated costs of patients and their families for inpatient treatment are medicine costs, utility costs and laboratory costs. Utility costs and drug costs are the two main cost groups that patients must be co-payment per a hospitalized treatment day.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh ung thư là một trong những vấn đề sức khỏe lớn hiện nay tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo Globocan 2018, ước tính năm 2018 toàn thế giới có khoảng 18,1 triệu bệnh nhân ung thư mắc mới và khoảng 9,6 triệu bệnh nhân tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, năm 2018 ước tính có khoảng 164.671 bệnh nhân mắc mới và 114.871 bệnh nhân tử vong do ung thư [1]. Ngoài vấn đề sức khỏe - tâm lý, bệnh ung thư còn là gánh nặng kinh tế đối với xã hội. Tổng chi phí do ung thư ở Châu âu năm 2018 là 199 tỷ Europe, với chi phí do ung thư tính theo dân số năm 2018 khoảng từ 160 Europe/người ở Romania đến 578 Europe/người ở Switzerland [2].

Thực tế lâm sàng cho thấy, các y - bác sĩ thường tập trung vào chuyên môn, có ít thông tin về chi phí, do đó rất khó khăn để giảm chi phí điều trị. Bệnh ung thư thường điều trị dài ngày, nhiều đợt, ước lượng về chi phí tạo điều kiện cho bệnh nhân và gia đình có kế hoạch đảm bảo tài chính cho điều trị.

Chúng tôi tiến hành phân tích chi phí điều trị bệnh nhân ung thư tại Khoa Chống đau và Chăm sóc Giảm nhẹ nhằm xác định cơ cấu và định mức chi phí của bệnh nhân tại khoa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân và bảng kê chi phí khi ra viện của các bệnh nhân ung thư lần đầu và các lần tiếp theo nhập viện điều trị nội trú tại khoa Chống đau và Chăm sóc Giảm nhẹ.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu: Chẩn đoán xác định ung thư. Lần đầu tiên và các lần tiếp theo vào khoa điều trị trong khoảng thời gian thu thập số liệu. Khai thác đầy đủ các đặc điểm nghiên cứu của bệnh nhân. Tuân thủ phác đồ điều trị. Thanh toán bảng kê chi phí điều trị. Đồng ý tham gia nghiên cứu và cho sử dụng bảng kê chi phí khi ra viện.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Lần đầu tiên vào khoa điều trị không nằm trong khoảng thời gian thu thập số liệu điều trị. Không tuân thủ phác đồ điều trị. Không hoặc chưa thanh toán bảng kê chi phí điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Phân tích bảng kê chi phí điều trị khi bệnh nhân ra viện.

2.2.2. Cỡ mẫu, cách chọn mẫu: Lấy mẫu toàn bộ đến đủ 100 bệnh nhân.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu:

- Nghiên cứu một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, địa chỉ, diện điều trị, loại ung thư, mục tiêu điều trị.

- Nghiên cứu cơ cấu chi phí: Chi phí giường bệnh, chi phí gói tiện ích, chi phí xét nghiệm, chi phí thuốc - hóa chất, chi phí vật

tư y tế tiêu hao, chi phí phẫu thuật - thủ thuật. Giá tất cả các chi phí theo qui định hiện hành của Bộ Y tế và được cài đặt sẵn trên phần mềm của bệnh viện.

- Nghiên cứu định mức chi phí: Chi phí trung bình ngày nằm điều trị (trung bình ngày điều trị - TBNĐT): là chi phí trung bình phải trả cho 1 ngày nằm điều trị, được tính bằng chi phí của đợt (giường bệnh, tiện ích…) chia cho số ngày điều trị của đợt. Chi phí trung bình ngày điều trị nhỏ nhất (TBNĐTNN): Là giá trị trung bình ngày điều trị nhỏ nhất. Chi phí trung bình ngày điều trị lớn nhất (TBNĐTLN): Là giá trị trung bình ngày điều trị lớn nhất.

2.2.4. Xử lý số liệu nghiên cứu: Xử lý số liệu nghiện cứu bằng phần mềm exel.

2.2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu chỉ phục vụ mục đích nâng cao chất lượng và hiệu quả điều trị bệnh nhân. Mọi thông tin về bệnh nhân được giữ kín.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

Trong thời gian từ 21/10/2019 đến 21/01/2020, có 100 bệnh nhân lần đầu và các lần tiếp theo vào điều trị nội trú đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu với 175 lượt, 1379 ngày điều trị.

3.1.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi, giới tính, địa lý:

Bảng 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi, giới, địa lý

Chỉ tiêu		Số lượng (n = 100)	Tỷ lệ (%)
Giới (n = 100)	Nam	73	73
	Nữ	27	27
Tuổi (n = 100)	< 18	1	1
	18 - 60	40	40
	> 60	59	59
Địa chỉ (n = 100)	Hà Nội	38	38
	Nam Định	10	10
	Thanh Hóa	6	6
	Khác*	46	46

** Gồm 24 tỉnh, thành phố*

Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 73%, nhóm tuổi > 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (59%). Ba tỉnh thành phố có tỷ lệ bệnh nhân cao lần lượt là Hà Nội (38%), Nam Định (10%), Thanh Hóa (6%).

3.1.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo diện điều trị:

Bảng 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo diện điều trị

Chỉ tiêu	Số lượt (n = 175)	Tỷ lệ (%)
Bảo hiểm quân tại ngũ	4	2,29
Bảo hiểm quân hưu 108	3	1,71
Quân hưu chuyển tuyến	11	6,29
BH khác 108	28	16

BH khác chuyển tuyến	118	67,43
BH trái tuyến	9	5,14
Dịch vụ	2	1,14

Diện bảo hiểm khác chuyển tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (67,43%). Diện bảo hiểm quân và quân hưu chỉ chiếm 10,29%.

3.1.3. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo loại ung thư:

Bảng 3. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo loại ung thư

Chỉ tiêu	Số lượng (n = 100)	Tỷ lệ (%)
K Đại trực tràng	21	21
K Dạ dày	17	17
K Thực quản	14	14
K Phổi	8	8
K Tiền liệt tuyến	8	8
K Đầu cổ	6	6
K Cổ tử cung	5	5
Khác	21	21

Ba loại ung thư đường tiêu hóa chiếm tỷ lệ cao nhất gồm: ung thư đại trực tràng (21%), ung thư dạ dày (17%), ung thư thực quản (14%).

3.1.4. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo mục tiêu điều trị:

Bảng 4. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo mục tiêu điều trị

Mục tiêu	Số ngày điều trị	Tỷ lệ (%)
Điều trị giảm nhẹ	755	54,75%
Chăm sóc tích cực	624	45,25%

Số ngày điều trị chăm sóc giảm nhẹ chiếm gần một nửa (45,25%).

3.2. Chi phí:

Có 100 bệnh nhân, 175 lượt điều trị, 1379 ngày nằm điều trị. Số ngày điều trị trung bình của một bệnh nhân là 13,8 ngày. Số ngày điều trị trung bình của một đợt điều trị là 7,88 ngày.

3.2.1. Chi phí giường bệnh

Bảng 5. Chi phí giường bệnh

Chỉ tiêu	Số ngày chi trả (ngày)	Tỷ lệ chi trả (%)
Bảo hiểm trả	1.362	87,9
Bệnh nhân cùng trả	707	10,9
Giường dịch vụ*	17	1,2
Tổng		**100**

Bảo hiểm chi trả khoảng 90% chi phí giường bệnh.

3.2.2. Chi phí gói tiện ích:

Bảng 6. Chi phí gói tiện ích

Chỉ tiêu / Khoản	Số ngày đóng tiền (ngày)	Tỷ lệ chi trả (%)
Tiện ích tối thiểu*	822	19,7
Tự nguyện C	127	11,9
Tự nguyện B	164	25,7
Tự nguyện A	10	4,1
Người nhà mất phí	697	22,9
Lưu trú		2,4
Cơm		13,2
Khác		0,1
Tổng		**100**

** 256 ngày không mất phí tiện ích tối thiểu.*

Các chi phí các gói tiện ích chiếm tỷ lệ cao là: Tự nguyện (11,9 + 25,7 + 4,1 = 41,7%), chi phí cho người nhà (22,9%), tiện ích tối thiểu (19,7%).

3.2.3. Chi phí xét nghiệm (XN):

Bảng 7. Chi phí xét nghiệm

Chi phí / Loại xn	Chi phí Tỷ lệ tổng chi phí (%)	Tỷ lệ bảo hiểm trả trung bình ngày nằm (%)	Tỷ lệ bệnh nhân trả trung bình ngày nằm (%)
Huyết học	4,8	5,26	2,80
Sinh hóa	13,4	14,61	8,30
Vi sinh	1,1	1,07	1,30
Miễn dịch	4,3	3,31	8,27
SHPT	15,0	13,85	21,04
GPB	5,0	4,77	6,01
Tiếp huyết	5,3	5,91	2,56
CĐHA	47,90	47,68	48,15
CĐCN	3,2	3,54	1,57
Tổng	**100**	**100**	**100**

** SHPT: Sinh học phân tử; GPB: Giải phẫu bệnh; CĐHA: Chẩn đoán hình ảnh; CĐCN: Chẩn đoán chức năng*

Các chi phí xét nghiệm chiếm tỷ lệ cao lần lượt là: Chẩn đoán hình ảnh (47,9%), Sinh học phân tử (15%), Sinh hóa (13,4%).

3.2.4. Chi phí thuốc, hóa chất:

Bảng 8. Chi phí thuốc, hóa chất

Chi phí / Loại thuốc	Chi phí Tỷ lệ tổng chi phí (%)	Tỷ lệ bảo hiểm trả trung bình ngày nằm (%)	Tỷ lệ bệnh nhân trả trung bình ngày nằm (%)
Hóa chất	29,07	41,16	15,22
Thuốc đích - miễn dịch	42,48	22,73	65,10
Kháng sinh	9,77	13,93	5,01
Thuốc khác	18,682	22,18	14,67
Tổng	**100**	**100**	**100**

Tổng chi phí thuốc đích - thuốc miễn dịch chiếm tỷ lệ cao nhất (42,48%), tuy nhiên 65,1% là do bệnh nhân chi trả, Bảo hiểm y tế chi trả nhiều nhất cho hóa chất (41,16%).

3.2.5. Chi phí vật tư y tế tiêu hao và phẫu thuật thủ thuật:

Bảng 9. Chi phí vật tư tiêu hao - phẫu thuật, thủ thuật

Chi phí / Loại vật tư	Chi phí Tỷ lệ tổng chi phí (%)	Tỷ lệ bảo hiểm trả trung bình ngày nằm (%)	Tỷ lệ bệnh nhân trả trung bình ngày nằm (%)
Trong danh mục	56,40	75,57	22,84
Ngoài danh mục	10,87	00,00	29,74
PTTT*	32,73	24,43	47,42
Tổng	**100,00**	**100,00**	**100,00**

**PTTT*

Nhận xét: Chi phí vật tư y tế tiêu hao trung bình ngày điều trị là 27.289,18 VNĐ trong đó bảo hiểm trả 19.489,07 VNĐ, bệnh nhân trả 7.800,12 VNĐ.

3.2.6. Tổng chi phí:

Bảng 10. Tổng chi phí

Chi phí / Loại	Chi phí (%) Tỷ lệ tổng chi phí (%)	Tỷ lệ bảo hiểm trả trung bình ngày nằm (%)	Tỷ lệ bệnh nhân trả trung bình ngày nằm (%)
Chi phí giường	14,25	24,16	03,24
Chi phí tiện ích	25,98	00,00	54,18
xét nghiệm	25,89	40,53	10,20
Chi phí thuốc	31,50	32,39	30,55
Chi phí VTTH - PTTT	02,38	02,92	01,83
Tổng	**100**	**100**	**100**

Các chi phí chiếm tỷ lệ cao gồm: Chi phí thuốc (31,5%), chi phí tiện ích (25,98%), chi phí xét nghiệm (25,89%). Tiền bảo hiểm y tế chi trả cho mỗi ngày nằm viện chủ yếu là tiền xét nghiệm (40,53%), tiền thuốc (32,39%) và tiền giường (24,16%). Tiền bệnh nhân cùng chi trả chủ yếu là tiền tiện ích (54,18%) và tiền thuốc (30,55%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi, giới: Theo Global Cancer Observatory, trong 164.671 bệnh nhân ung thư mắc mới năm 2018 tại Việt Nam có 90.882 (55,2%) bệnh nhân nam, 73.848 (44,8%) bệnh nhân nữ, nhóm tuổi 1 - 19 chiếm 2,38%, nhóm tuổi 20 - 59 chiếm 54,82% và nhóm tuổi > 60 chiếm 42,8%[3]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 73%, hầu hết bệnh nhân 18 tuổi trở lên. Nhóm tuổi 18 - 60 chiếm 40%; nhóm tuổi > 60 chiếm 59%. Sự khác biệt này có lẽ do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ (100 bệnh nhân), hơn nữa Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là bệnh viện tuyến cuối của toàn quân mà đối tượng quân là người trưởng thành và hầu hết là nam.

- Vị trí địa lý: Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 nằm ở Hà Nội nên tỷ lệ bệnh nhân ở Hà Nội cao (38%). Ngoài Nam Định (10%) và Thanh Hóa (6%), tỷ lệ bệnh nhân ở 24 tỉnh, thành phố còn lại rất thấp. Kết quả này gợi ý rằng có thể do nhân dân các tỉnh chưa biết Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 có nhận điều trị ung thư hoặc các tuyến còn ít chuyển bệnh nhân ung thư đến Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Diện điều trị: Diện dịch vụ rất thấp (1,14%), cho thấy hầu hết bệnh nhân ung thư đều tham gia bảo hiểm y tế. Diện quân (tại ngũ, hưu, quân chuyển tuyến) chỉ chiếm 10,29%, và gần 90% bệnh nhân là diện dân. Kết quả này cho thấy việc nhận bệnh nhân dân làm phong phú mặt bệnh góp phần cải thiện chuyên môn cho đội ngũ y - bác sĩ.

- Loại ung thư: Theo Globocan Việt Nam 2018, năm loại ung thư mắc mới có tỷ lệ cao là ung thư gan (15,4%), ung thư phổi (14,4%), ung thư dạ dày (10,6%), ung thư vú (9,2%) và ung thư đại trực tràng 8,9%). Ở nghiên cứu của chúng tôi, các ung thư có tỷ lệ cao là ung thư đại trực tràng (21%), ung thư dạ dày (17%), ung thư thực quản (14%), ung thư phổi (8%). Theo chúng tôi sự khác biệt này có thể do 3 nguyên nhân: (1) ung thư gan và ung thư phổi có tỷ lệ mắc mới cao, tuy nhiên thời gian sống thêm ngắn do vậy tỷ lệ lưu hành không cao nhất; (2) Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 có nhiều khoa thu dung điều trị ung thư, chẳng hạn các bệnh nhân ung thư gan và ung thư phổi thường vào khoa nội tiêu hóa và nội hô hấp; (3) mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ.

- Mục tiêu điều trị: Khoa Chống đau và Chăm sóc Giảm nhẹ thu dung, cấp cứu, điều trị, chăm sóc bệnh nhân từ giai đoạn di căn đến khi tử vong. Các bệnh nhân ung thư di căn thường không còn khả năng điều trị triệt căn, được điều trị giảm nhẹ (hóa chất, thuốc nội tiết, thuốc miễn dịch, thuốc đích). Các bệnh nhân không còn khả năng điều trị ung thư đặc hiệu được chăm sóc tích cực. Kết quả nghiên cứu ở bảng 4 cho thấy số ngày điều trị của các bệnh nhân điều trị giảm nhẹ chiếm 54,75% và số ngày điều trị của bệnh nhân chăm sóc tích cực chiếm 45,25%.

4.2. Chi phí điều trị:

- Chi phí giường bệnh: Chi phí giường bệnh gồm 3 nhóm: Bệnh nhân khám điều trị theo diện dịch vụ tự trả chi phí giường; Bệnh nhân diện bảo hiểm nhưng giường theo yêu cầu cùng chi trả chi phí giường bệnh và bệnh nhân diện bảo hiểm được chi trả 100% tiền giường. Do tỷ lệ bệnh nhân dịch vụ thấp (bảng 2) và số ngày giường theo yêu cầu không cao (bảng 6) nên chi phí giường chủ yếu do bảo hiểm chi trả (87,9% - bảng 5).

- Chi phí các gói tiện ích: Để phục vụ nhu cầu của bệnh nhân và thân nhân bệnh nhân, Bệnh viện phục vụ các gói tiện ích bao

gồm tiện ích tối thiểu, phòng tự nguyện v.v…, (bảng 6). Các đối tượng ưu tiên được miễn gói tiện ích tối thiểu (256 ngày). Chi phí tiện ích chủ yếu là giường tự nguyện (41,7%), chi phí cho người nhà (22,9%).

- Chi phí xét nghiệm: Chi phí xét nghiệm chiếm tỷ lệ cao là: Chẩn đoán hình ảnh (47,9%), sinh học phân tử (15,0%). Kết quả này là phù hợp vì chẩn đoán hình ảnh (nhất là các kỹ thuật chi phí cao như chụp PET-CT; chụp cộng hưởng từ, chụp cắt lớp vi tính) cần thiết cho chẩn đoán giai đoạn, theo dõi, đánh giá kết quả điều trị. Các xét nghiệm sinh học phân tử chi phí cao (xét nghiệm gene) cũng cần thiết cho lựa chọn điều trị. Nhiều xét nghiệm chi phí cao ở hai nhóm xét nghiệm này bệnh nhân phải cùng chi trả do đó đây cũng là hai nhóm tỷ lệ bệnh nhân chi trả cho xét nghiệm mỗi ngày nằm viện cao (48,15% và 21,04%).

- Chi phí thuốc, hóa chất: Chi phí chiếm tỷ lệ cao là chi phí thuốc trúng đích - thuốc miễn dịch (chiếm 42,48% tiền thuốc) và hóa chất (29,07%). Tuy nhiên, nếu như các hóa chất hầu hết được bảo hiểm chi trả 100% thì đa phần các thuốc trúng đích - thuốc miễn dịch bệnh nhân cùng chi trả do đó tỷ lệ chi trả cho những thuốc này mỗi ngày nằm điều trị cao (65,10%).

Khoảng 80,3% chi phí trung bình ngày điều trị bệnh nhân phải trả là cho thuốc đích, thuốc miễn dịch và hóa chất. Chi phí thuốc – hóa chất phụ thuộc vào loại ung thư, giai đoạn, phác đồ điều trị. ở nghiên cứu của Mohammad Ashraf Wani và cộng sự, chi phí thuốc chiếm 46,39% (58,43$/ngày), trong đó bệnh nhân chi tả 50,99$/ngày)[4]. Berislav Vekic và cộng sự nghiên cứu chi phí hóa chất điều trị ung thư đại trực tràng tại Serbia từ 2014 đến 2018 cho thấy chi phí thuốc sinh học (cetuximab, bevacizumab…) chiếm từ 63,9% - 81,3% chi phí thuốc hóa chất[5]. Julieta Corral và cộng sự nghiên cứu chi phí điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ trong 3 năm đầu tiên hoặc đến tử vong năm 2008 ở Tây Ban Nha cho thấy chi phí phẫu thuật là 8.835 +/- 1248 €, chi phí hóa chất 6.988 +/- 10.030 € và chi phí xạ trị là 791 +/- 607 €[6].

- Chi phí vật tư y tế tiêu hao và chi phí phẫu thuật, thủ thuật: Là khoa nội nên chi phí vật tư y tế tiêu hao và chi phí phẫu thuật thủ thật thấp (bảng 9), chủ yếu là vật tư y tế trong danh mục (56,40%).

- Tổng chi phí: Đáng lưu ý là bên cạnh chi phí thuốc (31,5%) và chi phí xét nghiệm (25,89%) cao thì chi phí tiện ich là chi phí bệnh nhân và người nhà chi trả cho các nhu cầu không điều trị cũng cao (25,98%). Để giảm tổng chi phí cần tập trung giảm ở 3 nhóm này. Nghiên cứu ở bệnh nhân truyền hóa chất, Mohammad Ashraf Wani và cộng sự cho thấy: chi phí thuốc chiếm 46,88%, chi phí nhân công chiếm 48,45%, chi phí trung bình 1 ngày điều trị là 125,96$[4]. Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa tính chi phí nhân công. Berislav Vekic và cộng sự nghiên cứu chi phí hóa chất điều trị ung thư đại trực tràng tại Serbia từ 2014 đến 2018 cho thấy chi phí chẩn đoán chiếm khoảng 18,1% - 19%; chi phí điều trị chiếm khoảng 55,2% - 55,6%; chi phí nằm viện chiếm khoảng 9,5% - 11,9%; chi phí khám ngoại trú chiếm khoảng 1,0 - 1,1%; chi phí khám bệnh chiếm khoảng 3,1% - 3,4%; chi phí chuẩn bị thuốc chiếm khoảng 3,1% - 3,8%; chi phí chăm sóc điều dưỡng chiếm 0,9% - 1,3%; chi phí khác chiếm khoảng 0,7% - 1,6%[5]. Eugenia Kouli, RN và cộng sự ước tính chi phí chăm sóc tại nhà và chi phí chăm sóc tại bệnh viện ở Hy lạp năm cho thấy: chi phí y tế trong 3 tháng của dịch vụ chăm sóc tại nhà được ước tính là € 2424,3 cho mỗi bệnh nhân, trong khi chi

phí tương ứng trong nhóm chăm sóc tại bệnh viện là € 6665,4. Năng suất lao động bị mất của những người chăm sóc hàng tháng trong nhóm chăm sóc tại nhà được ước tính là € 523,9 cho mỗi bệnh nhân (6,7 ngày không làm việc), trong khi ở nhóm chăm sóc bệnh viện là 1071,3 € (13,7 ngày không làm việc). Kết quả này cho thấy cung cấp các dịch vụ chăm sóc tại nhà chi phí thấp hơn so với chăm sóc tại bệnh viện và góp phần hạn chế chi phí cho y tế công cộng[7].

V. KẾT LUẬN

Chi phí tính được chính của bệnh nhân và người nhà điều trị nội trú là chi phí thuốc, chi phí tiện ích và chi phí xét nghiệm. Chi phí tiện ích và chi phí thuốc là hai nhóm chi phí chính bệnh nhân cùng chi trả cho mỗi ngày năm điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Freddie Bray; Jacques Ferlay; Isabelle Soerjomataram; Rebecca L. Siegel; Lindsey A. Torre; Ahmedin Jemal.** Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J CLIN 2018; 68:394–424.
2. **Thomas Hofmarcher, Peter Lindgren, Nils Wilking, Bengt Jo¨nsson.** The cost of cancer in Europe 2018.
3. **Global Cancer Observatory** (2018). International Agency for Research on Cancer. Worl Health Organization.
4. **Mohammad Ashraf Wani, S. A. Tabish, Farooq A. Jan, Nazir A. Khan1, Z. A. Wafai, K. K.** Pandita Cost analysis of in-patient cancer chemotherapy at a tertiary care hospital. Journal of cancer research and therapeutics· July 2013.
5. **Berislav Vekic, Viktorija Dragojevic-Simic, Mihajlo Jakovljevic, Filip Pilipovic, Radoje Simic, Rastko Zivic, Dragce Radovanovic and Nemanja Rancic.** Medical cost of colorectal Cancer Services in Serbia Between 2014 and 2017: Nattional Data report. Fronties in Pharmacology. May 2019, volume 10, article 526.
6. **Julieta Corral, Josep Alfons Espinàs, Francesc Cots, Laura Pareja, Judit Solà, Rebeca Font and Josep Maria Borràs.** Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain. BMC Health Services Research (2015) 15:70.
7. **Eugenia Kouli, RN, Elsa Patiraki, RN, Athena Kalokerinou, RN, Lycourgos Liaropoulos, BA, MA, Petros Galanis, RN, MSc, and Daphne Kaitelidou, RN.** Economic Evaluation of Home Care Versus Hospital Care for Patients With Terminal - Stage Malignant Neoplasms. Home Health Care Management & Practice 25(5) 229–235.

GIẢI PHẪU BỆNH – SINH HỌC PHÂN TỬ

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT LAI TẠI CHỖ GẮN HUỲNH QUANG (FISH) XÉT NGHIỆM CHUYỂN VỊ GEN MYC, BCL2 VÀ BCL6 TRONG LYMPHÔM LAN TỎA TẾ BÀO B LỚN

Thái Anh Tú[1], Hoàng Thắng[1], Lý Lệ Uyên[1], Nguyễn Phan Hoàng Đăng[1], Trần Quang Vũ[1], Nguyễn Thị Bé Phương[1], Phạm Xuân Dũng[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lymphôm lan tỏa tế bào B lớn (DLBCL) là nhóm bệnh lý đa dạng về biểu hiện về lâm sàng và sinh học. Chẩn đoán chính xác phân nhóm của nhóm bệnh lý này vô cùng quan trọng trong việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân. Việc phát hiện chuyển vị gen MYC, BCL2 và BCL6 sử dụng kỹ thuật lai tại chỗ gắn huỳnh quang (FISH) có vai trò bức thiết trong đánh giá phân nhóm của DLBCL. Quy trình xét nghiệm hiện tại của chuyển vị gen MYC, BCL2 và BCL6 trong DLBCL tại khoa chúng tôi dần được chuẩn hóa và tối ưu, nhằm cung cấp thông tin ở quần thể nhóm bệnh nhân Việt Nam tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, cũng như hy vọng đưa ra thông tin ban đầu hỗ trợ cho chẩn đoán, tiên lượng và cá thể hóa điều trị trong tương lai gần.

Mục tiêu: Mô tả quy trình tiêu chuẩn đánh giá chuyển vị gen MYC, BCL2, và BCL6 bằng kỹ thuật lai tại chỗ gắn huỳnh quang (FISH) đối với bệnh nhân DLBCL và cung cấp các thông tin về đặc điểm sinh học phân tử khi khảo sát nhóm bệnh lý DLBCL bằng kỹ thuật FISH.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang trên 104 mẫu mô bướu được xác định chẩn đoán DLBCL tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2022 tới tháng 12/2022, đánh giá chuyển vị MYC, BCL2 và BCL6 bằng phương pháp lai tại chỗ gắn màu huỳnh quang.

Kết quả: Thông qua khảo sát đột biến chuyển vị MYC, BCL2 và BCL6 trên 104 bệnh nhân được chẩn đoán DLBCL, chúng tôi ghi nhận thấy tỉ lệ có chuyển vị MYC trên tổng bệnh nhân là 21,15%, tỉ lệ có chuyển vị BCL2 là 15,38% và BCL6 là 39,42%. Khi đánh giá các nhóm chuyển vị gen, tỉ lệ các nhóm có chuyển vị gen MYC/BCL2 và MYC/BCL2/BCL6 tương ứng là 6,73% và 0,96% trên tổng số bệnh nhân được khảo sát. Nhóm bệnh nhân này hiện nay được quan tâm nhiều, và được xếp vào nhóm riêng biệt trong xếp loại của tổ chức Y tế thế giới lần thứ 5, cần được xác định với phương thức xét nghiệm hiệu quả và ít tốn kém nhất.

Kết luận: Xét nghiệm FISH đóng vai trò quan trọng để cải thiện độ chính xác chẩn đoán, cung cấp các lựa chọn điều trị cá thể hóa và tiên lượng trong bệnh lý DLBCL. Trong quá trình

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*TS.BS. Giám đốc Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Trưởng Bộ môn Ung Bướu Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thắng

Email: Hthang.path93@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

xây dựng và chuẩn hóa quy trình, cần cẩn trọng chú ý đến việc đảm bảo mẫu mô được xử lý một cách tối ưu nhất; và được tiếp cận qua một hướng dẫn cụ thể và rõ ràng để đánh giá tín hiệu chính xác nhất. Qua sự kết hợp giữa quy trình chặt chẽ, cùng hệ thống chụp và lưu ảnh tự động, chúng tôi đã cải thiện và tối ưu hóa quy trình xét nghiệm FISH trong xác định chuyển vị gen MYC/BCL2 và BCL6 ở nhóm bệnh nhân DLBCL.

Từ khóa: DLBCL, FISH, chuyển vị MYC/BCL2 và BCL6.

SUMMARY

APPLICATION OF FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION (FISH) IN DETECTING MYC/BCL2 AND BCL6 TRANSLOCATION IN DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

Background: Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) is a heterogeneous group of disease in clinical presentation and biological basis. Precise diagnosis and subgroup identification of DLBCL is critically important for selecting appropriate treatment options for each patient. Detection of MYC/BCL2 and BCL6 translocation by FISH plays a significant role in subcategorizing DLBCLs. Our recent laboratory workflow for MYC/BCL2 and BCL6 translocation in DLBCL gradually meets standardized and optimized protocol to provide diagnostic information for Vietnamese cohort in Ho Chi Minh Oncology Hospital as well as hopefully facilitate effective evaluation of diagnosis, prognosis and personalized treatment in the near future.

Objective: Describe the standardized and optimal laboratory workflow to investigate MYC, BCL2, and BCL6 translocation by FISH in DLBCL patients and study the characteristics of molecular biological features in this group by using FISH.

Methods: Cross-sectional study on 104 Tissue Microarrays of DLBCL at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January, 2022 to Dec, 2022, investigating MYC, BCL2, and BCL6 aberrations by Fluorescence in situ hybridization (FISH).

Results: After evaluating MYC, BCL2 and BCL6 translocation on 104 cases of DLBCL, we observed 21,15% of DLBCL habour MYC translocation, 15,38% of DLBCL habour BCL2 translocation and 39,42% of DLBCL with BCL6 translocation. We studied the subgroups with MYC, BCL2 and BCL6 translocation. The proportion of subgroups with concomitant MYC/BCL2 translocation without BCL6 translocation, and concomitant MYC/BCL2/BCL6 translocation is respectively 6,73% and 0,96% of the cohort. This group of DLBCL with concomitant BCL2/MYC translocation recently get more attention and is included in distinct categorization in the 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms, and it needs to be identified by cost-effective laboratory technology and workflow.

Conclusion: FISH plays a key role to improve the precision of diagnosis, and provides personalized treatment options and prognosis for DLBCL. In constructing and standardizing our workflow, our experiences show the need of close attention to ensure the optimal tissue processing; and should be critically approached by lucid and comprehensive protocol to interpret the translocation signal pattern accurately. In combination of effective workflow and automated slide scanning and imaging, we improved and optimized FISH in dection of MYC/BCL2 and BCL6 translocation in DLBCL.

Keywords: DLBCL, FISH, MYC/BCL2 và BCL6 translocation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm lan toả tế bào B lớn, dạng không đặc hiệu (DLBCL, NOS) là nhóm bệnh lý lymphôm ác tính rất đa dạng về hình thái học, hóa mô miễn dịch (HMMD) cũng như về đặc điểm sinh học phân tử[1]. DLBCL đáp ứng với điều trị tiêu chuẩn là phác đồ R-CHOP mang lại tỉ lệ sống còn lên tới 70%. Tuy nhiên, sự đa dạng của nhóm bệnh lý này giải thích sự đáp ứng và kết quả điều trị cũng như tiên lượng bệnh khác nhau những nhóm bệnh nhân khác nhau, với 20% - 30% tỉ lệ tái phát và khoảng 10% kém đáp ứng với điều trị thậm chí với điều trị ghép tủy tự thân[2]. Trong thập kỉ gần đây, với sự tiến bộ của sinh học phân tử, các nghiên cứu về nhóm bệnh lý này cho thấy rằng các DLBCL có chuyển vị gen MYC và BCL2 thường tiến triển rất nhanh và tiên lượng kém[3].

Với các dữ liệu thuyết phục về phân loại phân nhóm và đặc điểm sinh học phân tử, Tổ chức Y tế Thế giới đã đưa ra bảng phân loại các bệnh lý của hệ tạo huyết lần thứ 5 với sự quan tâm đặc biệt với nhóm Lymphôm tế bào B độ ác cao có chuyển vị gen MYC và BCL2 (High grade B-cell lymphoma (HGBL) with MYC and BCL2 rearrangement, DLBL/HGBL-MYC/BCL2)[4].

DLBL/HGBL-MYC/BCL2 là một phân nhóm của Lymphôm tế bào B độ ác cao có chuyển vị gen MYC và BCL2 và/ hoặc có chuyển vị gen BCL6. Với bối cảnh cá thể hóa điều trị hiện nay việc chẩn đoán xác định HGBL rất quan trọng vì tiên lượng và đáp ứng điều trị kém hơn hẳn so với các trường hợp DLBCL thông thường. Tại Việt Nam hiện chỉ có một số nghiên cứu nhỏ lẻ về phân nhóm HGBL với số liệu chưa mang tính đại diện cho một cộng đồng lớn, cụ thể là cộng đồng thành phố Hồ Chí Minh. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích ứng dụng kỹ thuật FISH xét nghiệm sự chuyển vị các gen MYC, BCL2 và BCL6 cho nhóm bệnh nhân DLBCL trong việc chẩn đoán HGBL, cũng như hy vọng gợi ra những vấn đề cần nghiên cứu chuyên sâu với qui mô rộng lớn hơn trong tương lai.

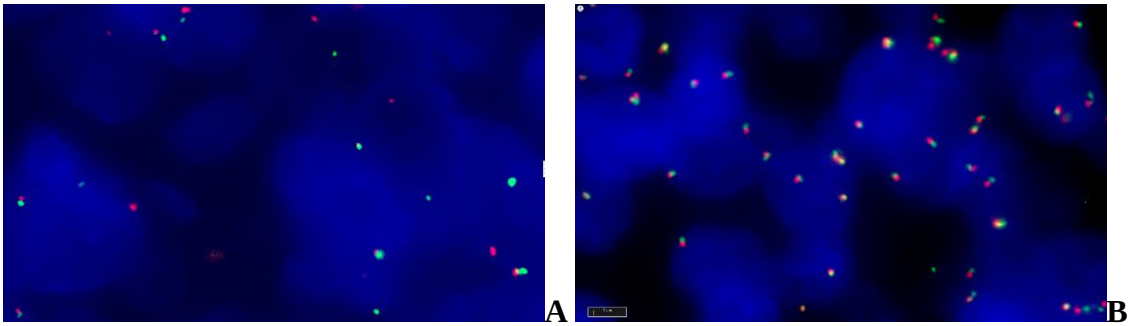
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang với 104 bệnh nhân trên 16 tuổi đã được chẩn đoán DLBCL có CD20 (+), đồng thời đã được thực hiện xét nghiệm FISH tìm chuyển vị các gen MYC, BCL2 và BCL6 tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022. Các bệnh nhân có bất kì một trong các vấn đề sau sẽ được loại trừ khỏi nghiên cứu: có ung thư nguyên phát thứ hai đi kèm, tiền sử có bệnh lý huyết học ác tính trước đó đã điều trị.

Tất cả các mẫu sinh thiết được đánh giá mô bệnh học để khẳng định chẩn đoán DLBCL và chọn vùng mô mang tính đại diện cho mẫu mô (Tissue microarray - TMA). Các mẫu sinh thiết khó đánh giá mô bệnh học hoặc kích thước nhỏ hơn $2mm^2$ cũng được loại trừ khỏi nghiên cứu. Xét nghiệm FISH các chuyển vị gen MYC, BCL2, và BCL6 được thực hiện trên mẫu mô TMA.

Kĩ thuật FISH được thực hiện trên những lát mô vùi nến chứa mô mẫu theo quy trình của nhà sản xuất. Chúng tôi sử dụng bộ xét nghiệm Vysis Paraffin Pretreatment Reagent II và máy lai Thermobrite. Các đoạn mồi "Vysis LSI MYC Break Apart FISH", "Vysis LSI BCL2 Break Apart FISH" và "Vysis LSI BCL6 Dual Color, Break Apart rearrangement" của công ty Abbott Molecular, USA được sử dụng để đánh giá tình trạng chuyển vị lần lượt của các gen

MYC, BCL2 và BCL6. Ít nhất 100 tế bào bướu được đánh giá dưới kính hiển vi huỳnh quang Olympus và được chụp ảnh kĩ thuật số qua phần mềm chụp tự động Metafer TissueFISH và đánh giá hai lần qua hai nhà giải phẫu bệnh độc lập. Kết quả được xem là dương tính nếu tỉ lệ tế bào bướu được phát hiện có chuyển vị lớn hơn hoặc bằng 4%[5] (Hình 1).



A **B**

Hình 1. (A) Hình ảnh có chuyển vị gen trên FISH. (B) Hình ảnh không có chuyển vị gen trên FISH

Ngưỡng cắt dương tính của xét nghiệm FISH tìm chuyển vị gen MYC, BCL2 và BCL6 thay đổi tùy thuộc vào quần thể bệnh nhân, labô xét nghiệm cũng như bộ xét nghiệm[6,7,8,9]. Đối với đoạn dò break – apart, bình thường mỗi nhân tế bào có 02 tín hiệu kép xanh-đỏ và điểm giao thoa có màu vàng. Nhân tế bào bất thường sẽ có các tín hiệu xanh và tín hiệu đỏ tách rời riêng biệt với khoảng cách giữa các tín hiệu lớn hơn 02 lần đường kính của tín hiệu. Các trường hợp chỉ có một tín hiệu màu hoặc chỉ có một tín hiệu hòa nhập hai màu sẽ được loại trừ vì đây là những tín hiệu bị lỗi cắt cụt hoặc do tình trạng lai kém. Hiện tại ở Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi khảo sát ít nhất 100 tế bào bướu. Số tế bào có tín hiệu xanh và đỏ tách rời với khoảng cách giữa các tín hiệu lớn hơn 02 lần đường kính của tín hiệu phải chiếm trên 4% tổng số tế bào bướu được khảo sát. Ngưỡng cắt dương tính này được tham khảo qua đánh giá của tác giả Chea, V. khi thực hiện kiểm định ngưỡng cắt cho bộ xét nghiệm Vysis[5]. Danh sách các đặc điểm tín hiệu được liệt kê ở Bảng 2.

Bảng 2. Định nghĩa các đặc điểm tín hiệu chuyển vị

Tình trạng chuyển vị	Định nghĩa
Âm tính	nF (n≥2)
Dương tính	1R1G1F nR1G1F (n ≥ 2) 1RnG1F (n ≥ 2) nRnGxF (n ≥ 1,x > 1) nRnG (n ≥ 2) 1RnG (n ≥ 2) nR1G (n ≥ 2)

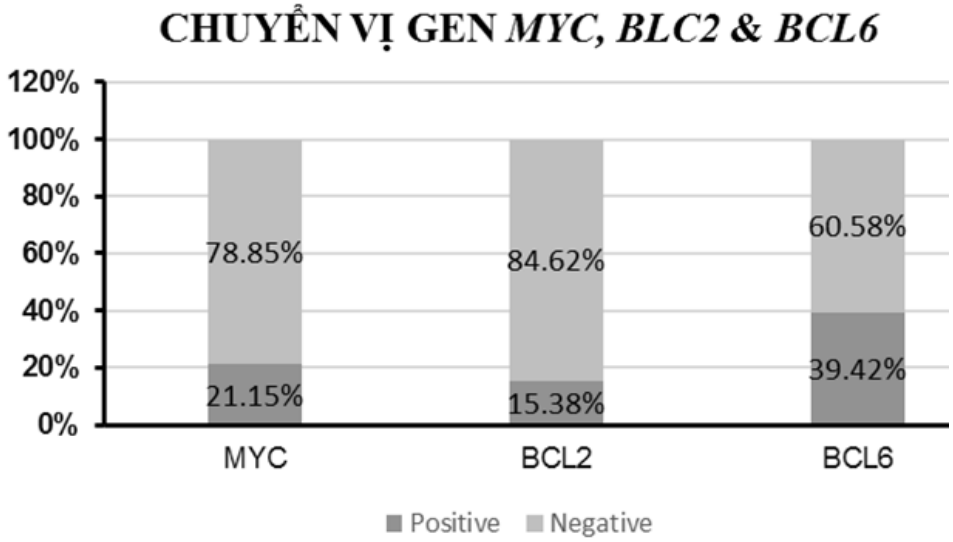
Biểu hiện bất thường, không đánh giá	nGnF (n ≥ 1) nRnF (n ≥ 1) 1F nG (n ≥ 1) nR (n ≥ 1) 1G/1R

R:tín hiệu đỏ, G: tín hiệu xanh, F: hòa nhập tín hiệu

III. KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 104 bệnh nhân với 49 bệnh nhân nam và 55 bệnh nhân nữ với độ tuổi trung bình là 58,95 ± 14,2 (năm), có 77 trường hợp lấy mẫu tại hạch và 27 trường hợp ngoài hạch.

Tỉ lệ chuyển vị các gen MYC, BCL2 và BCL6 trong mẫu nghiên cứu lần lượt là 21,15%, 15,38% và 39,42% với tỉ lệ chuyển vị BCL6 cao nhất và tỉ lệ chuyển vị BCL2 thấp nhất (Biểu đồ 2). Đây là một đặc điểm phổ biến thường được ghi nhận ở các quần thể châu Á[10,11].



Biểu đồ 1. Tỉ lệ chuyển vị các gen MYC, BCL2 và BCL6

Khi quan sát các nhóm có đặc điểm chuyển vị ở ba gen MYC, BCL2, và BCL6, cho thấy nhóm chỉ có chuyển vị BCL6 đơn độc chiếm tỉ lệ cao nhất với 29,81%, ngược lại nhóm có đặc điểm chuyển vị trên cả ba gen MYC/BCL2/BCL6 (TH) chỉ chiếm 0,96% (Bảng 2).

Tuy nhiên, còn nhiều đặc điểm tín hiệu chưa được nghiên cứu sâu ở trong nước cũng như ở trên thế giới, đặc biệt là những nhóm tín hiệu bất thường, mất tính cân bằng như 1R1F, 1G1F. Những nhóm tín hiệu này được cho là liên quan tới nhóm gen globulin miễn dịch (IGH, IGL, và IGK). Nhiều kiểu hình của tín hiệu trên FISH cho bộ xét nghiệm break-apart cũng cần được làm rõ và nghiên cứu thêm trong tương lai để tối ưu hóa và tránh bỏ sót các trường hợp cần được phân loại là Lymphôm có độ ác tính cao[12].

Bảng 2. Đặc điểm bất thường chuyển vị của các gene MYC/BCL2/BCL6

Đặc điểm chuyển vị	N = 104 (100%)
Chuyển vị MYC	8 (7,69%)
Chuyển vị BCL2	5 (4,81%)
Chuyển vị BCL6	31 (29,81%)
Chuyển vị BCL2/BCL6	3 (2,88%)
Chuyển vị MYC/BLC6	6 (5,77%)
Chuyển vị MYC/BCL2	7 (6,73%)
Chuyển vị MYC/BCL2/BCL6	1 (0,96%)
Âm tính	43 (41,35%)

3.1. Chuyển vị gen MYC không kèm chuyển vị BCL2 hoặc BCL6 (Single Hit):

MYC là một gen sinh ung, khi bị chuyển vị với IG hoặc không-IG sẽ gây rối loạn điều hòa hoạt động tăng sinh và phát triển tế bào, bao gồm: sao chép DNA, chết tế bào theo chu trình và biệt hóa tế bào.

Chuyển vị MYC trong trường hợp không có yếu tố kép MYC/BCL2 xảy ra ở nhiều thực thể lymphôm khác nhau, chẳng hạn như chuyển vị CCND1 trong MCL; đột biến BCL2 hoặc TP53 trong DLBCL, NOS[13].

Nhiều đặc điểm liên quan đến gen MYC, chẳng hạn như đột biến điểm gen MYC, các biến thể thay đổi nucleotide đơn lẻ đều không tạo thành các yếu tố xác định là gây ra thực thể DLBCL/HGBL-MYC/BCL2. Ví dụ: Khuyếch đại MYC mà không dẫn đến sự tăng biểu hiện trên mRNA hoặc protein tương đương, so với các trường hợp có chuyển vị MYC và do đó không được xếp vào nhóm phân loại là DLBCL/HGBL-MYC/BCL2[14].

3.2. Chuyển vị gen MYC kèm chuyển vị BCL2 (Double Hit):

DLBCL/HGBL-MYC/BCL2, theo định nghĩa, là loại lymphôm tế bào B chứa hai sự chuyển vị gây ung thư là MYC và BCL2. Loại lymphôm diễn tiến nhanh này được xem là kết quả của sự biểu hiện bất thường của BCL2, dẫn đến tăng khả năng đề kháng việc tế bào chết theo chu trình và kích hoạt MYC gây thúc đẩy tăng sinh tế bào. Tế bào bướu điển hình của DLBCL/HGBL-MYC/BCL2 là một tế bào trưởng thành có nguồn gốc trung tâm mầm, với tải lượng đột biến IGHV cao. BCL2 (18q21) chủ yếu được chuyển vị thành IGH (14q32). Chuyển vị MYC (8q24) đa dạng hơn và đến IG-loci trong 55 - 58% trường hợp, chủ yếu là IGH, số khác là IGL thành t (8;22) (q24;q11) hoặc hiếm hơn là IGK thành t (2;8) (p11;q24). Phần tổ hợp không liên quan đến các IG của MYC bao gồm BCL6, PAX5 và gồm cả phần tăng cường ZCCHC7 và RFTN1[15].

3.3. Chuyển vị gen MYC kèm chuyển vị BCL6:

Vì các bằng chứng hiện tại chỉ ra DLBCL/HGBL-MYC/BCL6 là một loại không đồng nhất với đa dạng kiểu biểu hiện gen và phổ đột biến, những trường hợp này được loại khỏi danh mục DLBCL/HGBL - MYC/BCL2 và được đưa vào DLBCL, NOS hoặc HGBL, NOS. Tuy nhiên, Lymphôm tế bào B lớn/ Lymphôm tế bào B ác tính cao với sự chuyển vị MYC và BCL6, nên được ghi nhận và báo cáo để theo dõi diễn tiến, mong đợi thông tin từ các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra. Ngoài ra, những trường hợp như vậy đã cho thấy nguy cơ có thể thay đổi ở nhiều mức độ khác nhau[16].

3.4. Chuyển vị gen MYC kèm chuyển vị BCL2 và BCL6 (Triple Hit):

Với các bằng chứng hiện tại về đặc điểm đột biến các nhóm gen ở vùng tối (dark zone) và đặc điểm lâm sàng thì phân nhóm này hiên nay được xếp chung vào nhóm DLBCL/HGBL-MYC/BCL2[17].

IV. KẾT LUẬN

Việc chẩn đoán phân nhóm HGBL có ý nghĩa rất lớn trong việc cân nhắc phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh, đặc biệt trong bối cảnh cá thể hóa điều trị hiện nay. Xét nghiệm FISH tìm chuyển vị các gen MYC, BCL2 và BCL6 đóng vai trò thiết yếu trong việc chẩn đoán chính xác nhóm bệnh lý này. Đây là một kỹ thuật phức tạp cần tuân thủ từ quy trình xử lý mô, chọn vùng mô, đảm bảo chất lượng mô trước khi thực hiện kĩ thuật. Với quy trình kĩ thuật chặt chẽ và kết hợp lưu ảnh qua hệ thống chụp tự động cho xét nghiệm FISH của 3 gen MYC, BCL2 và BCL6, phòng xét nghiệm Giải phẫu bệnh của chúng tôi đã cải thiện và từng bước tối ưu hóa quy trình kĩ thuật này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Perry AC, Goldstone A.** High-dose therapy for diffuse large-cell lymphoma in first remission. Annals of Oncology. 1998; 9(1):S9-S14. doi: https://doi.org/ 10.1093/ annonc/ 9.suppl_1.s9.
2. **Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YuA.** Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors. Arkhiv patologii. 2019; 81(3):59. doi: https://doi.org/ 10.17116/patol20198103159.
3. **Khelfa Y, Lebowicz Y, Jamil MO.** Double-Hit Large B Cell Lymphoma. Current Oncology Reports. 2017; 19(11). doi: https://doi.org/10.1007/s11912-017-0629-y.
4. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7): 1720-1748. doi: https://doi.org/ 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. **Chea V, Pleiner V, Schweizer V, Herzog B, Bode B, Tinguely M.** Optimized workflow for digitalized FISH analysis in pathology. Diagnostic Pathology. 2021; 16(1). doi: https://doi.org/ 10.1186/s13000-021-01103-5.
6. **Horn H, Ziepert M, Becher C, et al.** MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2013; 121(12): 2253-2263. doi: https://doi.org/ 10.1182/ blood-2012-06-435842.
7. **Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al.** Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012; 30(28):3452-3459. doi: https://doi.org/ 10.1200/JCO.2011.41.0985.
8. **Green T, Young KH, Visco C, et al.** Immunohistochemical Double-Hit Score Is a Strong Predictor of Outcome in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(28): 3460-3467.

doi: https://doi.org/ 10.1200/ jco.2011. 41.4342.

9. **Alexandar Tzankov, Xu-Monette ZY, Gerhard M, et al.** Rearrangements of MYC gene facilitate risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. Modern Pathology; Nature Portfolio. 2014; 27(7):958-971. doi: https://doi.org/ 10.1038/modpathol.2013.214.
10. **Li S, Wang Z, Lin L, et al.** BCL6 Rearrangement Indicates Poor Prognosis in Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients: A Meta-analysis of Cohort Studies. Journal of Cancer. 2019; 10 (2):530-538. doi:https://doi.org/10.7150/jca.25732.
11. **Cheng Chih Tsai, Yung Cheng Su, Oluwaseun Adebayo Bamodu, et al.** High-Grade B-Cell Lymphoma (HGBL) with MYC and BCL2 and/or BCL6 Rearrangements Is Predominantly BCL6-Rearranged and BCL6-Expressing in Taiwan. Cancers. 2021;13(7):1620-1620. doi:https://doi.org/10.3390/cancers13071620.
12. **Gagnon MJ, Pearce KE, Greipp PT, et al.** MYC break-apart FISH probe set reveals frequent unbalanced patterns of uncertain significance when evaluating aggressive B-cell lymphoma. Blood Cancer Journal. 2021; 11(11). doi:https://doi.org/10.1038/s41408-021-00578-1.
13. **Cho YA, Hyeon J, Lee H, et al.** MYC single-hit large B-cell lymphoma: clinicopathologic difference from MYC-negative large B-cell lymphoma and MYC double-hit/triple-hit lymphoma. Human Pathology. 2021; 113(6). doi: https://doi.org/ 10.1016/j.humpath.2021.03.006.
14. **Cassidy DP, Chapman JR, Lopez R, et al.** Comparison Between Integrated Genomic DNA/RNA Profiling and Fluorescence In Situ Hybridization in the Detection of MYC, BCL-2, and BCL-6 Gene Rearrangements in Large B-Cell Lymphomas. American Journal of Clinical Pathology. 2019; 153(3):353-359. doi:https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz172.
15. **Hilton LK, Tang J, Ben-Neriah S, et al.** The double-hit signature identifies double-hit diffuse large B-cell lymphoma with genetic events cryptic to FISH. Blood. 2019; 134(18):1528-1532. doi: https://doi.org/ 10.1182/ blood.2019002600.
16. **Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al.** Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget. 2015; 7(3):2401-2416. doi: https://doi.org/10.18632/oncotarget.6262.
17. **Huang W, Medeiros LJ, Lin P, et al.** MYC/BCL2/BCL6 triple hit lymphoma: a study of 40 patients with a comparison to MYC/BCL2 and MYC/BCL6 double hit lymphomas. Modern Pathology. 2018; 31(9): 1470-1478. doi: https://doi.org/ 10.1038/ s41379-018-0067-x.

ĐÁNH GIÁ SỰ BIỂU HIỆN VI RÚT EPSTEIN – BARR TRONG UNG THƯ VÒM HẦU Ở VIỆT NAM BẰNG PHƯƠNG PHÁP LAI TẠI CHỖ GẮN MÀU (ISH)

Trần Nguyễn Kim Thủy[1], Nguyễn Văn Lập[2], Thái Anh Tú[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vi rút Epstein-Barr (EBV) từ lâu đã được xem là tác nhân có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của ung thư vòm hầu (NPC), tuy nhiên tác động của vi rút EBV đối với cơ chế sinh ung vẫn còn chưa được hiểu rõ, đặc biệt trên dân số Việt Nam. Do đó dựa theo những khuyến cáo của NCCN đối với bệnh nhân NPC, chúng tôi tiến hành khảo sát sự hiện hiện của vi rút EBV dựa vào sự biểu diện của EBER (Epstein - Barr Encoded RNA - EBER) bằng phương pháp lai tại chỗ gắn màu (Blue in situ hybridization - ISH), giúp xác định vai trò của vi rút EBV đối với NPC ở Việt Nam cũng như cung cấp nguồn thông tin có giá trị nhằm hỗ trợ cho chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh.

Mục tiêu: Khảo sát sự hiện diện của vi rút EBV thông qua khảo sát biểu hiện EBER bằng phương pháp lai tại chỗ gắn màu (ISH) đối với bệnh nhân NPC và mối tương quan của vi rút EBV đối với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của NPC.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang trên 36 mẫu sinh thiết nội soi mô bướu vòm hầu tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/01/2023 đến 31/05/2023 bằng phương pháp lai tại chỗ gắn màu (ISH), đánh giá mối tương quan của vi rút EBV với các đặc điểm tuổi, giới, giai đoạn TNM theo AJCC 8th và mô bệnh học NPC theo WHO 2017 với phép kiểm χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

Kết quả: Sau khi khảo sát 36 trường hợp NPC ghi nhận 34 trường hợp EBER ISH (+) (94,4%) và 2 trường hợp EBER ISH (-) (5,6%). Tỷ lệ biểu hiện EBV ở nam (70,6%) nhiều hơn gấp 2,4 lần so với nữ (29,4%) (p = 0,367). Tỷ lệ biểu hiện EBER ISH (+) ở nhóm tuổi >40 (70,6%) nhiều hơn gấp 2,4 lần so với nhóm tuổi ≤ 40 (29,4%) (p = 0,367). Khi đánh giá biểu hiện EBV ở nhóm bướu giai đoạn tiến xa (T3 + T4) có 19 trường hợp (55,9%) cao hơn nhóm bướu giai đoạn sớm (T1 + T2) với 15 trường hợp (44,1%) (p = 0,871). Bên cạnh đó, tỷ lệ vi rút EBV ở nhóm di căn hạch chiếm N1-3 chiếm tỷ lệ cao 91,2% so với nhóm không di căn hạch N0 (p = 0,661). Đối với mô bệnh học, chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp carcinôm tế bào gai sừng hóa (KSCC) có EBER ISH (-), 16 trường hợp loại mô học carcinôm tế bào gai không sừng hóa, loại biệt hóa (DNKSCC) và 18 trường hợp carcinôm tế bào gai không sừng hóa, loại không biệt hóa (UNKSCC) có EBER ISH (+). Về mặt lâm sàng và mô bệnh học, các kết quả tương quan đối với vi rút EBV nêu trên đều không mang ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không chứng minh được mối tương quan của vi rút EBV với đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học NPC, nhưng qua đó vai trò của vi rút EBV trong cơ chế bệnh sinh của NPC đối với bệnh nhân ở

[1]*Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
[2]*Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Kiên Giang*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Nguyễn Kim Thủy
Email: trannguyenkimthuy0404@gmail.com
Ngày nhận bài: 11/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Việt Nam được đặt ra sau nghiên cứu của chúng tôi là hoàn toàn có cơ sở vì các kết quả chúng tôi thu được đều được lấy mẫu từ bệnh nhân Việt Nam, đặc biệt khi sự hiện diện của EBV được khảo sát thông qua sự biểu hiện EBER bằng phương pháp lai tại chỗ gắn màu (ISH) với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

Từ khóa: NPC, vi rút EBV, EBER, KSCC, DNKSCC, UNKSCC.

SUMMARY

DETECTION OF EPSTEIN - BARR VIRUS IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA IN VIETNAMESE BY IN SITU HYBRIDIZATION (ISH)

Background: Epstein-Barr virus (EBV) has long been considered an agent related to the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC), however, the impact of EBV virus on the NPC oncogenesis is still poorly understood, especially in the Vietnamese population. Therefore, based on the recommendations of the NCCN for NPC patients, we investigated the presence of EBV virus based on the expression of EBER (Epstein-Barr Encoded RNA - EBER) by Blue in situ hybridization (ISH) to determine the role of EBV virus in NPC in Vietnam as well as to provide a valuable source of information to support diagnosis, treatment and prognosis.

Objective: Survey the presence of EBV virus through EBER expression by situ hybridization (ISH) for NPC patients and the correlation of EBV virus to clinical features and histopathology of NPC.

Methods: Cross-sectional study on 36 endoscopic biopsy samples of nasopharyngeal tumor tissue at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 1st, 2023 to May 31th, 2023 by in situ hybridization (ISH), evaluating the correlation of EBV virus with the characteristics of age, sex, TNM stage according to AJCC 8th and NPC histopathology according to WHO 2017 with Fisher's exact test.

Results: After surveying 36 cases of NPC, 34 cases of EBER ISH (+) (94.4%) and 2 cases of EBER ISH (-) (5.6%) were recorded. The prevalence of EBV expression in males (70.6%) was 2.4 times higher than that of females (29.4%) (p = 0,367). The rate of EBER ISH (+) in the age group >40 (70.6%) was 2.4 times higher than that in the age group ≤ 40 (29.4%) (p = 0,367). When evaluating EBV expression in the advanced stage tumor group (T3 + T4), there were 19 cases (55,9%) higher than the early stage tumor group (T1 + T2) with 15 cases (44.1%) (p = 0,871). Besides, the rate of EBV in the group with lymph node metastasis N1-3 accounted for a high rate of 91.2% compared with the group without lymph node metastasis N0 (p = 0.661). For histopathology, we recorded 1 case of keratinizing squamous cell carcinoma (KSCC) with EBER ISH (-), 16 cases of nonkeratinizing squamous cell carcinoma, differentiated type (DNKSCC) and 18 cases of nonkeratinizing squamous cell carcinoma, undifferentiated type (UNKSCC) with EBER ISH (+). Clinically and histopathologically, the above correlation results for EBV virus are not statistically significant.

Conclusion: Our study results do not prove a correlation of EBV virus with clinical and histopathological characteristics of NPC, but thereby the role of EBV virus in the pathogenesis of NPC in Vietnamese after our study is completely reasonable because the results we obtained were all sampled from Vietnamese patients, especially when the presence of EBV was detected through EBER expression by in situ hybridization (ISH) with high sensitivity and specificity.

Keywords: NPC, EBV, EBER ISH, KSCC, DNKSCC, UNKSCC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm hầu (NPC) từ lâu đã là mối quan tâm của nhiều quốc gia trên thế giới đặc biệt là ở những nước Châu Á vì nơi đây có tần suất mắc bệnh cao hơn so với những khu vực còn lại. Theo dữ liệu năm 2018, hơn 70% ca mắc mới được ghi nhận ở khu vực phía Đông Á và Đông Nam Á, trong đó ở Việt Nam có tần suất mắc bệnh cao đứng hàng thứ 3 (4,9%) sau Trung Quốc và Indonesia[1].

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đề cập đến vai trò của vi rút EBV trong cơ chế bệnh sinh của NPC. Bên cạnh đó, Vi rút EBV được biết là mục tiêu nghiên cứu cho hướng điều trị bằng liệu pháp miễn dịch[2] và chế tạo vắc xin nhằm hạn chế phát triển bướu và phòng ngừa di căn[3] đối với bệnh nhân có bệnh tiến triển và tái phát.

Có nhiều phương tiện hỗ trợ như kỹ thuật phản ứng chuỗi Polymerase Chain Reaction (PCR), lai tại chỗ (ISH) cũng như hóa mô miễn dịch (IHC) để đánh giá tình trạng nhiễm vi rút EBV, vấn đề đặt ra làm sao để đánh giá chính xác tình trạng nhiễm vi rút EBV. Theo NCCN, đối với ung thư vòm hầu, việc đánh giá EBV trên mẫu mô nên xem xét thực hiện bằng kỹ thuật ISH hay IHC và đối với mẫu máu nên dùng PCR đo tải lượng ADN EBV. Bên cạnh đó, WHO ghi nhận ISH cho kết quả đáng tin cậy hơn so với IHC[4], theo hướng dẫn điều trị lâm sàng ung thư vòm hầu của trung tâm ung thư Princess Margaret năm 2015 gợi ý nên sử dụng kỹ thuật ISH, vì IHC chỉ cho kết quả dương tính khoảng 50% trường hợp. Một nghiên cứu thực hiện năm 1997 nhằm so sánh giá trị chẩn đoán nhiễm EBV giữa PCR và lai tại chỗ ISH, kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu gần như nhau của hai kỹ thuật[5]. ISH là kỹ thuật xét nghiệm lai tại chỗ gắn màu phát hiện ARN mã hóa của virus Epstein-Barr (Epstein-Barr Encoded RNA – EBER), kết quả dương tính được dùng để hỗ trợ trong việc xác định tế bào bị nhiễm virus Epstein-Barr.

Ở Việt Nam, vai trò của vi rút EBV đối với NPC chưa được nghiên cứu rộng rãi để làm rõ. Do đó chúng tôi đặt ra câu hỏi rằng vi rút EBV có thật sự ảnh hưởng và có mối liên hệ đối với bệnh nhân NPC ở Việt Nam hay không? Dựa theo khuyến cáo NCCN, chúng tôi tiến hành đánh giá biểu hiện EBV thông qua việc đánh giá biểu hiện EBER bằng phương pháp ISH trên mẫu mô bướu ở vòm hầu. Chúng tôi hy vọng dựa trên kết quả nghiên cứu này có thể làm rõ hơn vai trò của vi rút EBV đối với bệnh nhân NPC ở Việt Nam.

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát sự hiện diện của vi rút EBV trên mẫu sinh thiết mô bướu vòm hầu dựa vào sự biểu hiện EBER ISH, mối tương quan giữa vi rút EBV với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học NPC.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

36 trường hợp được chẩn đoán ung thư vòm hầu trên mẫu nội soi sinh thiết tại Bệnhviện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2023 đến 31/05/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

2.3. Phương pháp tiến hành:

Thu thập thông tin bệnh án: tuổi, giới tính, phân loại TNM, kết quả giải phẫu bệnh.

Mẫu mô nghiên cứu là mẫu sinh thiết nhỏ nên không thể thực hiện kỹ thuật TMAs (Tissue microarrays), vì vậy chúng tôi tiến hành cắt mỏng và vớt mỗi lam gồm 3 mẫu nghiên cứu kèm mẫu chứng. Các mẫu nghiên cứu được nhuộm HE bằng máy nhuộm tự

động Dako CoverStainer và thực hiện kỹ thuật lai tại chỗ gắn màu bằng máy nhuộm tự động BenchMark XT của hãng VENTANA (Roche) theo quy trình của nhà sản xuất.

Tiêu bản HE và ISH được đánh giá bởi Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Dữ liệu được phân tích bằng SPSS 20. Khảo sát mối tương quan giữa các biến số bằng phép kiểm $\chi 2$ và $\chi 2$ có hiệu chỉnh Fisher. Tương quan có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Độ tin cậy 95%, sai lầm loại I là 5%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Biểu hiện vi rút EBV dựa trên kết quả EBER ISH:

Kết quả thống kê trong bảng 1 cho thấy EBER ISH (+) chiếm 94,4% và EBER ISH (–) chiếm 5,6%.

Bảng 1. Tỷ lệ biểu hiện EBER ISH

Biểu hiện EBV	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
ISH (+)	34	94,4
ISH (-)	2	5,6
Tổng số	36	100

3.2. Mối tương quan giữa vi rút EBV với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học NPC:

3.2.1. Nhóm tuổi:

Bảng 2 cho thấy EBER ISH (+) ở nhóm >40 tuổi chiếm tỷ lệ 70,6%, cao hơn 2,4 lần so với ở nhóm ≤ 40 tuổi với 29,4%. Tuy nhiên, sự khác biệt này này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Tương quan giữa vi rút EBV theo nhóm tuổi

Biểu hiện EBV	≤ 40		> 40		Tổng số
	n	v%	n	%	
ISH (+)	10	29,4	24	70,6	34
ISH (-)	0	0,0	2	100	2
					p = 0,367 ($\chi 2$) p = 1,000 (Fisher)

3.2.2. Giới tính:

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ EBER ISH (+) ở nam (24 trường hợp, 70,6%) cao hơn 2,4 lần so với nữ (10 trường hợp, 29,4%) và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Tương quan giữa vi rút EBV theo nhóm tuổi

Biểu hiện EBV	Nam		Nữ		Tổng số
	n	%	n	%	
ISH (+)	24	70,6	10	29,4	34
ISH (-)	2	100	0	0,0	2
					p = 0,367 ($\chi 2$) p = 1,000 (Fisher)

3.2.3. Giai đoạn TNM:

Kết quả ở bảng 4 ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện vi rút EBV với giai đoạn TNM (p > 0,05).

Bảng 4. Tương quan giữa vi rút EBV với giai đoạn TNM

Bướu	**ISH (+)**		**ISH (–)**		**Tổng số**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**
T1 + T2	15	44,1	1	50	16
T3 + T4	19	55,9	1	50	20
					p = 0,871 (χ2) p = 1,000 (Fisher)
Di căn hạch	**ISH (+)**		**ISH (–)**		**Tổng số**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**
N0	3	8,8	0	0,00	3
N1–3	31	91,2	2	100,0	33
					p = 0,661 (χ2) p = 1,000 (Fisher)
Di căn xa	**ISH (+)**		**ISH (–)**		**Tổng số**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**
M0	32	94,1	0	0,00	32
M1	2	5,9	2	100,0	4
					p = 0,724 (χ2) p = 1,000 (Fisher)

3.2.4. Mô bệnh học:

Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp KSCC và có biểu hiện EBER ISH (-). Do đó chúng tôi đánh giá mối tương quan vi rút EBV với 2 phân nhóm của loại mô bệnh Carcinôm tế bào gai không sừng hóa (NKSCC). Dựa vào bảng 6, biểu hiện EBER ISH (+) ở loại mô bệnh học DNKSCC (16 trường hợp, 47,1%) có tỷ lệ thấp hơn so với biểu hiện EBER ISH (+) ở loại mô học UNKSCC (18 trường hợp, 52,9%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Tương quan giữa vi rút EBV với mô bệnh học NPC

Biểu hiện EBV	**DNKSCC**		**UNKSCC**		**Tổng số**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**
ISH (+)	16	47,1	18	52,9	34
ISH (-)	0	0,0	1	100	1
					p = 0,352 (χ2) p = 1,000 (Fisher)

IV. BÀN LUẬN

Dựa vào kết quả của các nghiên cứu trước đây về việc đánh giá sự biểu hiện của vi rút EBV bằng phương pháp ISH đều cho thấy độ nhạy và đặc hiệu cao[6],[7]. Sở dĩ vai trò của ISH được đề cao hơn so với hóa mô miễn dịch với tỷ lệ biểu hiện dương tính dao động 20 - 60%[8],[9], được giải thích một phần do NPC thuộc nhóm bệnh có đặc điểm biểu hiện gen vi rút EBV kiểu hình ẩn type II (latency type II), trong đó hai loại RNA là EBER-1 và EBER-2 thường tồn tại với số lượng lớn ổn định trong tế bào bị nhiễm (10^7 phiên bản mỗi tế bào) do đó ISH thường được sử dụng trong việc xác định sự hiện diện của vi rút EBV dựa vào EBER trong các bệnh có liên quan với vi rút EBV[6]. Bên cạnh đó, ngoài những khu vực có tần suất mắc vi rút EBV cao như Đài Loan, Nhật Bản, Malaysia, việc sử dụng ISH đánh giá EBER ở những khu vực có tần suất mắc trung bình như Ý, Tây Ban Nha, Mỹ, Iran… cũng ghi nhận tần suất mắc vi rút EBV cao[10]. Khi so sánh với kết quả biểu hiện EBER ISH trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự hiện diện của vi rút EBV chiếm tần suất cao ở bệnh nhân NPC ở Việt Nam với 94,4%. Trong khi đó, đối với biểu mô bình thường, kết quả lai ISH không ghi nhận sự hiện diện EBV. Kết quả này được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của tác giả Sam và cộng sự ở cộng đồng dân số Malaysia và nghiên cứu của tác giả Dickens và cộng sự trên tám người Trung Quốc thuộc vùng có tần suất nhiễm vi rút EBV cao trong NPC có mẫu sinh thiết bình thường. Kết quả này đánh giá dựa trên EBER ISH giúp khẳng định vi rút EBV không tồn tại trong mô lymphô và biểu mô bình thường ở vòm hầu[10]. Những điều trên góp phần nói lên được ý nghĩa vai trò của vi rút EBV trong bệnh sinh NPC, đặc biệt trong dân số Việt Nam.

4.1. Nhóm tuổi:

Kết quả từ bảng 2 cho thấy EBER ISH (+) ở nhóm >40 tuổi chiếm tỷ lệ 70,6%, cao hơn 2,4 lần so với ở nhóm ≤ 40 tuổi với 29,4%, nhưng sự khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê (p = 0,367. Dựa theo tổng kết của WHO đối với NPC, đỉnh tuổi bệnh tập trung từ 40 đến 60 và hơn 90% dân số trên thế giới nhiễm vi rút EBV từ giai đoạn tuổi nhỏ[11] nên trong nghiên cứu này chúng tôi chọn ngưỡng 40 tuổi để đánh giá tương quan với vi rút EBV có thể là yếu tố nhiễu làm cho tỷ lệ nhóm bệnh > 40 tuổi có biểu hiện EBER ISH (+) cao hơn hẳn so với nhóm ≤ 40 tuổi. Do đó để đánh giá rõ hơn về mối tương quan giữa vi rút EBV và độ tuổi cần có thêm kết quả từ nhiều nghiên cứu khác. Đồng thời, khi so sánh với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Yoon Kyung Jeon và cộng sự cũng ghi nhận rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện EBER ISH và kể cả biểu hiện LMP1 (IHC) ở hai nhóm tuổi ≤ 50 và >50 tuổi[8].

4.2. Giới tính:

Khi chúng tôi đánh giá biểu hiện EBV trên 36 trường hợp ghi nhận EBER ISH (+) ở nam 24 trường hợp (70,6%), cho thấy cao gấp 2,4 lần so với nữ 10 trường hợp (29,4%), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p = 0,367). Một số nghiên cứu khác cũng có kết quả ủng hộ rằng không có mối tương quan giữa nhiễm vi rút EBV và giới tính như tác giả Carpen và cộng sự ghi nhận EBER

ISH (+) ở nam 32 trường hợp (74,4%) cao hơn gần 3 lần so với nữ 11 trường hợp (25,6%), p = 0,256[12], tác giả Yoon Kyung Jeon và cộng sự báo cáo 38 trường hợp nam, cao gấp gần 2 lần so với 21 trường hợp nữ biểu hiện EBER ISH (+), p = 0,712[8]. Từ những kết quả trên chúng tôi cho rằng mối tương quan giữa giới tính và việc nhiễm vi rút EBV có thể thật sự không có ý nghĩa thống kê và đến hiện nay theo ghi nhận của WHO chỉ cho thấy có mối tương quan giữa giới tính và tỷ lệ mắc NPC khi nam giới có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn sao với nữ từ 2 đến 3 lần.

4.3. Giai đoạn TNM:

Dựa vào kết quả bảng 4 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa biểu hiện EBER ISH (+) với giai đoạn bướu (T), tình trạng di căn hạch (N) và di căn xa (M). Kết quả này cũng được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của tác giả Yoon Kyung Jeon ,tác giả Timo Carpén và cộng sự[8],[12].

Việc xác định tình trạng nhiễm vi rút EBV có còn mang ý nghĩa trên bệnh nhân NPC, tác giả Yoon Kyung Jeon cho rằng tình trạng nhiễm vi rút EBV không có giá trị tiên lượng sống còn sau khi phân tích đa biến, mà xu hướng có tiên lượng tốt trên bệnh nhân có biểu hiện vi rút EBV kết hợp với mô học liên quan[8], tuy nhiên theo nghiên cứu của tác giả KennethW. Yip và cộng sự trên bệnh nhân NPC với thời gian theo dõi 11,4 năm ghi nhận tình trạng nhiễm vi rút EBV được xem là một yếu tố dự báo mạnh cho sự tăng biểu hiện của các protêin p53, Bcl2, và Survivin hỗ trợ tiên lượng lâm sàng xấu cho bệnh nhân NPC[13]. Bên cạnh đó, nghiên cứu tác giả Ke Kengjian và cộng sự ghi nhận kết quả ngược lại khi biểu hiện EBER ISH cao có tiên lượng tốt trên bệnh nhân NPC, đặc biệt là bệnh nhân có giai đoạn bệnh tiến xa[14]. Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Wei Shi và cộng sự[15].

4.4. Mô bệnh học:

Dựa theo kết quả của các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ EBER ISH (+) cao chủ yếu ở hai phân nhóm mô bệnh học DNSCC và UNKSCC, và biểu hiện thấp hơn ở nhóm mô bệnh học KSCC[6],[16]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận EBER ISH (+) với tỷ lệ cao 94,4%, chỉ biểu hiện ở cả hai phân nhóm DNKSCC và UNKSCC và một trường hợp KSCC không biểu hiện EBER ISH, đồng thời không ghi nhận mối tương quan giữa biểu hiện EBER ISH với mô bệnh học (p = 0,352). Khác với nghiên cứu trên 1800 mẫu bệnh nhân NPC ghi nhận EBER ISH (+) ở mô bệnh học carcinôm tế bào gai sừng hóa và carcinôm tế bào gai không sừng hóa (loại biệt hóa và loại không biệt hóa), tác giả Rajadurai Pathmanathan và cộng sự báo cáo EBER ISH (+) tập trung trong nhân tế bào bướu, không biểu hiện ở mô đệm quanh bướu. Khi đánh biểu hiện EBER ISH trong những trường hợp carcinôm tế bào gai sừng hóa ghi nhận cường độ bắt màu của đoạn dò EBER giảm ở những vùng sừng hóa rõ, điều này không ghi nhận được trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài ra tác giả cũng ghi nhận ở những vùng tế bào biệt hóa gai rõ cũng cho thấy cường độ bắt màu EBER ISH giảm và biểu hiện mạnh trong loại mô học UNKSCC[17]. Tương tự nghiên cứu của tác giả Yoon Kyung Jeon và cộng sự ghi nhận EBER ISH (+) 97%

UNKSCC, 95% DNKSCC, và 44% KSCC và tác giả cho rằng mặc dù Hàn Quốc không thuộc nhóm nước dịch tễ của NPC, nhưng ở hai phân nhóm mô bệnh học UNKSCC và DNKSCC đều có liên kết mạnh với vi rút EBV[8]. Ngoài ra, khác với tác giả Yoon Kyung Jeon và cộng sự cho rằng tình trang EBER ISH (+) không có giá trị tiên lượng sau phân tích đa biến và mô bệnh học là một yếu tố tiên lượng độc lập[8] hoặc tác giả Marks JE và cộng sự lại cho ghi nhận có mối liên quan mạnh giữa sự hiện diện vi rút EBV và mô bệnh học DNKSCC và UNKSCC[18], trong khi đó tác giả Wei Shi và cộng sự ghi nhận kết quả ngược lại trong nghiên cứu khi cho rằng EBER ISH (+) có ý nghĩa tiên lượng sống còn bất kể loại mô bệnh học liên quan, 76% trường hợp EBER ISH (+) tiên lượng bệnh nhân có sống còn toàn bộ cao hơn so với 48% EBER ISH (-) (p = 0,004)[15], tuy nhiên sự khác biệt giữa nghiên cứu của tác giả Wei Shi và cộng sự được tác giả Yoon Kyung Jeon và cộng sự cho rằng có thể do một phần ba đối tượng nghiên cứu là chủng tộc da trắng và da đen còn lại là chủng tộc da vàng cũng như tỷ lệ EBER ISH (+) chỉ 80% đối với UNKSCC và DNKSCC[8].

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy mối tương quan giữa sự biểu hiện EBER ISH với đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học NPC, nhưng vi rút EBV được xác định với tần số cao ở bệnh nhân NPC cho thấy vai trò quan trọng trong sinh bệnh học NPC tại Việt Nam. Việc đánh giá vi rút EBV bằng EBER ISH có thể được xem như một dấu chỉ bướu hoặc tầm soát bướu. Tuy nhiên, số lượng mẫu nghiên cứu còn hạn chế, cần có thêm nhiều nghiên cứu trong tương lai để làm rõ vai trò vi rút EBV trong ung thư vòm hầu ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen, Y.-P., et al.,** Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet, 2019. 394(10192): p. 64-80.
2. **Fernandes, Q., et al.,** Role of Epstein–Barr virus in the pathogenesis of head and neck cancers and its potential as an immunotherapeutic target. Frontiers in oncology, 2018. 8: p. 257.
3. **Dasari, V., et al.,** Designing an effective vaccine to prevent Epstein-Barr virus-associated diseases: challenges and opportunities. Expert Review of Vaccines, 2017. 16(4): p. 377-390.
4. **Stelow, E.B. and B.M. Wenig,** Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: nasopharynx. Head and neck pathology, 2017. 11: p. 16-22.
5. **Murono, S., et al.,** Detection of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization and polymerase chain reaction. The Laryngoscope, 1997. 107(4): p. 523-526.
6. **Tsai, S.T., et al.,** Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal tissues of patients with suspected nasopharyngeal carcinoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998. 82(8): p. 1449-1453.
7. **Burgos, J.S.,** Involvement of the Epstein-Barr virus in the nasopharyngeal carcinoma pathogenesis. Medical oncology, 2005. 22: p. 113-121.
8. **Jeon, Y.K., et al.,** Molecular characterization of epstein-barr virus and oncoprotein expression in nasopharyngeal

carcinoma in Korea. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2004. 26(7): p. 573-583.

9. **Sarac, S., et al.,** Bcl-2 and LMP1 expression in nasopharyngeal carcinomas. American journal of otolaryngology, 2001. 22(6): p. 377-382.
10. **Adam, A.A., et al.,** Detection of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in Sudanese by in situ hybridization. Journal of cancer therapy, 2014. 2014.
11. **Liao, Y., et al.,** Oral Microbiota Alteration and Roles in Epstein - Barr Virus Reactivation in Nasopharyngeal Carcinoma. Microbiology Spectrum, 2023. 11(1): p. e03448-22.
12. **Carpén, T., et al.,** Epstein–Barr virus (EBV) and polyomaviruses are detectable in oropharyngeal cancer and EBV may have prognostic impact. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2020. 69: p. 1615-1626.
13. **Yip, K.W., et al.,** Prognostic significance of the Epstein-Barr virus, p53, Bcl-2, and survivin in nasopharyngeal cancer. Clinical cancer research, 2006. 12(19): p. 5726-5732.
14. **Ke, K., et al.,** Epstein-Barr virus-encoded RNAs as a survival predictor in nasopharyngeal carcinoma. Chinese medical journal, 2014. 127(02): p. 294-299.
15. **Shi, W., et al.,** Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 2002. 94(7): p. 1997-2006.
16. **ST, T.,** Expression of EBER1 in primary and metastatic nasopharyngeal carcinoma tissues using in situ hybridization. A correlation with WHO histologic subtypes. Cancer, 1996. 77: p. 231-236.
17. **Pathmanathan, R., et al.,** Undifferentiated, nonkeratinizing, and squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Variants of Epstein-Barr virus-infected neoplasia. The American journal of pathology, 1995. 146(6): p. 1355.
18. **Marks, J.E., J.L. Phillips, and H.R. Menck,** The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998. 83(3): p. 582-588.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ÁP DỤNG HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI LYMPHÔM KHÔNG HODGKIN THEO PHÂN LOẠI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2017

Huỳnh Thị Liên[1], Hồ Thị Mỹ Duyên[1], Lê Hoàng Anh Đức[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả áp dụng hóa mô miễn dịch (HMMD) trong chẩn đoán và phân loại Lymphôm không Hodgkin (LKH) theo bảng phân loại u hệ thống tạo máu và mô lympho của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2017 (WHO 2017) tại Bệnh viện Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, 52 trường hợp LKH tại Bệnh viện Đà Nẵng bằng việc áp dụng HMMD với các dấu ấn dưới hướng dẫn của NCCN (Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ - National Comprehensive Cancer Network) năm 2020 phiên bản 1.2020 (NCCN 2020) để chẩn đoán và phân loại theo WHO 2017.

Kết quả: Nghiên cứu cho thấy việc phân loại LKH theo WHO 2017 vẫn chưa được hoàn toàn do nhiều nguyên nhân khách quan và chủ quan. Nhuộm HMMD theo hướng dẫn NCCN kết hợp thêm một số đặc điểm hình thái học và lâm sàng trong từng trường hợp cụ thể giúp tăng tỷ lệ chẩn đoán và phân loại theo WHO 2017 trên 50% (31/52 trường hợp). Không những được chẩn đoán theo phân loại WHO 2017 mà 13/31 trường hợp được chẩn đoán kèm dưới týp giúp các bác sỹ lâm sàng tiên lượng và cá nhân hóa điều trị. Có 21 trường hợp LKH chưa phân loại theo WHO 2017 (13/38 trường hợp dòng tế bào B và 7/13 trường hợp dòng tế bào T và 01 trường hợp chưa phân loại được dòng tế bào). Trong nhóm Lymphôm tế bào B đã phân loại theo WHO 2017, Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa (DLBC) chiếm hơn 50% với vai trò quan trọng của CD5 trong phân loại.

Kết luận: HMMD có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, phân loại và dự đoán đáp ứng điều trị LKH. Cần thực hiện theo hướng dẫn NCCN 2020 trong thực hành để chỉ định các dấu ấn hóa mô miễn dịch cần thiết và áp dụng linh hoạt kết hợp với các đặc điểm hình thái học, lâm sàng để phân loại theo WHO 2017 trong một số trường hợp không đủ các dấu ấn cần thiết.

Từ khóa: Lymphôm không Hodgkin; Hệ thống phân loại WHO 2017.

SUMMARY

EVALUATION OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA FOLLOWING 2017 WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES (WHO 2017)

Objective: Evaluate the immunohisto-chemistry in diagnosis and classification of Non-Hodgkin's Lymphoma following WHO-2017.

Method and material: Cross-section study of 52 patients with non-Hodgkin's Lymphoma in Danang hospital underwent immunohisto-

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thị Liên
Email: liendr1989@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

chemistry test for marker recommended by NCNN guidelines version 1.2020 (NCCN 2020).

Results: The result demonstrated classification criteria of WHO-2017 was not comprehensive. Immunohistochemitry following NCCN 2020 guidelines in combination with assement of histology and clinical charactics increase the diagnosis and classification sensitivity to 51% (31/52 cases). In addition, 13/31 cases were provided with subtype information, thus help oncologist assess prognosis and individualized therapy. 21 cases of Lymphoma cannot be classified according to WHO-2017 (13 cases of B-cell Lymphoma, 7 cases of T-cell Lymphoma, and 01 unlineaged case). Among the B-cell Lymphoma cases classified according to WHO-2017, diffuse large B-cell constituted more than 50% of cases with the importance of CD5 in the classification.

Conclusion: Immunohistochemistry plays a critical role in the diagnosis, classification and assessment response of non-Hodgkin Lymphoma. Application of NCCN 2020 to prescribe the appropriate immunohistochemistry markers where necessary and we should be flexible in combination with clinical, morphological features due to classify following WHO 2017 in unsufficient marker cases.

Keywords: Non – Hodgkin Lymphoma, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm đặc biệt là Lymphôm không Hodgkin (LKH) là một thách thức lớn trong chẩn đoán, phân loại và điều trị hiện nay. Việc chẩn đoán, phân loại theo WHO giúp tối ưu hóa, cá thể hóa điều trị và tiên lượng LKH. Phân loại LKH cần kết hợp hình thái học, HMMD, đo dòng chảy tế bào (Flow Cytometry) và các xét nghiệm sinh học phân tử[1,8]. Tuy nhiên với điều kiện hiện tại ở Việt Nam nói chung, Đà Nẵng nói riêng, phương tiện để chẩn đoán và phân loại LKH chủ yếu dựa vào đặc điểm hình thái học và HHMD với một số loại dấu ấn tối thiểu nhất định. NCCN đưa ra hướng dẫn giúp chẩn đoán và phân loại Lymphôm dựa trên các biểu hiện HMMD và các xét nghiệm đi kèm. Áp dụng HMMD trong chẩn đoán và phân loại LKH dưới hướng dẫn NCCN linh hoạt là một phương thức hỗ trợ chẩn đoán và phân loại.

Tại Bệnh viện Đà Nẵng, bắt đầu từ năm 2012 chúng tôi đã áp dụng HMMD với một số dấu ấn tối thiểu (CD3, CD20) để chẩn đoán LKH và dựa trên các phân loại cũ. Hiện nay, việc phân loại Lymphôm theo WHO rất cấp thiết nên chúng tôi áp dụng HMMD với nhiều dấu ấn hơn theo hướng dẫn NCCN 2020 để phân loại theo WHO 2017. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu nhằm đánh giá kết quả áp dụng HMMD trong chẩn đoán và phân loại LKH theo WHO 2017 tại Bệnh viện Đà Nẵng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán LKH khoảng thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tất cả các trường hợp được chẩn đoán nghi ngờ LKH trên tiêu bản HE.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các trường hợp không tìm được tiêu bản hoặc khối vùi nến.
- Các trường hợp chất lượng tiêu bản không tốt gây khó khăn trong việc chẩn đoán.
- Các trường hợp được loại trừ LHK bằng nhuộm HMMD.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả.

2.2.2. Vật liệu nghiên cứu: Khối vùi nến chứa bệnh phẩm đã qua xử lý mô. Tiêu bản nhuộm HE và tiêu bản nhuộm HMMD.

2.2.3. Cách tiến hành nghiên cứu:

Mẫu mô bệnh đã cố định trong dung dịch formol buffer 10% được nhận tại khoa giải phẫu bệnh, tiến hành phẫu tích, xử lý mô, cắt và nhuộm tiêu bản HE, bác sỹ đọc dưới kính hiển vi quang học, phân tích và kết luận là LKH hoặc nghi ngờ LKH, phân loại tế bào, loại mô bệnh học. Tiến hành nhuộm HMMD với các dấu ấn sau CD3, CD20, CD79a để chẩn đoán xác định LKH và dòng tế bào ác tính. Sau đó áp dụng theo hướng dẫn NCCN 2020 để cho chỉ định chuỗi dấu ấn cần thiết dựa vào dòng tế bào, hình thái học và vị trí lâm sàng. Thực hiện HMMD với các chuỗi dấu ấn được chỉ định và đọc kết quả HMMD của các dấu ấn theo sơ đồ chẩn đoán của NCCN 2020 để phân loại Lymphôm. Các trường hợp chưa được thực hiện hết chuỗi dấu ấn cần thiết theo NCCN 2020 thì áp dụng linh hoạt hướng dẫn NCCN 2020 chẩn đoán "nhóm Lymphôm kèm dòng tế bào" bao gồm một vài loại Lymphôm cần chẩn đoán phân biệt bằng việc kết hợp hình thái học (hình thái tế bào, cấu trúc mô học). Nếu hình thái học khá rõ ràng, đặc trưng có thể chẩn đoán được theo hệ danh pháp WHO 2017 thì phân loại theo WHO 2017. Trường hợp khó, biểu hiện hình thái học không đặc trưng, không thể phân loại theo WHO 2017 thì chẩn đoán "nhóm Lymphôm kèm dòng tế bào" kèm chú thích các loại Lymphôm cần chẩn đoán phân biệt.

2.2.4. Các chuỗi dấu ấn khuyến cáo theo từng phân nhóm tế bào theo hướng dẫn NCCN 2020:

Dòng tế bào	**Đặc điểm hình thái học và lâm sàng**		**Chuỗi dấu ấn cần thiết**
U tế bào B	Tế bào nhỏ		CD5, CD10, CD21, CD23, cyclin D1, BCL2, BCL6, Ki67…
	Tế bào trung bình		CD5, CD10, cyclin D1, BCL2, BCL6, Ki67
	Tế bào lớn +/- dạng thoái sản		CD5, CD10, BCL6, IRF4/MUM1, Ki67
	Da		CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1, CD21, CD23,
U tế bào T	Dạng thoái sản		CD30, CD15, PAX5, ALK, EBV-EBER, protein hạt độc tế bào*, CD25, IRF4/MUM1
	Dạng không thoái sản	Da	CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD30, CD56, protein hạt độc tế bào ….
		Ngoài hạch, ngoài da	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD30, CD56, ALK, protein hạt độc tế bào …
		Hạch	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD30, ALK, CD10, BCL6…

** granzyme B, perforin, TIA1.*

Thu thập số liệu theo mẫu thu thập số liệu.

2.2.5. Nội dung và các biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới, vị trí.

- Kích thước tế bào: So sánh với nhân tế bào mô bào hoặc nội mô mạch máu để chia thành tế bào nhỏ, trung bình, lớn hoặc thoái sản (đa hình thái).

- Cấu trúc mô học: Dạng lan tỏa, dạng nốt, dạng nang, dạng áo nang, dạng rìa.

- Biểu hiện HMMD.

- Điều kiện đọc kết quả:

+ Phải có tiêu bản chứng dương (nhuộm kèm với tiêu bản đã biết chắc chắn là dương tính), có thể dùng chứng dương ngay trong tiêu bản nhuộm, được gọi là nội chứng.

+ Phải đối chiếu với tiêu bản nhuộm HE để biết vùng cần đọc kết quả là vùng nào.

+ Biết rõ vị trí kháng nguyên cần xác định ở nhân, bào tương hay màng bào tương.

- Đánh giá kết quả:

+ Dương tính: Tế bào u bắt màu nâu theo từng vị trí bắt màu của mỗi dấu ấn: nhân, bào tương hay màng bào tương.

● Các kháng nguyên ở màng bào tương gồm: CD3, CD5, CD15, CD7, CD20, CD23, CD25, CD30, CD99, CD1a.

● Các kháng nguyên ở màng bào tương và bào tương gồm: CD1a, CD10, CD3, CD68, CD79a…

● Các kháng nguyên nhân gồm: BCL-6, cyclin D1, Ki67, TdT…

+ Âm tính: Tế bào u không bắt màu nâu ở vị trí kháng thể gắn theo mỗi dấu ấn.

● Kết quả phân loại theo WHO 2017.

● Phân nhóm u theo WHO 2017.

● Kết quả phân loại theo WHO 2017 bao gồm các tên theo các phân nhóm dựa vào sơ đồ hướng dẫn NCCN 2020.

● Đánh giá mức độ phân loại theo WHO 2017.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 52 trường hợp Lymphôm không Hodgkin tại Bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 01/2019 đến tháng 7/2020 chúng tôi rút ra một số kết quả và bàn luận như sau

3.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học các trường hợp Lymphôm không Hodgkin trong nghiên cứu:

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,5 (42,2 - 70,7); nhỏ nhất 21 tuổi và lớn nhất 82 tuổi; nam giới chiếm ưu thế nhẹ so với nữ giới 29/23. Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu này khá thấp so với tuổi trung bình của LHN ở châu Âu và châu Mỹ tuy nhiên khá tương đương ở khu vực Châu Á[4,7]. LKH ở các nước Châu Âu và Châu Mỹ có xu hướng gặp ở người cao tuổi. Tuy có sự khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới, nghiên cứu này cho thấy độ tuổi hay gặp của Lymphôm ở trong khoảng từ 40 – 60 tuổi, tương đồng với các nghiên cứu khác[7]. Nghiên cứu này ghi nhận tất cả các trường hợp trong độ tuổi trưởng thành, phù hợp với mô hình bệnh tật của một bệnh viện đa khoa dành cho người lớn như Bệnh viện Đà Nẵng. Do đó, các đặc điểm của nhóm nghiên cứu có thể khác biệt so với các nghiên cứu khác dựa trên cỡ mẫu lớn và đa trung tâm.

Vị trí u ở hạch và ngoài hạch tương đương nhau (25/27). Các vị trí ngoài hạch trong nhóm nghiên cứu bao gồm não, vòm, mũi, dạ dày, ruột non, cơ thắt lưng chậu, vùng đùi sâu, tinh hoàn… Điều này cho thấy LKH là một bệnh hệ thống bạch huyết biểu hiện rất nhiều cơ quan trong cơ thể[3,5].

Về kích thước tế bào, hầu hết các trường hợp nghiên cứu đều đơn thuần một loại kích

thước tế bào. Tuy nhiên, có 23% (12/52) trường hợp gồm hỗn hợp tế bào u chủ yếu là kết hợp giữa tế bào lớn và tế bào thoái sản (11 trường hợp) và 01 trường hợp kết hợp giữa tế bào kích thước trung bình và kích thước lớn. Điều này cho thấy sự phức tạp, khó khăn trong chẩn đoán Lymphôm đặc biệt nếu chẩn đoán Lymphôm bằng tế bào học vì một đặc điểm quan trọng trong chẩn đoán LKH bằng tế bào học là sự đồng dạng của các tế bào hạch[3].

Về cấu trúc mô học, đa số là dạng lan tỏa đơn thuần 78,8% (41/52); trong 11 trường hợp có cấu trúc mô học dạng khác có 04 trường hợp dạng nang đơn thuần và 07 trường hợp có dạng cấu trúc dạng áo nang hoặc dạng rìa kết hợp với dạng lan tỏa. Lymphôm dạng nang có thể kèm thành phần lan tỏa. Hoặc đôi khi các kiểu cấu trúc vùng áo nang hay vùng rìa không rõ ràng và điển hình[6]. Do đó, chẩn đoán LKH chỉ bằng mô bệnh học là rất khó khăn và dễ nhầm lẫn dựa các loại Lymphôm có cùng kích thước tế bào hoặc các cấu trúc mô học không điển hình. HMMD đóng vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán và phân loại Lymphôm đặc biệt là LKH.

Đặc điểm mô bệnh học		n	%
Kích thước tế bào	Tế bào nhỏ	14	26,1
	Tế bào trung bình	13	25,0
	Tế bào lớn	26	50,0
	Dạng thoái sản	11	21,2
Cấu trúc mô học	Dạng lan tỏa	48	92,3
	Dạng nốt, nang, áo nang, rìa	11	21,2

3.2. Kết quả hóa mô miễn dịch:

Nghiên cứu này thực hiện 359 lượt nhuộm HMMD với 60 lượt nhuộm các dấu ấn dùng để chẩn đoán phân biệt Lymphôm và các loại u khác trước khi được chẩn đoán xác định là LKH. Và để chẩn đoán và phân loại 52 trường hợp Lymphôm trong nhóm nghiên cứu chúng tôi thực hiện 299 lượt nhuộm HMMD. Gần như tất cả các trường hợp nghiên cứu đều thực hiện các dấu ấn CD3, CD20 (51/52 trường hợp). Ki67 là dấu ấn được thực hiện ở đa số các trường hợp. Các dấu ấn tương đối phổ biến được sử dụng gồm CD79a, CD5, CD10, BCL2, CD30. Các dấu ấn còn lại Bcl6, mum1, cyclinD1 tương đối ít sử dụng vì các dấu ấn này mới được triển khai trong giai đoạn sau của nghiên cứu. Trong giai đoạn đầu nghiên cứu, một số trường hợp được tư vấn gởi mẫu đến trung tâm khác để nhuộm các dấu ấn cần thiết để phân loại.

3.3. Kết quả áp dụng hệ thống phân loại WHO 2017:

Chẩn đoán và phân loại Lymphôm bao gồm nhiều mức độ chẩn đoán khác nhau bao gồm các bước: (1) chẩn đoán xác định LKH, (2) chẩn đoán dòng tế bào, (3) phân nhóm u theo WHO 2017, (4) "nhóm Lymphôm kèm dòng tế bào" kết hợp vài đặc điểm hình thái học, kiểu hình HMMD nghĩa là cần chẩn đoán phân biệt vài loại Lympôm theo sơ đồ hướng dẫn NCCN 2020, (5) phân loại theo hệ danh pháp WHO 2017 và (6) phân loại theo WHO 2017 kèm dưới týp.

Nghiên cứu ghi nhận 20 trường hợp LHN chưa phân loại theo WHO 2017 có 34,2% (13/38 trường hợp) dòng tế bào B và 53,8% (7/13 trường hợp) dòng tế bào T. Những

trường hợp này được chẩn đoán LKH dòng tế bào, đặc điểm hình thái học kèm biểu hiện của một số dấu ấn quan trọng. Chẩn đoán và phân loại Lymphôm luôn là thách thức lớn đối với các nhà giải phẫu bệnh. HMMD cho thấy vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán và phân loại. Tuy nhiên với điều kiện còn hạn chế về các loại dấu ấn cũng như các xét nghiệm biến đổi di truyền tại Bệnh viện Đà Nẵng cũng như ở Việt Nam thì việc phân loại theo WHO 2017 chưa được hoàn toàn là phù hợp. Do đó, ở một số trường hợp chúng tôi chỉ chẩn đoán Lymphôm dựa vào dòng tế bào và hình thái học hoặc đôi khi với cấu hình HMMD trong từng trường hợp cụ thể mà đưa ra một vài chẩn đoán phân biệt theo hướng dẫn của NCCN. Tuy việc phân loại chưa được hoàn toàn theo WHO 2017 nhưng cũng đáp ứng phần nào đó trong việc điều trị.

Phân loại LKH theo WHO 2017	**n**	**%**
Chưa xác định dòng tế bào	1	1,9
Lymphôm tế bào B chưa phân loại (NOS)	13	25,0
Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa (DLBC)	13	25,0
Lymphôm nang (FL)	4	7,7
Lymphôm vùng viền (MZL)	5	9,6
Lymphôm vùng áo khóat (MCL)	2	3,8
Burkit Lymphôm (BL)	1	1,9
Lymphôm tế bào T chưa phân loại (NOS)	7	13,5
Lymphôm tế bào T dạng nguyên bào mạch máu	1	1,9
Lymphôm tế bào T thoái sản	4	7,7
Lymphôm tế bào T ngoại vi không đặc hiệu (PTCL NOS)	1	1,9
Tổng	**52**	**100,0**

Trong nhóm Lymphôm tế bào B đã phân loại theo WHO 2017, Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa (DLBC) chiếm hơn 50% (13/38 trường hợp). Để phân loại Lymphôm dòng tế bào B rất cần một số dấu ấn như CD5, CD10, BCL2,... Nghiên cứu này cho thấy vai trò của CD5 trong phân loại Lymphôm đặc biệt trong Lymphôm dòng tế bào B. Tất cả 25 trường hợp Lymphôm tế bào B được phân loại đều được thực hiện CD5 và 10/13 trường hợp Lymphôm tế bào B chưa phân loại (NOS) chưa được nhuộm CD5. Điều này phù hợp với sơ đồ hướng dẫn của NCCN thì dấu ấn quan trọng trong phân loại Lymphôm dòng tế bào B là CD5. CD5 là dấu ấn cần thiết phải thực hiện để loại trừ Lymphôm vùng áo nang (MCL), Lymphôm loại lympho bào nhỏ/ bệnh bạch cầu mạn dòng lympho (SLL/CLL). CD5 cũng đồng thời là dấu ấn giúp tiên lượng trong điều trị Lymphôm. CD5 dương tính là một đặc điểm tiên lượng xấu đối với Lymphôm dòng tế bào B lớn lan toả (DLBC). Do đó, NCCN cũng đặc biệt đưa ra danh pháp DLBC không đặc hiệu CD5(+)[1].

Nghiên cứu này cho thấy trường hợp Lymphôm vùng áo nang (MCL) là một trường hợp cho thấy sự quan trọng của việc phân loại Lymphôm đặc biệt là giá trị của CD5 trong Lymphôm dòng tế bào B cũng như Cyclin D1 trong Lymphôm dòng tế bào B có CD5 (+). Sau khi được chẩn đoán MCL bệnh nhân được điều trị theo một phát đồ khác dành cho MCL chứ không phải là phát

đồ điều trị DLBC trước đó. Bệnh nhân được đánh giá lại bằng các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng sau 06 tháng điều trị bằng phát đồ MCL và được đánh giá đáp ứng rất tốt.

02 trường hợp Lymphôm dòng tế bào B có CD5 (+) tuy nhiên chưa được phân loại vì chưa được thực hiện CYCLIN D1 và các dấu ấn khác. Đây là một hạn chế của đề tài, do các dấu ấn cần thực hiện tiếp theo này không được thực hiện tại Bệnh viện Đà Nẵng và do ảnh hưởng của dịch bệnh Covid 19.

Nghiên cứu này nhóm Lymphôm tế bào T cho thấy tỷ lệ chưa phân loại là 53,8% (7/13 trường hợp) khá cao so với dòng tế bào B là 34,2% (13/38 trường hợp). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p = 0,25). Phân loại Lymphôm dòng tế bào T, CD30 là một dấu ấn vô cùng quan trọng. Việc chẩn đoán và phân loại Lymphôm dòng tế bào T còn gặp nhiều khó khăn và thách thức do đặc điểm hình thái học phức tạp, các dấu ấn ít được phổ biến. Một dấu ấn quan trọng trong phân loại Lymphôm dòng tế bào T là CD30 đã được thực hiện tại Bệnh viện Đà Nẵng tuy nhiên chưa được chỉ định một cách thường quy và rộng rãi. Bên cạnh đó, ALK là một dấu ấn giúp tiên lượng Lymphôm dòng tế bào T đã được thực hiện ở một vài trường hợp, cần được sử dụng nhiều hơn.

3.4. Phân nhóm u theo WHO 2017:

Một số trường hợp tuy đã xác định dòng tế bào tuy nhiên chưa phân nhóm u theo WHO 2017 được do hình thái học và biểu hiện HMMD nhưng chưa phân định được nhóm u. Nhóm u tế bào tiền thân dòng B và T không được ghi nhận trong nghiên cứu này. Đây có lẽ được giải thích bởi đặc điểm của nhóm bệnh lý LKH ở người lớn trong nghiên cứu này.

Phân nhóm u	**n**	**%**
U tế bào tiền thân dòng B và T	0	0,0
U tế bào B trưởng thành	38	73,1
U tế bào T và NK trưởng thành	9	17,3
Chưa phân nhóm u theo WHO 2017	5	9,6
Tổng	**52**	**100,0**

3.5. Mức độ phân loại theo WHO 2017:

Mức độ phân loại theo WHO 2017		**Theo kết quả HMMD và NCCN 2020**		**Áp dụng linh hoạt NCCN 2020 kết hợp thêm hình thái học và đặc điểm lâm sàng**	
		Tần số	**Tỷ lệ (%)**	**Tần số**	**Tỷ lệ (%)**
Phân loại theo danh pháp WHO 2017	Không kèm dưới týp	16	30,8	18	34,6
	Kèm dưới týp	6	11,5	13	25
Chưa được phân loại theo WHO 2017	Chẩn đoán xác định LKH	2	3,8	0	0
	Chẩn đoán dòng tế bào và hình thái học	20	38,5	17	32,7
	Cần chẩn đoán phân biệt vài loại Lymphôm	8	15,4	4	7,7
Tổng		**52**	**100,0**	**52**	**100,0**

Nghiên cứu cho thấy việc phân loại theo WHO 2017 vẫn chưa được hoàn toàn. Nếu chỉ dựa vào kết quả HMMD của các dấu ấn có thể thực hiện được và theo hướng dẫn của NCCN thì tỷ lệ được phân loại theo WHO 2017 dưới 50% (22/52 trường hợp). Việc kết hợp thêm một số đặc điểm hình thái học và lâm sàng trong từng trường hợp cụ thể giúp tăng tỷ lệ chẩn đoán và phân loại theo WHO 2017 trên 50% (31/52 trường hợp). Sự khác biệt về tỷ lệ này có ý nghĩa thống kê (p = 0,002). Do đó, hướng dẫn của NCCN cũng như WHO cũng luôn đề cao vai trò của sự kết hợp thêm hình thái học và đặc điểm lâm sàng,việc này cần rất nhiều thời gian và kinh nghiệm trong chẩn đoán một bệnh lý khó như LHK.

Nghiên cứu cho thấy tuy chưa phân loại theo WHO 2017 nhưng hầu hết được chẩn đoán dòng tế bào u kèm hình thái học hoặc chỉ cần chẩn đoán phân biệt vài loại LKH có kiểu hình miễn dịch giống nhau, cần phải thực hiện thêm các dấu ấn và các xét nghiệm về biến đổi di truyền để phân loại.

IV. KẾT LUẬN

HMMD có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, phân loại và tiên lượng đáp ứng điều trị LKH. Cần áp dụng hướng dẫn NCCN trong thực hành để chỉ định các dấu ấn HMMD cần thiết đồng thời linh hoạt kết hợp thêm các đặc điểm lâm sàng và hình thái học để phân loại LKH theo WHO 2017 được chính xác, cụ thể hơn, đáp ứng nhu cầu điều trị cá thể hóa. Các dấu ấn CD3, CD20, CD79a dùng để chẩn đoán và phân dòng tế bào u đóng vai trò không thể thiếu trong chẩn đoán LKH. CD5 là dấu ấn quan trọng trong phân loại LKH dòng tế bào B và CD30 nên được chỉ định thường quy và rộng rãi hơn trong phân loại LKH đặc biệt trong LKH dòng tế bào T.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Andrew D. Zelenetz LIG, Jeremy S. Abramson** (2020). NCCN Guidelines Version 1.2020 B-Cell Lymphomas. The National Comprehensive Cancer Network.
2. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M et al.** (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer; 144(8):1941-1953.
3. **Fletcher CD** (2007). Diagnostic Histopathology of Tumors: 2-Volume Set with CD-ROMs: Elsevier Health Sciences.
4. **Meng, Jingshu, et al.** "Epidemiologic characteristics of malignant lymphoma in Hubei, China: A single-center 5-year retrospective study." Medicine 97.35 (2018).
5. **Molavi DW** (2008). The Practice of Surgical Pathology: A Beginner's Guide to the Diagnostic Process: Springer New York.
6. **Rosai J** (2011). Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book: Elsevier Health Sciences.
7. **Smith, A., et al.** "Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK’s Haematological Malignancy Research Network." British journal of cancer 112.9 (2015): 1575-1584.
8. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Pileri SA** (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: International Agency for Research on Cancer.

CÁC CÁCH ĐÁNH GIÁ THẤM NHẬP LYMPHÔ BÀO TRONG U (TILS) TRONG UNG THƯ VÚ XÂM NHẬP

Nguyễn Vũ Thiện[1], Nguyễn Thị Hoàng An[2], Lưu Thị Thu Thảo[1], Đoàn Thị Phương Thảo[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Sự thấm nhập lymphô bào trong u (TILs – Tumor infiltrating lymphocytes) có vai trò quan trọng trong phản ứng miễn dịch của cơ thể đối với khối u ung thư vú. Chúng có thể tham gia vào việc tiêu diệt tế bào ung thư hoặc kiểm soát sự phát triển của tế bào ung thư. Sự hiện diện và hoạt động của TILs có thể được sử dụng để đánh giá tiên lượng của bệnh nhân và thậm chí là để lựa chọn phác đồ điều trị. Nghiên cứu về TILs để hiểu rõ hơn về cách cơ thể tương tác với khối u. Câu hỏi đặt ra là có cách nào đánh giá sự thấm nhập lymphô bào trong u đơn giản, dễ dàng cho thực hành hằng ngày nhưng đảm bảo sự chính xác không?

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 103 mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập đã được nhuộm ER, PR, HER2 và Ki67 tại Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. HCM từ 01/2020-12/2021. Đánh giá tỷ lệ TILs theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế năm 2014 (TILs 2014), đồng thời ghi nhận tỷ lệ TILs tính theo điểm nóng, điểm lạnh và trung bình cộng của điểm nóng và điểm lạnh (TILs trung bình).

Kết quả: Nghiên cứu ghi nhận mối tương quan giữa TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình ($r > 0,9$, $p < 0,0001$) và là mối liên quan thuận. Mối liên quan giữa TILs 2014 với TILs điểm nóng và TILs trung bình được thể hiện như nhau khi phân tích với các đặc điểm giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử nhưng TILs trung bình có sự tương quan mạnh nhất với TILs 2014 ($R2 = 0,996$; $p < 0,001$).

Kết luận: Các cách đánh giá TILs có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nhau, trong đó TILs trung bình và TILs 2014 có mối tương quan mạnh nhất và có sự giống nhau khi thể hiện mối liên quan có ý nghĩa thống kê với một số yếu tố GPB, dấu ấn HMMD và phân nhóm phân tử.

Mặc dù kết quả bước đầu có vẻ khá phù hợp, cũng là nguồn động lực cho nhóm nghiên cứu tiếp tục hành trình. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy cần phải có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, mù đôi, phương pháp thống kê chặt chẽ hơn và đặc biệt là phải có theo dõi bệnh nhân.

Công trình nghiên cứu này xuất phát từ thực tiễn làm việc, chỉ là sự phát triển các ý tưởng thắc mắc rất mong có sự chia sẻ cũng như góp ý của Quý Đồng nghiệp.

Từ khóa: Tỷ lệ TILs, carcinoma vú xâm nhiễm, phân loại phân tử UTV.

[1]*Đại học Y Dược TP. HCM*
[2]*Trường Đại học Tây Nguyên*
[3]*Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM; Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Phương Thảo
Email: thao.dtp@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

WAYS TO EVALUATE TUMOR LYMPHATIC INFLAMMATION (TILs) IN INVASIVE BREAST CANCER

Objectives: To investigate the relationship between methods which evaluate the rate of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) according to International TILs Working Group 2014s in invasive breast carcinoma (IBC) and the method following recommendations by the International TILs Working Group 2014.

Materials and methods: Retrospective study of 103 cases of IBC, had been stained with ER, PR, HER2, and Ki67, from the Department of Embryology - Pathology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City between 01/2020 and 12/2021. Evaluation of TILs following guideline by the International TILs Working Group 2014s, and recorded the rate of TILs in hot spots, cold spots and average rates of TILs.

Results: The study found a correlation between TILs 2014, hot spots TILs, cold spots TILs and average rates of TILs ($r > 0.9$, $p < 0.0001$) and was a positive relationship. The association of TILs 2014 with hot spots TILs, and average rates of TILs was shown equally when analyzed for histopathological factors and molecular subtypes but average rates of TILs had the strongest correlation with TILs 2014 ($R2 = 0.996$; $p < 0.001$).

Conclusion: The methods evaluating the rate of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) according to International TILs Working Group 2014s in invasive breast carcinoma (IBC) showed a reciprocal relationship with methods which the studying in 2014 worked, especially in average rates of TILs.

Although the initial results seem quite suitable, they are also a source of motivation for the research team to continue our journey. However, we realize that there is a need for studies with larger sample sizes, double blindness, more rigorous statistical methods and especially patient follow-up.

This research project comes from working practice, it is just the development of ideas and questions, we hope to have the sharing and suggestions of our colleagues.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là căn bệnh ung thư thường gặp ở phụ nữ trên toàn thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo Globocan 2020, ở Việt Nam, số ca mắc mới của UTV xếp thứ 3 (11,8%) sau ung thư gan và ung thư phổi ở cả 2 giới và đứng thứ nhất (25,8%) ở nữ giới[3].

TILs phản ánh phản ứng miễn dịch của các tế bào đơn nhân (lympho bào, tương bào) trong cơ thể thấm nhập vào mô đệm u và mô u để chống lại các tế bào u. TILs được xem như một yếu tố tiên lượng quan trọng, nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã chứng minh tăng tỷ lệ TILs sẽ có tiên lượng và điều trị tốt hơn đặc biệt trong đáp ứng hóa trị tân bổ trợ ở bệnh nhân UTV nhóm bộ ba âm tính hoặc HER2 (+). Năm 2019, Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) khuyến cáo đưa việc định lượng TILs theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế năm 2014[4] vào báo cáo kết quả giải phẫu bệnh (GPB) thường quy. Tuy nhiên, cách đánh giá TILs này cần bác sĩ GPB đầu tư nhiều về thời gian và công sức, đối mặt với nguồn nhân lực GPB mỏng và khối lượng công việc nhiều, sự ghi nhận thêm tỷ lệ TILs trên kết quả GPB theo TCYTTG 2019 sẽ là vấn đề trên thực hành lâm sàng. Câu hỏi đặt ra là có phương pháp đánh giá TILs nào thể hiện được các mối liên quan với lâm sàng và giải phẫu bệnh tương tự với phương pháp

đánh giá TILs của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế được đề xuất năm 2014 nhưng có thể thực hiện được đơn giản và nhanh chóng hơn không? Vì vậy, nhóm nghiên cứu đã mạnh dạn thực hiện đề tài: "Các cách đánh giá lymphô bào trong u (TILs) trong ung thư vú xâm nhập" được thực hiện nhằm khảo sát một số phương pháp đánh giá TILs mới dựa trên hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế năm 2014, sau đó đưa ra một số nhận xét dựa vào việc đánh giá mối tương hợp giữa các phương pháp đánh giá này với phương pháp đánh giá TILs theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế năm 2014, chúng tôi không dám kỳ vọng sẽ đem lại một phương pháp hiệu quả hơn, nhưng mạnh dạn phát triển ý tưởng, nếu thành công thì quá tốt, nhưng nếu thất bại cũng là một hành trang cần có trong con đường nghiên cứu lâu dài về phương pháp đánh giá TILs.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu 103 bệnh nhân đã được chẩn đoán UTBM tuyến vú xâm nhập tại Bộ môn Mô phôi- Giải phẫu bệnh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. HCM trong thời gian từ 01/01/2020 đến hết ngày 31/12/2021.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng:

Bệnh nhân nữ có mẫu bệnh phẩm phẫu thuật được chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTBM tuyến vú xâm nhập và đã có kết quả hóa mô miễn dịch (HMMD) đối với các dấu ấn ER, PR, HER2 và Ki67 tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đã được hóa trị, xạ trị, điều trị tân bổ trợ trước phẫu thuật.

2.4. Phương pháp nghiên cứu:

Sử dụng phương pháp nghiên cứu hồi cứu, cắt ngang mô tả.

2.5. Quy trình định lượng TILs:

2.5.1. Đánh giá loại mô học theo tiêu chuẩn của WHO 2019

2.5.2. Độ mô học được đánh giá theo hệ thống phân độ Nottingham

2.5.3. Dấu ấn sinh học được đọc lại từ tiêu bản HMMD có sẵn

a. Đánh giá thụ thể nội tiết ER và PR theo thang điểm Allred, 1998 (Bảng 1).

b. Đánh giá HER2 theo thang điểm ASCO/CAP 2018 (Bảng 2).

c. Đánh giá Ki67 theo hội nghị đồng thuận St. Gallen 2013[4]. Ki67 dương tính khi có bất kì nhân tế bào u bắt màu, chúng tôi sử dụng giá trị 20% là điểm cắt, chia thành hai nhóm: thấp: < 20% và cao: ≥ 20% nhân tế bào u bắt màu.

Bảng 1. Thang điểm Allred, 1998 – Đánh giá thụ thể Estrogen và Progesteron

Tỉ lệ điểm	Tế bào dương tính (%)	Cường độ	Điểm cường độ
0	0/100	Không bắt màu	0
1	< 1/100	Bắt màu yếu	1
2	1/100 - 1/10	Bắt màu trung bình	2
3	>1/10 - 1/3	Bắt màu mạnh	3
4	>1/3 - 2/3		
5	>2/3		

>1% tế bào u với đậm độ bất kì được tính là dương
Điểm Allred bằng tổng 2 điểm trên, từ 0 - 8 điểm.

Bảng 2. Thang điểm HER2 theo ASCO/CAP 2018

HER2 âm	HER2 (2+)	HER2 (3+)
- Hoàn toàn không bắt màu. - <10% tế bào u xâm nhập bắt màu nhạt, không hoàn toàn. - HER2 1+: ≥10% tế bào u xâm nhập bắt màu nhạt, không hoàn toàn.	≥ 10% tế bào u xâm nhập bắt màu với cường độ yếu hoặc trung bình trên toàn bộ màng bào tương.	≥ 10% bắt màu với cường độ mạnh, hoàn toàn

2.5.4. Quy trình đánh giá tỷ lệ TILs:

a. Tỷ lệ TILs được đánh giá theo tiêu chuẩn hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế năm 2014[4] nhưng chia thành ba nhóm: Thấp (< 10%), trung bình (10 - 50%) và cao (>50%) dựa theo nghiên cứu của tác giả Mukta và cộng sự năm 2020 trên 101 trường hợp UTBM tuyến vú xâm nhập[1].

Chúng tôi đưa ra các khái niệm để sử dụng trong nghiên cứu này là: TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh, TILs trung bình, gọi chung là các cách đánh giá TILs tương ứng với bốn tỉ lệ TILs được đánh giá như sau:

b. TILs 2014: Tỉ lệ TILs đánh giá theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế đồng thuận năm 2014, gồm 5 bước:

Bước 1: Ở độ phóng đại thấp (x40), quan sát toàn bộ tiêu bản, xác định vùng u xâm nhiễm để đánh giá bằng cách xác định bờ xâm nhiễm của u. Không tính vùng hoại tử hoặc thoái hóa hyalin (nếu có).

Bước 2: Xác định vùng mô đệm xung quanh tế bào u xâm nhiễm. Đánh giá mức độ đa dạng của tỷ lệ TILs trong từng vùng của u.

Bước 3: Ở độ phóng đại lớn (x200 - 400), xác định các loại tế bào miễn dịch thấm nhập trong mô đệm u (chỉ tính lymphô bào và tương bào).

Bước 4: Ước đoán tỷ lệ TILs và chia thành ba nhóm: thấp (0 - 10%), trung bình (20 - 40%) và cao (50 - 90%).

Bước 5: Đánh giá toàn bộ tiêu bản và tính tỷ lệ trung bình, báo cáo tỷ lệ TILs bằng con số cụ thể, vì như vậy sẽ cung cấp thêm các thông tin thống kê chính xác và chi tiết hơn là chỉ phân loại vào các nhóm thấp, trung bình, cao.

TILs điểm nóng và TILs điểm lạnh: Tương ứng với khu vực tỉ lệ TILs cao nhất và tỉ lệ TILs thấp nhất trên tiêu bản H&E được ghi nhận khi đánh giá theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế năm 2014.

TILs trung bình: Trung bình cộng của TILs điểm nóng và điểm lạnh.

Ngoài ra, chúng tôi còn sử dụng khái niệm TILs ER, TILs PR và TILs HER2 được đánh giá như sau: Trên lam HMMD xác định các vùng có điểm cao nhất của các dấu ấn PR, ER và HER2. Sau đó trên lam H&E, chúng tôi khảo sát TILs trên vùng tương ứng với vùng có điểm cao nhất trên lam HMMD, trường hợp có nhiều TILs khác nhau thì chúng tôi chỉ ghi nhận tỷ lệ TILs cao nhất.

2.6. Đánh giá kết quả:

Các biến số: Dữ liệu lâm sàng, gồm: tuổi, kích thước u, vị trí u và phân loại chẩn đoán. Tình trạng di căn hạch, hiện diện của hoại tử và hiện diện của DCIS (có/ không). Biểu hiện các dấu ấn HMMD: PR, ER, HER2 (âm tính/ dương tính), Ki67 (thấp khi trung bình toàn bộ nhân tế bào u bắt màu Ki67 < 20% tổng số tế bào u và cao khi trung bình toàn bộ nhân tế bào u bắt màu Ki67 ≥ 20% tổng số tế bào u). Phân nhóm phân tử đại diện: Lòng ống A, Lòng ống B- Her2 (+), Lòng

ống B- HER2 (-), bộ ba âm tính và HER2 (+). Các cách đánh giá TILs: TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh, TILs trung bình và TILs của các dấu ấn HMMD: ER, PR và HER2 (tỉ lệ % cụ thể). Phân nhóm tỷ lệ TILs: Thấp (TILs ≤ 10%), trung bình (10% < TILs < 50%), cao (TILs ≥50%).

Dữ liệu sau khi được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 sẽ được xử lý bằng phần mềm thống kê Stata, phiên bản 14.2.

Số liệu được tính toán và trình bày dưới dạng bảng hoặc dạng biểu đồ. Khảo sát mối tương quan bằng hệ số tương quan Pearson, kiểm định chi bình phương, kiểm định Kruskal-Wallis, kiểm định Fisher và kiểm định hồi quy OLS (Ordinary Least Square). Mối tương quan được xem là có ý nghĩa khi kiểm định có p < 0,05. Các thống kê được thực hiện với độ tin cậy 95%, sai lầm loại I là 0,05.

2.7. Y đức:

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh thẩm định, xét duyệt thông qua theo quyết định số 170/HĐĐĐ-ĐHYD về việc chấp thuận các vấn đề đạo đức Nghiên cứu Y sinh học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu:

Chúng tôi thu thập được 103 tiêu bản thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu nêu trên. Trong nghiên cứu này tuổi trung bình của các bệnh nhân là 56 tuổi. Trong đó, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 32 tuổi và lớn tuổi nhất là 91 tuổi. Phân bố độ tuổi của các trường hợp nghiên cứu trong khoảng từ 40 tuổi đến 70 tuổi. Chúng tôi ghi nhận được vị trí thường gặp của UTBM tuyến vú xâm nhập là ¼ trên ngoài chiếm 68,93%, kích thước u thường dưới 50mm (pT1 34%, pT2 chiếm 58% và pT3 chiếm 4%). Về loại mô học, có 97 ca (94,17%) được chẩn đoán là UTBM tuyến vú xâm nhập dạng không đặc hiệu, 4 ca (3,88%) UTBM tiểu thùy không đặc hiệu và 2 ca (1,94%) UTBM tuyến tiết nhầy, các loại mô học khác chưa gặp trong 103 ca chúng tôi khảo sát. Độ mô học chủ yếu là độ II có 75 (72,82%) trường hợp và độ III có 28 trường hợp (27,18%), chưa ghi nhận các độ mô học còn lại. Trong 103 trường hợp, có 25 trường hợp di căn hạch, chiếm 24,3%; sự xuất hiện của hoại tử và DCIS lần lượt là 55 trường hợp và 45 trường hợp, chiếm 53% và 43,7%. Có 73 trường hợp dương tính với ER (chiếm 71%), 68 trường hợp dương tính với PR chiếm 66% và 68 trường hợp dương tính với HER2 (chiếm 67%). Giá trị trung bình của Ki67 là 25,72% (độ lệch chuẩn 17,55%), trong đó, có 33 trường hợp chiếm 32,04% thuộc nhóm Ki67 thấp (< 20%), 70 trường hợp (chiếm 67,96%) thuộc nhóm Ki67 cao (≥20%). Về phân nhóm các phân tử, có 41 trường hợp thuộc nhóm lòng ống A, là nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,81% tổng số ca, nhóm lòng ống B- HER2 âm tính có 4 ca chiếm 3,88%, nhóm lòng ống B- HER2 (+) có 28 ca chiếm 27,18%, nhóm HER2 (+) có 21 ca chiếm 20,39% và nhóm bộ ba âm tính có 9 ca chiếm 8,74%.

3.2. Mối liên quan giữa các cách đánh giá TILs với các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh:

Khảo sát về trung bình và trung vị của tỷ lệ TILs theo các cách đánh giá khác nhau, chúng tôi ghi nhận số liệu như trong bảng 3:

Bảng 3. Tỷ lệ TILs trung bình và trung vị ở 4 cách đánh giá

Nội dung	TILs 2014	TILs điểm nóng	TILs điểm lạnh	TILs trung bình
Trung bình	20,74%	27,32%	14,30%	20,53%
Trung vị	15,00%	30,00%	10%	17,50%
Giá trị nhỏ nhất	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Giá trị lớn nhất	85,00%	90,00%	90,00%	85,00%
Độ lệch chuẩn	19,94%	23,21%	18,12%	19,53%

Chúng tôi ghi nhận TILs 2014 và TILs trung bình có tỷ lệ tương đương nhau (chênh lệch của các giá trị dưới 3%), TILs điểm nóng có giá trị cao hơn TILs 2014 (lên tới 15% theo trung vị) và TILs điểm lạnh có giá trị thấp hơn TILs 2014 (5% theo trung vị).

Mối liên quan giữa TILs với các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Phân bố tỉ lệ TILs theo các cách đánh giá khác TILs 2014 với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh

	TILs 2014	TILs điểm nóng	TILs điểm lạnh	TILs trung bình
Độ tuổi	(-) p = 0,426	(-) p = 0,620	(-) p = 0,323	(-) p = 0,460
Kích thước u	(-) p =0,590	(-) p =0,518	(-) p = 0,745	(-) p = 0,736
Giai đoạn	(-) p = 0,052	(-) p = 0,108	(-) p = 0,110	(-) p = 0,075
Loại mô học	(+) p = 0,030	(+) p = 0,010	(-) p = 0,306	(+) p = 0,027
Độ mô học	(+) p = 0,001	(+) p = 0,0003	(+) p = 0,014	(+) p = 0,001
Di căn hạch	(-) p = 0,278	(-) p = 0,698	(-) p = 0,374	(-) p = 0,131
Hoại tử	(+) p = 0,0001	(+) p = 0,0001	(+) p = 0,0001	(+) p = 0,0001
DCIS	(-) p = 0,469	(-) p = 0,534	(-) p = 0,747	(-) p = 0,526

Trị số p ở bảng này đều tính bằng phép kiểm Kruskal Wallis

Từ bảng 4 cho thấy mối liên quan giữa TILs với các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh có sự phù hợp với nhau dù phương pháp đánh giá TILs là khác nhau, cụ thể, mối liên quan giữa TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs trung bình với các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh là như nhau (cùng liên quan có ý nghĩa thống kê hoặc cùng không liên quan), TILs điểm lạnh có sự chênh lệch khi không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với loại mô học.

Về mối liên quan giữa TILs với phân nhóm phân tử, ghi nhận được kết quả tương tự khi chỉ có TILs điểm lạnh không thể hiện được mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các dấu ấn PR, HER2 và Ki67 (Bảng 5).

Bảng 5. Phân bố tỉ lệ TILs theo các cách đánh giá khác TILs 2014 với phân nhóm phân tử

	TILs 2014	**TILs điểm nóng**	**TILs điểm lạnh**	**TILs trung bình**
ER	(+) p = 0,0003	(+) p = 0,0002	(+) p = 0,003	(+) p = 0,0001
PR	(+) p = 0,006	(+) p = 0,002	(-) p = 0,055	(+) p = 0,004
HER2	(+) p = 0,008	(+) p = 0,004	(-) p = 0,063	(+) p = 0,005
Ki67	(+) p = 0,007	(+) p = 0,003	(-) p = 0,06	(+) p = 0,007
Phân nhóm phân tử	(+) p = 0,001	(+) p = 0,001	(+) p = 0,01	(+) p = 0,001

(+) Mối liên quan có ý nghĩa thống kê.
(-) Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê.
Phép kiểm Kruskal Wallis.

Từ những kết quả trên cho thấy TILs điểm nóng, TILs trung bình và TILs 2014 có kết quả giống nhau về mối liên quan với các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử, trong đó.

3.3. Mối liên quan giữa các cách đánh giá TILs và tỉ lệ TILs của các dấu ấn HMMD:

Khảo sát về tỷ lệ TILs ở các dấu ấn HMMD, chúng tôi ghi nhận số liệu được trình bày ở bảng 6.

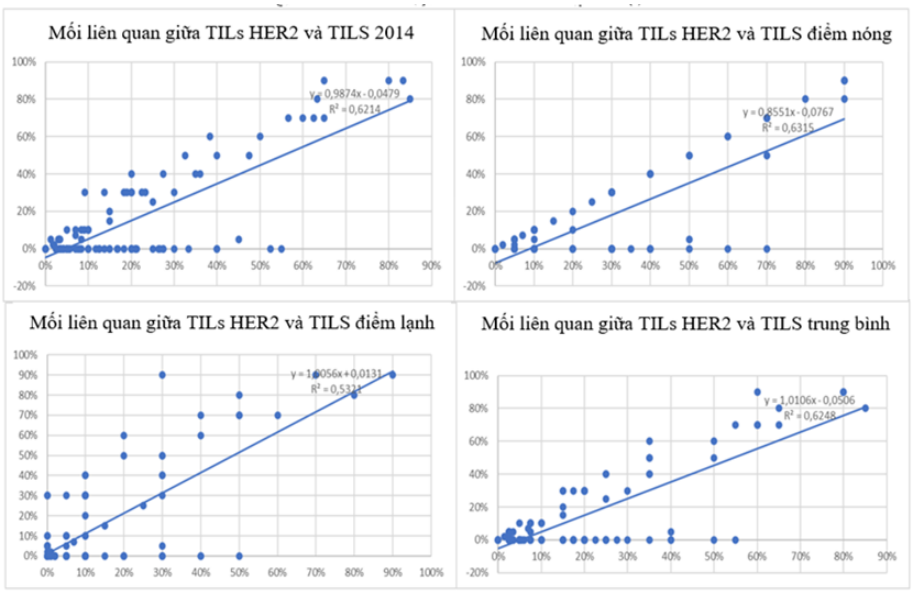
Bảng 6. Tỷ lệ TILs trung bình và trung vị ở 3 cách đánh giá TILs theo HMMD

Nội dung	**TILs ER**	**TILs PR**	**TILs HER2**
Trung bình	13,76%	10,89%	15,69%
Trung vị	10,00%	5,00%	0,00%
Giá trị nhỏ nhất	0,00%	0,00%	0,00%
Giá trị lớn nhất	80,00%	65,00%	90,00%
Độ lệch chuẩn	16,64%	14,22%	24,98%

Sử dụng phương trình hồi quy tuyến tính, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs ở các dấu ấn HMMD với TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình: R bình phương (R2) ở TILs ER với TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình lần lượt bằng 0,083, 0,117, 0,023 và 0,074; với TILs PR lần lượt bằng 0,04, 0,046, 0,011 và 0,031; và với TILs HER2 lần lượt bằng 0,621, 0,632, 0,532 và 0,625. Như vậy, mối liên quan giữa TILs HER2 với TILs 2014, TILs điểm nóng và TILs trung bình là tương đối và không có sự khác biệt đáng kể (Biểu đồ 1).

Phân tích tương quan Pearson và phân tích sâu hơn bằng phương pháp hồi quy OLS giữa tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình với TILs ER và PR chúng tôi ghi nhận hệ số tương quan $r < 0,5$ ($p > 0,05$); phân tích tương tự giữa TILs HER2 với tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình cho thấy hệ số tương quan $r > 0,7$ ($p < 0,0001$). Như vậy, tỷ lệ TILs HER2 có mối liên quan tương đối với tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh

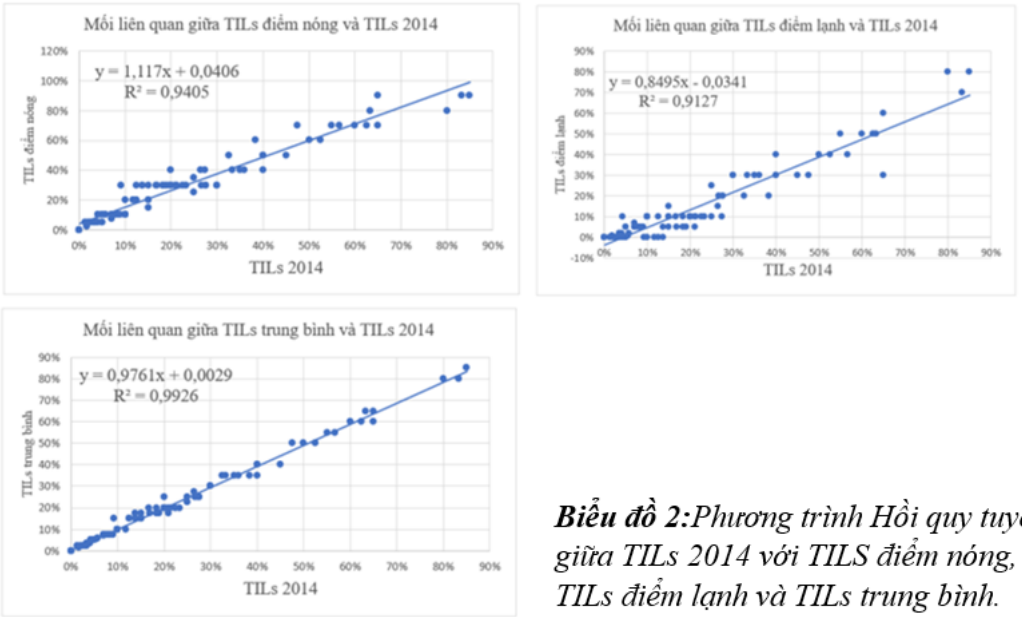
và TILs trung bình. Trong đó mối liên quan giữa TILs HER2 với TILs điểm nóng là cao nhất (R = 0,7947) còn TILs điểm lạnh là thấp nhất (R = 0,7294).



Biểu đồ 1. Phương trình hồi quy tuyến tính giữa TILs HER2 với TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình

3.4. Mối liên quan giữa các cách đánh giá TILs và TILs 2014:

Sử dụng phương trình hồi quy tuyến tính để khảo sát mối liên quan giữa TILs 2014 với TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình, chúng tôi ghi nhận số liệu được trình bày ở Biểu đồ 2. Như vậy, TILs 2014 có mối liên quan mạnh với TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình, trong đó, mối liên quan giữa TILs 2014 và TILs trung bình là mạnh nhất (hệ số R2 = 0,993).



Biểu đồ 2:*Phương trình Hồi quy tuyến tính giữa TILs 2014 với TILS điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình.*

Đánh giá tương quan Pearson và phân tích bằng phương pháp hồi quy OLS của tỉ lệ TILs 2014 với TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình ghi nhận hệ số tương quan lần lượt là: 0,972 ($p < 0,001$), 0,951 ($p < 0.001$) và 0,996 ($p < 0,001$), chứng minh mối liên quan thuận của các tỉ lệ trên. Trong đó, một lần nữa cho thấy TILs 2014 có mối liên quan mạnh nhất với TILs trung bình, sau đó là TILs điểm nóng và TILs điểm lạnh.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs khi đánh giá theo các phương pháp khác nhau dựa trên TILs 2014 đều có mối liên quan mạnh với nhau. Cụ thể, khi đánh giá tương quan Pearson và phân tích sâu hơn bằng phương pháp hồi quy OLS để khảo sát mối tương quan giữa TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình, chúng tôi ghi nhận cả bốn cách đánh giá TILs trên có mối liên quan mạnh với nhau ($r > 0,9$, $p < 0,0001$) và là mối liên quan thuận.

Chúng tôi nhận thấy TILs HER2 có mối liên quan thuận (cùng tăng) với tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình ($r > 0,7$, $p < 0,0001$) trong khi tỷ lệ TILs liên quan ER và PR thì có mối liên quan thấp ($r < 0,5$, $p < 0,0001$). Kết quả của chúng tôi đang ủng hộ cho ghi nhận của tác giả Salgado[2] về tầm quan trọng của TILs trong bệnh HER2 + và TILs như một yếu tố tiên lượng trong bệnh HER2+ được điều trị bằng liệu pháp kháng HER2. Tuy nhiên, ghi nhận này cần được kiểm chứng và đánh giá tổng quan hơn bằng nghiên cứu khác có đánh giá về đáp ứng điều trị và tỉ lệ tái phát để tìm mối liên quan giữa TILs với nguy cơ tái phát ở nhóm bệnh ER/PR dương, HER2 âm tính.

Mặc dù phương pháp đánh giá TILs 2014 và phân nhóm TILs đã được hướng dẫn bởi TCYTTG năm 2019 và được sử dụng tương đối phổ biến nhưng đây là kỹ thuật đòi hỏi bác sĩ GPB phải dành thời gian và công sức lớn, trong khi đó, phương pháp đánh giá TILs theo điểm nóng, điểm lạnh và trung bình có thể cải thiện được vấn đề này. Mối liên quan giữa TILs 2014 với TILs điểm nóng và TILs trung bình được thể hiện như nhau khi phân tích với các đặc điểm giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử nhưng TILs trung bình có sự tương quan mạnh nhất với TILs 2014 ($R2 = 0,993$). Từ đây, chúng tôi cho rằng nên có nghiên cứu chiến lược về TILs trung bình với mục đích xem xét sử dụng phương pháp đánh giá TILs trung bình thay thế cho TILs 2014 để hỗ trợ cho quá trình đánh giá TILs trên thực hành GPB được đơn giản và nhanh chóng.

Vì chưa có dữ liệu để so sánh nên trên đây là những nhận định, bàn luận sơ bộ của chúng tôi về tỷ lệ TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh, TILs trung bình, TILs xét liên quan với ER, TILs xét liên quan với PR và TILs xét liên quan với HER2 cùng mối liên quan giữa chúng với nhau.

V. KẾT LUẬN

Các cách đánh giá TILs có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nhau, trong đó TILs trung bình và TILs 2014 có mối tương quan mạnh nhất và có sự giống nhau khi thể hiện mối liên quan có ý nghĩa thống kê với một số

yếu tố GPB, dấu ấn HMMD và phân nhóm phân tử.

Mặc dù kết quả bước đầu có vẻ khá phù hợp, cũng là nguồn động lực cho nhóm nghiên cứu tiếp tục hành trình. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy cần phải có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, mù đôi, phương pháp thống kê chặt chẽ hơn và đặc biệt là phải có theo dõi bệnh nhân.

Cũng còn nhiều câu hỏi tại sao về sự liên quan giữa TILs và các nhóm phân tử rất khác nhau

Công trình nghiên cứu này xuất phát từ thực tiễn làm việc, chỉ là sự phát triển các ý tưởng thắc mắc rất mong có sự chia sẻ cũng như góp ý của Quý Đồng nghiệp.

VI. LỜI CẢM TẠ

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 10/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/4/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mukta P., Harsh J., Varsha C., Agarwal C., et al.** "Evaluation of Tumor infiltrating lymphocytes in breast carcinoma and their correlation with molecular subtypes, tumor grade and stage". Breast Disease 2020; 1 (2020): 61-69.
2. **Salgado R., Denkert C., Demaria S., et al.** "The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014", Ann Oncol, 2015, 26 (2), 259-71.
3. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al.** "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries". CA Cancer J Clin. 2020; 71(3): 209-249.
4. **WHO Classification of Tumours - 5th Edition - Breast Tumors** (2019), IARC Library Publication, Lyon.

SO SÁNH BIỂU HIỆN ĐỘT BIẾN EGFR TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN SỚM VÀ TIẾN TRIỂN TẠI BỆNH VIỆN PHẠM NGỌC THẠCH NĂM 2022

Nguyễn Sơn Lam[1]

TÓM TẮT

Phần mở đầu: Mục tiêu nghiên cứu:

a) So sánh biểu hiện đột biến EGFR trong UTPKTBN giai đoạn sớm và tiến triển.

b) Ứng dụng lâm sàng trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm tại BV. Phạm Ngọc Thạch (BV. PNT).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân UTPKTBN không kể giai đoạn bệnh, nhập viện điều trị tại BV. PNT trong năm 2022 (01/01/2022 - 31/12/2022). Các qui ước phân 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

- UTPKTBN giai đoạn sớm: Các BN GĐ I - IIIA và có khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u.

- UTPKTBN giai đoạn tiến triển: Các BN GĐ IIIB - IV, không có khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u.

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, thống kê mô tả cắt ngang, phân tích với phần mềm SPSS 20.0, phân tích hai bên với phép kiểm T-Test với giá trị kiểm định với $P < 0,05$.

Kết quả:

UTPKTBN giai đoạn sớm: Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR: 175 ca # 36,99%. Các loại đột biến hiếm: Exon 18 G719X: (7 ca đột biến đơn + 1 ca đột biến kết hợp) 7 ca # 4%; Exon 20 Insertion: (11 ca đột biến đơn + 5 ca đột biến kết hợp) 16 ca # 9,14%; Exon 20 S768I: (5 ca đột biến đơn + 2 ca đột biến kết hợp) 7 ca # 4%; Exon 21 L861Q: (5 ca đột biến đơn + 1 ca đột biến kết hợp) 6 ca # 3,43%. Đột biến nhậy thuốc TKIs: Exon 19 Deletion: (85 ca đột biến đơn + 4 ca đột biến kết hợp) 89 ca # 50,86%; Exon 21 L858R: (32 ca đột biến đơn + 3 ca đột biến kết hợp) 35 ca # 20%. Đột biến Exon 20 T790M: 13 ca đột biến đơn + 6 ca đột biến kết hợp: tổng cộng 19 ca # 10,86%.

UTPKTBN giai đoạn tiến triển: Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR: 469 ca # 37,76%. Các loại đột biến hiếm: Exon 18 G719X: (11 ca đột biến đơn + 3 ca đột biến kết hợp) 14 ca # 2,98%; Exon 20 Insertion: 53 ca đột biến đơn + 7 ca đột biến kết hợp) 60 ca # 12,79%; Exon 20 S768I: (9 ca đột biến đơn + 2 ca đột biến kết hợp) 11 ca # 2,35%; Exon 21 L861Q: (6 ca đột biến đơn + 5 ca đột biến kết hợp) 11 ca # 2,35%. Đột biến nhậy thuốc TKIs: Exon 19 Deletion: (237 ca đột biến đơn + 5 ca đột biến kết hợp) 242 ca # 51,59%; Exon 21 L858R: 93 ca đột biến đơn + 3 ca đột biến kết hợp) 96 ca # 20,47%. Đột biến Exon 20 T790M: 13 ca đột biến đơn + 9 ca đột biến kết hợp: tổng cộng 22 ca # 4,69%.

Kết luận:

Đột biến EGFR trong UTPKTN giai đoạn sớm & giai đoạn tiến triển có phân phối các phân nhóm gần giống như nhau, ngoại trừ loại đột biến kháng thuốc Exon 20 T790M. Kết quả này giúp chỉ định rộng rãi các TKIs thế hệ III điều trị bổ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ khối u ở BN UTPKTBN

[1]*ThS.BS. Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam

Email: drnsl1963@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/7/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

giai đoạn sớm. Và đưa ra nhu cầu thực hiện xét nghiệm đột biến EGFR trong cả giai đoạn sớm UTPKTBN.

Từ khóa: Đột biến EGFR, UTPKTBN giai đoạn sớm, UTPKTBN giai đoạn tiến triển.

SUMMARY

COMPARISON OF EGFR MUTANT EXPRESSION IN NSCLC BETWEEN EARLY AND ADVANCED STAGES AT PHAM NGOC THACH HOSPITAL IN 2022

The opening: Aims:

a) Comparison of EGFR mutant expression in early and advanced stage of NSCLC.

b) Clinical application on early stage NSCLC patients at Pham Ngoc Thach Hospital.

Research objects and methods:

Research objects: All patients with NSCLC, regardless of disease stage, were hospitalized for treatment at PNT Hospital in 2022 (January 1, 2022 - December 31, 2022). The conventions for dividing two groups of study patients:

- Early stage NSCLC: Patients with stages I - IIIA and have the ability to surgically remove the tumor.

- Advanced stage NSCLC: Patients with stages IIIB - IV, unable to surgically remove the tumor.

Research methods: Prospective, cross-sectional descriptive statistics, analysis with SPSS 20.0 software, bilateral analysis with T-Test with test value with $P < 0.05$.

Results:

Early stage NSCLC: EGFR mutation detection rate: 175 cases # 36.99%. Rare types of mutations: Exon 18 G719X: (7 cases of single mutation + 1 case of combined mutation) 7 cases # 4%; Exon 20 Insertion: (11 single mutations + 5 combined mutations) 16 cases # 9.14%; Exon 20 S768I: (5 cases single mutations + 2 cases combined mutations) 7 cases # 4%; Exon 21 L861Q: (5 cases of single mutation + 1 case of combined mutation) 6 cases # 3.43%. TKIs drug-sensitive mutations: Exon 19 Deletion: (85 cases single mutations + 4 cases combined mutations) 89 cases # 50.86%; Exon 21 L858R: (32 cases single mutations + 3 cases combined mutations) 35 cases # 20%. Exon 20 T790M mutation: 13 cases single mutations + 6 cases combined mutations: a total of 19 cases # 10.86%.

Advanced stage NSCLC: EGFR mutation detection rate: 469 cases #37.76%. Rare types of mutations: Exon 18 G719X: (11 cases single mutations + 3 cases combined mutations) 14 cases # 2.98%; Exon 20 Insertion: 53 cases single mutations + 7 cases combined mutations) 60 cases # 12.79%; Exon 20 S768I: (9 cases single mutations + 2 cases combined mutations) 11 cases # 2.35%; Exon 21 L861Q: (6 cases single mutations + 5 cases combined mutations) 11 cases # 2.35%. TKIs drug-sensitive mutations: Exon 19 Deletion: (237 cases single mutations + 5 cases combined mutations) 242 cases # 51.59%; Exon 21 L858R: 93 cases single mutations + 3 cases combined mutations) 96 cases # 20.47%. Exon 20 T790M mutation: 13 cases single mutations + 9 cases combined mutations: a total of 22 cases # 4.69%.

Conclusions:

EGFR mutations in early and advanced NSCLC have approximately the same subtype distribution, except for the Exon 20 T790M resistance mutation. This result helps to widely assign third-generation TKIs for adjuvant treatment after tumor resection in patients with early stage NSCLC. And it's be given the need to perform EGFR mutation testing in the early stages of NSCLC.

Keywords: EGFR mutation, Early stage NSCLC, Advanced stage NSCLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc khảo sát đột biến gen EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) thường được thực hiện trong giai đoạn tiến triển của bệnh, khi khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u thường rất thấp. Tuy nhiên, gần đây việc khảo sát đột biến EGFR trong giai đoạn sớm của UTPKTBN được thực hiện nhiều hơn. Từ đó, có những áp dụng lâm sàng mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau:

a) So sánh biểu hiện đột biến EGFR trong UTPKTBN giai đoạn sớm và tiến triển.

b) Ứng dụng lâm sàng trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm tại BV. Phạm Ngọc Thạch.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân UTPKTBN không kể giai đoạn bệnh, nhập viện điều trị tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (BV. PNT) trong năm 2022 (01/01/2022 - 31/12/2022). Các bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTPKTBN và được chẩn đoán đột biến EGFR. Các qui ước phân 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

- UTPKTBN giai đoạn sớm: Các bệnh nhân giai đoạn I - IIIA và có khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u phổi.

- UTPKTBN giai đoạn tiến triển: Các bệnh nhân giai đoạn IIIB - IV và không có khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u phổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Một nghiên cứu tiến cứu, thống kê mô tả cắt ngang. Phân tích với phần mềm SPSS 20.0, phân tích hai bên với phép kiểm T-Test và giá trị kiểm định với $P < 0,05$. Chẩn đoán đột biến EGFR trên các mẫu bệnh phẩm: mô học, tế bào học và huyết tương với hai loại test kit: cobas® EGFR mutation test Version 1 và Version 2, trên hệ thống chẩn đoán RT-PCR cobas®z480 Ventana. Kết quả về độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm giữa hai Test-kit Version 1 & Version 2 theo kết quả thiết kế so sánh của hãng sản xuất (Ventana - Roche) đều tương đồng với nhau[3]. Nên không có sự sai biệt về số liệu nghiên cứu giữa hai nhóm bệnh UTPKTBN giai đoạn sớm và UTPKTBN giai đoạn tiến triển.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Số liệu tổng quát:

Bảng 1. So sánh các số liệu tổng quát giữa hai nhóm bệnh nhân UTPKTBN

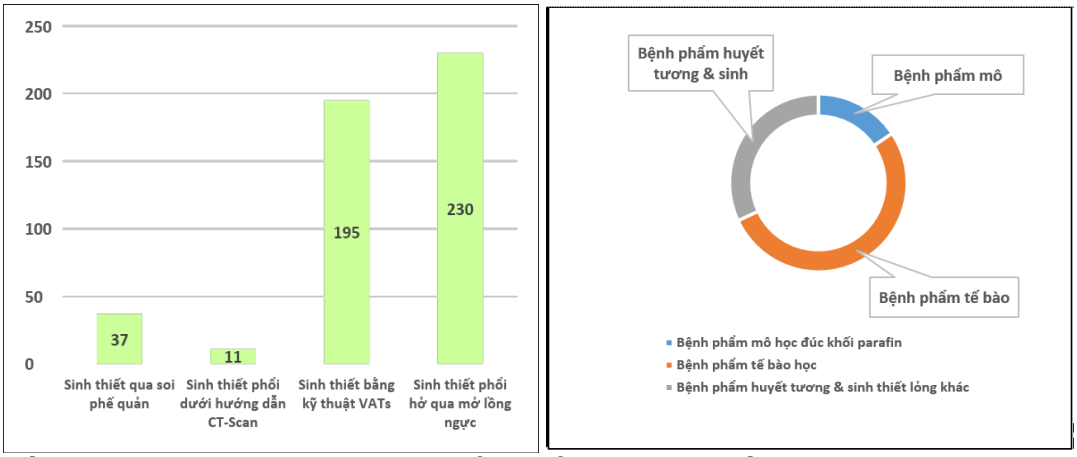
Đột biến EGFR UTPKTN giai đoạn sớm	Đột biến EGFR UTPKTBN giai đoạn tiến triển
- Đột biến EGFR trong UTPKTBN giai đoạn sớm: 473 ca. - Kỹ thuật thực hiện: Alelle Specific RT-PCR trên hệ thống cobas® z 480 & Test-Kit Version 1. - Bệnh phẩm: Mô học sinh thiết phẫu thuật. - Giới tính: Nam: 207 ca (43,76%) - Nữ: 266 ca (56.24%). - Tuổi trung bình: 58,23 ± 8,19 tuổi. - Tình trạng hút thuốc lá: 106 ca (22,41%). - Số ca phát hiện được đột biến EGFR: 175 ca # 36,99%.	- Đột biến EGFR trong UTPKTBN tiến triển: 1242 ca. - Kỹ thuật thực hiện: Alelle Specific RT-PCR trên hệ thống cobas® z 480 + Test-Kit Version 1 & 2. - Bệnh phẩm: Mô học, tế bào học & huyết tương. - Giới tính: Nam: 572 ca (46,05%) - Nữ: 670 ca (53,95%). - Tuổi trung bình: 59,83 ± 8,65 tuổi. - Tình trạng hút thuốc lá: 321 ca (25,84%). - Số ca phát hiện được đột biến EGFR: 469 ca # 37,76%.

- Số ca không phát hiện đột biến EGFR: 298 ca # 63,01%.	- Số ca không phát hiện đột biến EGFR: 773 ca # 62,24%.

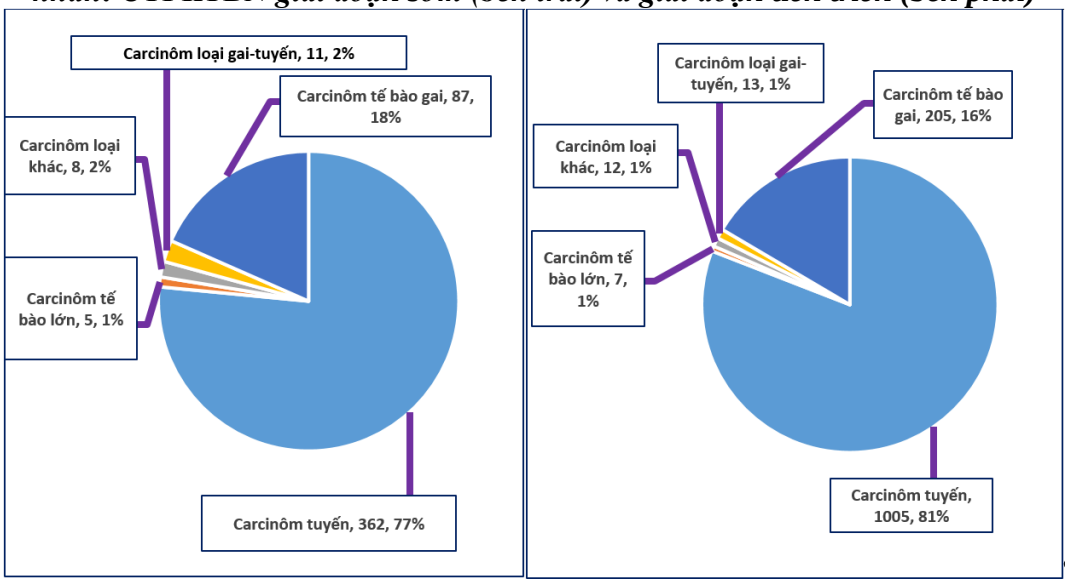
Kết quả từ bảng 1, cho thấy biểu hiện đột biến giữa hai nhóm bệnh UTPKTBN giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển tương tự như nhau (36,99% và 37,76%, với P = 0,0973 > 0,05). Tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới[1,3].

3.2. Phân phối các yếu tố giải phẫu bệnh:

So sánh về các loại bệnh phẩm thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR giữa hai nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm và tiến triển có nhiều khác biệt: giai đoạn sớm: bệnh phẩm phẫu thuật phổi (Phù hợp với bệnh cảnh giai đoạn sớm bệnh nhân được cắt bỏ khối u phổi), giai đoạn tiến triển gồm nhiều loại bệnh phẩm: sinh thiết mô học, tế bào học và huyết tương (Biểu đồ 1 & 2).



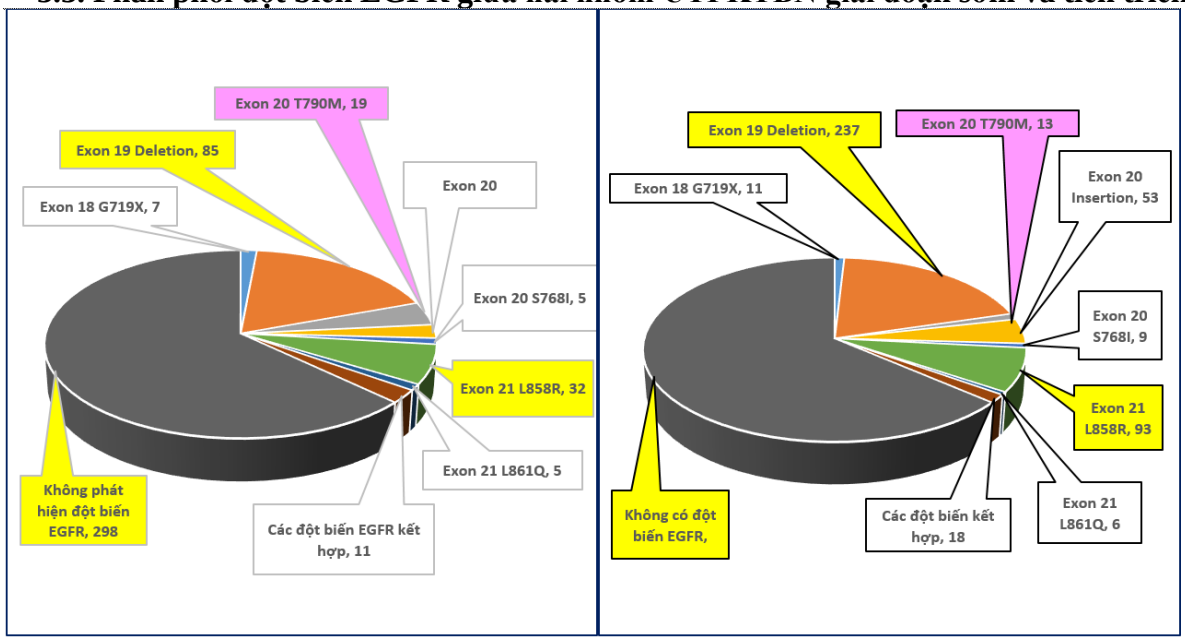
Biểu đồ 1 & 2. So sánh các loại bệnh phẩm chẩn đoán đột biến EGFR giữa hai nhóm bệnh nhân: UTPKTBN giai đoạn sớm (bên trái) và giai đoạn tiến triển (bên phải)



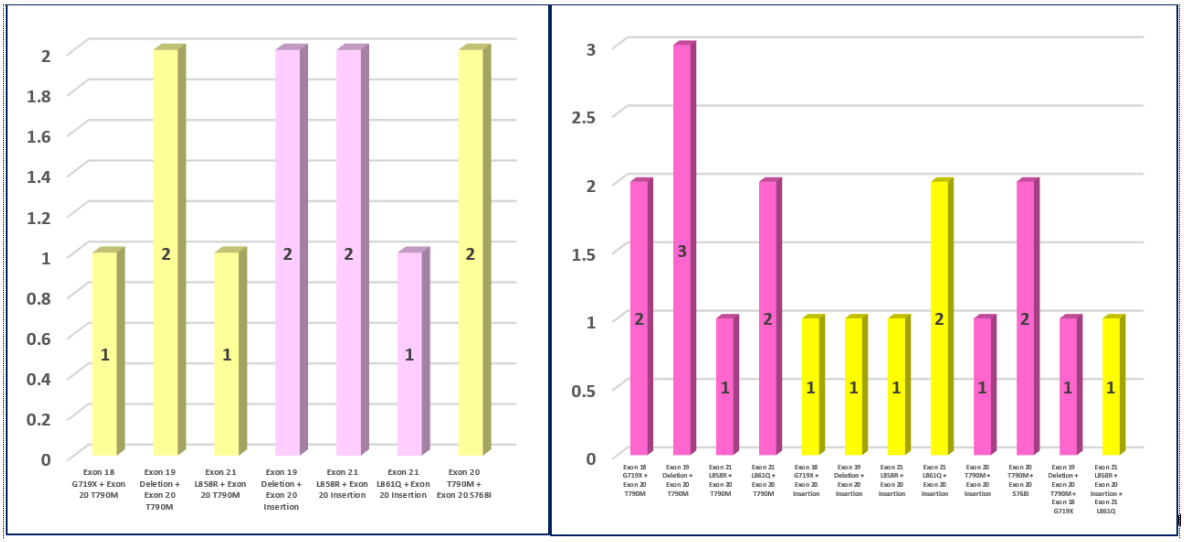
Biểu đồ 3 & 4. So sánh phân phối các loại hình thái mô học giữa hai nhóm bệnh nhân: UTPKTBN giai đoạn sớm (bên trái) và giai đoạn tiến triển (bên phải)

Phân phối loại mô học trong cả hai nhóm bệnh đều tương tự như nhau: Đa số là loại carcinôm tuyến, còn lại là các loại carcinôm khác (Biểu đồ 3 & 4). Tương tự với các thống kê của các nghiên cứu khác trên thế giới[2,5,6,8].

3.3. Phân phối đột biến EGFR giữa hai nhóm UTPKTBN giai đoạn sớm và tiến triển



Biểu đồ 5 & 6. So sánh phân phối các loại đột biến EGFR giữa hai nhóm bệnh nhân: UTPKTBN giai đoạn sớm (bên trái) và giai đoạn tiến triển (bên phải)



Biểu đồ 7 & 8. So sánh phân phối các loại đột biến EGFR kết hợp giữa hai nhóm bệnh nhân: UTPKTBN giai đoạn sớm (bên trái) và giai đoạn tiến triển (bên phải)

Kết quả phân phối các loại đột biến EGFR trong hai nhóm bệnh UTPKTBN giai đoạn sớm và tiến triển cho thấy chiếm đa số vẫn là hai loại đột biến nhạy thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs): Exon 19 Deletion và L858R (Biểu đồ 7 & 8). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác ở châu Á[8].

IV. BÀN LUẬN

Bảng 2. So sánh các biểu hiện đột biến EGFR giữa hai nhóm bệnh lý UTPKTBN

Các biểu hiện	UTPKTBN giai đoạn sớm	UTPKTBN giai đoạn tiến triển	Trị số P
Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR	175 ca # 36,99%	469 ca # 37,76%	0,2893
Các loại đột biến hiếm	Exon 18 G719X: (7 ca đột biến đơn + 1 ca đột biến kết hợp) 7 ca # 4%	Exon 18 G719X: (11 ca đột biến đơn + 3 ca đột biến kết hợp) 14 ca # 2,98%	0,0591
	Exon 20 Insertion: (11 ca đột biến đơn + 5 ca đột biến kết hợp) 16 ca # 9,14%	Exon 20 Insertion: 53 ca đột biến đơn + 7 ca đột biến kết hợp) 60 ca # 12,79%	0,0863
	Exon 20 S768I: (5 ca đột biến đơn + 2 ca đột biến kết hợp) 7 ca # 4%	Exon 20 S768I: (9 ca đột biến đơn + 2 ca đột biến kết hợp) 11 ca # 2,35%	0,0563
	Exon 21 L861Q: (5 ca đột biến đơn + 1 ca đột biến kết hợp) 6 ca # 3,43%	Exon 21 L861Q: (6 ca đột biến đơn + 5 ca đột biến kết hợp) 11 ca # 2,35%	0,0682
Đột biến nhạy thuốc TKIs	Exon 19 Deletion: (85 ca đột biến đơn + 4 ca đột biến kết hợp) 89 ca # 50,86%	Exon 19 Deletion: (237 ca đột biến đơn + 5 ca đột biến kết hợp) 242 ca # 51,59%	0,1259
	Exon 21 L858R: (32 ca đột biến đơn + 3 ca đột biến kết hợp) 35 ca # 20%	Exon 21 L858R: 93 ca đột biến đơn + 3 ca đột biến kết hợp) 96 ca # 20,47%	0,1083
Đột biến Exon 20 T790M	(13 ca đột biến đơn + 6 ca đột biến kết hợp) 19 ca # 10,86%	(13 ca đột biến đơn + 9 ca đột biến kết hợp) 22 ca # 4,69%	0,0047 < 0,05

Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR giữa hai nhóm bệnh như nhau: 36,99% và 37,76% (P = 0,2893 > 0,05). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu khác ở các nước tại Châu Á[2,5,7]. Phân phối các loại mô học UTPKTBN giữa hai nhóm bệnh gần như nhau, đa số vẫn là carcinôm tuyến và sau đó là carcinôm tế bào gai, carcinôm gai - tuyến, carcinôm tế bào lớn, carcinôm loại khác. Kết quả này cũng tương tự các nhận định từ các nghiên cứu khác trên thế giới, đặc biệt là các nghiên cứu tại Châu Á[1,4,6,8].

Phân phối các loại bệnh phẩm chẩn đoán đột biến EGFR giữa hai nhóm bệnh UTPKTBN có khác biệt: UTPKTBN giai đoạn sớm: Đa số là loại bệnh phẩm phẫu thuật phổi bao gồm phẫu thuật nội soi và phẫu thuật phổi hở (195 ca + 230 ca/473 ca # 89,85%). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu ở Hàn Quốc, Nhật Bản và Trung

Quốc hay nghiên cứu ADAURA. UTPKTBN giai đoạn tiến triển: nhiều nhất là bệnh phẩm tế bào học (651 ca # 52,42%), sau đó là sinh thiết lỏng (397 ca # 31,96%), còn lại là bệnh phẩm mô học sinh thiết (194 ca # 15,62%). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu ở Hàn Quốc, Nhật Bản và Trung Quốc, ESMO[1,3,6,8].

Tỉ lệ đột biến nhậy thuốc TKIs: Ex19 Deletion và Ex21 L858R, giữa hai nhóm bệnh lý UTPKTBN tương đương với nhau (P = 0,1259 & 0,1083 > 0,05). Các loại đột biến hiếm giữa hai nhóm bệnh lý UTPKTBN tương đương nhau, bao gồm: Exon 18 G719X, Exon 20 Insertion, Exon 20 S768I và Exon 21 L861Q (Với P = 0,0591 - 0,0863 - 0,0563 - 0,0682 > 0,05). Riêng loại đột biến Exon 20 T790M nhóm UTPKTBN giai đoạn sớm cao hơn nhóm UTPKTBN giai đoạn tiến triển (P = 0,0047 < 0,05). Điều này giúp ích cho việc chỉ định sử dụng TKIs thế hệ III (Osimertinib) điều trị bổ trợ bước 1, cao hơn trong nhóm UTPKTBN giai đoạn sớm[1,2,5,6].

V. KẾT LUẬN

Đột biến EGFR trong UTPKTN giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển có phân phối các phân nhóm gần giống như nhau, ngoại trừ loại đột biến kháng thuốc Exon 20 T790M. Kết quả này giúp ích cho việc cân nhắc chỉ định TKIs thế hệ III trong bước 1 điều trị bổ trợ cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm có khả năng cắt bỏ khối u. Điều này cũng đưa đến nhu cầu cần thiết thực hiện xét nghiệm đột biến EGFR trong cả giai đoạn sớm UTPKTBN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gavitt A. W, Johannes R. K, Greg H, Matthew A. G, Collin M. B, Kirk D. J, Michael J. M, David M. J** (2021). Molecular Risk Stratification is Independent of EGFR Mutation Status in Identifying Early-Stage Non–Squamous Non–Small Cell Lung Cancer Patients at Risk for Recurrence and Likely to Benefit From Adjuvant Chemotherapy. Clinical Lung Cancer, Vol. 22, No. 6, 587–595.
2. **Giulia P, Martina L, Giulia P, Giovanni M C, Federica P, Marco S, Alessandra B, Stefano F, Laura B, Valentina G, Fiorella C and Federico R.** (2022) Diagnostic-Therapeutic Pathway and Outcomes of Early Stage NSCLC: a Focus on EGFR Testing in the Real-World. Frontiers in Oncology, June 2022, Volume 12, Article 909064, 11-19.
3. **Liesbeth M. H, Sophie M. E, Peggy A, Danielle C, Janina L. W, Anne-Marie C. D, Hendrikus J. D, Jan H. von der T.** (2023). Prevalence, clinical and molecular characteristics of early stage EGFR-mutated lung cancer in a real-life WestEuropean cohort: Implications for adjuvant therapy. European Journal of Cancer 181 (2023) 53-61.
4. **Lorenzo B, Silvia Teresa R, Michele S, Riccardo N, Ilaria T, Alice A, Daniela T, Miriam G F, Alberto C, Alessandra D, Anna C, Emilio B, Aldo S, Michele M, Jessica M and Sara P** (2021). Anticipating EGFR Targeting in Early Stages of Lung Cancer: Leave No Stone Unturned. The Cells 10, 2685-2693.
5. **Paul H.** (2021). EGFR Status Assessment for Better Care of Early Stage Non-Small

Cell Lung Carcinoma: What Is Changing in the Daily Practice of Pathologists? The Cells, 10, 2157-2163.

6. **Pierre M, Solenn B, Bernard M, Nicola S, Séverine F-M, Benjamin B, Alexandra L, Dominique G, Pascal-Alexandre T, Jean-Louis P, Charles R, Jeannick M, Régine L, Clarisse A-V, Pascale M, Hélène B, Fabrice B, Virginie W for the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT)** (2022). Outcome of Patients With Resected Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer and EGFR Mutations: Results From the IFCT Biomarkers France Study. Clinical Lung Cancer, 2022, Vol. 24, No. 1, 1-10.
7. **Stephanie P. L. S, Siqin Z, Jianbin C, Gillianne L, Mei-Kim A, Kevin C, Ravindran K. Quan S N, Amit J, Wan L T, Tanujaa R, Darren W. T. L, Aaron T, Kam W F, Angela T, Xin M C, Kiat H L, Tina K, Boon-Hean O, Eng H T, Chee K T, Anders J. S, Sze H T, Daniel S. W. T** (2021). Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Network Open; 4(11):e2131892, 1-15.
8. **Xue-Ning Y, Hong-Hong Y, Jun W, Xiang-Yang C, Zhi-Dong L, Yi S, Hai-Tao M, Xiang-Ning F, Jian H, Nai-Kang Z, Yong-Yu L, Xin-Ming Z, Jing-Song L, Kang Y, Jian L, Lin X, Si-Yu W, Qun W, Lun-Xu L, Shun X, Zhong-Y, Hong-He L, Chang-Li W, Ying C, Si-Yang L, Xu-Chao Z, Wen-Zhao Z, Yi-Long W** (2021). Real-World Survival Outcomes Based on EGFR Mutation Status in Chinese Patients With Lung Adenocarcinoma After Complete Resection: Results From the ICAN Study. JTO Clinical and Research Reports Vol. 3 No. 1, 132-144.

PHÂN TÍCH SỬ DỤNG THUỐC G-CSF TRONG DỰ PHÒNG BIẾN CỐ GIẢM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH DO HÓA TRỊ LIỆU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Ngô Trí Diễm[1], Nguyễn Quang Trung[1] ,Hoàng Kim Huyền[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích sử dụng thuốc kích bạch cầu (G-CSF) trong dự phòng biến cố giảm bạch cầu trung tính do hóa trị liệu trên bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 318 bệnh nhân ung thư vú điều trị 1244 chu kỳ hóa chất tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 4/ 2021 đến tháng 9/2021. Yếu tố nguy cơ hạ bạch cầu được đánh giá theo khuyến cáo của Bộ Y tế và phân độ hạ bạch cầu được đánh giá theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Kết quả: Phác đồ hóa trị có nguy cơ sốt giảm BCTT cao chiếm tỷ lệ 27,5%, trong đó phác đồ liều dày AC -> T chiếm tỷ lệ 7,6%.Trong các chu kỳ cần dự phòng, tỷ lệ dự phòng tối ưu là 69,7%, trong khi tỷ lệ dự phòng thiếu là 30,3%.Trong số các chu kỳ không cần dự phòng, tỷ lệ lạm dụng dự phòng bằng G-CSF là 9,5%, trong khi tỷ lệ dự phòng phù hợp (không dự phòng bằng G-CSF) là 90,5%. Các chỉ số giảm BCTT ở nhóm dự phòng tối ưu đều thấp hơn rõ rệt so với nhóm dự phòng thiếu, tương ứng là 14.2% và 27.7% với $p < 0.01$; chỉ số giảm bạch cầu mức độ nặng (III, IV) tương ứng là 1.5% và 8.5% với $p < 0.0001$.

Kết luận: Bệnh nhân hóa trị ung thư vú cần được đánh giá đầy đủ yếu tố nguy cơ hạ BCTT, tránh trường hợp dự phòng thiếu hoặc lạm dụng dự phòng với GCSF.

Từ khóa: Dự phòng giảm bạch cầu, thuốc kích bạch cầu, ung thư vú, hóa trị liệu.

SUMMARY

AN ANALYSIS OF THE USE OF GRANULOCYTE COLONY – STIMULATING FACTORS IN THE PREVENTION OF CHEMOTHERAPY – INDUCED NEUTROPENIA IN BREAST CANCER PATIENTS AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To analyze the use of granulocyte colony-stimulating factors in the prevention of neutropenia in chemotherapy for breast cancer.

Patients and methods: A retrospective, cross - sectional study of 318 breast cancer patients receiving 1244 chemotherapy cycles at the Department of Breast & Gynecology in Nghe An Oncology Hospital from April 2021 to September 2021. Risk assessment for neutropenia Adverse events according to CTCAE v 5.0.

Results: High-risk chemotherapy regimens for neutropenia account for 27.5%, in which dose-dense AC-T was 7.6%. Among cycles that required G-CSF for prevention, the percentage of ultimate prevention was 69,7% while the percentage of lacking prevention was 30.3%. For

[1]*Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An*
[2]*Trường Đại học Dược Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Trí Diễm
Email: ngotridiem@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

cycles not required neutropenia prevention, the appropriate use (non-use) of G-CSF was 90.5% and the overuse of G-CSF accounted for 9.5%. Compared with the lacking prevention group, the ultimate prevention patients had a significantly lower rate of neutropenia (14.2% vs 27,7%, respectively, P < 0.01) and high grade (III/ IV) neutropenia (1.5 vs 8.5%, P < 0.0001).

Conclusion: Breast cancer patients receiving chemotherapy should be fully assessed for the risk of neutropenia in order to limit complications as well as avoid overuse of GCSF in neutropenia prevention.

Keywords: Neutropenia prevention. Granulocyte colony-stimulating factor, brest cancer, chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai trong các bệnh ung thư ở phụ nữ toàn cầu. Hóa trị liệu đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư vú, tuy nhiên kèm theo tác dụng phụ hạ bạch cầu là một trong những tác dụng phụ nghiêm trọng nhất[1]. Hầu hết khuyến cáo hiện nay đều thống nhất dự phòng G-CSF cho những bệnh nhân ung thư sử dụng phác đồ hóa trị liệu có nguy cơ gây sốt giảm bạch cầu cao và trung bình kèm theo các yếu tố nguy cơ (YTNC)[2][3]. Các yếu tố tăng trưởng dòng tủy (MGFs) bao gồm các yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu (G-CSF) đã được chứng minh làm giảm nguy cơ biến chứng sốt giảm bạch cầu, mức độ nghiêm trọng và thời gian giảm BCTT, tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực hiện chế độ liều hóa trị liệu theo lịch trình. Để góp phần nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân sử dụng hóa trị liệu trong điều trị ung thư vú, chúng tôi thực hiện đề tài với các mục tiêu phân tích thực trạng sử dụng thuốc G-CSF trong dự phòng và xử trí biến cố giảm bạch cầu trung tính do hóa trị trên bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân điều trị nội trú tại Khoa Nội 4 (Nội vú, phụ khoa) - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ như sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân nữ ≥ 18 tuổi.
- Được chẩn đoán là ung thư vú và được chỉ định sử dụng ít nhất 1 chu kỳ hóa chất.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân mắc thêm một bệnh ung thư khác, bệnh lý huyết học và/ hoặc có ghép tế bào máu từ máu ngoại vi hoặc máu cuống rốn.
- Bệnh nhân có thai hoặc cho con bú.

2.2. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu dựa trên thông tin thu thập từ hồ sơ bệnh án.

2.3. Phương pháp lấy mẫu:

Lấy mẫu toàn bộ, bao gồm tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Nghiên cứu thu thập được 318 bệnh nhân với 1244 chu kỳ hóa trị.

2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu: tuổi, phác đồ hóa trị, số chu kỳ hóa trị.
- Đặc điểm nguy cơ sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính của bệnh nhân theo chu kỳ hóa trị.
- Phân nhóm YTNC hạ bạch cầu theo: YTNC thuộc về phác đồ điều trị, YTNC thuộc về người bệnh theo khuyến cáo của Bộ Y tế[2] và hướng dẫn của NCCN[3].
- Đặc điểm nhu cầu dự phòng biến cố giảm bạch cầu đa nhân trung tính tại mỗi chu

kỳ hóa trị: Số chu kỳ 1 cần dự phòng, số chu kỳ sau cần dự phòng, tổng số chu kỳ cần dự phòng.

- Thực trạng dự phòng biến cố giảm bạch cầu đa nhân trung tính bằng thuốc G-CSF:

+ Tỷ lệ các chu kỳ được dự phòng tối ưu, dự phòng thiếu, dự phòng phù hợp và lạm dụng.

+ So sánh đặc điểm giữa hai nhóm dự phòng tối ưu và dự phòng thiếu về các tiêu chí: chu kỳ 1 và chu kỳ sau; phác đồ nguy cơ cao, phác đồ nguy cơ trung bình kèm theo ít nhất 01 YTNC thuộc về người bệnh, phác đồ nguy cơ trung bình không có YTNC thuộc về người bệnh và phác đồ nguy cơ thấp.

2.5. Xử lý số liệu:

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Biến liên tục được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) nếu mẫu tuân theo phân phối chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR) nếu mẫu là phân phối không chuẩn. Biến định tính được biểu diễn bằng số lượng và tỷ lệ %. Kiểm định t-test (với phân phối chuẩn) hoặc kiểm định Mann-Whitney (với phân phối không chuẩn) được sử dụng để so sánh sự khác biệt của các biến liên tục giữa các mẫu nghiên cứu. Kiểm định Chi-squared test được sử dụng để so sánh tỷ lệ của các biến định tính cho 2 mẫu độc lập. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu thực trạng sử dụng thuốc G-CSF trong dự phòng

Đặc điểm	**Số lượng (N: số bệnh nhân, n: số chu kỳ)**	**Tỷ lệ**
Tuổi (TB ± SD): 52,8 ± 10,6	N = 318 (n = 1.244 CK)	
< 65 tuổi	N = 270 (n = 1.087)	84,9% (87,4%)
≥ 65 tuổi	N = 48 (n = 157)	15,1% (12,6%)
Phác đồ hóa trị liệu, n (%)		
Phác đồ nguy cơ cao (> 20%)	**342**	**27,5%**
TC	111	8,9%
Dose-dense AC→T	95	7,6%
TCH	90	7,2%
TAC	46	3,7%
Phác đồ nguy cơ trung bình (10 - 20%)	**147**	**11,8%**
AC→T	75	6,0%
AC→TH	50	4,0%
Docetaxel	22	1,8%
Phác đồ nguy cơ thấp (< 10%) (Capecitabine ± Docetaxel, Capecitabine ± Vinorelbine, Capecitabine ± Trastuzumab, Gemcitabine ± Carboplatin, Vinorelbine,	**755**	**61,0%**

Paclitaxel ± Carboplatin, Docetaxel ± Carboplatin, 3FEC → 3D)		
Tổng số chu kỳ hóa trị liệu (số CK trung bình mỗi bệnh nhân)	n = 1.244 CK 3,9 ± 2,3 CK	

Nhận xét:

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 52,8 ± 10,6. Số chu kỳ trung bình trên mỗi bệnh nhân là 3,9 ± 2,3 chu kỳ.

Phác đồ hóa trị có nguy cơ sốt giảm bạch cầu cao chiếm tỷ lệ 27,5%, trong đó được sử dụng nhiều nhất là phác đồ TC trong 111 chu kỳ (8,9%). Phác đồ liều dày AC→T được sử dụng trong 95 chu kỳ (7,6%). Phác đồ hóa trị có nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung bình là 11,8%, trong đó phác đồ AC→TH được sử dụng trong 50 chu kỳ, chiếm tỷ lệ 4,0%.

Phác đồ hóa trị có nguy cơ sốt giảm bạch cầu thấp được sử dụng nhiều nhất, trong 755 chu kỳ (61,0%).

Bảng 2. Nguy cơ sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính

Đặc điểm nguy cơ sốt giảm BCTT	**Số CK (n = 1.244)**	**Tỷ lệ (%)**
Nguy cơ cao	**482**	**38,7%**
Số CK sử dụng phác đồ nguy cơ cao	342	27,5%
Số CK sử dụng phác đồ nguy cơ trung bình kèm ít nhất một YTNC thuộc về người bệnh	140	11,3%
Tuổi ≥ 65.	127	10,2%
Hóa trị và/ hoặc xạ trị trước đó.	15	1,2%
Giảm bạch cầu dai dẳng.	12	1,0%
Khối u xâm lấn tủy xương.	00	0,0%
Phẫu thuật và/ hoặc có vết thương hở gần đây.	58	4,7%
Clcr < 50 (mL/phút).	08	0,6%
Bilirubin tp > 2mg/dL (34,2µmol/L).	00	0,0%
Nguy cơ trung bình, nguy cơ thấp (Bệnh nhân sử dụng phác đồ nguy cơ thấp và trung bình không kèm theo bất kỳ yếu tố nguy cơ nào thuộc về người bệnh)	**762**	**61,3%**

Nhận xét:

Số chu kỳ có nguy cơ cao sốt giảm BCTT là 482, chiếm tỷ lệ 38,7%, bao gồm các chu kỳ sử dụng phác đồ hóa trị nguy cơ cao và chu kỳ sử dụng phác đồ hóa trị nguy cơ trung bình kèm theo ít nhất 01 YTNC thuộc về người bệnh. Đối với những chu kỳ này cần sử dụng G-CSF để dự phòng biến cố giảm BCTT do hóa trị.

Trong số các YTNC thuộc về người bệnh, tuổi ≥ 65 gặp tại 127 chu kỳ sử dụng phác đồ nguy cơ trung bình, chiếm tỷ lệ 10,2% trong mẫu nghiên cứu thực trạng sử dụng thuốc G-CSF trong dự phòng sốt giảm BCTT.

Bảng 3. Đặc điểm các chu kỳ hóa trị liệu cần dự phòng

Các chu kỳ hóa trị	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tổng số CK hóa trị	**n = 1.244**	
Tổng số CK cần dự phòng	**465**	**37,4%**
Tổng số CK 1 hóa trị	**n1 = 85**	
Số CK 1 cần dự phòng	**71**	**83,5%**
Phác đồ nguy cơ cao	51	60,0%
Phác đồ nguy cơ trung bình kèm theo ít nhất một YTNC thuộc về người bệnh	20	23,5%
Tổng số CK hóa trị sau	**n2 = 1.159**	
Số CK sau cần dự phòng	**394**	**34,0%**
Không có biến chứng giảm BCTT trước đó	339	29,2%
Phác đồ nguy cơ cao	241	20,8%
Phác đồ nguy cơ trung bình kèm theo ít nhất 01 YTNC thuộc về người bệnh	98	8,5%
Có biến chứng giảm BCTT trước đó trong chu kỳ không được dự phòng bằng G-CSF	55	4,7%

Nhận xét: Tổng số chu kỳ cần dự phòng là 465, chiếm tỷ lệ 37,4% trong mẫu nghiên cứu. Trong đó số, chu kỳ 1 cần dự phòng là 71, chiếm tỷ lệ 83,5% trong số các chu kỳ 1. Số chu kỳ sau cần dự phòng là 394, chiếm tỷ lệ 34,0% trong số các chu kỳ sau. Trong số chu kỳ 1 cần dự phòng, phác đồ nguy cơ trung bình gây sốt giảm bạch cầu trung tính kèm theo ít nhất 01 YTNC thuộc về người bệnh là 20 trường hợp, chiếm tỷ lệ 23,5% số CK1. Trong số CK sau cần dự phòng, 55 chu kỳ có biến chứng giảm BCTT trước đó trong chu kỳ không được dự phòng bằng G-CSF, chiếm tỷ lệ 4,7% trong số các chu kỳ hóa trị sau.

Bảng 4. Tỷ lệ CK được dự phòng tối ưu, dự phòng phù hợp, dự phòng thiếu và lạm dụng

Đặc điểm dự phòng bằng G-CSF	CK sử dụng phác đồ nguy cơ cao	CK sử dụng phác đồ nguy cơ trung bình kèm theo ít nhất 01 YTNC người bệnh	CK sử dụng phác đồ nguy cơ TB không kèm YTNC người bệnh, phác đồ nguy cơ thấp	Tổng số CK	CK1	CK sau	Tổng số CK, tỷ lệ (%)	Ghi chú
Cần dự phòng bằng G-CSF (A)	312	120	33	465	71	394	465	
Được dự phòng bằng G-CSF	242	71	11	324	65	259	324 (69,7%)	Dự phòng tối ưu (A1)

Không được dự phòng bằng G-CSF	70	49	22	141	6	135	141 (30,3%)	Dự phòng thiếu (A2)
Không cần dự phòng bằng G-CSF (B)	30	20	729	779	14	765	779	
Thực tế không dự phòng bằng G-CSF	05	13	687	705	12	693	705 (90,5%)	Dự phòng phù hợp (B1)
Có dự phòng bằng G-CSF	25	07	42	74	02	72	74 (9,5%)	Lạm dụng (B2)

Nhận xét: Dự phòng tối ưu có nghĩa là được dự phòng theo khuyến cáo của Bộ Y tế. Trong số 465 chu kỳ cần dự phòng có 324 chu kỳ được dự phòng bằng G-CSF, chiếm tỷ lệ 69,7% - là nhóm dự phòng tối ưu; có 141 chu kỳ không được dự phòng bằng G-CSF, chiếm tỷ lệ 30,3% - là nhóm dự phòng thiếu; có 74 CK không cần dự phòng nhưng vẫn được dự phòng bằng G-CSF, chiếm tỷ lệ 9,5%. Đây là nhóm dự phòng thừa (lạm dụng).

Bảng 5. So sánh hiệu quả giảm BCTT giữa nhóm dự phòng tối ưu và dự phòng thiếu

Đặc điểm biến cố giảm BCTT	**Dự phòng tối ưu (n = 324)**	**Dự phòng thiếu (n = 141)**	**p**
Giảm BCTT tất cả các mức độ	46 (14,2%)	39 (27,7%)	p < 0,001
Độ I	27 (8,3%)	12 (8,5%)	p = 0,041
Độ II	14 (4,3%)	15 (10,6%)	
Độ III	04 (1,2%)	09 (6,4%)	
Độ IV	01 (0,3%)	03 (2,1%)	
Giảm BCTT nặng (độ III, độ IV)	05 (1,5%)	12 (8,5%)	p < 0,0001
Biến chứng giảm BCTT	01 (0,3%)	06 (4,3%)	p = 0,001
Sốt giảm BC	00 (0,0%)	03 (2,1%)	p = 0,677
Trì hoãn điều trị	01 (0,1%)	06 (4,3%)	
Giảm liều	00 (0,0%)	02 (1,4%)	

Nhận xét: Đánh giá hiệu quả dự phòng biến cố giảm BCTT qua tỷ lệ biến cố giảm BCTT ở mỗi CK hóa trị giữa các nhóm dự phòng tối ưu và dự phòng thiếu cho thấy: Tất cả các chỉ số giảm BCTT tất cả các mức độ, giảm BCTT nặng (độ III, độ IV) và biến chứng giảm BCTT ở nhóm dự phòng tối ưu đều thấp hơn rõ rệt so với ở nhóm Dự phòng thiếu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 318 bệnh nhân ung thư vú điều trị 1244 chu kỳ hóa chất tại Khoa Nội 4 - Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An cho thấy: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 52,8 ± 10,6 (năm), khá tương đồng với nghiên cứu của Pettengell (53,5 ± 10,2)[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số chu kỳ có nguy cơ cao sốt giảm BCTT là 482, chiếm tỷ lệ 38,7%, bao gồm các chu kỳ sử dụng phác đồ hóa trị nguy cơ cao và chu kỳ sử dụng phác đồ hóa trị nguy cơ trung bình kèm theo ít nhất 01 YTNC thuộc về người bệnh. Đối với những chu kỳ này cần sử dụng G-CSF để dự phòng biến cố giảm BCTT do hóa trị. Số chu kỳ có nguy cơ sốt giảm BCTT trung bình và thấp chiếm tỷ lệ 61,3%. Đây là những chu kỳ sử dụng phác đồ hoặc nguy cơ thấp, hoặc nguy cơ trung bình gây sốt giảm bạch cầu không kèm bất kỳ YTNC thuộc về người bệnh. Theo hướng dẫn của Bộ Y tế thì những chu kỳ này không cần phải dự phòng nguyên phát biến cố giảm BCTT bằng G-CSF.

Trong mẫu nghiên cứu, số chu kỳ 1 cần dự phòng là 71 chu kỳ, chiếm tỷ lệ 83,5% trong số các chu kỳ 1 hóa trị, cao hơn so với tỷ lệ số chu kỳ sau cần dự phòng trong số các chu kỳ sau là 34,0%. Điều này thể hiện dự phòng nguyên phát cần phải được coi trọng trong nhóm bệnh nhân ung thư vú nhận hóa trị liệu tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối với các chu kỳ sau, nếu không có biến chứng giảm BCTT trước đó nhưng bệnh nhân được nhận phác đồ nguy cơ cao hoặc phác đồ nguy cơ trung bình kèm theo ít nhất 01 YTNC thuộc về người bệnh, với tỷ lệ cần dự phòng là 29,2% trong tổng số các chu kỳ hóa trị sau. Đối với các chu kỳ sau, cần đánh giá thêm trường hợp nếu có biến chứng giảm BCTT trước đó trong tình trạng không được dự phòng bằng G-CSF thì ở chu kỳ hiện tại, bệnh nhân vẫn cần phải dự phòng biến cố sốt giảm bạch cầu bằng G-CSF (gọi là dự phòng thứ phát). Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy khi bệnh nhân đã có tiền sử sốt giảm BCTT trước đó sẽ làm tăng nguy cơ sốt giảm BCTT ở các chu kỳ sau với tỷ lệ tái phát từ 50 - 60%. Dự phòng thứ phát bằng G-CSF có thể làm giảm nguy cơ này khoảng 50%. Mục tiêu của dự phòng thứ phát là duy trì cường độ hóa trị liệu và lịch trình điều trị ở các chu kỳ tiếp theo.

Tỷ lệ chu kỳ lạm dụng dự phòng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Liên Hương và cộng sự tại Bệnh viện K (13,4%) và các nghiên cứu khác của thế giới: Waters (34 - 37%)[5], Ramsey (21%)[6], Potosky (18%)[7]. Do đơn giá các thuốc G-CSF vẫn ở mức cao, đặc biệt là Pegfilgrastim, vì vậy, việc lạm dụng dự phòng G-CSF trong những trường hợp không cần thiết sẽ làm tăng cao chi phí điều trị của bệnh nhân ung thư mà không làm tăng chất lượng điều trị và chăm sóc sức khỏe người bệnh.

Tỷ lệ chu kỳ dự phòng phù hợp (không dự phòng bằng G-CSF trong những chu kỳ không cần dự phòng) là 90,5%, một con số khá cao phần nào phản ánh thái độ nghiêm túc trong chỉ định dự phòng sốt giảm bạch cầu do hóa trị liệu bằng thuốc G-CSF.

V. KẾT LUẬN

Dự phòng hạ bạch cầu do hóa trị trên bệnh nhân ung thư vú đã có hiệu quả nhất định làm giảm biến cố giảm BCTT các mức độ, giảm BCTT nặng. Đánh giá đầy đủ các yếu tố nguy cơ và tuân thủ khuyến cáo dự phòng hạ bạch cầu giúp tối ưu hóa điều trị và tránh lạm dụng thuốc kích bạch cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lukasiewicz, S., et al.,** Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers (Basel), 2021. 13(17).
2. **Bộ Y tế,** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. 2020, NXB Y học: Hà Nội. p. 26-36.
3. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Guidelines - Hematopoietic growth factors, version 1.2022. 2021.
4. **Pettengell, R., et al.,** Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. Support Care Cancer, 2008. 16(11): p. 1299-309.
5. **Waters, G.E., et al.,** Comparison of pegfilgrastim prescribing practice to national guidelines at a university hospital outpatient oncology clinic. J Oncol Pract, 2013. 9(4): p. 203-6.
6. **Ramsey, S.D., et al.,** Colony-stimulating factor prescribing patterns in patients receiving chemotherapy for cancer. Am J Manag Care, 2010. 16(9): p. 678-86.
7. **Potosky, A.L., et al.,** Use of colony-stimulating factors with chemotherapy: opportunities for cost savings and improved outcomes. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(12): p. 979-82.

CÁC TỔN THƯƠNG MÔ BỆNH HỌC TẠI PHỔI Ở NHỮNG TRƯỜNG HỢP TỬ VONG DO BỆNH COVID-19

Phan Văn Hiếu[1], Đoàn Thị Phương Thảo[2], Âu Dương Quốc Uy[3], Lưu Đức Tùng[4], Lưu Thị Thu Thảo[5], Lê Quốc Sử[6]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phổi là vị trí chính bị ảnh hưởng và tổn thương phổi là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong bệnh COVID-19. Các báo cáo tử thiết về tổn thương ở phổi cho thấy mức độ phức tạp nội tại của bệnh.

Mục tiêu: Mô tả các tổn thương mô bệnh học ở phổi trên những bệnh nhân tử vong do bệnh COVID-19.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu các hồ sơ giám định pháp y và các tiêu bản tử thiết của 49 trường hợp tử vong do bệnh COVID-19 được giám định pháp y tại Trung tâm pháp Y TP. HCM từ tháng 8 đến tháng 9 năm 2021.

Kết quả: Hầu hết các trường hợp là nữ giới (57,1%), thể trạng mập (65,4%) và dưới 65 tuổi – 81,6% (tuổi trung bình: 51,39 ± 15,8). 77,6% trường hợp không có bệnh lý đi kèm. Đặc điểm đại thể chủ yếu là phù đông đặc phổi (83,7%) và xuất huyết màng phổi (28,6%) hai bên. Đặc điểm vi thể chủ yếu là tổn thương phế nang lan tỏa giai đoạn xuất tiết (100%) và đông máu nội mạch (100%).

Kết luận: Các giai đoạn khác nhau của bệnh lý phổi do COVID-19 có thể xảy ra đồng thời ở các vùng khác nhau của phổi. Tổn thương được phát hiện qua tử thiết chủ yếu là tổn thương phế nang lan tỏa giai đoạn xuất tiết và đông máu nội mạch. Tổn thương phổi là hậu quả của rối loạn đông máu do bệnh COVID-19.

Từ khóa: Tổn thương phổi, mô bệnh học, COVID-19, tử thiết.

SUMMARY

PULMONARY HISTOPATHOLOGICAL LESIONS IN CASES OF DEATH CAUSED BY COVID-19

Background: In COVID-19, the lungs are the main site affected and lung damage is one of the leading causes of death. The involvement of the lungs in autopsy reports demonstrates the disease's inherent complexity.

Objectives: To describe the histopathological lung lesions seen in COVID-19 fatal patient cases.

Subjects and methods: A retrospective cross-sectional descriptive study of forensic examination records and autopsy specimens of 49 deaths due to COVID-19 examined forensically at the Forensic Medicine Center City. HCM from August to September 2021.

[1]*Phòng Giải phẫu bệnh - Trung tâm Pháp y TP. HCM; Bệnh viện Đa khoa Tân Hưng*

[2]*Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM; Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. HCM*

[3]*Phòng Giải phẫu bệnh - Trung tâm Pháp y TP. HCM*

[4]*Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM*

[5]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. HCM*

[6]*Đại Học Y Quốc Gia TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Phương Thảo

Email: thao.dtp@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Results: The majority of cases are female (57.1%), obese (65.4%), younger than 65 years old (81.6%), and discovered in a dead state (71.4%). Comorbidities were absent in 77.6% of patients. The main gross features are bilateral pulmonary consolidation edema and pleural hemorrhage. The main microscopic features are diffuse alveolar damage in the exudative phase (100%) and intravascular coagulation (100%).

Conclusions: Stages of COVID-19 lung disease can occur simultaneously in different areas of the lung. In fatal instances, the pulmpnary histopathological lesions primarily revealed diffuse alveolar damage in the exudative phase and intravascular coagulation. Lung damage is a consequence of blood clotting disorders caused by COVID-19 disease.

Keywords: Pulmonary lesions, histopathology, COVID-19, autopsy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh COVID-19 là một bệnh truyền nhiễm do virus SARS-CoV-2 gây ra. Cũng như các chủng virus corona gây Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS) và Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS), SARS-CoV-2 là một loại virus Corona sử dụng men chuyển hóa angiotensin 2 (ACE2) hiện diện ở phế bào và tế bào nội mô làm thụ thể để xâm nhập tế bào. Điều này giải thích vì sao phổi đóng vai trò là điểm xâm nhập chính của virus[1-3]. Ở mức độ nhẹ, bệnh COVID-19 có thể không có triệu chứng hoặc biểu hiện giống cúm như sốt và ho, trong khi trường hợp nặng gây ra viêm phổi dẫn đến hội chứng nguy kịch hô hấp cấp. Biến chứng hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS) và rối loạn đông máu là một trong những nguyên nhân gây tử vong do bệnh COVID-19[4,5].

Các đặc điểm mô bệnh học của phổi ARDS do COVID-19 bắt nguồn từ tổn thương nghiêm trọng ở phế nang được gọi tổn thương phế nang lan tỏa (TTPNLT)[6]. Tổn thương này được chia thành 3 giai đoạn với các hình thái mô học khác nhau: Giai đoạn xuất tiết (ngày 1 - 7), giai đoạn tổ chức hóa (ngày 7 - 21) và giai đoạn xơ hóa (>21 ngày)[7]. Các báo cáo tử thiết về phổi gần đây cho kết quả phức tạp hơn nhiều đó là bệnh không chỉ gây tổn thương tại phổi mà còn tại các tạng ngoài phổi kèm rối loạn đông máu[8,9,10]. Điều này cho thấy đây là một bệnh tổn thương đa cơ quan.

Mặc dù trên thế giới đã có nhiều báo cáo mô tả kết quả khám nghiệm tử thi ở những trường hợp tử vong dương tính với COVID-19 nhưng tại Việt Nam hiện vẫn chưa có các báo cáo tử thiết theo hiểu biết tốt nhất của chúng tôi. Do đó, một nghiên cứu tử thiết tại Việt Nam là cần thiết để hiểu rõ hơn về các thay đổi mô bệnh học và nguyên nhân gây tử vong của bệnh. Nghiên cứu hiện tại nhằm mục tiêu mô tả các tổn thương mô bệnh học tại phổi (nơi tổn thương chính do bệnh) trên những trường hợp tử vong do COVID-19 tại thời điểm bùng phát dịch ở Thành phố Hồ Chí Minh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Là các hồ sơ giám định pháp y và các tiêu bản tử thiết của những trường hợp đột tử do Bệnh COVID-19, được giám định pháp y tại Trung tâm Pháp y Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8 đến tháng 9 năm 2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn vào:

- Có mổ tử thi.
- Có kết quả RT-PCR dương tính với SARS-CoV-2.
- Có thực hiện xét nghiệm mô bệnh học sau mổ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Những trường hợp chưa rõ danh tính.
- Những trường hợp phân hủy

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu.

2.3. Cỡ mẫu: 49 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.4. Quy trình tiến hành nghiên cứu:

- Lập danh sách các trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.
- Lục lại các hồ sơ liên quan để thu thập các thông tin về đặc điểm pháp y.
- Lục lại các tiêu bản phổi và tiến hành đọc tiêu bản để thu thập các thông tin về tổn thương phế nang và mạch máu phổi. Kết quả được thẩm định độc lập bởi hai chuyên gia có kinh nghiệm.
- Thu thập các thông tin theo phiếu thu thập số liệu đã thiết kế sẵn.
- Tổng hợp, xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm.

2.5. Các phương pháp đánh giá:

- Mô phổi được thu thập từ các cuộc khám nghiệm tử thi những trường hợp tử vong do COVID-19 tại ba vị trí là vùng rốn phổi, vùng nhu mô và vùng màng phổi.
- Tổn thương phế nang lan tỏa được chia thành 3 giai đoạn: Giai đoạn xuất tiết, giai đoạn tổ chức hóa, giai đoạn xơ hóa và được đánh giá theo tác giả Joseph F. Tomashefski[11].
- Tràn dịch/ máu màng phổi được đánh giá dựa trên sự hiện diện dịch/ máu trong khoang màng phổi.
- Tràn khí màng phổi được đánh giá dựa trên hai tiêu chí:

+ (1) Kim tiêm chứa nước chọc vào khoang mang phổi có hiện tượng sủi bọt khí khi rút ngược pít tông,

+ (2) Dấu hiệu xẹp phổi: Hiện tượng mô phổi co nhỏ về phía rốn phổi.

2.6. Các biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm chung: Tuổi, giới, thể trạng, bệnh lý đi kèm,…
- Đặc điểm đại thể của phổi: Khoang màng phổi, phổi phù đông đặc, xuất huyết màng phổi,...
- Đặc điểm vi thể của phổi: giai đoạn bệnh lý phổi và các tổn thương mô bệnh học (màng hyaline, ngấm viêm cấp phế nang, dị sản vảy, đông máu nội mạch,...).

2.7. Phương pháp xử lý số liệu: Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm IBM SPSS Statistics phiên bản 25.

2.8. Đạo đức nghiên cứu: Việc giám định pháp y những trường hợp trên tuân thủ theo quy trình pháp luật. Các thông tin của nạn nhân được bảo mật hoàn toàn, phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung:

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận cả 49 trường hợp đều tử vong ngoài cộng đồng, thời gian tử vong tính đến thời điểm giám định pháp y chủ yếu dưới 12 giờ (65,3%), 100% trường hợp rất khó lấy máu tĩnh mạch đùi và 100% có hiện diện máu đông trong buồng tim. Đặc điểm chung của các trường hợp được thể hiện chi tiết tại Bảng 1. Các trường hợp chủ yếu là nữ giới (57,1%), thể trạng mập (65,4%) và hầu hết là dưới 65 tuổi – 81,6% (trung bình: 51,39 ± 15,8). 77,6% trường hợp không có bệnh lý đi kèm. Tỉ lệ mập ở nhóm tuổi dưới 65 (90,6%) cao hơn nhóm tuổi trên 65 (9,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Toàn bộ các nạn nhân đều có biểu hiện tím mặt và các đầu chi, máu đặc quánh. Tổn thương cơ tim chiếm 87,8% (chủ yếu là thiếu máu cơ tim cấp – 93%).

Bảng 1. Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		Tần số (n)	Tỉ lệ %
Tuổi	≥65	9	18,4
	< 65	40	81,6
Giới	Nữ	28	57,1
	Nam	21	42,9
Thể trạng	Mập	32	65,4
	Trung bình - Gầy	17	34,6
Bệnh lý đi kèm	Bệnh cơ tim do tăng huyết áp	3	6,1
	Thông liên nhĩ nguyên phát	1	2
	Xơ vữa động mạch vành	5	10,3
	Lao đa tạng	1	2,0
	Ung thư tụy giai đoạn cuối	1	2,0
	Không có bệnh lý đi kèm	38	77,6
Biểu hiện tím mặt và các đầu chi		49	100
Máu đặc quánh		49	100

Bảng 2. Nhóm tuổi và thể trạng

Thể trạng	Nhóm tuổi		Giá trị p
	≥65 tuổi	**< 65 tuổi**	
Mập	3 (9,4%)	29 (90,6%)	<0,05
Trung bình – Gầy	6 (35,3%)	11 (64,7%)	

3.2. Tổn thương trên đại thể của phổi:

Bảng 3 mô tả chi tiết đặc điểm đại thể của phổi. Kiểm tra đại thể chủ yếu cho thấy hai phổi phù, đông đặc (83,7%), xuất huyết màng phổi (28,6%). Màng phổi dính vào thành ngực không phổ biến (< 5%). Không thấy tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi và tràn máu màng phổi hai bên.

Bảng 3. Đặc điểm đại thể

Đặc điểm đại thể		Tần số (n)	Tỉ lệ %
Tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi, tràn máu màng phổi	Trái	0/49	0
	Phải	0/49	0
Phổi trái	Phù	5/49	10,2
	Phù đông đặc	41/49	83,7
	Phù, xẹp rải rác	3/49	6,1
Phổi phải	Phù	6/49	12,2
	Phù đông đặc	41/49	83,7
	Phù, xẹp rải rác	2/49	4,1
Xuất huyết màng phổi hai bên		14/49	28,6
Màng phổi dính vào thành ngực	Phải	2/49	4,1
	Trái	1/49	2

3.3. Tổn thương trên vi thể của phổi:

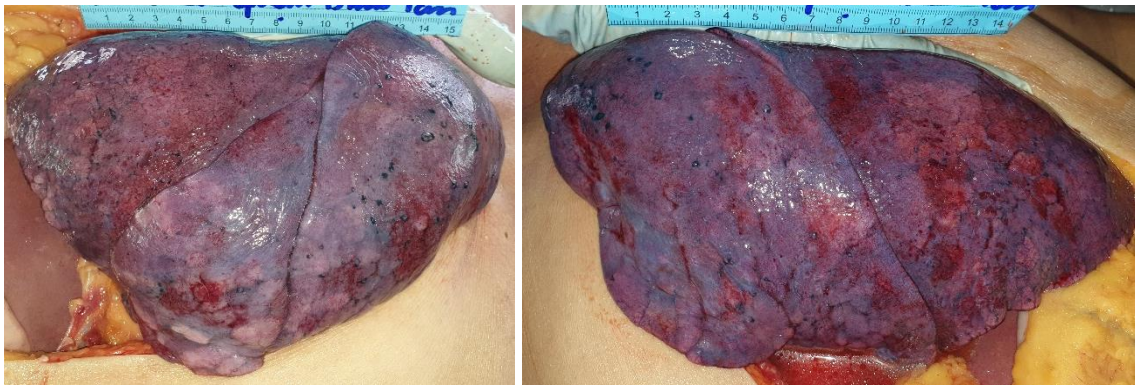
Các tổn thương vi thể được thể hiện chi tiết tại Bảng 4, 5. Nhìn chung, có thể thấy được các giai đoạn khác nhau của tổn thương phế nang lan tỏa tại nhiều vùng khác nhau của phổi. Hình ảnh tổn thương phế nang lan tỏa chủ yếu ở giai đoạn xuất tiết (100%), ít gặp giai đoạn mô hóa (12,2%) và không có giai đoạn xơ hóa. Trong giai đoạn xuất tiết, hình ảnh thường gặp là sung huyết mao mạch (100%), phù nề mô kẽ và phế nang (100%), màng hyaline (100%), hoại tử phế bào 1 (100%). Viêm phế nang cấp chỉ chiếm 30,6%, ít gặp áp xe phổi (6,1%). Hình ảnh đông máu nội mạch luôn hiện diện ở các vùng khác nhau của mô phổi, cả vùng tổn thương lẫn không tổn thương (100%).

Bảng 4. Giai đoạn tổn thương phế nang lan tỏa

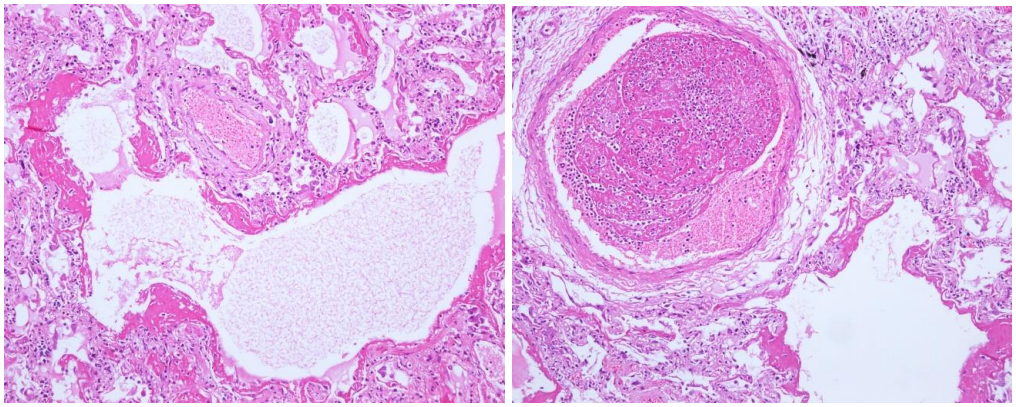
Tổn thương phế nang lan tỏa	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Giai đoạn xuất tiết	49/49	100
Giai đoạn mô hóa	6/49	12,2
Giai đoạn xơ hóa	0/49	0

Bảng 5. Các hình ảnh tổn thương vi thể

Hình ảnh vi thể	Tần số (n)	Tỉ lệ %
Sung huyết mao mạch	49/49	100
Phù mô kẽ và phế nang	49/49	100
Xuất huyết phế nang	10/49	20,4
Màng hyaline	49/49	100
Hoại tử phế bào 1	49/49	100
Viêm phế nang cấp	15/49	30,6
Áp xe phổi	3/49	6,1
Lắng đọng fibrin tại vách và lòng phế nang	3/49	6,1
Viêm mạn xơ hóa mô kẽ	2/49	6,1
Quá sản phế bào 2	3/49	6,1
Dị sản vảy	2/49	6,1
Đông máu nội mạch	49/49	100

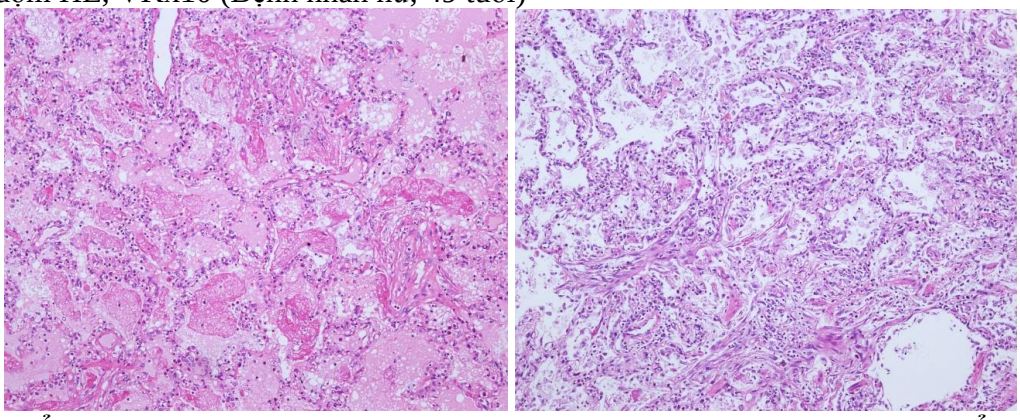


Ảnh 1. Hai phổi phù, đông đặc kèm xuất huyết màng phổi (Bệnh nhân nam, 48 tuổi)



Ảnh 2. TTPNLT giai đoạn xuất tiết và đông máu nội mạch mạch máu phổi

Nhuộm HE, VKx10 (Bệnh nhân nữ, 49 tuổi)



Ảnh 3. Hai giai đoạn TTPNLT ở hai vùng khác nhau trên cùng một phổi

Hình trái: Giai đoạn xuất tiết, hình phải: Giai đoạn tổ chức hóa. Nhuộm HE, VKx4 (Bệnh nhân nữ, 24 tuổi)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung:

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một kết quả ngược lại so với y văn trên thế giới[12] chính là nhóm tử vong dưới 65 tuổi cao hơn so với nhóm tử vong trên 65 tuổi (81,6% và 18,4%) (Bảng 1). Điều này có thể giải thích là do liên quan đến lối sống ít vận động và chế độ ăn thực phẩm chế biến sẵn làm tỉ lệ béo phì ngày càng gia tăng ở người trẻ. Điều này lại càng rõ rệt trong giai đoạn thực hiện giãn cách xã hội tại Thành phố Hồ Chí Minh. Hơn nữa, người trẻ những bệnh nhân trẻ có xu hướng bỏ qua các triệu chứng hô hấp, sốt và không tìm kiến sự trợ giúp y tế sớm trong quá trình nhiễm[13]. Nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận, thể trạng mập chiếm 90,6% ở nhóm dưới 65 tuổi cao hơn nhóm trên 65 tuổi là 9,4%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Một phân tích tổng hợp ghi năm 2022 cũng ghi nhận béo phì làm tăng nguy cơ nghiêm trọng và tử vong ở bệnh COVID-19[14]. Béo phì có liên quan đến nhiều tình trạng bệnh đi kèm như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đại tháo đường,… Béo phì gây ra một loạt biến đổi sinh hóa như: làm tăng các cytokine tiền viêm như IL-6, TNF-α, angiotensin II dẫn đến trầm trọng hơn tình trạng viêm, đồng thời gây giảm các adipokine chống viêm, giảm hoạt động ACE2, gây rối loạn chức

năng nội mô, rối loạn tiểu cầu, gây kích hoạt con đường tăng đông máu,…[14].

4.2. Tổn thương phổi:

Viêm phổi nặng do COVID-19 gây ra tình trạng suy hô hấp cấp tính đáp ứng các tiêu chí của ARDS. Do đó, kể từ khi đại dịch bùng phát, các chiến lược thông khí được đề xuất tương đồng với các chiến lược được khuyến nghị trong hướng dẫn điều trị ARDS[15]. Biểu hiện mô học tại phổi trong giai đoạn cấp của ARDS là tổn thương phế nang lan tỏa (TTPNLT)[6]. Tổn thương này được chia thành 3 giai đoạn với các hình thái mô học khác nhau: Giai đoạn xuất tiết (ngày 1 - 7), giai đoạn tổ chức hóa (ngày 7 - 21) và giai đoạn xơ hóa (>21 ngày)[7]. Quá trình khám nghiệm tử thi cho thấy toàn bộ các trường hợp tử vong đều có biểu hiện tím mặt và các đầu chi, phổi phù đông đặc, sung huyết, xuất huyết màng phổi. Đây là các dấu hiệu kinh điển của ngạt được đánh giá trong giám định pháp y[16]. Kiểm tra vi thể mô phổi sau tử vong cho thấy chủ yếu tổn thương phế nang lan tỏa ở giai đoạn xuất tiết và giai đoạn mô hóa, không thấy giai đoạn xơ hóa. Kết quả này tương đồng với các báo khám nghiệm tử thi khác từ Hoa Kỳ[17], Đức[18], Tây Ban Nha[19], Ý[6], và Trung Quốc[20]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có điểm khác biệt là tỷ lệ TTPNLT giai đoạn xuất tiết (100%) cao hơn giai đoạn mô hóa (12,2%). Điều này có thể giải thích là do sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu trong các báo cáo trên đều là những trường hợp tử vong tại bệnh viện dù đã được can thiệp điều trị tích cực nên diễn tiến của bệnh được kéo dài hơn, tỷ lệ TTPNLT giai đoạn mô hóa cao hơn (tức là trên 7 ngày). Trong khi, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những trường hợp được phát hiện tử vong trong cộng đồng chưa ghi nhận sự can thiệp điều trị chuyên sâu nên phần nào cũng phản ánh được diễn tiến tự nhiên của bệnh COVID-19. Dù ở giai đoạn nào, TTPNLT giai đoạn xuất tiết (hiện tượng phù nề phế nang mô kẽ và sự lắng đọng màng hyaline tại vách phế nang) và giai đoạn tổ chức hóa (sự lắng đọng fibrin tại vách phế nang) đều khiến cho phế nang ngập trong dịch phù và dày thành phế nang mao mạch gây cản trở quá trình trao đổi khí dẫn đến các biểu hiện ngạt gây suy hô hấp cấp. Do đó, 49 trường hợp tử trong trong cộng đồng trong nghiên cứu này đều có biểu hiện ngạt gây suy hô hấp cấp do diễn tiến ARDS của bệnh COVID-19.

Chúng tôi thực hiện khảo sát tổn thương phổi tại ba vị trí là vùng rốn phổi, vùng nhu mô trung tâm và vùng nhu mô gần màng phổi. Nghiên cứu này cho thấy các giai đoạn khác nhau của tổn thương phế nang lan tỏa hiện diện nhiều vùng khác nhau của phổi cụ thể là các hình ảnh TTPNLT giai đoạn mô hóa chủ yếu tại vùng nhu mô gần màng phổi. Điều này đưa ra giả thuyết rằng vùng nhu mô dưới màng phổi là bị ảnh hưởng sớm hơn các vùng còn lại. Tác giả Gattinoni và cộng sự đưa ra giả thuyết rằng giai đoạn đầu của ARDS do COVID-19 được đặc trưng bởi phù phổi kẽ dưới màng phổi mức độ nhẹ khiến phần lớn phổi được thông khí và bảo tồn độ giãn nở hô hấp. Sau đó, trong quá trình diễn biến của bệnh, các phần nhu mô phổi không được thông khí có thể phổ biến dẫn đến độ giãn nở thấp do tình trạng viêm và tính thấm của phổi tăng lên[15]. Do đó, khác với ARDS điển hình, ARDS do COVID-19 có đặc điểm riêng biệt là mặc dù tình trạng thiếu oxy đáng kể nhưng mô phổi tương đối đàn hồi.

Một dấu hiệu kinh điển khác của ngạt trong giám định pháp y cần lưu ý đó là tình trạng pha loãng máu do hiện tượng tăng tiêu

sợi huyết trong máu liên quan đến tăng catecholamine máu[16]. Tuy nhiên, các phát hiện của chúng tôi có điểm trái ngược đó là tình trạng đặc quánh máu (100%) được thể hiện qua việc rất khó rút pit tông bơm tiêm khi lấy máu tại tĩnh mạch đùi, sự hiện diện máu đồng trong buồng tim (100%) đồng thời có huyết khối tại các mạch máu nhỏ và trung bình ở cả vùng tổn thương lẫn vùng không tổn thương tại phổi. Điểm này có điểm khác so với SARS đó là sự hình thành huyết khối chủ yếu ở vùng cấp tính. Các phát hiện này cũng được đề cập trong các báo cáo khác[17,18,19,20]. Các dữ liệu ủng hộ cho giả thuyết được đưa ra trong các nghiên cứu lâm sàng đó là có vai trò của rối loạn đông máu trong sinh bệnh học COVID-19. Nguyên nhân gây rối loạn đông máu được nhiều tác giả đưa ra có thể là do nhiễm virus trực tiếp vào các tế bào nội mô, trạng thái tăng đông máu hay liên quan đến phản ứng miễn dịch toàn thân gây kích hoạt con đường huyết khối[21].

Những bệnh nhân COVID-19 có ARDS sẽ biểu hiện suy hô hấp cần nhập cấp cứu để thở máy, do đó diễn tiến bệnh sẽ kéo dài hơn và chủ yếu TTPNLT giai đoạn mô hóa. Tuy nhiên, khi xét về hoàn cảnh tử vong, chúng tôi nhận thấy cả 49 trường hợp này đều ngoài cộng đồng, thời gian chết chủ yếu dưới 12 giờ, tổn thương mô học phổi chủ yếu là TTPNLT giai đoạn xuất tiết, tổn thương cơ tim chủ yếu là thiếu máu cơ tim cấp. Điều này chứng tỏ trong bối cảnh suy đa tạng, thiếu máu cơ tim cấp là yếu tố chính và tổn thương phổi là yếu tố góp phần gây tử vong các bệnh nhân COVID-19 ngoài cộng đồng. Tổn thương tim, phổi là hậu quả của rối loạn đông máu do bệnh COVID-19.

V. KẾT LUẬN

Các giai đoạn khác nhau của bệnh lý phổi do COVID-19 có thể xảy ra đồng thời ở các vùng khác nhau của phổi. Tổn thương được phát hiện qua tử thiết chủ yếu là tổn thương phế nang lan tỏa giai đoạn xuất tiết và đông máu nội mạch. Tổn thương phổi là hậu quả của rối loạn đông máu do bệnh COVID-19.

VI. LỜI CẢM TẠ

Bài báo được hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huang C, Wang Y, Li X, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England). Feb 15 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
2. **Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS.** Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive care medicine. Apr 2020; 46(4): 586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
3. **Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al.** SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. May 18 2020; 39(10): e105114. doi: 10.15252/embj.20105114.
4. **Asakura H, Ogawa H.** COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. International journal of hematology. Jan 2021; 113(1):45-57. doi:10.1007/s12185-020-03029-y.
5. **Wu C, Chen X, Cai Y, et al.** Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in

Wuhan, China. JAMA Internal Medicine. 2020; 180(7): 934-943. doi: 10.1001/ jamainternmed.2020.0994.

6. **Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al.** Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. The Lancet Infectious diseases. Oct 2020; 20(10):1135-1140. doi:10.1016/s1473-3099(20)30434-5.
7. **Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A.** The pulmonary pathology of COVID-19. Virchows Archiv: An international journal of pathology. Jan 2021; 478(1):137-150. doi:10.1007/s00428-021-03053-1.
8. **Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S.** COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. American journal of clinical pathology. May 5 2020; 153(6):725-733. doi:10.1093/ajcp/aqaa062.
9. **Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D.** Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. Intensive care medicine. Jun 2020; 46(6):1124-1126. doi: 10.1007/ s00134-020-06057-8.
10. **Bryce CH, Calabrese F, Beasley MB.** Modern pathology: An official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. doi: 10.1038/s41379-020-00661-1.
11. **Tomashefski JF.** PULMONARY PATHOLOGY OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. Clinics in Chest Medicine. 2000/09/01/ 2000; 21(3): 435-466. doi: https://doi.org/ 10.1016/S0272-5231(05)70158-1.
12. **Gerontology & geriatric medicine.** doi: 10.1177/23337214211057392.
13. **Huang L, Zhang X, Zhang X, et al.** Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. J Infect. Jun 2020; 80 (6):e1-e13. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.006.
14. **Singh R, Rathore SS, Khan H, et al.** Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 780872. doi: 10.3389/ fendo. 2022.780872.
15. **Meng L, Qiu H, Wan L, et al.** Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. Anesthesiology. Jun 2020; 132(6): 1317-1332. doi:10.1097/aln.0000000000003296.
16. **DiMaio V, Molina D.** DiMaio's Forensic Pathology. 2021.
17. **Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al.** Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet (London, England). Aug 1 2020; 396(10247):320-332. doi:10.1016/s0140-6736(20)31305-2.
18. **Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, et al.** Postmortem Examination of Patients With COVID-19. Jama. Jun 23 2020; 323(24): 2518-2520. doi: 10.1001/jama.2020.8907.
19. **The first COVID-19 autopsy in Spain performed during the early stages of the pandemic.** Revista espanola de patologia: Publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Anatomia Patologica y de la Sociedad Espanola de Citologia. Jul-Sep 2020; 53(3):182-187. doi: 10.1016/ j.patol. 2020.05.004.
20. **Ding Y, Wang H, Shen H, et al.** The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. The Journal of pathology. Jul 2003; 200(3):282-9. doi:10.1002/path.1440.
21. **Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS.** COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. Nov 2020; 33(11):2156-2168. doi:10.1038/s41379-020-00661-1.

XẠ TRỊ - KỸ THUẬT PHÓNG XẠ

ĐÁP ỨNG VỚI XẠ TRỊ GIẢM SỐ PHÂN LIỀU TRONG UNG THƯ THANH QUẢN GIAI ĐOẠN SỚM

Nguyễn Kỷ Cương[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Đánh giá tình trạng kiểm soát tại chỗ, (2) đánh giá tác dụng phụ sớm của phác đồ xạ trị giảm số phân liều trong ung thư thanh quản giai đoạn sớm và (3) Khảo sát chất lượng giọng nói sau xạ trị giảm số phân liều trong ung thư thanh quản giai đoạn sớm.

Đối tượng, phương pháp: Thiết kế nghiên cứu: Tiền cứu, can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.Bệnh nhân được xạ trị triệt để với tổng liều 63Gy trong 28 phân liều. Tất cả bệnh nhân ung thư thanh quản nhập khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2022 theo các tiêu chí thu nhận và loại trừ.

Kết quả: Chúng tôi thu nhận được 34 bệnh nhân theo các tiêu chuẩn lựa chọn. 100% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn sau 3 tháng trên hình ảnh nội soi tai mũi họng và siêu âm vùng cổ. Kết thúc nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp tái phát tại chỗ. Kiểm soát tại chỗ đạt 91,2%. Tỷ lệ sống còn đạt 94,1% (2 bệnh nhân tử vong do bệnh lý khác, không ghi nhận tái phát thanh quản tại thời điểm tử vong). Tình trạng viêm da và đau họng do xạ trị được ghi nhận ở hơn 90% bệnh nhân, và đều ở mức độ nhẹ, grad 1 theo phân độ CTCAE 4.0. Chỉ số khuyết tật giọng nói sau điều trị có cải thiện so với trước điều trị, bất kể vị trí bướu.

Kết luận: Xạ trị giảm số phân liều 2,25Gy x 28 phân liều trong ung thư thanh quản giai đoạn sớm đạt kiểm soát tại chỗ 91,2%, tác dụng phụ không đáng kể và đạt được cải thiện giọng nói sau điều trị. Nhóm nghiên cứu chúng tôi cũng hy vọng sẽ có những nghiên cứu tiếp theo với thời gian theo dõi lâu hơn nhằm đánh giá hiệu quả cả phác đồ và các độc tính muộn.

Từ khóa: Ung thư thanh quản, ung thư thanh quản giai đoạn sớm, xạ trị, xạ trị giảm số phân liều.

SUMMARY

EFFICACY OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR EARLY STAGE GLOTTIC CANCER

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the treatment outcomes, early toxicity and voice reservation profile of patients with early glottic cancer who underwent hypofractionated radiation therapy (RT) with 2.25Gy per fraction.

Materials and methods: A prospective randomized uncontrolled trial was performed of 34 patients T1N0M0 glottic cancer who underwent definitive RT. The dose fractionation scheme is 63Gy in 28 fractions. Results: the trial was performed from May 2019 to May 2022. All the patients have complete response at 3 months

[1]*Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Kỷ Cương
Email: nguyenkycuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 05/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

follow-up. With a median follow-up of 15.9 months (range, 3 months to 32 months), 3 local recurence was reported. These patients were treated with surgery and no adjuvant treatment needed. Acute radiation dermatitis (90%) was frequent. Only grade 1 toxicity was reported. All the patients have improved in voice quality which was described by voice handicap index (VHI).

Conclusion: Hypofractionated RT with fraction size of 2.25Gy for early glottic cancer is effective, well voice reservated with no severe toxicities. We expect to report additional data with larger patients and longer follow-up.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, để điều trị ung thư thanh quản giai đoạn sớm có hai mô thức là phẫu thuật và xạ trị. Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ khá tương đồng trong các nghiên cứu về phẫu thuật và xạ trị ở bệnh nhân ung thư thanh quản giai đoạn sớm T1, tỉ lệ dao động 90 - 95%[5]. Tuy nhiên, để bảo tồn chất lượng giọng nói sau điều trị thì xạ trị vẫn là mô thức được lựa chọn ưu tiên hơn[5,3].

Một trong những yếu tố tiên lượng cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ đó chính là tổng thời gian xạ trị[5]. Tổng thời gian này liên quan với phân liều xạ. Do đó nếu nâng phân liều xạ để giảm số phân liều thì kết quả điều trị sẽ tốt hơn. Tuy nhiên khi nâng phân liều xạ thì cần chú ý tới độc tính sớm và muộn. Do đó cần tìm ra phân liều xạ phù hợp để cân bằng giữa hiệu quả và độc tính của phác đồ điều trị. Năm 2006, Yamazaki và cộng sự công bố nghiên cứu kéo dài trong vòng 8 năm so sánh trực tiếp giữa phân liều xạ quy ước 2Gy và phân liều 2,25Gy trong ung thư dây thanh T1[8]. Nghiên cứu đã cho thấy xạ trị giảm số phân liều hiệu quả hơn trong việc kiểm soát tại chỗ và không làm tăng thêm các tác dụng phụ không mong muốn. Tiếp nối nghiên cứu đó, nhiều nghiên cứu khác được thực hiện với các kết quả tương tự.

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về xạ trị đối với ung thư thanh quản giai đoạn sớm. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mong muốn áp dụng kỹ thuật mới xạ trị giảm số phân liều ung thư thanh quản giai đoạn sớm tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. Với câu hỏi nghiên cứu được đặt ra là ***"Phác đồ xạ trị giảm số phân liều trong ung thư thanh quản giai đoạn sớm tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM có cho kết quả điều trị tương tự với các điều trị trước đây hay không?"***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Tiền cứu, can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

2.2. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả bệnh nhân ung thư thanh quản nhập khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM theo các tiêu chí thu nhận và loại trừ như sau:

Tiêu chuẩn thu nhận

- Ung thư thanh quản T1N0M0.
- Mô bệnh học: Carcinom tế bào gai.
- Chỉ số hoạt động cơ thể KPS ≥ 80.
- Không đồng mắc bệnh lý ung thư khác.
- Chưa từng xạ trị vùng đầu cổ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân không hoàn tất phác đồ xạ trị.
- Bệnh nhân không tuân thủ theo dõi.

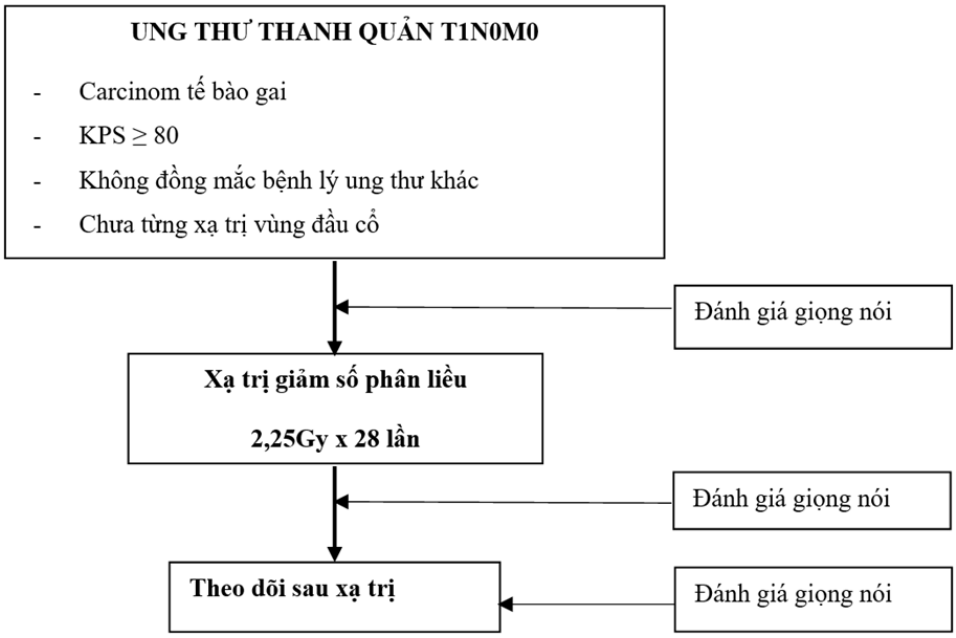
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2022 tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

2.4. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu:

Thu thập số liệu vào bảng thu thập số liệu (phụ lục), ghi nhận các biến theo hồ sơ bệnh án, kết quả cận lâm sàng, phiếu xạ trị, tờ điều trị. Tác dụng phụ sớm của xạ trị ghi nhận theo bảng đánh giá CTCAE 4.0. Đánh giá đáp ứng: theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Đánh giá giọng nói bằng bảng công cụ VHI.

2.5. Quy trình nghiên cứu:



Tiến hành chiếu tia xạ. Trong quá trình chiếu tia xạ, cử động của bệnh nhân như nuốt, ho… được giám sát bằng hệ thống giám sát bề mặt (OSMS – Optical Surface Management System).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu từ ngày 01/05/2019 đến 01/05/2022, chúng tôi đã thu nhận được 34 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của nhóm nghiên cứu: Độ tuổi trung bình 65,4 tuổi. Tỉ số nam: nữ là 16:1. Đa phần bệnh nhân đang còn hoặc đã từng hút thuốc lá, chiếm tỉ lệ 88,2%. Các bệnh nhân đều có tổng trạng tốt, bệnh nội khoa đi kèm được kiểm soát ổn định. Tất cả các trường hợp đều có mô bệnh học là carcinôm tế bào gai. Gần 60% bướu ở 1 bên dây thanh và có lan đến mép trước. Tổng số ngày xạ trị trung bình là 41 ngày. Không có bệnh nhân nào bị gián đoạn.

3.2. Đặc điểm về kiểm soát tại chỗ:

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được theo dõi sau xạ trị ít nhất 3 tháng. Bệnh nhân có thời gian theo dõi dài nhất là 32 tháng. Trung bình là 15,9 tháng. Đánh giá đáp ứng điều trị bằng khám lâm sàng, nội soi tai mũi họng gián tiếp, siêu âm cổ và chụp CT-scan vùng đầu cổ hàm mặt. 100% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn sau 3 tháng trên hình ảnh nội soi tai mũi họng và siêu âm vùng cổ. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 3 ca tái phát tại chỗ. Cả 3 trường hợp tái phát đều được ghi nhận trên hình ảnh nội soi và CT-scan. Các trường hợp tái phát được bấm sinh thiết qua nội soi

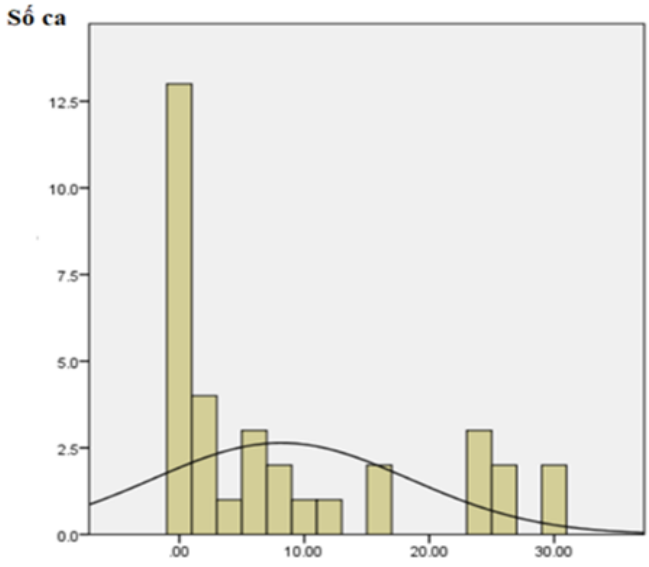
để có bằng chứng về mô bệnh học.

3.3. Đặc điểm về tác dụng phụ sớm của xạ trị:

Tất cả các bệnh nhân đều không có triệu chứng nặng gây gián đoạn xạ trị. Tình trạng viêm da được ghi nhận từ khoảng lần xạ thứ 7, trung bình là sau 19 phân liều. Còn đối với tình trạng đau họng khi nói chuyện hoặc nuốt, chỉ ở mức độ nhẹ, không làm bệnh nhân thay đổi ăn uống sinh hoạt so với trước khi xạ trị. Triệu chứng được kiểm soát với thuốc kháng viêm, giảm đau mức độ nhẹ. Có 7 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ho, ghi nhận ở khoảng lần xạ thứ 13. Khi tái khám sau xạ trị 1 tháng, đa phần các bệnh nhân đều còn xạm màu da trong trường chiếu xạ so với màu da vùng lận cận. Đậm độ của vùng da sau xạ có giảm hơn so với khi bệnh nhân vừa kết thúc xạ trị. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều không còn triệu chứng đau họng. Chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp bệnh nhân còn ho khan sau 1 tháng. Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều không còn các triệu chứng ghi nhận được trong quá trình xạ trị.

3.4. Đánh giá chất lượng giọng nói:

Tất cả bệnh nhân được khảo sát giọng nói ở thời điểm trước điều trị, ngay sau khi ngưng xạ và 3 tháng sau khi ngưng xạ bằng bảng câu hỏi VHI. Tổng kết và phân tích các kết quả thu được từ các bảng câu hỏi, chúng tôi ghi nhận: So sánh điểm số VHI trước điều trị và điểm số VHI ngay khi hoàn tất xạ trị chúng tôi ghi nhận vẫn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$). Khi so sánh điểm số VHI trước điều trị và điểm số VHI sau xạ trị 3 tháng chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở thời điểm sau xạ trị 3 tháng, chúng tôi ghi nhận điểm số VHI đa phần là các giá trị 0 điểm, chiếm tỉ lệ 38,2%. Đây là phân nhóm bình thường của thang điểm đánh giá chất lượng giọng nói.



Chúng tôi chia nhóm theo vị trí bướu (1 bên dây thanh, 2 bên dây thanh, liên quan mép trước) để khảo sát mối tương quan với sự thay đổi điểm VHI tại các thời điểm khảo sát. Bất kể vị trí bướu thì điểm số VHI sau điều trị đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Xạ trị đóng một vai trò quan trọng trong việc điều trị tại chỗ các bệnh lý ung thư. Trong bệnh lý ung thư thanh quản, xạ trị giúp loại bỏ khối u, bảo tồn cơ quan lành từ đó bảo tồn giọng nói. Đặc biệt phù hợp trên những bệnh nhân có chống chỉ định của việc gây mê trong lúc phẫu thuật hoặc dựa vào mong muốn của bệnh nhân không muốn mất đi một phần nào của cơ thể mình.

Đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng của nghiên cứu có sự tương đồng với các nghiên cứu khác về xạ trị trong ung thư thanh quản giai đoạn sớm.

4.1. Kiểm soát tại chỗ:

Theo tác giả Rudoltz et al, phân liều xạ và tổng thời gian xạ trị là hai yếu tố ảnh hưởng đến kiểm soát tại chỗ[7]. Cụ thể, khi xạ với phân liều < 2Gy, kiểm soát tại chỗ chỉ đạt 62% so với 87% kiểm soát tại chỗ khi xạ với phân liều ≥ 2Gy (p = 0,006). Về thời gian xạ trị, 100% đạt kiểm soát tại chỗ khi bệnh nhân hoàn tất việc xạ trị trong vòng 42 ngày, 91% nếu xạ trị trong khoảng 43 - 46 ngày, 74% nếu xạ trong 47 - 50 ngày, 65% nếu xạ trong 51 - 54 ngày và 50% nếu xạ trong 55 - 66 ngày (p = 0,001). Như vậy, đối với ung thư thanh quản T1 loại carcinoma tế bào gai, phân liều xạ và tổng thời gian hoàn tất xạ trị là hai yếu tố ảnh hưởng đến kiểm soát tại chỗ.

Trong số các bệnh nhân của chúng tôi, có 24 bệnh nhân hoàn tất xạ trị trong vòng 42 ngày (70,6%), 6 bệnh nhân xạ trong vòng 43 - 46 ngày, 4 bệnh nhân xạ trong 47 - 50 ngày và 1 bệnh nhân kết thúc xạ trị trong 52 ngày. Lí do trì hoãn do máy hư, xét nghiệm COVID-19, nghỉ lễ.

Còn theo tác giả Cetinayak, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ liên quan đến giai đoạn bướu và yếu tố bướu lan đến mép trước[2]. Nghiên cứu được thực hiện trên 299 bệnh nhân ung thư thanh quản T1-2N0 từ năm 1991 đến năm 2017, sử dụng phác đồ xạ với phân liều tiêu chuẩn 2Gy, tổng liều xạ 66 - 70Gy. Tác giả phân tích 4 yếu tố tiên lượng kiểm soát tại chỗ gồm giai đoạn bướu, bướu lan mép trước, kỹ thuật xạ trị và năng lượng chùm tia. Kết quả ghi nhận chỉ có giai đoạn bướu và bướu lan mép trước là liên quan đến kiểm soát tại chỗ. Cụ thể, kiểm soát tại chỗ đạt 93,1% cho bướu T1 và 78,7% cho bướu T2 (p = 0,001). Khi bướu chưa lan mép trước thì tỉ lệ kiểm soát tại chỗ đạt 92,7% và khi bướu lan mép trước tỉ lệ này còn 85,6% (p < 0,001).

Tác giả Quách Thanh Khánh thực hiện nghiên cứu trên 31 bệnh nhân ung thư thanh quản thanh môn giai đoạn T1N0M0[6]. Phác đồ xạ trị được sử dụng là tổng liều 66 - 70Gy, phân liều chuẩn 2Gy, xạ trị 1 lần mỗi ngày và 5 ngày trong tuần. Thời gian theo dõi của nghiên cứu trung bình là 19,8 tháng, ít nhất là 6 tháng và nhiều nhất là 38 tháng. Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ đạt 96,8%. Tác giả cũng phân tích các yếu tố có thể liên quan đến kiểm soát tại chỗ như: Tuổi, giai đoạn bướu, vị trí bướu xâm lấn mép trước, tổng liều xạ, thể tích xạ trị. Tuy nhiên các yếu tố này đều không liên quan đến tỉ lệ kiểm soát tại chỗ. Điều này có khác với một vài nghiên cứu khác được tác giả so sánh. Tác giả lý giải có thể là do nghiên cứu có số mẫu còn ít và

thời gian chưa được dài như các nghiên cứu khác.

Trong nghiên cứu này, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp tái phát. Cả 3 trường hợp tái phát đều được phẫu thuật và ghi nhận đến khi kết thúc nghiên cứu cả 3 bệnh nhân đều ổn định. Tổng kết lại qua nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận 91,2% (31 bệnh nhân) đáp ứng hoàn toàn, kết quả tương đồng với nghiên cứu của Yamazaki và nhiều nghiên cứu khác trên thế giới về tỉ lệ kiểm soát tại chỗ[8]. Tuy nhiên chúng tôi chưa tìm ra yếu tố tiên lượng cho việc kiểm soát tại chỗ. Có thể do thời gian nghiên cứu của chúng tôi chưa bằng các nghiên cứu khác, số mẫu đạt được còn ít.

	Số bệnh nhân	Giai đoạn	Phân liều/ tổng liều	Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ	Biến chứng
Quách Thanh Khánh	31	T1N0	2Gy/66 - 70Gy	96.8%	Viêm da độ 2
Cetinayak	299	T1 - 2N0	2Gy/66 - 70Gy	93.1% (T1) 78,2% (T2)	
Yamazaki	180	T1N0	2Gy/66Gy (89) 2.25Gy/63Gy (91)	77% 92%	Viêm da, viêm niêm mạc độ 1 - 12
Nghiên cứu này	34	T1N0	2.25Gy/63Gy	91,2%	Viêm da, niêm mạc độ 1

4.2. Tác dụng phụ sớm:

Hai tác dụng phụ của việc điều trị là viêm da và đau họng được ghi nhận nhiều nhất. Số trường hợp viêm da độ 1 chiếm đến 94,1%. Có hai trường hợp không ghi nhận triệu chứng viêm da. Còn vấn đề đau họng khi nói chuyện hoặc nuốt cũng được ghi nhận ở phần lớn các bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 91,2%. Mức độ đau họng được kiểm soát bằng thuốc giảm đau, kháng viêm mức độ nhẹ. Hai triệu chứng này được ghi nhận chỉ ở mức độ I theo CTCAE 4.0. Không ảnh hưởng đến sinh hoạt và gây gián đoạn việc điều trị của bệnh nhân.

Theo tác giả Quách Thanh Khánh, tổng liều xạ là yếu tố liên quan đến mức độ viêm da[6]. Cụ thể trong nghiên cứu 31 bệnh nhân ung thư thanh môn T1N0, xạ trị khu trú với tổng liều 66 - 70Gy, tác giả ghi nhận có 22,6% bệnh nhân bị viêm da độ 2. Và khi phân tích các số liệu thu thập được, tác giả ghi nhận là do tổng liều xạ cao.

Có thể thấy việc giảm số phân liều, tăng liều xạ lên 2,25Gy với tổng liều xạ 63Gy không gây ra nhiều tác dụng phụ hơn khi xạ với phân liều tiêu chuẩn. Đây là đặc điểm quan trọng của xạ trị giảm số phân liều. Điều này giúp bệnh nhân tuân thủ phác đồ tốt hơn.

4.3. Chất lượng giọng nói:

Năm 2008, nhóm tác giả Bộ môn Tai - Mũi - Họng – Đại học Y Dược TP. HCM đã xây dựng và khảo sát phiên bản tiếng Việt của VHI trên bệnh nhân[4]. Khảo sát cho thấy bản dịch phù hợp với bệnh nhân Việt Nam mà vẫn bám sát bản gốc. Thế nên trong nghiên cứu này chúng tôi chọn công cụ VHI phiên bản tiếng Việt để khảo sát chất lượng giọng nói cho bệnh nhân. Bảng câu hỏi gồm 30 câu, đánh giá chất lượng giọng nói ở cả 3 mặt là mặt chức năng, mặt cảm xúc và mặt thực thể.

Tác giả Al-Mamgani và cộng sự đã dùng bảng câu hỏi VHI để đánh giá chất lượng giọng nói ở 233 bệnh nhân sau điều trị ung thư thanh quản[1]. Tác giả nhận thấy từ sau 3 tháng, chất lượng giọng nói gần như không thay đổi. Do đó, trong nghiên cứu này chúng

tôi đánh giá chất lượng giọng nói của bệnh nhân ở 3 thời điểm gồm trước khi điều trị, ngay khi hoàn tất xạ trị và sau xạ trị 3 tháng.

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có thể thấy mặc dù số lượng bệnh nhân chưa nhiều cũng đã ghi nhận được sự cải thiện chất lượng giọng nói sau xạ trị. Đánh giá kết quả sau điều trị cho thấy tất cả bệnh nhân đều cải thiện giọng nói nhiều sau 3 tháng. Phân tích yếu tố vị trí bướu, chúng tôi nhận thấy không có sự ảnh hưởng đến việc cải thiện chất lượng giọng nói trong nghiên cứu này. Và với thời gian theo dõi bệnh còn ngắn, chúng tôi chưa đánh giá được sự thay đổi của giọng nói theo thời gian.

V. KẾT LUẬN

Xạ trị giảm số phân liều 2,25Gy x 28 phân liều trong ung thư thanh quản giai đoạn sớm đạt kiểm soát tại chỗ 91,2%, tác dụng phụ không đáng kể và đạt được cải thiện giọng nói sau điều trị. Nhóm nghiên cứu chúng tôi cũng hy vọng sẽ có những nghiên cứu tiếp theo với thời gian theo dõi lâu hơn nhằm đánh giá hiệu quả và các độc tính muộn của phác đồ xạ trị giảm số phân liều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Mamgani A, van Rooij PH, Woutersen DP, et al.** Radiotherapy for T1-2N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. Clinical Otolaryngology. 2013; 38(4):306-312. doi:https://doi.org/10.1111/coa.12139.
2. **Cetinayak O, Dogan E, Kuru A, et al.** Outcome of Early-Stage Glottic Laryngeal Carcinoma Patients Treated with Radical Radiotherapy Using Different Techniques. J Oncol. 2019; 2019:8640549. Published 2019 Nov 6. doi:10.1155/2019/8640549.
3. **Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady.** (2019)," Laryngeal cancer: Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 7th, Wolters Kluwer, Philadelphia, chapter 50, pp.3368 – 3327.
4. **Huỳnh Quang Trí, Nguyễn Hoàng Nam, Nguyễn Hữu Khôi, Phạm Lê An** (2008), "Xây dựng VHI (Voice Handicape Index) phiên bản tiếng Việt", trong Y học TP Hồ Chí Minh, tập 12, Phụ bản số 1.
5. **Mendenhall, W.M., Werning, J.W., Hinerman, R.W., Amdur, R.J. and Villaret, D.B.** (2004), Management of T1–T2 glottic carcinomas. Cancer, 100: 1786-1792. https://doi.org/10.1002/cncr.20181.
6. **Quách Thanh Khánh,** Xạ trị ung thư thanh môn giai đoạn sớm T1a, T1b. Luận văn BS.CKII, Đại học Y Dược TP. HCM. 2008.
7. **Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M.** Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 26(5):767-772. doi:10.1016/0360-3016(93)90490-m.
8. **Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M.** Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64(1):77-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014.

XẠ TRỊ LẠI ĐỐI VỚI UNG THƯ ĐẦU CỔ

Trần Lan Phương[1], Trần Anh Hải Hà[1]

TÓM TẮT

Xạ trị lại đối với ung thư đầu cổ là quyết định khó khăn đối với bác sĩ xạ trị và bệnh nhân, đòi hỏi phải có sự cân bằng giữa việc kiểm soát bệnh và mức độ độc tính. Với sự ra đời của các kỹ thuật xạ trị mới hơn, chính xác hơn, chẳng hạn như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị proton và xạ trị định vị thân (SBRT), giúp tăng khả năng kiểm soát bướu và bảo tồn cơ quan lân cận, là một hứa hẹn cải thiện hiệu quả và tỷ lệ biến chứng đối với bệnh nhân xạ trị lại. Tổng quan này thảo luận về lựa chọn bệnh nhân xạ trị lại, sự kết hợp với hóa trị, kỹ thuật xạ trị, thể tích xạ trị, liều xạ trị, cũng như liều cơ quan lành.

Từ khóa: Ung thư đầu cổ, tái phát, xạ trị lại, kỹ thuật xạ trị, độc tính.

SUMMARY

RE - IRRADIATION FOR HEAD AND NECK CANCER

Reirradiation for head and neck cancer is one of the most challenging decision-making processes for radiation oncologists and patients. A balance has to be achieved between local control and toxicities. With the advent of newer, more precise radiotherapy techniques, such as intensity-modulated radiotherapy (IMRT), proton radiotherapy, and stereotactic body radiotherapy (SBRT), helps to increase tumor control and preserve organ at risk, promises to improve both efficacy and morbidity in reirradiated patients. This review will discuss about the selection patients for reirradiation, the integration of concurrent chemotherapy, radiation technique, treatment volume, dose, and dose contraints for organ at risk.

Keywords: Head and neck cancer; Recurrent; Re-irradiation; Radiation Therapy techniques, Toxicity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư đầu cổ nhưng tái phát vẫn là một vấn đề lớn, với tỷ lệ tái phát tại chỗ - tại vùng là 15 – 50%, thường không có triệu chứng, xảy ra trong vòng 2 năm đầu sau khi điều trị. Phẫu thuật cứu vớt là phương pháp chữa khỏi thường được lựa chọn cho bệnh nhân tái phát tại chỗ có thể phẫu thuật được. Đối với ung thư đầu cổ tái phát, chỉ có 15 – 30% bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật và thời gian sống còn sau 5 năm khoảng 16 – 36%. Trong phần lớn các trường hợp, phẫu thuật cứu vớt là không khả thi hoặc có thể thực hiện được nhưng biến chứng nặng nề và tỷ lệ thành công hạn chế. Khi không thể điều trị lại bằng phẫu thuật, tiên lượng của bệnh nhân thường không cao. Thời gian trung bình sống còn của bệnh nhân không được điều trị, được hóa trị liệu giảm nhẹ và xạ trị quy ước lần lượt là 3 – 5, 6 – 9 và 9 – 14 tháng. Trước đây, hóa trị giảm nhẹ là phương pháp chính cho những bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát không thể phẫu thuật được hoặc đã xạ trị liều

[1]*Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Lan Phương
Email: tranphuong20988@yahoo.com
Ngày nhận bài: 12/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

cao. Với sự xuất hiện của kỹ thuật mới, xạ trị lại các bướu tái phát đã được quan tâm lựa chọn nhiều hơn. Khi xạ trị lại cần xem xét lựa chọn bệnh nhân, tỷ lệ độc tính khi xạ trị lại, kỹ thuật xạ trị lại, lựa chọn tổng liều, phân liều cũng như phân bố liều để có thể giảm liều tác dụng phụ lên mô lành nhưng vẫn đảm bảo kiểm soát được bướu[1].

II. NHỮNG YẾU TỐ KHÓ KHĂN ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUYẾT ĐỊNH LỰA CHỌN XẠ TRỊ LẠI

Thứ nhất, khối bướu tái phát hoặc khối bướu nguyên phát thứ hai thường không đồng nhất. Một số khối bướu có thể khu trú, và điều trị khỏi bằng phẫu thuật hoặc xạ trị; trong khi, những khối bướu khác thì xâm lấn rộng. Đặc điểm khối bướu khác nhau có thể là nguyên nhân thất bại sau xạ trị lại, một số khối bướu tái phát trong trường chiếu xạ và một số khác tái phát ngoài trường chiếu xạ.Các đặc điểm khác liên quan đến khối bướu như tình trạng nhiễm HPV, vị trí nguyên phát, giai đoạn bướu ban đầu, điều trị trước đó đều ảnh hưởng tới sống còn khi bệnh tái phát.

Thứ hai, bản thân bệnh nhân có thể có nhiều bệnh lý đi kèm và biến chứng liên quan đến biến chứng điều trị trước đó.

Thứ ba, các lựa chọn điều trị ung thư đầu cổ tái phát đã nghiên cứu từ các thử nghiệm lâm sàng RTOG 9610, RTOG 9911 với các kỹ thuật xạ trị IMRT, SBRT, xạ trị hạt nặng giúp giảm độc tính mà không ảnh hưởng tới việc kiểm soát tại chỗ tại vùng. Các lựa chọn phẫu thuật qua ngã miệng và liệu pháp toàn thân có thể được mở rộng. Trong kỷ nguyên bùng nổ về liệu pháp miễn dịch, bệnh nhân có thể từ chối việc xạ trị lại và chấp nhận tham gia thử nghiệm lâm sàng[2].

III. ĐÁNH GIÁ VÀ LỰA CHỌN BỆNH NHÂN XẠ TRỊ LẠI

Lựa chọn bệnh nhân có lẽ là bước quan trọng nhất để đạt được lợi ích khi xạ trị lại. Cùng với quá trình đánh giá xạ trị lại, nên thảo luận với một bác sĩ phẫu thuật có trình độ để bàn về những ưu điểm và hạn chế của việc phẫu thuật bướu tái phát, điều này sẽ giúp làm rõ vai trò của xạ trị lại. Khi thảo luận về xạ trị lại, bệnh nhân nên hiểu rằng xạ trị hiếm khi có tác dụng điều trị triệt để. Nếu bệnh nhân vẫn muốn xạ trị lại, thì cần có sự hiểu biết về diễn biến bệnh, tình trạng chức năng hiện tại và tiền sử bệnh, để đảm bảo khả năng phù hợp xạ trị lại, cũng như thảo luận đầy đủ thông tin xung quanh các mục tiêu điều trị và mong đợi. Việc đánh giá trước khi chiếu xạ lại phải bao gồm khám toàn diện, PET, CT-scan có tiêm thuốc cản quang. Chụp cộng hưởng từ (MRI) có thể hữu ích nếu các phương tiện hình ảnh khác không cung cấp đủ thông tin để đánh giá tình trạng bệnh. Chẩn đoán giải phẫu bệnh, HPV, EBV, mức độ biểu hiện PDL1 nên được thực hiện.

Đối với yếu tố bệnh nhân cần xem xét tổng liều mà bướu và mô lành đã nhận ở lần xạ đầu tiên, tác dụng phụ muộn, chức năng nuốt, đau, thể trạng chung, hỗ trợ xã hội, tình trạng hút thuốc lá. Rối loạn chức năng cơ quan là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng như phải ăn qua sonde, khai khí đạo, và tổn thương mô mềm.

Thời gian giữa hai lần xạ theo RTOG khuyến nghị nên cách ít nhất 6 tháng. Nghiên cứu hồi cứu cho thấy thời gian tái phát giữa hai lần xạ trị ngắn làm giảm sống còn, và không nên xạ trị lại. Hiện nay, có nhiều hệ thống giúp nhà lâm sàng tiên lượng và lựa chọn bệnh nhân xạ trị lại. Nghiên cứu đa

trung tâm MIRI (Multi-Institution Re-Irradiation) chia làm 3 nhóm RPA (Recursive Partitioning Analysis): nhóm I bao gồm bệnh nhân tái phát sau hơn 2 năm và bướu tái phát có khả năng phẫu thuật được, nhóm II là bệnh nhân bệnh nhân tái phát sau hơn 2 năm và bướu tái phát không thể phẫu thuật được hoặc tái phát dưới 2 năm nhưng không phải khai khí đạo và ăn qua ống, nhóm III là những trường hợp còn lại. Nhóm I là nhóm thuận lợi nhất với tỷ lệ OS 2 năm trên 62%, sau 4 năm trên 40%, nhóm II OS 2 năm 40%, còn nhóm III OS 2 năm chỉ 16,8% , gần như không sống qua khỏi 4 năm. Chính vì vậy, lựa chọn xạ trị lại cho nhóm III nên hạn chế[3].

IV. LIỀU XẠ TRỊ LẠI

Phân liều xạ trị là tiêu chí quan trọng để tiêu diệt các tế bào bướu. Hiện nay, có rất nhiều phác đồ xạ như xạ đa phân liều, xạ trị tăng tốc, xạ trị giảm phân liều. Trong xạ trị đa phân liều, liều được chia nhỏ mỗi phân liều với 2 - 3 lần xạ trong ngày để đạt hiệu quả sinh học cao cho bướu, làm tăng nhạy xạ thông qua tái sắp xếp các pha trong chu kỳ tế bào, và giảm được độc tính muộn lên cơ quan, thường được lựa chọn để xạ trị lại.

Thường có sự tranh luận về liều xạ trị lại tối ưu. Tổng liều hiệu dụng sinh học (BED) >72Gy hay tương đương với liều quy đổi 2Gy là 60Gy (EQD2) giúp cải thiện OS hơn so với liều thấp.

Xạ trị giảm phân liều với tổng liều BED 48Gy trong 5 phân liều cũng đem lại kết quả tương đương về mặt OS, PFS nhưng có thể gia tăng độc tính muộn.

Vì vậy, phác đồ thường được chấp nhận và hiệu quả là 60Gy trong 30 phân liều 6 tuần điều trị, hoặc phác đồ 64Gy trong 54 phân liều, 2 phân liều một ngày trong 5,5 tuần.

Liều lựa chọn nên dựa trên kỹ thuật xạ trị được sử dụng, thể tích bướu tái phát, liều các cơ quan lành đã nhận trước đó. Xạ trị giảm phân liều rất phù hợp với trường hợp bướu nhỏ cách xa động mạch cảnh và tủy sống, tuy nhiên cũng nên cân nhắc vì nguy cơ tăng độc tính muộn[4].

V. XÁC ĐỊNH THỂ TÍCH XẠ TRỊ LẠI

Sau khi xạ trị và phẫu thuật, dẫn lưu bạch huyết bình thường bị thay đổi. Vì vậy, các khối bướu tái phát vùng đầu cổ sẽ di căn hạch không theo mô hình dự kiến dựa trên vị trí và kích thước của bướu tái phát. Các nghiên cứu về xạ hình bạch huyết cho thấy rằng trong khoảng hai phần ba trường hợp, dòng bạch huyết bị thay đổi sau xạ trị. Xạ trị hạch dự phòng không được chỉ định khi xạ trị lại vì làm tăng thể tích xạ và tăng độc tính. Xác định thể tích bướu đại thể nên sử dụng hình ảnh MRI và PET. Kết hợp PET trong lập kế hoạch xạ trị mô tả chính xác thể tích GTV hơn khi so sánh với CT vì PET phân biệt xơ hóa với thay đổi sau điều trị rõ ràng hơn. MRI sẽ giúp xác định xơ hóa, tình trạng loét và tắc nghẽn mạch máu cảnh. Nếu tái phát tại chỗ, GTV cộng rìa 0,5 - 1cm để thành CTV. Nếu di căn hạch, thể tích CTV sẽ bao gồm nhóm hạch liên quan hoặc trong một vài trường hợp có thể GTVn cộng rìa 0,5 - 1cm[4]. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Radium Hoa Kỳ về xạ trị lại ung thư đầu cổ, khuyến cáo GTV mở rộng rìa từ 3 - 7mm, cũng không khuyến cáo xạ trị dự phòng hạch

thường quy. Từ CTV mở rộng 3 - 5mm để tạo PTV, tùy vào phương tiện cố định và kiểm tra hình ảnh học mỗi ngày. Đa phần các tác giả khuyến cáo nên sử dụng cone beam CT và hình ảnh kV mỗi ngày[3].

Đối với ung thư vòm hầu, khi tái phát tại chỗ, đa phần các tác giả đều đồng ý GTV cộng rìa 5mm để thành CTV và cũng không khuyến cáo xạ trị hạch dự phòng. Mở rộng PTV từ CTV cộng rìa 2 - 3mm có mức đồng thuận cao[5].

VI. LỰA CHỌN KỸ THUẬT XẠ ĐỐI VỚI XẠ TRỊ LẠI

6.1. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT/VMAT):

IMRT là một kỹ thuật xạ trị tiên tiến mới cho phép điều chỉnh cường độ tia bức xạ và sử dụng nhiều góc chùm tia hoặc cung trong quá trình phát tia. Điều này giúp cải thiện sự phân bố liều và cho phép phân bố liều cao vào thể tích xạ trị mà vẫn bảo vệ được những cấu trúc xung quanh. Tác giả Lee và cộng sự, báo cáo 105 bệnh nhân được xạ trị lại bằng kỹ thuật IMRT (70%) hoặc 3D (30%), với liều xạ trung bình 59,4Gy. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng ở nhóm IMRT 52% cao hơn nhóm 3D, chỉ đạt được 20%[6].

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp của Lee và cộng sự, khảo sát vai trò của IMRT đối với xạ trị lại trong ung thư đầu cổ, từ 2007 đến 2018, với 17 nghiên cứu, trên 1635 bệnh nhân. Ngoại trừ một nghiên cứu có liều xạ trung bình 49Gy, đa phần liều xạ trị lại từ 59,4 - 70Gy. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm là 52%, mức độ độc tính muộn độ ≥ 3 26%, độ 5 là 3,1%[1].

6.2. Kỹ thuật xạ trị định vị thân (SBRT):

SBRT là kỹ thuật xạ trị ngoài hiện đại với độ chính xác cao, đem lại những lợi ích xạ sinh học khác nhau. Kỹ thuật SBRT có tổng thời gian điều trị được rút ngắn giúp hạn chế sự tái lập dân số tế bào, phân liều xạ cao hơn giúp tiêu diệt tế bào bướu tốt hơn vì đa phần những tế bào này thường kháng tia. SBRT cũng có thể tạo ra độ dốc liều lớn giữa thể tích đích xạ trị và mô lành xung quanh, do đó làm giảm tổng liều xạ đến những cơ quan lành gần thể tích bướu. Liều xạ trị SBRT thường 35 - 50Gy trong 5 phân liều, xạ trị cách ngày.

Khi so sánh lựa chọn SBRT hay IMRT đối với ung thư đầu cổ tái phát, dựa trên một nghiên cứu hồi cứu bắt cặp đa trung tâm khảo sát 414 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát không phẫu thuật được ở 8 trung tâm. Sống còn toàn bộ 2 năm là 35,4% ở nhóm IMRT, và 16,3% ở nhóm SBRT ($p < 0,01$). Độc tính cấp độ 4 cao hơn ở nhóm IMRT, 5,1% so với 0,5% ở nhóm SBRT ($p < 0,01$), độc tính muộn tương tự giữa 2 nhóm. Nhóm RPA II bướu có thể lớn hơn 25ml hoặc rT3 - T4 có lợi về sống còn toàn bộ khi xạ trị bằng kỹ thuật IMRT. Nhóm RPA III dù không phù hợp với xạ trị IMRT nhưng nếu muốn điều trị thì SBRT có thể đem lại lợi ích. SBRT có thể kiểm soát tại chỗ tốt hơn so với chăm sóc nội khoa[6].

Rwigema và cộng sự, nghiên cứu 85 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát (23 bệnh nhân có di căn xa tại thời điểm điều trị) được xạ trị bằng SBRT với liều 15 - 44Gy (trung bình: 35Gy) và 33% bệnh nhân kết hợp Cetuximab đồng thời. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và sống còn toàn bộ 1 và 2 năm lần lượt là 51,2% và 30,7%; 48,5% và 16,1% tương

ứng. Trung vị sống còn 11,5 tháng (3 - 51 tháng). Đối với bệnh nhân không di căn xa, tỷ lệ sống còn sau 1 và 2 năm là 61,9%; 23,4%. Đa số bệnh nhân dung nạp tốt với điều trị và không có độc tính cấp 4 hoặc 5 Hơn nữa, trong vòng 6 tháng kể từ thời điểm theo dõi, những bệnh nhân điều trị SBRT < 35Gy có tỷ lệ kiểm soát tại chỗ thấp hơn đáng kể so với nhóm ≥35Gy, với tỷ lệ độc tính tương tự nhau[1].

Tác giả Rwigenma khảo sát 96 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát không phẫu thuật được, nhận thấy có thể tăng liều xạ trị SBRT lên 50Gy/ 5 phân liều, giúp kiểm soát tại chỗ tốt hơn. Thể tích bướu lớn GTV > 25cm^3 cần liều xạ cao hơn bướu nhỏ GTV < 25cm^3 để đạt được đáp ứng tốt nhất[1].

Nghiên cứu của Cengiz khảo sát 46 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát được xạ trị SBRT với liều trung bình 30Gy/ 5 phân liều. Trung vị sống còn 11,93 tháng. Trong suốt thời gian theo dõi, vỡ động mạch cảnh xảy ra trên 8 bệnh nhân (17,3%) trong đó 7 trường hợp tử vong, các bệnh nhân này đều bướu bao quanh động mạch cảnh[1].

Nhìn chung, SBRT có thể được chỉ định trong ung thư đầu cổ tái phát, đặc biệt những trường hợp đã được xạ trị trước đây và hiện những phương pháp xạ trị lại khác không phù hợp. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng 2 năm từ 31,7 - 64%. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm 32 - 58,9%; sống còn toàn bộ 2 năm 16 - 35%, trung vị sống còn 7,5 - 14 tháng. Ngoài ra, liều SBRT cao giúp đạt kiểm soát tại chỗ tại vùng tốt hơn tốt hơn, đặc biệt đối với bệnh nhân trẻ tuổi, bướu ở vòm hầu, không có tình trạng loét, bướu nguyên phát thứ hai, hể tích bướu nhỏ là những yếu tố thuận lợi cho sống còn toàn bộ. Trong phần lớn trường hợp, SBRT có thể điều trị một cách hiệu quả với ít độc tính[1].

6.3. Xạ trị áp sát:

Xạ trị áp sát là phương pháp đưa nguồn phóng xạ đặt rất gần với thể tích điều trị bằng cách áp lên bề mặt tổn thương, xuyên qua mô bướu hoặc đặt vào khoang, hốc tự nhiên của cơ thể. Xạ trị áp sát có thể sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị ngoài, đóng vai trò quan trọng trong điều trị nhiều loại ung thư khác nhau. Nghiên cứu về HDR - BRT (High - dose - rate brachytherapy - xạ trị áp sát suất liều cao) đã được áp dụng vào ung thư đầu cổ tái phát.

Rudzianskas và cộng sự, nghiên cứu HDR - BRT ở 30 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát đã xạ trị trước đó (ngoại trừ ung thư vòm hầu), trong đó có 13 bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ, tiếp theo là HDR - BRT và 17 bệnh nhân chỉ điều trị HDR - BRT. Tất cả bệnh nhân xạ trị 2,5Gy hai lần một ngày với tổng liều 30Gy.

Tỷ lệ OS 1 năm, 2 năm lần lượt là 63% và 47%, trong khi tỷ lệ kiểm soát tại chỗ lần lượt là 73% và 67%, và tỷ lệ sống còn không bệnh (DFS) lần lượt là 60% và 53%. Bệnh nhân có biến chứng muộn mức độ 3 và 4 khoảng 3%[1].

Hegde và cộng sự, nghiên cứu sử dụng HDR - BRT trên 20 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát hoặc ung thư mới xuất hiện ở vùng đầu cổ đã xạ. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và sống còn toàn bộ 1 năm lần lượt là 55% và 77%[1].

Trong nghiên cứu Martinez – Monge và cộng sự, 25 bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp xạ trị áp sát liều cao sau mổ với

phân liều 4Gy hai lần mỗi ngày, tổng liều 32Gy đối với diện cắt R0 và 4Gy hai lần mỗi ngày tổng liều 40Gy đối với diện cắt R1. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trong 4 năm là 85,6% và OS là 46,4%. Tuy nhiên tỷ lệ độc tính độ 3 trở lên khoảng 40% (n = 10)[2].

Dựa trên nghiên cứu hiện tại, việc sử dụng HDR - BRT hoặc sự kết hợp với phẫu thuật là phương pháp điều trị khả thi cho bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 1 và 2 năm lần lượt là 55 – 77% và 63 – 67%, tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 1 và 2 năm là 63 – 77% và 47 – 67%, và sống còn trung bình là 8,5 – 33,4 tháng[1].

6.4. Xạ trị proton:

Việc xạ trị lại có nguy cơ làm tổn thương các mô xung quanh, dẫn đến độc tính không thể phục hồi. Điều này làm giới hạn liều xạ lại. Do gần như không có liều thoát ra, xạ trị proton đã được sử dụng để vượt qua việc hạn chế liều bức xạ tới các cấu trúc gần đó và cho phép tăng liều xạ trị lại, làm giảm độc tính cho mô xung quanh và cải thiện khả năng kiểm soát bệnh.

Dựa trên đánh giá về việc tái chiếu xạ ung thư đầu và cổ, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 1 – 2 năm là khoảng 50 – 60%. Ngược lại, nghiên cứu của Phan và cộng sự, với 60 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát được chiếu xạ lại bằng proton cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh tiến triển, sống còn không di căn xa sau 1 năm lần lượt là 68,4%, 83,8%, 60,1% và 74,9%. Độc tính cấp độ 3 được quan sát thấy ở 18 bệnh nhân (30%), trong đó có 13 bệnh nhân (22%) ăn qua sonde mở dạ dày. Tuy nhiên, sau 1 năm theo dõi, độc tính cấp 3 giảm xuống còn 16,7%, chỉ còn 2% ăn qua sonde. Ba trường hợp tử vong có thể đã xảy ra do độc tính liên quan đến xạ trị lại. McDonald và cộng sự, phân tích 61 bệnh nhân đầu và cổ đã hoàn thành xạ trị lại bằng proton và quan sát thấy tỷ lệ thất bại tại chỗ tích lũy trong 2 năm là 19,7%. Độc tính độ ≥3 được ghi nhận ở 14,7% và muộn ở 24,6%, bao gồm 3 trường hợp tử vong liên quan đến điều trị. Một nghiên cứu đa trung tâm trên 92 bệnh nhân được xạ trị lại bằng proton để điều trị ung thư đầu và cổ tái phát của Romesser và cộng sự, cho thấy tỷ lệ thất bại tại chỗ trong 1 năm, tỷ lệ sống còn không di căn xa và tỷ lệ sống còn toàn bộ lần lượt là 25,1%, 84,0% và 65,2%. Độc tính cấp độ 3 là khó nuốt (n = 6,9,1%), viêm niêm mạc (n = 9,9,9%), viêm thực quản (n = 6,9,1%) và viêm da (n = 3,3,3%). So với IMRT, xạ trị proton có tỷ lệ độc tính muộn độ 3 hoặc 4 thấp hơn, bao gồm biến chứng ngoài da (n = 6,8,7%) và chứng khó nuốt (n = 4,7,1%), hai trường hợp tử vong do chảy máu. Những nghiên cứu này cho thấy việc chiếu xạ lại bằng proton có mức độ độc tính thấp với kết quả có thể chấp nhận được, đặc biệt là tỷ lệ tử vong của bệnh nhân rất thấp. Các yếu tố dự đoán về độc tính muộn nghiêm trọng bao gồm khoảng thời gian giữa lần xạ đầu tiên đến khi xạ trị lại ngắn (< 20 tháng) và thể tích bướu được xạ trị lại lớn (PTV >100cm^3).

Bất chấp những thách thức trong việc xạ trị lại các bướu tái phát, xạ trị proton dường như có độc tính tương đối an toàn với kết quả chấp nhận được so với việc sử dụng xạ trị photon trước đây. Lập kế hoạch điều trị xạ trị lại cần phải được cá nhân hóa cho bệnh nhân vì tính không đồng nhất trong các trường hợp nhằm hạn chế độc tính và cải thiện khả năng

kiểm soát bệnh. Cần có các thử nghiệm lâm sàng tiến cứu để đánh giá thêm những ưu điểm của xạ trị proton so với liệu pháp xạ trị bằng photon truyền thống. Các thử nghiệm lâm sàng tiến cứu đang thực hiện trên bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát sẽ tiếp tục đánh giá hiệu quả của xạ trị proton đối với chỉ định xạ trị lại[7].

VII. KẾT HỢP VỚI ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN

Hiệu quả của việc kết hợp hóa trị với xạ trị ở bệnh nhân xạ trị lại chưa được biết rõ, vì chưa có so sánh đối đầu giữa phương pháp xạ trị lại đơn thuần với phương pháp xạ trị lại kết hợp với hóa trị.

Hiện tại, phác đồ hóa - xạ đồng thời với Cisplatin đã được chứng minh là hiệu quả đối với điều trị hóa - xạ đồng thời ban đầu. Đối với bệnh nhân không phù hợp với platinum thì cetuximab là một lựa chọn thay thế phổ biến và cũng đã được nghiên cứu kết hợp đồng thời với SBRT cho kết quả khả quan.

Liệu pháp miễn dịch với thuốc ức chế PDL1 cũng là một lựa chọn đối với nhóm bệnh nhân này. Hiện tại cũng có những nghiên cứu đang được thực hiện kết hợp xạ trị với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như nghiên cứu ECOG EA3191 đánh giá vai trò của xạ trị lại kết hợp với pembrolizumab hoặc platinum so sánh với nhóm chỉ sử dụng Pembrolizumab đơn thuần. Nghiên cứu RTOG 3507, nghiên cứu kết hợp xạ trị lại bằng SBRT kết hợp với Pembrolizumab.

Vai trò của hóa trị dẫn đầu cũng là câu hỏi đối với điều trị ung thư đầu cổ tái phát. Nhìn chung, hóa trị dẫn đầu chưa chứng minh được lợi ích so với điều trị đồng thời, sử dụng thường qui chưa được khuyến cáo. Ngoại trừ những trường hợp bướu sàn sọ hoặc bướu vòm hầu gần cấu trúc thần kinh thị hoặc thân não, hóa trị dẫn đầu giúp thu nhỏ khối bướu làm cho việc xạ trị lại khả thi hơn. Bên cạnh đó, hóa trị dẫn đầu có thể được đề nghị như phương pháp trì hoãn xạ trị ở những trường hợp tái phát sớm[3].

VIII. LIỀU XẠ VÀ ĐỘC TÍNH TRÊN CƠ QUAN LÀNH KHI XẠ TRỊ LẠI

Mặc dù độc tính có thể giảm đi khi sử dụng kỹ thuật xạ phù hợp nhưng đây vẫn còn là một vấn đề quan trọng cần quan tâm. Độc tính cấp tính thường gặp bao gồm viêm niêm mạc, viêm da, đau nhức, buồn nôn, và mệt mỏi. Độc tính muộn bao gồm xơ hóa, nuốt sặc, ăn qua bằng ống thông, khít hàm, hoại tử xương, hoại tử mô mềm, hoại tử não là những mối quan tâm lớn khi xạ trị lại, tổn thương niêm mạc nghiêm trọng có thể gây chảy máu và vỡ động mạch cảnh. Trong số 17 nghiên cứu xạ trị lại bằng IMRT hoặc proton, tỷ lệ độc tính muộn độ 3 dao động từ 15% - 48% và 11 trường hợp tử vong có thể do liên quan đến điều trị, ở mức 1% - 11%. Những yếu tố làm gia tăng tình trạng độc tính bao gồm thể tích xạ trị lớn, hóa trị đồng thời và xạ trị lại bổ túc sau mổ.

Tám trong 13 nghiên cứu sử dụng kỹ thuật SBRT, tỷ lệ độc tính muộn độ 3 - 4 có vẻ thấp hơn, khoảng10%. Tuy nhiên, vẫn có nhiều nghiên cứu báo cáo độc tính độ 5, bao gồm vỡ động mạch cảnh. Cengiz và cộng sự báo cáo về 47 bệnh nhân nhận liều xạ trung bình 30Gy trong 5 ngày và nhận thấy tỷ lệ độc tính độ 5 đặc biệt cao là 15% và tỷ lệ vỡ

động mạch cảnh là 18%. Nghiên cứu trên 107 bệnh nhân cũng nhận được mức trung bình là 30Gy trong 5 ngày, 10% bị vỡ động mạch cảnh và có tỷ lệ độc tính là 8%. Tỷ lệ viêm động mạch cảnh, vỡ động mạch sau SBRT thấp hơn nhiều trong loạt nghiên cứu được sử dụng phác đồ xạ trị cách ngày[6].

Trong quá trình lập kế hoạch xạ trị nên ưu tiên xét liều tại những cơ quan quan trọng như tủy sống, thân não, thần kinh thị vì nếu xảy ra biến chứng ở những cơ quan này thường không thể khắc phục được, nên phải hạn chế tối đa liều lên những cơ quan này. Những độc tính khác lên cơ quan như hoại tử niêm mạc, hoại tử thùy thái dương, tổn thương thần kinh sọ, hoại tử xương sọ cần được xem xét. Các cơ quan khác có nguy cơ như tuyến nước bọt, mô mềm có thể được ưu tiên bảo vệ theo nguyện vọng của bệnh nhân nhưng hiện chưa có nhiều tài liệu nghiên cứu về liều các cơ quan này khi xạ trị.

Khả năng dung nạp của mô bình thường đối với việc tái chiếu xạ chưa được xác định rõ ràng. Tủy sống là mối quan tâm hàng đầu, bởi vì các phần của tủy sống cổ thường đã nhận được 45 đến 50Gy, liều dung nạp được khuyến nghị từ lần xạ trị đầu tiên. Một thí nghiệm trên khỉ rhesus cho thấy sự phục hồi đáng kể của tủy sống cổ sau xạ trị ban đầu trong một khoảng thời gian là 2 năm. Một nghiên cứu khác cũng chứng minh khả năng chịu đựng rõ ràng của việc xạ trị lại đủ liều ở trẻ em bị bướu thần kinh đệm tái phát cũng gợi ý rằng tủy sống và thân não có thể xảy ra quá trình phục hồi. Các nghiên cứu của RTOG pha II về xạ trị lại chấp nhận giới hạn liều tích lũy tủy sống ở mức 50Gy, tác giả Langendijk chấp nhận liều tích lũy ở mức 60Gy, và nghiên cứu của tác giả Sulman cho rằng có thể hồi phục tủy sống và thân não sau xạ trị lại, tất cả đều có nguy cơ tổn thương tủy sống ít hơn 1%[8-10].

Liều cơ quan quý khi xạ trị lại theo khuyến cáo đồng thuận của Hiệp hội Radium Hoa Kỳ và đồng thuận quốc tế về xạ trị lại bằng kỹ thuật IMRT đối với ung thư vòm hầu tái phát: đối với thân não liều tích lũy EQD2 ≤ 70,2Gy (với liều xạ ban đầu D0,03cc 54Gy), đối với tủy sống liều tích lũy EQD2 ≤ 58,5Gy (với liều xạ ban đầu D0,03cc 45Gy), đối với thần kinh liều tích lũy EQD2 ≤ 70,2Gy (với liều xạ ban đầu D0,03cc 54Gy), liều thùy não thái dương liều tích lũy EQD2 ≤ 91Gy (với liều xạ ban đầu D0,03cc 70Gy), liều động mạch liều tích lũy EQD2 ≤ 125Gy (với liều xạ ban đầu D0,03cc 70Gy)[3,5].

IX. KẾT LUẬN

Với sự phát triển của công nghệ xạ trị, vai trò của xạ trị đối với ung thư đầu cổ tái phát đang được quan tâm nhiều hơn. Đặc biệt, đối với những bệnh nhân không thể phẫu thuật, xạ trị lại có thể cải thiện được sống còn và chất lượng sống cho bệnh nhân.

Những kỹ thuật xạ trị mới như IMRT, SBRT, xạ trị áp sát suất liều cao, xạ trị proton có những ưu điểm và khuyết điểm khác nhau đối với xạ trị lại, nên lựa chọn kỹ thuật nào cần được cân nhắc tùy trường hợp cụ thể. Nhà lâm sàng nên xem xét kỹ kế hoạch xạ trị ban đầu, thời gian bệnh ổn định đến khi tái phát, thể tích xạ trị lại, vị trí xạ trị lại để có thể đưa ra một kế hoạch điều trị phù hợp cho bệnh nhân với mục tiêu kiểm soát bệnh tốt nhất và hạn chế tối đa các biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Li Y JY, Qiu B, Sun H, Wang J.** Current radiotherapy for recurrent head and neck

cancer in the modern era: a state-of-the-art review. J Transl Med. 2022; 20 (1): 566.

2. **Margalit DN WS.** Reirradiation for Head and Neck Cancer: The Who and the How. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018; 100 (3): 618-620.
3. **Ward MC KS, Bakst RL, et al.** Retreatment of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer After Prior Radiation: Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022; 113(4): 759 - 786.
4. **Rony Benson et al.** Re-irradiation for head and neck squamous cell carcinoma, Journal of the Egyptian National Cancer Institute. 2017; 29 (1): 1-9.
5. **Ng WT SY, Ahn YC, et al.** International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021; 110 (2): 682-695.
6. **Ho JC PJ.** Reirradiation of head and neck cancer using modern highly conformal techniques. . Head Neck. 2018; 40 (9): 2078-2093.
7. **Nader Mohamed AL, Nancy Y. Lee.** Proton beam radiation therapy treatment for head and neck cancer. Precision radiation oncology. 2021; 6 (1): 59-68.
8. **McDonald MW LJ, Garg MK, et al.** ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80 (5): 1292-1298.
9. **Langendijk JA.** A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. Radiother Oncol. 2006; 78 (3):306-312. doi:10.1016/j.radonc.2006.02.003.
10. **Sulman EP SD, Le TT, et al.** IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 73 (2):399-109. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.021.

VAI TRÒ MỞ DẠ DÀY RA DA DỰ PHÒNG Ở BỆNH NHÂN HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ HẠ HẦU – THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III - IV

Nguyễn Thị Kim Ngân[1], Lâm Đức Hoàng[1], Phạm Thị Kim Phố[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu:

- Khảo sát sự tuân thủ phác đồ điều trị trên BN có chỉ định hóa xạ trị đồng thời có hay không có mở dạ dày ra da.

- Khảo sát biến chứng của việc mở dạ dày ra da.

- Khảo sát tình trạng dinh dưỡng của BN trong quá trình điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

- Đối tượng: Bệnh nhân ung thư hạ hầu-thanh quản giai đoạn III - IV có chỉ định hóa xạ trị đồng thời.

- Thời gian nghiên cứu: Từ 01/10/2022 đến hết 01/06/2023.

- Địa điểm: Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, tiến cứu.

Kết quả: Qua nghiên cứu đánh giá vai trò mở dạ dày ra da nuôi ăn trên 47 bệnh nhân ung thư hạ hầu-thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng có hóa xạ trị đồng thời được chúng tôi ghi nhận có hơn phân nửa số ca nghiên cứu (63,9%) ăn qua ống thông, còn lại là các ca ăn bằng đường miệng (36,1%).

- BN ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng ở nhóm BN mở dạ dày ra da nhìn chung tỷ lệ tuân thủ điều trị cao hơn (72%) so với nhóm BN không ăn qua sonde (31,8%). Số ca không bị tạm ngưng hóa trị hoặc xạ trị trong nhóm BN có mở dạ dày ra da thấp hơn so với nhóm BN ăn miệng với P = 0,006 có ý nghĩa thống kê.

- Số ca mở dạ dày qua ngã nội soi có viêm da, loét da quanh chân ống (12,5%) thấp hơn so với mổ hở (64,7%) có ý nghĩa thống kê với P = 0,03.

- Sau 7 tuần điều trị thì tình trạng mất cân ở nhóm BN ăn miệng nhiều hơn nhóm BN ăn qua ống thông. Cụ thể ở tuần 5, tuần 6, tuần 7 nhóm BN ăn miệng mất khoảng 7,4% cân nặng so với tuần đầu tiên trong khi đó những ca ăn qua sonde chỉ mất khoảng 5,4% cân nặng so với tuần đầu tiên BN xạ trị,với P = 0,181.

Kết luận: Việc đặt sonde mở dạ dày ra da nuôi ăn sớm trên BN ung thư hạ hầu thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng có hóa xạ trị đồng thời thật sự có lợi khi giúp BN hoàn thành được phác đồ điều trị của khoa . Lợi ích về mở dạ dày qua ngã nội soi cao hơn so với mổ hở vì giảm tình trạng viêm da quanh chân ống dạ dày cho BN. Tình trạng mất cân ở nhóm BN ăn miệng nhiều hơn nhóm BN ăn qua ống thông nhất là ở các tuần cuối cùng của quá trình điều trị.

Từ khóa: Mở dạ dày ra da, mở dạ dày ra da qua ngã nội soi, ung thư hạ hầu, ung thư thanh quản, giai đoạn tiến xa tại chỗ, hóa xạ trị đồng thời.

[1]*Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Ngân

Email: ngannguyendr07@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

THE ROLE OF PROPHYLACTIC GASTROSTOMY PLACEMENT DURING CHEMORADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED LARYNX AND HYPOPHARYNX CANCER

Purpose: Surveying compliance with treatment regimens in patients with locally advanced larynx and hypopharynx cancer in areas with concurrent chemoradiotherapy with or without gastrostomy placement. Evaluate complications of feeding through a gastrostomy tube and survey the patient's nutritional status during treatment.

Patient and methods: Prospective cross-sectional study. The research population is patients with stage III-IV larynx and hypopharynx cancer who are indicated for chemoradiotherapy are treated at The Head and Neck Radiotherapy Department, Oncology Hospital, Ho Chi Minh City from October 1, 2022 to June 1, 2023.

Results: Through research evaluating the role of gastric placement for feeding in 47 patients with locally advanced larynx and hypopharynx cancer in areas with concurrent chemotherapy, we recorded that more than half of the cases. The studied population (63.9%) was fed through a tube, the remaining cases were fed by mouth (36.1%).

- Patients with locally advanced larynx and hypopharynx cancer in the patients with open gastrostomy group generally had a higher treatment compliance rate (72%) than those without tube feeding (31,8%). The number of cases without interruption of chemotherapy or radiotherapy in the group of patients with gastrostomy was lower than in the group of patients with oral feeding with P = 0.006, which was statistically significant.

- The number of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy cases with dermatitis and skin ulcers around the base of the tube (12.5%) was lower than that of open surgery (64.7%), which was statistically significant with P = 0.03.

- After 7 weeks of treatment, weight loss in the group of patients eating by mouth was more than those tube feeding. Specifically, in the 5^{th}, 6^{th}, and 7^{th} week, the group of patients who ate by mouth lost about 7.4% of their weight, compared to the first week, while those who tube fed only lost about 5.4% of their weight compared to the first week which Patients receiving radiotherapy, with P = 0.181.

Conclusion: Placing a gastrostomy tube for early feeding in patients with advanced larynx and hypopharynx cancer locally in the area with concurrent chemotherapy is greatly beneficial in helping the patient complete the department's treatment regimen. The benefits of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy are higher than open surgery because it reduces skin inflammation around the base of the gastric tube for the patient. Weight loss in the group of patients who ate by mouth was more than the group of patients who ate by tube, especially in the last weeks of treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa số các trường hợp ung thư hạ hầu - thanh quản được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tiến xa tại chỗ tại vùng do đó việc điều trị gặp nhiều khó khăn nên việc phối hợp các phương pháp điều trị là rất cần thiết. Trong đó, hóa - xạ trị đồng thời cũng là một trong những phối hợp đa mô thức quan trọng trong điều trị bệnh lý ung thư này. Tuy nhiên hóa xạ trị đồng thời cũng sẽ kèm theo nhiều độc tính kể cả độc tính sớm và muộn. Bệnh nhân ung thư đầu cổ (HNC) nói chung và ung thư

hạ hầu - thanh quản nói riêng có tỷ lệ suy dinh dưỡng cao do gánh nặng khối u cản trở đường ăn uống do các yếu tố của bệnh, và tác dụng phụ của việc điều trị. Do đó, việc cung cấp dinh dưỡng đầy đủ trong quá trình điều trị cho bệnh nhân ung thư đầu cổ là một mục tiêu quan trọng. Nó cũng cải thiện triệu chứng do tác dụng phụ gây ra, tăng khả năng miễn dịch, giảm bớt bất lợi của tác dụng phụ, và cải thiện sự sống còn. Việc đặt ống mở dạ dày ra da trước khi điều trị ngày càng được áp dụng nhiều trên bệnh nhân HNC. Trong đó loại ống mở dạ dày qua ngã nội soi hiện đang được sử dụng rộng rãi ở một số quốc gia phát triển. Nhiều nghiên cứu đã đề xuất lợi ích của việc hỗ trợ dinh dưỡng từ ống mở dạ dày ra da qua ngã nội soi ở bệnh nhân ung thư đầu cổ. Bệnh nhân hạ họng, miệng, và ung thư hầu họng đòi hỏi sử dụng ống mở dạ dày qua ngã nội thường xuyên hơn những với các ung thư đầu cổ khác.

Hiện tại cơ sở thực hành lâm sàng hiện của chúng tôi, các BN ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn III - IV, sau khi hội chẩn có chỉ định đặt ống trước khi bắt đầu hóa xạ trị đồng thời (CCRT) sẽ được BS điều trị tư vấn kỹ càng các rủi ro và lợi ích tổng thể của việc mở dạ dày ra da dưới hướng dẫn nội soi bằng kỹ thuật trực tiếp hay mở dạ dày ra da bằng kỹ thuật mổ hở sẽ được thảo luận cùng BN và quyết định cuối cùng dựa trên sở thích và điều kiện kinh tế của bệnh nhân. Bệnh nhân ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn III - IV thường bị suy dinh dưỡng trước và trong khi điều trị. Thủ thuật mở dạ dày ra da như một công cụ hữu hiệu để đảm bảo cung cấp dinh dưỡng chủ động đầy đủ cho bệnh nhân trong quá trình điều trị kéo dài và phối hợp đa mô thức điều trị. Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá lợi ích của việc mở dạ dày ra da trên BN ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn III - IV có hóa xạ trị đồng thời.

Câu hỏi nghiên cứu: Việc đặt sonde mở dạ dày ra da ở bệnh nhân hóa xạ trị đồng thời ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn III - IV có giúp cải thiện hiệu quả điều trị?

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nghiên cứu cắt ngang mô tả, tiến cứu.

2.2. Dân số chọn mẫu: Bệnh nhân ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn III - IV có chỉ định hóa xạ trị đồng thời đang điều trị tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 01/10/2022 đến hết 01/06/2023.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân trong độ tuổi từ 18 đến 75 tuổi.
- Ung thư nguyên phát vùng hạ hầu - thanh quản có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai.
- Ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn III - IVA, IVB (theo AJCC 8) có chỉ định hóa xạ trị đồng thời triệt để.
- Chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 0-2.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có biến chứng nguy kịch do phẫu thuật mở dạ dày ra da (thủng ruột, viêm phúc mạc).
- Bệnh nhân đã hay đang mắc ung thư khác.
- Bệnh nhân từng được hóa xạ trị , xạ trị hay phẫu thuật về ung thư trước đó.
- Bệnh nhân có thai hay đang nuôi con bằng sữa mẹ.

2.3. Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh.

2.4. Quy trình tiến hành:

B1: Thăm khám BN đánh giá giai đoạn, Bilan chẩn đoán sau đó hội chẩn khoa.

B2: Những ca sau hội chẩn ung thư hạ hầu hoặc thanh quản giai đoạn III, IV có chỉ định hóa xạ đồng thời→ lấy mẫu nghiên cứu. Trong quá trình hội chẩn xét chỉ định hóa xạ trị đồng thời xét chỉ định mở dạ dày ra da.

• Chỉ định mở dạ dày ra da:

- Hóa xạ trị vào hốc miệng 1 bên hoặc 2 bên.

- Hóa xạ trị đồng thời vào vùng khẩu hầu.

- Hóa xạ trị đồng thời vào vùng vòm hầu, hạ hầu.

- Có rối loạn nuốt trước khi xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời.

BN có suy dinh dưỡng nặng.

B3: Sau khi hội chẩn BN sẽ được BS. Điều trị tư vấn và giải thích tình trạng bệnh và việc mở dạ dày ra da, các kỹ thuật mở dạ dày ra da.

• Chỉ định mở dạ dày qua ngã nội soi:

- BN trước khi mở dạ dày qua ngã nôi soi được soi dạ dày thực quản và đánh giá ống soi qua được thực quản đến dạ dày.

- BN có kinh tế đồng ý chi phí mở dạ dày qua ngã nội soi.

B4: Sau khi BN được BS điều trị sẽ có 2 nhóm BN:

- Nhóm BN có đặt sonde mở dạ dày: Với kỹ thuật mổ hở hoặc mổ qua ngã nội soi qua.

- Nhóm BN không có đặt sonde mở dạ dày: Gồm các BN không có chỉ định đặt sonde và cả BN từ chối đặt sonde mở dạ dày.

B5: Trong thời gian BN được khám răng thì BN được mở dạ dày ra da và được tư vấn dinh dưỡng ở tất cả ca trong mẫu nghiên cứu, ghi nhận cân nặng, tình trạng nuốt của BN.

B6: Thu thập số liệu ở cả 2 nhóm tại các thời điểm của hóa xạ trị: Tuần thứ 1, tuần thứ 2, tuần thứ 3, tuần thứ 4, tuần thứ 5, tuần thứ 6, tuần thứ 7. Các yếu tố đánh giá BN: Tác dụng phụ, trình trạng dinh dưỡng, biến chứng của sonde mở dạ dày.

• Tiêu chuẩn tạm ngưng xạ: Xạ trị tạm ngưng trong các trường hợp sau:

- Độc tính ngoài huyết học độ 4.

- Độc tính huyết học độ 4.

- KPS ≤ 60.

- Khi các độc tính hồi phục về độ 2 thì sẽ xạ trị lại.

• Tiêu chuẩn tạm ngưng hóa: Hóa trị sẽ tạm hoãn trong các trường hợp sau:

- Độc tính huyết học độ 3 trở lên: Bạch cầu < 2000/mm^3 hay tiểu cầu < 50000/mm^3, nồng độ huyết sắc tố < 8g/dl.

- Sốt > 38^oC.

- KPS <70.

- Độc tính ngoài huyết học độ 4 (viêm da vùng xạ, viêm niêm mạc miệng,…) Creatinine máu > 2.0mg/dl.

- Sẽ hóa trị trở lại khi các độc tính huyết học và ngoài huyết học hồi phục về độ 2.

• Tiêu chuẩn tạm ngưng phác đồ hóa xạ trị đồng thời: Ngưng phác đồ hóa-xạ trị đồng thời trong các trường hợp sau:

- Bệnh tiến triển, di căn xa.

- Gián đoạn xạ trị kéo dài quá 2 tuần do độc tính.

- Bệnh nhân từ chối tiếp tục hóa trị.

- Giảm cân không chủ ý >10% trong 6 tháng.

- BMI < 18.5.

- BMI < 20 và mất cân không chủ ý từ 5 - 10% trong 6 tháng.

- Ăn rất ít > 5 ngày, và hoặc không có khả năng cải thiện khả năng ăn > 5 ngày.

2.5. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20,0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu:

Chúng tôi thu nhận được có 47 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn của nghiên cứu, bệnh nhân điều trị với phác đồ hóa xạ trị

đồng thời. Trong đó có 17 ca ăn qua đường miệng hoàn toàn, 25 ca được mở dạ dày và 05 ca được đặt sonde mũi dạ dày.

3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu: BN có độ tuổi trung bình 58,1 tuổi, trong đó lớn tuổi nhất là 71 tuổi và nhỏ tuổi nhất là 40 tuổi. Toàn bộ BN là giới tính nam, phần lớn là làm nghề tự do chiếm 42.5%, kế đến là công nhân, nông dân chiếm 23.4%.

3.1.2. Các đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của mẫu (n = 47)

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
ECOG		
1	40	52,1
2	7	47,9
Khai khí đạo		
Không	26	55,3
Có	21	44,7
Đường nuôi ăn (n = 47)		
Ăn miệng	17	36,1
Ăn qua sonde	30	63,9
Kỹ thuật can thiệp vào đường ăn (n = 30)		
Mở dạ dày ra da (n = 25)		
Nội soi	8	26,7
Mổ hở	17	56,6
Đặt sonde mũi dạ dày (n = 5)		
Có	5	16,7
BMI	TB ± ĐLC: 20,6 ± 3,1	NN - LN: 14,2 - 27,5
SDD nặng (< 16,0)	2	4,3
SDD vừa (16 – < 17,0)	3	6,4
SDD nhẹ (17 – < 18,5)	6	12,8
Bình thường (18,5 – 24,9)	31	65,9
Thừa cân (25,0 – 29,9)	5	10,6
Sụt cân trước điều trị		
Không	17	36,2
< 5%	22	46,8
5 -< 10%	5	10,6
>10%	3	6,4

- Trong số 47 BN, hầu hết BN có triệu chứng nhưng vẫn đi lại tương đối bình thường, chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 1 chiếm 52,1% và ECOG 2 là 47,9%. có 26 BN (chiếm 55,3%) không khai khí đạo, còn lại số ca có khai khí đạo là 21 BN (chiếm 44,7%).



Biểu đồ 1. Đánh giá mức độ khó nuốt

- Phần lớn BN khó nuốt độ 1 chiếm tỷ lệ cao nhất 55%, khó nuốt độ 2 chiếm tỷ lệ 26% còn lại BN ăn uống bình thường và chỉ có 1 BN vào với tình trạng nuốt nghẹn gần hoàn toàn độ 3nchiếm tỷ lệ 2%.

- Trong số mẫu nghiên có 30 BN (chiếm 63,9%) chiếm tỷ lệ cao nhất hơn phân nửa số ca nghiên cứu được can thiệp vào đường ăn. còn lại là các ca BN ăn bằng đường miệng 17 ca (chiếm 36,1%). Trong các ca được can thiệp vào đường ăn thì số ca ăn qua sonde mở dạ dày là 25 ca và số ca ăn qua sonde mũi dạ dày là 5 ca.

- Trong những ca ăn qua mở dạ dày thì số BN mở dạ dày với kỹ thuật mở hở là 17 ca (chiếm 56,6%) chiếm hơn phân nửa trong tổng số ca được ăn qua mở dạ dày, còn lại số ca mở dạ dày với kỹ thuật nội soi là 8 ca (chiếm 26,7%).

3.1.3. Các đặc điểm về điều trị của mẫu nghiên cứu (n = 47)

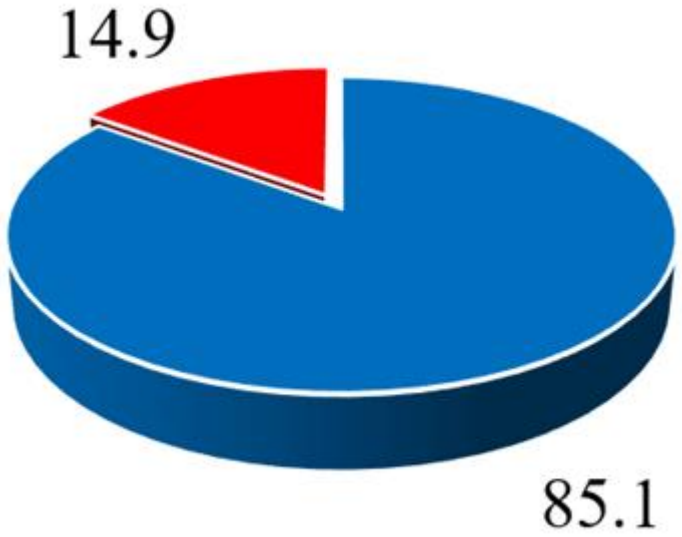
Bảng 2. Các đặc điểm về điều trị của mẫu nghiên cứu (n = 47)

Vị trí ung thư	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Hạ hầu	35	74,5
Thanh quản	12	25,5
Giai đoạn bệnh		
III	21	44,7
IVA	24	51,0
IVB	2	4,3
Điều trị		
Phương pháp hóa xạ trị	47	100,0
Kỹ thuật xạ trị		
3D	17	36,2
IMRT	30	63,8
Liều hóa trị		
Cisplatin mỗi 3 tuần	36	76,6
Cisplatin mỗi tuần	9	19,1
Cetuximab	2	4,3

Trong mẫu nghiên cứu số BN ung thư vùng hạ hầu chiếm gần 2/3 số BN so với tổng số BN trong nghiên cứu (74,5%), còn lại là BN ung thư vùng thanh quản (25,5%). Số bệnh nhân ở giai đoạn IVA chiếm tỷ lệ cao nhất 51% với phân bố ở 2 vị trí ung thư. Trong nghiên cứu này phần lớn BN xạ trị bằng kỹ thuật IMRT chiếm tỷ lệ 63,8% còn lại BN xạ kỹ thuật 3D chiếm tỷ lệ 36,2. BN có hóa trị liều cao với Cisplatin mỗi 3 tuần chiếm tỷ lệ 76,6%, hóa liều thấp với Cisplatin mỗi tuần chiếm tỷ lệ 19,1% và có 2 BN sử dụng Cetuximab chiếm tỷ lệ 4,3%.

3.2. Khả năng BN hoàn thành phát đồ điều trị:

3.2.1. Tỷ lệ BN hoàn thành phác đồ điều trị:



Biểu đồ 2. Khả năng theo đủ phác đồ điều trị (n = 47)

Trong số 47 ca thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh thì có 40 ca là hoàn thành đủ phác đồ xạ trị chiếm tỷ lệ 85,1%, còn lại chỉ có 7 ca chiếm tỷ lệ 14,9% không thể hoàn thành đủ phác đồ xạ trị.

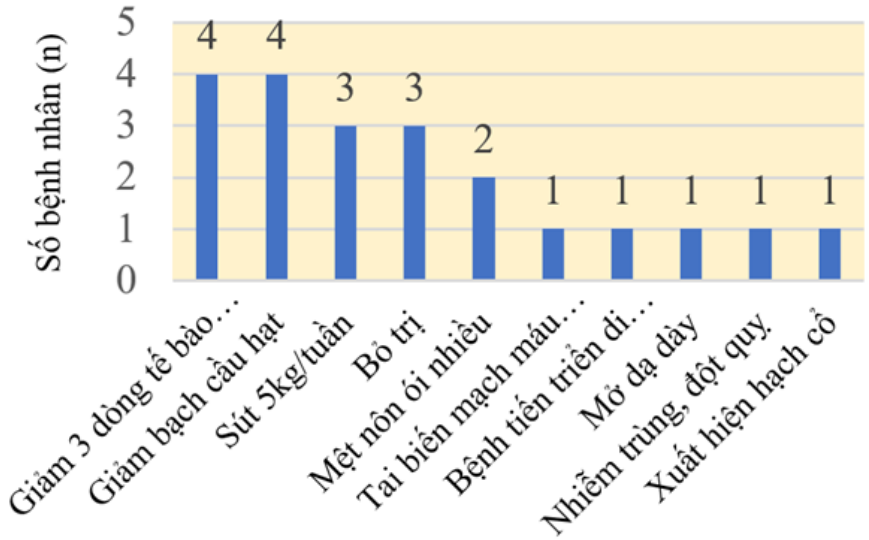
3.2.2. Tỷ lệ BN tạm ngừng điều trị:

Bảng 3. Đặc điểm tạm ngừng hóa hoặc xạ trị của mẫu (n = 47)

Tạm ngừng hóa trị	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Không	26	55,3
Có	21	44,7
Tạm ngừng xạ trị		
Không	32	68,1
Có	15	31,9

Trong số BN đang hóa xạ đồng thời có 21 ca BN phải tạm ngưng hóa nhưng BN vẫn tiếp tục xạ trị chiếm tỷ lệ 44,7%, các nguyên nhân tạm ngưng hóa sẽ được phân tích ở phần biểu đồ 3.7 và có 15 BN đang hóa xạ đồng thời phải tạm ngưng xạ trị chiếm tỷ lệ 31,9%.

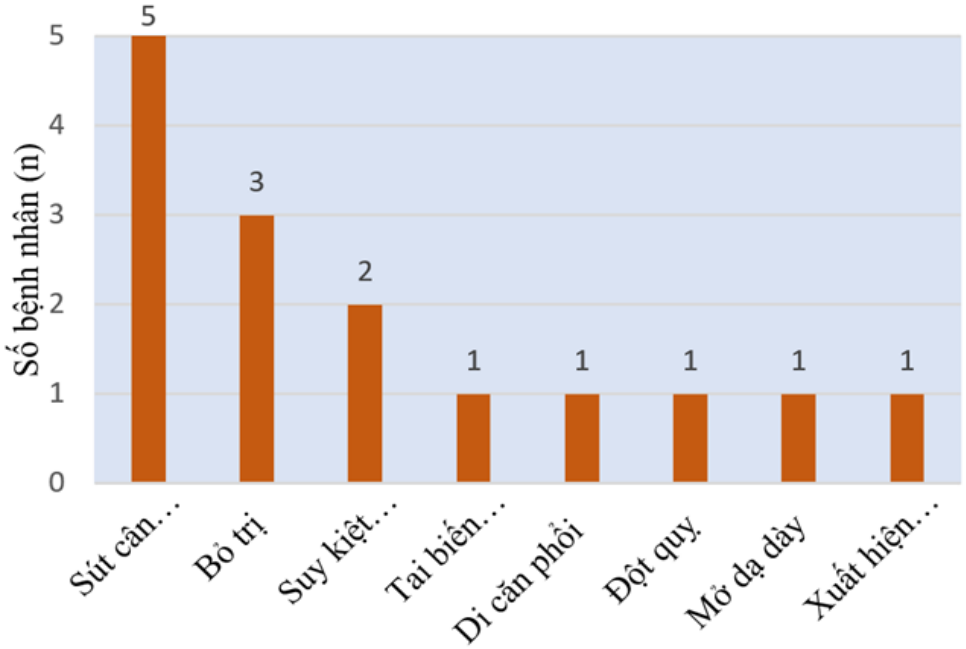
a. Các lý do tạm ngừng hóa trị của bệnh nhân:



Biểu đồ 3. Các lý do đã từng ngừng hóa trị (n = 21)

Các lý do BN tạm ngừng hóa trị gồm: giảm 3 dòng tế bào máu, giảm bạch cầu hạt, sụt cân nhiều, bỏ trị, mệt nôn ói, tai biến mạch máu não, nhiễm trùng vùng hầu họng, đột quỵ, bệnh tiến triển di căn phổi, di căn hạch cổ, đang điều trị giữa chừng phải tạm ngừng để mở dạ dày. Trong số 21 BN phải tạm ngừng hóa phần lớn là do giảm 3 dòng tế bào máu, giảm bạch cầu hạt, kế đến là sụt cân nhanh 5kg/ tuần và bỏ điều trị giữa chừng.

b. Các lý do đã tạm ngừng xạ trị của bệnh nhân:



Biểu đồ 4. Các lý do đã từng ngừng xạ trị (n = 15)

Các lý do BN tạm ngưng xạ trị gồm: sụt cân nhiều, bỏ trị, suy kiệt giảm 3 dòng tế bào máu, tai biến mạch máu não, đột quỵ, bệnh tiến triển di căn phổi, di căn hạch cổ, đang điều trị giữa chừng phải tạm ngưng để mở dạ dày. Trong số 15 BN phải tạm ngưng xạ có 5 ca là do sụt cân nhanh 5kg/tuần và 3 ca bỏ điều trị giữa chừng: 1 ca do sụt cân nhanh và 2 ca do các độc tính hóa xạ trị.

c. Các yếu tố liên quan đến tạm ngừng hóa trị hoặc xạ trị:

Bảng 4. Các yếu tố liên quan đến tạm ngừng hóa trị hoặc xạ trị

Các yếu tố	Tạm ngừng hóa trị hoặc xạ trị		p
	Không n (%)	Có n (%)	
Mở dạ dày ra da			
Không	7 (31,8)	15 (68,2)	0,006*
Có	18 (72,0)	7 (28,0)	
Khó nuốt			
Không	1 (14,3)	6 (85,7)	0,040**
Có	24 (60,0)	16 (40,0)	
Nuôi ăn			
Qua miệng	6 (35,3)	11 (64,7)	0,018**
Qua sonde mở dạ dày	18 (72,0)	7 (28,0)	
Qua sonde mũi dạ dày	1 (20,0)	4 (80,0)	

**Kiểm định chi bình phương; **Kiểm định chính xác Fisher*

Trong nghiên cứu này xét mối tương quan giữa việc BN có mở dạ dày và không mở dạ dày so với việc BN phải tạm ngưng hóa trị hoặc xạ trị trong nghiên cứu này cho thấy có mối tương quan với P = 0,006 < 0,05 có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, khi xét mối tương quan giữa việc BN có tình trạng khó nuốt so với việc BN phải tạm ngưng hóa trị hoặc xạ trị trong nghiên cứu này cũng cho thấy có mối tương quan với P = 0,04 < 0,05 có ý nghĩa thống kê.

Và khi xét mối tương quan giữa các đường nuôi ăn của BN so với việc BN phải tạm ngưng hóa trị hoặc xạ trị trong nghiên cứu này cũng cho thấy có mối tương quan với P = 0,018 có ý nghĩa thống kê.

3.3. Tỷ lệ độc tính sớm do hóa xạ trị đồng thời so với đường nuôi ăn của BN và biến chứng nuôi ăn qua sonde mở dạ dày ra da:

3.3.1. Tỷ lệ độc tính sớm do hóa xạ trị đồng thời so với đường nuôi ăn của BN:

Khi xét các mối tương quan giữa độc tính sớm do hóa xạ trị đồng thời và đường nuôi ăn của BN, tôi nhận thấy như sau: Các độc tính huyết học không có sự tương quan với việc ăn qua sonde mở dạ dày.

Bảng 5. Tỷ lệ độc tính sớm do hóa xạ trị đồng thời so với đường nuôi ăn của BN

Độc tính do hóa xạ trị đồng thời liên quan đường tiêu hóa	Tổng chung n (%)	Đường nuôi ăn		P*
		Qua miệng n (%)	Qua sonde dạ dày hoặc sonde mũi dạ dày n (%)	
Chán ăn - mất vị giác				0,001
Không	8 (17,0)	7 (41,2)	1 (3,3)	
Độ 1 - 2	38 (80,9)	9 (52,8)	29 (96,7)	
Độ 3 - 4	1 (2,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	
Nuốt khó				< 0,001
Không	7 (14,9)	**7** (41,2)	0 (0,0)	
Độ 1 - 2	35 (74,5)	8 (47,1)	27 (90,0)	
Độ 3 - 4	5 (10,6)	2 (11,8)	3 (10,0)	
Buồn nôn - nôn ói				< 0,001
Không	7 (14,9)	7 (41,2)	0 (0,0)	
Độ 1 - 2	36 (76,6)	9 (52,9)	27 (90,0)	
Độ 3 - 4	4 (8,5)	1 (5,9)	3 (10,0)	
Khô miệng				0,001
Không	8 (17,0)	7 (41,2)	1 (3,3)	
Độ 1 - 2	38 (80,9)	9 (52,9)	29 (96,7)	
Độ 3 - 4	1 (2,1)	1 (5,9)	0	

**Kiểm định chính xác Fisher*

Các độc tính đường tiêu hóa gồm: Chán ăn - mất vị giác, nuốt khó, buồn nôn - nôn ói, khô miệng xét thấy có sự tương quan với đường nuôi ăn của BN và sự tương quan này có ý nghĩa thống kê với P =/< 0,001.

3.3.2. Khảo sát các biến chứng do sonde mở dạ dày:

Bảng 6. Khảo sát các biến chứng do sonde mở dạ dày

Các biến chứng	Tổng n (%) (n = 25)	Phương pháp mổ dạ dày ra da		p*
		Nội soi (n = 8)	Mổ hở (n = 17)	
Viêm da, loét da quanh chân ống				0.030
Không	13 (52.0)	7 (87.5)	6 (35.3)	
Có	12 (48.0)	1 (12.5)	11 (64.7)	
Chảy máu vùng chân ống				0.527
Không	22 (88.0)	8 (100,0)	14 (82.4)	
Có	3 (12.0)	0 (0,0)	3 (17.6)	
Xì dò chân ống				1,000
Không	24 (96.0)	8 (100,0)	16 (94.1)	
Có	1 (4.0)	0 (0,0)	1 (5.9)	

Tụt ống				
Không	22 (88.0)	7 (87.5)	15 (88.2)	1.000
Có	3 (12.0)	1 (12.5)	2 (11.8)	
Nghẹt ống				
Không	25 (0,0)	8 (100,0)	17 (100,0)	KXĐ
Có	0	0 (0,0)	0 (0,0)	
Phẫu thuật đặt lại ống				
Không	24 (96.0)	7 (87.5)	17 (100.0)	0.320
Có	1 (4.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	

**Kiểm định chính xác Fisher KXĐ: không xác định*

Khi so sánh tìm mối tương quan giữa đề viêm da, loét da quanh chân ống thì số ca bị viêm da do kỹ thuật mổ hở ghi nhận nhiều hơn số ca mở nội soi, xét thấy có mối tương quan giữa kỹ thuật mở dạ dày với biến chứng sonde mở dạ dày với P = 0.03 có ý nghĩa thống kê.

3.4. Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân trong quá trình điều trị:

3.4.1. Tình trạng thay đổi cân nặng của bệnh nhân trong quá trình điều trị:

Bảng 7. Tình trạng thay đổi cân nặng của bệnh nhân trong quá trình điều trị

Trung bình cần nặng qua các tuần	Chung (TB ± ĐLC)	Đường nuôi ăn		p*
		Qua miệng (TB ± ĐLC)	Qua sonde dạ dày hoặc sonde mũi dạ dày (TB ± ĐLC)	
Tuần 1 (n = 47)	55,5 ± 8,5	55,9 ± 7,9	55,3 ±8,9	0,824
Tuần 2 (n = 46)	53,9 ± 7,7	54,6 ± 1,9	53,6 ± 7,7	0,683
Tuần 3 (n = 46)	53,1 ± 7,5	53,3 ± 7,8	53,0 ± 7,5	0,915
Tuần 4 (n = 44)	52,2± 7,5	51,9 ± 7,9	52,3 ± 7,5	0,891
Tuần 5 (n = 43)	51,9 ± 7,2	51,9 ± 7,0	51,8 ± 7,2	0,970
Tuần 6 (n = 42)	51,4 ± 7,3	51,1 ± 7,1	51,5 ± 7,4	0,879
Tuần 7 (n = 42)	50,8 ± 7,3	50,0 ± 7,2	51,1 ± 7,4	0,662

**Kiểm định T-test.*

Theo nghiên cứu này cho thấy cân nặng trung bình của BN qua các tuần điều trị đều có giảm ở cả 2 nhóm nuôi ăn và sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên ta có thể thấy rằng sự thay đổi cân nặng giữa tuần 6 và tuần 7 ở nhóm BN ăn qua sonde ít có sự thay đổi hơn ở nhóm BN ăn miệng, cụ thể là nhóm BN ăn qua sonde ở tuần 6 và tuần 7 đều có cân nặng trung bình là 51kg trong khi đó nhóm BN ăn miệng tuần 6 cân nặng trung bình 51 giảm 1kg so với tuần 7 (cân nặng trung bình tuần 7 là 50kg).

Bảng 8. Phần trăm cân nặng thay đổi theo các tuần ở 2 nhóm nuôi ăn

% cân nặng hàng tuần thay đổi so với tuần đầu tiên đánh giá	Chung (TV ± KTPV)	Đường nuôi ăn		p*
		Qua miệng TV (KTPV)	Qua sonde dạ dày hoặc sonde mũi dạ dày TV (KTPV)	
Tuần 2 (n = 46)	-1,8 (-3,1; 0)	-1,7 (-2,5; 1,9)	-1,8 (-8,7; 1,0)	0,417
Tuần 3 (n = 46)	-3,7 (-5,7; -1,8)	-3,8 (-5,9; -1,8)	-3,5 (-9,2; -1,8)	0,711
Tuần 4 (n = 44)	-4,8 (-7,5; 3,0)	-4,9 (-7,7; -3,7)	-4,7 (-7,5; -2,3)	0,537
Tuần 5 (n = 43)	-6,3 (-8,6; -3,7)	-7,3 (-8,5; -5,7)	-5,4 (-8,3; -3,0)	0,181
Tuần 6 (n = 42)	-6,3 (-8,6; -3,7)	-7,4 (-8,6; -5,8)	-5,4 (-8,3; -3,0)	0,181
Tuần 7 (n = 42)	-6,3 (-8,6; -3,7)	-7,4 (-8,6; -5,8)	-5,4 (-8,3; -3,0)	0,181

**Kiểm định Mann Whitney.*

- Số liệu < 0 có nghĩa BN có sụt cân so với ban đầu.

- Số liệu > 0 có nghĩa BN có tăng cân so với ban đầu.

- Khi so sánh % cân nặng thay đổi hằng tuần so với tuần đầu tiên giữa 2 nhóm BN ăn miệng và ăn qua sonde, trong nghiên cứu này thấy rằng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Cả 2 nhóm đều cho thấy có tình trạng sụt cân qua các tuần điều trị.

Tuy nhiên qua số liệu trên ta thấy rằng sau 7 tuần điều trị thì tình trạng mất cân ở nhóm BN ăn miệng nhiều hơn nhóm BN ăn sonde và điều này càng thấy rõ ở các tuần cuối. Cụ thể ở tuần 5, tuần 6, tuần 7 thì nhóm BN ăn miệng mất khoảng 7% cân nặng so với tuần đầu tiên khi BN bắt đầu điều trị, trong khi đó những ca ăn qua sonde chỉ mất khoảng 5% cân nặng so với tuần đầu tiên BN xạ trị.

3.4.2. Tình trạng nuôi ăn tĩnh mạch bổ sung:

Bảng 9. Nuôi ăn qua tĩnh mạch giữa 2 nhóm nuôi ăn

Nuôi ăn tĩnh mạch	Tổng chung n (%)	Đường nuôi ăn		P
		Qua miệng n (%)	Qua sonde dạ dày hoặc sonde mũi dạ dày n (%)	
Không	25 (53,2)	10 (58,8)	15 (50,0)	0,560*
Có	22 (46,8)	7 (41,2)	15 (50,0)	
Số ngày nuôi ăn tĩnh mạch (TB ± ĐLC)	2,9 ± 3,5	2,4 ± 3,0	3,2 ± 3,7	0,531**

**Kiểm định chi bình phương; **Kiểm định T-test.*

Khi xét mối tương quan giữa tình trạng nuôi ăn tĩnh mạch bổ sung so với đường nuôi ăn thì không thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với P = 0.56. Số ngày trung bình nuôi ăn tĩnh mạch ở cả 2 nhóm trung bình 2,9 +- 3,5 ngày.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá vai trò mở dạ dày ra da nuôi ăn trên BN ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng có hóa xạ trị đồng thời được chúng tôi ghi

nhận trong số mẫu 47 ca nghiên có hơn phân nửa số ca nghiên cứu 63,9% được can thiệp đường ăn bằng đặt sonde, còn lại là các ca ăn bằng đường miệng chiếm tỷ lệ 36,1%. Trong nghiên cứu chúng tôi cũng nhận thấy rằng việc đặt sonde mở dạ dày ra da nuôi ăn sớm trên BN ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng có hóa xạ trị đồng thời thật sự có lợi khi giúp BN hoàn thành được phác đồ điều trị của khoa. Số ca không bị tạm ngưng hóa trị hoặc xạ trị trong nhóm BN có mở dạ dày ra da thấp hơn so với nhóm BN ăn miệng với P = 0,006. Việc BN hoàn thành được phác đồ điều trị cũng giúp tăng được hiệu quả điều trị cho BN.

Bên cạnh đó việc khảo sát tỷ lệ độc tính sớm do hóa xạ đồng thời giữa 2 nhóm nuôi ăn thì trong nghiên cứu của chúng tôi hiện chưa thấy được mối tương quan có ý nghĩa. Qua nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có lợi ích về mở dạ dày qua ngã nội soi hơn so với mổ hở vì giảm tình trạng viêm da quanh chân ống dạ dày, có ý nghĩa với P = 0,03.

Bên cạnh đó, cũng còn nhiều yếu tố chi phối cân nặng của BN trong suốt thời gian điều trị. Việc đặt ống mở dạ dày ra da phần nào giúp BN có đường nuôi ăn chủ động, và có vẻ giảm được tình trạng sụt cân qua các tuần điều trị giữa nhóm ăn miệng và nhóm ăn sonde.

V. KẾT LUẬN

Việc mở dạ dày ra da ở BN ung thư hạ hầu - thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng có chỉ định hóa xạ trị đồng thời giúp BN hoàn thành phác đồ điều trị của khoa từ đó tăng hiệu quả điều trị cho BN, bên cạnh đó cũng giúp BN giảm được sụt cân trong suốt quá trình điều trị. Qua nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy có lợi ích về mở dạ dày qua ngã nội soi hơn so với mổ hở vì giảm tình trạng viêm da quanh chân ống dạ dày cho BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Garden AS, Morrison WH, Ang KK.** Larynx and Hypopharynx cancer. Tepper and Gunderson`s Clinical Radiation Oncology 3rd ed, Elsevier Saunders, 639-664 (2012).
2. **Knab BR, Salama JK, Solanki A, Stenson KM, Cohen EE, Witt ME, Haraf DJ, Vokes EE.** Functional organ preservation with definitive chemoradiotherapy for T4 laryngeal squamous cell carcinoma. Ann Oncol. 2008 Sep; 19(9):1650-4. doi: 10.1093/annonc/mdn173. Epub 2008 May 7. PMID: 18467314.
3. **Bùi Lê Phước Thu Thảo,** Hóa xạ đồng thời Carcinom thanh quản giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng, tạp chí ung thư BVUB.TPHCM, 2019.
4. **Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, Komatsu M, Sano D, Sakuma N, Yabuki K, Arai Y, Takahashi H, Hata M, Koike I,** Oridate N. Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with concurrent chemoradiotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Jun; 73(6):1147-54. doi: 10.1007/s00280-014-2448-2. PMID: 24658628.
5. **Vainshtein JM, Wu VF, Spector ME, Bradford CR, Wolf GT, Worden FP.** Chemoselection: a paradigm for optimization of organ preservation in locally advanced larynx cancer. Expert Rev Anticancer Ther.

2013; 13(9): 1053-1064. doi: 10.1586/ 14737140.2013.829646.

6. **Yanni A, Dequanter D, Lechien JR, et al.** Malnutrition in head and neck cancer patients: Impacts and indications of a prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2019; 136(3S):S27-S33. doi:10.1016/j.anorl.2019.01.001.
7. **Hồ Viết Hoành,** Khảo sát tình trạng dinh dưỡng ở BN ung thư đầu cổ điều trị xạ trị tại BV Quân Y 10, đăng trên tạp chí học viện quân sự tháng 9/2020.
8. **Nguyễn Thị Loan,** Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố có liên quan ở người bệnh ung thư đầu cổ điều trị xạ trị tại BV Ung bouws Hà Nội năm 2021, đăng trên tạp chí học nghiên cứu y học 2021.
9. **Wiggenraad RG, Flierman L, Goossens A, et al.** Prophylactic gastrostomy placement and early tube feeding may limit loss of weight during chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer, a preliminary study. Clin Otolaryngol. 2007; 32(5): 384-390. doi: 10.1111/ j.1749-4486. 2007.01533.x.
10. **Atasoy BM, Yonal O, Demirel B, et al.** The impact of early percutaneous endoscopic gastrostomy placement on treatment completeness and nutritional status in locally advanced head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012; 269(1):275-282. doi:10.1007/s00405-010-1477-.
11. **Metreau A, Louvel G, Godey B, Le Clech G, Jegoux F.** Long-term functional and quality of life evaluation after treatment for advanced pharyngolaryngeal carcinoma. Head Neck. 2014; 36(11):1604-1610. doi:10.1002/hed.23503.
12. **Abu Zaid Z, Kay Neoh M, Mat Daud ZA, et al.** Weight Loss in Post-Chemoradiotherapy Head and Neck Cancer Patients. Nutrients. 2022; 14 (3):548. Published 2022 Jan 27. doi: 10.3390/ nu14030548.
13. **Alhambra Expósito MR, Herrera-Martínez AD, Manzano García G, Espinosa Calvo M, Bueno Serrano CM, Gálvez Moreno MÁ.** Early nutrition support therapy in patients with head-neck cancer. Soporte nutricional precoz en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Nutr Hosp. 2018; 35 (3):505.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TÍNH LIỀU VÀ LÂM SÀNG BƯỚC ĐẦU XẠ TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ SỬ DỤNG KĨ THUẬT DIBH-VMAT TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

Đoàn Trung Hiệp[1], Nguyễn Mạnh Hà[2], Trần Bá Bách[3], Nguyễn Đình Long[3], Dương Văn Nghĩa[2]

TÓM TẮT

Xạ trị điều biến thể tích cung tròn (Volumetric Modulated Arc Therapy- VMAT) kết hợp kiểm soát nhịp thở cuối thì hít (Deep Inhale Breath Hold –DIBH) vào là kĩ thuật phức tạp, tạo lợi thế giảm liều vào tim, mạch vành, phổi cùng bên trong xạ trị các khối u lồng ngực so với xạ trị 3D-CRT.

Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: 1. Đánh giá một số thông số tính liều cơ bản sử dụng DIBH-VMAT trong xạ trị sau mổ ung thư vú; 2. Đánh giá kết quả lâm sàng bước đầu sau xạ trị bổ trợ ung thư vú sử dụng DIBH-VMAT tại Bệnh viện Đa Khoa Quốc tế Vinmec Times City.

Đối tượng và phương pháp: 53 Bệnh nhân (BN) được đánh giá hồi cứu trong khoảng thời gian từ 2018 đến 8/2023 có độ tuổi 30 - 78, được phẫu thuật bảo tồn tuyến vú (Breast-Conserving Surgery- BCS) và phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải tiến kèm vét hạch vùng (Modified Radical Mastectomy - MRM. Phân liều theo START trial B và khuyến cáo của ASTRO. Xác định các thể tích bia, cơ quan nguy cơ theo khuyến cáo chuẩn của RTOG và thử nghiệm START trial B cũng như hướng dẫn của ASTRO.

Kết quả: Tuổi trung bình 48,3 ± 10,8 (30 - 78), vị trí u bên phải/ trái/ hai bên tương ứng 23/29/1 BN, hầu hết thể mô học ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (IDC - Invasive Ductal Carcinoma) 46 BN (86,6%), độ mô học chiếm ưu thế là độ 2 (G2) 52,8%; chỉ số tăng sinh nhân cao (Ki-67 > 20%) chiếm 62,3%, diện cắt âm tính an toàn đạt được ở 22 BN (41,4%), liều A_LAD nhóm u bên vú trái Dmean 8,5Gy (sau mổ BCS), 9,8Gy (sau MRM). Độc tính điều trị sớm chỉ có viêm da vùng chiếu xạ, đa số độ nhẹ (độ 1 xuất hiện 84,9%), không bị viêm da độ 3, đa số viêm da sớm do xạ xuất hiện tuần 3 (chiếm 54,7%). Các tác dụng phụ muộn hay gặp gồm có: Giãn mao mạch dưới da (10 BN, 18,9%), đau vú (03 BN, 5,7%), xơ hóa mô dưới da nhẹ (3 BN, 5,7%), hoại tử mỡ thể tích boost liều (1 BN, 1,9%), viêm phổi xạ trị độ 1, 2, 3 tương ứng 4 BN (7,6%), 1 BN(1,9%) và 1 BN (1,9%). Thời gian theo dõi 1 - 56 tháng, trung bình 19,4 tháng. Sống thêm toàn bộ, sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng hiện 100% bệnh nhân.

Kết luận: DIBH-VMAT xạ bổ trợ sau mổ ung thư vú thể hiện ưu việt về tính liều lâm sàng, độc tính sớm và muộn ở mức thấp, an toàn và khả năng kiểm soát tại chỗ-tại vùng ở mức rất khích lệ. Cần theo dõi dài thêm để có kết luận về độc tính muộn và hiệu quả sống thêm dài hạn.

Từ khóa: DIBH, VMAT, Xạ trị sau mổ (PORT).

[1]*Trưởng Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*

[2]*Bác sĩ Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*

[3]*Kĩ sư Xạ trị, Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trung Hiệp

Email: ro.dthiep2009@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

EVALUATION OF INITIAL DOSIMETRY AND CLINICAL OUTCOMES IN ADJUVANT BREAST CANCER RADIOTHERAPY USING DEEP INSPIRATION BREATH - HOLD VMAT TECHNIQUE AT VINMEC TIMES CITY INTERNATIONAL GENERAL HOSPITAL

Volumetric Modulated Arc Therapy combined with Deep Inhale Breath Hold technique is a complicatedly advanced radiotherapy technique, which take advantages of reducing radiaiton dose to sourounding organs and increasing dose homogeneity to treated volumes.

The purposes of this study were: 1. Evaluating crucial clinical dosimetric parameters using DIBH-VMAT for patients with post-operative breast cancer settings (after breast-conserving surgery-BCS; modified radical mastectomy-MRM); 2. Preliminary clinical outcomes of using adjuvant DIBH-VMAT such as toxicity profile and early survival outcomes at Vinmec Times City International Hospital.

Patients and method: 53 patients were retrospectively investigated in this study (age 30 - 78, mean 48.3 years-old), and longitudial follow-up. Patients were undergone either BCS or MRM folled by adjuvant radiotherapy as well as other guideline-based therapeutics. Target volumes and organs at risk (OARs) were delineated according to concencus atlas of Radiation Therapy Oncology Group-(RTOG) and START trials B, as well as ATRO guidelines.

Results: Median age was 48.3c± 10.8 (30 - 78) years-old; right-sided/ left-sided and bilateral as 23/29/1 patients, almost patients were Invasive ductal carcinoma (86.6%) and grade 2 (52.8%), high Ki-67 rate were seen in 62.3%, safe negative margin were achieved in 22 patients (41.4%), radiation dose to A_LAD in lefted tumor were Dmean of 8.5Gy (for BCS patients), 9.8Gy (for MRM patients). Early toxicities were dermatitis grade 1(84.9%), no grade 3 was seen, almost skin reaction had onset of third week during radiotherapy course (54.7%), the most common late toxicities were telangiectasia (18,9%), breast pain (5.7%), grade 1 subcutanous fibrosis (5.7%), adiponecrosis at boost site (1.9%), grade 1, 2, 3 pneumonitis 7.6%, 1.9% and 1.9%. follow-up time was 1 - 56 months, average 19.4 months, overall survival, loco-regional control rates were 100% to date.

Conclusion: DIBH-VMAT for post operative breast cancer patients were safe, favorable dosimetric feasebility, early and late toxicities were favorable and preliminary survival outcomes were very promising. The long-term follow-up was needed to confirm the the clinical benefits of this technique.

Keywords: DIBH, VMAT, post-operative radiotherapy (PORT).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư hay gặp nhất ở nữ theo GLOBOCAN 2020 (21,555 ca mới mắc, chiếm 25,8% số ca mới mắc) tại Việt Nam. Nhờ sự phát triển các chương trình sàng lọc, bệnh ngày càng được chẩn đoán sớm. Theo các hướng dẫn chuẩn, xạ trị giữ vai trò bổ trợ cho phẫu thuật bảo tồn vú (hầu hết là chỉ định bắt buộc), hoặc sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú nếu giai đoạn tiến triển tại chỗ - vùng. Phác đồ trải liều hay dùng, trải liều truyền thống 50Gy/25 buổi chiếu, 2Gy/phân liều, kèm theo tăng liều vào vùng nguy cơ cao như nền u, vùng hạch vỡ vỏ… Tổng thời gian điều trị cho cách trải liều chuẩn này là 6 - 7 tuần. Kể từ sau thử nghiệm giảm phân liều chứng minh hiệu quả tương đương với 2 thử nghiệm nổi tiếng tại Vương

quốc Anh là START-A và START-B trials[2], hiệu quả lâu dài kiểm soát tại chỗ không thua kém trải liều chuẩn, tác dụng phụ lên mô vú như giãn mao mạch, giảm thể tích vú và phù mô vú giảm rõ rệt so với trải liều chuẩn. Ngay năm 2013, Hội xạ trị ung thư Hoa Kỳ (ASTRO)[5,6] đã ra hướng dẫn thực hành xạ trị ung thư vú, khuyến khích sử dụng cách trải liều mới theo START-B trial. Hiện nay phác đồ của START-B trial được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng hàng ngày đối với xạ trị bổ trợ sau mổ bảo tồn vú.

Tại các nước phát triển, kĩ thuật VMAT được giới thiệu, triển khai từ những năm 2008 - 2010, những thử nghiệm đầu tiên tại Italia cũng chứng minh, cách tăng liều tích hợp cùng thì (Simutaneously Intergrated Boost- SIB) là khả thi về mặt lâm sàng, tính liều trong xạ trị VMAT sau mổ ung thư vú[1].

Kể từ 2015, tại Bệnh viện Vinmec Times City, chúng tôi bắt đầu triển khai kĩ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn, từ 2017 bắt đầu triển khai kĩ thuật xạ trị 4D sử dụng hệ thống đồng bộ hóa nhịp thở RPM system (Real Time Position Management) của hãng Varian (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA) và sử dụng kĩ thuật nhịn thở cuối thì hít vào (Deep Inhale Breath-hold Technique viết tắt DIBH) nhằm hạn chế di động thành ngực theo nhịp thở để giảm sai số trong (internal margin-IM). Kĩ thuật VMAT giúp cải thiện rõ những chỉ số tính liều quan trọng như độ bao phủ thể tích điều trị, giảm liều chiếu vào cơ quan trọng yếu như phổi, tim, mạch vành, da, chỏm xương cánh tay cùng bên. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Đánh giá các thông số tính liều lâm sàng của kĩ thuật xạ trị DIBH-VMAT trong xạ trị bổ trợ ung thư vú.

2. Đánh giá hiệu quả lâm sàng sau 3 năm theo dõi bệnh nhân sau xạ trị bổ trợ ung thư vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vú giai đoạn không di căn xa, được điều trị đa mô thức chuẩn, thông qua hội đồng đa chuyên khoa quản lý bệnh ung thư cấp bệnh viện, tuổi (30 - 78 tuổi) có các tiêu chuẩn sau:

Tuổi từ 18, chẩn đoán xác định ung thư vú bằng mô bệnh học sau mổ, đã được phẫu thuật bảo tồn vú (Breast - Conserving Surgery - BCS) hoặc phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú triệt căn cải tiến (Modified Radical Mastectomy - MRM), có hoặc không điều trị hóa trị tân bổ trợ, xạ trị hậu phẫu được tiến hành trong khoảng thời gian 3 - 6 tuần sau mổ sau khi hồi phục tại chỗ, nếu có hóa trị bổ trợ thì tiến hành xạ trị sau chu kì hóa chất cuối cùng 3 - 4 tuần.

Tiêu chuẩn loại trừ: Là những bệnh nhân (BN) thể trạng yếu (thang điểm toàn trạng ECOG từ 3 trở lên), mắc bệnh hô hấp và/ hoặc tuần hoàn không thể dung nạp được việc nhịn thở hiệu dụng (tối thiểu 16 giây/lần nhịn thở).

2.2. Trải liều lâm sàng:

Sau phẫu thuật bảo tồn vú: Kê liều SIB 40,5Gy tới toàn bộ vú (PTV_WB: Planning Target Volume_Whole Breast), 48Gy vào PTV_Boost (EQD2 = 57.6Gy). Trải liều trong 15 phân liều, 2,7Gy/ phân liều đối với PTV_WB và 3,2Gy/ phân liều đối với PTV_Boost trong 3 tuần, xạ trị từ thứ 2 đến thứ 6, nghỉ thứ 7, chủ nhật. Hoặc kê liều theo trình tự, sau pha xạ toàn vú sẽ nâng liều vào PTV_Boost ở thì 2 (10Gy/5 phân liều, 2Gy/phân liều).

Sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú: Xạ trị thành ngực, hệ thống hạch tổng liều 50Gy, trải liều thường qui 2Gy/phân liều (fraction - fx), 5fx/tuần và nâng liều vùng nguy cơ cao (ổ đọng dịch - seroma, hạch vỡ vỏ - ExtraCapsular Extention (ECE)). Nâng liều 10 - 16Gy/5-8fx.

2.3. Mô phỏng xạ trị:

BN nằm ngửa, đầu phía trên, hai tay để trên đầu dùng T-wing hỗ trợ, sử dụng hệ thống RPM system (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA) kiểm soát di động nhịp thở, người bệnh được huấn luyện cách thở, cách nhịn thở cuối thì hít vào (Deep Inhale Hold - Breath - DIBH) đạt tiêu chuẩn nhịn thở tối thiểu 16 giây và có tính tái lập tốt. Chụp cắt lớp mô phỏng từ bờ trên C4 đến hết tầng trên ổ bụng, độ dày lát cắt 2,5mm, bước nhảy 2,5mm. Không tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch.

2.4. Xác định thể tích bia:

Trong xạ trị sau BCS: CTV_WB (clinical target volume_whole breast; thể tích bia lâm sàng toàn vú): Nếu phẫu thuật bảo tồn, vẽ toàn bộ mô vú. CTV_Boost (thể tích nâng liều): là vùng nâng liều, là vùng nền u/ổ mổ, vẽ clip nền u rồi mở biên xuang quanh 1cm.

Xạ trị sau mổ MRM: CTV_CW (CW - Chest wall): CTV thành ngực bên vú đã cắt, CTV_ENI (ENI- Elective Nodal Irradiation, thể tích hạch vùng dự phòng): hệ thống hạch nách, hạch thượng hạ đòn. Vẽ các nhóm hạch theo hướng dẫn của RTOG breast cancer atlas (Radiation Therapy Oncology Group-RTOG). CTV_Boost: là vùng nâng liều, seroma, hạch vỡ vỏ (ECE), diện cắt tiếp cận/ dương tính, vùng u xâm lấn mô còn lại nếu có.

Các cơ quan nguy cơ cần xác định: Phổi cùng bên (Lung_Ip, phổi đối bên (Lung_Co), vú đối bên (Breast_Co), thực quản (Esophagus), tim (Heart), động mạch liên thất trước (A_LAD - Left Anterior Descending artery), tuyến giáp (Thyroid), gan (Liver), dạ dày (Stomach).

PTV: Mở biên 5mm, loại bỏ phần thể tích PTV ngoài cơ thể và chồng lấn mô phổi/ thành ngực, loại bỏ phần PTV chồng lấn da. Tạo độ dày da 4mm.

Kế hoạch xạ trị: Được tối ưu hóa trên hệ thống phần mềm Eclipse v13.0, sử dụng 2 - 3 arcs, thuật toán tính liều Acuros XB, chùm photon 6MV, máy xạ trị gia tốc Varian Clinac iX, bộ MLC 120 lá.

Tiêu chuẩn chấp nhận kế hoạch xạ trị sau MRM: PTV có D95% ≥ 95%; D5% ≤ 115%. Nếu có túi ngực thì liều D5% trong túi ngực phải ≤ 120%. Liều vào cơ quan nguy cấp: Lung_Ip (phổi cùng bên) có V20Gy ≤ 30% (27% - ưu việt), V10Gy ≤ 60%, Dmean ≤ 18Gy. Lung_Co (phổi đối bên) V20Gy ≤ 8% (5% - ưu việt). Heart (tim) V25Gy ≤ 3%, Dmean ≤ 6Gy (7Gy nếu xạ bên trái), A_LAD (động mạch liên thất trước) Dmax (point dose) ≤ 25Gy; Breast_Co (vú đối bên) ≤ 6Gy (8Gy nếu vú đối bên có túi độn).

Đối với xạ sau BCS: Với PTV: D98% > 95%; D2% < 107%; Lung_Ip: Dmean < 10Gy, V20Gy < 10%; Heart: V40Gy < 10%; V18Gy < 5%, liều vào vú đối bên, phổi đối bên thấp nhất có thể, Skin: Dmax < 40Gy.

Kế hoạch xạ trị được kiểm chuẩn bằng Portal Dosimetry (QA kế hoạch): Tiêu chuẩn chấp thuận kế hoạch QA là tỷ lệ đạt ≥ 95% với thông số ΔD/Δd = 3%/3mm.

Xác minh hình ảnh trước chiếu xạ hàng ngày: Sử dụng kV-OBI để xác minh vùng chiếu xạ theo mốc xương (Bony matching) hàng ngày, kV-CBCT để xác minh thể tích chiếu xạ tiến hành vào thứ 2, 4, 6 tuần đầu tiên, sau đó là thứ 2, 5 các tuần tiếp theo.

Đánh giá, theo dõi người bệnh: BN được

đánh giá điều dưỡng hàng ngày trước, trong và sau chiếu xạ, bác sĩ xạ trị đánh giá tối thiểu 01 lần/tuần. Sau kết thúc xạ trị sẽ khám theo dõi vào các thời điểm 1, 3, 6 tháng sau đó, rồi định kì 06 tháng/lần trong 3 năm đầu, sau đó hàng năm. Nội dung thăm khám theo dõi: Khám lâm sàng toàn diện, đánh giá tộc tính da, mô dưới da vùng xạ, thể tích và da vú vùng xạ, tính thẩm mĩ, phù tay cùng bên vú đã điều trị… và xét nghiệm máu cơ bản như công thức máu, CA 15.3 và chụp X quang phổi thẳng và/ hoặc CT phổi liều thấp hàng năm đánh giá theo dõi phổi hoặc khi có triệu chứng đường hô hấp, độc tính lên tim sẽ được đánh giá nếu có triệu chứng.

Đánh giá độc tính sớm theo thang điểm RTOG, độc tính muộn theo thang điểm của CTCAE v.5.0 - 2017.

Số liệu được thu thập theo biểu mẫu, tổng hợp và xử lí thống kê trên phần mềm SPSS v22.0, so sánh khác biệt tỷ lệ dùng Chi-Square Test, so sánh tỷ lệ dùng Student Test , với mức $p \leq 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân:

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tổng số BN	**53**		**100%**
Tuổi	Trung bình	48,3± 10,8 (30 - 78)	
Thông số		**Số bệnh nhân**	**%**
Vị trí u	Bên trái	29	54,7
	Bên phải	23	43,4
	Hai bên	1	1,9
	Khác biệt trái - phải		p = 0.503
Điểm toàn trạng ECOG	PS0	44	83
	PS1	09	17
	PS2	0	0
Mô học	DCIS	6	11,3
	LCIS	0	0
	IDC	46	86,8
	ILC	1	1,9
Độ mô học	G1	7	13,2
	G2	28	52,8
	G3	18	34,0
Thụ thể nội tiết (Hormonal recptor), HER-2	HR+	45	84,9
	HR-	8	15,1
	Her-2 (+++)	17	32,1
	Her-2 (-)	36	67,9
	Ki-67 < 20	20	37,7
	Ki-67 ≥ 20	33	62,3
Tình trạng diện	An toàn	22	41,4

	Tiếp cận (< 2mm)	10	18,9
	Dương tính	3	5,7
	Không rõ (không đánh giá được)	18	34,0
Giai đoạn bệnh sau mổ	pT0	16	30,2
	pT1	20	37,7
	PT2	13	24,5
	pT3	3	5,7
	pT4	1	1,9
	pN0	33	62,3
	pN1	12	22,6
	PN2	8	15,1
	pN3	0	0
Có hóa trị	Có	42	79,2
	Không	11	20,8

Nhận xét và bàn luận: Có 53 bệnh nhân trong nghiên cứu được phân tích, tuổi trẻ nhất 30, cao nhất 78, trung bình 48,3, độ tuổi rất trẻ nếu so sánh với thử nghiệm pha II tại Italia[1] có độ tuổi trung bình 62, thấp nhất cũng 30, cao nhất 88 tuổi. U phân bố khá đều phải/ trái tương ứng 23/29 ca, ngoài ra 1 BN bị ung thư cả hai bên, sự khác biệt bên trái - phải không có ý nghĩa thống kê (p = 0,503). Tỷ lệ này khá tương đồng với kết quả của De Rose và cs. Về phân bố mô bệnh học, không gặp ung thư thể tiểu thùy tại chỗ, có 1 ca thể tiểu thùy xâm nhập, 46 ca ung thư thể ống xâm nhập chiếm 86.8%, đây cũng là tỷ lệ rất tương đồng với nghiên của của De Rose với 123/144 ca là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (chiếm 85,4%), độ mô học G3 trong báo cáo của Vinmec là 18/53 chiếm 34% cao hơn nhiều so với nghiên cứu De Rose (G3 chiếm 2,8%). Tương tự độ biệt hóa, chỉ số tăng sinh nhân Ki-67 ≥ 20% của Vinmec cũng cao hơn rõ rệt (62,3% so với 25%), HER-2 +++ của Vinmec 32,1% so với 13,2% của De Rose[1]. Kết quả phẫu thuật trong nghiên cứu của Vinmec rất đáng quan tâm, tỷ lệ diện cắt tiếp cận khá cao (10/53 tương đương 18,9%), dương tính có 3 ca chiếm 5,7% trong khi nghiên cứu của De Rose có tỷ lệ tương ứng chỉ mức 2,8% (diện cắt tiếp cận) và 0,7% diện cắt dương tính. Trong nhóm BN của Vinmec, rất tiếc là chúng tôi chưa kịp thống kê cụ thể, nhưng thể tích tuyến vú nhỏ hơn so với nữ phương tây, tổn thương lan tỏa, giai đoạn muộn hơn, tuổi trung bình trẻ hóa hơn nhiều cũng có thể lí giải cho kết quả phẫu thuật thua kém so với báo cáo của De Rose[1]. Xét theo giai đoạn bệnh: có 7,6% giai đoạn u T3,4 còn lại 92,4% giai đoạn u sớm, tuy nhiên giai đoạn hạch thì 37,7% giai đoạn đã có di căn hạch N1, 2. Không có BN nào giai đoạn N3. Trong báo cáo De Rose, tỷ lệ có di căn hạch chỉ 12,5% và không có pN2. Đó cũng là một nguyên nhân khiến tỷ lệ phải hóa trị chu phẫu của nghiên cứu De Rose là 14,6%, trong khi nghiên cứu của Vinmec là 79,2%.

3.2. Kết quả tính liều: Một số thông số căn bản:

Bảng 2. Các thông số tính liều cơ bản và phân tích thống kê liên quan

A_LAD (Động mạch liên thất trước)					
(Đối với ung thư vú trái)		**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**p-value**
D_{max}	Toàn vú (WB)	11	19,63	8,26	0,665
	Thành ngực (CW)	18	21,29	6,84	
D_{mean}	Toàn vú (WB)	11	8,46	3,20	0,962
	Thành ngực (CW)	18	9,80	3,06	
Lung_Ip (Phổi cùng bên)					
(Đối với ung thư vú trái)		**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**p-value**
V_{20Gy}	Toàn vú (WB)	11	19,70	9,88	0,304
	Thành ngực (CW)	18	25,89	6,25	
D_{mean}	Toàn vú (WB)	11	11,93	3,80	0,223
	Thành ngực (CW)	18	14,54	2,39	
Breast_Co (Vú đối bên)					
(Đối với toàn bộ bệnh nhân)		**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**p-value**
D_{mean}	Toàn vú (WB)	22	2,54	0,62	0,01
	Thành ngực (CW)	31	2,95	0,97	

Nhận xét và bàn luận: Các thông số tính liều kế hoạch VMAT thực hiện trong nghiên cứu đều cho kết quả tuân thủ đầy đủ tiêu chuẩn đã nêu, trong phạm vi báo cáo này chúng tôi chỉ xin nêu ba thông số liều cơ quan nguy cơ để minh họa và có phân tích thống kê mô tả trong so sánh giữa các nhóm chỉ số. Đối với liều chiếu vào A_LAD, có 2 chỉ số là D_{max} và D_{mean} ở nhóm xạ trị ung thư vú trái, có so sánh đối đầu liều A_LAD của kế hoạch xạ sau BCS và sau MRM thấy không có ý nghĩa thống kê, do đó có thể nói rằng VMAT kết hợp DIBH phát huy ưu thế tính liều giúp giảm liều vào A_LAD ở cả nhóm BN sau mổ bảo tồn vú và sau mổ cắt tuyến vú triệt căn. Phân tích liều chiếu vào phổi cùng bên với thể tích nhận 20Gy (V_{20Gy}) cũng cho kết quả tương tự, với tiêu chuẩn $V_{20Gy} \leq 28$ - 30%, trong nghiên cứu của chúng tôi, V_{20Gy} phổi cùng bên hạ được khá thấp, những BN xạ sau MRM có V_{20Gy} cao hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với V_{20Gy} của nhóm sau mổ BCS ($p = 0,304$). Tuy nhiên, một chỉ số rất quan trọng khác đó là liều D_{mean} vào vú đối bên thì nhóm sau BCS giảm hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm sau MRM ($p = 0,01$). Trong nghiên cứu của Racka I và cs, nhóm phân tích sự khác nhau về tính liều giữa xạ trị vú 3D-CRT với DIBH-VMAT thì thấy, liều D_{mean} vào A_LAD giảm còn 15Gy, tuy nhiên tăng V_{5Gy} đáng kể vào cơ quan lân cận như phổi, tim. Nếu so sánh với nhóm Racka I thì D_{mean} vào mạch vành của nghiên cứu Vinmec thấp hơn đáng kể (8,5Gy nhóm sau BCS, 9,8Gy với nhóm sau MRM so với 15Gy của Racka I[4]. Kuo Li et al[3] nghiên cứu tính liều với nhóm sau mổ MRM được

xạ trị DIBH-VMAT cho kết quả liều Dmax cho A_LAD khá cao đối với nhóm ung thư vú trái là 31,4Gy và V_{20Gy} phổi cùng bên 27,5% và vú đối bên có D_{mean} 4,5Gy. Với những thông số này, nhóm Vinmec đều cho thấy ưu thế tính liều trong phân tích của chúng tôi với thông số tương ứng là 21,3Gy, 25,9% và 2,9Gy.

3.3. Viêm da xạ trị cấp:

Bảng 3. Viêm da xạ trị cấp

Độ	Số bệnh nhân (%)	Thời gian xuất hiện viêm da độ nặng nhất	
G0	5 (9,4)	Thời gian	N (%)
G1	45 (84,9)	Tuần 1	1 (1,9)
G2	3 (5,7)	Tuần 2	16 (30,2)
>= G3	0	Tuần 3	29 (54,7)
		Tuần 4	0
		Tuần 5, 6	2 (3,8)

Nhận xét và bàn luận: Viêm da xạ trị độ 1 gặp hầu hết BN (84,5%), độ 2 chỉ có 5,7% so với De Rose thì cao hơn với tỷ lệ viêm da cấp độ 1, 2 lần lượt là 70% và 5%. Thời gian xuất hiện viêm da độ nặng nhất vào tuần 3 có 29 BN chiếm (54,7%). Đặc biệt, có 16 BN (chiếm 30,2%) xuất hiện tại tuần 3. Tuy nhiên đều là viêm da độ nặng nhất là độ 2, cho nên BN không phải dừng nghỉ xạ để điều trị. Trong nghiên cứu của Lee và cs[7] đánh giá kết quả 5 năm xạ 3D và tomotherapy đối với ung thư vú, bên nhánh SIB - Tomotherapy có 73,2% viêm da độ 1, chỉ 0,6% viêm da độ 3. Như vậy, trong nghiên cứu của Vinmec tỷ lệ viêm da độ 1 cao hơn phân tích của Lee H.H, nhưng Vinmec không có ca nào viêm da cấp xạ trị độ 3. Thời gian hồi phục viêm da cấp sau xạ trị: Tất cả các BN (100%) đều hồi phục sau kết thúc xạ trị 3 tuần.

3.4. Độc tính muộn sau xạ trị:

Bảng 4. Độc tính muộn sau xạ trị

Độc tính muộn		Số bệnh nhân	%
Giãn mao mạch dưới da		10	18,9
Xơ hóa mô dưới da		3	5,7
Đau vú		3	5,7
Hoại tử mỡ vùng thể tích boost		1	1,9
Viêm phổi xạ trị	Độ 1	4	7,6
	Độ 2	1	1,9
	Độ 3	1	1,9
	Độ 4	0	0

Nhận xét và bàn luận: Trong độc tính muộn, chỉ gặp 7,6% viêm phổi nhẹ độ 1, 1 ca độ 2, và 1 ca độ 3. Đặc biệt ca viêm phổi xạ trị độ 3 có triệu chứng báo hiệu ho khan 3 tháng sau kết thúc xạ trị, tuy nhiên BN đi khám chuyên khoa tai mũi họng, hô hấp mà không đến khám theo dõi định kì sau xạ trị dẫn đến không được đánh giá chính xác. Đến khi nhập viên vì khó thở, sốt và bội nhiễm nặng kèm theo thì trên ảnh chụp cắt lớp vi tính phát hiện có viêm phổi vùng nhận liều 20Gy khá rõ. Các trường hợp khác đều không có triệu chứng lâm sàng. Bên cạnh viêm phổi thì giãn mao mạch dưới da là tác dụng phụ hay gặp nhất, có 10 ca xuất hiện sau xạ trị, đặc biệt sau xạ trị sau mổ MRM, không gây triệu chứng cơ năng ảnh hưởng đến BN. Có 03 BN xơ hóa mô dưới da nhẹ, cũng ở nhóm xạ sau MRM. Có ba BN đau vú sau xạ trị nhẹ, cảm giác nhức nhẹ chứ không gây hạn chế trong các hoạt động sống hàng ngày. Có gặp 1 trường hợp hoại tử thể tích boost sau mổ bảo tồn tuyến vú, trường hợp này BN quốc tịch Mỹ, thể tích tuyến vú lớn, sa trễ nhiều.

3.5. Kết quả phân tích sống thêm:

Thời gian theo dõi 1 - 56 tháng, trung bình 19,4 ± 14,8. Chưa có bất cứ sự kiện tái phát tại chỗ -vùng nào được ghi nhận. Toàn bộ BN vẫn còn sống với chất lượng sống bình thường sau điều trị. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (Overall Survival (OS) 2 năm, 3 năm đạt mức 100%. Chưa có biến cố cho nên nhóm nghiên cứu chưa đưa ra được những phân tích hồi quy đơn, hồi qui đa biến.

3.6. Hạn chế của nghiên cứu:

Nghiên cứu phân tích gộp và hồi cứu bao gồm cả nhóm sau mổ bảo tồn vú và sau mổ cắt tuyến vú triệt căn. Do đó, các thông số về độc tính, biến chứng chưa tách biệt theo nhóm.

Thời gian theo dõi trung bình thấp, rất tản mạn, số lượng biến cố bất lợi xảy ra không đáng kể và đặc biệt chưa có bất kì biến cố nào liên quan tái phát tại chỗ - tại vùng để có thể phân tích tương quan, hồi qui đơn/ đa biến.

IV. KẾT LUẬN

Xạ trị điều biến thể tích cung tròn kèm theo kiểm soát nhịn thở cuối thì hít vào là khả thi, an toàn và dễ dung nạp dành cho BN ung thư vú sau mổ có chỉ định xạ trị. Kết quả ban đầu có nhiều hứa hẹn, cần được theo dõi thêm và phân tích sâu hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **De Rose F, Fogliata A, Franceschini D, Navarria P, Villa E, Iftode C, D'Agostino G, Cozzi L, Lobefalo F, Mancosu P, Tomatis S, Scorsetti M.** Phase II trial of hypofractionated VMAT-based treatment for early stage breast cancer: 2-year toxicity and clinical results. Radiat Oncol. 2016 Sep 17; 11(1):120.
2. **Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR;** START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy

hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11):1086-1094.

3. **Kuo L, Ballangrud ÅM, Ho AY, Mechalakos JG, Li G, Hong L.** A VMAT planning technique for locally advanced breast cancer patients with expander or implant reconstructions requiring comprehensive postmastectomy radiation therapy. Med Dosim. 2019 Summer; 44 (2):150-154.
4. **Racka I, Majewska K, Winiecki J.** Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) vs. volumetric modulated arc therapy (VMAT) in deep inspiration breath-hold (DIBH) technique in left-sided breast cancer patients-comparative analysis of dose distribution and estimation of projected secondary cancer risk. Strahlenther Onkol. 2023 Jan; 199(1):90-101.
5. **Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, Halberg F, Hoffman K, Horst K, Moran J, Patton C, Perlmutter J, Warren L, Whelan T, Wright JL, Jagsi R.** Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2018 May-Jun; 8 (3):145-152.
6. **Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, McCormick B, McQueen JR, Pierce LJ, Powell SN, Recht A, Taghian AG, Vicini FA, White JR, Haffty BG.** Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Sep 1; 81 (1):59-68.
7. **Lee, HH., Chen, CH., Luo, KH. et al** (2020): Five-year survival outcomes of intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) using forward IMRT or Tomotherapy for breast cancer. Sci Rep 10, 4342 (2020).

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TÍNH LIỀU VÀ LÂM SÀNG BƯỚC ĐẦU XẠ TRỊ UNG THƯ TIỀN LIỆT TUYẾN SỬ DỤNG KĨ THUẬT VMAT TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA QUỐC TẾ VINMEC TIMES CITY

Đoàn Trung Hiệp[1], Dương Văn Nghĩa[2], Trần Bá Bách[3], Nguyễn Đình Long[3], Nguyễn Mạnh Hà[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả tính liều lâm sàng xạ trị ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn chưa di căn xa, hoặc di căn xa có bệnh tích tối thiểu.

2. Đánh giá độc tính sớm, muộn và kết quả sống thêm sớm 2 năm sau điều trị.

Đối tượng và phương pháp: Phân tích hồi cứu 19 bệnh nhân (BN), ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn chưa di căn xa hoặc di căn xa bệnh tích tối thiểu. 19 BN được lập kế hoạch xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT) hai cung (double arcs) và tuân thủ các tiêu chuẩn chấp thuận kế hoạch phổ quát của xạ trị ung thư tiền liệt tuyến. Đáp ứng được đánh giá theo RTOG, độc tính được đánh giá xếp độ theo CTCAE v.5.0.

Kết quả: 19 BN ung thư tiền liệt tuyến có độ tuổi trung bình 70,5 ± 6,1 (54 ÷ 79), trong đó 36,8% có bệnh nền tiểu đường tuýp 2, 59,7% có tăng huyết áp. 89,5% có tăng PSA, PSA trung bình trước điều trị 25,6 (6,07 – 98,4), 21,1% nguy cơ thấp, 21,1% nguy cơ trung bình, và 57,8% còn lại nguy cơ cao và rất cao, di căn tối thiểu. 16 ca chưa di căn xa, 3 ca di căn tối thiểu. Tất cả kế hoạch VMAT đều đạt mức ưu việt (preferable), HI = 0,07 ± 0,01, CI = 1,15 ± 0,08, tất cả bệnh nhân đều đáp ứng điều trị, PSA nadir đạt 0,22 (0 - 2) ng/ml. Trung vị thời gian theo dõi: 16,4 tháng (3,3 – 34,6 tháng). Trung bình sống thêm (OS = PFS): 15,9 ± 2,3 tháng.

Kết luận: VMAT điều trị ung thư tiền liệt tuyến cho kết quả tính liều ưu việt, khả thi cả trên BN xạ trị tiền liệt tuyến, xạ trị hệ hạch chậu. độc tính sớm, muộn ở mức rất tối thiểu và sống thêm theo dõi 2 năm rất đáng khích lệ. Cần thêm số lượng bệnh nhân, thời gian theo dõi dài hơn để làm giàu dữ liệu về độc tính, tái phát và/ hoặc di căn.

Từ khóa: VMAT, ung thư tiền liệt tuyến.

SUMMARY

EVALUATION OF INITIAL DOSIMETRY AND CLINICAL OUTCOMES IN PROSTATE CANCER RADIOTHERAPY USING VMAT TECHNIQUE AT VINMEC TIMES CITY INTERNATIONAL GENERAL HOSPITAL

Purposes of this study:

1. Evaluating clinical dosimetry of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) for treatment of patients with low-burden metastasis or localised prostate cancer.

[1]*Bác sĩ Trưởng khoa, Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*

[2]*Bác sĩ xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*

[3]*Kĩ sư xạ trị, Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trung Hiệp

Email: ro.dthiep2009@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

2. Assessing early toxicities and preliminary survivals of using VMAT for patients with low-burden metastasis and localised prostate cancer.

Patients and methods: 19 patients were retrospectively investigated who were histopathologically confirmed prostate cancer, with locoregionally advanced stages and low burden metastatic stage, 19 VMAT radiotherapy plans were made according to concencus atlas of contouring, optimizing and compliance criteria in radiotherapy for prostate cancer patients. Meeting the assessment according to RTOG, toxicity is evaluated and graded according to CTCAE v.5.0.

Results: Patient age range 54 - 79, mean 70.5 years-old, co-morbidities including 59.7% hypertension, 36.8% with diabetes millitus type II, 89,5% patients were elevated PSA, tPSA before RT: mean 25.6 (6.07 – 98.4) ng/ml; 21.1% low risk, 21.1% intermediate risk, remaining 57.8% patients with high risk and greater high risk. 16 patients with loco-reginally advanced stages, 3 low burden metastatic diseases. All VMAT plans were achieved preferable goals of planning, HI = 0.07 ± 0.01, CI = 1.15 ± 0.08. all patients were responded to VMAT, tPSAnadir **0.22 (0 - 2) ng/ml**. Median follow-up time was 16,4 months, overall survival and progression-free survival were similar as 100%, no events were detected, mean OS and PFS were 15.9 ± 2.3 months. Conclusion: VMAT for prostate was preferably implemented and delivered safety and promising early clinical outcomes. These findings need to study further more and longer term follow up, recruit more patients to prove more convincingly its clinical benefits and late toxicities profiles.

Keywords: Volumetric_modulated Arc Therapy (VMAT), Prostate cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tiền liệt tuyến hiện nay đứng thứ 5 tại Việt Nam về tỉ lệ mắc, đứng thứ 6 về tỉ lệ tử vong trong các ung thư được ghi nhận ở nam giới chỉ sau các ung thư gan, phổi, dạ dày, đại trực tràng[4]. Điều trị bệnh ở giai đoạn chưa di căn xa có phẫu thuật cắt tiền liệt tuyến triệt căn (có hoặc không kèm vét hạch chậu), xạ trị có thể kèm nội tiết tùy theo nhóm nguy cơ[3]. Có một thử nghiệm ProtecT tiến hành 1999-2009, so sánh kết quả ung thư học và tác dụng phụ của hai cách tiếp cận điều trị[1] này và theo dõi tích cực đối với ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn khu trú nguy cơ thấp - trung bình, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong sau 10 năm theo dõi. Cắt tiền liệt tuyến triệt căn có tác dụng phụ lớn nhất là suy giảm chức sinh tình dục và tiểu không tự chủ trong khi xạ trị gây ra suy giảm chức năng đường ruột và triệu chứng kích thích đường tiểu tạm thời, tuy nhiên không ảnh hưởng lên chất lượng sống tổng thể.

Trong phân tích hậu kì của Heesterman và cộng sự[2] các nghiên cứu, thử nghiệm so sánh giữa phẫu thuật triệt căn và xạ trị triệt căn kết hợp điều trị nội tiết cho thấy, đa số không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về các kết quả ung thư học, tuy nhiên nhóm bệnh nhân trải qua phẫu thuật có những biến chứng về suy giảm khả năng tình dục và rối loạn tiểu tiện không tự chủ, ngoài ra một số bệnh nhân sau mổ vẫn có thể phải xạ trị hậu phẫu. Tuy nhiên, chất lượng sống tổng thể vẫn chưa được chứng minh có sự khác biệt rõ giữa hai lựa chọn đó.

Hiện nay, chưa có bất kì thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng nào đủ mạnh để so sánh đối đầu giữa xạ trị triệt căn và phẫu thuật triệt căn trong điều trị ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng,

nguy cơ cao. Do đó, việc ra quyết định điều trị trên lâm sàng cần dựa trên nhiều tham số từ bệnh học, mong muốn của người bệnh cũng như khả năng chuyên môn kĩ thuật của cơ sở y tế.

Tại Bệnh viện Vinmec Times City, chúng tôi đưa vào áp dụng xạ trị điều biến thể tích cung tròn (Volumetric Modulated Arc Therapy- VMAT) từ tháng 12/2014, bắt điều điều trị những ca bệnh ung thư tiền liệt tuyến đầu tiên từ 2016. Đa số người bệnh được chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến có độ tuổi trên 65, do đó điều trị không xâm nhập như xạ trị VMAT được các nhà chuyên môn và bệnh nhân ưu tiên lựa chọn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả tính liều lâm sàng xạ trị ung thư tiền liệt tuyến kĩ thuật VMAT trải liều thường qui.

2. Đánh giá đáp ứng điều trị, độc tính sau xạ trị VMAT và sống thêm 2 năm sau xạ trị ung thư tiền liệt tuyến hoặc di căn xa có bệnh tích tối thiểu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Phân tích hồi cứu 19 bệnh nhân (54 - 79 tuổi), điểm toàn trạng ECOG PS 0-2, ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn chưa di căn xa hoặc di căn xa có bệnh tích tối thiểu, được xạ trị VMAT từ tháng 10/2020 đến tháng 6/2023. Phân tầng nguy cơ theo NCCN 2023. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học sinh thiết chuẩn 12 vị trí hoặc sau mổ. Định giai đoạn bệnh sử dụng PET/CT hoặc CT toàn thân kết hợp xạ hình xương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả hồi cứu, theo dõi dọc theo hướng dẫn chuẩn.

2.2.1. Quy trình kĩ thuật xạ trị VMAT trong nghiên cứu:

a) Mô phỏng:

Sử dụng bộ đặt tư thế và bất động NB theo tiêu chuẩn, có mặt nạ plastic mask cố định vào bàn máy. chụp mô phỏng từ L3-4 đến giữa đùi, lát cắt dày 2.5mm, bước nhảy 2.5mm, có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch.

Sử dụng đồng thời MRI tiểu khung cùng tư thế chụp để kết hợp ảnh CT mô phỏng xác định các thể tích điều trị, cơ quan nguy cơ.

b) Kê liều và trải liều:

Đối với ung thư tiền liệt tuyến nguy cơ thấp, trung bình: 72 - 74Gy/36-37 phân liều, 2Gy/phân liều, xạ vào các ngày từ thứ 2 - 6, nghỉ thứ 7, chủ nhật.

Đối với ung thư tiền liệt tuyến nguy cơ cao: 74 - 78Gy/37 - 39 phân liều, 2Gy/phân liều, xạ vào các ngày thứ 2-6, nghỉ thứ 7, chủ nhật.

Đối với ung thư tiền liệt tuyến di căn hạch chậu (TanyN1M0): kĩ thuật SIB-VMAT, liều kê PTV-Rectum là 78Gy/39Fr, hạch di căn 66.3Gy/39Fr, hạch chậu dự phòng 58.5Gy/39fr (1.5Gy/fr).

c) Xác định các thể tích điều trị và cơ quan nguy cơ:

Đối với ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn khu trú tại tiền liệt tuyến, túi tinh: Xác định tiền liệt tuyến (Prostate-P), túi tinh (Seminal_Vesicle-SV), CTV = P+ SV nếu nguy cơ cao, trung bình, P + 1/2SV nếu nguy cơ thấp.

PTV = CTV + 6mm phía sau, + 8mm xung quanh, 10mm trên dưới.

Đối với ung thư tiền liệt tuyến di căn hạch chậu

CTVp: CTV u nguyên phát xác định = P + SV và phần xâm lấn khỏi tiền liệt tuyến trên hình ảnh.

GTVn: Thể tích hạch di căn đại thể, xác định trên phim chụp CT mô phỏng, MRI tiểu khung hoặc PET/CT trước điều trị.

CTVn = GTVn + 5mm xung quanh, cắt bỏ phần chồng lấn lên ruột, cơ, xương.

CTV_subclinical: vùng hạch chậu dự phòng gồm hạch chậu chung (thường vẽ từ chạc ba chủ - chậu hoặc từ giới hạn ngang mức L5-S1, chậu trong, chậu ngoài, hạch bịt, hạch trước xương cùng.

PTV: Với tiền liệt tuyến PTV mở biên tương tự nhóm không di căn hạch chậu, các PTV còn lại mở biên 5mm từ CTV tương ứng.

Các cơ quan nguy cơ: trực tràng (Rectum), Bàng quang (Bladder), thành bàng quang) Bladder wall, thành trực tràng (Rectum wall), ruột non (BowelSmall), đại tràng (Bowel_Large), chỏm xương đùi (Femur_Head), vật xốp dương vật (Penil_Bulb).

d) Kế hoạch xạ trị: Kế hoạch xạ trị được tối ưu hóa trên nền tảng Eclipse v13.0, Varian Medical System.

e) Khám, theo dõi bệnh nhân:

Bệnh nhân được khám đánh giá điều dưỡng hàng ngày, được bác sĩ xạ trị khám đánh giá tối thiểu 1 lần mỗi tuần, sau kết thúc xạ trị được khám theo dõi định kì mỗi 3 tháng trong 3 năm đầu, sau đó mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo. Nội dung theo dõi bao gồm thăm khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, chuyển hóa và PSA. Siêu âm tiền liệt tuyến, có thể chụp MRI tiền liệt tuyến 01 lần/năm.

2.2.2. Thu thập, xử lí số liệu:

Số liệu được thu thập theo phiếu nghiên cứu, xử lí trên phần mềm SPSS v.22.0, sống thêm được ước lượng theo Kaplan-Meier, thời điểm bắt đầu tính sống thêm là khi bắt đầu xạ trị, đến khi có sự kiện xảy ra, thời gian đạt PSA mức sàn (PSA nadir) được ghi nhận, tiêu chuẩn tái phát sinh hóa khi PSAnadir + 2 theo tiêu chuẩn Phoenix, tái phát lâm sàng khi có ghi nhận triệu chứng và/ hoặc trên chẩn đoán hình ảnh. Độc tính được đánh giá theo CTCAE v.5.0 2017.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân

Đặc điểm		**n (tỉ lệ % hoặc khoảng)**
Tuổi, năm (trung bình)		70,5 ± 6,1 (54 ÷ 79)
Toàn trạng	ECOG PS – 0	14 (73,7%)
	ECOG PS – 1	5 (26,3%)
	ECOG PS – 2	0 (0%)
Bệnh kèm theo	Phì đại tuyến tiền liệt	9 (47,4%)
	Tăng huyết áp	11 (57,9%)
	Đái tháo đường	7 (36,8%)
	Bệnh mạch vành/ mạch não	2 (10,5%)
	Ung thư khác	2 (10,5%)
Triệu chứng/Lí do khám bệnh hay gặp	Tăng PSA	17 (89,5%)
	Triệu chứng tắc nghẽn	9 (47,4%)
	Triệu chứng kích thích	7 (36,8)
	Tiểu máu	2 (10,5%)

	Xuất tinh máu	0 (0%)
Triệu chứng đường tiểu		13 (68,4%)
tPSA trước điều trị (ng/mL, trung bình)		25,6 (6,07-98,4)
Điểm Gleason	6	4 (21,1%)
	7	4 (21,1%)
	8	5 (26,3%)
	9	5 (26,3%)
	10	1 (5,3%)
Grade Group	1	4 (21,1%)
	2	3 (15,8%)
	3	1 (5,3%)
	4	5 (26,3%)
	5	6 (31,6%)
Giai đoạn u (T-Tumor)	T1	4 (21,1%)
	T2	6 (31,6%)
	T3	5 (26,3%)
	T4	4 (21,1%)
Giai đoạn hạch vùng	N0	14 (73,7%)
	N1	5 (26,3%)
Giai đoạn di căn xa	M0	16 (84,2%)
	M1 Low volume	3 (15,8%)
Nhóm nguy cơ	Thấp	1 (5,3%)
	Trung bình, thuận lợi	2 (10,5%)
	Trung bình, không thuận lợi	1 (5,3%)
	Cao	6 (31,6%)
	Rất cao	6 (31,6%)
	Di căn tối thiểu (Low burden)	3 (15,8%)

Nhận xét và bàn luận: 100% BN có toàn trạng tốt, bệnh kèm theo hay gặp là tăng huyết áp (57,9%) và đái tháo đường (36,8%), đa số đi khám vì có tăng PSA (89,5%) và có triệu chứng rối loạn đường tiểu 68,4%. Qua kết quả chúng ta thấy rõ vai trò các chương trình khám sức khỏe và sàng lọc ung thư tiền liệt tuyến đã tăng nhận thức bệnh, phát hiện bệnh đa số liên quan các chương trình sàng lọc, khám sức khỏe định kì. tPSA trước điều trị ở mức trung bình khá cao 25,6ng/ml, tuổi trung bình 70,5 năm; hai thông số này trong báo cáo của chúng tôi khá tương đồng với báo cáo theo dõi sống thêm 10 năm của R. Takemura et al[7], nhóm Takemura đánh giá kết quả điều trị ung thư tiền liệt tuyến nguy cơ cao bằng xạ trị VMAT toàn tiểu khung kết hợp nâng liều vào tiền liệt tuyến, túi tinh, ghi nhận cho thấy tuổi trung bình 112 bệnh nhân nghiên cứu là 72 năm, tPSA ban đầu là 26,2ng/ml. Với 19 BN trong nghiên cứu này cũng khó để đưa ra tương quan nào đủ thuyết phục, tuy nhiên nền tPSA của nhóm BN trong nghiên cứu Vinmec cũng tương đối cao. Điểm Gleason của nhóm bệnh nhân với hầu hết là nguy cơ trung bình, cao và rất cao,

chỉ 21,1% nguy cơ thấp. Giai đoạn T1-2 chiếm 52,7%, giai đoạn N1 chiếm 26,3%; phân nhóm nguy cơ thấp-trung bình chỉ chiếm 21,1%, còn lại 78,9% nguy cơ cao, rất cao và di căn bệnh tích tối thiểu. Báo cáo kinh nghiệm xạ trị triệt căn ung thư tiền liệt tuyến tại Đài Loan của **Yuan-Hung Wu và cs**[9] nhóm nghiên cứu phân tích 581 bệnh nhân cao tuổi cho thấy, nhóm có Gleason < 7 chiếm 37%, nhóm nguy cơ thấp - trung bình 42,8%, còn lại 57,2% nguy cơ cao. Qua đó cho thấy, tỷ lệ phát hiện bệnh tại Vinmec vẫn có phần muộn hơn so với báo cáo nhóm nghiên cứu Đài Loan.

3.2. Kết quả tính liều:

Bảng 2. Kết quả tính liều lập kế hoạch VMAT tiền liệt tuyến

Thể tích	Chỉ số	Vinmec (n = 19)	Fady Samir (n = 30)	Giá trị - p
PTV	$D_{2\%}$ [%]	105,44 ± 0,98	-	-
	$D_{98\%}$ [%]	98,51 ± 0,34	-	-
	$D_{95\%}$ [%]	99,95 ± 0,28	99,34 ± 0,66	0,000
	D_{max} [%]	108,89 ± 1,52	-	-
	D_{mean} [%]	102,92 ± 0,52	-	-
	CI	1,15 ± 0,08	0,9933 ± 0,007	0,000
	HI	0,07 ± 0,01	0,0539 ± 0,015	0,000
MUs		668 ± 78	-	-
Time (sec)		154 ± 2	-	-

Nhận xét và bàn luận: Kết quả tính liều dựa trên tiêu chuẩn của phác đồ xạ trị VMAT tiền liệt tuyến cho thấy các chỉ số tính liều đạt hết ở mức ưu việt (preferable). Khi đối chiếu với các chỉ số tương tự của nhóm Fady Samir và cs.[6] đến từ Bệnh viện Đại học Alexandria, Ai Cập trong nghiên cứu tính liều cho thấy các chỉ số đạt được trong nghiên cứu của Vinmec đều ở mức cao hơn, những chỉ số liên quan PTV như $D_{95\%}$, CI, HI (p = 0.000).

Bảng 3. Kết quả tính liều cơ quan nguy cơ

Cấu trúc	Chỉ số	Kết quả Vinmec (n = 19)	Fady Samir và cs (n = 30)	Giá trị - p
Bladder	V_{60Gy} [%]	17,62 ± 8,10	22,3 ± 9,14	0,068
	V_{52Gy} [%]	24,38 ± 10,73	27,4 ± 11,15	0,350
	D_{max} [Gy]	79,28 ± 4,84	83,87 ± 1,27	0,001
	Mean [Gy]	33,36 ± 11,41	32 ± 10,53	0,678
Bladder_Wall	V_{40Gy} [%]	39,16 ± 12,38	-	-
	V_{70Gy} [%]	17,55 ± 6,89	-	-
Bowel_Large	V_{65Gy} [cc]	0 ± 0	-	-
Bowel_Small	V_{60Gy} [cc]	0 ± 0	-	-
Bowel_bag	V_{45Gy} [cc]	3,60 ± 7,95	-	-
	D_{5cc} [Gy]	12,52 ± 16,22	-	-

Rectum	V_{60Gy} [%]	12,73 ± 4,58	16,36 ± 4,78	0,011
	V_{50Gy} [%]	21,08 ± 5,41	22,08 ± 4,99	0,520
	D_{max} [Gy]	76,08 ± 4,96	83,13 ± 0,89	0,000
	Mean [Gy]	37,71 ± 3,99	32,92 ± 5,21	0,001
Rectal_Wall	V_{40Gy} [%]	42,83 ± 11,55	-	-
	V_{60Gy} [%]	18,51 ± 5,7	-	-
	V_{70Gy} [%]	1,41 ± 3,98	-	-
	V_{78Gy} [%]	0 ± 0	-	-
Femur_L	D_{max} [Gy]	38,35 ± 6,92	37,95 ± 3,28	0,816
Femur_R	D_{max} [Gy]	36,17 ± 6,18	39,05 ± 3,502	0,076
Penil_Buld	Mean [Gy]	33,23 ± 14,43	30,21 ± 9,39	0,425

Nhận xét và bàn luận: Kết quả tính liều VMAT sử dụng 2 cung (Double Arcs) cho kết quả kế hoạch đều đạt tiêu chuẩn chấp thuận mức ưu việt (preferable). Đối chiếu với các chỉ số tương tự như trong nghiên cứu của Fady Samir và cs.[6] cho thấy đa số các chỉ số liều - thể tích trong nghiên cứu của Vinmec đều thấp hơn. Tuy nhiên, liều Dmax (bàng quang); thể tích nhận liều 60Gy (V_{60Gy}) và liều D_{max}, liều D_{mean} (trực tràng) trong nghiên cứu của Vinmec thấp hơn rõ rệt so với Fady Samir, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, giá trị cụ thể như bảng so sánh trên). Các chỉ số tính liều còn lại có sự khác biệt nhẹ giữa hai nghiên cứu nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.3. Liệu trình điều trị:

Bảng 4. Phương pháp điều trị

		n (tỉ lệ %)
Chiến lược điều trị	Xạ trị đơn thuần	2 (10,5%)
	Xạ trị + nội tiết	16 (84,2%)
	Phẫu thuật + xạ trị + nội tiết	1 (5,3%)
Mức liều	72 - 74	12 (63,2%)
	78	7 (36,8%)
Xạ hạch	Không xạ hạch	14 (73,7%)
	Xạ hạch di căn	2 (10,5%)
	Xạ dự phòng hạch vùng	3 (15,8%)

Có 02 người bệnh ngắt quãng điều trị ≥ 7 ngày, do nhiễm SARS Cov-2 và sốc nhiễn trùng tiết niệu. Có 01 người bệnh được chỉ định xạ trị sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt triệt căn. Có 02 người bệnh khác được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt nội soi (xử lý triệu chứng, không triệt căn) và cắt tủy tinh hoàn trước xạ.

Nhận xét và bàn luận: Trong nhóm bệnh nhân có 1 ca đến khám vì đã mổ, sau mổ u phát hiện u xâm lấn túi tinh, phá vỡ vỏ bao tuyến, PSA duy trì mức cao trên 4ng/ml, BN được chỉ định xạ trị kết hợp nội tiết bổ trợ. Ngoài ra chỉ còn 2 BN xạ đơn thuần vì nguy cơ thấp, còn lại 16 BN được xạ trị kết hợp nội tiết. Với độ tuổi trung bình khá cao, đa số BN được xạ trị liều ≤ 74Gy, chỉ 7 BN được chỉ định xạ 78Gy, trong đó có 3 ca xạ hạch vùng dự phòng khi có di căn hạch chậu đại

thể, có 2 ca mặc dù có di căn hạch đại thể nhưng không xạ trị hạch chậu dự phòng vì NB cao tuổi, bệnh nền nhiều, có nhiễm khuẩn huyết trong thời gian điều trị phải nhập hồi sức tích cực. Trong nghiên cứu của Wu và cs[9], có 55% (324 BN) được chỉ định xạ trị dự phòng hạch vùng chậu, cao hơn rất nhiều nghiên cứu này của chúng tôi, có thể do tác giả nghiên cứu trên toàn bộ BN nhóm nguy cơ cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ xạ trị hạch vùng chậu nếu có di căn hạch chậu và thể trạng BN tốt, không có bệnh nền hoạt động.

3.4. Đáp ứng sau điều trị:

Bảng 5. Đánh giá đáp ứng sau xạ

Đáp ứng sau xạ		**n (tỉ lệ %)**
Cải thiện triệu chứng lâm sàng	Ổn định	11 (57,9%)
	Cải thiện	8 (42,1%)
tPSA sau xạ (ng/mL, trung bình)		1,04 (0,0 - 6,1)
PSA Nadir (ng/mL, trung bình)		0,22 (0 - 2)

Nhận xét và bàn luận: Hai người bệnh xạ trị đơn thuần có tPSA sau xạ giảm chậm hơn so với các bệnh nhân dùng nội tiết (tPSA sau xạ > 4ng/mL). Sau xạ trị 100% có cải thiện, cả về triệu chứng và mức giảm tPSA khá ấn tượng, mức nadir đạt được trung bình 0,22ng/ml, khá thấp nếu so sánh với Tambas M và cs[8], nhóm nghiên cứu từ Thổ Nhĩ Kì đánh giá so sánh 2 kĩ thuật VMAT và SBRT đối với ung thư tiền liệt tuyến khu trú thì mức nadir đạt sau xạ trị 13,5 tháng của nhánh VMAT là 0,5 ± 1.1 (ng/ml).

3.5. Độc tính sau điều trị:

Bảng 6. Độc tính sớm và muộn xạ trị

Tác dụng phụ sớm	**Độ 1**	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**
Viêm bàng quang	11 (61,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Viêm trực tràng	7 (38,9%)	8 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Viêm da tầng sinh môn	6 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nhiễm trùng đường tiểu	2 (11,1%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)

Trong suốt thời gian theo dõi, chưa phát hiện bất cứ độc tính muộn do xạ trị trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Nhận xét và bàn luận: Trong nghiên cứu, chúng tôi không gặp biến chứng/ tác dụng phụ nào nghiêm trọng, không có BN nào phải ngừng điều trị hay than phiền trong và sau xạ trị. Có duy nhất 1 ca bệnh nhiễm trùng đường tiểu độ 3, có nhiễm khuẩn huyết trước đó do bệnh tiền liệt tuyến, khi bệnh nhân thoát khoa hồi sức cấp cứu chuyển xạ trị, xạ trị được đúng 1 tuần thì nhiễm khuẩn tái diễn gây sốt cao phải nhập viện. Các độc tính sớm như viêm bàng quang, viêm trực tràng, viêm da quanh hậu môn đều chỉ gặp độ 1. Cần thêm thời gian theo dõi để đánh giá độc tính muộn xạ trị trên bệnh nhân.

3.6. Kết quả sống thêm:

Tính tới thời điểm 22/9/2023, không phát hiện trường hợp nào tái phát, tiến triển trong nhóm nghiên cứu. Trung vị thời gian theo dõi: 16,4 tháng (3,3 - 34,6 tháng). Trung bình sống thêm (OS = PFS): 15,9 ± 2,3 tháng. Kết quả sống thêm 2 năm là chưa đủ sức thuyết phục để đánh giá, tuy nhiên với những kinh nghiệm bước đầu ứng dụng kĩ thuật mới tại Việt Nam thì đây là tín hiệu đáng mừng và khích lệ nhóm nghiên cứu tiếp tục triển khai và theo dõi, thu thập thêm thông tin để hoàn thiện ở những báo cáo sau.

3.7. Hạn chế của nghiên cứu:

Nghiên cứu hồi cứu, số lượng BN ít, thời gian theo dõi ngắn cho nên chưa thể có những phân tích sâu, phân tương quan đơn biến, đa biến để tìm những tương quan có ý nghĩa dự báo, đánh giá sâu hơn.

Chưa theo dõi chi tiết động học tPSA, chưa chấm điểm hệ thống thang điểm quốc tế đánh giá bệnh nhân u tiền liệt tuyến (IPSS) cũng như thang điểm chất lượng sống tổng thể theo EORTC.

IV. KẾT LUẬN

Xạ trị điều biến thể tích cung tròn sử dụng hai cung có kết quả tính liều ưu việt, kết quả lâm sàng ban đầu rất đáng khích lệ, an toàn cao và cần được nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân lớn hơn, theo dõi thêm những thông số động học PSA và chất lượng sống sau điều trị cụ thể hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE;** ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Oct 13; 375(15):1415-1424.
2. **Heesterman BL, Aben KKH, de Jong IJ, Pos FJ, van der Hel OL.** Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy with androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: a systematic review. BMC Cancer. 2023 May 4; 23(1):398. doi: 10.1186/s12885-023-10842-1. PMID: 37142955; PMCID: PMC10157926.
3. **https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.**
4. **International Agency fir Research On Cancer,** Globocan 2020, Vietnam. viet-nam-fact-sheets.pdf (iarc.fr).
5. **Ren W, Sun C, Lu N, Xu Y, Han F, Liu YP, Dai J.** Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc radiotherapy in patients with prostate cancer: a meta-analysis. J Appl Clin Med Phys. 2016 Nov 8; 17 (6): 254 - 262.
6. **Samir, F., Meaz, T.M., Hussiny, F.A. et al.** Analytical dosimetric study of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol 149, 6239–6246 (2023).
7. **Takemura R, Ishii K, Hosokawa Y, Morimoto H, Matsuda S, Ogino R, Shibuya K.** Long-term outcomes of whole-pelvis radiation therapy using volumetric modulated arc therapy for high-risk prostate cancer†. J Radiat Res. 2023 Sep 22; 64 (5):850-856.
8. **Tambas M, Agaoglu F, Iribas A, Guveli M, Dizdar Y, Okutan M, Sahin D, Tenekeci N, Darendeliler E.** Conventionally Fractionationed Volumetric Arc Therapy versusHypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy: Quality of Life, Side Effects, andProstate-Specific Antigen Kinetics in Localized Prostate Cancer. Value Health RegIssues. 2016 Sep; 10: 91-99.
9. **Wu YH, Yang WC, Hu YW, Hsieh CM, Yang KL, Lai IC, Hsu CX, Wang TH, Lai TY, Chen KT, Kang YM, Liu YM.** Definitive Radiotherapy for Older Patients with Prostate Cancer: Experience of a Medical Center in Taiwan. Sci Rep. 2017 Oct 24; 7(1):13880.

CHƯƠNG TRÌNH KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG TRONG XẠ PHẪU VỚI CÔNG NGHỆ HYPERARC

Cao Hữu Vinh[1], Sĩ Minh Chiến[1], Lê Phước Lợi[1]

TÓM TẮT

Kỹ thuật xạ phẫu sử dụng công nghệ HyperArc được triển khai trên máy xạ trị gia tốc TrueBeam 2.7 (Varian, Palo Ato, USA), hỗ trợ phát tia vào khối u trong não ở nhiều mặt phẳng khác nhau (non-coplanar). Kế hoạch điều trị sử dụng HyperArc với ALDO (automatic lower dose objective) đã được chứng minh là tốt hơn đáng kể so với CyberKnife (G4 cone-based model)[1]. Việc phát tia vào khối u và thay đổi các mặt phẳng/hướng phát tia được thực hiện hoàn toàn tự động dựa vào góc quay bàn, góc quay gantry và góc quay collimator trên kế hoạch điều trị. Các góc quay trong công nghệ HyperArc được tự động hóa giúp giảm đáng kể thời gian bệnh nhân nằm trên bàn xạ trị mang lại lợi ích lớn trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, việc xạ trị không đồng phẳng (noncoplanar) đặt ra một yêu cầu khắt khe hơn trong việc kiểm soát các sai số của thiết bị nhằm mang lại hiệu quả và an toàn của quá trình điều trị. Chương trình kiểm soát chất lượng trong xạ phẫu với công nghệ HyperArc được xây dựng dựa trên các khuyến cáo của Hiệp hội các Nhà Vật lý trong Y tế Hoa Kỳ (AAPM), khuyến cáo của nhà sản xuất thiết bị, và phù hợp với điều kiện vận hành thực tế tại cơ sở.

Hiệp hội các Nhà Vật lý trong Y tế Hoa Kỳ đã đưa ra hướng dẫn thực hành đối với xạ phẫu[2] trong đó đặt ra các yêu cầu cần thiết đối với thiết bị và tần suất đánh giá chất lượng của thiết bị. Các tiêu chí về sai số đối với một số thông số vật lý của thiết bị được yêu cầu chặt chẽ hơn so với các kỹ thuật xạ trị khác của IMRT/VMAT. Bên cạnh các yêu cầu chung đối với chương trình kiểm soát chất lượng (QC) thiết bị cho xạ phẫu nói chung, nhà sản xuất Varian còn đưa ra khuyến cáo các phép đo QC bổ sung cho kỹ thuật xạ phẫu sử dụng công nghệ HyperArc nói riêng, và xạ phẫu noncoplanar nói chung trên máy xạ trị gia tốc TrueBeam, trong đó tập trung đánh giá sự di lệch tâm điều trị khỏi tâm isocenter của thiết bị theo 6 bậc tự do.

Kết quả đo liều trên phantom rắn của các kế hoạch điều trị đảm bảo độ sai khác về liều giữa kế hoạch và kết quả đo nằm trong giới hạn cho phép ±3% (1.36% - 2.97%). Kết quả đánh giá thông lượng trường chiếu bằng phương pháp gamma index (3%/3mm) cho từng trường chiếu riêng lẻ cho thấy tỷ lệ chỉ số gamma đạt ở mức lớn hơn hoặc bằng 99.8% (99.8% - 100%). Đối với thông lượng tổng hợp của các trường chiếu (Composite image), kết quả phân tích chỉ số gamma cho thấy toàn bộ các kế hoạch đều có bản đồ thông lượng có chỉ số gamma đạt ở mức 100%. Kết quả đánh giá sự di lệch của tâm điều trị do các chuyển động pitch và roll ở góc 3° của bàn nằm trong khoảng từ 0.15 mm đến 0.3mm.

Kết quả đánh giá bằng phương pháp Winston Lutz cho thấy sự dịch chuyển của tâm điều trị không lớn hơn mức cho phép 0.75mm. Độ di lệch lớn nhất được quan sát thấy ở góc quay bàn

[1]*Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park*
Chịu trách nhiệm chính: Cao Hữu Vinh
Email: caohuuvinh@gmail.com
Ngày nhận bài: 12/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

90^o đồng thời với góc collimator 90^o với độ lệch thay đổi từ 0.6mm đến 0.7mm (giá trị trung bình là 0.66mm) với độ lệch chuẩn 0.055mm cho thấy có sai số hệ thống ở góc quay này, không khuyến cáo sử dụng các góc quay 90^o và 270^o trong lâm sàng điều trị bằng kỹ thuật HyperArc nói riêng và các kỹ thuật non-coplanar nói chung.

SUMMARY

QUALITY CONTROL PROGRAM IN STEREOTACTIC RADIOSURGERY WITH HYPERARC TECHNOLOGY

Stereotactic Radiosurgery using HyperArc technology is deployed on the TrueBeam version 2.7 accelerator radiotherapy machine (Varian, Palo Ato, USA), supports for delivering radiation to brain tumors from various non-coplanar angles. Treatment planning using HyperArc with ALDO (automatic lower dose objective) has demonstrated significantly improved outcomes compared to the G4 cone-based model of CyberKnife[1]. The delivery of radiation to the tumor volume and changing the beam direction and planes are entirely automated based on table rotation, gantry rotation, and collimator rotation parameters in the treatment plan. Automation of these rotation angles in HyperArc technology substantially reduces patient treatment time, bringing great benefits during treatment. However, non-coplanar radiotherapy poses stricter demands on equipment accuracy to ensure the effectiveness and safety of the treatment process. The quality control program in Stereotactic Radiosurgery using HyperArc technology is developed based on recommendations from The American Association of Physicists in Medicine (AAPM), equipment manufacturer guidelines, and appropriate to actual operating conditions at the facility.

The American Association of Physicists in Medicine has provided practice guidelines for radiosurgery[2], setting essential requirements for machine and the frequency of equipment quality assessments. Error criteria for some physical parameters of the machine are required to be stricter than for other radiotherapy techniques of IMRT/VMAT. In addition to the general requirements for equipment quality control (QC) in radiotherapy, Varian, the machine manufacturer, also provides supplementary QC measurements specifically for HyperArc technology and non-coplanar radiotherapy on the TrueBeam accelerator. These measurements primarily focus on evaluating the displacement of treatment isocenter from the machine's central axis according to 6 DoF PerfectPitch couch.

Dosimetry results on solid phantoms of treatment plans ensure that the difference in dose between plans and measurements are within the tolorence of ±3% (1.36% - 2.97%). The results of evaluating the field using the gamma index method (3%/3mm) for individual fields shows that the gamma index exceeds or equals 99.8% (99.8% - 100%) for each field. For the composite image of all fields, gamma index analysis indicates that all plans have a gamma index Fluence map reaching 100%. The evaluation results of the treatment isocenter displacement due to pitch and roll motions at a 3° couch angle range from 0.15mm to 0.3mm. Evaluation results using the Winston Lutz method show that the displacements of the treatment center do not exceed the tolerance of 0.75mm. The largest deviation is observed at a 90° couch rotation angle concurrently with a 90° collimator angle, with deviations varying from 0.6mm to 0.7mm (average value of 0.66mm) with a standard deviation of 0.055mm indicating a system error at this rotation angle, the use of 90° and 270° rotation angles in clinical treatment with HyperArc technique in particular and non-coplanar techniques in general is not recommended.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kỹ thuật xạ phẫu được phát triển đầu tiên bởi Leksell vào cuối những năm 1940, khối u được cấp một liều bức xạ rất cao trong một hoặc vài phân liều. Kỹ thuật xạ phẫu mang đến nhiều lợi ích về khía cạnh sinh học trong điều trị ung thư, giúp tăng cường khả năng kiểm soát khối u tại chỗ và điều trị khỏi. Ngày nay với sự phát triển của khoa học kỹ thuật cho phép sử dụng máy gia tốc và điều biến chùm tia trong các trường chiếu không đồng phẳng với nhau, cùng với việc tăng liều xạ trị lên rất cao trên mỗi phân liều đặt ra nhiều vấn đề liên quan tới độ chính xác của kế hoạch so với thực tế phát tia, nhằm đảm bảo sự nhất quán giữa kế hoạch xạ trị và thực tế điều trị. Thử thách đặt ra cho các nhà vật lý y khoa là kiểm soát độ chính xác của thiết bị và đảm bảo độ tin cậy của dữ liệu tính toán kế hoạch cũng như kiểm soát tính đúng đắn của kế hoạch điều trị. Các tổ chức trên thế giới về xạ trị đều đưa ra khuyến cáo xây dựng một kế hoạch đánh giá, đảm bảo chất lượng đối với thiết bị và đối với từng kế hoạch điều trị. Một trong các khuyến cáo nổi tiếng được áp dụng rộng rãi trên thế giới đó là báo cáo TG 142 của Hiệp hội các Nhà Vật lý trong Y tế Hoa Kỳ (AAPM). Về cơ bản, các tiêu chí đánh giá trong các chương trình QA thiết bị và kế hoạch xạ trị được quyết định và phê duyệt bởi hội đồng chất lượng hoặc hội đồng chuyên môn ở mỗi bệnh viện, trên thực tế tại Việt Nam hoạt động này còn bị bỏ ngõ và hầu hết các tiêu chí đánh giá chất lượng đều được thực hiện dựa theo các khuyến cáo của quốc tế.

Chương trình đảm bảo chất lượng phải được xây dựng phù hợp với khả năng cung ứng dịch vụ điều trị của bệnh viện đối với các kỹ thuật điều trị khác nhau. Tùy theo mức độ nguy cơ của các kỹ thuật điều trị và giới hạn của kỹ thuật đó, chương trình đảm bảo chất lượng được thiết kế để giảm thiểu hoặc ngăn ngừa những yếu tố dẫn tới tai nạn trong xạ trị. Nhiều tai nạn điển hình được báo cáo bởi Tổ chức Năng lượng Nguyên tử Quốc tế (IAEA) trong đó có nhiều tai nạn liên quan tới việc thiếu sót trong chương trình đảm bảo chất lượng, hoặc quá trình đảm bảo chất lượng không được tuân thủ. Một số sự cố điển hình được liệt kê sau đây:

- Nước Anh, 1982 - 90: Hiệu chỉnh SSD không chính xác (áp dụng hiệu chỉnh bị lập lại 2 lần do thiếu kiến thức và trao đổi thông tin) 1045 bệnh nhân thiếu liều trên 30%, trên 492 trường hợp xạ trị thất bại[3].

- Nước Tây Ban Nha, 1990: Máy gia tốc Linac sau khi sửa chữa luôn phát ra chùm tia electron năng lượng 36MeV bất kể mức năng lượng nào được lựa chọn. Không kiểm liều sau khi sửa chữa. 27 bệnh nhân quá liều, 15 người tử vong[4,5].

- Pháp, 2004: Số MU cho trường chiếu wedge động không chính xác. 23 bệnh nhân quá liều 20%, 4 người tử vong[6].

- Scotland, 2006: Tính toán số MU không chính xác. Người lập kế hoạch bằng TPS với tính toán MU/Gy chứ không phải MU/fraction. Vượt liều 67% dẫn đến tử vong[7].

- Pháp, 2006 - 7: Dùng ion chamber kích thước lớn đo cho xạ phẫu SRS. 145 bệnh nhân quá liều[8].

- Mỹ: Xạ trị kỹ thuật IMRT nhưng MLC không chuyển động, 3 lần quá liều 13Gy/fraction, một bệnh nhân tử vong[9].

Một chương trình đảm bảo chất lượng toàn diện cho xạ phẫu là rất quan trọng nhằm đảm bảo liều bức xạ được cung cấp một cách chính xác vào vùng điều trị với thể tích rất

nhỏ và sự giảm liều rất nhanh (dose fall-off) bên ngoài vùng thể tích điều trị. Quy trình QA cho xạ phẫu phải được thiết kế để bao phủ đủ các khía cạnh: đảm bảo chất lượng thiết bị, đảm bảo chất lượng kế hoạch điều trị, đảm bảo chất lượng quy trình. Bài viết này tập trung vào xây dựng các tiêu chí đánh giá chất lượng đối với kỹ thuật xạ phẫu được sử dụng trên máy gia tốc Truebeam (Varian, Palo Ato, California USA) với sự hỗ trợ của công nghệ HyperArc. Là một hướng tiếp cận của Varian nhằm gia tăng liều tập trung vào các vùng thể tích điều trị đa ổ vùng não, đặc biệt là vùng ngoại vi, chỉ với 1 tâm duy nhất bao gồm 1 cung 360^o và lên đến 3 cung 180^o kết hợp xoay bàn điều trị.

II. YÊU CẦU TỐI THIỂU TRONG VIỆC ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG THIẾT BỊ (EQUIPMENT QUALITY ASSURANCE)

Báo cáo của AAPM đã đưa ra nhiều khuyến cáo trong việc đảm bảo chất lượng liên quan tới SRS/SBRT. AAPM TG 142[10] mô tả chương trình đảm bảo chất lượng cho máy xạ trị gia tốc đối với cả kỹ thuật xạ trị thông thường và xạ phẫu. Các tiêu chí đánh giá chất lượng thích hợp đối với SRS/SBRT được liệt kê trong bảng 1 với tần suất thực hiện đánh giá hàng ngày, hàng tháng, hàng năm. Ngoài ra việc đảm bảo chất lượng đối với máy CT mô phỏng là rất cần thiết trong việc đảm bảo tính chính xác về hình học cũng như sự tương quang giữa số CT và đường cong mật độ.

Bảng 1. Các tiêu chí đánh giá chất lượng đối với thiết bị gia tốc điều trị xạ phẫu

Phép đánh giá	Tần suất	Tiêu chí
Laser localization	Hàng ngày	1mm
Collimator size indicator	Hàng ngày	1mm
IGRT positioning/repositioning	Hàng ngày	1mm
Radiation isocentricity test	Hàng tháng	1mm
Treatment couch position indicator	Hàng tháng	1mm/0.5^o
MLC QA (Picket Fence test)	Hàng tháng	± 1.5%
Coincidence of radiation and mechanical isocenter	Hàng tuần Hàng tháng	1mm
Accelerator output constancy	daily	± 3%
	Monthly	± 2%
	Annually	± 1.5%
Beam profile	Hàng tháng	Base line
	Hàng năm	Base line
MU linearity	Hàng năm	± 2%
OSMS calibration	Hàng ngày Hàng tháng	1mm
OSMS Isocenter calibration	Hàng tháng	1mm

Ngoài các yêu cầu cơ bản đánh giá chất lượng như trên, nhà sản xuất Varian còn khuyến cáo một số phép đo bổ sung đối với kỹ thuật HyperArc. Các phép đo bổ sung nhằm tăng cường khả năng quan sát đánh giá các sai số liên quan tới chuyển động không đồng phẳng của bàn xạ, ngoài ra còn nhằm đánh giá end – to – end chất lượng kế hoạch điều trị. Bảng 2 chỉ ra các phép đo kiểm soát chất lượng và tần suất của các phép đo, có thể thấy trọng tâm là tập trung đánh giá độ di lệch của tâm điều trị.

Bảng 2. Yêu cầu kiểm soát chất lượng thiết bị đối với xạ phẫu dùng công nghệ HyperArc trên máy TrueBeam theo hướng dẫn của nhà sản xuất

Tần suất	Phép đánh giá	Tiêu chí
Trước ngày điều trị	Iso-Cal Verification	Pass
	Enhanced MPC	Pass
	Winston Lutz	0.75mm
	OBI Check	0.7mm
	Point dose measurement (Routine plan)	3%
	Point dose measurement (Patient plan)	3%
	Fluence Check (Patient plan)	95% (3%/3mm)
	Dry run without patient	No collision
Buổi sáng của ngày điều trị	MPC	Pass
	Winston Lutz	0.75mm
Ngay trước khi điều trị	Iso-Cal Verification	Pass
	Enhance MPC	Pass
	Dry Run with Patient	No collision

III. ÁP DỤNG QUY TRÌNH ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG CHO KỸ THUẬT XẠ PHẪU HYPERARC TRONG ĐIỀU KIỆN VẬN HÀNH THỰC TẾ

Việc thực hiện đầy đủ các bài kiểm tra đánh giá chất lượng đối với kỹ thuật HyperArc nhằm mục đích đảm bảo an toàn tuyệt đối trong quá trình điều trị, đảm bảo độ chính xác về liều và sự di lệch của vùng điều trị trong quá trình chuyển động cơ khí của thiết bị nằm trong một giới hạn cho phép. Đây là những bước đánh giá cần thiết và chặt chẽ trong việc nâng cao chất lượng điều trị. Mặc dù vậy, tất cả các quy trình đánh giá nói trên có sự trùng lặp gây mất nhiều thời gian thực hiện đặc biệt là trong điều kiện nhiều bệnh nhân chờ đợi điều trị. Yêu cầu về việc rút ngắn quy trình đánh giá chất lượng nhưng vẫn đảm bảo được khả năng đánh giá các tiêu chí chất lượng trong xạ trị kỹ thuật Hyperarc trên máy xạ trị Truebeam được đặt ra.

Biện pháp được thực hiện là nhóm các phép đo theo nguy cơ tiềm ẩn về sai số và sắp xếp theo thứ tự ưu tiên đối với những sai số có tính thường xuyên và độ bất định lớn. Bằng cách này cũng đồng thời loại bỏ sự trùng lặp các phép đo. Các phép đo được gom nhóm và được thực hiện với tần suất thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Các phép đo và tần suất được thực hiện trong điều kiện vận hành thực tế

Tần suất	Phép đánh giá	Tiêu chí
Trước ngày điều trị	Point dose measurement (Routine plan)	3%
	Point dose measurement (Patient plan)	3%
	Fluence Check (Patient plan)	95% (3%/ 3mm)
	Dry run without patient	No collision
Buổi sáng của ngày điều trị	MPC	Pass
	Winston Lutz	0.75mm
	OBI Check	0.7mm
Ngay trước khi điều trị	Iso-Cal Verification	Pass
	Enhance MPC	Pass
	Dry Run with Patient	No collision

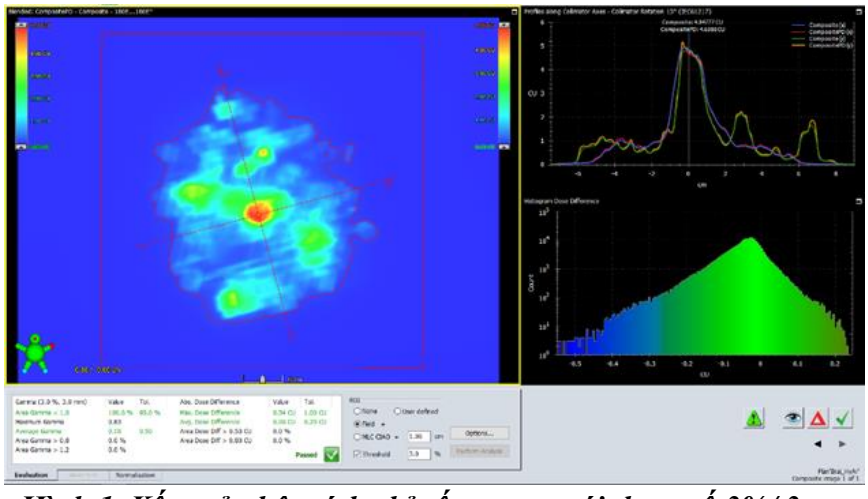
Với việc phân nhóm này, các phép đo Iso-Cal verification, Enhance MPC, Winston Lutz không được thực hiện vào trước ngày điều trị mà chỉ thực hiện trong ngày điều trị, việc thay đổi này giúp loại bỏ sự trùng lặp các phép đo và giúp cho kết quả đo phản ánh đúng nhất tình trạng thiết bị tại thời điểm diễn ra điều trị. Các yếu tố liên quan tới kế hoạch điều trị được thực hiện 1 lần trước ngày điều trị bao gồm đánh giá thông lượng bằng phương pháp chỉ số gamma, đánh giá liều điểm đối với kế hoạch chuẩn, và kế hoạch điều trị của bệnh nhân. Một thông số vật lý quan trọng khác cần được theo dõi thường xuyên hơn đó là độ dịch chuyển của tâm trong quá trình chuyển động của gantry và sự dịch chuyển 6 bậc tự do của bàn điều trị, tham số này được đánh giá thông qua phép đo Winston Lutz và OBI Check vào buổi sáng của ngày điều trị. Các sai số của tâm điều trị trong phép đo Winston Lutz và OBI sẽ được các nhà vật lý y khoa trực tiếp phân tích và đưa ra đánh giá. Iso-Cal Verification và Enhance MPC là hai tiện ích trên thế hệ máy Truebeam, hai phép đo này được thực hiện ngay trước khi điều trị. Iso-Cal Verification và Enhance MPC được sử dụng cùng với Isocal phantom thực hiện phép đo và phân tích tự động được lập trình trước trên máy Truebeam giúp đánh giá nhanh các tham số vật lý phổ biến bao gồm độ chính xác của gantry, collimator, bàn điều trị, là MLC, và jaws, ngoài ra còn đánh giá sự trùng khớp của tâm hình ảnh MV, hình ảnh KV và tâm điều trị khi vận động ở các bậc tự do khác nhau của bàn điều trị, collimator, và gantry. Tiện ích MPC trên máy Truebeam còn hỗ trợ đánh giá nhanh output và profile ngay trước khi điều trị.

IV. ĐÁNH GIÁ KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ

4.1. Đánh giá thông lượng:

Thông lượng được đánh giá bằng phương pháp gamma index với tham số 3%/3mm và ngưỡng giới hạn dưới cao hơn 3%. Tiêu chí đánh giá kế hoạch đạt yêu cầu khi chỉ số gamma đạt yêu cầu với tỷ lệ trên 95%.

Bảng đồ thông lượng được tạo ra từ phần mềm lập kế hoạch Eclipse version 15.6 bằng mô hình tính toán PDIP 15.6.03 sau đó so sánh với thông lượng thực tế thu nhận trên máy xạ trị Truebeam thông qua hệ thống ghi nhận hình ảnh MV (MV imager). Hình 1 thể hiện kết quả phân tích chỉ số gamma với vùng phân tích được giới hạn trong đường biên màu đỏ. Với vùng giới hạn phân tích ở ngưỡng cường độ 3% làm cho tiêu chí tỷ lệ đạt của chỉ số gamma trên 95% trở nên khó khăn hơn.



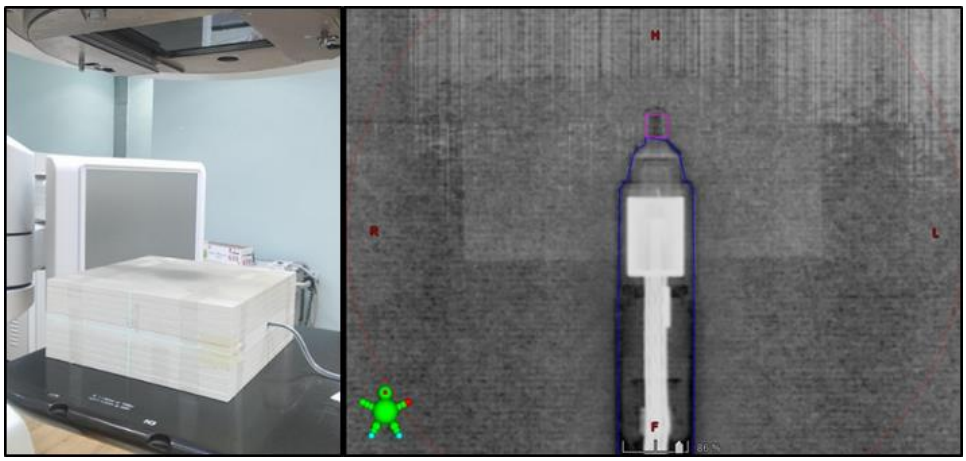
Hình 1. Kết quả phân tích chỉ số gamma với tham số 3%/ 3mm của kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật HyperArc với tổn thương đa ổ

4.2. Đo liều điểm:

Liều điểm được đo trong solid phantom SP34 (IBA) được làm từ vật liệu polystyrene sử dụng đầu dò RAZOR chamber (IBA) có thể tích nhạy 0.01cm^3 và đường kính 2mm, tín hiệu được ghi nhận bằng electrometer DOSE 2 (IBA).

Hình ảnh CT của solid phantom được thu thập trên máy CT mô phỏng. Trên hình ảnh CT tạo một cấu trúc (structure) vùng nhạy của đầu dò. Tạo kế hoạch khảo sát liều bằng cách tính toán kế hoạch điều trị của bệnh nhân trên hình ảnh CT của solid phantom với vị trí vùng nhạy của đầu dò đặt tại vị trí muốn khảo sát liều, khuyến cáo đặt đầu dò tại vùng liều đồng nhất hoặc có độ thăng giáng thấp. Solid Phantom được đặt vào vị trí đo liều trên máy Truebeam sao cho vị trí đầu dò nằm đúng tọa độ đã xác định trên kế hoạch, hình KV-KV hoặc Cone Beam CT có thể được sử dụng để thiết lập vị trí phantom.

Phương pháp đo liều tuyệt đối được thực hiện theo hướng dẫn TRS 398[11], trong đó hệ số chuẩn liều tuyệt đối được chuẩn chéo trong phantom rắn. Sai khác liều giữa kết quả đo trên phantom và liều trung bình trên cấu trúc vùng nhạy của đầu dò đảm bảo trong giới hạn ± 3%.



Hình 2. Thiết lập phép đo liều điểm trên phantom rắn

V. ĐÁNH GIÁ SAI SỐ CƠ KHÍ

5.1. On-board Imager (OBI) test:

On-board Imager là một thiết bị phát và ghi nhận tia X được gắn trên máy Truebeam (Varian) dùng để đánh giá vị trí bệnh nhân trên bàn xạ trị. Nguồn phát tia X có năng lượng ở mức KV và thiết bị ghi nhận hình ảnh quay cùng với gantry xung quanh tâm ghi hình KV. Độ di động cho phép của tâm ghi hình KV là 0.7mm khi ghi hình ở các góc quay khác nhau, đây cũng chính là sai số cho phép theo yêu cầu kỹ thuật của máy Truebeam trong quá trình nghiệm thu lắp đặt. Phép kiểm tra OBI được thực hiện đối với kỹ thuật hyperarc nhằm đánh giá độ tin cậy của các chuyển động cơ khí của bàn điều trị bằng sự di lệch tương đối của tâm thiết bị hướng dẫn hình ảnh KV trong quá trình chuyển động của bàn.

Đối với máy xạ trị Truebeam sử dụng bàn điều trị 6 bậc tự do, phép kiểm tra OBI còn nhằm đánh giá độ di lệch của tâm bàn điều trị ở các góc nghiên (pitch và roll) khác nhau.

Isocenter Cube phantom được đặt tại tâm xạ dựa vào trục tọa độ laser, cố định phantom bằng keo dính để tránh phantom trượt đi trong quá trình thực hiện. Tiến hành chụp hình ảnh KV ở các góc 0^o và 90^o để đánh giá độ lệch giữa tâm phantom và tâm KV của thiết bị OBI. Dịch chuyển bàn điều trị theo độ lệch vị trí của phantom so với tâm KV sao cho độ lệch giảm xuống dưới 0.1mm sau đó tiến hành đánh giá vị trí tâm trong điều kiện nghiên bàn một góc 3^o (pitch 3^o, và roll 3^o) bằng hình ảnh KV ở góc gantry 0^o và 90^o.



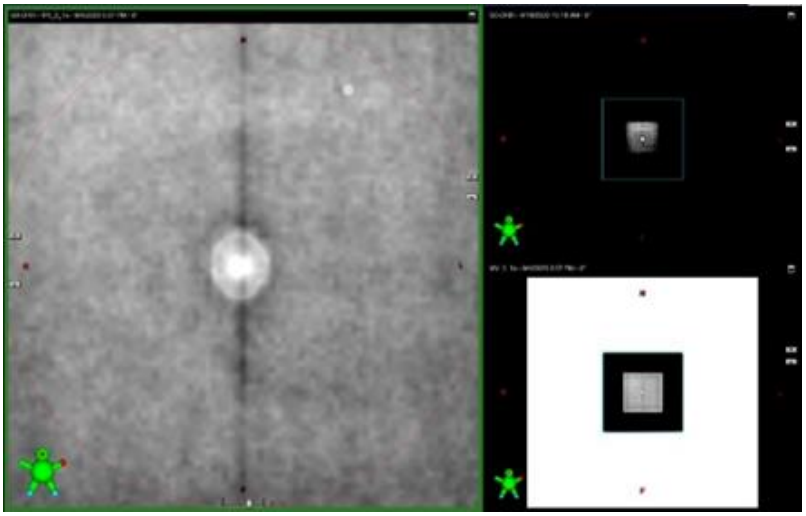
Hình 3. Đánh giá vị trí tâm KV ở góc quay gantry 0^o và 90^o với độ nghiên bàn pitch và roll bằng 3^o

5.2. Winston Lutz test:

Phép kiểm tra này được giới thiệu lần đầu vào năm 1988 bởi Lutz, Winston và Maleki tại trường Y khoa Harvard[12]. Phantom sử dụng trong phép kiểm tra Winston Lutz bao gồm một quả cầu kim loại nhỏ, phantom được thiết lập trên bàn xạ sao cho quả cầu kim loại được định vị chính xác tại tâm điều trị bằng cách sử dụng tâm laser. Độ sai lệch tọa độ giữa tâm phantom và tâm trường xạ được đánh giá thông qua hình ảnh MV thu nhận được trên phim hoặc các thiết bị ghi hình khác. Vị trí bóng của quả cầu kim loại trong phantom sẽ được so sánh với tâm của trường xạ đối với các góc quay khác nhau của collimator, gantry, và bàn điều trị. Trong quy trình này chúng tôi sử dụng isocenter cube phantom đặt trên mặt bàn cách đầu bàn khoảng 2cm, và sử dụng thiết bị Electronic Portal Imaging Device (EPID)

để ghi nhận hình ảnh trường xạ.

Để dễ dàng so sánh vị trí tâm xạ, một kế hoạch xạ dành riêng cho phép kiểm tra Winston Lutz được thiết kế trên hình ảnh CT của isocenter cube phantom với tâm trường chiếu đặt tại tâm quả cầu kim loại, đồng thời thiết lập các góc quay khác nhau của collimator, gantry, và bàn điều trị trên kế hoạch xạ. Hình ảnh MV thu được từ EPID được so sánh với hình anh DRR tạo ra từ hình ảnh CT của kế hoạch, độ trùng khớp của hình ảnh quả cầu kim loại trên CT và bóng quả cầu trên hình ảnh MV được chấp nhận ở mức sai số ± 0.7mm.



Hình 4. Sự trùng khớp giữa tâm trường xạ (bóng sáng lớn) và tâm phantom (bóng sáng nhỏ)

VI. MỘT SỐ KẾ QUẢ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CHO KỸ THUẬT HYPERARC

Kết quả đo liều trên phantom rắn của kế hoạch điều trị đảm bảo độ sai khác biệc về liều giữa kế hoạch nằm trong giới hạn cho phép ± 3% (1.36% - 2.97%). Kết quả đánh giá thông lượng trường chiếu bằng phương pháp gamma index (3%/ 3mm) cho từng trường chiếu riêng lẻ cho thấy tỷ lệ chỉ số gamma đạt ở mức lớn hơn hoặc bằng 99.8% (99.8% - 100%). Đối với thông lượng tổng hợp của các trường chiếu (Composite image), kết quả phân tích chỉ số gamma cho thấy toàn bộ các kế hoạch đều có bản đồ thông lượng có chỉ số gamma đạt ở mức 100%. Kết quả đánh giá sự di lệch của tâm điều trị do các chuyển động pitch và roll ở góc 3^o của bàn nằm trong khoảng từ 0.15mm đến 0.3mm.

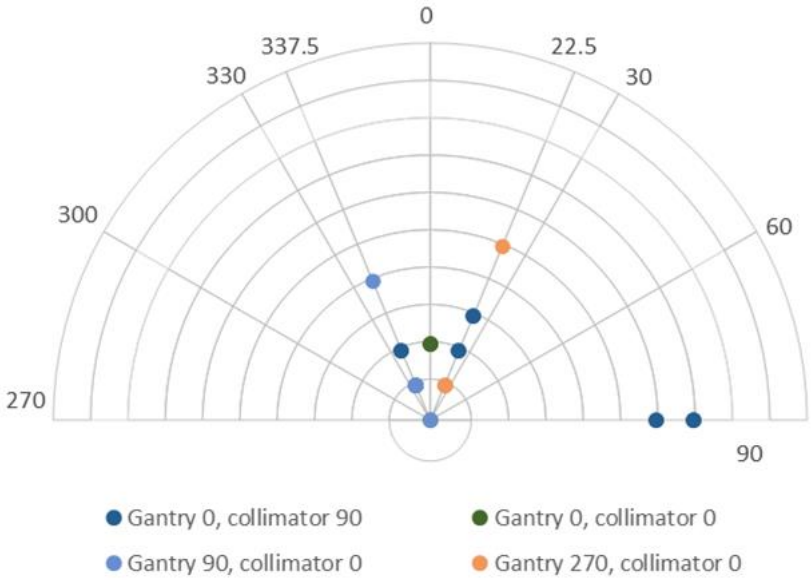
Bảng 4. Độ di lệch của tâm xạ với các góc quay khác nhau của gantry, collimator, và bàn điều trị

Gantry Rotation	0^o				90^o	270^o
Collimator Rotation	0^o		90^o		0^o	0^o
Couch Rotation	0^o	90^o	22.5^o	337.5^o	337.5^o	22.5^o
	Độ lệch khỏi tâm điều trị (mm)					

	0	0.7	0.3	0.2	0.1	0.1
	0.2	0.7	0.2	0.1	0.1	0.1
	0.2	0.6	0.3	0.1	0	0.1
	0	0.7	0.2	0.2	0.1	0.1
	0.2	0.6	0.3	0	0.4	0.5

Kết quả đánh giá bằng phương pháp Winston Lutz cho thấy sự dịch chuyển của tâm điều trị không lớn hơn mức cho phép 0.75mm trong quá trình thay đổi đồng thời các góc quay của ganty, collimator, và bàn xạ. Độ di lệch lớn nhất được quan sát thấy ở góc quay bàn 90^o đồng thời với góc collimator 90^o với độ lệch thay đổi từ 0.6mm đến 0.7mm (giá trị trung bình là 0.66mm) với độ lệch chuẩn 0.055 mm cho thấy có sai số hệ thống ở góc quay này, nó liên quan tới sai số của sự đồng trục cơ khí giữa các góc quay. Ở các góc quay gantry 90^o và 270^o ghi nhận một giá trị có độ lệch khá lớn (0.4mm, 0.5mm) đến từ sai số thiết lập cube phantom.

Trên biểu đồ hình 5 cho thấy sự độ tập trung của các sai số xung quanh giá trị 0 đối với cá góc quay bàn 0, 22.5, 337.5 độ. Đối với góc quay bàn 90 độ cho thấy có sai số hệ thống khi dữ liệu tập trung xung quanh một độ lệch cố định (0.6mm - 0.7mm) do đó khuyến cáo không sử dụng các góc quay 90^o và 270^o trong lâm sàng điều trị bằng kỹ thuật HyperArc nói riêng và các kỹ thuật non-coplanar nói chung.



Hình 5. Độ di lệch của tâm xạ với các góc quay khác nhau của bàn điều trị

Bằng cách gom nhóm và sắp xếp lại trình tự các phép đo để tránh việc lặp lại các phép đo trong khi vẫn đảm bảo được khả năng đánh giá, quan sát các sai số trong xạ trị bằng kỹ thuật HyperArc. Trong điều kiện thực tế cần kết hợp thêm lịch hẹn đối với các trường hợp điều trị HyperArc để tối ưu hóa quá trình điều trị sao cho nhanh chóng và thuận lợi nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ho, HW., Yang, CC., Lin, HM. et al.** The

new SRS/FSRT technique HyperArc for benign brain lesions: a dosimetric analysis. Sci Rep 11, 21029 (2021).

2. **Halvorsen, P.H., Cirino, E., Das, I.J., Garrett, J.A., Yang, J., Yin, F.-F. and Fairobent, L.A.** (2017), AAPM-RSS Medical Physics Practice Guideline 9.a. for SRS-SBRT. J Appl Clin Med Phys, 18: 10-21. https://doi.org/10.1002/acm2.12146.
3. **Ash D, Bates T.** Report on the clinical effects of inadvertent radiation underdosage in 1045 patients. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1994; 6 (4):214-26. doi: 10.1016/s0936-6555(05)80290-0. PMID: 7527247.
4. **Sociedad Española de Física Médica.** 1991 The Accident of the Linear Accelerator in the "Hospital Clínico de Zaragoza".
5. **Cohen, K.S.** (2001). Medical Management of Radiation Accidents (I. Gusev, A. Guskova, & F.A. Mettler, Eds.) (2nd ed.). CRC Press. https://doi.org/10.1201/9781420037197.
6. **http://chapter.aapm.org/ramps/ramps/Presentations_&_Photos_files/Making_RT_Safe_Howard_Amols.pdf.**
7. **Unintended overexposure of patient Lisa Norris during radiotherapy treatment at the Beatson Oncology Centre,** Glasgow in January 2006, Report of an investigation by the Inspector appointed by the Scottish Ministers for The Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000. https://www.aapm.org/government_affairs/documents/glasgowEvent10-06.pdf.
8. **P.-Y. Borius, B. Debono, I. Latorzeff, J.-A. Lotterie, J.-Y. Plas, E. Cassol, P. Bousquet, F. Loubes, P. Duthil, A. Durand, F. Caire, A. Redon, I. Berry, J. Sabatier, Y. Lazorthes,** Traitement des métastases cérébrales par radiochirurgie stéréotaxique: étude de 33 cas liés à un accident de «surexposition», Neurochirurgie, Volume 56, Issue 5, 2010, Pages 368-373, ISSN 0028-3770, https://doi.org/ 10.1016/ j.neuchi.2010.07.002.
9. **Radiation Offers New Cures, and Ways to Do Harm - The New York Times (nytimes.com)** https://www.nytimes.com/2010/01/24/health/24radiation.html.
10. **Klein, E.E., Hanley, J., Bayouth, J., Yin, F.-F., Simon, W., Dresser, S., Serago, C., Aguirre, F., Ma, L., Arjomandy, B., Liu, C., Sandin, C. and Holmes, T.** (2009), Task Group 142 report: Quality assurance of medical acceleratorsa). Med. Phys., 36: 4197-4212. https://doi.org/ 10.1118/1.3190392.
11. **INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY,** Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 398, IAEA, Vienna (2000).
12. **Lutz, W., Winston, K.R. and Maleki, N.** (1988) A System for Stereotactic Radiosurgery with a Linear Accelerator. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 14, 373-381. http://dx.doi.org/ 10.1016/0360 - 3016 (88)90446-4.

SO SÁNH, ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG KẾ HOẠCH XẠ PHẪU NÃO GIỮA KỸ THUẬT DCAT VÀ VMAT TẠI KHOA XẠ TRỊ - BỆNH VIỆN E

Hoàng Hữu Thái[1], Bảo Lâm[2], Nguyễn Thị Hoài[1], Quản Trọng Hiếu[3], Phạm Quang Trung[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh, đánh giá phân bố liều bức xạ và một số đặc trưng vật lý trong các kế hoạch xạ phẫu não SRS (Stereotactic Radiosurgery) giữa hai kỹ thuật xạ trị điều biến liều theo thể tích cung tròn VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) và xạ trị cung tròn phù hợp động DCAT (Dynamic Conformal Arc Therapy). Qua đó, góp phần nâng cao chất lượng và hiệu quả của phương pháp xạ phẫu não.

Đối tượng và phương pháp: Dữ liệu hình ảnh CT – mô phỏng của 6 bệnh nhân u não đã được điều trị xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT trên máy gia tốc Infinity được sử dụng để lập lại kế hoạch trên phần mềm Monaco v5.51.10 bằng kỹ thuật VMAT. Với tất cả các kế hoạch, các chỉ số về độ bao phủ Q (Quality of Coverage), chỉ số độ phù hợp CI (Conformity Index), chỉ số độ đồng nhất HI (Homogeneity Index), chỉ số về độ suy giảm liều GI (Gradient Index) cho thể tích điều trị và các cơ quan nguy cấp OAR (Organs at risk) được dùng để đánh giá kế hoạch. Kiểm chuẩn chất lượng kế hoạch điều trị (Plan Specific Quality Assurance) được thực hiện trên thiết bị MatriXX Evolution và chỉ số gamma index được sử dụng để so sánh, đánh giá phân bố liều giữa tính toán và đo đạc. Ngoài ra, số MU (Monitor Unit) và thời gian phát tia BOT (Beam on time) cũng được sử dụng để nghiên cứu.

Kết quả: Các chỉ số đánh giá về liều thu được từ các kế hoạch tính bằng kỹ thuật VMAT cho giá trị gần với giá trị lý tưởng hơn so với các kế hoạch tính bằng DCAT. Về đặc trưng vật lý, các kế hoạch sử dụng DCAT cho số MU trung bình thấp hơn các kế hoạch sử dụng VMAT khoảng 69,32%. Đối với liều dung nạp vào cơ quan nguy cấp, các kế hoạch DCAT cho giá trị liều dung nạp tại một số cơ quan thấp hơn so với các kế hoạch VMAT như thể tích não lành nhận liều 20Gy – V20 (19,82%), dây thần kinh thị trái (4,13%), thân não (5,67%). Tuy nhiên, các kế hoạch VMAT lại cho giá trị liều thấp hơn kế hoạch DCAT tại hầu hết các cơ quan còn lại như: giao thoa thị giác 32,6%, thủy tinh thể trái 34,53%, thủy tinh thể phải 11,4%, dây thần kinh thị phải 10,31%, nhãn cầu trái 28,64%, nhãn cầu phải 9,3%.

Kết luận: Các chỉ số phân bố liều thu được từ các kế hoạch xạ phẫu bằng kỹ thuật VMAT có kết quả tốt hơn so với kỹ thuật DCAT. Tuy nhiên, xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT có lợi thế trong các khối u có kích thước nhỏ đến rất nhỏ với hình dáng tương đối tròn đều.

Từ khóa: DCAT, VMAT, xạ phẫu, Monaco v5.51.

[1]*Khoa Xạ trị, Bệnh viện E*
[2]*Công ty Elekta, Hà Nội*
[3]*Công ty Cổ phần đầu tư Y tế Việt Mỹ, Hà Nội*
[4]*Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Hữu Thái
Email: hoanghuuthai159@gmail.com
Ngày nhận bài: 09/8/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

COMPARISON AND EVALUATION OF VMAT AND DCAT IN THE STEREOTACTIC RADIOSURGERY AT THE DEPARTMENT OF RADIATION ONCOLOGY – E HOSPITAL

Objective: To compare and evaluate the distribution dose and the physical characteristics of the Stereotactic Radiosurgery (SRS) plans between two techniques VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) and DCAT (Dynamic Conformal Arc Therapy). Thereby, contributing to improving the quality and efficiency of brain radiosurgery.

Subjects and methods: CT image data - simulation of 6 brain tumor patients who received radiosurgery treatment by DCAT technique on Infinity accelerator was used for re-planning on Monaco software v5.51.10 using VMAT technique. For all plans, the coverage indexes (Q), the Conformity Index (CI), the Homogeneity Index (HI), the Gradient Index (GI) for treatment volume and Organs at risk (OARs) were used to evaluate the plan. Plan Specific Quality Assurance was performed on the MatriXX Evolution device and the gamma index was used to compare and evaluate the dose distribution between calculation and measurement. In addition, the number of Monitor Unit (MU) and the Beam On Time (BOT) were also used for the study.

Results: Dose indicators derived from VMAT plans are closer to ideal values than those derived from DCAT plans. In terms of physical characteristics, plans to use DCAT technique for the average number of MU are about 69.32% lower than plans to use VMAT technique, the average beam on time of DCAT plans is 1.111 ± 0.142 minutes and of VMAT plans is 1.881 ± 0.357 minutes. For dose - tolerated organs at risk, DCAT plans for tolerated dose values at some organs are lower than VMAT plans such as normal brain volume receiving doses of 20Gy – V20 (19.82%), left optic nerve (4.13%), brainstem (5.67%). However, VMAT plans give a lower dose value than DCAT but most of the remaining organs such as: optic chiasm 32.6%, left lens 34.53%, right lens 11.4%, right optic nerve 10.31%, left eye ball 28.64%, right eye ball 9.3%.

Conclusion: Dose distribution indicators obtained from radiosurgery plans using VMAT technique have better results than DCAT technique. However, radiosurgery with DCAT has advantages in small to very small tumors with relatively rounded shapes.

Keywords: DCAT, VMAT, Stereotactic Radiosurgery, Monaco v5.51.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Hiệp hội Xạ trị ung thư Hoa kỳ ASTRO 2021 (American Society for Radiation Oncology), xạ phẫu là một trong bảy xu hướng của xạ trị trong tương lai gần[1]. Phương pháp xạ phẫu có thể thực hiện được trên các thế hệ như máy xạ phẫu bằng nguồn ^{60}Co Gamma Knife – Elekta, máy xạ phẫu cánh tay robot Cyber Knife – Accuray cho đến xạ phẫu bằng máy gia tốc tuyến tính dùng trong xạ trị. Cùng với sự phát triển của khoa học và công nghệ nói chung và lĩnh vực xạ trị ung thư nói riêng, các máy gia tốc tiên tiến liên tục được tích hợp các chức năng mới cho phép thực hiện các kỹ thuật điều trị hiện đại nhất.

Khi thực hiện xạ phẫu trên máy gia tốc tuyến tính, các kỹ thuật có thể được sử dụng bao gồm: xạ trị tương thích ba chiều 3D-CRT, xạ trị điều biến liều IMRT, xạ trị điều biến liều theo thể tích cung tròn VMAT và xạ trị cung tròn phù hợp động DCAT. Trong đó, kỹ thuật VMAT và DCAT là hai kỹ thuật

được sử dụng phổ biến nhất để tính toán phân bố liều. Kỹ thuật VMAT có ưu điểm là không yêu cầu về hình dạng của khối u. Nguyên lý của VMAT bao gồm bốn yếu tố điều biến: gantry quay, tốc độ gantry, hình dạng các lá MLC và suất liều. Các lá MLC điều biến vào bên trong khối u. Do đó, đường đồng liều sẽ điều biến theo hình dạng của khối u tốt hơn. Hạn chế của VMAT là thể tích khối u không quá nhỏ cũng như do phải điều biến nhiều nên số MU phát ra sẽ lớn hơn so với các kỹ thuật khác. Số MU phát ra là một trong những yếu tố quan trọng để đánh giá một kế hoạch điều trị, do số MU càng cao thì độ hao mòn đầu máy càng lớn cũng như có thể gây ra một số hiệu ứng thứ cấp mà không kiểm soát được. Chiều dày vật lý mỗi lá MLC của máy gia tốc Infinity tại isocenter là 0,5cm nên khả năng điều biến nhỏ nhất theo khuyến cáo trong một segment là 0,5 x 0,5cm^2[2]. Nếu sử dụng kỹ thuật VMAT trong trường hợp thể tích khối u quá nhỏ sẽ rất khó để tính toán. Để khắc phục hạn chế này thì chúng ta sử dụng kỹ thuật DCAT. Nguyên lý của kỹ thuật DCAT là các lá MLC điều biến xung quanh thể tích điều trị mà không điều biến vào bên trong. Do đó, kỹ thuật này rất thích hợp cho các khối u nhỏ, hình dáng tương đối tròn đều.

Khoa Xạ trị – Bệnh viện E được thành lập tháng 3/2021 và được trang bị máy gia tốc xạ trị Infinity của hãng Elekta với phần mềm lập kế hoạch Monaco v5.51.10 và phần mềm quản lý bệnh nhân Mosaiq v2.82. Đây là một trong những hệ thống máy gia tốc xạ trị – xạ phẫu hiện đại hiện nay ở Việt Nam. Tháng 10/2021, chúng tôi bắt đầu triển khai xạ phẫu cho bệnh nhân u não đầu tiên. Nghiên cứu này được thực hiện để so sánh, đánh giá chất lượng kế hoạch xạ phẫu não giữa kỹ thuật DCAT và kỹ thuật VMAT trên phần mềm lập kế hoạch Monaco, qua đó góp phần nâng cao chất lượng và hiệu quả của phương pháp xạ phẫu não.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:



Hình 1. Máy gia tốc xạ trị Infinity – Elekta tại khoa Xạ trị - Bệnh viện E

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu dựa vào dữ liệu CT mô phỏng của 6 bệnh nhân ung thư phổi di căn não đã được điều trị bằng phương pháp xạ phẫu sử dụng kỹ thuật DCAT trên máy gia tốc Infinity tại khoa Xạ trị – Bệnh viện E từ tháng 10/2021 đến tháng 12/2022. Trong 6 bệnh nhân có 2 nam và 4 nữ với độ tuổi từ 32 đến 64 tuổi. Thể tích các khối u từ 2,09cm^3 đến 29,89cm^3. Bề dày mỗi lát cắt CT là 1mm. Bệnh nhân nằm ngửa, được cố định bằng mặt nạ 5 điểm đầu - cổ - vai và được chụp mô phỏng bằng máy CT Somatom Confidence. Hình ảnh CT sau khi chụp được gửi qua phần mềm lập kế hoạch điều trị Monaco và được dung hợp với ảnh chụp cộng hưởng từ để xác định chính xác thể tích điều trị cũng như các cơ quan nguy cấp xung quanh.

Các kế hoạch điều trị lập cho bệnh nhân sử dụng từ 2 đến 3 nửa cung không đồng phẳng, với thuật toán Monte Carlo để tính liều. Chùm photon 6MV (FF) có suất liều phát tối đa là 600 MU/phút, liều chỉ định từ 20 đến 25Gy với 5 phân liều điều trị. Trong phần tối ưu hóa liều, chọn lưới tính toán là 2 mm và sai số tính toán là 0,5%.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Để so sánh, đánh giá chất lượng kế hoạch xạ phẫu não giữa hai kỹ thuật DCAT và VMAT. Chúng tôi tiến hành lập lại các kế hoạch đã điều trị xạ phẫu não theo kỹ thuật DCAT trước đây bằng kỹ thuật VMAT trên phần mềm Monaco v5.51.10, trong khi vẫn giữ nguyên các thông số ban đầu về liều chỉ định, số trường chiếu, góc chiếu, mức năng lượng, các hàm tối ưu hóa,… Sau đó sử dụng các chỉ số đánh giá về liều bao gồm: độ bao phủ Q, chỉ số độ phù hợp CI, chỉ số độ đồng nhất HI, chỉ số về độ suy giảm liều GI, các chỉ số vật lý là số MU, thời gian phát tia BOT cũng như chỉ số gamma passrate để so sánh, đánh giá phân bố liều giữa tính toán và đo đạc. Công thức các chỉ số đánh giá được trình bày bên dưới.

❖Độ bao phủ Q[3]

$$Q = \frac{Dmin}{DP} (\%) \quad (1)$$

❖Chỉ số độ phù hợp CI[5][6]

$$CI_{ICRU} - 62 = \frac{TV}{PTV} \quad (3)$$

$$CI_{Paddick} = \frac{PTV100 x PTV100}{PTV x TV} \quad (4)$$

Trong đó:

- Dmin: liều bé nhất
- DP: liều chỉ định
- Dmax: liều lớn nhất
- TV: thể tích nhận liều chỉ định
- PTV: thể tích lập kế hoạch điều trị
- PTV100: thể tích PTV nhận 100% liều chỉ định
- V50: thể tích nhận 50% liều chỉ định

❖Chỉ số độ đồng nhất HI[4]

$$HI = \frac{Dmax}{DP} \quad (2)$$

❖Chỉ số độ suy giảm liều GI[7]

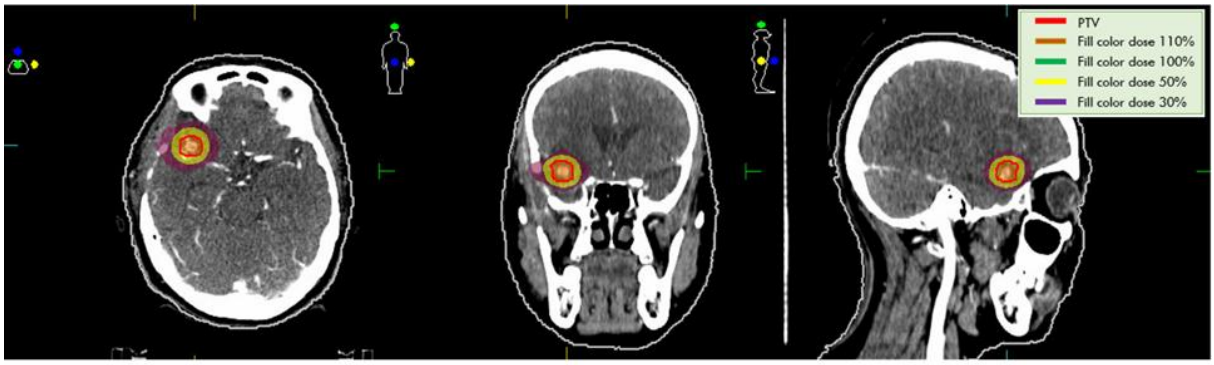
$$GI = \frac{V50}{TV} \quad (5)$$

Dựa vào giản đồ liều thể tích DVH (Dose Volume Histogram), chúng tôi đánh giá giá trị liều dung nạp tại các cơ quan nguy cấp của kế hoạch điều trị. Các giới hạn liều cho từng cơ quan nguy cấp được đánh giá dựa trên các báo cáo được xuất bản bởi tổ chức nhóm xạ trị ung thư (The Radiation Therapy Oncology Group) - RTOG 1119[8] và Hiệp

hội các nhà vật lý y học Hoa Kỳ (American Association of Physicists in Medicine) - AAPM TG 42[9], AAPM TG 68[10].

Kiểm chuẩn chất lượng kế hoạch trước khi điều trị (Plan Specific Quality Assurance) được thực hiện trên thiết bị MatriXX Evolution - Iba và phương pháp gamma index được sử dụng để phân tích phân bố liều giữa tính toán trên phần mềm Monaco và đo đạc thực tế.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Hình 2. Phân bố liều điều trị trên 3 mặt phẳng của kế hoạch điều trị DCAT với liều chỉ định 25Gy/5Fx

Giá trị trung bình các chỉ số độ trùng khớp CI, chỉ số độ bao phủ Q, chỉ số độ đồng nhất HI, chỉ số độ suy giảm liều GI, số MU, thời gian phát tia và giá trị gamma passrate của 6 kế hoạch xạ phẫu não DCAT và 6 kế hoạch VMAT được thể hiện trong bảng 1, 2, 3.

Bảng 1. Kết quả xác định các chỉ số đánh giá về độ phù hợp CI và độ bao phủ Q của các kế hoạch điều trị tính bằng kỹ thuật DCAT và VMAT

Chỉ số	**CI**				**Q[3]**	
	ICRU-62[6]		**Paddick[5]**			
Kỹ thuật	**DCAT**	**VMAT**	**DCAT**	**VMAT**	**DCAT**	**VMAT**
Giá trị	0,990 - 1,102	1,001 - 1,234	0,821 - 0,914	0,802 - 0,944	89,14 - 93,25	84,13 - 96,06
Trung bình	1,035 ± 0,034	1,074 ± 0,054	0,871 ± 0,031	0,884 ± 0,040	91,07 ± 1,48	91,11 ± 2,67
p	**0,136**		**0,353**		**0,983**	

Bảng 2. Kết quả xác định các chỉ số HI, chỉ số GI và chỉ số Gamma passrate của các kế hoạch điều trị tính bằng kỹ thuật DCAT và VMAT

Chỉ số	**HI[4]**		**GI[7]**		**Gamma passrate (%)**	
Kỹ thuật	**DCAT**	**VMAT**	**DCAT**	**VMAT**	**DCAT**	**VMAT**
Giá trị	1,1350-1,269	1,242-1,597	2,982-4,367	2,533-4,708	95,90-99,40	95,20-99,10
Trung bình	1,201±0,050	1,407±0,119	3,743±0,416	3,379±0,723	97,78±0,92	97,38±1,05
p	**0,006**		**0,151**		**0,021**	

Bảng 3. Kết quả xác định các đặc trưng vật lý của các kế hoạch điều trị tính bằng kỹ thuật DCAT và VMAT

Chỉ số	Đặc trưng vật lý			
	Số MU		Thời gian phát tia BOT (phút)	
Kỹ thuật	DCAT	VMAT	DCAT	VMAT
Giá trị	555,61 - 894,98	764,51 - 1515,04	0,926 - 1,492	1,274 - 2,525
Trung bình	666,45 ± 85,11	1128,61 ± 214,35	1,111 ± 0,142	1,881 ± 0,357
p	0,005		0,005	

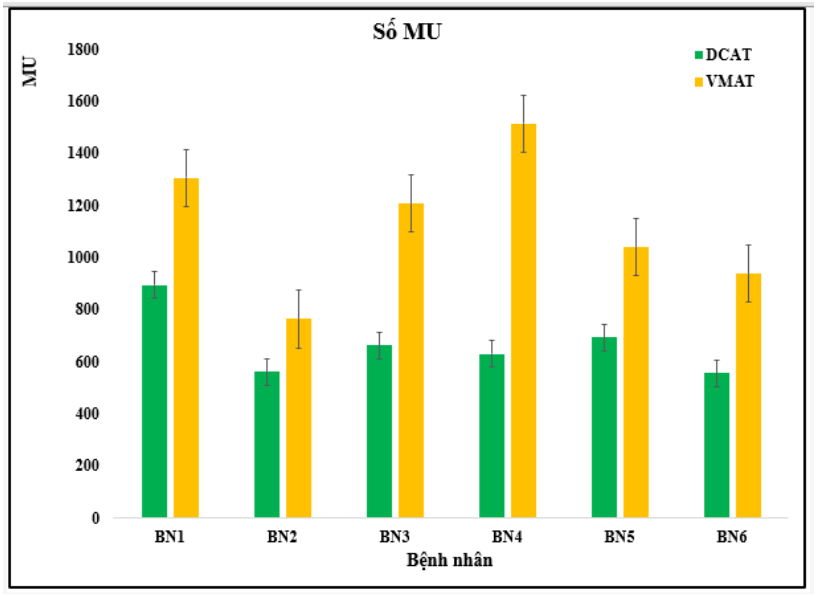
Bảng 1, 2, 3 trình bày các chỉ số đánh giá về liều và các đặc trưng vật lý trung bình của các kế hoạch xạ phẫu não bằng hai kỹ thuật DCAT và VMAT. Ta thấy rằng, tất cả các chỉ số đánh giá kế hoạch đều nằm trong ngưỡng giá trị cho phép, đồng thời các chỉ số đánh giá về liều thì các kế hoạch tính theo kỹ thuật VMAT cho kết quả gần với giá trị lý tưởng hơn so với kỹ thuật DCAT. Giá trị trung bình chỉ số $CI_{ICRU–62}$ của các kế hoạch tính theo kỹ thuật DCAT là 1,035 ± 0,034 còn theo kỹ thuật VMAT là 1,074 ± 0,054. Tuy nhiên, nhược điểm của chỉ số $CI_{ICRU–62}$ là sự sai khác về không gian của hai vùng thể tích nhận liều chỉ định và thể tích điều trị. Trong một số trường hợp, giá trị $CI_{ICRU – 62}$ bằng 1 có nghĩa là thể tích nhận liều chỉ định bằng thể tích điều trị nhưng vấn đề là hai thể tích này lại nằm sai khác về vị trí hoặc phân bố hình dạng khác nhau trong không gian. Để khắc phục hạn chế trên thì chỉ số $CI_{Paddick}$ được đưa ra để đánh giá độ phù hợp của kế hoạch, với giá trị $CI_{Paddick}$ trung bình của các kế hoạch DCAT là 0,871 ± 0,031 còn của các kế hoạch theo kỹ thuật VMAT là 0,884 ± 0,040, giá trị này thì tốt hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Daichi Torizuka cùng cộng sự năm 2021[11].

Với chỉ số độ đồng nhất HI, giá trị trung bình của các kế hoạch tính theo kỹ thuật DCAT là 1,201 ± 0,050 gần với giá trị lý tưởng hơn so với kỹ thuật VMAT (1,407 ± 0,119). Giá trị này tương đồng với nghiên của tác giả Mamballikalam G cùng cộng sự năm 2020[12]. Tương tự chỉ số suy giảm liều GI trung bình của hai kỹ thuật DCAT và VMAT lần lượt là 3,743 ± 0,416 và 3,379 ± 0,723, các kế hoạch tính theo kỹ thuật VMAT cho độ suy giảm liều tốt hơn. Với các ca xạ phẫu có thể tích điều trị rất nhỏ (< 1cm^3) thì chỉ số GI có thể chấp nhận lên đến 6 hoặc 7[12]. Đối với chỉ số gamma passrate: giá trị trung bình của các kế hoạch DCAT là 97,78 ± 0,92% cao hơn với các kế hoạch VMAT (97,38 ± 1,05%).

Bảng 4. Giá trị liều dung nạp vào các cơ quan nguy cấp của các kế hoạch điều trị tính bằng kỹ thuật DCAT và VMAT

Cơ quan	Kỹ thuật	Giá trị	Trung bình	p
Não lành V20 (cc)	DCAT	0,40 - 2,73	1,26 ± 0,71	0,348
	VMAT	0,33 - 4,01	1,51 ± 0,91	
Thân não Dmax (cGy)	DCAT	176,0 – 2197,6	935,45 ± 697,08	0,496
	VMAT	165,7 – 2591,9	988,48 ± 773,81	

Giao thoa thị Dmax (cGy)	DCAT	0 - 357,15	72,87 ± 97,16	0,288
	VMAT	0 - 264,86	54,91 ± 73,25	
Thủy tinh thể trái Dmax (cGy)	DCAT	3,44 - 316,02	61,95 ± 84,68	0,284
	VMAT	2,75 - 234,06	46,05 ± 62,65	
Thủy tinh thể phải Dmax (cGy)	DCAT	13,17 - 157,05	71,08 ± 54,08	0,452
	VMAT	9,71 - 168,74	63,82 ± 47,19	
Dây thần kinh thị trái Dmax (cGy)	DCAT	5,53 - 1870,11	366,70 ± 501,13	0,431
	VMAT	4,72 - 1879,19	381,85 ± 499,08	
Dây thần kinh thị phải Dmax (cGy)	DCAT	9,67 - 812,57	240,83 ± 252,91	0,171
	VMAT	9,32 - 778,16	218, 33 ± 228,11	
Nhãn cầu trái Dmax (cGy)	DCAT	5,26 - 553,22	143,75 ± 136,48	0,231
	VMAT	4,16 - 407,38	111,75 ± 107,80	
Nhãn cầu phải Dmax (cGy)	DCAT	47,08 - 335,64	146,38 ± 92,31	0,371
	VMAT	43,13 - 326,62	133,93 ± 84,28	



Hình 3. So sánh số MU phát ra trung bình của các kế hoạch xạ phẫu giữa hai kỹ thuật DCAT và VMAT

Số MU trung bình phát ra trên mỗi kế hoạch DCAT là 666,45 ± 85,11 trong khi với VMAT là 1128,61 ± 214,35. Ta thấy rằng số MU ở các kế hoạch VMAT lớn hơn nhiều so với các kế hoạch DCAT và lớn hơn 69,32% (hình 3). Do thời gian phát tia tỉ lệ tuyến tính với số MU nên thời gian phát tia của các kế hoạch VMAT cũng lớn hơn nhiều so với các kế hoạch DCAT. Ta thấy chỉ số HI, số MU, thời gian phát tia và chỉ số gamma passrate có $p < 0,05$ nên có ý nghĩa thống kê còn chỉ số $CI_{ICRU-62}$, $CI_{Paddick}$ và Q thì giá trị $p > 0,05$ nên không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5 trình bày giá trị trung bình liều dung nạp vào các cơ quan nguy cấp của các kế hoạch điều trị. Tất cả các cơ quan nguy cấp khi tính theo hai kỹ thuật DCAT và VMAT đều nhận liều rất thấp so với giá trị

ngưỡng cho phép theo các tiêu chuẩn đánh giá của RTOG 1119, AAPM TG 42 và AAPM TG 68. Nguyên nhân là do khi thiết kế trường chiếu không đồng phẳng có ý nghĩa rất lớn trong việc giảm liều nhanh cũng như tránh ảnh hưởng liều chiếu xạ tới các cơ quan nguy cấp tốt hơn. Giá trị liều dung nạp tại một số cơ quan nguy cấp khi tính bằng DCAT cho giá trị liều thấp hơn so với VMAT như: thể tích não lành (19,82%), dây thần kinh thị trái (4,13%), thân não (5,67%). Tuy nhiên, các kế hoạch tính bằng VMAT lại cho giá trị liều thấp hơn DCAT ở hầu hết các cơ quan nguy cấp còn lại như: giao thoa thị giác (32,6%), thủy tinh thể trái (34,53%), thủy tinh thể phải (11,4%), dây thần kinh thị phải (10,31%), nhãn cầu trái (28,64%), nhãn cầu phải (9,30%). Vì vậy, các kế hoạch tính bởi VMAT cho giá trị liều dung nạp vào các cơ quan nguy cấp thấp hơn so với DCAT. Từ bảng 5 ta có thể thấy rằng, giá trị p đánh giá ở các cơ quan nguy cấp đều lớn hơn 0,05 nên phép so sánh không có ý nghĩa thống kê.

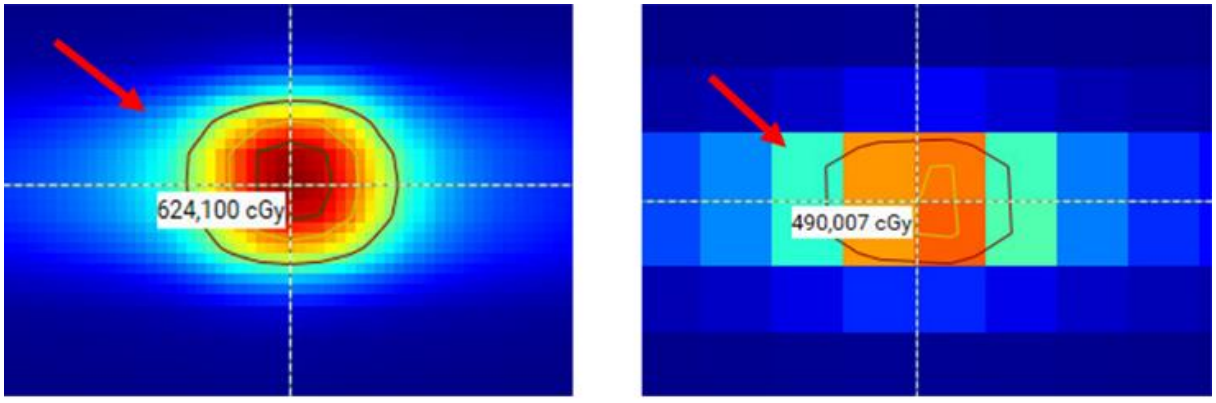
IV. BÀN LUẬN

Năm 2019, tác giả Jan Hofmaier cùng các cộng sự đã so sánh xạ phẫu não nhiều ổ giữa hai kỹ thuật VMAT và DCAT, kết quả tác giả chỉ ra rằng, kỹ thuật DCAT cho kết quả tốt hơn VMAT về hiệu quả điều trị và giảm liều vào não lành, đặc biệt đối với các tổn thương gần như hình cầu. Ngược lại, VMAT có thể vượt trội hơn trong các trường hợp tổn thương có hình dạng bất thường[13]. Một nghiên cứu khác của tác giả Görkem TÜRKKAN cùng các cộng sự năm 2021 chỉ ra rằng kỹ thuật VMAT đã có thể cung cấp sự phù hợp với thể tích điều trị tốt hơn và giảm nguy cơ xơ hóa não ít nhất với SRS nhiều phân liều cho bệnh nhân di căn não nhiều ổ. Kỹ thuật DCAT có thể được lựa chọn ở những bệnh nhân có tình trạng hoạt động tương đối kém hoặc khả năng chịu đựng các đợt xạ trị kéo dài thấp[14].

Khoa Xạ trị – Bệnh viện E là đơn vị mới trên bản đồ các đơn vị – trung tâm điều trị ung thư ở Việt Nam với chiều sâu về nhân lực còn có nhiều hạn chế. Mặt khác là cơ sở mới nên số lượng bệnh nhân thu dung cũng như kinh nghiệm điều trị các mặt bệnh chưa nhiều nhiều. Đấy cũng lý do số mẫu bệnh nhân trong báo cáo này chỉ có 6 bệnh nhân.

Một khó khăn trong quá trình triển khai xạ phẫu là phần kiểm chuẩn kế hoạch điều trị. Chúng tôi sử dụng thiết bị MatriXX Evolution có độ phân giải 7,62mm để QA, trong khi trên phần mềm Monaco lưới tính toán lại là 2mm. Do đó, khi đánh giá giữa tính toán và đo đạc sẽ khó đạt kết quả tối ưu. Dựa vào hình 4 bên dưới ta cũng có thể dễ dàng thấy được, độ phân giải của thiết bị MatriXX Evolution không đủ nhỏ để đánh giá đầy đủ bản đồ liều, vì vậy độ chính xác của phép QA cũng có hạn chế. Để có kết quả QA chính xác hơn thì cần sử dụng các thiết bị QA chuyên dụng cho xạ phẫu để đánh giá.

Phương pháp xạ phẫu nếu được thực hiện bằng Gammknife hoặc Cyber Knife sẽ là lý tưởng nhất, tuy nhiên sử dụng máy gia tốc thì đòi hỏi công việc cố định bệnh nhân phải thật chính xác. Để nâng cao chất lượng xạ phẫu, chúng tôi sẽ triển khai các phương pháp cố định bệnh nhân mới trong thời gian tới như cố định bằng Fraxion dùng trong xạ phẫu não, cũng như nâng cấp hệ thống bàn xạ trị chuyển động 6 chiều. Đó là lý do hiện nay chúng tôi cố gắng cố định bệnh nhân với thiết bị, dụng cụ hiện có là mặt nạ 5 điểm, chụp CBCT đánh giá trước khi điều trị, kết hợp với tư vấn cho bệnh nhân phối kết hợp tốt trong quá trình setup cũng như điều trị.



a. Doseplane theo tính toán trên phần mềm lập kế hoạch

b. Doseplane theo đo đạc thực tế trên MatriXX Evolution

Hình 4. So sánh Doseplane giữa lý thuyết tính trên phần mềm lập kế hoạch và đo đạc thực tế trên phantom

Về hướng nghiên cứu tiếp theo của đề tài, nhóm sẽ tiếp tục so sánh các kế hoạch điều trị khi sử dụng hai đặc tính chùm tia hiện có trên máy gia tốc Infinity là chùm photon lọc phẳng 6 MV (FF) và chùm không lọc phẳng 6 MV (FFF). Ngoài ra, chúng tôi cũng sẽ tiến tới xây dựng biểu mẫu đánh giá kế hoạch xạ phẫu dành riêng cho khoa Xạ trị - Bệnh viện E dựa trên các biểu mẫu của cơ quan năng lượng nguyên tử quốc tế (IAEA) cũng như các trung tâm xạ trị lớn trên thế giới.

V. KẾT LUẬN

Xạ phẫu là phương pháp hiệu quả, là xu hướng của xạ trị trong tương lai gần. Các kế hoạch xạ phẫu não bằng kỹ thuật VMAT cho kết quả về các chỉ số phân bố liều tốt hơn so với kỹ thuật DCAT. Xạ phẫu bằng kỹ thuật VMAT phù hợp với các thể tích điều trị có thể tích lớn với hình dạng không đồng đều. Tuy nhiên, xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT có lợi thế trong các khối u có kích thước nhỏ đến rất nhỏ với hình dáng tương đối tròn đều.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn KS. Bảo Lâm – hãng Elekta và TS. Phạm Quang Trung – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã hỗ trợ về mặt kỹ thuật cũng như góp ý chuyên môn để chúng tôi hoàn thành báo cáo này. Chúng tôi cũng xin cảm ơn Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM đã tổ chức hội thảo này để chúng tôi có cơ hội giao lưu, học hỏi nhiều hơn. Chúc hội thảo thành công tốt đẹp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **ASTRO** (2021), "7 Trends in Radiation Therapy at ASTRO 2021".
2. **Elekta** (2019), "Elekta Infinity with Agility Flexibility redefined, truly multifunctional Elekta Infinity".
3. **D. R. M. L. Shaw E, Kline R et al** (1993), "Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines,", 27: 1231–1239.
4. **M. R. Wu Q, et al** (2000)," Algorithms and functionality of an intensity modulated radiotherapy optimization system".
5. **Paddick** (2000), "A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical

treatment plans. Technical note," J. Neurosurg., 93 (3): 219–222.

6. **H. G. Menzel et al** (2010), "The international commission on radiation units and measurements," J. ICRU, 10 (2): 1–35.
7. **Paddick** (2006), "A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index," J. Neurosurg.,105: 194–201.
8. **For Protocol Amendment 10 of RTOG 1119** (2019), Phase II Randomized Study of Whole Brain Radiotherapy / Stereotactic Radiosurgery in Combination With Concurrent Lapatinib In Patients With Brain Metastasis From HER2-Positive Breast Cancer- A COLLABORATIVE STUDY.
9. **M. C. Schell et al.** (1995), "Stereotactic Radiosurgery Report of Task Group 42 Radiation Therapy Committee for the AmericanAssociat i o," 5: 50.
10. **W. Lightstone, S. H. Benedict et al** (2005), "Intracranial stereotactic positioning systems: Report of the American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group No. 68," Med. Phys.,32 (7): 2380–2398.
11. **D. Torizuka, et al** (2021) "Dosimetric comparison among dynamic conformal arc therapy, coplanar and non-coplanar volumetric modulated arc therapy for single brain metastasis," J. Radiat. Res, 1–6.
12. **G. Mamballikalam et al** (2021), "Stereotactic radiotherapy for small and very small tumours (≤ 1 to ≤ 3cc): Evaluation of the influence of volumetric-modulated arc therapy in comparison to dynamic conformal arc therapy and 3D conformal radiotherapy as a function of flattened and unflattened beam models," J. Radiother. Pract., 20 (1): 1-9.
13. **J. Hofmaier et al.** (2019), "Single isocenter stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: Dosimetric comparison of VMAT and a dedicated DCAT planning tool," Radiat. Oncol., 14 (1): 4–11.
14. **G. Türkkan et al** (2022), "Dosimetric Comparison of Volumetric-Modulated Arc Therapy and Dynamic Conformal Arc Therapy in Threefraction Single-isocenter Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases," Turk Onkol. Derg., 37 (1): 67–73.

ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG KẾ HOẠCH XẠ TRỊ SRS, SBRT BẰNG THIẾT BỊ EPID TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Bùi Thị Thúy Nga[1], Nguyễn Trung Hiếu[2], Đỗ Thanh Hưng[1], Phan Quốc Uy[3], Phan Nhật Khang[1], Lương Thị Oanh[1]

TÓM TẮT

Dựa trên cấu hình của thiết bị EPID (Eletronic Portal Imaging Device) tác giả sẽ tiến hành một số phép kiểm tra dựa trên các tiêu chuẩn quốc tế và theo khuyến cáo của nhà sản xuất để đưa ra đánh giá về khả năng ghi nhận của thiết bị đối với kỹ thuật cao như SRS, SBRT. Từ đó, sử dụng thiết bị EPID để đảm bảo chất lượng trên các ca bệnh SRS, SBRT và đưa ra kết quả về tiêu chí đánh giá phù hợp nhất trên thiết bị này.

Theo TG -218 (Task Group – AAPM), hiện nay trên thế giới, với kỹ thuật hiện đại và tinh vi như SRS, SBRT vẫn chưa có một tiêu chí đánh giá đảm bảo chất lượng nào thống nhất, mà từng cơ sở xạ trị phải tự đưa ra tiêu chuẩn đánh giá phù hợp với tình hình của mình nhưng vẫn đảm bảo ở mức cho phép. Sau khi thực hiện đề tài, tác giả đã đưa ra được tiêu chí thích hợp nhất dùng trong SRS, SBRT đối với thiết bị EPID. Đề tài sẽ là một trong những tài liệu được đưa ra nhằm để xây dựng một quy trình đảm bảo chất lượng hoàn thiện cho kỹ thuật SRS, SBRT tại Bệnh viện Ung Bướu.

[1]*Khoa Kỹ thuật Phóng xạ, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Trưởng khoa Kỹ thuật Phóng xạ, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*Phó Trưởng khoa Kỹ thuật Phóng xạ, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM; Khoa Vật lý – Vật lý Kỹ thuật, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thúy Nga

Email: buithuynga206@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

QUALITY ASSURANCE FOR SRS AND SBRT TREATMENT PLANS BY EPID DEVICE AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL

Based on the configuration of the EPID (Eletronic Portal Imaging Device) device, the author conducted some tests based on international standards and according to the manufacturer's recommendations to make an assessment of the recognition ability of the device for high technology such as SRS, SBRT. After that, the author used the EPID device to ensure quality on SRS, SBRT patient cases and give results on the most appropriate evaluation criteria on this device.

According to TG-218 (Task Group - AAPM), nowadays, modern and sophisticated techniques like SRS, SBRT still do not have the unique quality assurance evaluation criteria, instead, every radiotherapy unit must make their own assessment criteria suitable to their situation but still ensure the acceptable level. After implementing the study, the author has given the most appropriate criteria to use in SRS, SBRT for EPID devices. The study will be one of the documents given to build a complete quality assurance process for SRS, SBRT techniques at the Oncology Hospital.

Keywords: SRS, SBRT, QA, EPID.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị cùng với những ưu điểm của nó đang là một trong những phương thức điều trị ung thư phổ biến trên thế giới. Để nâng cao hiệu quả điều trị cùng với nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân sau khi xạ trị, các phương pháp xạ trị tiên tiến đi kèm với những máy móc chính xác, hiện đại đã và đang được nghiên cứu sử dụng. Từ đầu thế kỉ XX - giai đoạn bắt đầu sử dụng xạ trị trong điều trị bệnh nhân đến nay, các nhà lâm sàng đều có một mục tiêu là đưa một liều lượng tối ưu vào mô bướu, đồng thời giảm liều tối đa cho cơ quan lành xung quanh. Cùng với sự tiến bộ công nghệ, mục tiêu đó ngày càng tiệm cận với mức lý tưởng: mức độ tập trung liều bức xạ tại bướu rất cao và khi đi ra ngoài bướu liều lượng giảm đi rất nhanh để tránh gây độc cho các tế bào lành. Đối với xạ trị bằng tia X hiện nay, kỹ thuật xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT) và kỹ thuật xạ phẫu (Stereotactic RadioSurgery - SRS) là hai kỹ thuật mới, hiện đại được phát triển từ các kỹ thuật cũ (3D, IMRT, VMAT…)[1]. Xạ phẫu (SRS) là một phương pháp xạ trị không phẫu thuật được sử dụng để điều trị các bất thường về chức năng và các khối u nhỏ của não, sử dụng chùm tia nhắm mục tiêu chính xác với liều lượng rất cao, chỉ trong một hoặc một vài lần điều trị, SRS giúp bảo tồn tốt các mô khỏe mạnh. Khi SRS được sử dụng để điều trị các khối u trên cơ thể (gan, phổi…), nó được gọi là phương pháp xạ trị lập thể định vị thân (SBRT)[2]. Đối với các kỹ thuật này, tính hủy diệt mô bướu của tia X là rất lớn. Do đó, chỉ cần sự sai biệt của một trong những yếu tố: cơ khí bàn, liều lượng và thông lượng từ đầu máy, tư thế bệnh nhân… cũng dẫn đến hậu quả nghiêm trọng.

Đảm bảo chất lượng kế hoạch (Quality Assurance - QA) cho các ca bệnh sử dụng kỹ thuật SBRT và SRS là vấn đề bắt buộc đối với cơ sở bức xạ có sử dụng hai kỹ thuật này. Nghiên cứu về đảm bảo chất lượng cho kế hoạch SRS và SBRT được thực hiện trên nhiều thiết bị QA thương mại có độ phân giải cao như QA trên phim, QA bằng gel và các thiết bị mảng đầu dò dành riêng cho QA kế hoạch SRS và SBRT. Tuy nhiên, QA trên phim, gel và các thiết bị mảng đầu dò mất thời gian cho việc thiết lập và căn chỉnh[3]. Phép đo liều dựa trên EPID là lựa chọn cho QA cho từng bệnh nhân ít mất thời gian hơn và không yêu cầu thiết lập và căn chỉnh công cụ.

Trong nghiên cứu này tác giả đánh giá khả năng ghi nhận liều bức xạ của thiết bị EPID (Eletronic Portal Imaging Device) được sử dụng trong việc QA các ca xạ trị kỹ thuật cao (SRS), sau đó thực hiện đảm bảo chất lượng kế hoạch xạ trị SRS, SBRT tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM bằng thiết bị EPID.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện phân tích khả năng ghi nhận của thiết bị EPID (Eletronic Portal Imaging Device) trong việc QA liều trước xạ. Đồng thời, thực hiện QA trước xạ cho các bệnh nhân điều trị bằng kỹ thuật SRS não và kỹ thuật SBRT bằng thiết bị EPID.

2.1. Thiết bị EPID:

Để nghiên cứu khả năng ghi nhận của thiết bị EPID, tác giả sẽ thực hiện và phân tích các phần mềm, giao thức truyền dữ liệu và khả năng bức xạ ghi nhận được trên thiết bị.

- EPID được thực hiện hiệu chuẩn liều trên máy phần mềm kế hoạch để tạo ra hình ảnh trường tối Dark Field, hình ảnh trường lũ

Flood Field, bản đồ pixel bị lỗi (Dead pixels).

- Hiệu chuẩn MLC trên EPID để tính giới hạn và độ chạy trên kế hoạch kiểm tra AIDA và kế hoạch kiểm tra bằng ghế động. Hai kế hoạch kiểm tra được thực hiện ở SSD bằng 100cm với góc Gantry 0^o và góc Collimator được đặt ở 90^o theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

- Hiệu chỉnh dữ liệu chùm tia (Beam Profile) và tán xạ ngược sử dụng phần mềm PDIP. Đường chéo và đường thẳng trong vùng trường phẳng của vùng tính toán cũng như hình ảnh EPID thu được được so sánh với các kích thước trường vuông khác nhau (3×3cm^2, 5×5cm^2, 10×10cm^2, 15×15cm^2, 20×20cm^2, 30×20cm^2, 28×30cm^2).

2.2. Sử dụng EPID trong QA kế hoạch SRS và SBRT:

Nghiên cứu được thực hiện với 46 bệnh nhân, trong đó có 25 bệnh nhân điều trị bằng kỹ thuật SRS não và 21 bệnh nhân điều trị bằng kỹ thuật SBRT. Trong các ca điều trị, số lượng bệnh nhân điều trị đơn ổ là 41, bệnh nhân điều trị đa ổ là 5 trong đó có 4 ca có 2 ổ bướu và 1 ca có 4 ổ bướu. Kích thước đường kính các khối u dao động từ 0,81cm đến 5,86cm. Thể tích bướu dao động từ 1,7cm^3 đến 72,3cm^3, thể tích trung bình của các bướu là 14,53cm^3.

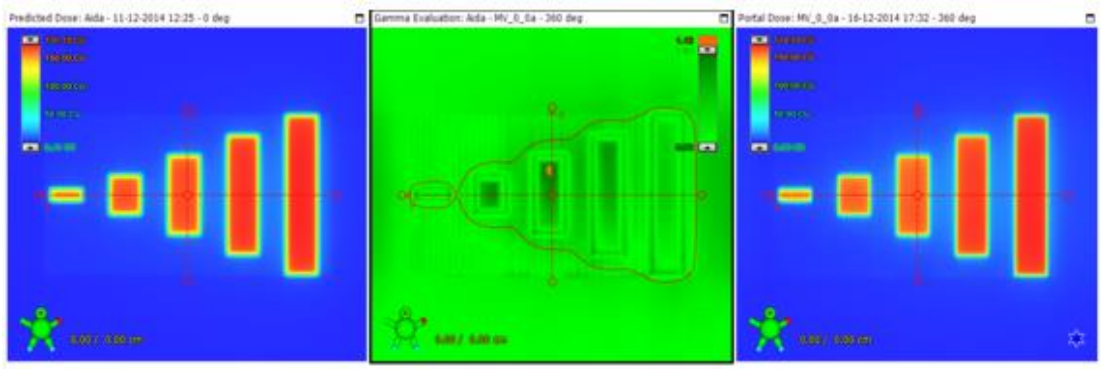
Các kế hoạch xạ trị SRS và SBRT được thực hiện trên hệ thống phần mềm lập kế hoạch xạ trị Eclipse phiên bản 13.6 bằng thuật toán tính liều AAA với năng lượng 6 FFF, suất liều 1400 MU/phút từ máy xạ trị gia tốc TrueBeam tại Bệnh viện. Các kế hoạch sau đó được kiểm tra chất lượng bằng thiết bị đo liều EPID tích hợp trên máy xạ trị tại khoảng cách 100cm.

Đánh giá kết quả giữa đo đạc trên EPID và tính toán từ TPS được thông qua phân tích chỉ số Gamma với các tiêu chí liều lượng/ khoảng cách là 4%/1mm, 3%/3mm, 3%/2mm, 3%/1mm, 2%/2mm, 2%/1mm, 1%/1mm.

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

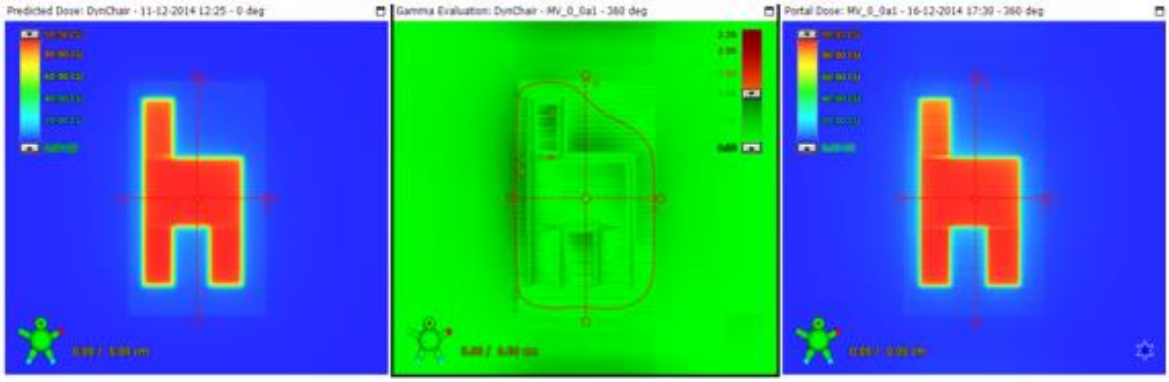
3.1. Kết quả phân tích MLC trên EPID:

Hình 1 và hình 2 trình bày các kết quả phân tích gamma liên quan đến các cài đặt thông số MLC. Đối với mỗi trường thử nghiệm (AIDA và Ghế động), phân tích gamma được thực hiện theo các thông số kỹ thuật của Varian. Tiêu chí Gamma 3%, 3mm với ngưỡng liều 5% được thiết lập một lần cho phân tích thông số MLC chỉ những điểm có ít nhất 5% liều tối đa được coi là phù hợp.



Hình 1. Kết quả phân tích AIDA

Giá trị tỷ lệ đạt Gamma lần lượt là 99,8% và 99,7% cho các trường thử nghiệm AIDA và ghế động. Độ lệch Gamma trung bình thấp hơn 0,5% được xác định là giá trị tối đa có thể chấp nhận được. Trong phép kiểm tra này, Gamma trung bình lệch 0,31% đối với AIDA và 0,29% đối với kế hoạch Ghế động.



Hình 2. Kết quả phân tích ghế động

Kết quả thu được cho trường AIDA cho biết độ chính xác của EPID được sử dụng trong thuật toán PDIP để tính toán hình ảnh liều lượng Portal. Hình 2, có thể cho thấy rằng các điểm sai lệch gamma nằm ở phần trên của mẫu, được sử dụng để ước tính cài đặt hệ số truyền qua lá của MLC. Tuy nhiên, vì độ lệch quan sát được không đáng kể, phân tích gamma 99,7%, lớn hơn 95% do đó độ nhạy của MLC là đạt yêu cầu.

3.2. Kết quả dữ liệu chùm tia:

Giá trị CAX của hình ảnh Portal được sử dụng để xác minh xem các yếu tố đầu ra trong thuật toán PDIP so với các yếu tố đầu ra thực tế của EPID.

Bảng 1. Liều lượng bức xạ tính bằng đơn vị CU đối với lập kế hoạch và liều ghi nhận thực tế

Độ rộng trường chiếu	Liều lượng CU trong tính toán CU_1	Liều lượng CU đo đạc được CU_2	Độ chênh lệch liều tương đối $CU_2 - CU_1$
$3 \times 3cm^2$	86,82	85,99	-0,83
$5 \times 5cm^2$	90,80	90,94	0,14
$10 \times 10cm^2$	100,25	100,23	-0,02
$15 \times 15cm^2$	106,34	106,45	0,11
$20 \times 20cm^2$	110,50	110,33	-0,15
$22 \times 15cm^2$	107,97	107,98	0,01
$22 \times 22cm^2$	111,46	111,50	0,03

Bảng 1 trình bày các giá trị thu được cho sự khác biệt tương đối giữa hình ảnh liều tính toán và liều đo đạc thấp hơn 1%, điều đó có nghĩa là các hệ số đầu ra được sử dụng trong thuật toán PDIP phù hợp với các hệ số được sử dụng để thực hiện phép đo liều EPID. Sự chênh lệch lớn nhất thể hiện ở trường 3 x $3cm^2$. Tuy nhiên, theo thông số kỹ thuật của hãng Varian, chênh lệch tương đối giữa -1% và 1% chỉ được tính đối với kích thước trường chiếu từ 5 x $5cm^2$ trở lên.

Bảng 2. Độ lệch liều lượng (%) của các trường chiếu xạ

	Độ lệch trung bình (%)	**SD (%)**	**Độ lệch lớn nhất (%)**	**SD (%)**
3 × 3cm^2	0,59	0,37	-4,35	0,80
5 × 5cm^2	0,47	0,36	-0,79	0,11
10 × 10cm^2	0,04	0,16	-0,58	0,21
15 × 15cm^2	-0,11	0,18	0,49	0,16
20 × 20cm^2	-0,12	0,16	1,27	0,38
22 × 15cm^2	0,012	0,11	0,58	0,16
22 × 22cm^2	-0,09	0,16	1,65	0,49

Bảng 2 với độ chính xác của dữ liệu chùm tia và kết quả hiệu chỉnh tán xạ ngược, độ lệch trung bình và độ lệch lớn nhất. Độ lệch chuẩn (SD) cũng được trình bày và tất cả các kết quả đều tính theo phần trăm (%). Độ chênh lệch liều trung bình đối với trường chiếu 3 × 3cm^2 là 0,59% ± 0.37%, và đối với trường chiếu 5 ×5cm^2 là 0,47% ± 0,37% là những kết quả cần quan tâm hơn (do kích thước bướu trong SRS, SBRT chủ yếu dao động trong khoảng trường chiếu này). Tuy nhiên, các trường chiếu lớn hơn từ 10 × 10cm^2 cũng cho kết quả thấp hơn mức 0.038% ± 0.16% là kết quả chênh lệch liều khá tốt và hầu như sai biệt không đáng kể.

Mặt khác, sự khác biệt tương đối lớn nhất với các profile nằm trong khoảng ± 1% đối với các trường hình vuông từ 5 × 5cm^2 đến 15 × 15cm^2 và đối với trường 22 × 15cm^2. Những kết quả này phù hợp với lâm sàng.

3.3. Kết quả QA dữ liệu bệnh nhân trước xạ:

Nghiên cứu thực hiện trên 46 bệnh nhân, trong đó có 25 bệnh nhân điều trị bằng kỹ thuật SRS não và 21 bệnh nhân điều trị bằng kỹ thuật SBRT. Phụ lục 1 là thống kê kết quả Gamma của các bệnh nhân điều trị bằng phương pháp SBRT và SRS.

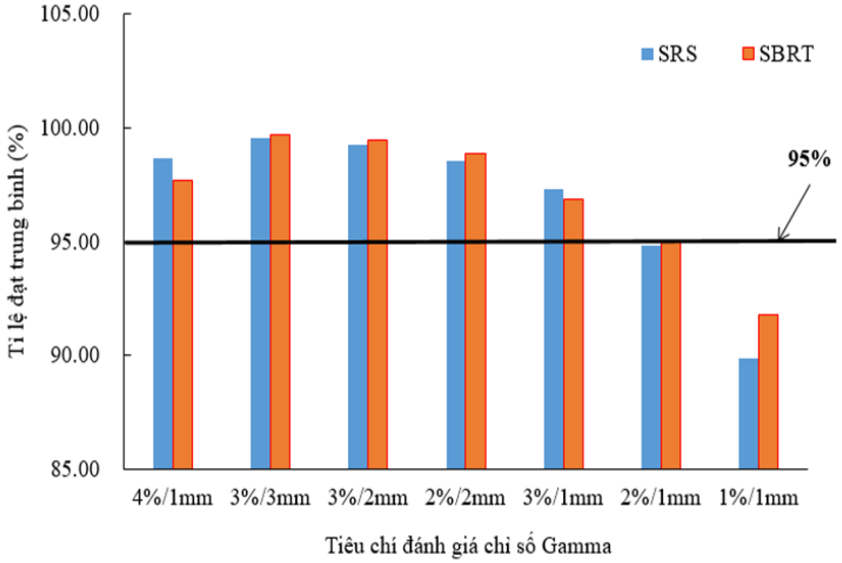
Trong đó, có một số bệnh nhân được điều trị đa ổ (nhiều bướu nhỏ riêng biệt được điều trị độc lập trong 1 lần, đặc biệt với những ca SRS. Trong các ca điều trị, số lượng bệnh nhân điều trị đơn ổ là 41, bệnh nhân điều trị đa ổ là 5 trong đó có 4 ca có 2 ổ bướu và 1 ca có 4 ổ bướu. Kích thước đường kính các khối u dao động từ 0,81cm đến 5,86cm. Thể tích bướu dao động từ 1,7cm^3 đến 72,3cm^3, thể tích trung bình của các bướu là 14,53cm^3. Các tiêu chí gamma được so sánh bao gồm 4%/1mm, 3%/3mm, 3%/2mm, 3%/1mm, 2%/2mm, 2%/1mm, 1%/1mm[4].

Bảng 3. Sự thay đổi tiêu chí gamma phụ thuộc vào thể tích bướu

Thể tích	**4%/ 1mm**	**3%/ 3mm**	**3%/ 2mm**	**2%/ 2mm**	**3%/ 1mm**	**2%/ 1mm**	**1%/ 1mm**	**Số lượng**
0 - 5cm^3	94,35	98,99	98,15	96,85	91,15	91,15	91,15	11
5 - 10cm^3	98,84	99,51	99,20	98,43	97,56	97,56	97,56	13
10 - 15cm^3	98,26	99,75	99,44	98,73	97,16	97,16	97,16	11
15 - 20cm^3	99,11	99,75	99,55	99,04	98,36	98,36	98,36	8
20 - 25cm^3	99,70	99,96	99,94	99,72	99,36	99,36	99,36	5
>25cm^3	98,70	99,45	99,08	98,13	97,15	97,15	97,15	4

Bảng 3 cho thấy với trường hợp khối u nhỏ hơn 5cm^3, trường chiếu nhỏ so với độ nhạy của thiết bị nên khoảng chênh lệch liều lớn, khi đó tiêu chí Gamma phù hợp là 3%/3mm, 3%/2mm, 2%/2mm tức là khoảng cách chấp nhận DTA phải lớn hơn 1mm. Với trường hợp các khối u từ 5cm^3 trở lên, số lượng đầu dò được kiểm tra tương đối nhiều và có thể cho kết quả Gamma khả quan hơn, phù hợp hầu hết với tất cả các tiêu chí Gamma (đặc biệt là các thể tích bướu lớn hơn 25cm^3 cho ra các kết quả Gamma gần bằng 100%.

So sánh 2 vùng điều trị: Bướu não (SRS) bướu ở những khu vực khác (SBRT). Cả kỹ thuật SRS và SBRT chỉ khác nhau về vị trí khối u, còn tất cả các quy trình từ năng lượng, trường chiếu, cách áp dụng VMAT trong tính toán liều đều giống nhau.



Hình 3. Sự thay đổi tiêu chí gamma phụ thuộc vào kỹ thuật điều trị

Từ hình 3 cho ta thấy, hai kỹ thuật trên đều có thể xem xét được ở các tiêu chí Gamma 3%/3mm, 3%/2mm, 2%/2mm và 3%/1mm và không đạt ở tiêu chí 2%/1mm và 1%/1mm. Đối với tiêu chí Gamma 4%/1mm, ta thấy có sự khác biệt giữa 2 kỹ thuật SRS, SBRT (khác biệt gần 1%) do mật độ mô ở vùng xạ não SRS sẽ đồng nhất hơn so với SBRT, nên kế hoạch xạ trị với SBRT sẽ thể hiện sai số cao hơn khi tính toán với nhiều vật liệu không đồng nhất, dẫn đến chênh lệch về liều. Tuy nhiên, sự chênh lệch này đều nằm trong khoảng chấp nhận có thể điều trị của kế hoạch.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự phù hợp với các nghiên cứu của khi sử dụng thiết bị EPID so sánh với tiêu chí gamma 3%/3mm và gamma 2%/2mm đều cho kết quả đạt trên 95%[4]. Sự tương đồng của nghiên cứu với nhóm tác giả[5,6,7] khi sử dụng tiêu chí gamma 4%/1mm, 3%/3mm, 3%/2mm đều đạt trên 95%, đối với các tiêu chí gamm 3%/1mm và 2%/1mm cho kết quả dưới 95%.

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã phân tích khả năng ghi nhận của EPIP và các tiêu chí Gamma có thể đạt được đối với những kỹ thuật cao tại Bệnh viện Ung Bướu.

Thiết bị EPID được sử dụng tại Bệnh viện Ung Bướu đảm bảo được đặc tính kỹ thuật để đo liều và kiểm tra trước xạ (QA) các ca sử dụng kỹ thuật cao như SRS, SBRT.

Đối với tiêu chí Gamma dùng trong đánh giá kế hoạch SRS, SBRT, đa số các kỹ thuật xạ đều có thể chấp nhận ở các tiêu chí 4%/1mm, 3%/3mm, 3%/2mm, 2%/2mm và 3%/1mm. Tuy nhiên, tiêu chí 3%/3mm, 3%/2mm là hai tiêu chí dễ đạt được và sử dụng đối với các kỹ thuật thấp hơn như IMRT, VMAT... Đối với đánh giá kế hoạch SRS, SBRT tại Bệnh viện Ung Bướu, cần xem xét đến các tiêu chí 4%/1mm, 2%/2mm và 3%/1mm.

Đối với các khối u có thể tích nhỏ hơn $5cm^3$ tiêu chí phù hợp nhất để đánh giá kế hoạch là 2%/2mm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trang web của "Viện Ung thư Quốc gia"** https://www.cancer.gov/. Ngày truy cập 08/08/2021.
2. **M. S. Rose, L. Tirpak, K. V. Casteren, et al** (2020), "Multi-institution validation of a new high spatialresolution diode array for SRS and SBRT plan pretreatment quality assurance", Medical Physics, 47(7): 3153-3164.
3. **J. C. T. Chen, M. Girvigian** (2005), "Stereotactic Radiosurgery: Instrumentation and Theoretical Aspects", The Permanente Journal, 9(4): 23–26.
4. **M. Miften, A. Olch, D. Mihailidis, et al** (2018), "Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218", Medical Physics, 45(4): e53-e83.
5. **Sangutid Thongsawad** (2021), "Planar EPID-Based Dosimetry for SRS and SRT Patient-Specific QA", MDPI Journal List, 10-11.
6. **Yuqing Xia** (2020), "Application of TG-218 action limits to SRS and SBRT pre-treatment patient specific QA", Journal of Radiosurgery and SBRT Vol. 7, 143.
7. **So-Yeon Park** (2018), "Validation of new transmission detector transmission factors for online dosimetry: an experimental study", Radiation Oncology, 8-9.

PHỤ LỤC 1

Bảng 4. Kết quả Gamma của các bệnh nhân điều trị bằng phương pháp SBRT

STT	Tên bệnh nhân	4% 1mm	3% 3mm	3% 2mm	2% 2mm	3% 1mm	2% 1mm	1% 1mm
1	Phạm Đình T	97,2	99,2	98,7	98,2	95,8	93,4	90,5
2	Nguyễn Văn S	73	98,7	97,9	97,5	70,3	67,8	66,1
3	Bùi Thị T	99,9	99,9	99,9	99,3	99,4	97,4	93,8
4	Nguyễn Thế B	99,6	100,0	100,0	100,0	99,2	98,6	97,1
5	Nguyễn Huỳnh Nguyệt M	98,9	99,9	99,3	96,8	97,0	92,5	86,7
6	Lê Văn D	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9	99,3
7	Nguyễn Văn S	99,1	99,5	99,4	98,6	97,6	95	92,4
8	Sy A C	99,4	99,5	98,9	96,9	97,3	92,4	86,2
9	Lương Văn S	99,6	100,0	99,9	99,8	99,1	97,5	93,7
10	Nguyễn Thanh T	100,0	100,0	100,0	99,9	100,0	99,6	96,8

11	Vy Văn D	100,0	100,0	100,0	99,9	99,9	99,3	97
12	Nguyễn Thanh T	91,5	99,5	98,5	96	88,5	83,1	75,3
13	Trương Thị C	99,9	100,0	100,0	99,9	99,6	98,7	97,7
14	Nguyễn Mâu T	99,6	99,9	99,9	99,8	99,2	98,3	96,4
15	Nguyễn Văn T	96,8	98,5	98,1	96,0	94,8	90,9	82,5
16	Lê Trọng T	99,9	99,9	99,8	99,4	99,5	97,7	94,1
17	Thái Huy H	99,8	99,8	99,8	99,7	99,6	98,7	96,9
18	Mai Thị H	95,7	99,4	98,3	98,3	94,8	93,4	89,3
19	Đỗ Minh C	100,0	100,0	100,0	99,9	99,9	99,4	96,3
20	Trịnh Thị L	100,0	100,0	100,0	99,8	99,7	99	97,4
21	Nguyễn Văn T	100,0	100,0	100,0	99,8	99,8	99,1	97,7

Bảng 5. Kết quả Gamma của các bệnh nhân điều trị bằng phương pháp SRS

STT	**Tên bệnh nhân**	**4%**	**3%**	**3%**	**2%**	**3%**	**2%**	**1%**
		1mm	**3mm**	**2mm**	**2mm**	**1mm**	**1mm**	**1mm**
1	Nguyễn Nhật Thiên T	97,0	97,5	96,1	92,9	92,7	85,3	72,5
2	Hồ Thị H	99,9	100,0	99,9	99,7	99,2	97,2	94,1
3	Bùi Thị H	99,6	99,9	99,8	99,2	99,0	96,3	89,7
4	Phan Tấn H	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,5	96,0
5	Nguyễn Thị P	99,2	100,0	100,0	99,9	98,4	97,6	95,9
6	Nguyễn Thị Cẩm V	99,4	99,9	99,8	99,6	98,4	97,1	95,5
7	Lâm Trung T	98,5	99,6	99,4	98,5	97,4	94,7	89,3
8	Nguyễn Văn N	98,4	99,4	99,0	97,9	97,3	95,1	88,8
9	Trần Thị L	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	99,3	96,6
10	Huỳnh Tú N	99,7	99,7	99,6	98,6	98,9	96,1	91,7
11	Trương Thị B	99,5	99,8	99,5	98,9	97,9	95,4	92,6
12	Trần Lương X	99,1	100,0	100,0	99,9	98,8	98,2	95,8
13	Trương Thị Kim S	94,4	98,9	97,4	95,9	90,1	84,9	79,8
14	Lê Văn K	96,0	98,6	97,3	95,3	92,1	86,7	79,9
15	Phạm Đắc T	98,5	99,4	99,1	98,4	96,9	93,5	88,0
16	Phạm Thị Kim P	98,0	100,0	100,0	100,0	97,1	95,1	86,6
17	Trần Thị Phương O	94,2	98,2	96,8	94,5	88,6	80,7	73,4
18	Võ Thị M	99,9	99,9	99,8	99,5	99,6	98,7	97,1
19	Nguyễn Thanh S	100,0	100,0	100,0	99,7	99,8	98,5	94,3
20	Lê Ngọc T	99,7	99,9	99,9	99,5	98,7	95,9	91,7
21	Lại Văn Đ	99,1	99,6	99,4	98,9	98,4	96,2	90,0
22	Đăng Văn T	98,9	100,0	100,0	99,7	98,7	97,7	92,0
23	Nguyễn Nhật Thiên T	99,3	99,6	99,5	98,9	98,2	95,6	87,5
24	Hồ Thị H	99,9	99,9	99,9	99,8	99,8	99,5	96,9
25	Bùi Thị H	99,9	99,9	99,9	99,8	99,8	99,5	96,9

ĐÁNH GIÁ KỸ THUẬT THIẾT LẬP TƯ THẾ BỆNH NHÂN BẰNG HỆ THỐNG XẠ TRỊ CÓ HƯỚNG DẪN BỀ MẶT SGRT TRONG XẠ TRỊ UNG THƯ VÙNG NGỰC TẠI BỆNH VIỆN VINMEC CENTRAL PARK

Bùi Lê Phước Thu Thảo[1], Châu Ngọc Thuấn[2], Sĩ Minh Chiến[3], Cao Hữu Vinh[3], Mai Ngọc Vũ[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu:

- So sánh sai số khi đặt bệnh bằng hệ thống theo dõi quang học bề mặt OSMS với sai số khi đặt bệnh bằng dấu xăm trong xạ trị bệnh nhân ung thư vùng ngực (vú, phổi và trung thất) tại Bệnh viện Vinmec Central Park.

- Đánh giá sai số khi đặt bệnh bằng hệ thống OSMS đối chiếu với hình ảnh CBCT kiểm tra trước điều trị từ đó xác định rìa tối ưu từ CTV ra đến PTV.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nhóm gồm 37 bệnh nhân xạ trị vùng vú/ lồng ngực trong đó 20 bệnh nhân đặt bệnh bằng OSMS 17 bệnh nhân đặt bệnh bằng dấu xăm các bệnh nhân được kiểm tra bằng CBCT trước mỗi lần xạ trị.

Sau khi đặt bệnh (theo dấu xăm hoặc theo OSMS) bệnh nhân được chụp CBCT và đối chiếu với CT của kế hoạch điều trị để xác định sai số do đặt bệnh theo các chiều. Từ đó tính toán sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ), khoảng cách từ CTV đến PTV là hàm được tính dựa trên hai giá trị sai số này.

Kết quả: Độ lệch giữa các lần xạ theo các chiều trên dưới (vertical), đầu chân (longitudinal) và trái phải (lateral) khi đặt bệnh bằng OSMS và đặt bệnh bằng dấu xăm lần lượt là 0,17 ± 0,15 so với 0,27 ± 0,29 (cm); 0,21 ± 0,18 so với 0,39 ± 0,68 (cm), và 0,15 ± 0,14 so với 0,21 ± 0.18 (cm), các khác biệt giá trị trung bình này đều có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0.05$.

Sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ) theo từng chiều vertical, longitudinal và lateral lần lượt là (0,14; 0,17; 0,17) và (0,15; 0,20; 0,15). Rìa tối ưu từ CTV ra đến PTV theo các chiều tính theo công thức van Herk lần lượt là 0,46 (vertical) 0,56 (longitudinal) và 0,53 (lateral).

Kết luận: Đặt bệnh bằng hệ thống theo dõi quang học bề mặt OSMS cho độ chính xác hơn so với đặt bệnh bằng dấu xăm. Việc tính toán rìa tối ưu từ CTV ra đến PTV giúp đảm bảo thể tích cần xạ luôn nằm trong trường chiếu xạ trị.

[1]*Bác sĩ xạ trị Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park*

[2]*Kĩ thuật viên xạ trị Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park*

[3]*Kĩ sư Kĩ thuật phóng xạ Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park*

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Phước Thu Thảo

Email: v.thaoblpt@vinmec.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

EVALUATION OF PATIENT SETUP METHODS FOR BREAST AND CHEST CANCER PATIENT BY SURFACE GUIDED RADIATION THERAPY AT VINMEC CENTRAL PARK RADIATION CENTER

Aim:

- To compare the displacement of patient setup between 2 techniques: using the optical surface monitoring system OSMS and skin marking in radiotherapy for patients with thoracic cancer (breast, lungs and mediastinum) at Vinmec Central Park Hospital.

- To evaluate the displacement of patient setup using the OSMS in comparision with CBCT images, thereby determine the optimal margin from the CTV to the PTV.

Subjects and methods: A group of 37 patients treated by radiotherapy to the breast/thoracic region in which 20 patients were set up using OSMS and 17 patients were set up using skin marks and laser alignment.

After setting up the patients (according to the skin mark or the OSMS), the patient would have a CBCT scan which was compared with the CT of the treatment plan to determine errors of setting up in 3 different directions. From there, the systematic error (∑) and random error (σ) of patient set up were calculated. Based on these values the customised margin for our center from CTV to PTV therefore was calculated.

Results: The interfractionation displacement on the vertical, longitudinal, and lateral directions for OSMS versus skin marks were 0.17. ± 0.15 vs 0.27 ± 0.29 (cm); 0.21 ± 0.18 vs 0.39 ± 0.68 (cm), and 0.15 ± 0.14 vs 0.21 ± 0.18 (cm), respectively with statistically significant difference (all p value < 0.05).

The systematic error (Σ) and random error (σ) in 3 directions (vertical, longitudinal and lateral) were (0.14; 0.17; 0.17) and (0.15; 0.20; 0.15) respectively. The optimal margin from CTV to PTV in the 3 directions calculated according to van Herk's formula is 0.46 (vertical), 0.56 (longitudinal) and 0.53 (lateral).

Conclusion: Patient set up with OSMS is more accurate than skin marks. Calculating the customised margin from the CTV to the PTV in our center helps ensure that the target volume is always within the radiation treatment field.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị vùng thành ngực và lồng ngực luôn là một thách thức với xạ trị vì đây là vùng mà đích xạ trị luôn di động. Với sự ra đời của các kĩ thuật xạ trị hiện đại như xạ trị điều biến cường độ chùm tia, xạ trị điều biến cung tròn thể tích, cùng với đó là các kĩ thuật được áp dụng nhằm giảm thiểu sai số khi đặt bệnh và tăng chính xác của việc điều trị. Khi tư thế điều trị của bệnh nhân được thiết lập chính xác hơn thì không chỉ vùng xạ nhận được đúng liều xạ mà cả các cơ quan lành lân cận (như tim, phổi, thực quản, tủy sống) cũng giảm nhận liều xạ không cần thiết. Điều này có thể giúp tăng khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ, giảm các biến chứng do xạ trị lên mô lành như viêm phổi hoặc xơ phổi do xạ trị hoặc các biến cố tim mạch liên quan đến xạ trị.

Các kĩ thuật xạ trị có kiểm soát bề mặt (gọi là Surface Guided Radiation Therapy SGRT) được ứng dụng để tăng sự thuận lợi và tính chính xác khi thiết lập vị trí bệnh nhân trên bàn xạ. Sai số khi đặt bệnh luôn luôn xảy ra, mục tiêu của các kĩ thuật mới là giảm các sai số này. Ngoài ra việc cộng rìa từ CTV ra đến PTV cũng nhằm bù trừ cho các sai số có thể xảy ra khi đặt bệnh và các sai số do sự di động của các thể tích trong quá trình xạ trị.

Nghiên cứu này nhằm đánh giá tính chính xác của kĩ thuật đặt bệnh bằng hệ thống kiểm soát bề mặt OSMS khi so với kĩ thuật đặt bệnh bằng dấu xăm truyền thống ở bệnh nhân xạ trị vùng ngực. Nghiên cứu

cũng mong muốn tính được biên mở rộng từ CTV ra đến PTV. Độ lớn của biên này phụ thuộc vào sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên trong quá trình xạ trị. Sai số này sẽ khác nhau tùy từng trung tâm xạ trị và tùy theo kinh nghiệm và trình độ của các thành viên trong đội xạ trị.

II. PROTOCOL THỰC HIỆN

Đây là nghiên cứu hồi cứu mô tả được thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park Thành phố Hồ Chí Minh. Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được chỉ định xạ trị vùng ngực được đặt bệnh bằng dấu xăm (năm 2022) và đặt bệnh bằng hệ thống kiểm soát bề mặt OSMS (năm 2023).

2.1. Quy trình nghiên cứu:

2.1.1. Mô phỏng xạ trị: Thời điểm mô phỏng xạ trị, tư thế bệnh nhân được kĩ thuật viên xạ trị đặt dưới sự giám sát của bác sĩ xạ trị, đảm bảo bệnh nhân được đặt ở tư thế thoải mái, dễ tái lập, cố định tốt, không lệch không nghiêng. Máy CT sử dụng mô phỏng là máy CT 16 lát, bệnh nhân được cắt CT với các lát cắt có bề dày 2,5mm, kết hợp kiểm soát nhịp thở bằng hệ thống RPM ở những bệnh nhân xạ vú trái, phổi và trung thất. Nhóm bệnh nhân xạ vú bên phải sẽ được xạ trị thở tự do.



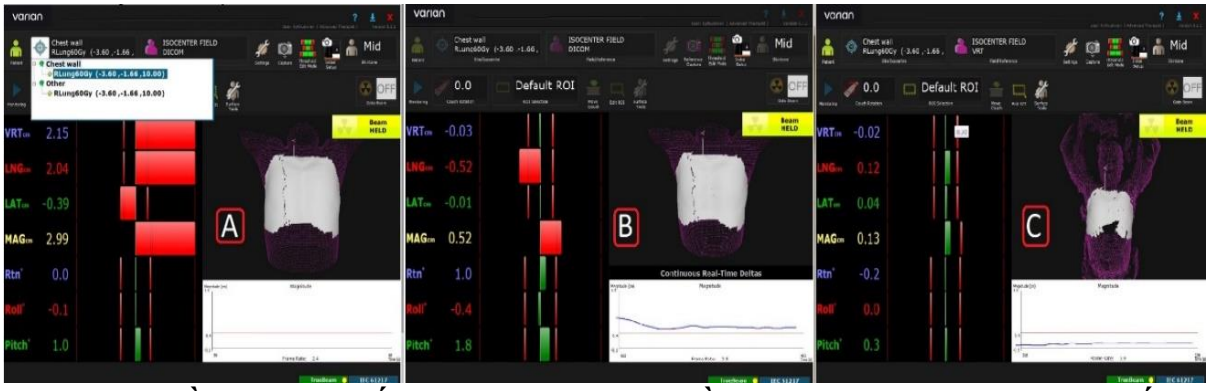
Hình 1. Hệ thống máy CT mô phỏng, hệ thống RPM theo dõi nhịp thở, dụng cụ cố định tư thế người bệnh trên bàn CT mô phỏng

Đối với những bệnh nhân điều trị từ tháng 1/2023, dữ liệu bề mặt da bệnh nhân được tạo dựng từ hình ảnh CT mô phỏng và đây sẽ là dữ liệu tham chiếu của hệ thống mặt OSMS.

2.1.2. Thiết lập tư thế bệnh nhân trên bàn xạ:

Đặt bệnh bằng dấu xăm: Trước mỗi lần điều trị, bệnh nhân được tái lập vị trí trên bàn điều trị dựa theo 3 dấu xăm trên da và lazer định vị trong phòng xạ.

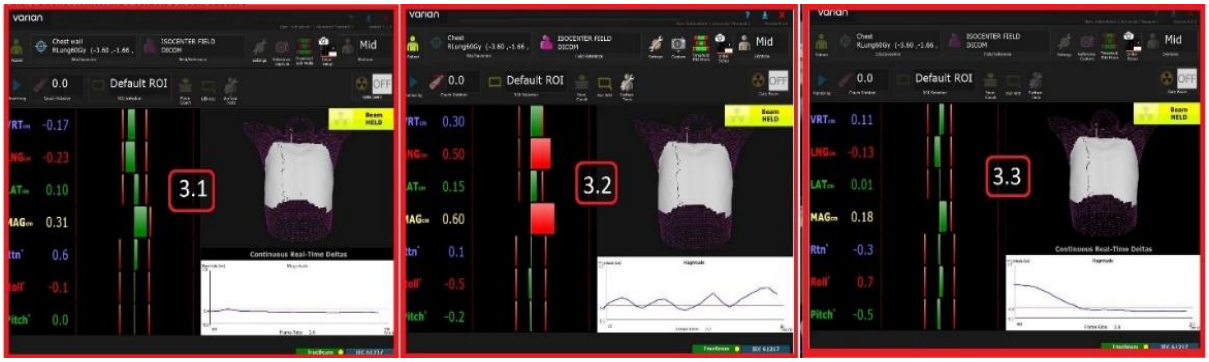
Đặt bệnh bằng OSMS cho xạ trị thở tự do: đặt bệnh bằng cách đối chiếu hình ảnh bề mặt da bệnh nhân tại thời điểm đang nằm trên bàn xạ trị với hình ảnh bề mặt da của bệnh nhân được ghi nhận lúc CT mô phỏng. KTV xạ trị sẽ điều chỉnh tư thế người bệnh đang nằm trên bàn xạ sao cho thông số 6 hướng (3 chiều và 3 góc quay) của người bệnh hiển thị trên màn hình hướng dẫn của OSMS về 0 hoặc nhỏ nhất có thể được.



Hình 2. Điều chỉnh tư thế người bệnh trên bàn điều trị dựa vào hình ảnh tham chiếu lúc CT mô phỏng khi người bệnh thở bình thường

Khi vừa đặt người bệnh lên bàn chưa tinh chỉnh nhiều (A). Sau khi tinh chỉnh chỉ còn lệch chiều lng (B). Sau khi tinh chỉnh hoàn tất tư thế người bệnh gần như khớp hoàn toàn với tư thế lúc mô phỏng (C)

Đặt bệnh bằng OSMS cho xạ trị hít sâu nín thở: Bước 1 tái lập tư thế người bệnh dựa vào hình ảnh bề mặt người bệnh khi thở bình thường lúc chụp CT mô phỏng và tư thế hiện tại trên bàn điều trị. Bước 2 tái lập tư thế người bệnh dựa vào hình hít sâu nín thở: Hướng dẫn cho người bệnh hít vào nín thở đúng độ cao nhịp thở như lúc chụp CT mô phỏng, sau đó so sánh hình ảnh bề mặt khi đang nín thở hiện tại với hình tham chiếu lúc chụp CT mô phỏng. Dời bàn 3 chiều Vert Long Lat bằng OSMS.



Hình 3. Điều chỉnh tư thế người bệnh trên bàn điều trị dựa vào hình ảnh tham chiếu lúc CT mô phỏng khi người bệnh thở bình thường (3.1), sau đó chuyển sang hình ảnh tham chiếu CT lúc người bệnh hít vào nín thở khi người bệnh thở bình thường trên bàn xạ (3.2), và khi người bệnh hít vào nín thở đúng độ cao nhịp thở như khi CT mô phỏng (3.3)

2.1.3. Chụp CBCT kiểm tra trước mỗi lần xạ:

Với người bệnh xạ trị thở tự do sẽ chụp CBCT khi thở tự do. Với người bệnh xạ trị hít sâu nín thở sẽ được chụp CBCT khi đang hít vào nín thở đúng độ cao nhịp thở khi mô phỏng. Hình ảnh CBCT sẽ được tham chiếu với CT mô phỏng, các mốc xương được ưu tiên chọn lựa để chồng khớp hai hình ảnh với nhau (matching). Sau khi thực hiện việc matching, hệ thống sẽ ghi nhận các di lệch theo 6 chiều (3 chiều trong tọa độ và 3 góc quay) và bàn được dời đến vị trí điều trị mới sau khi matching dựa vào 6 thông này. Các

thông số di lệch này phải nhỏ hơn 5mm đối với các chiều tọa độ và nhỏ hơn 3 độ với các góc quay. Nếu vượt ngoài ngưỡng này, phải vào kiểm tra lại tư thế bệnh nhân và lặp lại qui trình đặt bệnh.

2.2. Phương pháp thống kê: Dữ liệu về độ di lệch theo các chiều được thể hiện bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. So sánh độ di lệch theo các chiều giữa 2 cách đặt bệnh được thực hiện bằng phép kiểm t. Sai số khi điều trị liên quan đến tư thế bệnh nhân là sai số giữa tư thế thực tế của bệnh nhân và tư thế lúc lập kế hoạch điều trị, gồm 2 thành phần là sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ) trên mỗi bệnh nhân được tính theo công thức tương ứng theo từng chiều, độ mở biên từ CTV ra đến PTV cũng được tính ra dựa theo công thức của van Herk, Stroom và ICRU 62.

Trong đó, sai số hệ thống được định nghĩa là sự khác biệt giữa giá trị trung bình vị trí của bệnh nhân (theo các chiều) trong lúc điều trị so với vị trí trong kế hoạch điều trị. Để tính được sai số hệ thống, cần tính vị trí trung bình (theo các chiều) của từng bệnh nhân trong tất cả các lần xạ trị. Sai số hệ thống của nhóm gồm p bệnh nhân chính là độ lệch chuẩn của p giá trị trung bình này.

Sai số ngẫu nhiên là sự khác biệt vị trí bệnh nhân giữa mỗi lần xạ trị so với trung bình độ lệch chuẩn. Giá trị này được tính bằng căn bậc hai của trung bình bình phương độ lệch chuẩn của mỗi bệnh nhân.

Độ mở biên từ CTV ra đến PTV theo các công thức:

- Theo ICRU 62[5]: $M = \sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$
- Theo Stroom[6]: $M = 2\Sigma + 0{,}7\sigma$
- Theo Van Herk[7]: $M = 2{,}5\Sigma + 0{,}7\sigma$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân:

Có tổng cộng 37 bệnh nhân xạ trị vùng ngực và vú được đưa vào nghiên cứu này, gồm 17 bệnh nhân được đặt bệnh bằng dấu xăm (tháng 1/2022 đến 12/2022) và 20 bệnh nhân đặt bệnh bằng hệ thống kiểm soát bề mặt OSMS (1/2023 đến 8/ 2023). Đặc điểm của nhóm bệnh nhân được mô tả trong bảng dưới:

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ nhóm bệnh nhân

	Dấu xăm	**OSMS**
Giới tính	Nam/ Nữ	Nam/ Nữ
	6/11	4/16
Tuổi	52 (34 – 69)	49 (30 – 71)
Bướu nguyên phát	Phổi 6 (35%)	Phổi 5 (25%)
	Vú 11 (65%) 06 DIBH 05 FB	Vú 15 (75%) 09 DIBH 06 FB
Thở tự do/ DIBH	5/ 12	6/14

3.2. Độ di lệch đặt bệnh giữa các lần điều trị:

Tổng cộng có 20 bệnh nhân xạ trị vùng ngực đặt bệnh bằng OSMS với 368 lần xạ trị và 17 bệnh nhân đặt bệnh bằng dấu xăm với 371 lần xạ trị được đưa vào nghiên cứu và ghi nhận số liệu.

Giá trị trung bình của độ lệch giữa các

lần xạ khi đặt bệnh bằng OSMS và đặt bệnh bằng dấu xăm (đối chiếu với hình ảnh CT của kế hoạch điều trị) theo các chiều trên dưới (vertical) là 0,17 ± 0,15 và 0,26 ± 0,25 (cm); chiều đầu chân (longitudinal) là 0,21 ± 0,18 và 0,36 ± 0,33 (cm), và trái phải (lateral) là 0,15 ± 0,14 và 0,19 ± 0,17 (cm), các khác biệt giá trị trung bình này đều có ý nghĩa thống kê với giá trị p < 0,05 (bảng 1).

Tuy nhiên khi phân tích dưới nhóm, tìm độ lệch theo từng nhóm bệnh gồm nhóm bệnh xạ trị vú và nhóm bệnh xạ trị phổi ghi nhận độ lệch trung bình khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở chiều vert và long đối với nhóm bệnh nhân xạ phổi và chiều lat đối với nhóm bệnh nhân xạ vú (bảng 3 và 4).

Bảng 2. Trung bình độ di lệch theo các chiều giữa 2 kĩ thuật đặt bệnh bằng OSMS và bằng dấu xăm

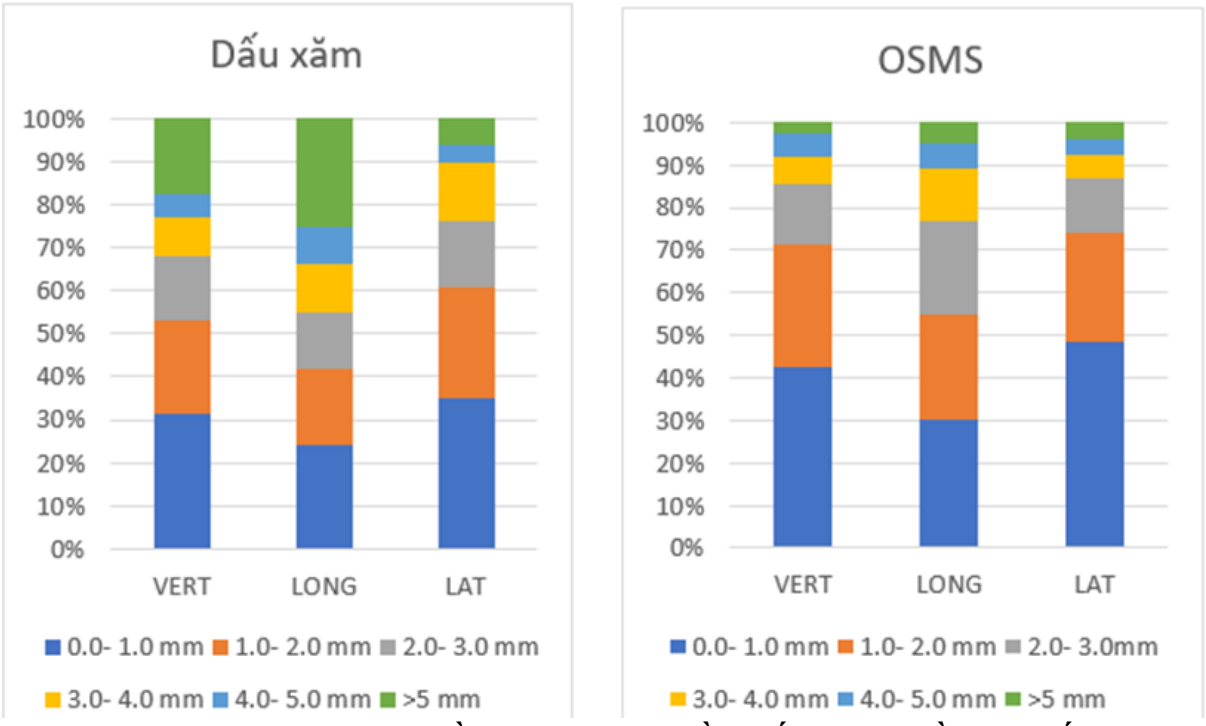
		N	Mean	Std. Deviation	P value
Vertical	OSMS	368	0,17	0,15	< 0,001
	Dấu xăm	371	0,26	0,25	
Long	OSMS	368	0,21	0,18	< 0,001
	Dấu xăm	371	0,36	0,33	
Lat	OSMS	368	0,15	0,14	0,002
	Dấu xăm	371	0,19	0,17	

Bảng 3. Trung bình độ di lệch theo các chiều giữa 2 kĩ thuật đặt bệnh bằng OSMS và bằng dấu xăm ở nhóm xạ trị vú

		N	Mean	Std. Deviation	P value
Vertical	OSMS	240	0,14	0,11	0,00
	Dấu xăm	190	0,33	0,27	
Long	OSMS	240	0,21	0,15	0,00
	Dấu xăm	190	0,45	0,37	
Lat	OSMS	240	0,18	0,16	0,3
	Dấu xăm	190	0,2	0,19	

Bảng 4. Trung bình độ di lệch theo các chiều giữa 2 kĩ thuật đặt bệnh bằng OSMS và bằng dấu xăm ở nhóm xạ trị phổi

		N	Mean	Std. Deviation	P value
Vertical	OSMS	128	0,21	0,18	0,33
	Dấu xăm	181	0,19	0,19	
Long	OSMS	128	0,22	0,21	0,11
	Dấu xăm	181	0,26	0,25	
Lat	OSMS	128	0,09	0,07	0,00
	Dấu xăm	181	0,18	0,16	



Hình 4. Tỉ lệ % di lệch theo 3 chiều giữa đặt bệnh bằng dấu xăm và bằng hệ thống OSMS

Như hình 4, khi đặt bệnh bằng OSMS hầu hết các di lệch theo các chiều < 2mm, số lần đặt bệnh có di lệch theo các chiều vertical, longitudinal và lateral < 2mm lần lượt chiếm 72%, 55% và 74%. So với đặt bằng bằng dấu xăm, số lần đặt bệnh có di lệch < 2mm lần lượt là 53% với chiều vertical, 41,8% với chiều longitudinal và 61% với chiều lateral.

Trong nhóm bệnh nhân đặt bệnh theo OSMS độ di lệch của vị trí bệnh nhân được ghi nhận theo 3 hướng trong không gian và 3 góc quay. Trong nhóm bệnh nhân đặt bệnh bằng dấu xăm có 13 bệnh nhân được ghi nhận độ di lệch vị trí theo 3 hướng và 3 góc quay.

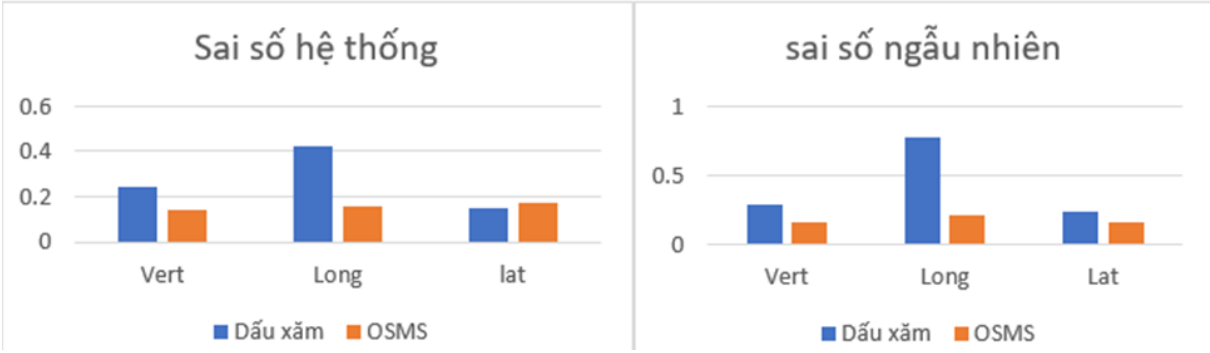
Chúng tôi cũng so sánh độ di lệch vị trí bệnh nhân theo các góc quay (pitch, roll và rotation) và được kết quả như bảng 2. Kết quả này cũng tương tự với độ di lệch theo các chiều, khi đặt bệnh bằng hệ thống OSMS giúp giảm độ di lệch theo các góc quay có ý nghĩa thống kê so với đặt bệnh bằng dấu xăm.

Bảng 5. Trung bình di lệch theo các góc quay giữa 2 kĩ thuật đặt bệnh bằng OSMS và bằng dấu xăm

		N	Mean	Std. Deviation	P value
Pitch	OSMS	368	0,83	0,67	< 0,001
	Dấu xăm	311	1,00	0,83	
Roll	OSMS	368	0,69	0,56	< 0,001
	Dấu xăm	311	0,78	0,70	
Rtn	OSMS	368	0,64	0,60	< 0,001
	Dấu xăm	311	0,91	0,77	

3.3. Các sai số và độ mở biên từ CTV ra đến PTV:

Có tổng cộng 368 lần đặt bệnh bằng OSMS và 371 lần đặt bệnh bằng dấu xăm. Chúng tôi đã tính sai số hệ thống khi đặt bệnh của 2 kĩ thuật này và so sánh với nhau. Sai số hệ thống khi đặt bệnh bằng OSMS trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 0,14cm, 0,17cm và 0,17cm so với đặt bệnh bằng dấu xăm là 0,24cm, 0,42cm và 0,17cm theo từng chiều vertical, long và lateral. Có thể thấy sai số hệ thống khi đặt bệnh bằng OSMS giảm đối với chiều trên dưới (vert) và chiều đầu chân (long) nhưng lại không khác biệt với chiều hai bên (lateral). Điều này có thể giải thích do di động bề mặt da vùng ngực thay đổi chủ yếu là nhấp nhô lên xuống và trên dưới khi bệnh nhân hít thở.



Hình 5. So sánh sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên giữa 2 kĩ thuật đặt bệnh

Ghi nhận sai số ngẫu nhiên cũng cho kết quả tương tự khi sai số ngẫu nhiên khi đặt bệnh bằng OSMS thấp hơn đáng kể khi đặt bệnh bằng dấu xăm ở tất cả các chiều. Theo đó sai số ngẫu nhiên theo các chiều vert, long và lat khi đặt bệnh bằng OSMS là 0,16cm, 0,21cm và 0,15cm so với đặt bệnh bằng dấu xăm lần lượt là 0,28cm, 0,77cm và 0,23cm.

Nếu phân tích riêng từng nhóm theo vùng xạ trị (vú hoặc phổi) sẽ được kết quả như bảng dưới đây:

Bảng 6. Sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên theo kĩ thuật đặt bệnh

	Vùng xạ	**OSMS**		**Dấu xăm**	
		Sai số hệ thống (Σ)	**Sai số ngẫu nhiên (σ)**	**Sai số hệ thống (Σ)**	**Sai số ngẫu nhiên (σ)**
Vertical	Vú	0,09	0,15	0,25	0,27
	Phổi	0,25	0,19	0,15	0,21
Long	Vú	0,14	0,2	0,47	0,35
	Phổi	0,23	0,22	0,20	0,20
Lat	Vú	0,20	0,17	0,15	0,24
	Phổi	0,07	0,10	0,13	0,14

Từ hai giá trị sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên tính được qua 368 lần đặt bệnh bằng hệ thống OSMS chúng tôi đã tính được giá trị biên cần thiết từ CTC ra đến PTV cho 3 chiều theo các công thức của ICRU, Stroom và van Herk như bảng dưới đây.

Bảng 7. Giá trị sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên từ đó tính ra độ mở biên từ CTV ra PTV

	Sai số hệ thống (Σ)	Sai số ngẫu nhiên (σ)	Giá trị biên từ CTV ra đến PTV (cm)		
			Công thức ICRU 62	Theo Stroom	Theo van Herk
Vert	0,14	0,15	0,21	0,39	0,46
Long	0,17	0,20	0,27	0,48	0,56
Lat	0,17	0,15	0,23	0,45	0,53

Nếu chỉ tính riêng vùng xạ là vú thì giá trị mở biên từ CTV ra đến PTV tính theo van Herk nếu bệnh nhân được đặt bệnh bằng hệ thống OSMS theo các chiều vert, long và lat lần lượt sẽ là 0,34cm, 0,50cm và 0,61cm.

IV. BÀN LUẬN

Phân tích cho thấy giá trị trung bình độ di lệch giữa các lần xạ trị khi đặt bệnh có hướng dẫn hình ảnh học SGRT giảm đáng kể so với đặt bệnh bằng dấu xăm ở tất cả các chiều ($p < 0,005$) và các góc quay ($p < 0,005$). Đối với xạ trị các vùng của thành ngực và lồng ngực, các mốc để đặt bệnh luôn ở trên da bệnh nhân. Đây là các mốc di động do đó rất khó tái lập giữa các lần xạ. Tuy nhiên, với hệ thống OSMS ứng dụng trong xạ trị (hay còn gọi là xạ trị có hướng dẫn bề mặt SGRT), mốc tham chiếu không phải là 3 dấu xăm như trước đây mà là một vùng da rộng hơn, vùng da này bao gồm hàng ngàn điểm ảnh tương ứng với hàng ngàn dấu xăm. Vì thế cải thiện đáng kể sự chính xác khi tái lập tư thế bệnh nhân giữa các lần xạ. Giá trị trung bình độ lệch ở tất cả các chiều đều nằm trong khoảng từ 1 - 3mm, khoảng tin cậy 95% của các giá trị này đều nhỏ 0,5cm khi đặt bệnh bằng OSMS. Như vậy, có thể hiểu rằng 95% các trường hợp bệnh nhân khi đặt bệnh bằng OSMS, độ di lệch về vị trí của bệnh nhân trong lúc điều trị so với vị trí lúc mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị là < 5mm nếu bệnh nhân không được kiểm tra lại vị trí bằng hệ thống CBCT. Kết quả này khá khả quan cho thấy sự chính xác của việc xạ trị có hướng dẫn hình ảnh bề mặt SGRT và có thể là một tiền đề cho những nghiên cứu sau này về khả năng giảm bớt số lần chụp kiểm tra trường chiếu bằng CBCT tại trung tâm chúng tôi. Giảm số lần chụp CBCT có khá nhiều ý nghĩa, giúp giảm thiểu chi phí và thời gian điều trị, giảm việc phơi nhiễm với tia phóng xạ từ chụp CBCT và có thể giúp tăng sự thoải mái cho bệnh nhân.

Tuy nhiên khi so sánh độ lệch ở từng nhóm bệnh xạ vú và phổi, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thông đối với một số chiều. Có thể do số lượng bệnh nhân trong mẫu còn rất nhỏ. Mặc dù các giá trị là sai lệch của từng lần đặt bệnh, tuy nhiên các lần đặt bệnh này chỉ trên số lượng nhỏ bệnh nhân. Vì vậy tính đa dạng của số liệu sẽ thấp, khả năng lặp lại hoặc khả năng các số liệu ít khác nhau cao. Do đó để làm rõ vai trò của hệ thống OSMS trên từng nhóm bệnh, cần có số lượng bệnh nhân nhiều hơn.

Mặc dù độ lệch theo các chiều trong tổng kết của chúng tôi có giảm với sự hỗ trợ của OSMS, nhưng vẫn còn cao so với các tác giả khác. Theo tổng kết của tác giả Zhao Ma[2], trên 20 bệnh nhân xạ trị vú, trung bình sự di lệch theo các chiều vertical, longitudinal và lateral lần lượt là 0,05cm, 0,04cm và 0,02cm. Độ di lệch ở nhóm bệnh nhân chúng tôi còn khá lớn, điều đó nhắc nhở đội ngũ xạ trị của chúng tôi cần tập trung đào tạo và rèn luyện để tăng độ chuẩn xác khi thiết lập tư thế bệnh nhân trên bàn xạ.

Hầu hết các độ lệch theo các chiều khi đặt bệnh bằng OSMS < 2mm, chiếm từ 55 - 74%, trong khi đó, số lần đặt bệnh có độ lệch dưới 2mm khi đặt bằng dấu xăm chỉ chiếm từ 41 - 61%. Tổng kết của tác giả Penninkhof[1] cho thấy tỉ lệ số lần đặt bệnh có độ di lệch nhỏ cao hơn hẳn với kĩ thuật SGRT, đạt đến 85 - 95% so với 64 - 73% nếu đặt bệnh bằng kĩ thuật dấu xăm.

Về tính toán sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên giữa các lần điều trị, chúng tôi dựa theo công thức của tác van Herk[6]. Kết quả chung cho cả 2 nhóm bệnh vú và phổi, cho thấy giá trị các sai số giảm đáng kể khi thay đổi kĩ thuật đặt bệnh. Đây chính là điều mà đơn vị xạ trị nào cũng muốn hướng tới, giảm thiểu các sai số xảy ra trong quá trình điều trị. Tác giả Naidoo[3] trong 1 phân tích gộp cũng cho ghi nhận sai số hệ thống khi đặt bệnh có hỗ trợ SGRT giảm đáng kể so với đặt bệnh bằng dấu xăm trước đây. Tổng kết của tác giả Batin[4] sai số ngẫu nhiên khi đặt bệnh giảm đáng kể khi chuyển từ đặt bệnh bằng dấu xăm sang đặt bệnh bằng SGRT, từ 0,32cm giảm còn 0,13cm, từ 0,31cm giảm còn 0,08cm và từ 0,26cm giảm còn 0,15cm. Tổng kết này tại trung tâm chúng tôi cho thấy sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên có kết quả tương tự các báo cáo của các tác giả khác[8,9].

Khi tách riêng theo vùng xạ để phân tích, ghi nhận sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên giảm khi đặt bệnh bằng hệ thống SGRT đối với xạ vùng vú, tuy nhiên với xạ trị phổi, kết quả khá thay đổi, lý do tương tự khi phân tích độ di lệch như phần trên, có thể do số bệnh ít, mẫu nhỏ, các số liệu chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Báo cáo số 50 và sau đó là bản bổ sung báo cáo số 62 của ICRU[5] đã định nghĩa CTV đó là thể tích mô cần điều trị thỏa đáng nhằm mục đích chữa hết bệnh hoặc đạt được mục tiêu điều trị, thể tích này bao gồm phần bướu đại thể GTV có thể nhìn thấy/ sờ thấy được và phần bướu ác tính dưới lâm sàng hoặc vi thể. PTV (planning target volume) được định nghĩa là một khái niệm hình thái học, là thể tích để lập kế hoạch xạ trị, được xác định sau khi đã tính toán tất cả các ảnh hưởng do thay đổi về hình thái học của vùng xạ trị, tương quan các cấu trúc xung quanh vùng xạ và các sự sai sót có thể xảy ra để đảm bảo liều xạ chỉ định đến được thể tích CTV.

Có một số mô hình tính toán được dựng lên để tính biên mở rộng từ CTV ra đến PTV. Hầu hết các mô hình này đều tính toán để đạt mục tiêu PTV bao gồm được CTV khi nó di động hay thay đổi vị trí trong quá trình xạ trị và như vậy CTV mới nhận đủ liều xạ trị.

Công thức ban đầu do báo cáo số 62 của ICRU[5] đưa ra, trong đó biên này được tính bằng công thức M = $\sqrt{(\Sigma^2 + \sigma^2)}$, theo công thức này thì vai trò của sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên là ngang nhau. Tuy nhiên, thực tế các tác giả đã chứng minh hai sai số này đóng vai trò khác nhau trong việc tính toán biên từ CTV ra PTV[6,7] và đã đề xuất các công thức khác trong đó nhấn mạnh vai trò của sai số hệ thống đóng góp gấp khoảng 3 lần so với sai số ngẫu nhiên.

Phân tích của tác giả van Herk[6] với tiêu chí 90% bệnh nhân xạ trị có liều tối thiểu vào CTV đạt ít nhất 95% đã đưa ra công thức M = 2,5Σ+ 0,7σ. Tương tự tác giả Stroom[7] xây dựng công thức để 99% CTV nhận được 95% liều chỉ định.

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi, dựa theo 3 công thức gợi ý, biên mở từ CTV ra đến PTV đối với xạ trị vùng vú hoặc lồng ngực, tính toán từ số liệu thực tế tại trung

tâm, giao động từ 0,21cm – 0,56cm. Thực tế, trong thực hành, đa số các bác sĩ xạ trị sẽ tham khảo các hướng dẫn vẽ các thể tích xạ trị của các tổ chức xạ trị lớn như ESTRO hay RTOG. Đối với vùng vú và lồng ngực, đa số các khuyến cáo hướng dẫn cộng biên từ CTV ra đến PTV từ 0,5 - 1cm. Tuy nhiên có thể thấy với phân tích của các tác giả trên, biên này phụ thuộc rất nhiều vào qui trình vận hành đã được xây dựng cũng như phương tiện hình ảnh học hỗ trợ xạ trị của từng trung tâm xạ trị và kinh nghiệm của nhân viên xạ trị. Các tác giả cũng khuyến cáo mỗi trung tâm xạ trị nên tính toán riêng sai số của trung tâm mình để tham khảo và cân nhắc biên từ CTV ra PTV riêng của mình. Việc tính toán ra biên mở từ CTV đến PTV dựa trên các số liệu của bệnh nhân và hệ thống tại trung tâm chúng tôi giúp chúng tôi có thể điều chỉnh biên này phù hợp hơn với hệ thống, qui trình vận hành của trung tâm mình. Giá trị độ mở biên từ CTV ra PTV tính được này rất có ý nghĩa với đơn vị xạ trị chúng tôi, giúp chúng tôi có thể tự đánh giá được sự chính xác của qui trình vận hành, xác định những điểm còn yếu và điều chỉnh để tăng thêm độ chính xác trong điều trị và nâng cao chất lượng điều trị.

Với giá trị biên này, hiện tại vẫn chỉ có ý nghĩa tham khảo, nhưng với cách áp dụng khuyến cáo của các tổ chức xạ trị, cộng biên từ CTV ra PTV 0,5 - 1cm, kết quả chúng tôi tính ra nằm trong khoảng này, do đó hiện tại chúng tôi vẫn thực hành theo các khuyến cáo trên.

Từ việc tính toán ra được sai số hệ thống của trung tâm mình, trước mắt chúng tôi tiếp tục thu thập thêm dữ liệu, để có giá trị sai số hệ thống tin cậy hơn, sau đó sẽ tìm phương án cải tiến sai số hệ thống này.

Tương tự, với sai số ngẫu nhiên (khả năng do kĩ thuật đặt bệnh) tính toán cho thấy còn cao hơn so với các nghiên cứu khác, bước đầu chúng tôi vẫn sẽ thu thập thêm dữ liệu cần thiết, để có giá trị tin cậy hơn, đặc biệt tìm giá trị này cho từng vùng xạ và lên kế hoạch nâng cao kĩ năng thực hành của đội ngũ xạ trị tại trung tâm.

V. KẾT LUẬN

Xạ trị hiện tại đã có nhiều tiến bộ giúp xạ trị chính xác và thuận tiện hơn. Với sự hỗ trợ của các hệ thống hình ảnh học hiện đại, sai số trong quá trình xạ trị có thể giảm đáng kể giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm thiểu độc tính điều trị. Xạ trị có hướng dẫn bề mặt SGRT mà ở đây là hệ thống theo dõi quang học bề mặt OSMS giảm đáng kể di lệch khi đặt bệnh so với đặt bệnh bằng dấu xăm trước đây. Điều này cũng giúp bệnh nhân tránh phải xăm dấu trên da, dấu này có thể tồn tại rất lâu trên bệnh nhân, và có thể gây ra những ảnh hưởng tâm lý tiêu cực kéo dài trên bệnh nhân[10].

Tính toán được sai số khi đặt bệnh, gồm sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên, giúp trung tâm xạ trị xác định được nguồn sai số này đến từ đâu, rà soát lại qui trình vận hành, hệ thống xạ trị cũng như xây dựng và đào tạo đội ngũ xạ trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Joan Penninkhof, Kimm Fremeijer, Kirsten Offereins-van Harten, Cynthia van Wanrooij, Sandra Quint, Britt Kunnen, Nienke Hoffmans-Holtzer, Annemarie Swaak, Margreet Baaijens, Maarten Dirkx.** Evaluation of image-guided and surface-guided radiotherapy for breast cancer patients treated in deep inspiration breath-hold: A single institution experience. Technical Innovations & Patient Support in

Radiation Oncology, Volume 21, 2022, Pages 51-57.

2. **Ma Z, Zhang W, Su Y, Liu P, Pan Y, Zhang G, Song Y.** Optical Surface Management System for Patient Positioning in Interfractional Breast Cancer Radiotherapy. Biomed Res Int. 2018 Jan 9; 2018: 6415497. doi: 10.1155/2018/6415497. PMID: 29511688; PMCID: PMC5817315.
3. **Naidoo W, Leech M.** Feasibility of surface guided radiotherapy for patient positioning in breast radiotherapy versus conventional tattoo-based setups- a systematic review. Tech Innov Patient Support Radiat Oncol. 2022 Apr 16; 22:39-49. doi: 10.1016/j.tipsro. 2022.03.001. PMID: 35481261; PMCID: PMC9035716.
4. **Estelle Batin, Nicolas Depauw, et al.** Can surface imaging improve the patient setup for proton postmastectomy chest wall irradiation? Practical Radiation Oncology, Volume 6, Issue 6, 2016, Pages e235-e241.
5. **International Commission on Radiation Units and Measurements.** ICRU Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU, 1999.
6. **van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV.** The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 1121–1135.
7. **Joep Stroom, Ben Heijmen.** Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. Radiotherapy and Oncology 64 (2002) 75–83.
8. **Cravo S, et al.** Radiotherapy setup displacements in breast cancer patients: 3D surface imaging experience. Rep Pract Oncol Radiother 2018; 23(1):61–7.
9. **Jimenez RB, et al.** Tattoo free setup for partial breast irradiation: A feasibility study. J Appl Clin Med Phys 2019; 20(4):45–50.
10. **Clow B, Allen J.** Psychosocial impacts of radiation tattooing for breast cancer patients: A critical review. Canadian Woman Studie 2010. 28. 46-52.

PHỤ LỤC

Cách tính sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ):

- Số mẫu khảo sát có n bệnh nhân, có đánh số lần lượt từ p_1 đến p_n.

- Lần lượt mỗi bệnh nhân có số lần xạ trị là f_1 đến f_m.

- Sai số khi đặt bệnh mỗi lần xạ theo 1 chiều lần lượt là x_1 đến x_i.

- Đầu tiên, tính trung bình sai số đặt bệnh của từng bệnh nhân:

$$\bar{x_i} = \frac{\sum_{i=1}^{m} x_i}{m}$$

- Và độ lệch chuẩn của sai số đặt bệnh của từng bệnh nhân:

$$SD_i = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{m}(x_i - \bar{x}_i)^2}{m-1}}$$

- Sai số hệ thống (Σ) là độ lệch chuẩn của tất cả các giá trị $\bar{x_i}$:

$$\Sigma = \sqrt{\frac{\Sigma(\bar{x}_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

- Sai số ngẫu nhiên (σ) là căn bậc 2 của trung bình các bình phương độ lệch chuẩn của từng bệnh nhân:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma SD_i^2}{n}}$$

NGHIÊN CỨU THUẬT TOÁN ĐỊNH VỊ VÀ PHÂN ĐOẠN KHỐI U PHỔI TỪ CÁC THỂ TÍCH LỒNG NGỰC PET/CT DỰA TRÊN PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH

Hồ Quang Tuấn[1], Đặng Thị Mỹ Linh[1], Dương Thị Nhung[1], Nguyễn Hữu Quyết[1], Nguyễn Ngọc Quỳnh[1], Bùi Tiến Hưng[1], Lê Xuân Chung[1], Trần Thùy Dương[2], Bùi Ngọc Hà[2], Nguyễn Văn Thái[2], Phạm Lâm Sơn[3], Lê Văn Tình[3], Chu Văn Lương[3], Chu Văn Tuynh[4], Bùi Xuân Cường[4], Hoàng Văn Toán[4], Võ Khắc Nam[5], Nguyễn Trung Hiếu[5], Đặng Thị Minh Tâm[5], Lê Thị Quỳnh Dao[5], Đặng Minh Phước[6]

TÓM TẮT

Chụp cắt lớp phát xạ Positron - chụp cắt lớp vi tính (PET-CT) đóng vai trò thiết yếu trong việc phát hiện, chẩn đoán, phân giai đoạn và điều trị sớm khối u. Việc phát hiện và phân định khối u phổi tự động và chính xác hơn từ PET-CT là một thách thức. Trong báo cáo này, trên cơ sở phân tích định lượng đặc điểm tương phản của thể tích PET trong SUV (giá trị hấp thu được chuẩn hóa), dựa trên việc phân tích các đặc điểm CT xung quanh của định nghĩa khối u ban đầu, nhóm nghiên cứu đề xuất một thuật toán xác định tự động vị trí và thể tích khối u phổi. Thuật toán đã được xác nhận trên 25 dữ liệu ảnh PET-CT liên quan đến ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) và bước đầu cho kết quả phù hợp chẩn đoán của các bác sỹ.

[1]Viện Khoa học và Kỹ thuật hạt nhân
[2]Đại học Bách khoa Hà Nội
[3]Bệnh viện K
[4]Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội
[5]Bệnh viện Ung Bướu TP. TP. HCM
[6]Bệnh viện Chợ Rẫy
Chịu trách nhiệm chính: Hồ Quang Tuấn
Email: tuanhq.11@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

RESEARCH ON SEGMENTATION ALGORITHMS FOR LUNG TUMORS IN PET/CT CHEST VOLUMES BASED ON IMAGE FEATURE ANALYSIS

The detection, diagnosis, staging, and early treatment of cancers are all made possible by positron emission tomography- computed tomography (PET-CT). It is difficult to detect and define lung cancers from PET-CT with greater accuracy and automation. This report suggests an algorithm to automatically determine the location and volume of lung tumors based on the quantitative analysis of the contrast characteristics of the PET volume in the SUV (normalized uptake value) and the analysis of the surrounding CT characteristics of the initial tumor definition. The algorithm has been validated on 25 PET-CT image data sets related to non-small cell lung cancer (NSCLC) and initially showed consistent results with doctors' diagnoses.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi có xu hướng ngày càng gia tăng và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Số liệu từ Tổ chức Ung thư toàn cầu (GLOBOCAN) cho biết, Việt Nam ghi nhận hơn 26.000 ca mắc ung thư phổi, gần 24.000 ca tử vong vào năm 2020. Trong đó, tỷ lệ nam, nữ giới bị ung thư phổi lần lượt là 18,9% và 9,1%. Do tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân ung thư phổi thấp nên việc phát hiện và điều trị ung thư ở giai đoạn đầu là cần thiết. Chụp X quang thông thường từ lâu đã được dùng để sàng lọc ung thư phổi. Tuy nhiên, các nốt nhỏ ở phổi có thể không bị phát hiện bằng phương pháp này vì xương và trung thất che khuất chúng. Chụp cắt lớp vi tính (CT) cũng được sử dụng để sàng lọc ung thư phổi, sàng lọc bằng chụp CT liều thấp giúp giảm 20% tỷ lệ tử vong do ung thư phổi, và CT được coi là công cụ chẩn đoán phù hợp để phát hiện sớm phát hiện ung thư phổi.

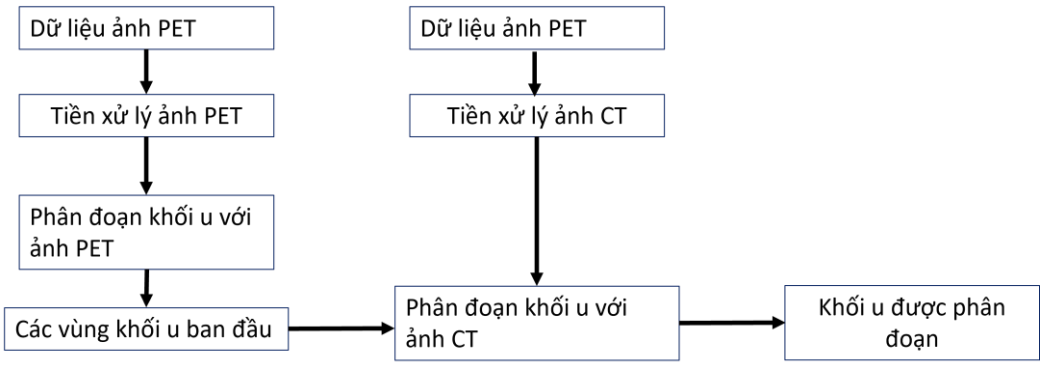
Việc phát hiện sớm, chính xác các tổn thương ung thư di căn đóng vai trò ngày càng quan trọng trong việc điều trị ung thư bằng phương pháp xạ trị hướng dẫn bằng hình ảnh. Chụp cắt lớp phát xạ positron (PET)/CT cũng đã được áp dụng như một công cụ chẩn đoán hiệu quả. Dữ liệu ảnh PET/CT, kết hợp thông tin giải phẫu và chức năng, được chấp nhận như một công cụ không thể thiếu cho xác định giai đoạn chính xác của ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC). Trong kỹ thuật này, hình ảnh PET cung cấp thông tin về tình trạng chuyển hóa - chức năng và có thể định lượng, trong khi hình ảnh CT cung cấp thông tin giải phẫu, giúp phát hiện các nốt phổi nhỏ có chuyển hóa glucose cao[1-4]. Cụ thể, PET có thể nhận ra các mô khối u nhưng ranh giới của các mô không rõ ràng, thường bị mờ. Ngược lại, CT có độ phân giải tốt hơn nhưng độ tương phản thấp hơn giữa khối u và mô bình thường. Việc cùng khai thác bằng chứng từ hình ảnh PET và CT mang lại lợi ích đáng kể cho việc mô tả khối u phổi.

Mặc dù PET/CT là một công cụ chẩn đoán ung thư hiệu quả nhưng nó có nhược điểm chính: nó tạo ra nhiều hình ảnh các lát cắt trong mỗi lần chụp. Vì hầu hết các trường hợp sàng lọc ung thư đều bình thường, các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh phải xác định một số lượng nhỏ các tổn thương bất thường trong số lượng lớn các hình ảnh mà không có bất kỳ sự giám sát nào. Điều này có thể gây ra sự rườm rà và các lo ngại liên quan đến sự suy giảm độ chính xác của việc chẩn đoán của kết quả[4], Do đó, phát triển các công cụ hỗ trợ bác sỹ trong việc xác định và khoanh vùng (phân đoạn) vị trí khối u là việc làm cần thiết. Trên thế giới, nhiều kỹ thuật phân đoạn khối u từ ảnh PET/CT đã được phát triển, việc sử dụng trí tuệ nhân tạo cũng đang được nghiên cứu, đánh giá. Tại Việt Nam hiện nay, việc nghiên cứu về vấn đề này chưa được chú ý và phát triển. Do đó, trong báo cáo này, nhóm nghiên cứu sẽ trình bày một số kết quả nghiên cứu ban đầu về thuật toán định vị và phân đoạn khối u phổi từ các thể tích lồng ngực PET/CT dựa trên phân tích đặc điểm hình ảnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

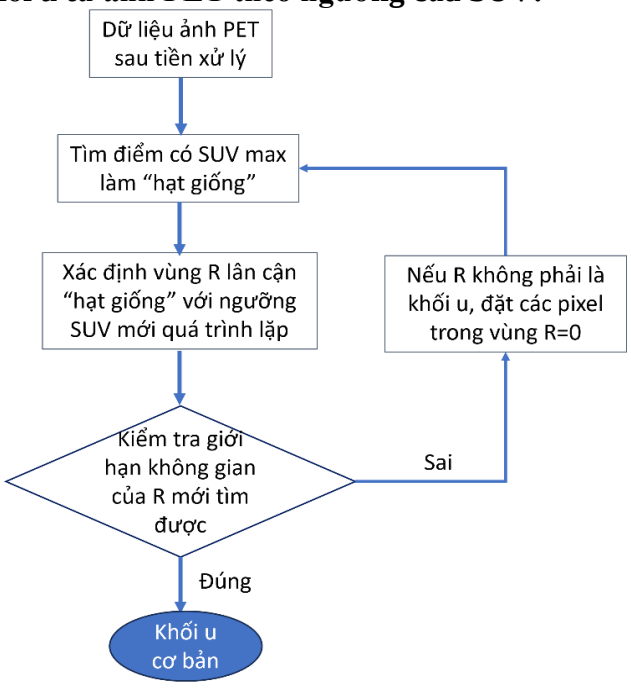
Việc sử dụng cả hình ảnh PET và CT để xác định chính xác vị trí và thể tích khối u trong xạ trị đã thu hút được sự chú ý đáng kể trong những năm gần đây. Phương pháp phân đoạn ảnh PET được sử dụng rộng rãi nhất trong lâm sàng là xác định ngưỡng dựa trên chỉ số hấp thu hoạt chất phóng xạ chuẩn (SUV), chẳng hạn như sử dụng giá trị SUV tuyệt đối, tỷ lệ phần trăm so với SUV lớn nhất và nhiều các biến thể khác. Tuy nhiên, giá trị SUV có thể thay đổi và phụ thuộc vào kích thước của khối u, nên trong nhiều trường hợp có thể cần phải áp dụng nhiều giá trị ngưỡng cho các khối u có kích thước khác

nhau, yêu cầu kích thước của khối u là được biết trước. Trong báo cáo này trình bày một phương pháp tự động để định vị và phân đoạn khối u phổi NSCLC bằng cách phân đoạn đồng thời dữ liệu ảnh PET và CT. Bước tiền xử lý ảnh PET và ảnh CT được thực hiện đầu tiên để tăng cường chất lượng ảnh và loại trừ các vùng tim, gan trong quá trình phát hiện khối u phổi tự động trong hình ảnh PET và ảnh CT. Nhóm nghiên cứu đã áp dụng bộ lọc Gauss để làm mờ phông và các bộ lọc dò cạnh để làm nét vùng hấp thu FDG trước khi phân đoạn. Ngưỡng phát hiện dựa trên SUV trung bình lặp lại (IMS) được sử dụng để xác định vùng khối u ban đầu. Sau đó, vùng khối u có được trong hình ảnh PET sẽ được sử dụng trong quá trình mô tả khối u bằng cách áp dụng thuật toán nở vùng (region growing) thể tích khối u trong ảnh CT[6]. Phương pháp này hoàn toàn tự động và không yêu cầu điều chỉnh tham số hoặc tương tác của người dùng. Sơ đồ khối của thuật toán như sau:



Hình 1. Sơ đồ khối của thuật toán phân đoạn ảnh PET/CT

2.1. Phân đoạn khối u từ ảnh PET theo ngưỡng của SUV:



Hình 2. Sơ đồ khối của thuật toán phân đoạn ảnh PET

Sau quá trình tiền xử lý: Các vùng được xem xét được thiết lập, chỉ giới hạn nằm trong vùng thể tích phổi, các bộ phận có khả năng hấp thu FDG cao như tim, gan bị loại bỏ. NSCLC có thể được phát hiện tự động bằng cách sử dụng các vùng có SUV lớn nhất là "hạt giống" ban đầu, sau đó các thành phần xung quanh với "hạt giống' trong ngưỡng SUV sẽ được kết nối tạo thành một vùng khối u ban đầu. Vì kích thước khối u có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu FDG được quan sát, nên nếu chỉ sử dụng một ngưỡng SUV cố định có thể không tối ưu khi phân đoạn các trường hợp bệnh nhân có nhiều khối u có kích thước khác nhau. Phương pháp ngưỡng SUV trung bình lặp lại (iterative threshold method - ITM))[1] xem xét SUV trung bình của vùng mục tiêu và do đó có một phương pháp tự động điều chỉnh ngưỡng cho các khối u có kích thước khác nhau. Với cách tiếp cận này, nếu có thể ước tính được ngưỡng ban đầu ST0 thì ngưỡng SUV cuối cùng có thể được lặp đi lặp lại bằng cách sử dụng phương trình sau[1]:

$$STn = 0.307 \times M\,(STn\text{-}1) + 0.588 \quad (1)$$

Trong đó, STn là giá trị ngưỡng SUV ở lần lặp n và M(STn−1) là giá trị SUV trung bình của thể tích khối u thu được với ngưỡng STn-1. Ngưỡng ban đầu ST0 có thể được ước tính bằng cách sử dụng tỷ lệ phần trăm của SUV lớn nhất và giá trị ngưỡng sẽ được cập nhật lặp đi lặp lại cho đến khi hội tụ. Vùng lân cận mới R được mở rộng sau mỗi vòng lặp cần được kiểm tra có phù hợp với kích thước giới hạn hay không?. Quá trình này sẽ dừng lại nếu vùng R có kích thước nằm ngoài giới hạn không gian cho phép. Đối với các vùng đạt tiêu chí là khối u, giá trị của pixel trong vùng được đặt bằng 1, ngược lại sẽ được đặt bằng 0. Khi đó chúng ta thu được thông tin về vị trí, thể tích của của khối u cơ bản từ dữ liệu ảnh PET, giá trị SUV lớn nhất của khối u. Thuật toán này có sơ đồ khối như hình 2 dưới đây.

2.2. Phân đoạn khối u từ dữ liệu ảnh CT:

Trong quá trình thu thập dữ liệu quét, chu kỳ hô hấp của bệnh nhân có thể làm thay đổi vị trí của khối u. Khi kết hợp với độ phân giải hạn chế của PET, điều này có thể dẫn đến thể tích khối u PET lớn hơn thể tích CT. Trong phương pháp này, vùng khối u của ảnh PET thu được từ bước trước sẽ được sử dụng làm đầu vào ban đầu để đạt được độ chính xác cao hơn mô tả khối u trên CT.

Để xác định vị trí khối u trên ảnh CT, thuật toán nở vùng (region growing) được nhóm nghiên cứu sử dụng. Đặc điểm của các thuật toán nở vùng phụ thuộc vào thông số để kết thúc quá trình tìm kiếm trong vùng. Thông thường, quá trình nở vùng sẽ được dừng khi không có pixel thỏa mãn tiêu chuẩn của vùng đó. Khi thông tin ban đầu không thể tìm kiếm được, quá trình nở vùng sẽ dựa vào những pixel có cùng đặc tính để quyết định xem pixel có nằm trong vùng cần tính hay không. Tiêu chuẩn được dùng ở đây là giá trị cường độ xám, đặc điểm cấu trúc và không tiến hành tính toán lại các pixel đã tính trong vùng. Thể tích CT được đặt ngưỡng và tâm của khối u lớn nhất tham chiếu từ vùng khối u PET được xác định. Bằng cách sử dụng tâm này làm "hạt giống", việc phát triển vùng 3 chiều được thực hiện bằng cách dán nhãn các vùng lân cận được kết nối với nhau nằm trong giới hạn không gian của hình ảnh PET và trong phạm vi từ -250 đến 250 HU (Đơn vị Hounsfield) trong ảnh CT. Kết quả cuối cùng của quá trình này, chúng ta sẽ thu nhận được vị trí và kích thước của các khối u từ ảnh PET/CT.

Để đánh giá hiệu quả của của phương

pháp, hệ số tương đồng Dice (Dice similarity coefficient -DSC)[1,2] đã được tính toán để so sánh sự tương đồng trong thể tích khối u được tính toán bởi nghiên cứu và dữ liệu khoanh khối u được thực hiện bởi bác sỹ có chuyên môn về chẩn đoán hình ảnh:

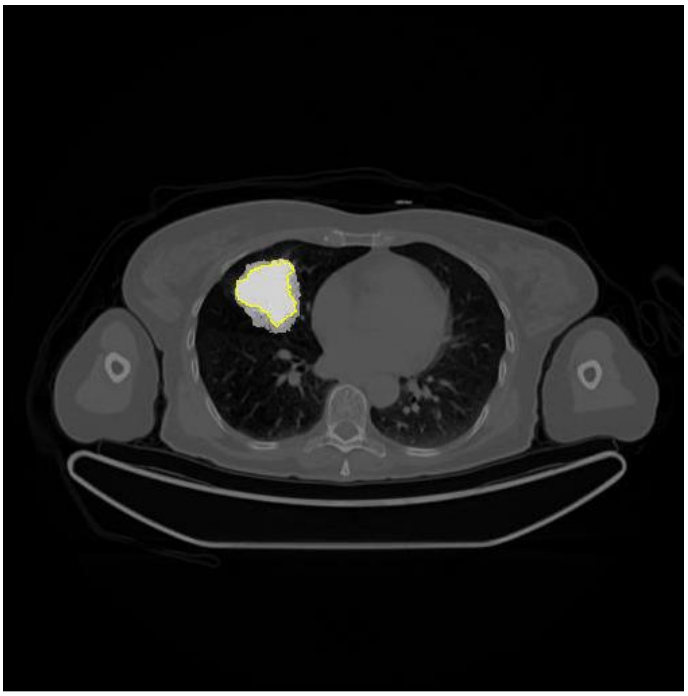
$$DSC = 2\frac{|V_m \cap V_c|}{V_m + V_c} \quad (2)$$

Trong đó, Vm là thể tích khối u được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán hình ảnh, Vc là thể tích khối u được tính toán bởi phương pháp phân đoạn trong nghiên cứu này. Thuật toán trong nghiên cứu này được nhóm nghiên cứu phát triển và viết bằng ngôn ngữ Python 4.0.

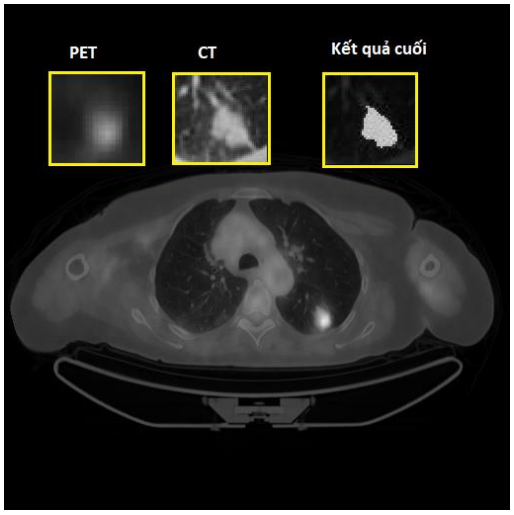
III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Nhóm nghiên cứu đã thử nghiệm thuật toán đã đề xuất với 25 bệnh nhân mắc ung thư phổi không phải tế bào nhỏ nguyên phát, điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Hình ảnh PET-CT được hợp nhất tự động để giảm thiểu sự sai lệch giữa PET và CT do chuyển động hô hấp trong quá trình quét. Việc phân đoạn khối u từ ảnh PET/CT được thực hiện đồng thời bằng thuật toán đề xuất và 01 bác sỹ có chuyên môn về chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm.

Để đảm bảo tự động hóa hoàn toàn và tránh sự tương tác của người dùng, chúng tôi đã sử dụng cùng một bộ tham số cho tất cả thử nghiệm. Nghiên cứu đã thử nghiệm với việc thiết lập ngưỡng ban đầu ST0 là 80% so với SUV lớn nhất. Đối với ngưỡng ban đầu ST0 trong các bước tính SUV trung bình lặp lại, với sự thay đổi các ngưỡng khác nhau từ 90% đến 50% giá trị SUV lớn nhất và các ngưỡng này hội tụ về cùng một ngưỡng cuối cùng mà không có sự khác biệt đáng kể về số lần lặp lại.



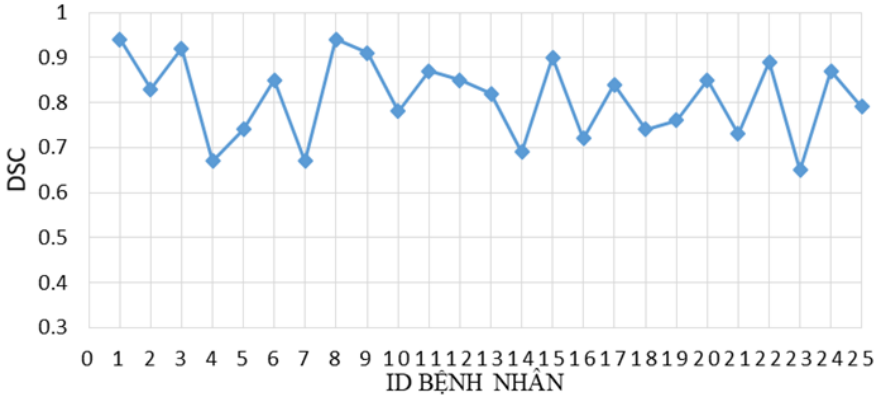
Hình 3. Kết quả phân đoạn khối u (biểu diễn 1 lát cắt) được thực hiện bởi thuật toán đề xuất



Hình 4. Kết quả phân đoạn của từng quá trình trong thuật toán đề xuất

Hình 3 biểu diễn kết quả phân đoạn của từng quá trình trong thuật toán và hình 4 thể hiện kết quả phân đoạn khối u được thực hiện bởi nghiên cứu này sau khi hợp nhất dữ liệu phân đoạn từ ảnh PET và ảnh CT. Chúng ta có thể quan sát thấy vùng có khối u (nằm trong đường viền màu vàng) có độ hấp thu FDG lớn hơn các vị trí rìa xung quanh cũng như các vị trí khác. Vùng có khối u sau khi tổng hợp dữ liệu phân đoạn từ ảnh PET và ảnh CT (vùng nằm trong đường viền màu vàng) nằm trọn trong vùng ranh giới trên ảnh CT. Với dữ liệu của một số bệnh nhân khác, việc phân đoạn khối u sẽ khó khăn hơn khi khối u ở gần thành ngực hoặc gần các cơ quan có khả năng hấp thụ FDG cao như tim, gan…

Để đánh giá tính hiệu quả của thuật toán đề xuất, hình 5 biểu diễn giá trị của hệ số tương đồng DSC của thể tích khối u được thực hiện bằng phần mềm so với việc khoanh vùng khối u được thực hiện bởi bác sỹ chẩn đoán hình ảnh. Có thể thấy giá trị của hệ số tương đồng DSC rất khác nhau theo bệnh nhân. Giá trị DSC trung bình của phương pháp thực hiện với 25 bệnh nhân khoảng 0.81. Có khoảng 10/25 số ca, chiếm 40% có giá trị của chỉ số tương đồng tốt (lớn hơn 0.85), các ca có giá trị DSC thấp (dưới 0.7) là 4/25 chiếm 16%. Các ca có giá trị DSC thấp là do khối u ở gần thành ngực hoặc gần với vị trí của các cơ quan hấp thu tổ FDG. Các giá trị này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu thống kê trong tài liệu[1].



Hình 5. Biểu đồ chỉ số tương đồng ứng với từng bệnh nhân

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu đã thực hiện thành công việc phân đoạn khối u phổi dựa trên dữ liệu ảnh PET/CT. Thuật toán được đề xuất đã thực hiện được việc xác định vị trí và thể tích khối u phù hợp với kết quả chẩn đoán của bác sỹ. Về mặt thể tích, chỉ số tương đồng so với kết quả chẩn đoán của bác sỹ vào khoảng 0.81 (thực hiện với 25 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ). Việc phân đoạn khối u sẽ khó khăn hơn khi khối u ở gần thành ngực hoặc gần các cơ quan có khả năng hấp thụ FDG cao như tim, gan... Thuật toán được sử dụng trong nghiên cứu này tuy không mới trên thế giới nhưng đây là những bước tiếp cận mới tại Việt Nam trong vấn đề nghiên cứu phân đoạn ảnh từ PET/CT, thúc đẩy thêm quá trình nghiên cứu xử lý ảnh trong lĩnh vực y học hạt nhân.

V. TÀI TRỢ

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài có mã số ĐTCB.13/22/VKHKTHN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Foster, Brent, et al.** "A review on segmentation of positron emission tomography images." Computers in biology and medicine 50 (2014): 76-96.
2. **Song, Qi, et al.** "Optimal co-segmentation of tumor in PET-CT images with context information." IEEE transactions on medical imaging 32.9 (2013): 1685-1697.
3. **Liu, Zhe, et al.** "A method for PET-CT lung cancer segmentation based on improved random walk." 2018 24th International Conference on Pattern Recognition (ICPR). IEEE, 2018.
4. **Teramoto, Atsushi, et al.** "Hybrid method for the detection of pulmonary nodules using positron emission tomography/computed tomography: A preliminary study." International journal of computer assisted radiology and surgery 9 (2014): 59-69.
5. **Ballangan, Cherry, et al.** "Lung segmentation and tumor detection from CT thorax volumes of FDG PET-CT scans by template registration and incorporation of functional information." 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. IEEE, 2008.
6. **Soltani-Nabipour, Jamshid, Abdollah Khorshidi, and Behrooz Noorian.** "Lung tumor segmentation using improved region growing algorithm." Nuclear Engineering and Technology 52.10 (2020): 2313-2319.

SO SÁNH KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DI CĂN NÃO SỬ DỤNG KỸ THUẬT XẠ PHẪU LẬP THỂ CÓ XOAY BÀN VÀ KHÔNG XOAY BÀN TRÊN MÁY GIA TỐC TRUEBEAM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Ngô Trung Nghĩa[1], Trương Minh Tân[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự ảnh hưởng của yếu tố xoay bàn khi lập kế hoạch xạ phẫu lập thể trên liều xạ vào thể tích đích (PTV) và các cơ quan lành quanh bướu trên máy gia tốc TrueBeam tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM. So sánh thời gian phát tia thông qua chỉ số MU của kế hoạch điều trị có và không có thực hiện xoay bàn. Đồng thời, đánh giá mức độ cần thiết khi có và không thực hiện xoay bàn đối với các bệnh nhân khác nhau.

Đối tượng, phương pháp: Tiến hành thực nghiệm so sánh kế hoạch xạ trị có thực hiện xoay bàn và không thực hiện xoay bàn để đánh giá độ tối ưu giữa hai loại kế hoạch, thống kê hồi cứu 18 ca bệnh ung thư di căn não đơn ổ (từ 08/2019 đến 09/2022) với liều xạ 27Gy/3 phân liều, rút ra kết luận về sự ảnh hưởng của việc xoay bàn trong điều trị.

Kết quả: Kế hoạch có thực hiện xoay bàn cho kết quả liều vào PTV có độ đồng nhất và mức độ bao phủ liều cao hơn kế hoạch không xoay bàn. Đặc biệt, giảm liều mà cơ quan lành phải nhận, nhất là khi cơ quan lành ở sát bướu. Thời gian phát tia có giảm nhưng không đáng kể so với khi không thực hiện xoay bàn.

Kết luận: Kế hoạch điều trị có thực hiện xoay bàn cho kết quả về liều lượng vào PTV tốt hơn đối với các trường hợp bệnh nhân di căn đơn ổ. Đồng thời, khi thực hiện xoay bàn liều vào cơ quan quý sẽ giảm ở trường hợp bệnh nhân có bướu nằm gần cơ quan quý. Từ đó, bảo vệ cơ quan quý tốt hơn.

Từ khóa: Xạ trị lập thể, Xoay bàn - Không xoay bàn, Ung thư di căn não.

SUMMARY

COMPARISON OF TREATMENT PLANS FOR BRAIN METASTASES USING STEREOTACTIC RADIOSURGERY WITH AND WITHOUT ROTATING THE COUCH ON THE TRUEBEAM ACCELERATOR AT ONCOLOGY HOSPITAL HO CHI MINH CITY

Target: Evaluate the influence of the couch rotation factor when implement the treatment planning stereotactic radiosurgery on the radiation dose to the planning target volume (PTV) and the organs at risk around the tumor on the TrueBeam Linac at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Compare treatment delivery time through the MU index of the treatment plan with and without table rotation. Evaluate the necessity of implementing rotating or not rotating the couch for different patients.

[1]*ThS.KS. Phó Trưởng khoa Kỹ thuật phóng xạ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Cử nhân Kỹ thuật hạt nhân, chuyên ngành Vật lý y khoa - Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Trung Nghĩa

Email: mailto:ngtrngh@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Objects, methods: Conduct an experiment to compare radiotherapy plans with and without couch rotation to evaluate the optimality. Retrospective statistics of 18 cases (from 09/2019 to 09/2022) drawn to conclude on the influence of couch rotation in treatment and evaluate the necessity of performing couch rotation.

Results: The plan performed turntable in patients or in cases of multiple tumors or organs at risk adjacent to the PTV, the dose to the PTV was uniform and the dose coverage PTV was high. Especially reducing the dose that the organs at risk must receive. The emission time is reduced but not significantly compared to when the couch rotation is not performed. The plan does not implement rotation of the couch to ensure the dose to the organs at risk in cases where they are located far from the PTV.

Conclusion: The treatment plan that implements the rotation of the couch gives better results of dose to the PTV in the cases of patients with single tumor. At the same time, when rotating the couch, the dose to the organs at risk will be reduced in the case of patients with tumors located near the organs, thereby better protecting them.

Keywords: Stereotactic Radiosurgery (SRS), Non - Coplanar, Brain Metastatic.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư di căn não là loại di căn xảy ra phổ biến ở hầu hết các bệnh nhân ung thư, với tỷ lệ di căn não từ 20 - 40% bệnh nhân và thường có tiên lượng xấu (con số ghi nhận hằng năm từ 170.000 đến 300.000 ca tại Mỹ)[3].

Xạ phẫu lập thể SRS từ lâu đã là một phương thức chủ yếu, hiệu quả trong điều trị ung thư di căn não. Nó giúp đưa liều xạ cao và chính xác vào tổn thương não, đồng thời giảm tối đa liều xạ vào mô lành xung quanh, giúp giảm biến chứng. Kỹ thuật tạo ra nhiều mặt phẳng liều bằng việc thực hiện xoay bàn điều trị sẽ giúp thể tích đích được bao phủ liều tốt hơn và có độ đồng nhất liều cao hơn, đồng thời giảm liều mà các cơ quan quý phải nhận. Tuy nhiên, việc thực hiện xoay bàn trong quá trình xạ trị không phải lúc nào cũng cho kết quả tối ưu. Vì thế, mục đích của nghiên cứu này là nhằm đánh giá sự ảnh hưởng của yếu tố xoay bàn trong kết quả điều trị ung thư di căn não đơn ổ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nhóm nghiên cứu tiến hành thống kê trên 18 ca bệnh ung thư di căn não đơn ổ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM được xạ phẫu lập thể trên máy xạ trị gia tốc TrueBeam bằng kỹ thuật VMAT, dùng bộ chuẩn trực đa lá bao quanh bướu (MLC HD 120 lá với độ rộng vùng trung tâm mỗi lá chỉ 2,5cm). Dữ liệu thống kê bệnh nhân được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Thống kê dữ liệu của 18 ca bệnh được chọn nghiên cứu

Độ tuổi (năm sinh)		**1943 - 1981**	
Giới tính		**Nam**	**Nữ**
		8	10
Liều xạ	27Gy/3 phân liều	8	10
Bướu nguyên phát	Phổi	7	2
	Vú	0	7
	Đại tràng	1	0
	Không rõ	0	1

2.1. Lập kế hoạch:

Tất cả 18 ca bệnh trên đều được lập kế hoạch trên phần mềm Eclipse 13.6 của hãng Varian. Mỗi bệnh nhân sẽ được lập 2 kế hoạch khác nhau:

- Không thực hiện xoay bàn nhưng có chạy ngàm đồng thời với MLC (a).
- Có thực hiện xoay bàn và có chạy ngàm đồng thời với MLC (b).

Tất cả những kế hoạch này đều đồng nhất về thông số cung xạ, thông số tối ưu hóa thông lượng, thông số tính liều... Như tên gọi, những kế hoạch chỉ khác nhau ở số cung xạ và những phần nêu trên (a) và (b). Đối với kế hoạch (a), thiết kế cung xạ chỉ có 2 cung không xoay bàn điều trị với những thông số như Bảng 2.

Bảng 2. Thông số các cung xạ của kế hoạch (a)

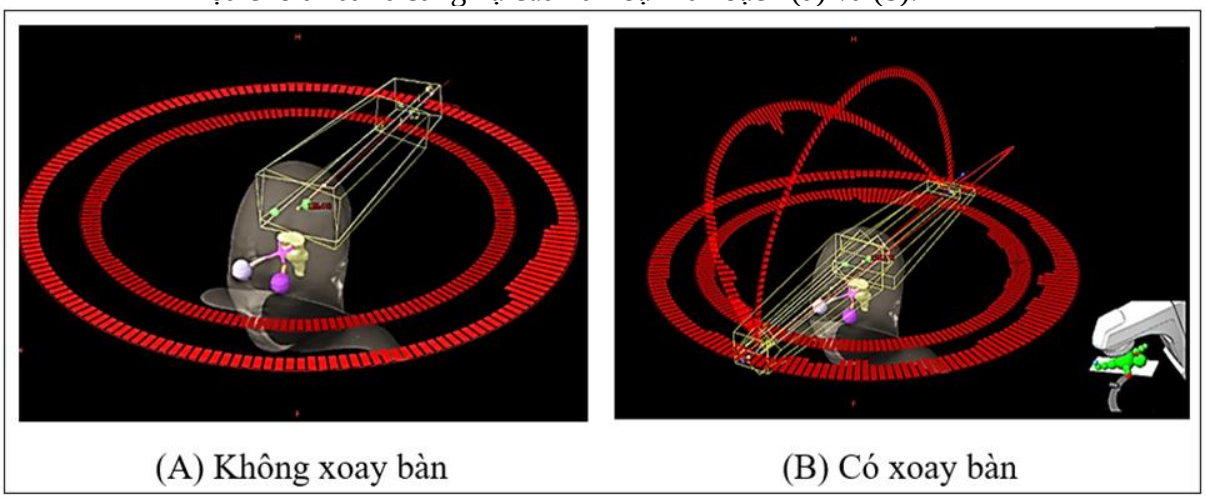
Thứ tự cung xạ	Góc quay Cánh tay quay	Chiều quay Cánh tay quay	Góc quay Bàn điều trị
1	181° – 179°	CW	0°
2	179° – 181°	CCW	0°

Đối với kế hoạch (b) thì thông số các cung xạ được thiết kế như bảng 3.

Bảng 3. Thông số các cung xạ của kế hoạch (b)

Thứ tự cung xạ	Góc quay Cánh tay quay	Chiều quay Cánh tay quay	Góc quay Bàn điều trị
1	181° – 179°	CW	0°
2	179° – 181°	CCW	0°
3	181° – 0°	CW	270°
4	0° – 181°	CWW	315°
5	0° – 179°	CW	45°

Hình minh họa cho thiết kế cung xạ của hai loại kế hoạch (a) và (b):



Hình 1. Hình dạng cung xạ

Sau đó, so sánh theo từng cặp (a) với (b) bằng cách thực hiện thống kê và đánh giá mức độ đáp ứng liều trên thể tích bướu và cơ quan quý.

2.2. Thu thập số liệu:

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành thu thập những số liệu về:

- Liều lượng vào bướu: Liều nhận được trên 2% và 98% thể tích (D2 và D98), liều trung bình Dmean trên toàn bộ thể tích, liều cực đại Dmax bướu nhận được[1],[6].
- Liều vào các cơ quan quý: Bao gồm các cơ quan não lành (thể tích não sau khi trừ đi thể tích PTV) và thân não. Các cơ quan còn lại như thần kinh thị giác, giao thoa thị giác, hố yên…đều ở xa bướu nên liều vào hầu như không đáng kể[2].
- Những chỉ số đánh giá kế hoạch: CI (chỉ số phù hợp thể tích nhận liều), HI (chỉ số đồng nhất liều), GI (chỉ số suy giảm liều)[4],[5].
- Số MU mỗi kế hoạch tính ra được.

Công thức tính và ý nghĩa những chỉ số trên được trình bày trong Bảng 4 dưới đây:

Bảng 4. Chỉ số đánh giá liều vào thể tích đích

Chỉ số	Mô tả	Cách tính	Tiêu chuẩn	Chấp nhận
D2%	Liều vào 2% thể tích đích	DVH	107 – 130% liều chỉ định	
D98%	Liều vào 98% thể tích đích	DVH	> 95% liều chỉ định	
D_{mean}	Liều trung bình vào thể tích đích	DVH	≥ 100% liều chỉ định	
CI	Mức độ phù hợp của vùng liều 100% so với thể tích đích	$\frac{\text{Thể tích nhận 100\% liều chỉ định}}{\text{Thể tích PTV}}$	1 - 1,2	0,9 - 1 hoặc 1,2 - 2
CI50	Mức độ phù hợp của vùng liều 50% so với thể tích đích	$\frac{\text{Thể tích nhận 50\% liều chỉ định}}{\text{Thể tích PTV}}$	3 – 7,5	Càng thấp càng tốt
HI	Độ đồng nhất về phân bố liều trên thể tích đích	$\frac{\text{Liều cực đại}}{\text{Liều tối thiểu}}$	≤ 1,25	≤ 2
GI	Mức độ suy giảm liều khi ra khỏi thể tích đích	$\frac{\text{Thể tích nhận 50\% liều chỉ định}}{\text{Thể tích nhận 100\% liều chỉ định}}$	3 – 5	≤ 3

2.3. Xử lý số liệu:

Nhóm nghiên cứu sẽ so sánh mức độ thay đổi giữa kế hoạch có thực hiện xoay bàn và không thực hiện xoay bàn bằng cách sử dụng phân phối Student với phép kiểm định T-test mẫu bắt cặp, ấn định mức ý nghĩa 5% và tiến hành tính toán giá trị p để so sánh các cặp trung bình, rút ra kết luận.

Giả thiết đặt ra là:

- H0: Không có sự khác biệt thông số về bướu và cơ quan lành giữa kỹ thuật xoay bàn so với với kỹ thuật không xoay bàn với mức ý nghĩa 5% (Giá trị p > 0,05).
- H1: Kỹ thuật xoay bàn giúp các thông số về bướu và cơ quan lành tốt hơn so với kỹ thuật không xoay bàn (Giá trị p < 0,05).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Liều vào PTV: Giá trị liều trung bình, liều vào 98%, 2% thể tích PTV và các chỉ số ở kế hoạch có và không thực hiện xoay bàn được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5. Tổng hợp liều vào PTV

Tiêu chí \ Kế hoạch		Không xoay bàn	Có xoay bàn	Giá trị p
D2	Giá trị (%)	130,47 ± 1,25	124,82 ± 1,11	< 0,001
	Số kế hoạch đạt	12/18	15/18	
D98	Giá trị (%)	108,26 ± 0,74	105,82 ± 0,44	0,001
	Số kế hoạch đạt	18/18	18/18	
Dmean	Giá trị (%)	119,71 ± 1,24	114,92 ± 0,82	< 0,001
	Số kế hoạch đạt	18/18	18/18	
CI	Giá trị	1,27 ± 0,02	1,23 ± 0,04	0,003
	Số kế hoạch đạt	18/18	18/18	
CI50	Giá trị	4,02 ± 0,12	3,36 ± 0,11	< 0,001
	Số kế hoạch đạt	18/18	18/18	
HI	Giá trị	1,33 ± 0,02	1,28 ± 0,01	< 0,001
	Số kế hoạch đạt	18/18	18/18	
GI	Giá trị	3,17 ± 0,07	2,74 ± 0,08	< 0,001
	Số kế hoạch đạt	14/18	2/18	

Từ Bảng 5, ta thấy rõ kỹ thuật xoay bàn giúp cải thiện rõ rệt các tiêu chí về liều vào PTV so với khi không xoay bàn, có ý nghĩa thống kê.

Liều vào não lành (thể tích não còn lại sau khi đã trừ thể tích PTV) được trình bày ở Bảng 6

Bảng 6. Tổng hợp liều vào não lành

Tiêu chí	Loại kế hoạch	Trung bình	Tỷ lệ đạt	Giá trị p
D7cc < 23,1Gy	Không xoay bàn	21,29 ± 0,74	11/18	0,007
	Xoay bàn	20,89 ± 0,78	12/18	
D20,9cc < 21Gy	Không xoay bàn	14,04 ± 0,71	18/18	< 0,001
	Xoay bàn	12,47 ± 0,74	18/18	
V12Gy < 10%	Không xoay bàn	2,43 ± 0,30	18/18	< 0,001
	Xoay bàn	1,84 ± 0,20	18/18	

Bảng 6 cho ta thấy khi xoay bàn, liều vào não lành được giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê.

Đối với liều vào thân não, Bảng 7 cho kết quả như sau:

Bảng 7. Tổng hợp liều vào thân não

Loại kế hoạch	Tiêu chuẩn (Dmax)	Trung bình (Gy)	Tỷ lệ đạt	Giá trị p
Không xoay bàn	< 17Gy	4,15 ± 1,15	18/18	0,110
Có xoay bàn		3,62 ± 0,79	18/18	

Liều vào thân não có giảm khi xoay bàn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với khi không xoay bàn.

Số MU (Monitor Unit-Đơn vị máy) mà máy phát tia giữa hai loại kế hoạch có và không có xoay bàn được trình bày trong Bảng 8:

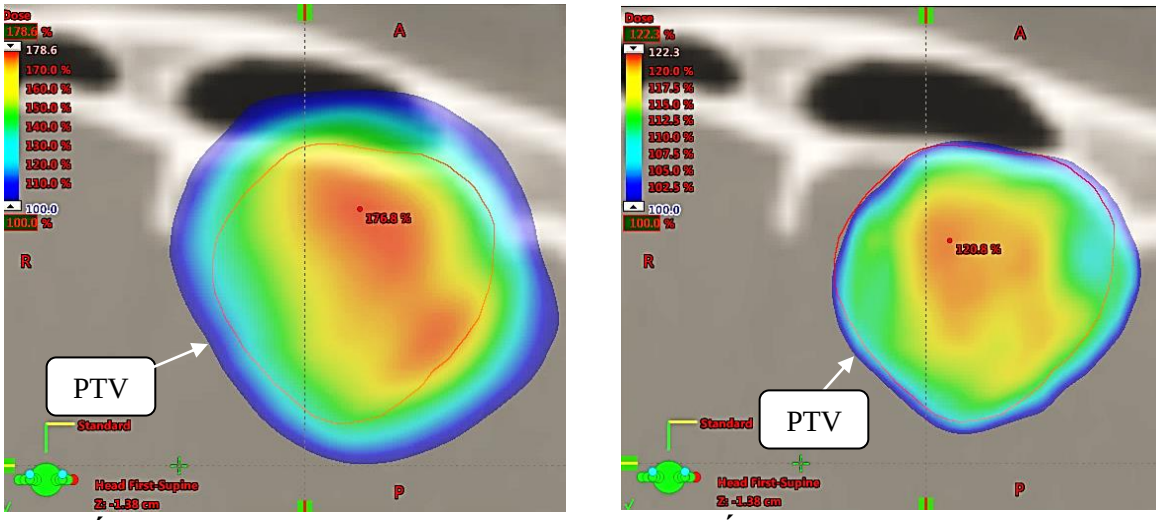
Bảng 8. So sánh số MU

Loại kế hoạch	Trung bình	Giá trị p
Không xoay bàn	3222,94 ± 74,20	0,002
Có xoay bàn	3053,06 ± 84,11	

Số MU mà máy phát ra chính là liều xạ. Với suất liều 1400 MU/phút, thời gian phát tia về mặt lý thuyết là tỷ số giữa số MU (liều xạ) chia cho suất liều. Tuy nhiên, do xạ trị VMAT, suất liều biến thiên liên tục nên không thể áp dụng công thức tỷ số này. Do đó, có thể xem số MU càng lớn do máy phát ra tương ứng với thời gian xạ càng lâu.

IV. BÀN LUẬN

Những tiêu chí D98, Dmean, CI, CI50, HI về liều lượng trên PTV theo tiêu chuẩn RTOG 90-05 và RTOG 93-05 đều đạt 18/18 (100%) đối với cả hai loại kế hoạch không thực hiện (A) và có thực hiện xoay bàn (B). Tuy nhiên, khi xoay bàn, liều bao phủ PTV đẹp hơn, gọn hơn như hình 2A và 2B.



(A) Kế hoạch không thực hiện xoay bàn **(B) Kế hoạch có thực hiện xoay bàn**

Hình 2. So sánh mức độ bao phủ của vùng liều 100% trên PTV

Về tiêu chí D2, có nhiều kế hoạch vượt quá ngưỡng trên của tiêu chí (D2 > 130% liều chỉ định). Tuy nhiên, vùng nóng đều nằm trong lõi của GTV nên được sự chấp thuận của bác sĩ điều trị nhằm tăng hiệu quả làm tắc nghẽn mạch máu nuôi khối u. Kỹ thuật xoay bàn giúp gia tăng số kế hoạch đạt chuẩn so với khi không xoay bàn.

Đối với tiêu chí GI, tuy số ca đạt chuẩn của kỹ thuật xoay bàn thấp hơn không xoay bàn, nhưng giá trị trung bình của nó giảm nhỏ hơn 3. Điều đó cho thấy thể tích nhận 50% liều chỉ định giảm, dẫn đến liều vào não lành giảm theo.

Các cơ quan quý nhận liều cao được bảo vệ tốt hơn khi thực hiện xoay bàn. Kỹ thuật xoay bàn giúp số kế hoạch đạt chuẩn cao hơn khi không xoay bàn.

Chỉ số MU ở những kế hoạch có thực hiện xoay bàn cho giá trị giảm nhưng không đáng kể so với kế hoạch không thực hiện xoay bàn. Điều này cho thấy khi thực hiện xoay bàn thì thời gian phát tia giảm có giảm tuy không đáng kể.

Nghiên cứu của Shuming Zhang và các cộng sự năm 2019 tại Bắc Kinh, Trung Quốc so sánh kế hoạch VMAT xoay bàn và không xoay bàn trên 15 bệnh nhân [8]. Kết quả cho thấy kế hoạch VMAT xoay bàn cho chỉ số GI giảm hơn so với kế hoạch không xoay bàn (4,21 ± 1,38 so với 4,87 ± 1,35). Kết quả của nhóm tác giả đạt được là 2,74 ± 0,08 so với 3,17 ± 0,07.

Tương tự, vào năm 2015 tại Amsterdam, Hà Lan, Van der Water cũng nghiên cứu trên 5 bệnh nhân di căn não được lập kế hoạch xạ lập thể VMAT có xoay bàn và không xoay bàn [7]. Kết quả là khi thực hiện xoay bàn, đối với bướu có thể tích lớn hơn 3,6cc thì chỉ số CI tiệm cận với 1 hơn, (0,935 ± 0,021 so với 0,915 ± 0,021) giúp cho phân bố liều "ôm" sát bướu hơn. Nghiên cứu của nhóm tác giả đạt được là 1,23 ± 0,04 so với 1,27 ± 0,02. Về chỉ số GI, giá trị cũng giảm (3,085 ± 0,163 so với 3,80 ± 0,16) giúp giảm liều vào não lành. Nghiên cứu của nhóm tác giả đạt được là 2,74 ± 0,08 so với 3,17 ± 0,07

Như vậy, nghiên cứu của nhóm tác giả về vấn đề này hoàn toàn phù hợp với những nghiên cứu quốc tế những năm gần đây.

V. KẾT LUẬN

Kế hoạch có thực hiện xoay bàn có ưu điểm hơn so với kế hoạch không thực xoay bàn vì:

- Hạn chế tốt liều cao khi ra khỏi bướu, đồng thời khả năng bao phủ liều và độ đồng nhất liều đều tốt hơn.
- Đặc biệt, ở những trường hợp cơ quan lành nằm gần (hoặc nằm sát, giao) với thể tích đích, kế hoạch thực hiện xoay bàn cho mức độ bảo vệ cơ quan lành tốt hơn.
- Thời gian tia khi kế hoạch thực hiện xoay bàn không giảm đáng kể so với khi không xoay bàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Orit Kaidar-Person et.al.** (2018). Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy - A Practical Guide, Springer International Publishing AG.
2. **M.Gérard et.al.** (2017). Contraintes de dose en radiothérapie conformationnelle fractionnée et en radiothérapie stéréotaxique dans les hippocampes, le tronc cérébral et l'encéphale: limites et perspectives, Cancer Radiotherapie: Journal de la Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique, 21(6-7):636-647.
3. **Latorzeff et.al.** (2022). Radiation therapy for brain metastases, Cancer/Radiothérapie, (26) 129-136.
4. **Edward Shaw et.al.** (2000). Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 47(2), 291-298.
5. **Souhami, et.al.** (2004). Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 60(3), 853-860.
6. **Redmond et.al.** (2021). Tumor control probability of radiosurgery and fractionated stereotactic radiosurgery for brain metastases, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 110(1), 53-67.
7. **Van der Water et.al.** (2015). VMAT for intracranial SRS: coplanar or non-coplanar arcs high dose conformity versus accurate delivery, 3rd ESTRO Forum 2015.
8. **Shuming Zhang et.al.** (2019). Noncoplanar VMAT for Brain Metastases: A Plan Quality and Delivery Efficiency Comparison With Coplanar VMAT, IMRT, and CyberKnife, Technology in Cancer Research & Treatment Volume 18: 1-8.

XẠ PHẪU DI CĂN NÃO BẰNG MÁY GIA TỐC TẠI BỆNH VIỆN VINMEC CENTRAL PARK TPHCM: KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU

Bùi Lê Phước Thu Thảo[1], Đoàn Thái Cang[1], Sĩ Minh Chiến[2], Cao Hữu Vinh[2]

TÓM TẮT

Ung thư di căn não là tổn thương ác tính thường gặp nhất của hệ thần kinh trung ương. Đối với tổn thương đơn ổ, phẫu thuật có thể là chọn lựa điều trị phù hợp. Tuy nhiên với tổn thương di căn đa ổ, vai trò điều trị chính yếu là xạ trị. Kĩ thuật điều trị xạ trị trước đây thường được áp dụng là xạ trị toàn bộ não (bằng kĩ thuật xạ trị 3D). Việc xạ trị này mang lại hiệu quả điều trị thấp mà độc tính cao. Nghiên cứu đã cho thấy với việc xạ trị khu trú sang thương não với liều cao cho kết quả điều trị tốt hơn xạ trị toàn bộ não.

Xạ phẫu (SRS) có thể giúp đưa liều xạ cao đến khối u nhưng vẫn hạn chế liều xạ vào mô não lành lân cận. Với kĩ thuật xạ trị cung tròn điều biến thể tích VMAT, SRS có thể thực hiện xạ trị an toàn ngay cả trong trường hợp di căn não đa ổ với số ổ di căn > 10 ổ.

Mục tiêu:

- Đánh giá hiệu quả của phương pháp xạ phẫu SRS đối với bệnh nhân di căn não (đáp ứng lâm sàng và hình ảnh học).

- Đánh giá kết quả sống còn nhóm bệnh nhân ung thư di căn não được xạ phẫu SRS.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu là 20 bệnh nhân được chẩn đoán di căn não được điều trị bằng kĩ thuật xạ trị SRS tại Bệnh viện Vinmec Central Park từ 4/2020 đến tháng 4/2023. Tất cả các bệnh nhân có ổ di căn với đường kính lớn nhất ≤ 6cm.

Kết quả: Trong số 20 bệnh nhân di căn não đã được xạ phẫu, có 1 trường hợp được xạ trị 2 lần. Như vậy có tổng cộng 21 lượt bệnh nhân xạ trị SRS, trong đó có 09 lượt xạ trị với 1 ổ di căn đơn độc và 12 lượt xạ trị với 2 ổ trở lên. Hầu hết bệnh nhân đều có đáp ứng lâm sàng sau xạ trị. Có 13 bệnh nhân được đánh giá MRI sau xạ trị 3 - 6 tháng, trong đó có 9/13 trường hợp có đáp ứng trên MRI, 2 trường hợp không thay đổi và 2 trường hợp tiến triển trên MRI sau xạ trị. Đến thời điểm tổng kết, trung vị thời gian theo dõi 11,5 tháng, có 6 bệnh nhân tử vong, trung vị thời gian sống còn là 20,8 tháng. Tỉ lệ sống còn dự đoán thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 77% và 40%.

[1]*Bác sĩ xạ trị Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park*

[2]*Kĩ sư kĩ thuật phóng xạ Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park*

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Phước Thu Thảo

Email: v.thaoblpt@vinmec.com

Ngày nhận bài: 12/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

SRS THERAPY USING LINAC MACHINE FOR BRAIN METASTASIS LESIONS AT VINMEC CENTRAL PARK HOSPITAL: PRELIMINARY RESULT

Introduction: Brain metastasis is the most common malignant lesion of the central nervous system. For unifocal lesions, surgery may be an appropriate treatment option. However, with

multifocal metastatic lesions, radiotherapy plays an important role. The previous radiotherapy treatment technique commonly applied was whole-brain radiotherapy. This kind of treatment has low effectiveness but high toxicity. Research has shown that localized radiotherapy of brain lesions with high doses has better outcome than whole-brain radiotherapy.

Stereotatic Radiosurgery (SRS) can deliver high radiation doses to the tumor while still limiting the dose to adjacent healthy issue. With the volumetric modulated arc therapy technique VMAT, SRS can safely treat even in cases of multifocal brain metastases with the number of lesions more than 10.

Aim: This study aims to determine the local control and treatment outcome of SRS in patients with brain metastases (clinical and imaging response).

Methods and materials:

All patients diagnosed with brain metastases treated with SRS radiotherapy technique at Vinmec Central Park Hospital from April 2020 to April 2023 were included. All patients had metastatic foci with largest diameter ≤ 6cm.

Results: A total of 20 patients with brain metastases treated by SRS were analysed, 1 case received SRS twice. Thus, there were a total of 21 treatment sessions, including 10 sessions for single and 11 sessions for 2 or more brain lesions. Most of the patients had clinical improvement after treatment. Post – radiotherapy MRI was indicated in 13 patients in which 9 had MRI response. By the time of writing this report, the median follow up was 11,5 months, there were 6 cases died, the median overall survival was 20,8 months. Estimated survival was 77% at 12 months and 40% at 24 months.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư di căn não là tổn thương ác tính thường gặp nhất của não. Ngược lại, di căn não có thể gặp ở hơn 60% bệnh nhân ung thư trong toàn bộ quá trình diễn tiến của bệnh.

Trước đây di căn não là một biến cố đáng sợ của bệnh ung thư vì gắn liền với khả năng xuất hiện các khiếm khuyết thần kinh, tri giác và tiên lượng xấu cho bệnh nhân. Điều trị tổn thương di căn não cũng là thách thức cho bác sĩ lâm sàng. Một trong những chọn lựa điều trị là phẫu thuật, nhưng chỉ giới hạn ở những bệnh nhân di căn não đơn ổ và có thể để lại di chứng thần kinh sau mổ. Đối với tổn thương não đa ổ các bác sĩ thường chọn xạ trị toàn bộ não kèm theo corticosteroid. Tiên lượng sống còn ở những bệnh nhân này thường thấp, với trung vị thời gian sống còn khoảng 3 - 4 tháng[1], triệu chứng thần kinh ít thuyên giảm nhưng lại tăng suy giảm nhận thức.

Xạ phẫu (Stereotactic Radiosurgery SRS) từ khi xuất hiện và được ứng dụng trong xạ trị tổn thương di căn não từ những năm 1980 đã dần trở thành một vũ khí quan trọng trong điều trị tổn thương não di căn. Vai trò trước đây của xạ phẫu trong di căn não thường chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có số lượng ổ di căn hạn chế (< 3 - 4 ổ), tuy nhiên đã có nhiều báo cáo ghi nhận vai trò của xạ phẫu ở những bệnh nhân có nhiều hơn 5 ổ di căn[2][3]. Các tác giả cũng cho thấy SRS trong trường hợp di căn não đa ổ ở bệnh nhân ung thư phổi cho kết quả tương đương xạ trị toàn bộ não với độc tính lên khả năng nhận thức giảm đáng kể[4].

Xạ phẫu có thể thực hiện bằng kĩ thuật Gamma knife hoặc Cyberknife với 1 lần xạ duy nhất hoặc có thể chia thành 3 - 5 lần xạ với kĩ thuật VMAT (gọi là xạ phẫu chia phân liều). Một số tác giả cũng cho rằng SRS chia

phân liều có thể giảm nguy cơ hoại tử não do xạ trị đặc biệt với những u có kích thước lớn[5].

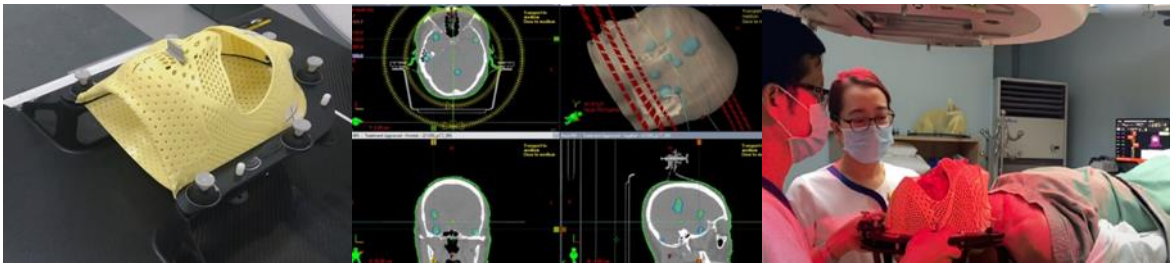
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu tiền cứu mô tả loạt ca. Đối tương nghiên cứu là tất cả bệnh nhân ung thư di căn não được chỉ định kĩ thuật xạ phẫu thực hiện tại Bệnh viện Vinmec Central Park được thực hiện từ tháng 4/2020 đến tháng 4/2023. Tất cả các ổ di căn có kích thước ≤ 6cm. Liều xạ áp dụng là liều xạ 27Gy/3 phân liều được áp dụng cho sang thương có kích thước < 4cm, và liều xạ 30Gy/ 5 phân liều được áp dụng cho các sang thương ≥ 4cm. Có 2 bệnh nhân có sang thương đơn ổ 9 và 10mm được xạ trị với liều 30Gy/ 3 phân liều.

Bệnh nhân được khám lâm sàng, đánh giá các triệu chứng trước khi bắt đầu điều trị. Sau điều trị bệnh nhân được đánh giá đáp ứng lâm sàng và đánh giá đáp ứng trên hình ảnh MRI não. Các số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.

Mô tả qui trình xạ phẫu SRS đối với bệnh nhân di căn não:

Về kĩ thuật xạ trị, bệnh nhân sẽ được cố định bằng hệ thống mặt nạ Encompass. Mô phỏng bằng hình ảnh CT scan với các lát cắt 1,25mm kết hợp với hình ảnh MRI chẩn đoán. Lập kế hoạch xạ trị bằng phần mềm Eclipse ver 15.1. Kỹ thuật xạ trị chọn lựa là kĩ thuật xạ trị cung tròn điều biến thể tích bằng máy xạ trị gia tốc. Tất cả bệnh nhân khi xạ trị, được đặt bệnh với hướng dẫn của hệ thống OSMS, chụp CBCT trước khi bắt đầu phát tia xạ, để đảm bảo hình ảnh khi điều trị trùng khớp với hình ảnh lúc mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị. Trong lúc đang phát tia xạ, bệnh nhân được theo dõi bằng hệ thống OSMS để đảm bảo không có sự xê dịch vị trí của bệnh nhân xảy ra.



Hình 1. Các bước trong qui trình xạ phẫu bệnh nhân di căn não

A. Cố định bệnh nhân bằng hệ thống mặt nạ cố định Encompass.

B: Kế hoạch xạ trị SRS ở BN có di căn não đa ổ.

C: Đặt bệnh nhân lên bàn điều trị, kiểm tra vị trí bệnh nhân bằng hệ thống kiểm soát quang học bề mặt.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ nhóm bệnh nhân:

Tại Bệnh viện Vinmec Central Park, từ tháng 4/2020 đến 4/2023 chúng tôi đã thực hiện xạ phẫu cho 20 ca di căn não, trong đó có 1 ca được xạ trị 2 lần. Đặc điểm dịch tễ của nhóm bệnh được mô tả trong bảng 1. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 60 tuổi (38 - 79 tuổi). Nhóm bệnh thường gặp nhất gây di căn não là phổi, sau đó là vú.

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ nhóm bệnh nhân

Tuổi	**Trung bình 60 (38 – 79 tuổi)**	
Giới tính	Nam	11 (55%)
	Nữ	9 (45%)
Bướu nguyên phát	Phổi	13 (65%)
	Vú	3 (15%)
	Đại tràng	3 (15%)
	Sarcôm mô mềm	1 (5%)

3.2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân:

Hầu hết các bệnh nhân đều có triệu chứng lâm sàng khi được chẩn đoán di căn não (17/20) bệnh nhân. Các triệu chứng lâm sàng khiến bệnh nhân than phiền nhiều nhất là đau đầu (65% bệnh nhân), tổn thương vận động (45%), buồn nôn và nôn (35%), và co giật (20%). Có 3 bệnh nhân không ghi nhận triệu chứng lâm sàng của di căn não, trong đó có 2 bệnh nhân được phát hiện lúc chẩn đoán ban đầu khi đánh giá giai đoạn và 2 bệnh nhân phát hiện sau đó khi theo dõi sau điều trị.

Đa số các bệnh nhân có thể trạng khá khi điều trị (ECOG 0-2), chỉ có 1 bệnh nhân bị liệt nửa người khi điều trị (ECOG 3). Đây là một là bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát, có sang thương di căn đơn ổ kích thước 38mm nằm ở thùy trán – thái dương bên trái, đã được phẫu thuật lấy trọn và được xạ trị bổ túc bằng SRS.

Có 9 bệnh nhân trong tổng kết của chúng tôi chỉ có 1 ổ di căn, và có 5 bệnh nhân có từ 5 ổ di căn vào thời điểm điều trị, đặc biệt có 2 bệnh nhân vào thời điểm điều trị có từ 10 ổ di căn trở lên.

3.3. Đặc điểm điều trị nhóm bệnh nhân:

Trong số 20 bệnh nhân điều trị trong nhóm này, có tổng cộng 70 ổ di căn, trong đó kích thước trung bình của ổ di căn là 18mm (5 - 60). Thể tích trung bình GTV trên từng bệnh nhân là 14.7cm^3 (0.5 - 59).

Có tổng cộng 21 lượt xạ trị trên bệnh nhân, trong đó có 1 bệnh nhân xạ trị 2 lần. Các tổng liều và phân liều xạ áp dụng trên bệnh nhân lần lượt là 30Gy/ 5 lần, 30Gy/ 3 lần và 27Gy/ 3 lần. Tất cả bệnh nhân đều được xạ trị cách ngày. Trung bình 3 lần xạ mỗi tuần.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân

Thời gian từ lúc chẩn đoán bệnh nguyên phát đến khi di căn não	**Trung bình 22,2 tháng (0 - 70 tháng)**	
Chỉ số ECOG	0	2 (10%)
	1	11 (55%)
	2	6 (30%)
	3	1 (5%)
Triệu chứng lâm sàng		
Đau đầu	Có	13 (65%)
	Không	7 (35%)

Co giật	Có	4 (20%)
	Không	16 (80%_
Tổn thương vận động	Có	9 (45%)
	Không	11 (55%)
Buồn nôn / nôn	Có	7 (35%)
	Không	13 (65%)
Số ổ di căn	1 ổ	9 (45%)
	2 - 4 ổ	6 (30%)
	≥5 ổ	5 (25%)

Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi có 2 bệnh nhân có từ 10 ổ di căn trở lên. Một trong số này là bệnh nhân xạ trị SRS lần 2 do di căn não đa ổ từ bệnh lý nguyên phát là sarcom phần mềm. Bệnh nhân đã được điều trị sarcom phần mềm dạng hốc thành ngực từ năm 2015. Sáu năm sau đó, vào tháng 5/2021 bệnh nhân được chẩn đoán di căn não đa ổ, số ổ di căn lần đầu tiên này là 5 ổ, kích thước ổ di căn lớn nhất là 28mm và bệnh nhân bị yếu tay phải, chân phải. Ngoài tổn thương này bệnh nhân còn có tổn thương phổi, hạch ổ bụng. Sau lần xạ trị đầu tiên bệnh nhân cải thiện triệu chứng rõ rệt, đi lại gần như bình thường, có thể sử dụng tay phải để viết. Tuy nhiên sau xạ trị bệnh nhân không đồng ý điều trị toàn thân. Tình trạng bệnh nhân ổn định được 25 tháng, thì triệu chứng tổn thương vận động lại xuất hiện. Hình ảnh cộng hưởng từ cho thấy bệnh nhân có 13 ổ di căn trong não, ổ lớn nhất kích thước 22mm, ngoài ra tổn thương phổi và hạch ổ bụng tiến triển, xuất hiện thêm tổn thương phần mềm, đã được sinh thiết phù hợp với sarcom phần mềm dạng hốc. Bệnh nhân được chỉ định xạ SRS lần 2 với kĩ thuật Hyper Arc, tổng thể tích GTV và PTV lần lượt là 6cm^3 và 19,8cm^3. Hiện bệnh nhân đã theo dõi sau điều trị 2 tháng, cải thiện tình trạng vận động nhưng vẫn còn có cơn động kinh và đang điều trị toàn thân.

Bảng 3. Đặc điểm điều trị nhóm bệnh nhân

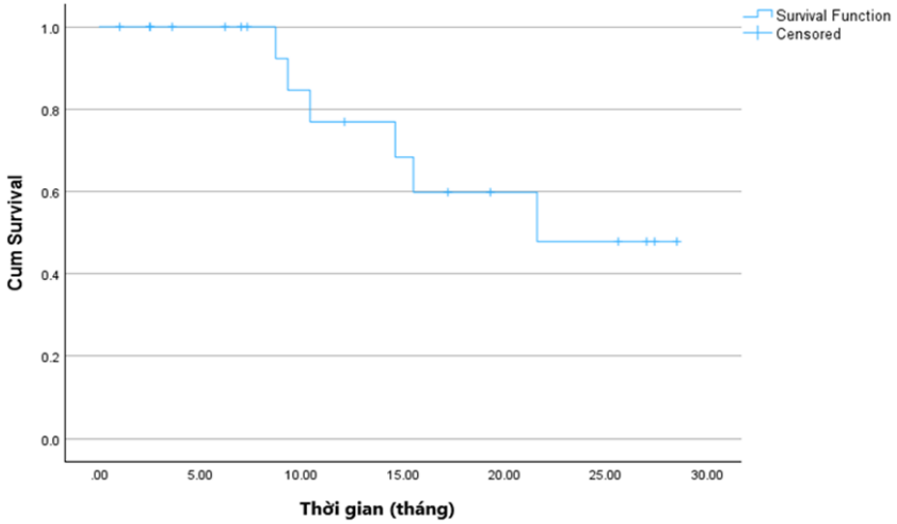
Kích thước ổ di căn	**18mm (5 - 60mm)**
Thể tích GTV	14,7cm^3 (0.5 – 59cm^3)
Thể tích PTV	25,2cm^3 (1 -79.6cm^3)
Liều xạ	
30Gy/ 5 lần	9/ 21 lượt điều trị
30Gy/ 3 lần	2/ 21 lượt điều trị
27Gy/ 3 lần	10/ 21 lượt điều trị

3.4. Kết quả điều trị:

Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu này được theo dõi đến thời điểm tổng kết nghiên cứu. Trung vị thời gian theo dõi là 11,5 tháng (1 tháng – 28,6 tháng). Có 6/20 bệnh nhân đã tử vong, trung vị thời gian sống còn là 20,8 tháng. Tỉ lệ sống còn ở thời điểm 12 tháng là 77%, 24 tháng là 40%.

Các đặc điểm khác liên quan đến kết quả và theo dõi sau điều trị được mô tả trong bảng 4. Đánh giá đáp ứng với điều trị trong tổng kết này dựa trên đáp ứng lâm sàng và

hình ảnh học (cộng hưởng từ sọ não). Tỉ lệ bệnh nhân có cải thiện triệu chứng lâm sàng trong vòng 6 tháng sau xạ trị khá cao. Hầu hết bệnh nhân có cải thiện triệu chứng lâm sàng đạt 15/17 BN (88%), đặc biệt các triệu chứng liên quan đến vận động tất cả các bệnh nhân khi xạ trị đều có đáp ứng.



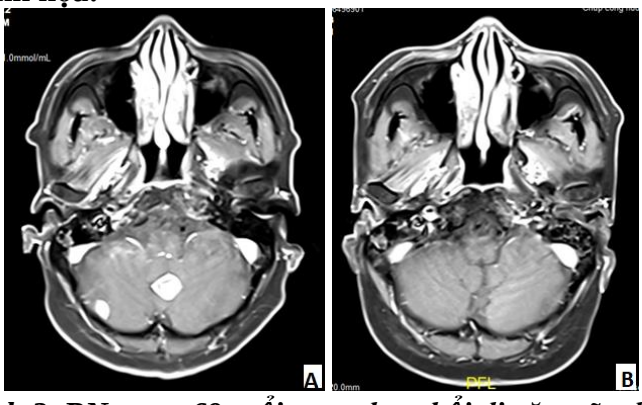
Hình 2. Sống còn toàn bộ của nhóm bệnh nhân

Có 13 bệnh nhân được chụp MRI não vào thời điểm 3 - 6 tháng sau xạ trị, trong nhóm này 9/13 bệnh nhân có ghi nhận đáp ứng trên hình ảnh học (giảm kích thước hay giảm hấp thu thuốc đối quang từ hoặc cả hai). Vào thời điểm 9 - 12 tháng sau xạ trị chỉ có 8 bệnh nhân được chụp MRI đánh giá, và trong nhóm này ghi nhận có 5 bệnh nhân tiến triển sau xạ trị.

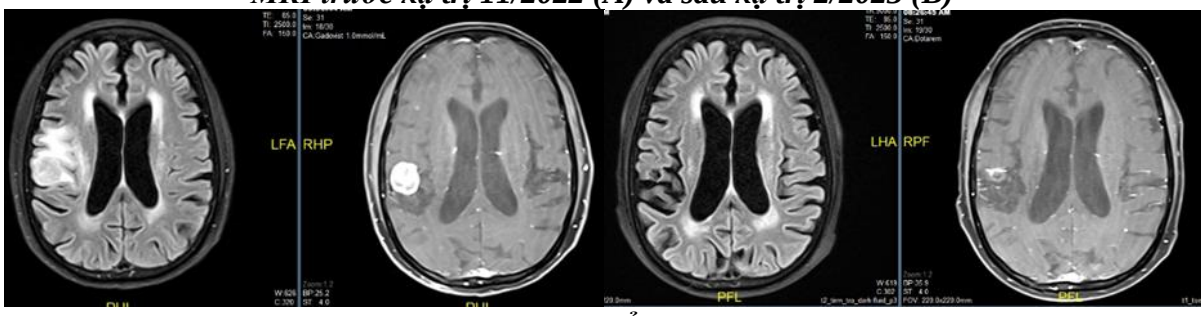
Bảng 4. Đánh giá đáp ứng sau điều trị

	Số BN (%)
Cải thiện lâm sàng sau điều trị	
Đau đầu	11/13 BN (85%)
Co giật	4/4 BN (100%)
Tổn thương vận động	9/9 BN (100%)
Buồn nôn/ nôn	5/7 BN (71%)
Hình ảnh MRI (3 - 6 tháng)	13 BN
Giảm tương phản	8/13 BN
Giảm kích thước bướu	5/13 BN
Giảm tương phản và kích thước bướu	4/13 BN
Không thay đổi	2/13 BN
Tiến triển	2/13 BN
Hình ảnh MRI sau 9 - 12 tháng	08 BN
Ổn định	3/ 8 BN
Tiến triển	5/8 BN

3.5. Hình ảnh minh họa:



Hình 3. BN nam, 69 tuổi, ung thư phổi di căn não đa ổ, MRI trước xạ trị 11/2022 (A) và sau xạ trị 2/2023 (B)



Hình 4. Bệnh nhân nữ 57 tuổi, ung thư vú di căn não, MRI trước xạ tháng 9/2022 và sau xạ trị tháng 1/2023

IV. BÀN LUẬN

Bệnh lý nguyên phát thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu này là ung thư phổi. Tổng kết của tác giả Hughes và cộng sự[3] trên gần 1.000 bệnh nhân xạ phẫu di căn não tại các trung tâm xạ trị ở Hoa Kì ghi nhận bệnh nguyên phát thường gặp nhất gây di căn não là phổi (chiếm 46%). Tỉ lệ này ở 1 nghiên cứu khác của nhóm tác giả Nhật Bản là 76%[2]. Sự phân bố về giới tính trong nhóm bệnh của chúng tôi gần như ngang bằng, tương tự như tổng kết của các tác giả khác[3][2].

Hơn 50% số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu này có nhiều hơn 2 ổ di căn và 25% bệnh nhân có từ 5 ổ di căn trở lên. Tổng kết của tác giả Yamamoto[2] cho thấy khoảng 38% bệnh nhân di căn đơn độc 1 ổ và 17% bệnh nhân có từ 5 - 10 ổ di căn. Chỉ định xạ trị SRS dành cho bệnh nhân có nhiều ổ di căn đã được nhiều tác giả quan tâm và nhiều nghiên cứu đã được thực hiện. Đã có nhiều bàn luận về chỉ định xạ phẫu hay xạ trị toàn bộ não đối với bệnh nhân có nhiều ổ di căn, đặc biệt khi bệnh nhân có nhiều hơn 4 ổ di căn. Với nhóm bệnh nhân này chọn lựa điều trị trước đây thường là xạ trị toàn bộ não, tuy nhiên sau 2 tổng kết lớn của nhóm tác giả Nhật Bản[2] và Hoa Kì[3] cho thấy SRS cho kết quả sống còn không khác biệt ở những bệnh nhân có từ 2 - 4 ổ di căn và nhóm bệnh nhân có từ 5 - 15 ổ di căn. Khi thời gian theo dõi kéo dài hơn, các tác giả cũng nhận thấy độc tính của xạ trị SRS ở nhóm bệnh nhân có nhiều ổ di căn không khác biệt so với nhóm có ít ổ hơn[9]. Từ kết quả của những nghiên

cứu này mà khuyến cáo của ASTRO cũng đồng ý chỉ định xạ trị SRS cho bệnh nhân có nhiều hơn 5 ổ di căn[6].

Trên thực hành lâm sàng, kĩ thuật xạ trị SRS dành cho tổn thương não có thể thực hiện bằng máy xạ trị Gamma Knife, máy xạ trị proton hoặc máy xạ trị gia tốc. Về mặt lịch sử, xạ trị SRS ban đầu được thực hiện bằng máy Gamma Knife và bệnh nhân thường được thực hiện 1 phân liều duy nhất với liều xạ từ 18 - 24Gy. Với sự phát triển của dòng máy xạ gia tốc, kĩ thuật xạ phẫu đã có thể thực hiện thuận lợi trên máy xạ trị gia tốc. Việc chia phân liều xạ thực tế thường được áp dụng cho những tổn thương có kích thước lớn (trên 3 - 4cm). Hiệp hội xạ trị ung thư Hoa Kì (ASTRO) trong hướng dẫn điều trị xạ trị đối với tổn thương di căn não năm 2022 cũng khuyến cáo với các tổn thương lớn hơn 3cm nên chọn xạ trị SRS chia phân liều. Tổng kết của tác giả Kim[7] cho thấy xạ trị SRS chia phân liều giúp giảm độc tính nhưng cho kết quả sống còn tương tự nhóm xạ trị đơn phân liều dù nhóm bệnh được xạ trị đa phân liều có kích thước tổn thương lớn hơn và ở những vị trí ít thuận lợi hơn.

Trong hướng dẫn thực hành lâm sàng dành cho xạ trị tổn thương não di căn, ASTRO cũng khuyến cáo về liều xạ và số phân liều đối với kĩ thuật xạ trị SRS di căn não[6]. Đối với xạ trị chia phân liều, liều xạ được khuyến cáo là 27Gy/ 3 phân liều hoặc 30Gy/ 5 phân liều. Liều xạ này cũng là liều xạ chúng tôi áp dụng nhiều nhất cho nhóm bệnh nhân này (19/21 lượt điều trị). Trong đó, liều xạ 27Gy/3 phân liều được áp dụng cho sang thương có kích thước < 4cm, và liều xạ 30Gy/ 5 phân liều được áp dụng cho các sang thương ≥ 4cm. Có 2 trường hợp bệnh nhân có sang thương nhỏ 9mm và 10mm, đơn ổ chúng tôi sử dụng liều xạ 30Gy/ 3 phân liều.

Đáp ứng lâm sàng với điều trị ở thời điểm 0 đến 6 tháng sau điều trị đạt 88%. Về đáp ứng trên MRI, có 9/13 bệnh nhân có đáp ứng trên hình ảnh MRI sau điều trị (69%) ở thời điểm 3 - 6 tháng sau điều trị. Vai trò của MRI trong đánh giá đáp ứng sau xạ trị SRS ở bệnh nhân di căn não vẫn cần được nghiên cứu và đánh giá thêm, tuy nhiên đến thời điểm này MRI não vẫn là phương tiện hình ảnh học tin cậy nhất để đánh giá đáp ứng.

Trung vị thời gian sống còn trong tổng kết của chúng tôi là 20,8 tháng. Kết quả này cũng tương đương kết quả từ tổng kết của các tác giả khác. Tác giả Gruber phân tích trên 73 bệnh nhân cho thấy trung vị thời gian sống còn là 17,4 tháng, tỉ lệ bệnh nhân sống ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 59% và 49%[8]. Trung vị thời gian sống còn trong tổng kết của nhóm tác giả Nhật Bản là 13.9 tháng ở nhóm bệnh nhân có 1 ổ di căn và 10.8 tháng ở những bệnh nhân có nhiều ổ di căn[2].

V. KẾT LUẬN

Các kĩ thuật xạ trị hiện đại đang được áp dụng mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân. Với kĩ thuật xạ phẫu đang được áp dụng cho bệnh nhân di căn não, xạ trị dần có nhiều vai trò trong điều trị ở nhóm bệnh nhân ung thư có di căn xa, nhóm bệnh nhân trước đây thường được coi là giai đoạn cuối với thời gian sống còn hạn chế. Hiện nay, với tiến bộ của xạ trị cùng với các vũ khí điều trị ung thư khác như các thuốc sinh học trong điều trị ung thư, phẫu thuật,… bệnh nhân giai đoạn này vẫn có thể đạt được thời gian sống còn lâu dài với chất lượng sống được đảm bảo.

Đây chỉ là tổng kết nhỏ đơn trung tâm với số lượng bệnh nhân hạn chế, còn nhiều yếu tố nhiễu chưa được kiểm soát và có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Tuy nhiên với những kết quả bước đầu ghi nhận được cho thấy xạ phẫu là phương pháp điều trị hiệu quả đối với di căn não đa ổ, nhóm bệnh mà trước đây điều trị hiệu quả kém, thời gian sống còn ngắn, thì bây giờ bệnh nhân có thể được cải thiện triệu chứng lâm sàng và kéo dài thời gian sống còn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H:** Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? Cancer 2011, 117: 2505-2512.
2. **Masaaki Yamamoto, Toru Serizawa.** Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study, The Lancet Oncology, Volume 15, Issue 4, 2014, Pages 387-395, ISSN 1470-2045.
3. **yan T. Hughes, Adrianna H. Masters.** Initial SRS for Patients With 5 to 15 Brain Metastases: Results of a Multi-Institutional Experience, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 104, Issue 5, 2019, Pages 1091-1098, ISSN 0360-3016, https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.052.
4. **Karolina Gaebe et al.** Stereotactic radiosurgery (SRS) versus whole brain radiation therapy (WBRT) in patients with small cell lung cancer (SCLC) and intracranial metastatic disease (IMD): A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 8570-8570.
5. **Haley Perlow et al.** Whole-Brain Radiation Therapy Versus Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Metastases. Neurosurg Clin N Am 31 (2020) 565–573.
6. **Vinai Gondi, Glenn Bauman.** Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline, Practical Radiation Oncology, Volume 12, Issue 4, 2022, Pages 265-282, ISSN 1879-8500, https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.02.003.
7. **Kim YJ, Cho KH, Kim JY, Lim YK, Min HS, Lee SH, Kim HJ, Gwak HS, Yoo H, Lee SH.** Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Oct 1;81(2):483-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.033. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20800386.
8. **Gruber, I., Stark, P., Weidner, K. et al.** Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases: results of a retrospective study. Radiat Oncol 18, 85 (2023). https://doi.org/10.1186/s13014-023-02277-6.
9. **Masaaki Yamamoto, Toru Serizawa.** A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients with Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, Volume 99, Issue 1, 2017, Pages 31-40, ISSN 0360-3016, https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.037.

NGHIÊN CỨU SO SÁNH PHÂN BỐ LIỀU GIỮA KỸ THUẬT VMAT SPLIT X-JAW VỚI OPEN X-JAW VÀ LIMITED X-JAW TRONG XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Nguyễn Đình Long[1], Trần Bá Bách[1], Đoàn Trung Hiệp[2], Nguyễn Mạnh Hà[3], Dương Văn Nghĩa[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu sự khác nhau về phân bố liều giữa các kỹ thuật xạ trị VMAT Split X-Jaw với Open và Limited X-Jaw cho ung thư cổ tử cung.

Đối tượng và phương pháp: Dữ liệu CT mô phỏng của 20 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được xạ trị tại Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City từ tháng 10/2018 đến tháng 5/2023 được sử dụng cho nghiên cứu này. Các kế hoạch VMAT Split X-Jaw (Split-X), VMAT Open X-Jaw (Open-X) và VMAT Limited X-Jaw (Limited-X) đã được lập thêm trên dữ liệu CT của mỗi bệnh nhân. Các kế hoạch được lập trên hệ thống Lập kế hoạch Eclipse 13.0 (hãng Varian). Thể tích lập kế hoạch (PTV) được chuẩn hóa ở cùng một mức để việc đánh giá được chính xác. Các kế hoạch được so sánh với nhau để đánh giá liều bao phủ, chỉ số đồng nhất (HI) và chỉ số phù hợp (CI) của PTV, liều tới các cơ quan nguy cấp (OARs), thời gian cấp liều và số MUs.

Kết quả: So sánh phân bố liều tới PTV trên tất cả các kế hoạch cho thấy: liều tới 98% của PTV ($D_{98\%}$) của kế hoạch Split-X (99,07 ± 0,13%) tốt hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với Limited-X (98,83 ± 0,38%) và Open-X (98,76 ± 0,27%). Liều tới 2% của PTV ($D_{2\%}$) trong các kế hoạch Split-X là nhỏ nhất (104,41 ± 0,34%) với $p < 0,05$. Chỉ số CI; HI của các kế hoạch Split-X lần lượt là (0,92 ± 0,01); (0,05 ± 0,00) cũng tốt hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với chỉ số CI và HI của các kế hoạch Limited-X (0,90 ± 0,03); (0,06 ± 0,01) và Open-X (0,90 ± 0,02); (0,06 ± 0,01). Thể tích bàng quang nhận liều 45Gy (V_{45Gy}) trong các kế hoạch Split-X (20,67 ± 9,22%) nhỏ hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với các kế hoạch Open-X (22,35 ± 10,40%) và Limited-X (22,18 ± 10,21%). Tương tự thể tích V_{40Gy} của ruột non (16,75 ± 5,58%); trực tràng (48,29 ± 11,09%) trong các kế hoạch Split-X cũng có giá trị nhỏ nhất khi so sánh với các kế hoạch Open-X (17,79 ± 5,54%); (53,28 ± 9,67%) và Limited-X (17,52 ± 5,45%); (52,84 ± 9,69%) ($p < 0,05$). Thể tích V_{35Gy} của chỏm xương đùi trong các kế hoạch Open-X (0,63 ± 1,10%) và Limited-X (0,33 ± 0,67%) có giá trị lớn hơn so với Split-X (0,05 ± 0,09%) tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thời gian phát tia và số MU của các kế hoạch Split-X lại lớn hơn so với các kế hoạch Open-X và Limited-X ($p < 0.05$).

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy các kế hoạch VMAT Split X-Jaw có phân bố liều tới thể tích

[1]*ThS. Kĩ sư Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*
[2]*ThS.BS. Trưởng Khoa Xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*
[3]*ThS. Bác sĩ xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Long
Email: v.longnd1@vinmec.com
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

điều trị tốt hơn sơ với các kế hoạch VMAT Open và Limited X-Jaw, đồng thời giảm liều tới các cơ quan nguy cấp tốt hơn.

Từ khóa: VMAT, Split X-Jaw; Limited X-Jaw, Open X-Jaw, Cervical Cancer,…

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF DOSE DISTRIBUTION BETWEEN SPLIT X-JAW VMAT TECHNIQUE WITH OPEN AND LIMITED X-JAW IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

Purpose: To study the differences in dose distribution between VMAT Split X-Jaw and Open and Limited X-Jaw techniques for cervical cancer radiation therapy.

Materials and methods: CT simulation data from 20 cervical cancer patients treated at the Radiation Oncology Department - Vinmec Times City International Hospital from October 2018 to May 2023 were used for this study. VMAT Split X-Jaw (Split-X), VMAT Open X-Jaw (Open-X), and VMAT Limited X-Jaw (Limited-X) plans were generated based on the CT data of each patient. The plans were created using the Eclipse 13.0 Treatment Planning System (Varian). The planning target volume (PTV) was normalized to a consistent level for accurate evaluation. The plans were compared to assess the dose coverage, homogeneity index (HI), conformity index (CI) of the PTV, dose to organs at risk (OARs), delivery time, and number of monitor units (MUs).

Results: Comparing the dose distribution to the PTV among all plans, it was observed that the $D_{98\%}$ (dose received by 98% of the PTV) of the Split-X plan (99.07 ± 0.13%) was superior to Limited-X (98.83 ± 0.38%; $p < 0.05$) and Open-X (98.76 ± 0.27%, $p < 0.05$). The $D_{2\%}$ (dose received by 2% of the PTV) in Split-X plans was the lowest (104.41 ± 0.34%) ($p < 0.05$). Split-X plans had better CI (0.92 ± 0.01) and HI (0.05 ± 0.00) compared to Limited-X plans (CI = 0.90 ± 0.03; HI = 0.06 ± 0.01) and Open-X plans (CI = 0.90 ± 0.02; HI = 0.06 ± 0.01) ($p < 0.05$). Volume receiving 45Gy of bladder (V_{45Gy}) in Split-X plans (20.67 ± 9.22%) was smaller than in Open-X plans (22.35 ± 10.40%) and Limited-X plans (22.18 ± 10.21%) ($p < 0.05$). Similarly, the V_{40Gy} of the small bowel (16.75 ± 5.58%) and rectum (48.29 ± 11.09%) in Split-X plans were the smallest compared to Open-X plans (17.79 ± 5.54%; 53.28 ± 9.67%) and Limited-X plans (17.52 ± 5.45%; 52.84 ± 9.69%) ($p < 0.05$). The V_{35Gy} of femoral head in Open-X plans (0.63 ± 1.10%) and Limited-X plans (0.33 ± 0.67%) was larger than Split-X plans (0.05 ± 0.09%), but this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The delivery time and number of MUs for Split-X plans were higher than for Open-X and Limited-X plans ($p < 0.05$).

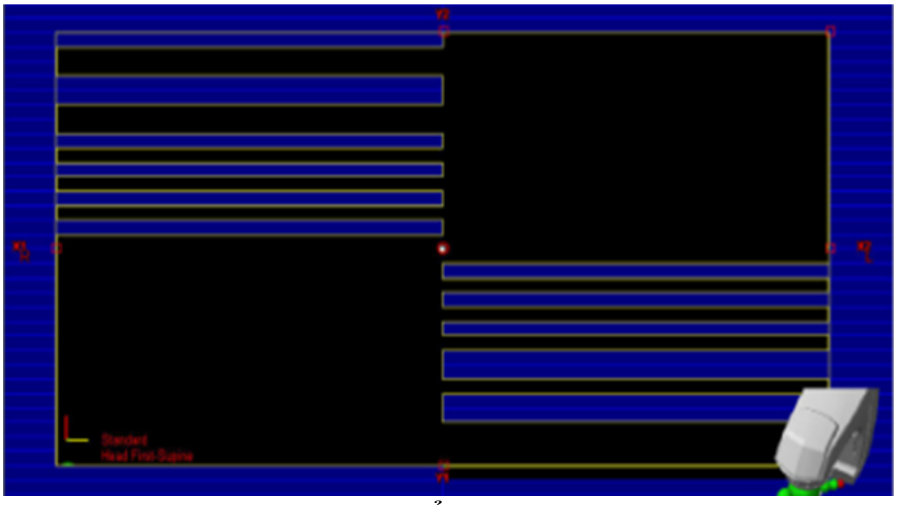
Conclusion: The study demonstrates that VMAT Split X-Jaw plans have better dose distribution to the treatment volume compared to VMAT Open and Limited X-Jaw plans, while also reducing the dose to organs at risk.

Keywords: VMAT, Split X-Jaw, Limited X-Jaw, Open X-Jaw, Cervical Cancer,...

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư Cổ tử cung (CTC) là loại ung thư phổ biến thứ tư ở phụ nữ sau ung thư vú, đại trực tràng và phổi và là loại ung thư phổ biến thứ bảy nói chung[1]. Xạ trị đóng một vai trò quan trọng trong điều trị ung thư cổ tử cung. Những tiến bộ trong công nghệ xạ trị đã giúp ích rất nhiều trong chữa khỏi cho những bệnh nhân ung thư bằng cách cung cấp đủ liều lượng tới khối u và hạn chế liều thấp nhất tới các cấu trúc quan trọng xung quanh. Trong các kỹ thuật xạ trị tương thích 3 chiều (3D-CRT) là phương pháp điều trị

được sử dụng rộng rãi nhất; tuy nhiên, kỹ thuật xạ trị 3D-CRT người thấy rằng với các trường chiếu hình hộp (0, 90, 180, 270 độ) cung cấp các liều lượng không cần thiết cho các cơ quan quan trọng lân cận[2], do đó dẫn tới phần lớn các mô khỏe mạnh xung quanh bị chiếu xạ, bao gồm trực tràng, bàng quang, ruột non, chỏm xương đùi và các cơ quan khác. Với sự phát triển của kỹ thuật xạ trị, xạ trị IMRT và VMAT đã được sử dụng rộng rãi trong xạ trị ung thư tử cung. VMAT là bước phát triển tiếp theo của IMRT với những ưu điểm vượt trội với điều biến đầy đủ 3 thành phần quan trọng: suất liều của chùm tia thay đổi liên tục, đầu máy quay liên tục, MLC (Multileaf Collimator) chuyển động liên tục trong quá trình phát tia giúp cung cấp một liều xạ đủ lớn tới thể tích điều trị trong khi hạn chế được các liều cao đó tới các cơ quan xung quanh[3]. Thể tích điều trị (PTV) trong xạ trị ung thư CTC thường có kích thước lớn và hình dạng không đều, để bao phủ hết PTV kích thước trường chiếu và độ mở MLC thường có độ lớn từ 20 - 25cm. Theo các nghiên cứu tác giả Vieillot và cộng sự[4] cho thấy trong kỹ thuật VMAT với kích thước trường lớn (từ 20 - 25cm trở lên), MLC trong máy gia tốc tuyến tính Varian gặp phải hạn chế về mặt cơ học vì khoảng cách lá tối đa của MLC là 15cm (hình 1). Theo đó, nếu chiều rộng Jaw theo hướng X > 15cm thì mức điều biến MLC sẽ là giảm, do đó dẫn đến việc phân bổ liều tới PTV và giảm liều OAR khó đạt yêu cầu. Để đạt được khả năng điều biến cao hơn, Jaw hướng X thường được để dưới 15cm như các nghiên cứu của các tác giả Vieillot và Huang[4,5]. Để nghiên cứu ảnh hưởng của kích thước Jaw X trong xạ trị VMAT cho ung thư cổ tử cung, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "So sánh phân bố liều giữa kỹ thuật xạ trị VMAT Split Jaw X với kỹ thuật Open và Limited Jaw X trong xạ trị ung thư cổ tử cung".



Hình 1. Giới hạn dịch chuyển theo Jaw-X của các lá MLC

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Dữ liệu CT mô phỏng của 20 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được xạ trị tại Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City từ tháng 10/2018 đến tháng 5/2023 được lựa chọn cho nghiên cứu hồi cứu này. Các kế hoạch VMAT Split X-Jaw

(Split-X), VMAT Open X-Jaw (Open-X) và VMAT Limited X-Jaw (Limited-X) đã được lập cho mỗi bệnh nhân. Các kế hoạch được lập trên hệ thống Lập kế hoạch Eclipse 13.0 (hãng Varian).

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chỉ số tính liều.

2.3. Quy trình nghiên cứu:

2.3.1. Mô phỏng:

Tất cả bệnh nhân (BN) được cố định bằng cách sử dụng mặt nạ kèm vack log tiểu khung (hãng Civco, Mỹ) để đảm bảo phần từ bụng đến xương đùi được giữ cố định và ổn định trong suốt đợt điều trị xạ trị. Hình ảnh chụp cắt lớp (CT) với độ dày 2,5mm thu được trên máy chụp CT mô phỏng 16 lát GE optimal 580 (GE, Mỹ).

2.3.2. Xác định các thể tích bia và cơ quan nguy cơ:

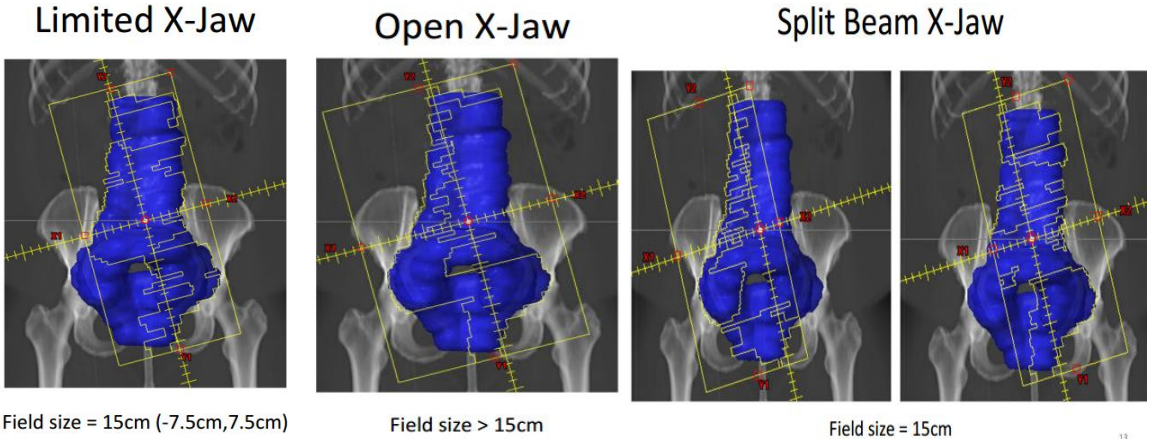
Bác sĩ có kinh nghiệm về chẩn đoán hình ảnh xác định chính xác các vùng cơ quan nguy cơ (Ogan at Risk- OAR) cho tất cả các bệnh nhân cùng với một kỹ sư vật lý thiết kế tính toán liều lượng cho kế hoạch xạ trị. OAR bao gồm: Bàng quang (Bladder), trực tràng (Rectum), ruột non (Bowel_Small), ruột già (Bowel_Large), chỏm xương đùi 2 bên (Femur_Lt/RT), xương chậu (Bone_Iliums). PTV được xác định dựa trên các hướng dẫn được đề xuất bởi Ủy ban Quốc tế về bức xạ và Đơn vị ICRU 50 và ICRU 62[6,7] và các protocol xạ trị ung thư[8]. Thể tích PTV trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phân liều 45Gy/25 phân liều. Tất cả các kế hoạch VMAT (Split-X, Limited-X, Open-X) được hiệu chỉnh mức normalization ở cùng một tiêu chuẩn để việc so sánh được chính xác như sau: 100% liều lượng chỉ định (45Gy) bao phủ được đến 95% thể tích mục tiêu. Về OAR: Liều tới các cơ quan nguy cấp cần được giảm thiểu tối đa trong phạm vi hợp lý trong bảng 1 và không ảnh hưởng tới mục tiêu điều trị.

Bảng 1. Liều giới hạn tới PTV và các cơ quan nguy cấp OAR[8]

Structures	Constraints	Preferable	Acceptable
PTV	$D_{2\%}$	≤ 110%	≤ 115%
	$D_{98\%}$	≥ 93%	≥ 90%
	$D_{95\%}$	≥ 98%	≥ 95%
	D_{mean}	≤ 105%	≤ 107%
Rectum	V_{40Gy}	≤ 60%	≤ 65%
	V_{45Gy}		< 30%
	V_{65Gy}	0	≤ 0.03cc
Bowel_Small	V_{40Gy}	≤ 30%	
	V_{45Gy}		< 30%
	V_{65Gy}	0	≤ 0.03cc
Bladder	V_{45Gy}	≤ 35%	
	V_{50Gy}		≤ 35%
	V_{65Gy}	0	≤ 0.03cc
Femur_L/R	V_{35Gy}	≤ 15%	< 50%
	D_{max}	≤ 45Gy	≤ 50Gy

2.3.3. Thiết lập các kế hoạch VMAT:

Các kế hoạch VMAT (Split-X, Open-X, Limited-X) được chúng tôi thiết lập trên phần mềm lập kế hoạch Eclipse phiên bản 13.0 của hãng Varian. Các kế hoạch dùng các cung gantry đồng phẳng, dùng mức năng lượng 6MV, suất liều 600 MU/phút, thuật toán Acuros để tính toán tối ưu hóa. Kế hoạch Limited-X và Open-X gồm một cung gantry được thiết kế quay từ 179 độ tới 181 độ (ngược chiều kim đồng hồ) và một cung ngược lại (cùng chiều kim đồng hồ) với hai góc collimator 15và 345 độ.



Hình 2. Thiết lập các kế hoạch VMAT

Kế hoạch Split-X cũng được thiết kế tương tự, gồm 2 cung gantry quay từ 179 đến 181 độ với góc collimator 15 độ và 2 cung còn lại có góc cùng là collimator 345 độ, góc gantry từ 181 đến 179 độ và với lý do là thể tích PTV có độ dài lớn có thể chia một cung thành hai cung với kích thước trường chiếu nhỏ hơn để giảm khoảng cách dịch chuyển giữa các lá MLC và giảm sai số giữa các lá MLC.

2.3.4. Đánh giá và so sánh kế hoạch:

Chỉ số chất lượng kế hoạch của các kế hoạch VMAT được phân tích bằng biểu đồ liều - thể tích (DVH). Biểu đồ DVH đại diện cho toàn bộ thông tin về liều lượng trong một đường cong hai chiều và được tham khảo dựa trên hướng dẫn của ủy ban quốc tế về đơn vị bức xạ (ICRU83)[9]. Độ bao phủ của thể tích lập kế hoạch (PTV) và liều trung bình tới các cơ quan nguy cơ (OAR) có nghĩa là (D_{mean}) và liều tối đa (D_{max}), chỉ số sự phù hợp (CI)[10] và chỉ số đồng nhất (HI) được phân tích cho tất cả các kế hoạch. Đối với tất cả bệnh nhân, tổng số MUs trên mỗi phân liều và thời gian phát tia cho mỗi kế hoạch đã được ghi nhận so sánh. (Chỉ số CI càng cao chỉ ra PTV được cấp liều độ đồng dạng cao và ngược lại, HI thấp tức là độ đồng đều cấp liều trong PTV tốt hơn).

- Chỉ số phù hợp (CI) được định nghĩa như sau:
  - $CI = (TV_{100\%} * TV_{100\%}) / (TV * V_{100\%})$

Trong đó: $TV_{100\%}$ = thể tích PTV nhận liều 100%, TV: thể tích PTV; $V_{100\%}$): thể tích đường đồng liều 100%;

Giá trị lý tưởng là 1. Chỉ số phù hợp (CI) thể hiện mức độ phù hợp của đường đồng liều với hình dạng và kích thước của mục tiêu.

- Chỉ số đồng nhất (HI) được định nghĩa như sau:
  - $HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}$

Trong đó: $D_{2\%}$, $D_{98\%}$, $D_{50\%}$ là liều mà 2%, 98%, 50% PTV nhận được.

Chỉ số đồng nhất (HI) mô tả tính đồng nhất của liều trong một khối lượng mục tiêu và được tính trực tiếp từ số liệu thống kê của biểu đồ khối lượng liều lượng. Chỉ số HI càng gần 0 càng lý tưởng (ICRU83).

2.3.5. Phân tích thống kê:

So sánh thống kê độ bao phủ liều PTV và liều lượng của OAR giữa các kế hoạch VMAT được thực hiện bằng cách sử dụng phân tích dữ liệu thống kê bằng hệ thống SPSS v15.5. Kết quả được báo cáo là trung bình và độ lệch chuẩn. Giá trị ý nghĩa thống kê được lưu giữ tại $p < 0.05$; các giá trị $p > 0.05$ không có ý nghĩa (NS-nonsignificant).

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Bảng 2. Các thông số liều tới thể tích lập kế hoạch PTV & OARs

Structures	Constraints	Open-X	Limited-X	Split-X	Giá trị - p	
					OpenX & SplitX	LimitedX & SplitX
PTV	$D_{2\%}$[%]	105,28 ± 0,51	105,35 ± 0,94	104,41 ± 0,34	0,001	0,001
	$D_{98\%}$[%]	98,76 ± 0,27	98,83 ± 0,38	99,07 ± 0,13	0,006	0,008
	$D_{50\%}$[%]	102,88 ± 0,33	102,94 ± 0,70	102,29 ± 0,21	0,001	0,001
	$CI_{[100]}$	0,90 ± 0,02	0,90 ± 0,03	0,92 ± 0,01	0,001	0,001
	HI	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0.01	0,05 ± 0,00	0,001	0,001
Bladder	V_{45Gy}[%]	22,35 ± 10,40	22,18 ± 10,21	20,67 ± 9,22	0,010	0,005
	V_{40Gy}[%]	40,49 ± 16,87	40,35 ± 16,92	37,56 ± 15,67	0,001	0,001
	V_{30Gy}[%]	71,67 ± 15,37	71,61 ± 16,64	66,56 ± 16,52	0,001	0,001
	D_{max}[Gy]	47,75 ± 0.23	47,84 ± 0,62	46,42 ± 0,19	0,001	0,04
	D_{mean}[Gy]	36,41 ± 3,26	36,50 ± 3,45	35.34 ± 3,37	0,001	0,001
Femur_L/R	V_{35Gy}[%]	0,63 ± 1,10	0,33 ± 0,67	0,05 ± 0,09	**0,116**	**0,199**
	D_{max}[Gy]	35,94 ± 5,53	34,26 ± 5,17	32,32 ± 5,12	0.001	0.001
Bone_Iliums	V_{20Gy}[%]	62,39 ± 4,21	62,34 ± 4,56	60,25 ± 3,87	0,001	0,001
	V_{30Gy}[%]	28,19 ± 5,81	27,32 ± 5,32	26,91 ± 6,04	0,001	0,001
	V_{40Gy}[%]	9,49 ± 2,87	9,05 ± 2,63	8,76 ± 2,59	0,001	0,001
	D_{max}[Gy]	48,02 ± 0,42	47,90 ± 0,34	45,63 ± 0,32	0,010	0,030
	D_{mean}[Gy]	24,73 ± 1,48	24,50 ± 1,42	24,23 ± 1,40	0,001	0,020
Bowel_small	V_{40Gy}[%]	17,79 ± 5,54	17,52 ± 5,45	16,75 ± 5,58	0,001	0,001
	D_{max}[Gy]	47,84 ± 0,38	48,14 ± 0,42	47,04 ± 0,42	0,001	0,001
	D_{mean}[Gy]	23,56 ± 1,59	23,23 ± 1,62	22,81 ± 1,52	0,001	0,001
Bowel_Large	D_{max}[Gy]	47,93 ± 0,57	48,08 ± 0,65	47,48 ± 0,59	0,001	0,010
	D_{mean}[Gy]	23,85 ± 3,15	23,92 ± 3,32	23,31 ± 2,94	0,001	0,040
Rectum	V_{40Gy}[%]	53,28 ± 9,67	52,84 ± 9,69	48,29 ± 11,09	0,001	0,001
	V_{30Gy}[%]	84,14 ± 9,04	83,71 ± 8,67	80,55 ± 9,21	0,001	**0,093**
	D_{max}[Gy]	47,94 ± 0,44	47,96 ± 0,65	47,31 ± 0,30	0,001	0,040
	D_{mean}[Gy]	37,31 ± 2,96	37,33 ± 2,82	36,52 ± 2,87	0,001	0,010

**(Giá trị trong bảng = Giá trị trung bình ± Độ lệch chuẩn; giá trị p: độ tin cậy).*

Tất cả các kế hoạch được đánh giá đạt các yêu cầu về liều giới hạn và phân bố liều tới PTV theo đúng bảng 1 liều giới hạn trước khi được đem so sánh với nhau. Trên bảng 2 kết quả phân bố liều tới PTV và các OARs cho thấy: liều tới 98% của PTV ($D_{98\%}$) của kế hoạch Split-X (99,07 ± 0,13%) tốt hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với Limited-X (98,83 ± 0,38%) và Open-X (98,76 ± 0,27%). Liều tới 2% của PTV ($D_{2\%}$) trong các kế hoạch Split-X là nhỏ nhất (104,41 ± 0,34%) ($p < 0,05$). Chỉ số CI; HI của các kế hoạch Split-X lần lượt là (0,92 ± 0,01); (0,05 ± 0,00) tốt hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với CI; HI của các kế hoạch Limitted-X (0,90 ± 0,03); (0,06 ± 0,01) và Open-X (0,90 ± 0,02); (0,06 ± 0,01).

Thể tích bàng quang nhận 45Gy (V_{45Gy}) trong các kế hoạch Split-X (20,67 ± 9,22%) có giá trị nhỏ hơn so đáng kể ($p < 0,05$) so với các kế hoạch Open-X (22,35 ± 10,40%) và Limited-X (22,18 ± 10,21%). Tương tự thể tích V_{40Gy} của ruột non (16,75 ± 5,58%); trực tràng (48,29 ± 11,09%) trong các kế hoạch Split-X cũng có giá trị nhỏ nhất khi so sánh với các kế hoạch Open-X (17.79 ± 5,54%); (53,28 ± 9,67%) và Limited-X (17,52 ± 5,45%); (52,84 ± 9,69%). Thể tích V_{35Gy} của chỏm xương đùi trong các kế hoạch Open-X (0,63 ± 1,10%) và Limited-X (0,33 ± 0,67%) lớn hơn so với Split-X (0,05 ± 0,09%) tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trên bảng 2 cho thấy liều cực đại (D_{max}) tới bàng quang của các kế hoạch Split-X (46,42 ± 0,19Gy) nhỏ hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với Open-X (47,75 ± 0,23Gy) và Limited-X (47,84 ± 0,62Gy). Liều cực đại tới chỏm xương đùi của các kế hoạch Split-X (32,32 ± 5,12Gy) cũng nhỏ hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với các kế hoạch Open-X (35,94 ± 5,53Gy) và Limited-X (34,26 ± 5,17Gy).

Liều cực đại (Dmax) tới xương chậu của kế hoạch Split-X (45,63 ± 0,32Gy) là nhỏ nhất khi so với các kế hoạch Open-X (48,02 ± 0,42Gy) và Limited-X (47,90 ± 0,34Gy). Tương tự, liều cực đại tới ruột non và trực tràng của các kế hoạch Split-X lần lượt là (47,04 ± 0,42Gy) và (47,31 ± 0,30Gy) có giá trị thấp nhất hơn khi so với Open-X (47,84 ± 0,38Gy; 47,94 ± 0,44Gy) và Limited-X (48,14 ± 0,42Gy; 47,96 ± 0,65Gy) ($p < 0,05$).

Số MU và thời gian phát tia của các kế hoạch Split-X (742 ± 72 MU; 4,89 ± 0,42 phút) lại lớn hơn so với các kế hoạch Open-X (477 ± 26 MU; 2,76 ± 0,11 phút) và Limited-X (502 ± 30 MU; 2,85 ± 0,12 phút) ($p < 0,05$).

Bảng 3. Số MUs và thời gian phát tia của các kế hoạch VMAT

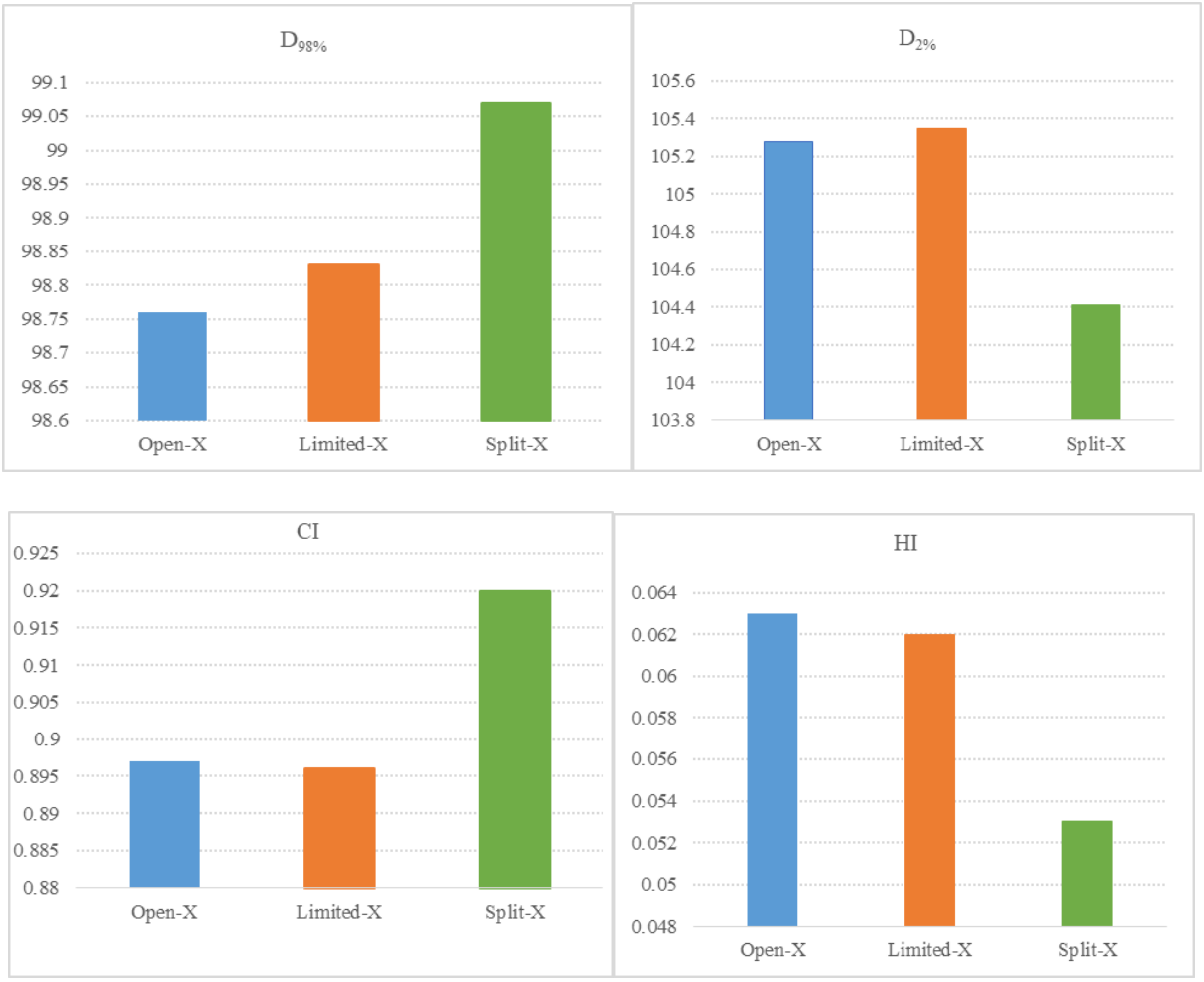
	Open-X	**Limited-X**	**Split-X**	**Giá trị - p**	
				Split-X & Open-X	**Split-X & Limited-X**
MUs	477 ± 26	502 ± 30	742 ± 72	0,003	0,002
Thời gian (phút)	2,76 ± 0,11	2,85 ± 0,12	4,89 ± 0,42	0,001	0,001

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi nhận thấy rằng, việc mở rộng kích thước Jaw-X có ảnh hưởng đáng kể đến phân bố liều lượng tới thể tích điều trị PTV và việc giảm liều tới các cơ quan nguy cấp.

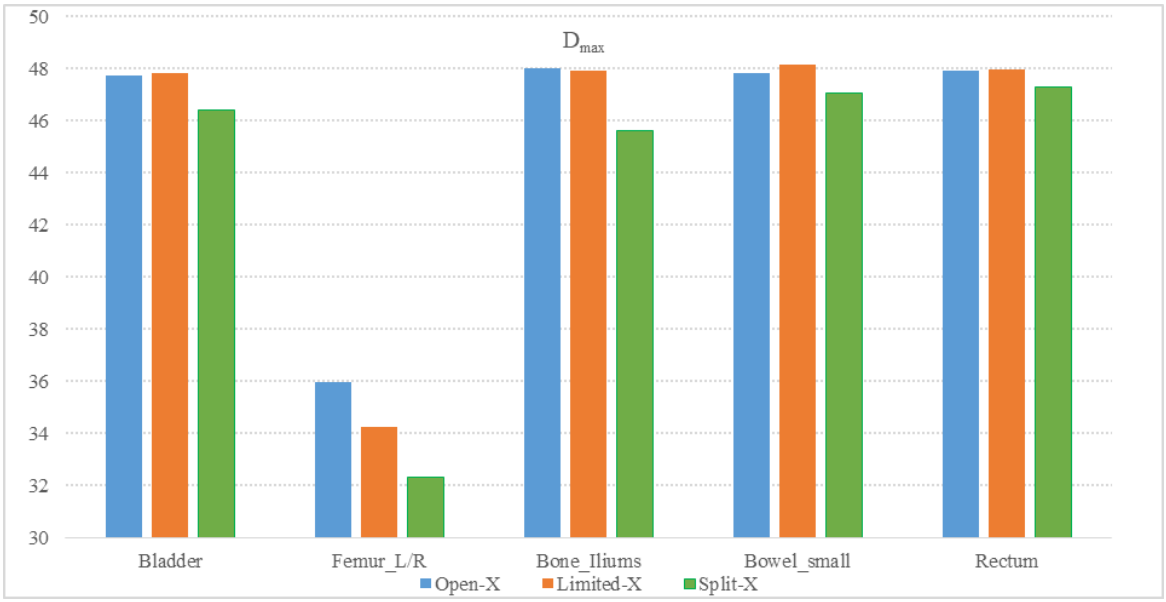
Kết quả ở bảng 2 và hình 3 cho thấy, các kế hoạch Split-X có phân bố liều $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, CI, HI tới PTV là tốt hơn so với các kế hoạch

Open-X, và Limited-X, tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Jeanette Keil và Joanne Carda[11]. Số MUs và thời gian phát tia của Split-X là lớn nhất vì số lượng cung của kế hoạch này (4 cung) nhiều hơn các kế hoạch Open-X, Limited-X (2 cung).



Hình 3. Biểu đồ phân bố liều D98%, D2%, CI, HI tới PTV của các kế hoạch VMAT

Trên bảng 2 và hình 4 cũng cho thấy, các kế hoạch Split-X giảm liều cực đại tốt hơn tới các cơ quan như bàng quang, chỏm xương đùi, xương chậu, ruột non và trực tràng so với các kế hoạch Open-X và Limited-X, kết quả tương đồng với nghiên cứu của tác giả Jeanette Keil và cộng sự[11], cho thấy khả năng điều biến từ các lá MLC trong việc phân tách Jaw-X là tốt nhất. Các tác giả Marks LB và cộng sự[12] cũng cho thấy, việc để Jaw-X dưới 15cm, giúp việc điều biến MLC trở lên linh hoạt hơn, nhờ khả năng di chuyển từ cả 2 hướng, việc này sẽ hạn chế với các trường có Jaw >15cm, ở một số vị trí các lá MLC chỉ có thể di chuyển điều biến từ một hướng.



Hình 4. Liều cực đại tới các cơ quan nguy cấp OARs

Các tác giả Marks LB[12], Roeske JC[13], Simpson DR và cộng sự[14] cũng cho thấy việc giảm liều tới các OARs giúp giảm các tác dụng phụ lâu dài. Giảm nguy cơ rối loạn chức năng bàng quang, giảm độc tính lên ruột non ở mức liều V_{45Gy}[13,14], V_{40Gy} ở trực tràng làm giảm nguy cơ chảy máu trực tràng[15]. Giảm liều tới xương chậu cũng rất quan trọng, đây là cơ quan đóng vai trò quan trọng trong việc sản xuất thành phần máu, khoảng 50% tủy xương của phụ nữ được phân bố ở xương chậu, liều V_{20Gy} là yếu tố dự đoán tốt nhất có liên quan tới tăng hoặc giảm bạch cầu được báo cáo trong nghiên cứu của nhóm tác giả Mell LK và Schomas DA cùng cộng sự[16,17]. Tóm lại, V_{45Gy} của bàng quang, V_{40Gy} của ruột non, V_{40Gy} của trực tràng và V_{20Gy} của xương chậu được coi là có liên quan đến độc tính cấp tính và muộn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các kế hoạch Split-X giúp giảm liều tới các cơ quan nguy cấp, giúp giảm khả năng xảy ra các tác dụng phụ cho các bệnh nhân trong xạ trị ung thư cổ tử cung.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy các kế hoạch VMAT Split X-Jaw có phân bố liều tới thể tích điều trị (PTVs) tốt hơn đồng thời giảm liều tới các cơ quan nguy cấp (OARs) tốt hơn so với các kế hoạch VMAT Open X-Jaw và VMAT Limited X-Jaw.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization** (WHO). Reports on Cervical Cancers. HPV and Cervical Cancer in the World 2007, vol. 25(Suppl. 1). 2007.
2. **Gupta D, Shukla P et al.** Comparitive study of efficacy, tolerability of four field box technique vs. two field anterior posterior technique in carcinoma cervix. Cancer Biol Ther 2009.
3. **Cozzi L, et al.** A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. Radiother Oncol2008.
4. **Vieillot S, Azria D, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois JB, et al.** Plan

comparison of VMAT and conventional IMRT in anal canal cancer. Radiat Oncol 2010; 5: 92.

5. **Huang, MSc et al.** A dosimetric analysis of VMAT with jaw width restriction vs 7 field IMRT for definitive treatment of cervical cancer, British Inst of Rad 2014 Jul; 87(1039).
6. **ICRU Report 50.** Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (1993).
7. **ICRU Report 62.** Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (1999).
8. **RTOG 0921.** A Phase II Study Of Postoperative IMRT With Concurrent Cisplatin And Bevacizumab Followed By Carboplatin And Paclitaxel For Patients With Endometrial Cancer.
9. **ICRU Report 83. P**rescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam IMRT (2010).
10. **Van't Riet A,** (1997): A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37, 731-6.
11. **Jeanette Keil, Joanne Carda et al.** A dosimetric study using split x-jaw planning technique for the treatment of endometrial carcinoma, Med Dosim, 2020;45(3):278-283
12. **Marks LB, Carroll PR, et al.** The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1257–80.
13. **Roeske JC, Bonta D et al.** A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving IMRT whole-pelvic radiation therapy. Rad Onco l 2003; 69: 201–7.
14. **Simpson DR, Song WY, Moiseenko V, et al.** Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing IMRT and concurrent cisplatin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83: e81–6.
15. **Fiorino C, Fellin G, et al.** Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys 2008; 70: 1130–7.
16. **Mell LK, Kochanski JD, et al.** Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and IMRT pelvic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 1356–65.
17. **Mell LK, Schomas DA, Salama JK, et al.** Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 1431–7.

ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI THỂ TÍCH BÀNG QUANG VÀ TRỰC TRÀNG TRONG XẠ TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT VÀ GIÁ TRỊ CỦA HÌNH ẢNH 2D-KV TRONG CHUẨN BỊ BỆNH NHÂN TRƯỚC XẠ

Nguyễn Trung Hiếu[1], Phùng Thị Thu Hương[1], Đoàn Trung Hiệp[2], Trần Bá Bách[3]

TÓM TẮT

Mục đích: Nghiên cứu ảnh hưởng của sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng giữa các lần xạ đến vị trí của tuyến tiền liệt và giá trị của việc sử dụng hình ảnh 2D-kV trong đánh giá sự tái lập bàng quang và trực tràng trước mỗi lần xạ.

Đối tượng và phương pháp: 10 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt xạ trị kỹ thuật VMAT với mức liều 74 – 78Gy được chia làm 2 nhóm: 1 nhóm 4 bệnh nhân không được đánh giá sự chuẩn bị bàng quang, trực tràng bằng hình ảnh 2D-kV và 1 nhóm 6 bệnh nhân được chụp kV đánh giá trước khi chụp CBCT. Tổng số 286 chuỗi ảnh CBCT được phân tích. Tất cả đều được contour lại bàng quang và trực tràng và được so sánh thể tích với hình ảnh CT mô phỏng. Hình ảnh CBCT được matching với CT mô phỏng theo các mốc giải phẫu xương sau đó đánh giá sự di động của tuyến tiền liệt theo cả 3 hướng. Sự di lệch của tuyến tiền liệt và thể tích của bàng quang, trực tràng sẽ được ghi nhận và so sánh giữa 2 nhóm. Mối tương quan giữa thể tích bàng quang, trực tràng với sự di lệch của tuyến tiền liệt được đánh giá.

Kết quả: Các bệnh nhân nhóm 1 cho thấy sự khác nhau giữa thể tích bàng quang và trực tràng so với CT mô phỏng lần lượt là 101,3 ± 64,07ml và 9,7 ± 4,94ml. Tương tự ở nhóm 2 lần lượt là 32,9 ±14,9ml và 5,38 ± 3,78ml. Sự di lệch vị trí tuyến tiền liệt ở nhóm 1 theo cả 3 hướng Vrt, Lng, Lat lần lượt là -0,51mm (SD: 2,23), 1,25mm (SD: 2,12), 0,05mm (SD: 0,34) và ở nhóm 2 là -0,45mm (SD: 1,49), 1,19mm (SD: 1,31), -0,01mm (SD: 0,32). Sự di lệch của tuyến tiền liệt bị ảnh hưởng đáng kể bởi cả thể tích bàng quang và thể tích trực tràng ($p < 0.05$) ở nhóm 1. Tuy nhiên ở nhóm 2 không thấy sự tương quan giữa thể tích bàng quang và sự di lệch tuyến tiền liệt, thể tích trực tràng có tương quan yếu ($p < 0.05$) đến vị trí tuyến tiền liệt. PTV margin nhóm 1 tính được là 12,3mm, 6,4mm và 0,3mm trong khi nhóm 2 chỉ là 2,06mm, 3,9mm và 0,35mm theo các hướng AP,SI,LR.

Kết luận: Sự thay đổi về thể tích bàng quang và trực tràng trong toàn bộ quá trình xạ trị gây ảnh hưởng đáng kể đến sự di lệch của tuyến tiền liệt dẫn đến sự thiếu liều phân bố vào tuyến tiền liệt so với kế hoạch đồng thời phần thể tích trực tràng nằm trong PTV nhận mức liều cao cũng có thể tăng lên. Việc chụp CBCT hằng ngày là cần thiết để điều chỉnh, giúp giảm các sai số do sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng gây ra. Tuy nhiên, sự điều chỉnh này cũng chỉ có giới

[1]*CN. Kỹ thuật viên xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*
[2]*ThS.BS. Trưởng Khoa - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*
[3]*ThS. Kỹ sư xạ trị - Khoa Xạ trị - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trung Hiếu
Email: v.hieunt1@vinmec.com
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

hạn nếu sự thay đổi là quá lớn và cần yêu cầu chuẩn bị lại. Việc chụp CBCT nhiều lần là không nên. Điều quan trọng là sự tái lập. Sử dụng hình ảnh 2D-kV mang lại giá trị rất lớn trong việc đánh giá sự tái lập của bàng quang và trực tràng trước khi quyết định chụp CBCT.

Từ khóa: CBCT, 2D-kV, Xạ trị điều biến thể tích cung tròn, VMAT, Ung thư tuyến tiền liệt,…

SUMMARY

IMPACT OF BLADDER AND RECTUM VOLUME CHANGES ON PROSTATE DISPLACEMENT DURING RADIOTHERAPY: A COMPARATIVE STUDY USING 2D-KV IMAGING AND CBCT

Objective: The study aims to investigate the influence of bladder and rectum volume changes on the displacement of the prostate gland during radiotherapy. The research specifically focuses on evaluating the efficacy of bladder and rectum preparation using 2D-kV imaging compared to Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in assessing bladder and rectum restoration before each radiation session.

Participants and methods: Ten prostate cancer patients undergoing VMAT radiotherapy with a dose of 74 - 78Gy were divided into two groups. Group 1 (4 patients) did not undergo bladder and rectum preparation assessment using 2D-kV imaging, while Group 2 (6 patients) underwent kV imaging evaluation before CBCT scans. A total of 286 CBCT image sets were analyzed. Bladder and rectum contours were compared with simulated CT images. CBCT images were matched with simulated CT images using anatomical landmarks, and prostate gland motion in three dimensions was evaluated. Prostate displacement and bladder and rectum volumes were recorded and compared between the two groups. The correlation between bladder and rectum volumes and prostate displacement was assessed.

Results: In group 1, bladder and rectum volumes differed from the simulated CT volumes by 101.3 ± 64.07ml and 9.7 ± 4.94ml, respectively. In group 2, these differences were 32.9 ± 14.9ml and 5.38 ± 3.78ml. Prostate displacement in group 1 was -0.51mm (SD: 2.23) in the vertical direction, 1.25mm (SD: 2.12) in the longitudinal direction, and 0.05mm (SD: 0.34) in the lateral direction. In group 2, the displacement was -0.45mm (SD: 1.49) in the vertical direction, 1.19mm (SD: 1.31) in the longitudinal direction, and -0.01mm (SD: 0.32) in the lateral direction. Prostate displacement was significantly affected by both bladder and rectum volumes ($p < 0.05$) in group 1, while in group 2, only rectum volume had a weak correlation ($p < 0.05$) with prostate displacement. The calculated PTV margins for Group 1 were 12.3mm, 6.4mm, and 0.3mm in the AP, SI, and LR directions, respectively, while for group 2, they were 2.06mm, 3.9mm, and 0.35mm.

Conclusion: Changes in bladder and rectum volumes throughout the radiotherapy process significantly impact prostate displacement, leading to dose discrepancies in the prostate compared to the plan. Daily CBCT imaging is necessary for adjustments to mitigate errors caused by bladder and rectum volume changes. However, these adjustments have limitations if the changes are substantial, necessitating re-preparation. Frequent CBCT scans are not advisable. The key lies in restoration. The use of 2D-kV imaging holds significant value in evaluating bladder and rectum restoration before deciding on CBCT scans.

Keywords: CBCT, 2D-kV, VMAT, Prostate Cancer,…

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN năm 2020, thì trên thế giới ung thư tuyến tiền liệt đứng hàng thứ 3 trong các loại ung thư phổ biến với khoảng 1.4 triệu ca mắc mới mỗi năm, và đứng thứ 8 về tỉ lệ tử vong. Ở Việt Nam, thì tỉ lệ mắc thấp hơn, đứng thứ 8 trong các loại ung thư và tỉ lệ tử vong thứ 10. Ung thư tuyến tiền liệt là bệnh thường gặp ở nam giới đặc biệt độ tuổi trên 50, nhóm độ tuổi mắc cao nhất là trên 65.

Tuyến tiền liệt là một cơ quan sinh dục ở nam giới, bình thường chỉ nặng khoảng 20 - 25 gram ở người trưởng thành. Cơ quan này nằm ở phía dưới sau bàng quang và phía trên trước trực tràng. Đường niệu đạo đi xuyên qua tuyến tiền liệt và dẫn ra ngoài dương vật.

Đối với điều trị ung thư tuyến tiền liệt, xạ trị là phương pháp quan trọng cho các ung thư ở giai đoạn khu trú, tại chỗ. Phương pháp xạ trị bao gồm có thể là xạ trị ngoài đơn thuần hoặc xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát. Ngày nay, với sự phát triển của các kỹ thuật xạ trị công nghệ cao và thiết bị hiện đại thì việc phân bố mức tổng liều lên đến 74 - 80Gy vào tuyến tiền liệt mà vẫn đảm bảo được an toàn cho các cơ quan lành chỉ trong một chu trình xạ trị ngoài là điều có thể thực hiện đơn giản trong việc lập kế hoạch. Đó là các kỹ thuật điều biến cường độ hay điều biến cường độ theo thể tích cung tròn (IMRT, VMAT) cùng với sự hỗ trợ của các kỹ thuật hướng dẫn hình ảnh trước khi điều trị (IGRT). Đối với xạ trị ngoài tuyến tiền liệt, một bàng quang căng tiểu sẽ giúp đẩy ruột non lên phía trên và có thể ra ngoài hẳn trường chiếu xạ. Vị trí của tuyến tiền liệt không cố định mà chịu ảnh hưởng từ sự thay đổi thể tích của bàng quang và trực tràng. Trong khi đó, bàng quang và trực tràng là những cơ quan thay đổi độ lớn, kích thước hằng ngày và từng thời điểm khác nhau. Sự thay đổi này có thể gây ảnh hưởng đáng kể đến phân bố liều vào các cơ quan này dẫn đến có thể xảy ra các độc tính xạ trị muộn.

Đã có nhiều nghiên cứu tính liều cho thấy sự thay đổi về thể tích bàng quang, trực tràng và tác động của nó lên phân bố liều. David Pearson và cộng sự trong một nghiên cứu[1] thấy rằng có sự tăng liều nhận được lên bàng quang trong khi thể tích bàng quang giảm và với trực tràng thì ngược lại trong suốt quá trình xạ trị. Neil McParland et al.[2] cũng quan sát thấy có sự khác nhau đáng kể giữa thể tích và liều của bàng quang và trực tràng so với CT lập kế hoạch. Landoni et al.[3] cũng nghiên cứu về ảnh hưởng của sai số cài đặt và di động của các cơ quan trong xạ trị tuyến tiền liệt và thấy rằng dù liều phân bố vào trực tràng rất khác so với kế hoạch nhưng không ảnh hưởng quá lớn đến bao phủ liều vào tuyến tiền liệt.

Để đảm bảo sự chính xác trong phân bố liều thì việc quan trọng là cần tái lập được trạng thái bàng quang và trực tràng giống với khi mô phỏng. Đây là thách thức lớn bởi 2 cơ quan này có sự thay đổi kích thước theo từng ngày xạ, phụ thuộc rất nhiều vào sự chuẩn bị của bệnh nhân. CBCT (cone beam computer tomography) là một công cụ hướng dẫn hình ảnh để đánh giá sự thay đổi thể tích các cơ quan và điều chỉnh để đạt sự chính xác về vị trí cài đặt và thể tích điều trị. Tuy nhiên, nếu sự thay đổi của bàng quang và trực tràng là quá lớn gây sai khác lớn về phân bố liều thì sẽ không thể điều chỉnh vị trí được và cần phải chuẩn bị lại. Và nếu thế, việc chụp CBCT nhiều lần để đánh giá sẽ gây tăng liều lên các cơ quan trong vùng điều trị cũng như liều phơi nhiễm toàn thân cho bệnh nhân. Vì vậy, tại Trung tâm Xạ trị Bệnh viện Vinmec Times City đã dùng phương pháp chụp 2D-kV để đánh giá sự chuẩn bị bàng quang và

trực tràng của NB trước khi chụp CBCT. Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá xem sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng có ảnh hưởng thế nào đến vị trí của tuyến tiền liệt và giá trị của việc sử dụng hình ảnh 2D-kV trong việc đánh giá sự tái lập của bàng quang, trực tràng trước mỗi lần xạ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu 10 bệnh nhân xạ trị ung thư tuyến tiền liệt dùng kỹ thuật xạ trị VMAT với mức liều từ 74 - 78Gy và 286 hình ảnh CBCT được phân tích.

2.1. Chụp CT mô phỏng: Tất cả các bệnh nhân được chuẩn bị bàng quang đầy và trực tràng rỗng trước khi chụp CT mô phỏng. Bệnh nhân được yêu cầu đại, tiểu tiện hết sau đó uống 300 - 500ml nước và ghi lại thời gian bắt đầu uống nước. Thời gian bệnh nhân nhịn tiểu tính từ lúc bắt đầu uống nước đến lúc thu nhận xong dữ liệu hình ảnh CT. Về trực tràng, bệnh nhân được chụp hình ảnh scout trên máy CT để đánh giá xem đã thực sự ở trạng thái rỗng hay chưa. Vì đôi khi bệnh nhân đã đi đại tiện nhưng khi chụp lên vẫn còn phân hoặc khí bên trong trực tràng. Nếu chưa đạt yêu cầu bệnh nhân sẽ được chuẩn bị lại trực tràng hoặc có thể được chỉ định sử dụng thuốc thụt trực tràng (hình ảnh 1). Tất cả bệnh nhân đều được sử dụng bộ dụng cụ cố định vùng tiểu khung của hãng CIVCO (Hipfix position, Thermoplastic, Feet or Knee support) (hình ảnh 2 bộ dụng cụ và tư thế BN).



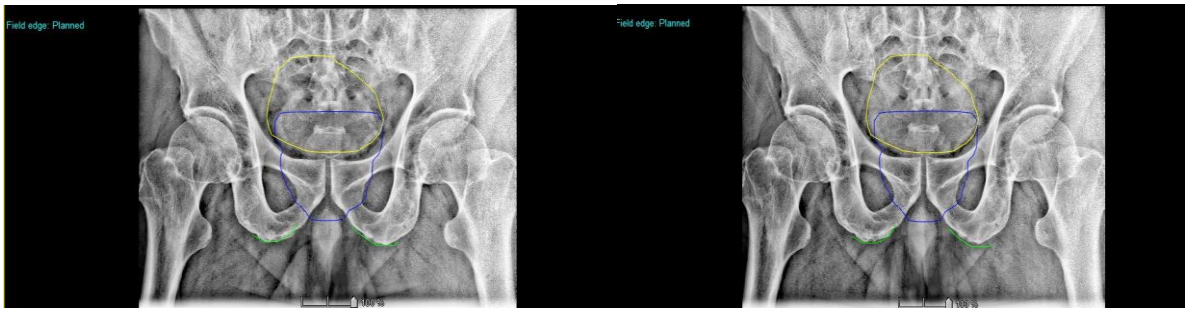
Hình 1. Trực tràng có hơi cần chuẩn bị lại



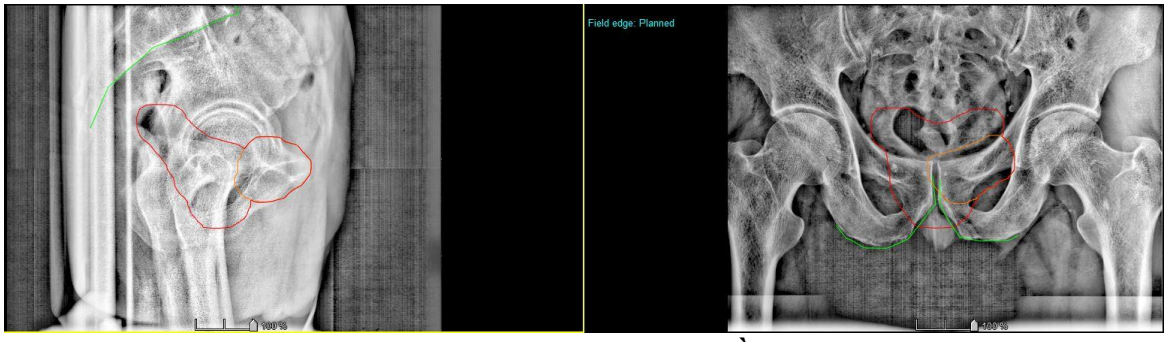
Hình 2. Dụng cụ cố định bệnh nhân

2.2. Lập kế hoạch xạ trị: Tất cả bệnh nhân đều được lập kế hoạch VMAT với 2 - 3 full ARC cho mức liều tổng từ 74 - 78Gy và trải liều 2Gy mỗi Fraction. PTV margin được lấy đều tất cả các hướng là 5mm và sau đó cropt phần chồng lấn lên trực tràng để loại bỏ hoàn toàn trực tràng ra khỏi PTV.

2.3. Xác minh trước điều trị: Tất cả bệnh nhân đều được yêu cầu chuẩn bị bàng quang và trực tràng giống như mô phỏng bao gồm đi đại tiểu tiện, sau đó uống nước và chờ bàng quang đầy theo thời gian đã được ghi lại (đôi khi phụ thuộc vào cảm giác của NB). Chụp 2D-kV hằng ngày để matching theo các mốc giải phẫu xương và dịch vị trí để triệt tiêu sai số do setup. Sẽ có 2 nhóm bệnh nhân được chia ra để phân tích. Nhóm 1 gồm các bệnh nhân được chụp CBCT ngay sau khi matching hình ảnh 2D-kV với các mốc giải phẫu xương đạt yêu cầu. Nhóm 2 là các bệnh nhân được đánh giá sự tái lập bàng quang và trực tràng bằng hình ảnh 2D-kV đến khi đạt yêu cầu mới chuyển sang chụp CBCT đánh giá các hình thái về hình dạng, thể tích các cơ quan. Khi đánh giá bằng 2D-kV chưa đạt yêu cầu, bệnh nhân được cho ra ngoài chuẩn bị lại (hình ảnh 3 và 4). Các hình ảnh CBCT cũng được chụp hằng ngày.

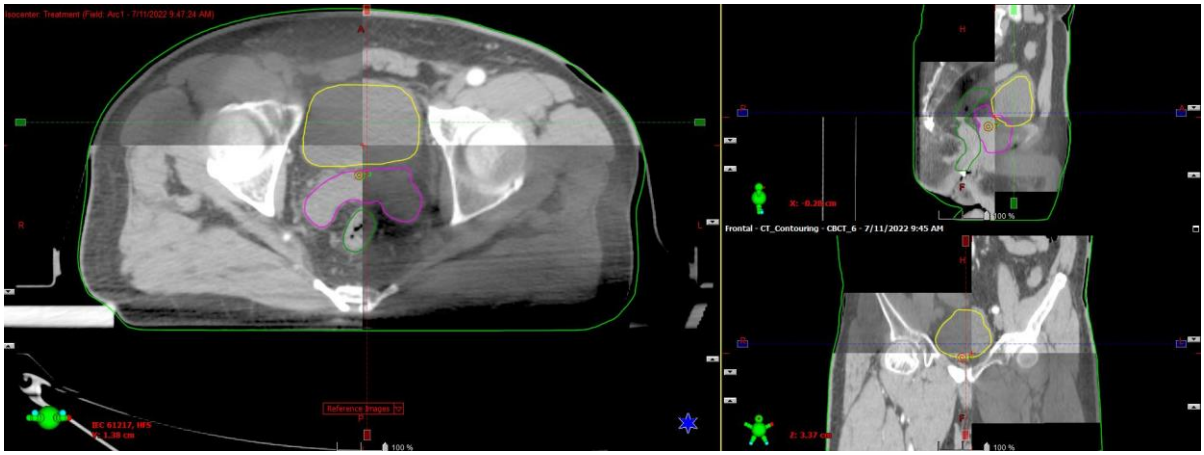


Hình 3. Đánh giá bàng quang khi chưa đạt và sau khi chờ đến khi đạt yêu cầu



Hình 4. Hình ảnh hơi ở trực tràng nằm trong PTV

2.4. Vẽ lại các thể tích trên CBCT: Bàng quang và trực tràng được xác định và vẽ lại trên tất cả các chuỗi CBCT và được xác nhận lại bởi các bác sĩ xạ trị. Các chuỗi CBCT được matching với hình ảnh CT lập kế hoạch bằng các mốc giải phẫu xương. Sau đó, matching lại theo vị trí tuyến tiền liệt và sự di lệch giữa 2 lần matching là sự di lệch của tuyến tiền liệt. Các dữ liệu về thể tích bàng quang, trực tràng và sự di động của tuyến tiền liệt được ghi nhận tương ứng với từng hình ảnh CBCT (hình ảnh 5).



Hình 5 Hình ảnh bàng quang, trực tràng trên CBCT được contour và matching với CT planning

2.4.1. Đánh giá sự di lệch tuyến tiền liệt: Sự di lệch theo cả 3 hướng Vertical (AP), Longitudinal (SI), Lateral (LR) so với vị trí sau matching bằng mốc giải phẫu xương được ghi nhận chính là sự di lệch của tuyến tiền liệt hằng ngày. Sự di lệch được so sánh trên 2 nhóm bệnh nhân. Dựa trên sai số di lệch tuyến tiền liệt, tính PTV margin cho cả 2 nhóm bệnh nhân theo công thức Van Herk: $(2.5\ \Sigma + 0.7\ \sigma)$[4].

2.4.2. Đánh giá sự tái lập thể tích bàng quang và trực tràng khi điều trị: Thể tích bàng quang và trực tràng trên CBCT hằng ngày cũng được ghi nhận. Sự thay đổi thể tích được tính toán và so sánh trên 2 nhóm bệnh nhân và đánh giá mức độ tái lập.

2.4.3. Đánh giá tương quan giữa sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng với sự di lệch tuyến tiền liệt: Tương quan giữa sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng với sự di lệch của tuyến tiền liệt sẽ được đánh giá (tương quan Pearson) trên 2 nhóm bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sự di lệch vị trí tuyến tiền liệt:

Vị trí tuyến tiền liệt thay đổi so với CT lập kế hoạch ở nhóm 1 (các bệnh nhân không được đánh giá sự tái lập bàng quang, trực tràng bằng 2D-kV) ghi nhận được là -0,51mm (SD: 2,23), 1,25mm (SD: 2,12), 0,05mm (SD: 0,34) lần lượt tương ứng các hướng AP, SI, LR. Tương tự đối với nhóm 2, sự di động lần lượt được ghi nhận là -0,45mm (SD: 1,49), 1,19mm (SD: 1,31), -0,01mm (SD: 0,32). Sự di động của tuyến tiền liệt của từng bệnh nhân trong toàn bộ quá trình xạ trị được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Sự di động tuyến tiền liệt ở cả 2 nhóm bệnh nhân

	Nhóm 1						**Nhóm 2**					
	AP		**SI**		**LR**		**AP**		**SI**		**LR**	
	Mean (mm)	**SD (mm)**	**Mean (mm)**	**SD (mm)**	**Mean (mm)**	**SD (mm)**	**Mean (mm)**	**SD (mm)**	**Mean (mm)**	**SD (mm)**	**Mean (mm)**	**SD (mm)**
BN1	0.54	1.31	2.74	1.89	0.05	0.22	-1.05	1.75	0.27	0.902	0.027	0.16
BN2	-4	2.05	-1	1.49	-0.2	0.63	0.87	0.76	2.15	0.99	0.15	0.49
BN3	-2.61	0.87	-0.69	0.75	0	0	-1.16	1.19	1.05	1.12	-0.24	0.43

BN4	0.45	1.65	0.77	0.92	0.18	0.4	-1.02	1.28	0.73	1.37	-0.26	0.16
BN5	-	-	-	-	-	-	0.405	0.166	1.67	1.08	0	0
BN6	-	-	-	-	-	-	-0.8	1.01	1.27	1.67	0	0
Σ (SD)	**2.26**		**1.71**		**0.16**		**0.87**		**0.67**		**0.16**	
σ(RMS)		**1.94**		**1.28**		**0.29**		**0.77**		**1.64**		**0.11**

3.2. Sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng: Thể tích bàng quang và trực tràng trên các ảnh CBCT được ghi nhận và so sánh với bàng quang và trực tràng trên CT lập kế hoạch. Kết quả cho thấy sự thay đổi trung bình thể tích bàng quang ở nhóm 1 là 101,3 ± 64,1 (SD) ml và ở nhóm 2 là 32,9 ± 15 (SD) ml. Tương tự với thể tích trực tràng, nhóm 1 có sự thay đổi trung bình là 9,7 ± 4,9ml và nhóm 2 là 5,38 ±3,78ml. Thể tích trung bình bàng quang và trực tràng của các bệnh nhân trong toàn bộ quá trình xạ được ghi nhận chi tiết trong bảng 2 và bảng 3.

Bảng 2. Thể tích bàng quang và sự thay đổi trung bình của thể tích bàng quang so với CT lập kế hoạch

	Nhóm 1			**Nhóm 2**		
	Thể tích CT planning (ml)	**Thể tích trung bình CBCT (ml)**	**Thay đổi trung bình (ml)**	**Thể tích CT planning (ml)**	**Thể tích trung bình CBCT (ml)**	**Thay đổi trung bình (ml)**
BN1	368,8	233,3	135,5	299,48	275,3	24.2
BN2	497,3	329,4	167,9	271,58	331,4	59.8
BN3	371,4	292,1	79,4	286,06	304	18
BN4	165,9	188,3	101,3	191.32	138	35.5
BN5	-	-	-	149,11	185,1	36
BN6	-	-	-	314,48	338	23.8
Mean	350,87	260,76	**101.3**	248,98	261,95	**32.9**
SD	137,11	54,07	**64.1**	63,71	75,09	**15**

Bảng 3. Thể tích trực tràng và sự thay đổi trung bình của thể tích trực tràng so với CT lập kế hoạch

	Nhóm 1			**Nhóm 2**		
	Thể tích CT planning (ml)	**Thể tích trung bình CBCT (ml)**	**Thay đổi trung bình (ml)**	**Thể tích CT planning (ml)**	**Thể tích trung bình CBCT (ml)**	**Thay đổi trung bình (ml)**
BN1	52,69	49,87	2,82	53.2	51.96	1,24
BN2	50,3	40,76	9,54	42.47	38.23	4,24
BN3	61,66	49,15	12,5	52.97	62.54	9,57
BN4	59,23	45,29	14	54.02	46.51	7,5
BN5	-	-	-	30.88	29.93	0,95
BN6	-	-	-	47.22	38.45	8,7
Mean	55,97	46,26	**9,7**	46,79	44,6	**5,38**
SD	4,63	4,13	**4,94**	8,2	10,6	**3,78**

3.3. Tương quan giữa sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng với sự di lệch tuyến tiền liệt: Sự thay đổi thể tích bàng quang ở các bệnh nhân nhóm 1 có ảnh hưởng đáng kể đến vị trí của tuyến tiền liệt theo cả 2 hướng AP và SI ($p < 0,05$, với hệ số tương quan Pearson lần lượt là -0,354 và -0,313). Thể tích trực tràng cũng liên quan đến sự di động của tuyến tiền liệt theo 2 hướng AP và LR ($p < 0,05$, hệ số tương quan Pearson lần lượt là 0,23 và 0,32) (Bảng 4). Ở nhóm 2, không thấy có sự tương quan giữa sự thay đổi thể tích bàng quang và sự di động tuyến tiền liệt ($p > 0,05$ ở tất cả các hướng). Tuy nhiên, khi thể tích trực tràng thay đổi thì thấy có sự liên quan với di dộng tuyến tiền liệt theo cả 3 hướng AP, SI, LR với hệ số tương quan lần lượt là -0,42, -0,19 và -0,15 ($p < 0,05$ cho cả 3 hướng) (Bảng 5).

Bảng 4. Tương quan giữa sự thay đổi thể tích bàng quang, trực tràng với di dộng tuyến tiền liệt (Nhóm 1)

Correlations						
		Bladder. Group 1	**Rectum. Group 1**	**Vrt. Group 1**	**Lng. Group 1**	**Lat. Group 1**
Bladder.Group 1	Pearson Correlation	1	.222*	-.354**	-.313**	.032
	Sig. (2-tailed)		.043	.001	.004	.772
	N	84	84	84	84	84
Rectum.Group 1	Pearson Correlation	.222*	1	.227*	.133	.317**
	Sig. (2-tailed)	.043		.037	.229	.003
	N	84	84	84	84	84

**. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).*

***. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).*

Bảng 5. Tương quan giữa sự thay đổi thể tích bàng quang, trực tràng với di dộng tuyến tiền liệt (Nhóm 2)

Correlations						
		Bladder. Group 2	**Rectum. Group 2**	**Vrt. Group 2**	**Lng. Group 2**	**Lat. Group 2**
Bladder. Group 2	Pearson Correlation	1	.127	.119	.064	-.081
	Sig. (2-tailed)		.072	.091	.364	.251
	N	202	202	202	202	202
Rectum. Group 2	Pearson Correlation	.127	1	-.419**	-.187**	-.147*
	Sig. (2-tailed)	.072		.000	.008	.037
	N	202	202	202	202	202

***. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).*

**. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).*

IV. BÀN LUẬN

Sự di động và biến dạng của bia điều trị cũng như các cơ quan nguy cấp lân cận sẽ ảnh hưởng đáng kể sự chính xác và hiệu quả xạ trị, đặc biệt với kỹ thuật VMAT. Định lượng được sự di động và kiểm soát sự thay đổi này sẽ giúp chúng ta xác định được PTV margin thích hợp. Đặc biệt đối với xạ trị ung thư tuyến tiền liệt với mức liều rất cao, thì ngoài việc đảm bảo PTV bao phủ được hết tuyến tiền liệt bao gồm cả sự di dộng thì cần phải tránh hết mức có thể cho trực tràng càng nhiều càng tốt. Để thực hiện được việc này, cần phải có quy trình và phương pháp quản lý chặt chẽ, kết hợp với việc ứng dụng xạ trị hướng dẫn hình ảnh (IGRT) để đảm bảo sự tái lập về thể tích bàng quang và trực tràng trong mỗi buổi xạ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện 1 giải pháp để đánh giá sơ bộ sự tái lập của bàng quang và trực tràng đó là dùng hình ảnh 2D – kV để tham khảo trước khi thực hiện chụp CBCT. Để chứng minh hiệu quả của giải pháp này thì chúng tôi tiến hành so sánh giữa 2 nhóm bệnh nhân về sự thay đổi các thể tích của bàng quang và trực tràng, và sự tác động của chúng đến sự di lệch của tuyến tiền liệt, phương pháp như mô tả ở phần trên.

Về sự thay đổi thể tích của bàng quang, ở nhóm 1 thấy lượng thể tích thay đổi trung bình là khoảng 29% (101,3ml sai khác so với 350,8ml ở CT lập kế hoạch) trong khi ở nhóm 2 chỉ là khoảng 13% (32,9ml so với 248,9ml ở CT lập kế hoạch). So sánh trong một nghiên cứu khác của Om Prakash Gurjar[5] thấy sự thay đổi trung bình khoảng 27,5% tương đương với các bệnh nhân nhóm 1 trong nghiên cứu này.

Về thể tích trực tràng, lượng thể tích thay đổi trung bình ở nhóm 1 là 9,7ml sai khác tương đương 17,3% so với thể tích trực tràng ở CT lập kế hoạch. Ở nhóm 2, chỉ số này là 5,38ml sai khác 11,4% so với CT lập kế hoạch. So với nghiên cứu của Om Prakash Gurjar có sai khác 21,7%. Có thể thấy các bệnh nhân nhóm 2 trong nghiên cứu này đạt mức độ tái lập thể tích bàng quang và trực tràng rất cao, do có sự chuẩn bị và áp dụng các tiêu chuẩn khắt khe cùng với việc được đánh giá độ tái lập bằng hình ảnh 2D-kV trước khi chụp CBCT.

Nhóm 1 thấy có sự tương quan đáng kể giữa thể tích bàng quang và sự di lệch vị trí tuyến tiền liệt ở hướng AP và SI với hệ số tương quan Pearson lần lượt là -0,354 và -0,313 ($p < 0,05$). Thể tích trực tràng có liên quan đến sự di lệch tuyến tiền liệt ở 2 hướng AP và LR với hệ số tương quan là 0,227 và 0,317 ($p < 0,05$), nhưng không có ý nghĩa với sự di lệch theo hướng SI. Đối với nhóm 2, không thấy có sự tương quan giữa thể tích bàng quang với sự di lệch tuyến tiền liệt ($p > 0,05$), còn sự thay đổi thể tích trực tràng có tương quan với di lệch tuyến tiền liệt theo hướng AP với hệ số -0,419, 2 hướng còn lại có tương quan yếu với hệ số -0,19 và 0,15 ($p < 0,05$). Có thể thấy nhóm 1, sự thay đổi thể tích cả bàng quang và trực tràng đều ảnh hưởng đến sự di dộng của tuyến tiền liệt theo một xu hướng nhất định có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên nhóm 2 sự thay đổi này không thấy ảnh hưởng đáng kể đến vị trí tuyến tiền liệt. Điều này có thể giải thích do sự thay đổi thể tích bàng quang, trực tràng ở nhóm 2 là khá nhỏ nên gần như không gây ra sự di lệch của tuyến tiền liệt.

Về sự di động của tuyến tiền liệt, các bệnh nhân đều được chụp xác minh vị trí hằng ngày nên có thể bỏ qua sai số do setup, vậy nên sự di dộng của tuyến tiền liệt trong toàn bộ quá trình xạ trị sẽ là yếu tố để tính toán PTV margin áp dụng cho một đơn vị

thực hành xạ trị. Trong nghiên cứu này từ các thông số di lệch của tuyến tiền liệt, các sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ) đã được tính toán. Áp dụng công thức Van Herk: PTV margin = (2.5Σ + 0.7σ) tính toán được margin cho các hướng AP, SI, LR cho các bệnh nhân nhóm 1 lần lượt là 12,3mm, 6,4mm và 0,3mm. Tương tự như vậy, ở nhóm 2 margin tính được lần lượt là 2,06mm, 3,9mm và 0,35mm. So sánh giữa 2 nhóm có thể thấy di lệch của tuyến tiền liệt chủ yếu theo 2 hướng AP, SI và nhóm 2 có sự di lệch nhỏ hơn rõ rệt. Nguyên nhân do sự tái lập thể tích bàng quang và trực tràng tốt hơn nên sự ổn định vị trí tuyến tiền liệt cũng cao hơn. Hiện tại, Trung tâm Xạ trị Vinmec Times City áp dụng mở PTV margin cho tuyến tiền liệt là từ 5 - 10mm tùy hướng. Đặc biệt, theo hướng AP về phía trực tràng, PTV margin được cắt bỏ để loại hoàn toàn trực tràng ra khỏi PTV. Như vậy, nếu theo "margin" tính toán được ở nhóm 1, có thể sẽ không đảm bảo phân bố liều theo kế hoạch (12,3mm cho hướng AP). Nhóm 2 cho thấy sự đảm bảo hoàn toàn với việc sử dụng công thức mở biên như hiện nay và còn có thể giảm hơn nữa khi việc sử dụng CBCT hằng ngày kết hợp với dùng 2D-kV để đánh giá sự chuẩn bị của bệnh nhân.

Dùng CBCT hằng ngày là cần thiết. Tuy nhiên, việc này sẽ làm tăng liều bức xạ lên bệnh nhân. Theo một nghiên cứu của Walter et al.[6], các giá trị liều tăng thêm trong 1 lần chụp CBCT đã được đo đối với trực tràng, bề mặt và vị trí trung tâm cơ thể, nếu CBCT được sử dụng hằng ngày thì liều tăng thêm trên toàn bộ quá trình xạ trị của bệnh nhân tối đa là 39 fx cũng vẫn ở mức không đáng kể so với ngưỡng giá trị liều đối với các cơ quan nguy cấp. Nhưng không thể chụp quá nhiều lần CBCT trên một ngày điều trị. Do vậy đánh giá sự chuẩn bị đạt yêu cầu về bàng quang và trực tràng trước khi chụp CBCT sẽ mang lại giá trị to lớn, vừa đạt hiệu quả trong điều trị vừa giảm liều phơi nhiễm nếu chụp nhiều lần CBCT. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, việc sử dụng hình ảnh 2D – kV đã chứng minh được giá trị trong việc đánh giá sự chuẩn bị bàng quang và trực tràng để đạt được mức tái lập cao nhất. Để thực hiện phương pháp này cần sự phối hợp chặt chẽ giữa bệnh nhân và nhân viên y tế trong chuẩn bị và kinh nghiệm của người KTV trong đánh giá về mặt hình ảnh học để đưa ra quyết định tiếp tục chụp CBCT ngay hay không.

V. KẾT LUẬN

Sự thay đổi về thể tích bàng quang và trực tràng trong toàn bộ quá trình xạ trị nếu không kiểm soát được gây ảnh hưởng đáng kể đến sự di lệch của tuyến tiền liệt dẫn đến sự thiếu liều phân bố vào tuyến tiền liệt so với kế hoạch đồng thời phần thể tích trực tràng nằm trong PTV nhận mức liều cao cũng có thể tăng lên. Việc chụp CBCT hằng ngày là cần thiết để điều chỉnh, giúp giảm các sai số do sự thay đổi thể tích bàng quang và trực tràng gây ra. Tuy nhiên, sự điều chỉnh này cũng chỉ có giới hạn nếu sự thay đổi là quá lớn và cần yêu cầu chuẩn bị lại. Việc chụp CBCT nhiều lần là không nên. Điều quan trọng là sự tái lập. Do vậy, việc sử dụng hình ảnh 2D-kV mang lại giá trị rất lớn trong việc đánh giá sự tái lập của bàng quang và trực tràng trước khi quyết định chụp CBCT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pearson D., Gill S.K., Campbell N., Reddy K.** Dosimetric and volumetric changes in the rectum and bladder in patients receiving CBCT-guided prostate IMRT: analysis based on daily CBCT dose calculation. J Appl Clin Med Phys. 2016; 17: 107–117. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
2. **McParland N, Pearson M, Wong J, Sigur I, Stenger C, Tyldesley S.** Quantifying daily variation in volume and dose to the prostate, rectum and bladder using cone-beam computerised tomography. J Radiother Pract. 2014; 3(1):79–86. [Google Scholar].
3. **Landoni V, Saracino B, Marzi S, et al.** A study of the effect of setup errors and organ motion on prostate cancer treatment with IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65(2):587–94. [PubMed] [Google Scholar].
4. **van Herk M:** Errors and margins in radiotherapy. Semin Radiat Oncol 2004, 14: 52-64. 10.1053/j.semradonc.2003.10.003.
5. **A study on prostate movement and dosimetric variation because of bladder and rectum volumes changes during the course of image-guided radiotherapy in prostate cancer.**
6. **Om Prakash Gurjar, a,∗ Ramesh Arya, a and Harsh Goyal,** Prostate Int. 2020 Jun; 8(2): 91–97.
7. **Published online 2020 Feb 27.** doi: 10.1016/j.prnil.2019.12.003.
8. **Walter C., Boda-Heggemann J., Wertz H., Loeb I., Rahn A., Lohr F.** Phantom and in-vivo measurements of dose exposure by image-guided radiotherapy (IGRT): MV portal images vs. kV portal images vs. cone-beam CT. Radiother Oncol. 2007; 85: 418–423. [PubMed] [Google Scholar].
9. **Chen Z., Yang Z., Wang J., Hu W.** Dosimetric impact of different bladder and rectum filling during prostate cancer radiotherapy. Radiat Oncol. 2016; 11: 103. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
10. **Padhani A.R., Khoo V.S., Suckling J., Husband J.E., Leach M.O., Dearnaley D.P.** Evaluating the effect of rectal distension and rectal movement on prostate gland position using cine mri. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 44: 523–533. [PubMed] [Google Scholar].
11. **Moiseenko V., Liu M., Kristensen S., Gelowitz G., Berthelet E.** Effect of bladder filling on doses to prostate and organs at risk: A treatment planning study. J Appl Clin Med Phys. 2006; 8:55–68. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
12. **Poli A.P.D.F., Dias R.S., Giordani A.J., Segreto H.R.C., Segreto R.A.** Strategies to evaluate the impact of rectal volume on prostate motion during three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Radiol Bras. 2016; 49: 17–20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
13. **Redding D.J., Bragg C.M.** Assessment of the dosimetric consequences of prostate movement through rectal distension for patients receiving 3DCRT. J Radiother Pract. 2011; 10: 147–158. [Google Scholar].

ĐIỀU DƯỠNG – CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

THỰC TRẠNG KIẾN THỨC, THỰC HÀNH VỀ PHÒNG VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ VÚ CỦA NỮ CÁN BỘ VIÊN CHỨC BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Hoàng Thị Thùy Linh[1], Trần Bảo Ngọc[2], Vũ Bích Huyền[1], Phan Thị Loan[1], Đào Trọng Quân[2]

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 250 nữ cán bộ tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên nhằm đánh giá kiến thức và thực hành của nữ cán bộ viên chức trong việc phòng và phát hiện sớm ung thư vú.

Kết quả: Hiểu biết về mức độ nghiêm trọng của ung thư vú tương đối cao. Tuy nhiên kiến thức về nguy cơ còn thấp về chế độ ăn nhiều mỡ động vật sẽ làm tăng nguy cơ ung thư vú chưa đạt 58,4%, sử dụng thuốc tránh thai có chứa Estrogen kéo dài làm tăng nguy cơ ung thư vú chưa đạt 41,6%. Vẫn còn 38% chưa từng khám vú, tần suất thi thoảng khám chiếm tỷ lệ cao nhất 54,3%, khám và được hướng dẫn khám bởi nhân viên y tế rất thấp 16,2%.

Thực hành tự khám vú có (35,5%) biết rằng phải sử dụng lực đè khác nhau tác động lên vùng vú khi thực hiện tự khám vú, 48,2% khi tự khám vú thực hiện khám cả 2 vú, chỉ có 37,3% đối tượng biết dùng tay trái để khám vú phải và ngược lại, đồng thời chỉ có 36,4% trong số họ biết quan sát vú khi thực hành tự khám vú.

Kết luận: Các kiến thức nền tảng và thực hành về phòng và phát hiện sớm ung thư vú của nữ cán bộ viên chức đạt tỷ lệ thấp.

Từ khóa: Kiến thức, thực hành, Ung thư vú, cán bộ y tế.

[1]*Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên*
[2]*Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thùy Linh
Email: linhbvdktn@gmail.com
Ngày nhận bài: 14/9/2023
Ngày phản biện: 15/9/2023
Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

SUMMARY

REALITY OF KNOWLEDGE, PRACTICE ON PREVENTION AND EARLY DETECTION OF BREAST CANCER OF FEMALE HOSPITAL OFFICIALS THAI NGUYEN CENTRAL

A cross-sectional descriptive study was conducted on 250 female officers at Thai Nguyen Central Hospital to evaluate the knowledge and practices of female officers in preventing and early detecting breast cancer.

Results: Understanding of the severity of breast cancer was relatively high. However, knowledge about the risk is still low that a diet high in animal fat will increase the risk of breast cancer has not yet reached 58.4%. Prolonged use of birth control pills containing estrogen has not yet increased the risk of breast cancer. reached 41.6%. There are still 38% who have never had a breast examination, the frequency of occasional examination accounts for the highest rate of 54.3%, and the frequency of examination and being guided by medical staff is very low at 16.2%.

Practice breast self-examination yes (35.5%) know that they must use different pressure on the breast area when performing breast self-examination. 48.2% of breast self-examiners do both breast self-examination, only 37.3% of the subjects knew how to use their left hand to examine their right breast and vice versa, and only 36.4% of them knew how to observe their breasts when practicing breast self-examination.

Conclusion: The basic knowledge and practice of breast cancer prevention and early detection among female officials is at a low rate.

Keywords: Knowledge, practice, breast cancer, health workers.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất cũng là nguyên nhân gây tử vong chính ở phụ nữ trên toàn thế giới. Theo GLOBOCAN 2018, ước tính năm trên toàn thế giới có khoảng 2,1 triệu ca mới mắc ung thư vú, chiếm 11,6% trong các loại ung thư, số trường hợp tử vong do ung thư vú là 881.000 trường hợp, đến GLOBOCAN 2020 cho thấy ung thư vú nữ đã vượt qua ung thư phổi là loại ung thư được chẩn đoán phổ biến nhất ước tính có khoảng 2,3 triệu ca mắc mới (11,7%)[6][7]. Tại Việt nam, ước tính năm 2020, số ca mắc UTV là 38,1/100.000[6], trên 80% bệnh nhân đến khám và điều trị bệnh ở giai đoạn muộn chủ yếu là do chưa có hiểu biết đúng về cách phòng và phát hiện sớm bệnh UTV[2]. Trong khi tỷ lệ sống của người bệnh UTV nếu được phát hiện ở giai đoạn sớm là 96,3%[11] và ở giai đoạn muộn có di căn xa thì tỷ lệ sống giảm xuống chỉ còn 20%[13].

Sàng lọc và phát hiện sớm UTV là một trong những nội dung quan trọng của hầu hết các chương trình phòng chống ung thư. UTV có thể phát hiện sớm bằng các phương pháp: Tự khám vú (TKV), khám vú lâm sàng và chụp nhũ ảnh. Trong đó TKV hàng tháng kết hợp với khám vú định kỳ tại các cơ sở y tế là chiến lược để phát hiện sớm UTV cho phụ nữ từ trên 20 tuổi[12]. TKV là một phương pháp an toàn, đơn giản, không tốn kém về thời gian và kinh tế, việc tầm soát và phát hiện sớm UTV sẽ giúp điều trị bệnh càng đơn giản, hiệu quả điều trị càng cao, chi phí điều trị càng thấp[4].

Kiến thức, thực hành về bệnh UTV của phụ nữ liên quan mật thiết với việc phòng chống UTV. Ở nước ta, tỷ lệ kiến thức, thái độ, thực hành về bệnh ung thư vú của phụ nữ còn thấp. Mặc dù TKV có ảnh hưởng tích cực đến phát hiện sớm các khối u tại vú, nhưng thực tế tỷ lệ phụ nữ thực hiện TKV còn hạn chế. Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên có gần 800 cán bộ viên chức là nữ nhưng chưa có nghiên cứu nào tiến hành về vấn đề tầm soát UTV cho nữ cán bộ viên chức, xuất phát từ thực tế đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu ***"Đánh giá kiến thức, thực hành về phòng và phát hiện ung thư vú của nữ cán bộ viên chức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên".***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nữ cán bộ viên chức BVTWTN.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tuổi từ 25 trở lên.
- Không có thai và cho con bú. Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Được chẩn đoán hoặc điều trị bệnh lý tuyến vú cấp tính như áp xe tuyến vú, viêm tắc tuyến vú...
- CBVC vắng mặt do đi học dài hạn.
- Nữ cán bộ viên chức công tác tại Trung tâm Ung Bướu, Trung tâm sản.

- Từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: Từ tháng 03/ 2023 đến tháng 09/2023.

- Địa điểm: Tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

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

2.3.2. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức cỡ mẫu mô tả một tỷ lệ:

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

Trong đó:

- n = Cỡ mẫu tối thiểu.

- $Z_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy (Với độ tin cậy 95% thì $Z_{(1-\alpha/2} = 1,96$).

- p: 0,647 (Tỷ lệ tự khám vú theo nghiên cứu của tác giả Đỗ Kim Sơn và Trần Vũ năm 2009 là 64,7%)[5].

- d: Độ sai lệch mong muốn, chọn d = 0,064.

Từ công thức đó tính được, n = 244, làm tròn lên 250 người.

2.3.3. Phương pháp chọn mẫu:

Sử dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên đơn để chọn mẫu nghiên cứu.

2.3.4. Phương pháp thu thập số liệu:

Thu thập số liệu mô tả theo theo bộ câu hỏi soạn sẵn, tiến hành điền các thông tin vào phiếu khảo sát và kiểm tra phiếu sau khi hoàn thành.

2.4. Bộ công cụ và các tiêu chí đánh giá:

Bộ công cụ được phát triển dựa trên bộ công cụ nghiên cứu của tác giả Lê Dung (2009)[3] gồm 3 phần:

- Phần 1: Gồm 4 câu hỏi về tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tiền sử gia đình về bệnh UTV và các loại ung thư khác.

- Phần 2: Đo lường kiến thức UTV gồm 17 câu hỏi, kiến thức UTV gồm 8 câu hỏi

- Phần 3: Bộ công cụ này được sử dụng để đo kiến thức về mức độ thành thạo trong thực hiện TKV của NVYT nữ gồm 7 câu hỏi.

Một thang Likert 5 điểm được sử dụng để đo lường kiến thức về UTV với 05 mức độ: (5) Hoàn toàn đồng ý, (4) Đồng ý, (3) Bình thường, (2) Không đồng ý, và (1) Hoàn toàn không đồng ý.

2.5. Phương pháp phân tích dữ liệu: Bằng phần mềm SPSS 23.0.

2.6. Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện TW Thái Nguyên. Mọi thông tin cá nhân về đối tượng nghiên cứu được giữ kín. Các số liệu, thông tin thu thập được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu (ĐTNC):

Bảng 1. Đặc điểm chung của ĐTNC

Đặc điểm		Số lượng	%
Tuổi	25 – 34 tuổi	71	28,4
	35 – 45 tuổi	156	62,4
	46 – 55 tuổi	23	9,2
Trình độ học vấn	Sau ĐH	29	11,6
	Đại học	69	27,6
	Cao đẳng	121	48,4
	Trung học	31	12,4

Nghề nghiệp	Bác sĩ	48	19,2
	Điều dưỡng	198	79,2
	Khác	4	1,6
Tiền sử gia đình	Gia đình không có người mắc	217	86,8
	Gia đình có người mắc ung thư vú	4	1,6
	Gia đình có người mắc ung thư khác	29	11,6

Nhận xét: Kết quả tại bảng 1 cho thấy độ tuổi 35 - 39 tuổi chiếm tỷ lệ lớn (62,4%), độ tuổi 40 - 49 tuổi chiếm tỷ lệ 28,4% và nhóm tuổi 50 - 55 tuổi chiếm tỷ lệ thấp 9,2%. Trình độ học vấn cao nhất là cao đẳng chiếm 48,4%, thấp nhất là sau ĐH tỷ lệ 11,6%. 79,2% ĐTNC là điều dưỡng, bác sĩ chiếm 19,2% và nghề nghiệp khác 1,6%. Có 86,8% gia đình không có người mắc bệnh ung thư, có 11.6% tiền sử gia đình mắc ung thư khác và 1,6% tiền sử gia đình mắc ung thư vú.

Bảng 2. Nguồn thông tin tiếp cận tự khám vú (n = 213)

Nguồn thông tin tiếp cận	n	%
Nhân viên y tế	120	56,3
Bạn bè	44	20,7
Gia đình	15	7,0
Truyền thông báo chí/Internet	68	31,9
Không được tiếp cận thông tin	21	9,9

Nhận xét: Kết quả cho thấy nguồn tiếp cận thông tin của ĐTNC từ NVYT chiếm tỷ lệ cao nhất 56,3%, sau đó đến truyền thông báo chí/ Internet là 31,9%.

3.2. Đặc điểm về kiến thức UTV:

Bảng 3. Đặc điểm kiến thức chung về UTV (n = 250)

Nội dung	Đạt		Chưa đạt	
	N	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %
Ung thư vú là bệnh phổ biến ở phụ nữ	220	88,0	30	12,0
Trên 35 tuổi dễ mắc UTV	194	77,6	56	22,4
Biểu hiện của UTV là dịch chảy ra từ núm vú	151	60,4	99	39,6
UTV không thể sống quá 5 năm	201	80,4	49	19,6
UTV có thể chữa khỏi nếu phát hiện sớm	202	80,8	48	19,2
Hầu hết các khối u ở vú đều là ung thư?	179	71,6	71	28,4

Nhận xét: Kết quả bảng 3 tỷ lệ ĐTNC biết UTV là bệnh phổ biến ở phụ nữ đạt 88,0%, kiến thức UTV có thể chữa khỏi nếu phát hiện sớm chiếm tỷ lệ khá cao đạt 80,8%, một dấu hiệu quan trọng để nhận biết UTV là có dịch chảy ra từ núm vú trong nghiên cứu này số người trả lời chưa đạt ở câu này chiếm 39,6%.

Bảng 4. Kiến thức về nguy cơ gây UTV (n = 250)

Nội dung	Đạt		Chưa đạt	
	N	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %
Chế độ ăn nhiều mỡ động vật sẽ làm tăng nguy cơ UTV	104	41,6	146	58,4
Bất kỳ phụ nữ nào cũng có nguy cơ UTV	207	82,8	43	17,2
Phụ nữ béo phì làm tăng nguy cơ UTV	122	48,8	128	51,2
Sử dụng thuốc tránh thai có chứa Estrogen kéo dài làm tăng nguy cơ UTV	146	58,4	104	41,6
Duy trì sức khỏe tốt là vô cùng quan trọng để ngăn chặn bệnh UTV	207	82,8	43	17,2
Tập thể dục ít nhất 3 lần trong tuần để phòng ngừa UTV	152	60,8	98	39,2

Nhận xét: Tỷ lệ tương đối cao 82,8% đối tượng biết rằng duy trì sức khỏe tốt là vô cùng quan trọng để ngăn ngừa UTV và bất kỳ phụ nữ nào cũng có nguy cơ UTV, trong khi chỉ gần một nửa đối tượng biết rằng phụ nữ béo phì làm tăng nguy cơ UTV, và chế độ ăn nhiều mỡ động vật cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Tỷ lệ ĐTNC biết rằng sử dụng thuốc tránh thai có Estrogen kéo dài làm tăng nguy cơ UTV là 58,4%.

Bảng 5. Kiến thức về về mức độ nghiêm trọng của UTV

Nội dung	Đạt		Chưa đạt	
	N	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %
UTV có ảnh hưởng đến mối quan hệ với các thành viên trong gia đình	160	64,0	90	36,0
Nếu chị bị UTV toàn bộ cuộc sống của chị sẽ bị thay đổi	228	91,2	22	8,8
Tự khám vú rất quan trọng, nó sẽ giúp chị phát hiện sớm UTV	155	62	95	38
Thực hiện TKV hàng tháng sẽ giúp chị làm giảm nguy cơ tử vong do UTV	219	87,6	31	12,4
TKVlà một cách chăm sóc cho chính bản thân	154	61,6	96	38,4

Nhận xét: Trong kết quả bảng trên tỷ lệ tương đối cao 91,2% biết rằng UTV làm toàn bộ cuộc sống sẽ bị thay đổi, có 87,6% biết rằng thực hiện TKV giúp giảm nguy cơ tử vong UTV, trong khi chỉ có 60,0% và 61,6% biết rằng TKV là phương pháp rất quan trọng giúp phụ nữ phát hiện sớm UTV và là một cách chăm sóc cho chính bản thân.

3.3. Thông tin chung và kiến thức thực hành TKV:

Bảng 6. Thông tin chung về kiến thức nền tảng thực hành TKV

Nội dung		N	Tỷ lệ %
Đã từng thực hiện TKV?	Đã từng	155	62,0
	Chưa từng	95	38,0
Hướng dẫn TKV?	Chưa từng được hướng dẫn TKV	107	43,1
	Được hướng dẫn không phải là CBYT	101	40,7
	Được hướng dẫn là CBYT	40	16,2

Tần suất tự khám vú	Không bao giờ.	51	20,6
	Thi thoảng	134	54,3
	Hàng tháng.	26	10,5
	3 tháng/ 1 lần.	22	8,9
	6 tháng/ 1 lần.	8	3,2
	Hàng năm	2	0,8
	Bất cứ khi nào	4	1,6

Nhận xét: Kết quả bảng 6 cho thấy 62,0% cán bộ tham gia nghiên cứu đều đã từng thực hiện TKV, nhưng chỉ có 40 trong 248 người (16,2%) được hướng dẫn từ cán bộ y tế (CBYT). Có 40,7% nữ cán bộ được hướng dẫn TKV không phải từ CBYT và 43,1% số người tham gia TKV mà không có sự hướng dẫn. Tần suất thực hiện TKV hàng tháng chỉ có 26 người trong tổng số 247 người tham gia (10,5%), thực hiện TKV 6 tháng/ lần là 3,2%, TKV một năm/ lần là 0,8%, không bao giờ khám có 20,6%.

Bảng 7. Thực hành tự khám vú

Thực hành TKV	**Đạt**		**Chưa đạt**	
	n	**%**	**n**	**%**
Khi nhìn vào gương thường quan sát vú bằng 3 tư thế: hai tay dọc theo cơ thể, 2 tay đặt vào hông và 2 tay để lên đầu.	82	55,0	67	45,0
Trong khi TKV thường xuyên kiểm tra toàn bộ vùng kéo dài dưới cánh tay, qua đường áo ngực, và phía trên xương ngực và trên xương đòn	81	54,0	69	46,0
Khi TKV thường sử dụng lực đè khác nhau tại mỗi điểm	52	35,6	94	64,4
Khi chị thực hiện tự khám vú, chị có thường xuyên sử dụng 2 hoặc 3 ngón tay hay không?	122	81,9	27	18,1
Cách dùng tay để tự khám vú đúng	46	32,2	97	67,8
Tư thế nằm ngửa đúng khi kiểm tra bề mặt ngoài của vú	54	36,5	94	63,5
Khi TKV thường khám cả hai vú	116	78,4	32	21,6

Nhận xét: Kết quả bảng 7 cho thấy 64,4% ĐTNC đã sử dụng không đúng phần lực đè khác nhau tác động lên vùng vú khi thực hiện TKV. Chỉ có 39/110 đối tượng (35,5%) biết rằng phải sử dụng lực đè khác nhau tác động lên vùng vú khi thực hiện TKV, và một tỷ lệ 48,2% khi TKV thực hiện khám cả 2 vú. Kết quả trên cũng chỉ ra rằng chỉ có 37,3% đối tượng biết dùng tay trái để khám vú phải và ngược lại, đồng thời chỉ có 36,4% trong số họ biết quan sát vú khi thực hành TKV.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu:

Theo khuyến cáo của Hiệp hội ung thư Hoa kỳ, phụ nữ nên bắt đầu khám vú từ tuổi 20. Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn nhóm cán bộ nữ có độ tuổi từ 25 - 55 tuổi, là độ tuổi phù hợp với thời gian công tác. Trong đó nhóm tuổi 35 - 45 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 62,4% ĐTNC của chúng tôi tương đồng với ĐTNC của Đỗ Quang Tuyển, trong

nghiên cứu của tác giả độ tuổi 41 - 45 tuổi chiếm 62,3%[1], tiếp đó đến nhóm tuổi 25 - 34 chiếm tỷ lệ 28,4%, thấp nhất là nhóm tuổi 46 - 55 tuổi với tỷ lệ 9,2%. Trình độ học vấn chủ yếu là cao đẳng chiến tỷ lệ 48,45%, nghề nghiệp chủ yếu là điều dưỡng chiếm tỷ lệ 79,2%, sau đó là bác sĩ 19,2%, khoảng 1,6% là các nghề nghiệp khác. Tỷ lệ này hoàn toàn phù hợp với số lượng nhân lực về cán bộ viên chức hiện tại đang công tác tại bệnh viện.

Chiếm phần đông đối tượng nghiên cứu có tiền sử gia đình và bản thân khỏe mạnh, chỉ có 11.6% tiền sử gia đình mắc ung thư khác và 1,6% tiền sử gia đình mắc ung thư vú. Nghiên cứu của Phạm Thúy Quỳnh cho kết quả tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có 1,5% tiền sử mắc UTV và 4,4% mắc các bệnh ung thư khác[2].

Kết quả nghiên cứu cho thấy nguồn tiếp cận thông tin của ĐTNC từ NVYT chiếm tỷ lệ cao nhất 56,3%, sau đó đến truyền thông báo chí/ Internet là 31,9%. nguồn cung cấp thông tin cho phụ nữ là từ NVTY là nguồn thông tin chính thống giúp ĐTNC có những kiến thức đúng về ung thư vú và phương pháp TKV. Tuy nhiên có 31,9% ĐTNC tiếp cận thông tin qua Internet, một nguồn thông tin có thể không chính thống nếu như cách tiếp cận và khai thác thông tin không đúng. Điều này có thể mang đến những hiểu biết sai lệch về UTV và TKV.

4.2. Đặc điểm kiến thức chung và nguy cơ về UTV:

Trong nghiên cứu chúng tôi đánh giá các khía cạnh kiến thức của UTV của NVYT bao gồm kiến thức về UTV, yếu tố nguy cơ, mức độ nghiêm trọng của UTV. Hầu hết NVYT đều có kiến thức đúng về UTV. Các kiến thức UTV là bệnh phổ biến ở phụ nữ đạt 88,0%, kiến thức UTV có thể chữa khỏi nếu phát hiện sớm chiếm tỷ lệ khá cao đạt 80,8%, tuy nhiên một dấu hiệu quan trọng để nhận biết UTV là có dịch chảy ra từ núm vú trong nghiên cứu này số người trả lời chưa đạt ở câu này chiếm 39,6 % sự thiếu hụt kiến thức chung về UTV và các yếu tố nguy cơ là nguyên nhân kiến cho phụ nữ không thực hành TKV thường xuyên[8].

Đa số đối tượng đều biết rằng phương pháp phòng tránh UTV là duy trì tình trạng sức khỏe tốt, nhưng họ lại thiếu kiến thức về điều này vì chỉ có hơn 41,6% đối tượng biết được chế độ ăn nhiều mỡ động vật làm tăng nguy cơ UTV và 58,4% biết rằng sử dụng thuốc tránh thai có Estrogen kéo dài cũng là một nguy cơ gây bệnh, vẫn còn 51,2% NVYT trả lời chưa đạt phụ nữ béo phì làm tăng nguy cơ UTV. Điều này cho thấy các khoảng trống về kiến thức của NVYT, các kiến thức về bệnh UTV mới chỉ đạt ở những nhóm nội dung cơ bản. Tại Việt Nam, trong hiểu biết của chúng tôi, có rất ít nghiên cứu về kiến thức, thái độ, thực hành về phát hiện sớm UTV của NVYT. Một số nghiên cứu chủ yếu về đánh giá thực trạng mắc cũng như yếu tố nguy cơ của người dân trong các độ tuổi khác nhau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với tác giả O.O. Odusayana tại Nigeria đánh giá kiến thức của 204 điều dưỡng về các triệu chứng, yếu tố nguy cơ và phương pháp chẩn đoán UTV[8]. Theo nghiên cứu này, tỷ lệ điều dưỡng có kiến thức tốt về triệu chứng và các phương pháp chẩn đoán cơ bản cũng khá cao, từ trên 60%. Tuy nhiên, kiến thức về yếu tố nguy cơ cũng chỉ đạt từ 22 - 53%.

Kết quả kiến thức về UTV của NVYT của chúng tôi cũng cao hơn khá nhiều so với một nghiên cứu tại Ả Rập Xê Út của tác giả Heena Humariya tiến hành vào cùng khoảng

thời gian từ năm 2017 đến năm 2018. Tổng cộng có 395 nhân viên chăm sóc sức khỏe đã tham gia vào nghiên cứu này. Tuổi trung bình của những người tham gia là 34,7 tuổi, bao gồm bác sĩ (n = 63, 16,0%) điều dưỡng (n = 261, 66,1%) và nhân viên y tế khác (n = 71, 18,0%). Chỉ 6 (1,5%) người tham gia có kiến thức tốt về ung thư vú và 104 (26,8%) người tham gia có kiến thức ở mức khá[9].

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 91,2% biết rằng UTV làm toàn bộ cuộc sống sẽ bị thay đổi, trong khi chỉ có trên 60,0% biết rằng TKV là phương pháp rất quan trọng giúp phụ nữ phát hiện sớm UTV và 87,6% cho rằng TKV làm giảm tỷ lệ tử vong do bệnh. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hằng 68,2% đối tượng đồng ý rằng UTV sẽ làm toàn bộ cuộc sống của họ thay đổi, 40,9% biết rằng TKV là phương pháp quan trọng giúp phát hiện sớm khối u tại vú[12].

4.3. Thông tin chung về kiến thức nền tảng và thực hành tự khám vú:

Theo WHO, có khoảng 1/3 số ung thư có thể dự phòng được; 1/3 số ung thư có thể chữa khỏi nếu được phát hiện sớm, điều trị kịp thời và đúng phương pháp; TKV được xem như một phương pháp quan trọng nhất trong việc tự phát hiện UTV ở giai đoạn sớm, vì có khoảng 95% các trường hợp chẩn đoán UTV ở giai đoạn sớm đều thông qua TKV[11]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi các thông tin về tự khám vú của nữ cán bộ còn chưa thực sự được quan tâm mặc dù CBYT biết được mức độ nghiêm trọng của UTV. Có 62,0% cán bộ tham gia nghiên cứu đã từng thực hiện TKV, có 43,1% số người tham gia TKV mà không có sự hướng dẫn. Tần suất thực hiện TKV hàng tháng chỉ có 10,5%, TKV một năm/ lần là 0,8% và vẫn còn 20,6% chưa thực hiện TKV bao giờ, các kiến thức về TKV còn rất hạn chế. Quan sát là bước cần thực hiện khi bắt đầu một quy trình khám, và đặc biệt quan trọng với TKV, khi nhìn qua gương sẽ giúp phụ nữ tự phát hiện chảy dịch bất thường ở núm vú, sự biến đổi màu sắc da của vú, hoặc các dấu hiệu co kéo tại vú đây là những biểu hiện dễ nhận thấy của UTV song tỷ lệ đạt chỉ chiếm 55%. Cách dùng tay để tự khám vú đúng tỷ lệ đạt cũng khá thấp với 32,2%. Sự thiếu hụt kiến thức được lí giải khá rõ ràng bằng một tỷ lệ thấp 16,2% đối tượng được hướng dẫn TKV từ các cán bộ y tế, có tới 43,1% tỷ lệ chưa từng được hướng dẫn TKV từ bất cứ ai.

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong số ít nghiên cứu thực hiện trên NVYT. Bởi lẽ, nhân viên y tế được cho là những người có kiến thức và thực hành tốt về chuyên môn nói chung và TKV nói riêng thì mới có thể tư vấn tốt. Các kết quả này cho chúng tôi cho thấy rằng còn một khoảng trống khá lớn trong nền tảng về dự phòng và tầm soát ung thư ở chính nữ cán bộ viên chức.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát kiến thức, thực hành về phòng và phát hiện ung thư vú của nữ cán bộ viên chức tại bệnh viện chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Các kiến thức chung về UTV đạt tỷ lệ từ 60% đến 88%, một tỷ lệ khá cao NVYT hiểu mức độ nghiêm trọng của UTV tuy nhiên kiến thức về nguy cơ gây UTV lại đạt tỷ lệ thấp nhất là chế độ ăn nhiều mỡ động vật sẽ làm tăng nguy cơ UTV 41,6%, Phụ nữ béo phì làm tăng nguy cơ UTV.
- Các kiến thức nền tảng và thực hành tự khám vú của nữ CBYT đạt tỷ lệ thấp.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi

có một số khuyến nghị sau:

- Với nhân viên y tế cần có chương trình can thiệp sinh hoạt khoa học để bổ sung và cập nhật kiến thức về bệnh, nâng cao kỹ năng phòng và phát hiện ung thư vú sớm.

- Cần có nghiên cứu can thiệp sau khi cập nhật kiến thức cho cán bộ y tế.

- Cần có những nghiên cứu tiếp để tìm hiểu yếu tố ảnh hưởng đến kiến thức về ung thư vú và thực hành tự khám vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Quang Tuyển, Trần Thị Thanh Hương, Trương Việt Dũng** (2018) "Một số yếu tố liên quan tới kiến thức, thực hành tự khám vú của phụ nữ một số doanh nghiệp tại Hà Nội và TPHCM". Tạp chí Y học Việt Nam, (số chuyên đề ung thư năm 2018), tr 313-323.
2. **Phạm Thúy Quỳnh, Phạm Văn Tuân, Trần Mai Huyên, Nguyễn Ngọc Tuân** (2020), "Kiến thức và thực hành tự khám vú của phụ nữ phường Thượng cát, Quận Bắc Từ Liêm, Hà Nội". Tạp chí Khoa học Điều dưỡng, tr. 14 - 22.
3. **Le Thi Dung** (2012). Factors related to breast self – examination among women in Kien Giang, Viet Nam. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the master degree of nursing science international program the Faculty of Nursing Burapha university .
4. **Phạm Cẩm Phương** (2017), "Đánh giá kết quả tư vấn khám sàng lọc và phát hiện sớm ung thư vú ở nữ giới tại thành phố Hà Nội và các tỉnh lân cận", Tạp chí y học Việt Nam, tr. 41- 44.
5. **Đỗ Kim Sơn và Trần Vũ.** (2009) "Một số yếu tố liên quan đến hành vi tự khám vú tại nhà ở phụ nữ độ tuổi 15- 49 tại xã Hưng Đạo, huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương". Tạp chí y tế công cộng, tr 38 – 43.
6. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al** (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 68(6):394– 424.
7. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al** (2020). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 71(3):209–49.
8. **Odusanya OO, Tayo OO** (2001). Breast cancer knowledge, attitudes and practice among nurses in Lagos, Nigeria. Acta Oncol. 40(7):844–8.
9. **Heena H, Durrani S, Riaz M, et al** (2019). Knowledge, attitudes, and practices related to breast cancer screening among female health care professionals: a cross sectional study. BMC Women's Health. 19(1):122.
10. **Moodi. M, Mood B.M, Sharifirad R.G et al** (2011). Evaluation of breast self-examination program using Health Belief Model in female students. Tehran UniversityMedicine Journal 16(3), 316-322.
11. **Azage M., Abeje G., & Mekonnen Al.** (2013). Assessment of Factors Associated with Breast Self-Examination among Health Extension Workers in West Gojjam Zone, Northwest Ethiopia. International Journal of Breast Cancer. 6(2), 123- 156.
12. **Nguyễn Thị Hằng** (2017) Nâng cao kiến thức về ung thư vú và tự khám vú sau can thiệp giáo dục cho phụ nữ xã Ngọc Liên, Cẩm giàng, Hải Dương. Tạp chí Phụ sản tr. 79-83.
13. **Nguyễn Đức Vy và các cộng sự** (2006). Bài giảng sản phụ khoa. Nhà xuất bản Y học, Bộ môn Sản phụ khoa - Trường Đại học Y Hà Nội.

HIỆU QUẢ CỦA VIỆC ĐIỀU DƯỠNG SỬ DỤNG BĂNG DÁN VẾT THƯƠNG KHÁNG KHUẨN CHỨA ION BẠC (AG+) TRÊN VẾT THƯƠNG NHIỄM KHUẨN, SO VỚI BĂNG GẠC THÔNG THƯỜNG TẠI KHOA CHĂM SÓC GIẢM NHẸ BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NĂM 2023

Đặng Thị Thu Trâm[1], Phạm Minh Thanh[1], Trần Thị Thùy Trang[1], Hồ Thị Ngọc Điệp[2], Trần Thụy Khánh Linh[3], Trần Thị Lan Hương[3], Lê Thị Bích Thủy[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Hiệu quả của việc Điều dưỡng sử dụng băng dán vết thương kháng khuẩn (VTKK) chứa ion Bạc (Ag+) trên vết thương nhiễm khuẩn (VTNK) so với băng gạc thông thường tại khoa Chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện Ung Bướu (BVUB) TP. HCM

Phương pháp: Nghiên cứu (NC) thực nghiệm có nhóm chứng gồm 27 NB có VT mạn tính, nhiều tiết dịch, nhiễm khuẩn đang điều trị tại khoa Chăm sóc Giảm nhẹ BVUB năm 2023.

Chọn mẫu ngẫu nhiên. Sử dụng công cụ thu thập số liệu. Thống kê mô tả và phép kiểm T-test, phép kiểm định t với công thức phương sai bằng nhau và 2 nhóm không bằng nhau, phép kiểm định Wilcoxon Ranksum được sử dụng để phân tích số liệu.

Kết quả:

Số lần thay băng VT ít 6.5 lần (2.9%), p= 0.07. Điểm đau nhóm chứng cao hơn, Mean = 6.14; đau cao nhất 8 điểm (p < 0.01), nhóm can thiệp Mean = 3.59; SD = 1.42; đau cao nhất là 7 điểm, thấp nhất là 2. Điểm BWAT nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng, có Mean = 30.31; SD = 14.62; ban đầu VT từ cao nhất là 62 điểm (VT đặc biệt nghiêm trọng) xuống còn thấp nhất là 6 (VT mức độ tối thiểu), trong khi đó nhóm chứng có Mean = 43.5; SD = 11.36; ban đầu VT từ cao nhất là 59 điểm (VT đặc biệt nghiêm trọng) xuống còn thấp nhất là 16 (VT mức độ tối thiểu), (p < 0.01). Điểm hài lòng theo thang đo NRS nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng Mean=7.33; SD = 1.48; cao nhất 9 điểm, thấp nhất 4, nhóm chứng Mean = 0.83; SD = 1.09 cao nhất là 6, thấp nhất 2 điểm; p < 0.01.

Hiệu quả các loại băng thấm hút dịch tốt nhất là băng VTKK chứa ion bạc đạt 100%, nhóm chứng cao nhất có Gạc vô trùng 38.58% (49/127 lượt quan sát), p = 0.0 và thời gian thấm hút dịch nhanh nhất là băng VTKK chứa ion bạc 100%, nhóm chứng cao nhất có gạc vô trùng 38.58% (49/127 lượt quan sát), p = 0.0.

Kết luận: Mepilex® Ag có tác dụng giảm đau, giảm tiết dịch, giảm số lần thay băng, ion bạc như một chất kháng khuẩn tại chỗ, điều trị nhiễm trùng VT cục bộ và kết hợp với kháng sinh toàn thân để điều trị lây lan cục bộ hoặc nhiễm trùng VT toàn thân băng kháng khuẩn dễ

[1]*Phòng Điều dưỡng - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Phòng Tổ chức cán bộ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*Khoa Điều dưỡng - Kỹ thuật y học, Trường Đại học Y Dược TP. HCM*

[4]*Khoa Chăm sóc Giảm nhẹ - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Thu Trâm

Email: tramdtt71@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

sử dụng, cực kỳ tốt hoặc rất tốt, tốt hơn băng gạc thông thường, giúp VT mau lành.

Từ khóa: Băng dán vết thương kháng khuẩn chứa ion bạc.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF NURSING USING ANTI-RESISTANT WOUND TAPE SILVER ION (Ag+) BACTERIA ON INFECTED WOUNDS, COMPARED TO CONVENTIONAL GABANDES AT THE PALLIATIVE CARE DEPARTMENT OF ONCOLOGY HOSPITAL IN 2023

Objective: Effectiveness of nurses using antibacterial wound dressings containing Silver ions (Ag+) on infected wounds compared to conventional dressings at the Palliative Care Department of HCMC Oncology Hospital.

Method: Experimental study (NC) with control group including 27 patients with chronic wound, lots of fluid, and infections being treated at the Palliative Care Department of BVUB in 2023. Select random sample. Use data collection tools. Descriptive statistics and T-test, t-test with equal variance formula and 2 unequal groups, and Wilcoxon Ranksum test were used to analyze the data.

Result:

Frequency of changing wound dressings was less than 6.5 times (2.9%), p = .07. The control group's pain score was higher, Mean = 6.14; highest pain 8 points (p < 0.01), intervention group Mean = 3.59; SD = 1.42; The highest pain score is 7, the lowest is 2. The intervention group's BWAT score is lower than the control group, with Mean = 30.31; SD = 14.62; Initially, the wound score went from the highest score of 62 (exceptionally serious injury) to the lowest score of 6 (minimal injury), while the control group had Mean = 43.5; SD = 11.36; Initially, the wound score went from the highest score of 59 (exceptionally serious injury) to the lowest score of 16 (minimal injury), (p < 0.01). The satisfaction score according to the NRS scale in the intervention group was higher than the control group Mean = 7.33; SD = 1.48; highest score 9, lowest score 4, control group Mean = 0.83; SD = 1.09, highest is 6, lowest is 2 points; p < 0.01.

The best efficiency of fluid absorbent dressings is the antibacterial wound dressing containing silver ions at 100%, the highest control group is Sterile gauze 38.58% (49/127 observations), p = 0.0 and absorption time The fastest suction was the antibacterial wound dressing containing 100% silver ions, the highest control group had sterile gauze 11.81% (15/127 observations), p = 0.0.

Conclusion/ implication: Mepilex® Ag has the effect of reducing pain, reducing exudate, reducing the number of dressing changes, silver ions as a topical antibacterial agent, treating local wound infections and combining with systemic antibiotics to treat Antibacterial bandages are easy to use, extremely good or very good, better than regular gauze bandages, and help wounds heal quickly

Keywords: Antibacterial wound dressing containing silver ions.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn vết thương (NKVT) thường xảy ra do kỹ thuật làm sạch, cắt lọc, băng bó không phù hợp cũng như tiếp xúc với các nguồn bị ô nhiễm và là rào cản lớn đối với việc chữa lành VT[5]. Chăm sóc thay băng VT tốt, đúng quy trình, sử dụng đúng loại băng dán giúp NB phục hồi sức khỏe nhanh chóng, kiểm soát nhiễm khuẩn, giảm thời gian nằm viện và chi phí điều trị, tăng cường niềm tin của NB với nhân viên y tế (NVYT). Ngược lại, VT không được thay

băng đảm bảo quy trình kỹ thuật, có thể là một trong các nguyên nhân dẫn đến NKVT, tăng nguy cơ cho NB và sử dụng chưa đúng loại băng dán gây hậu quả như tăng thời gian và chi phí điều trị, tăng gánh nặng làm việc cho NVYT[1].

Băng dán vết thương kháng khuẩn (VTKK) chứa ion bạc (Mepilex® Ag) thiết kế đa năng, lớp tiếp xúc ban đầu với độ bám dính silicon, NB sẽ ít đau hơn khi thay băng, không tổn hại đến vùng da xung quanh VT, kiểm soát dịch tốt, thay băng VT ít hơn, cân bằng độ ẩm bằng cách hấp thụ dịch tiết dư thừa và ngăn VT không bị khô, giảm nguy cơ úng da và số lần thay băng, thúc đẩy quá trình tái tạo mô, tăng tốc độ chữa lành VT. Hoạt tính kháng khuẩn nhanh, bền vững và hiệu quả, tiêu diệt 99% các vi khuẩn trong 7 ngày, giảm NK, tiết kiệm chi phí điều trị, sử dụng cho các VT mãn tính và cấp tính có tiết dịch từ ít đến TB, kiểm soát dịch tiết ở VT mãn tính có nguy cơ NK; đang có dấu hiệu NT cục bộ; hoặc nghi ngờ có sự gia tăng vi khuẩn xâm lấn đang làm chậm quá trình lành VT[6],[5]; Có thể vô hiệu hóa vi khuẩn và nấm liên quan đến VT trong vòng 3 giờ[12].

Như vậy, nhiều NC đã chỉ ra rằng sử dụng băng tẩm bạc có hiệu quả đối với VT mãn tính, loét và VT NK có nhiều dịch tiết[7]. Do đó, trong quá trình CSVT cho NB, sử dụng băng gạc đúng góp phần nâng cao chất lượng điều trị là điều cần thiết hiện nay.

Nhận thức được tầm quan trọng của CSVT, chúng tôi tiến hành NC "Hiệu quả của việc ĐD sử dụng băng dán VT kháng khuẩn (KK) chứa ion bạc trên VTNK so với băng gạc thông thường tại khoa Chăm sóc giảm nhẹ (CSGN) BVUB năm 2023". NC này sẽ giúp chúng tôi cung cấp bằng chứng đánh giá hiệu quả sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc trên VTNK so với băng gạc thông thường. Nhằm đem lại hiệu quả CS VT tốt nhất cho NB, giảm đau khi thay băng và tăng thêm sự hài lòng NB.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Những đặc điểm lâm sàng về điều trị của NB và hiệu quả của các loại băng giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc với nhóm chứng.

- So sánh điểm đau TB, điểm BWAT TB đánh giá tình trạng VT, mức độ hài lòng (NRS) TB của NB giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc với nhóm chứng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm có nhóm chứng.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 27 NB có VT mạn tính, nhiều tiết dịch, nhiễm khuẩn đang điều trị tại khoa Chăm sóc Giảm nhẹ BVUB TP. HCM.

2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Tiêu chuẩn chọn: NB có VT mạn tính, nhiều tiết dịch, nhiễm khuẩn đang điều trị tại khoa Chăm sóc giảm nhẹ BVUB, TP. HCM. Tất cả NB đồng ý sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc (Mepilex® Ag).

- Tiêu chuẩn loại trừ: NB có kích ứng với ion bạc; NB có VT dẫn lưu, không kèm VT nhiễm khuẩn.

2.4. Cỡ mẫu: Tổng số mẫu 27 NB, 15 NB nhóm băng gạc thông thường (Nhóm chứng) và 12 NB nhóm băng dán VTKK (Nhóm can thiệp).

2.5. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên và lấy mẫu được 27 NB.

2.6. Phương pháp thu thập số liệu

Công cụ thu thập số liệu: BCH gồm 3 phần:

- Phần A: Thông tin nhận dạng:

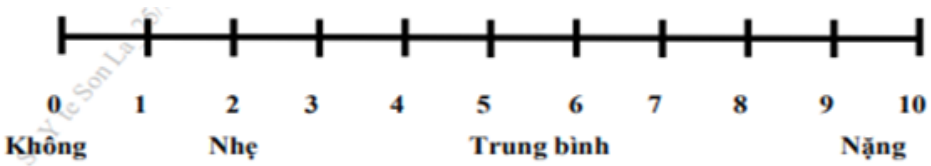
+ Chi tiết cá nhân của người tham gia NC: 10 câu.

Thông tin lâm sàng liên quan tình trạng bệnh của NB: 7 câu

- Phần B:

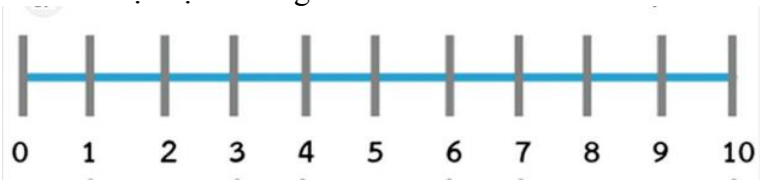
+ Thông tin liên quan VT: 7 câu. (Thời gian thay băng; Thuốc giảm đau sử dụng; Loại thuốc giảm đau; Liều lượng thuốc giảm đau; Lần thay băng; Thời gian nằm viện; Tiền viện phí.

+ Đánh giá cường độ đau VAS[2] trên NB có VTNK: dựa vào 3 mức độ; đau ít: VAS ≤ 3 điểm, đau vừa hay đau TB: VAS 4 - 7 điểm, đau nặng hay đau nhiều: VAS > 7 điểm.



+ Đánh giá điểm hài lòng của NB theo thang đo NRS (Numeric Rating Scale to evaluate satisfaction - Thang đo số đánh giá sự hài lòng)[20]: Thang điểm từ 0 đến 10.

Sự hài lòng của NRS là thang điểm từ 0 (hoàn toàn không hài lòng) đến 10 (hoàn toàn hài lòng). Điểm cao hơn thể. hiện sự hài lòng cao hơn.



- Phần C: Dùng công cụ đánh giá VT Bates-Jensen và điểm BWAT đánh giá tình trạng VT.

+ Bộ công cụ Bates-Jensen[19]: Gồm 13 mục, đánh giá VT được đo lường và quan sát trực tiếp VT, có thang điểm cụ thể mỗi mục.

• Mục "Kích thước VT", "Độ sâu VT", "Mép VT" và "Sự phá hủy mô" tính điểm từ 0 – 5 điểm, "0 điểm: VT đã lành, đã được xử trí " và từ điểm 1 đến điểm 5 thể hiện: VT dần biến chuyển xấu hơn.

• Mục "Loại mô hoại tử", "Số lượng mô hoại tử", "Loại dịch tiết", "Số lượng dịch tiết", "Màu da xung quanh VT", "Phù mô ngoại vi", "Chai mô ngoại vi", "Mô hạt" và "Biểu mô hóa" tính điểm từ 1 – 5 điểm, 1 điểm: VT biến chuyển tốt và từ điểm 2 đến điểm 5 thể hiện: VT dần biến chuyển xấu hơn.

Tổng điểm 13 mục càng cao càng có nguy cơ cao xảy ra các biến chứng VT.

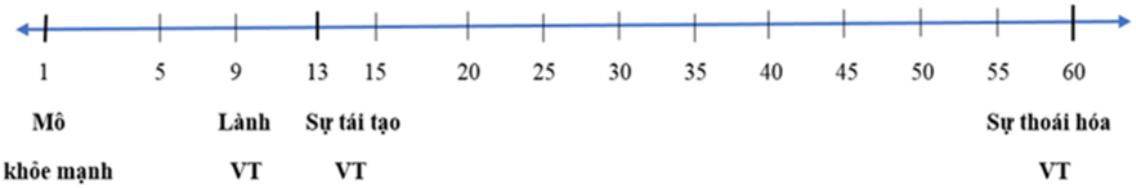
+ Điểm BWAT đánh giá tình trạng VT: Được chuẩn hóa bởi Bộ môn Điều dưỡng của Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh[5]. Đánh giá tình trạng VT liên tục bằng cách đặt dấu "X" trên đường kẻ và ghi ngày từ ngày 1 – ngày 65 giữa đường kẻ. Biểu thị nhiều điểm tương ứng với ngày để xem nhanh sự tái tạo hoặc thái hóa của VT, biểu thị điểm tổng trên biểu đồ, có 4 mức độ điểm BWAT:

1) VT mức độ tối thiểu: Điểm BWAT 13 - 20 điểm thể hiện sự tái tạo VT;

2) VT mức độ nhẹ: Điểm BWAT 21 - 30 điểm;

3) VT mức độ trung bình: Điểm BWAT 31 - 40 điểm;

4) Vết thương đặc biệt nghiêm trọng: Điểm BWAT 41 - 65 điểm thể hiện sự thái hóa VT.



Cụ thể thu thập thông tin từ nhóm chứng và nhóm can thiệp theo các bước như sau:

- ***Bước 1:*** Nhóm nghiên cứu viên (NCV) giới thiệu mục tiêu NC cho đối tượng NC đủ tiêu chí chọn mẫu, mời NB tham gia NC, phát giấy "Bản thông tin dành cho đối tượng NC và chấp thuận tham gia NC", mời NB tham gia bốc thăm ngẫu nhiên, sau đó sẽ chọn ra được nhóm chứng (băng gạc thông thường và băng Ulgotul) sử dụng dung dịch rửa VT (theo y lệnh Bác sĩ) gồm một trong những loại sau: Nacl 0,9%, Metronidazol 500mg, Nacl 0,9% kết hợp thoa cortidon và kẽm oxit, Nacl0,9% kết hợp rắc 10 viên Metronidazol 250mg, Betadin 10% và nhóm can thiệp (băng dán VTKK chứa ion bạc) sử dụng dung dịch Granudacyn® (thành phần: Granudacyn® chứa nước natri clorua, natri hypoclorit và axit hypochlorous. Nồng độ tương đối của HOCl và NaOCl phụ thuộc và pH; ở pH trung tính Granudacyn® dạng dung dịch; chứa 50ppm HOCl và 50ppm NaOCl; dạng gel chứa 40ppm HOCl và 40ppm NaOCl);

- ***Bước 2:*** Nhóm NVC phỏng vấn NB "Thông tin nhận dạng", "Thông tin liên quan VT", phỏng vấn thang điểm đau của NB theo thang đo VAS khi thay băng.

- ***Bước 3:*** Khi ĐD CSVT, NCV đánh giá trực tiếp tình trạng VT theo công cụ Bates-Jensen và điểm BWAT; Ghi nhận thời gian dự kiến thay băng mỗi ngày (riêng đối với nhóm chứng), nếu VT tiết dịch nhiều sẽ thay băng nhiều lần/ngày và với nhóm can thiệp, ĐD thay băng cho NB 3 đến 6 ngày/lần và tùy tình trạng VT nhiễm trùng, dịch tiết nhiều hay ít (Theo hướng dẫn nhà sản xuất). NCV phỏng vấn điểm hài lòng của NB theo thang đo NRS thời điểm trong khi thay băng, chúng tôi sẽ chờ NB sau khi thay băng VT xong và trở lại phòng bệnh. Khi NB đã bình tĩnh, chúng tôi sẽ yêu cầu NB hồi tưởng lại nỗi đau của mình trong lúc được thay băng, và chọn số điểm mô tả đúng nhất cường độ đau tại thời điểm đó qua "Phiếu thu thập số liệu hài lòng NB có VTNK, tiết dịch được sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc và băng gạc thông thường tại khoa CSGN BVUB".

Tất cả NB trong NC đều được ĐD thay băng đúng quy trình kỹ thuật và nhận sự chăm sóc như nhau, cả hai nhóm đều được đánh giá đau ít nhất ba lần liên tiếp, thay băng cúng ít nhất 3 lần thay băng liên tiếp.

Bước 4: Nhập dữ liệu. Xử lý số liệu.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu:

NC này được tiến hành sau khi Hội đồng Khoa học kỹ thuật và công nghệ, Hội đồng đạo đức bệnh viện đồng ý.

2.8. Phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

2.9. Thống kê mô tả cắt ngang: Sử dụng tần số, %, TB, độ lệch chuẩn để phân tích điểm đau, mức độ đau, đặc điểm VT, tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc lá và dinh dưỡng của NB.

2.10. Thống kê phân tích: Dùng phép kiểm T-test, phép kiểm định Wilcoxon Ranksum. Sử dụng kiểm định chính xác Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Những đặc điểm lâm sàng về điều trị của NB, hiệu quả của các loại băng giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc với nhóm chứng:

Bảng 1. Những đặc điểm lâm sàng về điều trị của NB (n = 214 lượt quan sát) và hiệu quả của các loại băng giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc và nhóm chứng

	Nhóm can thiệp (n = 12), n (%)	**Nhóm chứng (n = 15), n (%)**	**Tổng cộng (n = 27), n (%)**	**p-value**
Số lần thay băng	6,5 (2,9)	8,5 (2,6)	7,8 (2,9)	0,07[b]
Thời gian thay băng (phút) Mean; (SD)	14,4 (4,5)	13,08 (3,1)	13,6 (3,8)	0,02[b*]
Nằm phòng dịch vụ				**1,00**
1 = Có	5 (41.66)	1 (6,67)	6 (22.2)	
2 = Không	7(58.3)	14 (93,33)	31 (77.77)	
Điều trị hóa chất				**0,57**
1 = Có	2 (16,67)	1 (6,67)	3 (11,11)	
2 = Không	10 (83,33)	14 (93,33)	24 (88,89)	
Thời gian nằm viện (ngày) Median (IQR)	18 (14,5; 29)	9 (7;9)	12 (8,18)	< 0,01[c]
Tiền viện phí (nghìn đồng) Median (IQR); Mean (SD)	1972 (1267; 2570) 2026 (715)	1330 (580; 3775) 2840(3915)	1095 (1198; 2702) 2478 (2939)	0,73[c]
Thuốc giảm đau				0,07
1=Có	84 (96,55)	127 (100)	211 (98,6)	
2=Không	3 (3,45)	0 (0)	3 (1,4)	
Loại thuốc giảm đau				< 0,01
1 = Morphine viên 30mg	74 (85,06)	56 (44,09)	130 (60,75)	
2 = Durogesic	0 (0)	18 (14,17)	18 (8,41)	
3 = Ramlepsa/ Savipamol	0 (0)	18 (14,17)	18 (8,41)	
4 = Durogesic 50mg dán 1 miếng trong 72h + liều cứu hộ Morphine	10 (11,49)	35 (27,55)	45 (21,0)	
5 = Không có	3 (3,45)	0 (0)	3 (1,4)	
Truyền dinh dưỡng				0,53
1 = Có	3 (3,45)	8 (6,3)	11 (5,14)	
2 = Không	84 (96,55)	119 (93,7)	203 (94,86)	
Truyền dung dịch				0,08
1 = Có	59 (67,82)	63 (49,61)	122 (57,01)	
2 = Không	28 (32,18)	64 (50,39)	92 (42,99)	
Điều trị kháng sinh				0,5
1 = Có	36 (41,38)	47 (37,01)	83 (38,79)	
2 = Không	51 (58,62)	80 (62,99)	131 (61,21)	

Chế độ dinh dưỡng				0,004
1 = Ăn hết suất	74 (85,06)	86 (67,72)	160 (74,77)	
2 = Không ăn hết suất	13 (14,94)	41 (32,28)	54 (25,23)	

Nhóm can thiệp: Sử dụng băng dán vết thương kháng khuẩn chứa ion Bạc. Mean: Trung bình, SD: Standard deviation (độ lệch chuẩn); Median: Trung vị, IQR: Interquartile range (khoảng tứ phân vị); Tất cả sử dụng kiểm định chính xác Fisher; ngoại trừ [a]kiểm định Chi^2, [b]kiểm định t với công thức phương sai bằng nhau, [b*]kiểm định t với công thức phương sai 2 nhóm không bằng nhau, [c]kiểm định Wilcoxon Ranksum.

Nhận xét: Có 27 NB có VTNK, chia hai nhóm, nhóm chứng có 15 NB/127 lượt quan sát, tỷ lệ cao nhất 59.3% gồm băng gạc Ulgotul 10/15 (66.7%) và gạc vô trùng 5/15 (33.3%); nhóm can thiệp (băng dán VTKK ion bạc) 12 NB/87 lượt quan sát 40.7%. Số lần thay băng nhóm can thiệp ít hơn 6.5 lần (2.9%), p = 0.07. Thời gian thay băng nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng không đáng kể, TB 14,4/87 lượt quan sát (4,5%), p = 0.02. Nằm phòng dịch vụ nhóm can thiệp cao hơn 5/12 (41.66%). Điều trị hóa chất nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng 2/12 (16,67%), p = 0.57. Thời gian nằm viện nhóm can thiệp cao hơn TB 18 (14,5;29) ngày. Tiền viện phí nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng 1972 (1267; 2570); 2026 (715). Nhóm chứng dùng thuốc giảm đau các loại cao hơn đạt 100%, loại thuốc giảm đau nhóm can thiệp dùng cao hơn nhóm chứng là Morphine viên 30 mg 74/87 (85,06%), nhóm chứng cao hơn nhóm can thiệp về truyền dinh dưỡng 8/127 (6.3%), truyền dung dịch 63/127 (49.61%) và điều trị kháng sinh 47/127 (37.1%) và "Chế độ dinh dưỡng" nhóm chứng có NB "Ăn hết suất" 86/127 (67.72%) cao hơn nhóm can thiệp 74/87 (85,06%).

Bảng 2. Hiệu quả của các loại băng giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc (nhóm can thiệp) và nhóm chứng (băng Ulgotul và Gạc vô trùng) dựa trên đặc điểm lâm sàng khi thay băng VTNK của NB (n = 214 lượt quan sát)

STT	Biến số	Nhóm can thiệp (n = 12)/87 lượt quan sát			Nhóm chứng (n = 15)/127 lượt quan sát			Tổng cộng (n = 214), (%)			p-value
		Có (%)	Không (%)	Mean (SD)	có (%)	Không (%)	Mean (SD)	có (%)	Không (%)	Mean; (SD)	
1.	**Hiệu quả các loại băng thấm hút dịch**										**0.0**
	1. Băng dán Bạc	87/87 100%	0 0%	1; 1				87/214 40.65%	0 0%		
	2. Băng Ulgotul				8/127 6.30%	55/127 43.31%	1.82	8/214 3.74%	55/214 25.70%	1.49; 0.5	
	3. Gạc vô trùng				49/127 38.58%	15/127 11.81%	0.38	49/214 7.01%	15/214 22.90%		
2.	**Thời gian các loại băng thấm hút dịch**										**0.0**
	1. Băng dán Bạc	87/87 100%	0 0%	4.33; 5				87/214 40.65%	0 0%	1.9; 2.1	

	- 2 ngày	6/87 6.90%	0 0%					6/214 2.80%	0 0%		
	- 3 ngày	8/87 9.2%	0 0%					8/214 3.74%	0 0%		
	- 4 ngày	24/87 27.59%	0 0%					24//214 11.21%	0 0%		
	- 5 ngày	49/87 56.32%	0 0%					49/214 22.90%	0 0%		
	2. Băng Ulgotul				8/127 6.30%	55/127 43.31%	0.69; 0.46	8/214 3.74%	55/214 25.70%		
	3. Gạc vô trùng				49/127 38.58%	15/127 11.81%		49/214 22.90%	15/214 7.01%		

Nhận xét: Hiệu quả các loại băng thấm hút dịch tốt nhất là băng VTKK chứa ion bạc đạt 100%, nhóm chứng cao nhất có Gạc vô trùng 38.58% (49/127 lượt quan sát), p = 0.0 và thời gian thấm hút dịch nhanh nhất là băng VTKK chứa ion bạc đạt 100%, nhóm chứng cao nhất có gạc vô trùng 38.58% (49/127 lượt quan sát), p = 0.0.

3.2. So sánh điểm đau trung bình theo thang đo VAS và tình trạng vết thương theo thang đo BWAT (n = 214 lượt quan sát), điểm hài lòng theo thang đo NRS của NB giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc và nhóm băng khác:

Bảng 3. So sánh điểm đau trung bình theo thang đo VAS và tình trạng vết thương theo thang đo BWAT (n = 214 lượt quan sát), điểm hài lòng theo thang đo NRS của NB giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc và nhóm băng khác

Biến số	Nhóm can thiệp (n=12)/87 lượt quan sát		Nhóm chứng (n=15)/127 lượt quan sát		Tổng cộng (n = 214)		p-value
	Mean, (± SD)	Min; max	Mean, (± SD)	Min; max	Mean, (± SD)	Min; max	
VAS	3.59; (1.42)	2; 7	6.14; (0.87)	5; 8	5,1; (1,67)	2; 8	< 0,01[c]
BWAT	30.31; (14.62)	9; 62	43.5; (11.36)	16; 59	38,15; (14,32)	9; 62	< 0,01[b*]
NRS	7.33; (1.48)	4; 9	4.83;(1.09)	2; 6	5,85; (1,76)	2; 9	< 0,01[b*]

Nhóm can thiệp: Sử dụng băng dán vết thương kháng khuẩn chứa ion Bạc.

Mean: Trung bình, SD: Standard deviation (độ lệch chuẩn). Nghiên cứu viên đánh giá đau, sự hài lòng cho 27 BN bằng thang đo VAS; 12 BN (87 lần thay băng) thuộc nhóm can thiệp, và 15 BN (127lần thay băng) thuộc nhóm chứng.

[b*] kiểm định t với công thức phương sai 2 nhóm không bằng nhau.

[c] kiểm định Wilcoxon Ranksum.

Nhận xét: Nhóm chứng có các điểm cao hơn nhóm can thiệp: điểm đau nhóm chứng Mean = 6.14; điểm đau cao nhất là 8; p < 0,01. Điểm BWAT Mean = 43.5; SD = 11.36; cao nhất là 59, thấp nhất là 16; p < 0,01. Điểm hài lòng theo thang đo NRS nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng Mean = 7.33; SD = 1.48; điểm hài lòng cao nhất là 9,

thấp nhất 4 điểm, trong khi nhóm chứng có Mean = 4.83; SD = 1.09.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Những đặc điểm lâm sàng về điều trị của NB:

Có 27 NB có VTNK qua lượt quan sát, nhóm chứng tỷ lệ cao 59.3% có 15 NB/127 sử dụng băng khác gồm có băng gạc Ulgotul 10/15 NB (66.7%) và Gạc vô trùng 5/15 NB (33.3%); nhóm can thiệp 12 NB/87 sử dụng băng dán VTKK ion bạc. Tỷ lệ NB thuộc nhóm can thiệp của chúng tôi thấp hơn các NC trước đây trên thế giới[8].

Số lần thay băng nhóm can thiệp thay ít lần hơn nhóm chứng, nhóm chứng thay băng mỗi ngày, VT nào tiết dịch thay ngày 2 - 3 lần/ngày, trong khi đó băng dán kháng khuẩn chứa ion bạc có VT 3 ngày, hoặc 4 ngày và có VT 5 ngày mới thay băng, nhóm can thiệp 6,5/87 (2.9%), tức là TB nhóm can thiệp 6,5 ngày thay băng một lần, nhóm chứng 8,5/127 (2,6%), p = 0.07 có ý nghĩa thống kê. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, băng dán VTKK chứa ion bạc thời gian lưu băng dán TB 4-7 ngày mới thay băng một lần và tùy tình trạng VT, vì băng dán có cấu tạo ba lớp: 1.Backing Film chống nước, cho phép trao đổi hơi ẩm; 2. Tấm foam polyurethane có phủ Ag thấm hút tiết dịch, hoạt động tốt dưới lực nén, hoạt động kháng khuẩn liên tục tiếp xúc dịch tiết lên tới 07 ngày; 3. Lớp dán công nghệ Safetac giảm đau, giảm tổn thương, tác dụng kiểm soát dịch, thấm hút dịch tốt, hoạt động kháng khuẩn, không tổn hại vùng da xung quanh VT, nên lưu băng dán, giảm nguy cơ úng da, giảm số lần thay băng[6]. Vì thế, tuy thời gian nằm viện nhóm can thiệp cao hơn TB 18 (14,5;29) ngày NB nhưng thực chất trong 18 ngày đó, NB chỉ thay băng 3 - 4 lần. NC chúng tôi tương đồng NC Jarernchon và cộng sự (2017) nhóm băng thông thường sử dụng dung dịch Nacl 0,9% rửa VT phải thay băng hai lần một ngày, thường xuyên hơn so với nhóm sử dụng băng VTKK chứa ion bạc[9]. Theo NC của Tang và cộng sự (2015), số lần thay băng TB mỗi tuần là 1,36 lần đối với nhóm Mepilex® Ag so với 5,67 lần đối với nhóm đối chứng, băng VTKK chứa ion bạc ít thay băng hơn đáng kể 96% so với băng thông thường ở mức 76%, (p = 0,0001)[10]. NC chúng tôi cũng tương đồng NC Tang và cộng sự (2015)[10].

Thời gian thay băng nhóm can thiệp cao hơn không đáng kể so với nhóm chứng, TB 14,4 /87 (4,5%), p = 0.0 do áp dụng quy trình của nhà sản xuất, trước khi thay băng những VT có nhiều giả mạc hoại tử phải làm ẩm VT bằng dung dịch Granudacyn® từ 10 - 15 phút, lau khô và lấy những thành phần hoại tử ra, rửa sạch lại VT, xịt nhẹ dung dịch Granudacyn® lên VT, sau đó đắp băng kháng khuẩn lên. Tuy thời gian thay băng VT cao, nhưng NC chúng tôi đạt hiệu quả tình trạng VT theo thang đo BWAT, nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng có Mean = 30.31; SD = 14.62; VT từ nghiêm trọng cao nhất 62 điểm, xuống còn VT có điểm thấp nhất 9 điểm (dưới mức độ tối thiểu 13 điểm). Thời gian thay băng của NC chúng tôi cao hơn NC trước đây trên thế giới [13], nhưng kết quả chúng tôi vẫn tương đồng với NC của họ là thời gian thay băng của nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm được bất kì mối liên quan nào giữa thời gian thay băng với điểm đau VAS, điểm hài lòng NRS và điểm BWAT.

Thời gian nằm viện nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng TB 18 (14,5; 29) ngày, nhóm chứng 9 (7;9), điều này do nhóm can thiệp có số NB điều trị hóa chất nhiều hơn

16.67% nên dĩ nhiên thời gian nằm viện sẽ lâu hơn và trước khi NC, đầu tiên hai nhóm bốc thăm ngẫu nhiên, do nhóm can thiệp bốc thăm NB có VT đặc biệt nghiêm trọng cao hơn, VT nặng nề hơn (BWAT cao nhất 62 điểm), (nhóm chứng BWAT cao nhất 59 điểm), nên nhóm can thiệp cần nằm viện, chăm sóc và theo dõi lâu hơn. Tiền viện phí nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng 1972 (1267; 2570); 2026 (715) do NB nhóm can thiệp có NB nằm phòng dịch vụ nhiều hơn 41.66% (5/12), nhóm chứng 6.67% (1/15), (p = 1); điều trị hóa chất 16.67% (2/12), nhóm chứng 6.67% (p = 0.57). NC chúng tôi có khác so với NC các nước do họ NC trên VT sau phẫu thuật bị nhiễm trùng[10], VT bỏng[11], và điều trị ngắn ngày hơn. Chi phí điều trị của nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng, biến số này có kết quả không tương đồng với NC trước đây trên thế giới khi áp dụng băng VTKK chứa bạc cho NB UT[12]. NC của họ nếu sử dụng băng VTKK bạc có thể giúp chi phí điều trị giảm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

Qua NC chúng tôi ghi nhận hiệu quả thời gian các loại băng thấm hút dịch băng VTKK ion bạc100%, băng Ulgotul 49/63 (11.81%) và gạc vô trùng 55/87 (43.31%). NC chúng tôi tương đồng với NC Ulana Pawlak và cộng sự (2022)[11] và đánh giá mức độ thấm hút dịch của Mepilex® Ag là vượt trội, cực kỳ tốt hoặc rất tốt, (95.6% so với băng gạc thông thường 78,4% (p = 0,028)[10]; tương đồng với NC Jarernchon và cộng sự (2017)[9] băng VTKK chứa ion bạc tiêu diệt vi khuẩn tốt, NB ít đau hơn, điểm đau ở nhóm bạc thấp hơn.

4.2. So sánh điểm đau trung bình theo thang đo VAS và tình trạng vết thương theo thang đo BWAT (n = 214 lượt quan sát), điểm hài lòng theo thang đo NRS của NB giữa nhóm sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc và nhóm băng khác:

Nhóm chứng dùng thuốc giảm đau nhiều hơn 100%. Cơn đau đột ngột do UT ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống của NB. Cơn đau vô cùng đặc biệt này thường xảy ra chủ yếu trong quá trình thay băng. Việc chọn loại băng phù hợp cũng rất quan trọng để giảm đau. NC chúng tôi điểm đau VAS nhóm chứng của NC chúng tôi cao hơn nhóm can thiệp, điểm đau TB nhóm can thiệp 3.59; đau cao nhất là 7 diểm, thấp nhất là 2 diểm và thấp hơn nhóm chứng TB = 6.14; diểm đau cao nhất là 8; p < 0,01 và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, mặc dù điểm TB của 2 nhóm đều thuộc mức độ đau TB. Kết quả này tương đồng với NC trước đây trên thế giới[14] 67% người tham gia NC cho thấy điểm đau được cải thiện khi sử dụng băng VTKK có chứa ion bạc và phân tích thống kê chỉ ra rằng việc sử dụng băng VTKK có chứa ion bạc cho kết quả vượt trội đáng kể khi so sánh với nhóm chứng (p = 0,035), và cũng tương đồng NC Dan Yu và cộng sự (2021) điểm đau của nhóm NC (2,25 ± 0,67) thấp hơn nhóm chứng (3,84 ± 0,76) (t = 8,843), P < 0,0001[15], tương đồng NC Jarernchon và cộng sự (2017) NB ít đau hơn, điểm đau ở nhóm bạc thấp hơn đáng kể[9].

Phần quan trọng nhất của việc CS VT do UT là lựa chọn loại băng VT thích hợp. Tác dụng kháng khuẩn của việc băng VT rất hữu ích do nhiễm trùng đi kèm. Đặc tính kháng khuẩn của băng bạc rất hiệu quả trong việc làm giảm dịch tiết ra từ VT. Băng dán VTKK chứa ion bạc đã được các NC trước đây chứng minh giúp VT nhanh lành, giảm nhiễm trùng[8],[16],[17],[18]. Sử dụng Mepilex® Ag trong báo cáo NC trên NB UT của Chenyu Shi và cộng sự[17] cho thấy thời gian lành VT ngắn hơn đáng kể và cải thiện chất

lượng giấc ngủ so với những NB trong nhóm đối chứng. NC của chúng tôi có kết quả tương đồng, điểm BWAT nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng có Mean = 30.31; SD = 14.62. Nhóm chứng Mean = 43.5; SD = 11.36; p < 0,01 ý nghĩa thống kê. Điểm BWAT càng cao chứng tỏ VT càng nghiêm trọng, qua kết quả NC của chúng tôi có thể thấy Mepilex® Ag có tác dụng giúp VT nhanh lành.

Sự hài lòng của NB được đo bằng thang NRS của nhóm can thiệp và nhóm chứng của NC Gerson M. Struik và cộng sự[13] lần lượt là 8 (1 - 10) và 7 (0 - 10), p = 0.006, cao hơn NC của chúng tôi là 7,33 (2 - 9) và 4,83 (2 - 6), p < 0,01, hai NC chúng tôi đều có điểm hài lòng của nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Băng dán VTKK chứa ion bạc sử dụng cho NB có VT nhiễm khuẩn, dịch tiết, hiệu quả hơn băng Ulgotul và gạc vô trùng, cải thiện đáng kể tính trạng VTNK, giảm đau khi thay băng, điểm đau (VAS) nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng, Mean = 3.59; SD = 1.42; Điểm đau cao nhất là 7, thấp nhất là 2 điểm. Cải thiện tình trạng VT, điểm BWAT nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng có Mean = 30.31; SD = 14.62; cao nhất là 62 điểm từ VT đặc biệt nghiêm trọng giảm còn thấp nhất là 9 điểm (nhỏ hơn VT mức độ tối thiểu 13 điểm). Số lần thay băng ít hơn 6.5 (2.9). Băng dán thấm hút dich tốt giúp VT giảm tiết dịch, VT mau lành và NB hài lòng khi sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc, điểm hài lòng theo thang đo NRS nhóm can thiệp Cao hơn nhóm chứng Mean = 7.33; SD = 1.48; điểm hài lòng cao nhất là 9, thấp nhất 4 điểm.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần có những NC tiếp theo với cỡ mẫu lớn và thời gian dài hơn để xác nhận lại kết quả của NC này cũng như ảnh hưởng của băng dán VTKK chứa ion bạc, dung dịch rửa VT kèm theo để tăng hiệu quả của băng dán và quy trình sử theo khuyến cáo nhà sản xuất.

Đề xuất đưa vào sử dụng băng dán VTKK chứa ion bạc, dung dịch rửa VT kèm theo trong bệnh viện, nhằm giúp NB có VT mau lành, giảm đau cho NB, tăng cường chất lượng cuộc sống NB, giảm công tác chăm sóc VT của ĐD để ĐD tập trung công tác theo dõi và ghi chép HSBA.

Phòng Điều dưỡng xây dựng chương trình chăm sóc VTNK, VT ác tính trên NB UT, đưa vào cập nhật loại băng dán hiện đại và dung dịch rửa VT cho ĐD, nhằm cung cấp kiến thức và thực hành tạo điều kiện tay nghề ĐD tốt hơn và giúp VT của NB mau lành, nâng cao chất lượng cuộc sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** (2020). Tài liệu đào tạo thực hành lâm sàng cho Điều dưỡng mới. Nhà Xuất bản Y học, tập II, Hà Nội.
2. **Bộ Y Tế.** (2022). Quyết định Về việc ban hành Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ, số 183/QĐ-BYT ngày 25 tháng 01 năm 2022.
3. **Điểm BWAT đánh giá tình trạng vết thương.** Bộ môn Điều dưỡng trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
4. **Mepilex® Ag.** Băng dán vết thương kháng khuẩn chứa ion Bạc (Ag+). Đơn vị phân phối độc quyền tại Việt Nam. CTY TNHH TTB - DC Y Khoa Tân Mai Thành TP.HCM: 766/3 Sư Vạn Hạnh, Phường 12, Quận 10. www.chuyengiavetthuong.com | www.molnlycke.com.

5. **Seung., et al** (2016). Superior absorption and retention properties of foam-film silver dressing versus other commercially available silver dressing. Biomaterials Research.
6. **External lab report:** NAMSA 09C 29253 01/09C 29253 02.
7. **Macdonald., et al.** (2010). Global impact of the chronic wound and lymphoedema. Wound and Lymphedema Management, World Health Organization, Geneva.
8. **Roberto Biffi, Luca Fattori, Emilio Bertani, et al.** (2012), "Surgical site infections following colorectal cancer surgery: a randomized prospective trial comparing common and advanced antimicrobial dressing containing ionic silver", World Journal of Surgical Oncology, 10 (94).
9. **Jarernchon.** (2017). A Randomized Controlled Trial on the Outcome in Comparing an Alginate Silver Dressing With a Conventional Treatment of a Necrotizing Fasciitis Wound. The International Journal of Lower Extremity Wounds. Vol. 16(2) 108–113.
10. **Pawlak., et al..** Mepilex® Ag in the management of partial-thickness burns: A review of the clinical evidence. Wounds International, London. Available to download from. (2022). www.woundsinternational.com.
11. **Ulana.** (2022). Mepilex® ag in the management of partial-thickness burns: a review of the clinical evidence. Mölnlycke Health Care, Gothenburg, Sweden. Wounds International. 20:22. DOI 10.1186/s40824-016-0069-z.
12. **Gregory.** (2007). Vietnam Nurse Project, School of Nursing and health Professions. University of sanfrancisco.
13. **Struik G. M., Vrijland W. W., Birnie E., et al.** (2018), "A randomized controlled trial on the effect of a silver carboxymethylcellulose dressing on surgical site infections after breast cancer surgery", PLoS One, 13 (5), pp. e0195715.
14. **Vavassis P., Gelinas M., Chabot Tr J., et al.** (2008), "Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck", J Otolaryngol Head Neck Surg, 37 (1), pp. 124-9.
15. **Dan Yu.** (2021). Nano-Silver Medical Antibacterial Dressing Combined with High-Flow Oxygen Therapy Facilitates Ulcer Wound Healing of Superfcial Malignant Tumors. Cancer Management and Research.:13 9007–9013.
16. **Khansa I., Schoenbrunner A. R., Kraft C. T., et al.** (2019), "Silver in Wound Care-Friend or Foe?: A Comprehensive Review", Plast Reconstr Surg Glob Open, 7 (8), pp. e2390.
17. **Shi C., Wang C., Liu H., et al.** (2020), "Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds", Front Bioeng Biotechnol, 8, pp. 182.
18. **Wu J. J., Zhang F., Liu J., et al.** (2023), "Effect of silver-containing hydrofiber dressing on burn wound healing: A meta-analysis and systematic review", J Cosmet Dermatol, 22 (5), pp. 1685-1691.
19. **enna Verenka.** (2011). Bwat. Bates-Jensen Wound Asessment tool. Jun. 15, 2011•3 likes•6.192 views (https://www.slideshare. net/ verenka/bwat).
20. **Van Berckel MMG, Bosma NH, Hageman MGJS, Ring D, Vranceanu A-M.** The Correlation Between a Numerical Rating Scale of Patient Satisfaction With Current Management of an Upper Extremity Disorder and a General Measure of Satisfaction With the Medical Visit. HAND. 2017;12(2):202-206. doi:10.1177/1558944716662019.

NHU CẦU CHĂM SÓC TẠI NHÀ CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ GIAI ĐOẠN CUỐI TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Khoa Anh Chi[1], Nguyễn Thị Cẩm Tuyền[2], Châu Thị Hoa[1], Lê Thị Hoài[1], Trần Thị Ngọc Cẩm[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chăm sóc tại nhà (CSTN) có nhiều lợi ích đối với người bệnh (NB), giúp giảm nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện và giảm nguy cơ quá tải bệnh viện, nhờ vậy nhân viên y tế có thời gian tập trung cho những trường hợp cấp bách hơn. Với mong muốn tìm hiểu nhu cầu chăm sóc tại nhà của người bệnh ung thư để từ đó phát triển thêm mô hình, dịch vụ chăm sóc tại nhà chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Mô tả nhu cầu chăm sóc tại nhà của người bệnh ung thư giai đoạn cuối và xác định một số yếu tố liên quan đến nhu cầu chăm sóc tại nhà.

Đối tượng, phương pháp: Mô tả cắt ngang trên 177 người bệnh ung thư giai đoạn cuối.

Kết quả: Tỷ lệ người bệnh có nhu cầu chăm sóc tại nhà là 32,8%. Các lĩnh vực có nhu cầu cao là chăm sóc điều dưỡng (75,9%), theo dõi các dấu hiệu nguy hiểm (41,1%), tư vấn sức khỏe (39,7%). Nhân viên y tế mà người bệnh mong muốn được chăm sóc tại nhà là điều dưỡng chiếm tỷ lệ cao nhất với 70,7%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới, thu nhập và phương pháp điều trị với nhu cầu chăm sóc tại nhà.

Kết luận: Nhu cầu chăm sóc tại nhà về lĩnh vực điều dưỡng cao do đó cần tập trung phát triển dịch vụ này cho người bệnh ung thư giai đoạn cuối.

Từ khóa: Nhu cầu chăm sóc tại nhà, Ung thư, Giai đoạn cuối.

SUMMARY

HOME CARE NEEDS IN TERMINAL CANCER PATIENTS AT ONCOLOGY CENTER IN HUE CENTRAL HOSPITAL

Background/ Objectives: Home care has many benefits for patients, helping to reduce the risk of hospital infection and also the risk of hospital overcrowding, so healthcare workers have time to focus on more urgent cases. Therefore, with the goal of learning about the home care needs of cancer patients to develop more models and home care services, we conduct research on this topic with the objective: Describe the home care needs of patients with terminal cancer and identify some factors related to home care needs of patients with terminal cancer.

Methods: Cross-sectional study of 177 patients with terminal cancer.

Results: The proportion of home care need is 32.8%. The high needs are nursing care (75.9%), danger sign monitoring (41.1%), health counseling (39.7%). The medical staff that

[1]*Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế*

[2]*Khoa Điều dưỡng - Trường Cao đẳng Y tế Huế*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khoa Anh Chi

Email: nkachi@cdythue.edu.vn

Ngày nhận bài: 29/8/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

patients wish to be cared is nurse, accounts for the highest proportion with 70.7%. There was a statistically significant association between gender, income and treatments and the need for home care.

Conclusions: The home care need in nursing is high, so it is necessary to focus on developing this service for patients with terminal cancer.

Keywords: Home care needs, Cancer, Terminal.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Người bệnh ung thư giai đoạn cuối thường tình trạng bệnh chuyển biến nặng hoặc có nhiều triệu chứng, do đó việc di chuyển từ nhà đến bệnh viện và ngược lại sẽ gây ra nhiều khó khăn cho người bệnh và cả gia đình. Mặt khác sự gia tăng nhanh chóng của các ca mắc ung thư trong những năm gần đây đã làm tăng thêm tình trạng quá tải ở các bệnh viện tuyến trung ương[1]. Mặc khác, chăm sóc tại nhà có nhiều lợi ích đối với người bệnh, giúp người bệnh cảm thấy thoải mái hơn, giảm những căng thẳng về thể chất và tinh thần, đồng thời giúp giảm nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện. Đối với hệ thống y tế, dịch vụ này giúp giảm nguy cơ quá tải bệnh viện, nhờ vậy nhân viên y tế có thời gian tập trung cho những trường hợp cấp bách hơn[2]. Do đó, nhằm tìm hiểu về nhu cầu chăm sóc tại nhà của người bệnh ung thư để từ đó phát triển thêm mô hình, dịch vụ chăm sóc tại nhà chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Mô tả một số nhu cầu chăm sóc tại nhà của người bệnh ung thư giai đoạn cuối.

2. Xác định mối liên quan giữa đặc điểm của người bệnh với nhu cầu CSTN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

2.1.1. Tiêu chí chọn vào:

- Người bệnh được chẩn đoán mắc các loại ung thư ở giai đoạn 3 và 4.
- Có khả năng giao tiếp và sức khỏe đủ để trả lời bảng câu hỏi phỏng vấn.
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chí loại trừ:

- Người bệnh bị rối loạn tâm thần hoặc được đánh giá quá yếu để tham gia.
- Người bệnh từ chối tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 02/2023 đến tháng 06/2023.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu: Khoa Chăm sóc giảm nhẹ - Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế.

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

2.2.4. Phương pháp chọn mẫu:

- Chọn mẫu thuận tiện: Chọn toàn bộ người bệnh phù hợp với tiêu chí chọn mẫu trong thời gian nghiên cứu. Có 177 người bệnh tham gia vào nghiên cứu.

2.2.5. Công cụ thu thập số liệu:

Tham khảo từ bộ câu hỏi của tác giả Hoàng Hữu Toản về nhu cầu chăm sóc tại nhà của người bệnh bị bệnh phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương, và chúng tôi có điều chỉnh lại để phù hợp với đối tượng người bệnh ung thư[1].

2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu:

- Nhập và quản lý số liệu bằng phần mềm Epidata 3.1.

- Phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 12.

2.2.7. Vấn đề y đức:

- Các thông tin về đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

- Không làm tổn hại đến thể chất, tinh thần của đối tượng tham gia nghiên cứu.

- Việc tham gia vào nghiên cứu của đối tượng nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và không làm ảnh hưởng đến chất lượng điều trị và chăm sóc tại khoa.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

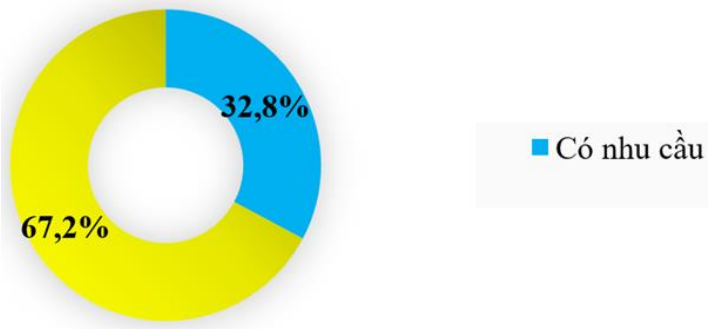
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1. Tỷ lệ phân bố về đặc điểm chung của người bệnh

Đặc điểm		n	%
Tuổi	< 40	16	9.1
	40 - 59	68	38.4
	≥ 60	93	52.5
Giới	Nữ	63	35,6
	Nam	114	64,4
Thu nhập	< 3 triệu/tháng	114	35,6
	>3 triệu/tháng	63	64,4
Loại bệnh ung thư	Đầu mặt cổ	44	24,9
	Ống tiêu hóa	34	19,2
	Phổi	28	15,8
	Vú/ Tử cung/ Buồng trứng	25	14,1
	Não	17	9,6
	Gan/ Mật/ Tụy	14	7,9
	Khác (thận, tiền liệt tuyến, Hodgkin,…)	15	8,5
Bảo hiểm y tế	Có	175	98,9
	Không	02	1,1
Phương pháp điều trị	Kết hợp	105	59,3
	Đơn thuần	72	40,7

Nhóm NB cao tuổi ≥ 60 chiếm hơn ½ dân số nghiên cứu (52,5%). Nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ với 64,4%. Phần lớn người bệnh có thu nhập < 3 triệu/tháng (64,4%). Có 44,1% người bệnh bị ung thư đầu mặt cổ và tiêu hóa. Hầu hết người bệnh đều có bảo hiểm y tế (98,9%). Tỷ lệ điều trị kết hợp nhiều hơn so với điều trị đơn thuần với 59,3%.

3.2. Các nhu cầu về chăm sóc tại nhà của người bệnh:



Biểu đồ 1. Tỷ lệ người bệnh có nhu cầu về chăm sóc tại nhà

Tỷ lệ người bệnh có nhu cầu chăm sóc tại nhà là 32,8%.

Bảng 2. Tỷ lệ phân bố về các nhu cầu chăm sóc tại nhà

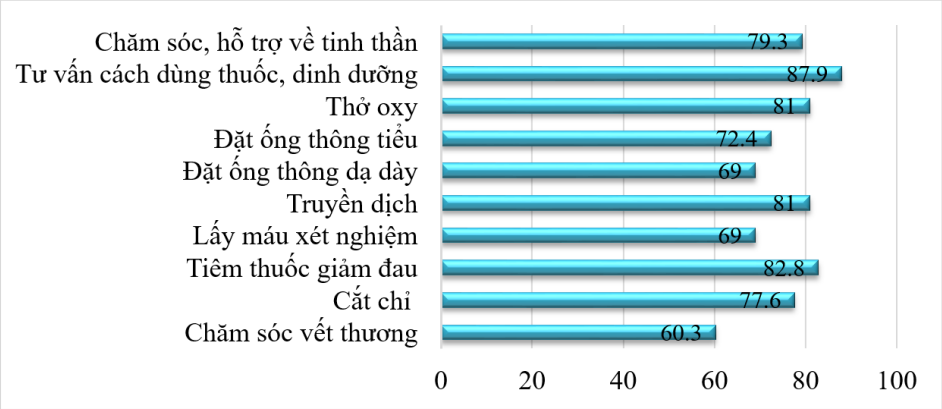
Các nhu cầu		n	Tỷ lệ %
Lĩnh vực chăm sóc tại nhà (n = 58)	Khám chuyên khoa	8	13,8
	Chăm sóc điều dưỡng	44	75,9
	Lấy máu xét nghiệm	2	3,4
	Theo dõi các dấu hiệu nguy hiểm toàn thân	24	41,4
	Phục hồi chức năng	3	5,2
	Chăm sóc hỗ trợ về tinh thần	4	6,9
	Tư vấn sức khỏe	23	39,7
Nội dung tư vấn GDSK (n = 23)	Tư vấn cách dùng thuốc	15	65,2
	Tư vấn chế độ dinh dưỡng	20	87
	Tư vấn giảm đau	13	56,5
	Chế độ tập luyện vận động	4	17,4
	Cách ngăn ngừa biến chứng của các liệu pháp xạ trị/ hóa chất	16	69,6

Lĩnh vực chăm sóc điều dưỡng có tỷ lệ nhu cầu cao nhất (75,9%), tiếp đến là theo dõi các dấu hiệu nguy hiểm (41,4%), tư vấn sức khỏe (39,7%). Trong đó, lĩnh vực người bệnh muốn tư vấn nhiều là chế độ dinh dưỡng (87%), cách ngăn ngừa biến chứng (69,6%) và tư vấn dùng thuốc (65,2%).

Bảng 3. Tỷ lệ phân bố về nhu cầu cán bộ y tế chăm sóc tại nhà, tần suất và chi phí

	Nội dung	n	%
Người chăm sóc tại nhà (n = 58)	Điều dưỡng	41	70,7
	Bác sĩ	16	27,6
	KTV phục hồi chức năng	1	1,7
Tần suất chăm sóc tại nhà (n = 58)	Hàng ngày	13	22,4
	2 - 3 lần/ tuần	18	31
	1 lần/ tuần	23	39,7
	1 lần/ tháng	4	6,9
Chi phí chăm sóc/lần (n = 58)	100.000đ	28	48,3
	200.000đ	26	44,8
	300.000đ	3	5,2
	Tùy theo mức độ	1	1,7

Người bệnh mong muốn được chăm sóc tại nhà bởi điều dưỡng chiếm tỷ lệ cao nhất (70,7%), tiếp theo là bác sỹ (27,6%). Tần suất chăm sóc từ 1 - 3 lần/tuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 70,7%. Có 93,1% NB mong muốn chi trả từ 100 - 200 ngàn đồng/lần.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ phân bố NB có nhu cầu về sử dụng các dịch vụ chăm sóc điều dưỡng (CSĐD)

Các dịch vụ về CSĐD tại nhà có nhu cầu cao là tư vấn về cách dùng thuốc và dinh dưỡng (87,9%), tiêm thuốc giảm đau (82,8%), truyền dịch và thở oxy (81%).

Bảng 4. Tỷ lệ phân bố về lý do lựa chọn chăm sóc tại nhà

STT	Lý do (n = 58)	Không đồng ý	Bình thường	Đồng ý
		n (%)	n (%)	n (%)
1	Thủ tục hành chính ở bệnh viện phức tạp	1 (1,7)	11 (19,0)	46 (79,3)
2	Thái độ phục vụ của nhân viên y tế không hài lòng	18 (31)	23 (39,7)	17 (29,3)
3	Thời gian chờ khám và điều trị quá lâu	2 (3,4%)	19 (32,8)	37 (63,8)
4	Phòng bệnh đông, không đủ giường nằm	12 (20,6)	15 (25,9)	31 (53,5)
5	Không có thời gian đến bệnh viện	10 (17,2)	25 (43,1)	23 (39,7)
6	Khó khăn khi di chuyển đến bệnh viện	3 (5,2)	18 (31,0)	37 (63.8)
7	Giúp điều trị và phục hồi bệnh nhanh hơn	3 (5,2)	9 (15,5)	46 (79,3)
8	An toàn hơn, tránh được nhiễm trùng bệnh viện	3 (5,2)	12 (20,7)	43 (74,1)
9	Cảm thấy thỏa mái hơn vì đang ở nhà	4 (6,9)	3 (5,2)	51 (87,9)
10	Cảm thấy được quan tâm và chăm sóc chu đáo hơn	1 (1,7)	6 (10,3)	51 (87,9)
11	Ít tốn kém hơn so với nhập viện điều trị	7 (12,0)	3 (17)	34 (58,6)
12	Gia đình neo đơn không có người chăm sóc	20 (33,9)	11 (18,6)	28 (47,5)

Các lý do mong muốn được chăm sóc tại nhà của người bệnh có tỷ lệ đồng ý cao là: Cảm thấy thoải mái hơn, cảm thấy được quan tâm và chăm sóc chu đáo hơn (cùng chiếm tỷ lệ 87,9%); thủ tục hành chính ở bệnh viện phức tạp, giúp điều trị và phục hồi bệnh nhanh hơn (cùng chiếm tỷ lệ 79,3%); an toàn hơn, tránh nhiễm trùng bệnh viện (74,1%). Các lý do có tỷ lệ đồng ý thấp là: Thái độ phục vụ của nhân viên y tế không hài lòng (29,3%); không có thời gian đến bệnh viện (39,7%).

3.3. Mối liên quan giữa nhu cầu chăm sóc tại nhà và đặc điểm của ĐTNC:

Bảng 5. Mối liên quan giữa nhu cầu chăm sóc tại nhà và đặc điểm về nhân khẩu học

Đặc điểm		Nhu cầu CSTN				p	OR
		Có		Không			
		n	%	n	%		
Tuổi	< 60	28	66,7	56	33,3	0,9	
	≥ 60	30	67,7	63	32,3		
Giới	Nữ	11	17,5	52	82,5	0,001	3,3 (1,5 - 7,8)
	Nam	47	58,8	67	41,2		
Nơi cư trú	Thành phố/ thị xã/ thị trấn	46	32,6	95	67,4	0,8	
	Nông thôn/ miền núi	12	33,3	24	66,7		
Thời gian di chuyển	< 30 phút	28	38,9	44	61,1	0,1	
	≥ 30 phút	30	28,6	75	71,4		
Tình trạng hôn nhân	Đã lập gia đình	53	35,3	97	64,7	0,08	
	Độc thân/ ly hôn/ ở góa	5	18,5	22	81,5		
Thu nhập/tháng	≥ 3 triệu	34	54,0	29	46,0	0,001	4,4 (2,1 - 9,1)
	< 3 triệu	24	21,0	90	79,0		
Thời gian mắc bệnh	< 3 năm	37	33,9	72	66,1	0,7	
	> 3 năm	21	30,9	47	69,1		
Phương pháp điều trị	Kết hợp	41	39,1	64	60,9	0,03	2,1 (1,0 - 4,3)
	Đơn thuần	17	23,6	55	76,4		

Giới tính, thu nhập và phương pháp điều trị có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nhu cầu chăm sóc tại nhà (p < 0,05). Người bệnh nhân nữ có nhu cầu chăm sóc tại nhà cao hơn gấp 3,3 lần so với nam (KTC95%: 1,5 - 7,8), NB có mức thu nhập ≥ 3 triệu đồng/tháng có nhu cầu CSTN cao hơn gấp 4,4 lần so với mức thu nhập < 3 triệu đồng/tháng (KTC 95%: 2,1 - 9,1). Người bệnh có phương pháp điều trị kết hợp thì nhu cầu chăm sóc tại nhà cao hơn gấp 2,1 lần so với điều trị đơn thuần (KTC 95%: 1,0 - 4,3).

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ NB có nhu cầu chăm sóc tại nhà là 32,8%. So sánh với một số đề tài trong nước và thế giới thì kết quả của chúng tôi ở mức trung bình (bảng 6). Tác giả Võ Văn Thắng đã cho thấy nhu cầu chăm sóc tại nhà của đối tượng người cao tuổi là rất cao với 73%; đây là đối tượng người bệnh có nhiều vấn đề về sức khỏe, đi lại khó khăn do đó nhu cầu chăm sóc tại nhà cao là điều có thể giải thích được. Nghiên cứu của Higashibata ở Nhật Bản trên đối tượng là người bệnh ung thư có hóa trị, nhu cầu chăm sóc tại nhà của người bệnh tương đối thấp chỉ với 15,3%; có thể do dịch vụ y tế tại bệnh viện ở nước này tương đối tốt nên người bệnh không có nhiều nhu cầu chăm sóc tại nhà. Nghiên cứu của chúng tôi với kết quả 32,8%, đây là kết quả không cao. Để lý giải điều này, có thể do thu nhập của người bệnh còn quá thấp (có 64,4% người bệnh có thu nhập dưới 3 triệu/tháng), do đó khó khăn để chi trả dịch vụ (có 51,2% người bệnh không có nhu cầu chăm sóc tại nhà vì kinh tế khó khăn).

Bảng 6. So sánh kết quả với một số nghiên cứu trong và ngoài nước

Tác giả	Năm	Quốc gia	Đối tượng NC	Tỷ lệ nhu cầu CSTN	Nhu cầu chiếm tỷ lệ cao nhất
Hoàng Hữu Toản	2014	Việt Nam	Bệnh phổi	31,6 %	Khám chuyên khoa và tư vấn sức khỏe
Võ Văn Thắng	2021	Việt Nam	NB cao tuổi	73%	Kiểm tra sức khỏe, theo dõi đường huyết,
Higashibata	2022	Nhật Bản	NB ung thư có hóa trị	15,3 %	Chăm sóc giảm nhẹ: Giảm đau, nôn mửa, mệt mỏi, chăm sóc tinh thần
Chúng tôi	2023	Việt Nam	Ung thư giai đoạn cuối	32,8 %	Chăm sóc điều dưỡng

Trong đó các lĩnh vực người bệnh mong muốn chăm sóc tại nhà chiếm tỷ lệ cao là chăm sóc điều dưỡng (75,9%), theo dõi các dấu hiệu nguy hiểm (41,4%) và tư vấn sức khỏe (39,7%). Như vậy, dịch vụ chăm sóc về điều dưỡng được phần lớn người bệnh quan tâm và có nhu cầu chăm sóc tại nhà. Kết quả cho thấy lĩnh vực người bệnh ít có nhu cầu nhất là lấy máu xét nghiệm tại nhà và phục hồi chức năng. Theo nghiên cứu của Hoàng Hữu Toản về nhu cầu chăm sóc tại nhà của người bệnh tại Bệnh viện Phổi Trung ương, có 31,59% người bệnh điều trị nội trú có nhu cầu chăm sóc tại nhà, trong đó nhu cầu khám chuyên khoa và tư vấn sức khỏe chiếm tỉ lệ cao nhất với lần lượt là 22,98%; 26,54%, lĩnh vực người bệnh ít có nhu cầu nhất cũng là phục hồi chức năng và lấy máu xét nghiệm[1]. Trong nghiên cứu của Võ Văn Thắng ở người bệnh cao tuổi, có tới 73% người bệnh có nhu cầu về chăm sóc tại nhà, các dịch vụ mong muốn là kiểm tra sức khỏe thường xuyên, được theo dõi đường huyết, điều trị bệnh – phục hồi chức năng[2]. Nghiên cứu của Higashibata trên người bệnh ung thư có hóa trị, thì chỉ có 15,3% người bệnh đã từng chăm sóc tại nhà trong suốt quá trình trị liệu[3]. Tỷ lệ cao thấp khác nhau so với đề tài nghiên cứu của chúng tôi có thể do đối tượng nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu của Võ Văn Thắng đối tượng nghiên cứu là người cao tuổi từ 60 trở lên, đây là những đối tượng có thể có nhiều bệnh mạn tính, khó khăn trong vấn đề di chuyển nên có thể nhu cầu cao hơn. Đối với nhu cầu tư vấn sức khỏe, người bệnh mong muốn được tư vấn về dinh dưỡng chiếm tỷ lệ cao nhất với 87%, tiếp theo là tư vấn về cách ngăn ngừa các biến chứng của các liệu pháp điều trị (69,6%), tư vấn cách dùng thuốc (65,2%). Như vậy dinh dưỡng là vấn đề mà người bệnh có nhu cầu tư vấn rất cao, do đó chúng ta cần tập trung đẩy mạnh việc tư vấn dinh dưỡng và hướng dẫn người bệnh xây dựng các chế độ ăn tại nhà. Nhân viên y tế mà người bệnh mong muốn được chăm sóc là điều dưỡng chiếm tỷ lệ cao nhất (70,7%). Điều này cho thấy vai trò của điều dưỡng là rất quan trọng đối với nhu cầu chăm sóc tại nhà. Kết quả nghiên cứu của Pivodic và cộng sự cho thấy có 68% người bệnh ung thư giai đoạn cuối hài lòng về chăm sóc được cung cấp bởi điều dưỡng[4]. Các dịch vụ chăm sóc về điều dưỡng chiếm tỷ lệ cao là tư vấn cách dùng

thuốc và dinh dưỡng (87,9%), tiêm thuốc giảm đau (82,8%), truyền dịch và thở oxy (81%). Trong kết quả này dịch vụ thông thường như thay băng chiếm tỷ lệ thấp nhất, có thể một phần vì một số người bệnh hiện tại không có vết thương nên chưa ý thức được nhu cầu này. Tác giả Hassankhani và cộng sự đã thực hiện cuộc nghiên cứu tại Iran trên đối tượng nghiên cứu là các điều dưỡng có kinh nghiệm nhiều năm chăm sóc tại nhà cho bệnh nhân ung thư, kết quả cho thấy có 4 lĩnh vực mà người bệnh thường có nhu cầu chăm sóc tại nhà là chăm sóc thể chất bao gồm giảm đau, vấn đề tiêu hóa như nôn mửa, chán ăn, dinh dưỡng, chăm sóc vết thương, mệt mỏi; chăm sóc về tinh thần; tư vấn giáo dục sức khỏe và hỗ trợ tài chính[5]. Có 70,7% người bệnh muốn được chăm sóc tại nhà từ 1 - 3 lần/tuần với chi phí chi trả cho mỗi lần từ 100 - 200.000VNĐ chiếm tỷ lệ đa số (93,1%). Theo Nghiên cứu của Lê Minh Trí về mức giá chi trả cho chăm sóc tại nhà của người bệnh ngoại trú tại Bệnh viện Quận 2 Thành phố Hồ Chí Minh, người bệnh sẵn lòng chi trả mức phí trung bình là 264.000đ cho mỗi lần chăm sóc tại nhà[6]. Mức giá này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do thu nhập trung bình của người dân ở Thành phố Hồ Chí Minh cao hơn so với mức thu nhập của đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là ở khu vực miền Trung.

Có mối liên quan giữa giới và nhu cầu chăm sóc tại nhà với $p < 0,05$. Người bệnh là nữ sẽ có nhu cầu cao hơn so với nam, cụ thể nhu cầu này sẽ cao hơn gấp 3,3 lần so với nam (KTC 95%: 1,5 - 7,8). Có thể do phụ nữ thường là người nắm giữ tài chính, do đó họ dễ dàng chi trả chi phí chăm sóc tại nhà, mặc khác phụ nữ thường đảm nhiệm các công việc chính trong gia đình, nên họ muốn chăm sóc tại nhà để thuận lợi trong việc quản lý gia đình. Mức thu nhập có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nhu cầu chăm sóc tại nhà. Người bệnh có thu nhập ≥ 3 triệu/tháng có nhu cầu chăm sóc tại nhà cao hơn gấp 4,4 lần (KTC 95%: 2,1 - 9,1) so với nhóm thu nhập dưới 3 triệu/tháng. Đối với những người có thu nhập thì việc chi trả cho dịch vụ chăm sóc tại nhà sẽ dễ dàng hơn đó là điều có thể giải thích được. Những người bệnh điều trị kết hợp thì có nhu cầu chăm sóc tại nhà cao hơn so với điều trị đơn thuần, con số này là gấp 2,1 lần (KTC 95%: 1,0 - 4,3). Khi người bệnh điều trị kết hợp với các liệu pháp xạ trị hay hóa chất sẽ gây ra nhiều tác dụng phụ đến sức khỏe, do đó người bệnh sẽ có nhu cầu chăm sóc cao hơn. Trong nghiên cứu của Hoàng Hữu Toản, tác giả không tìm ra được mối liên quan giữa nhu cầu chăm sóc tại nhà và các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu của Hegagi tại Canada cho thấy tuổi có mối liên quan với việc sử dụng dịch vụ chăm sóc tại nhà, người bệnh tuổi càng cao thì sử dụng dịch vụ chăm sóc tại nhà càng nhiều[7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy có mối liên quan giữa các yếu tố còn lại như tuổi, nơi cư trú, tình trạng hôn nhân, thời gian di chuyển từ nhà đến bệnh viện, thời gian phát hiện bệnh và nhu cầu chăm sóc tại nhà.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ người bệnh có nhu cầu chăm sóc tại nhà là 32,8%, lĩnh vực chăm sóc điều dưỡng có tỷ lệ nhu cầu cao nhất (75,9%), tiếp đến là theo dõi các dấu hiệu nguy hiểm (41,4%), tư

vấn sức khỏe (39,7%). Người bệnh mong muốn được chăm sóc tại nhà bởi điều dưỡng chiếm tỷ lệ cao nhất (70,7%). Các dịch vụ về chăm sóc điều dưỡng tại nhà có nhu cầu cao là tư vấn về cách dùng thuốc và dinh dưỡng (87,9%), tiêm thuốc giảm đau (82,8%), truyền dịch và thở oxy (81%).

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới, mức thu nhập, phương pháp điều trị với nhu cầu chăm sóc tại nhà ($p < 0,05$). Người bệnh là nữ có nhu cầu chăm sóc tại nhà cao hơn so với người bệnh nam. Người bệnh có thu nhập ≥ 3 triệu đồng/tháng có nhu cầu chăm sóc tại nhà cao hơn so với nhóm thu nhập < 3 triệu đồng/tháng. Người bệnh điều trị kết hợp với từ 2 phương pháp trở lên có nhu cầu chăm sóc tại nhà cao hơn so với nhóm điều trị 1 phương pháp đơn thuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Hữu Toản.** Khảo sát nhu cầu dịch vụ chăm sóc sức khỏe ngoài giờ và tại nhà của người đến khám, điều trị bệnh tại Bệnh viện Phổi Trung ương năm 2014, luận văn thạc sỹ y học, trường Đại Học Y Hà Nội. 2014.
2. **Trần Thanh Long** (2011), Khảo sát nhu cầu dịch vụ chăm sóc sức khỏe ngoài giờ và tại nhà của người sử dụng dịch vụ tại bệnh viện đại học Y Hà Nội, Luận văn Thạc sỹ Y tế Công cộng, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Võ Văn Thắng, Võ Nữ Hồng Đức., Lương Thanh Bảo Yến, Vũ Thị Cúc, Nguyễn Phúc Thành Nhân,** Đánh giá tình trạng và nhu cầu chăm sóc sức khỏe của người cao tuổi tại tỉnh Thừa Thiên Huế, Tạp Chí Y học Việt Nam. 2021; 498(2), tr.35-39.
4. **Higashibata T, Iwata N, Kazama I, Irie Y, Yokosuka K, Okita J, Hamano J, Nagaoka H.,** Association of a home-based nursing service during chemotherapy with the transfer to home care immediately after the last chemotherapy treatment in patients with advanced cancer. Jpn J Clin Oncol, 2022. 52(9): p. 1039-1044.
5. **Pivodic L, Harding R, Calanzani N, McCrone P, Hall S, Deliens L et al.** Home care by general practitioners for cancer patients in the last 3 months of life: An epidemiological study of quality and associated factors. Palliat Med, 2016. 30(1): p. 64-74.
6. **Hassankhani H, Dehghannezhad J, Rahmani A, Ghafourifard M, Soheili A and Lotfi M.** Caring Needs of Cancer Patients from the Perspective of Home Care Nurses: A Qualitative Study. Asian Pac J Cancer Prev, 2022. 23(1): p. 71-77.
7. **Lê Minh Trí.** Mức giá sẵn lòng trả cho dịch vụ chăm sóc sức khỏe tại nhà của người bệnh ngoại trú, Bệnh viện Quận 2, Thành phố Hồ Chí Minh, luận văn thạc sỹ Trường Đại học Kinh tế thành phố. Hồ Chí Minh. 2021.
8. **Hegagi M., James P., Hsu A and Tanuseputro P.** Home Care Use and Out-of-Hospital Death in Pancreatic Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. J Palliat Care, 2023. 38(2): p. 175-183.

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG GIAI ĐOẠN SAU PHẪU THUẬT CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Trần Như Ý[1], Lê Thị Thúy Nga[2], Nguyễn Ngọc Châu[2], Nguyễn Lê Duy[3], Đỗ Thị Hà[4]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư tuyến giáp là một trong những loại ung thư thường gặp, có tiên lượng sống còn cao nhưng tác động xấu đến thể chất và tinh thần làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Mục tiêu: Khảo sát chất lượng cuộc sống giai đoạn sau phẫu thuật của người bệnh ung thư tuyến giáp từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2023 tại Khoa Ngoại tuyến giáp Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích trên 427 người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp, sử dụng bộ câu hỏi EORTC QLQ – THY34.

Kết quả: Điểm số chất lượng cuộc sống của người bệnh là 25,97 ± 17,13, trong đó hỗ trợ xã hội 54,20 ± 30,13 và lo lắng 49,49 ± 33,26. Các yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống bao gồm giới tính nữ, trình độ học vấn, tham gia bảo hiểm y tế, thu nhập bình quân/tháng.

Kết luận: Điểm số chất lượng cuộc sống của người bệnh ở mức thấp, hỗ trợ xã hội và lo lắng ở mức trung bình. Có tương quan thuận với mức độ mạnh giữa hỗ trợ xã hội và lo lắng với chất lượng cuộc sống. Giới tính nữ, trình độ học vấn, tham gia bảo hiểm y tế, thu nhập bình quân/tháng có liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống, phẫu thuật ung thư tuyến giáp, EORTC QLQ - THY34.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE AFTER SURGERY OF THYROID CANCER PATIENTS AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Thyroid cancer is one of the most common types of cancer, has a high prognosis of survival but adversely affects the physical and mental well-being, affecting the quality of life of patients.

Purposes: Survey the quality of life after surgery for thyroid cancer patients from January 2023 to June 2023 at the Thyroid Surgery Department of Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Methods: Analytical descriptive cross-sectional study on 427 patients after thyroid cancer surgery, using the EORTC QLQ - THY34 questionnaire.

[1]*CNĐD. Điều dưỡng Trưởng Khoa Ngoại tuyến giáp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Điều dưỡng Khoa Ngoại tuyến giáp – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*Điều dưỡng Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt – Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[4]*TS. Giảng viên Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Như Ý

Email: ynhutran1511@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

Results: The patient's quality of life score was 25.97 ± 17.13, of which social support was 54.20 ± 30.13 and anxiety was 49.49 ± 33.26. Factors related to quality of life include female gender, education level, health insurance participation, and average monthly income

Conclusion: The patient's quality of life scores were low, social support and anxiety were average. There is a strong positive correlation between social support and anxiety and quality of life. Female gender, education level, health insurance participation, and average monthly income are related to the patient's quality of life.

Keywords: Quality of life, thyroid cancer surgery, EORTC QLQ - THY34.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là một trong những loại ung thư thường gặp, tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi đối với UTTG đang tăng lên một cách đáng báo động. Theo thống kê của GLOBOCAN thuộc WHO năm 2020, bệnh lý UTTG chiếm 3% và đứng thứ 10 trong tất cả các loại ung thư, có hơn 44.000 ca tử vong/năm, tỉ lệ nam/nữ là 1/3. Ở Việt Nam có hơn 5000 ca mắc mới mỗi năm. Có khoảng 89% người bệnh UTTG có thể sống thêm ít nhất 5 năm, với khoảng 85% trong số này sống trung bình từ 10 năm trở lên. Mặc dù bệnh lý UTTG có tiên lượng sống còn tốt nhưng vẫn có tác động xấu đến thể chất và tinh thần làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống (CLCS), đặc biệt là làm tăng sự lo lắng và nỗi sợ hãi của người bệnh. CLCS tốt sẽ giúp người bệnh thích ứng với căn bệnh, làm cho tỷ lệ nhập viện thấp hơn và nâng cao hiệu quả điều trị.

Hiện nay có rất nhiều phương pháp để điều trị UTTG như: Phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, iod phóng xạ, hoocmon thay thế, trong đó phẫu thuật cắt tuyến giáp là phương pháp điều trị được lựa chọn ưu tiên ở người bệnh UTTG. Người bệnh sau phẫu thuật UTTG có mức độ lo lắng cao hơn và có CLCS kém hơn so với những người khỏe mạnh, sự lo lắng về bệnh tật vẫn tồn tại sau khi kết thúc các đợt điều trị. Tâm lý của người bệnh sau phẫu thuật UTTG thường là nỗi sợ hãi, lo lắng về sự tái phát bệnh, cảm giác bị cô lập, cô đơn, không ai quan tâm. Nhu cầu cao nhất ở người bệnh sau phẫu thuật UTTG là mong muốn nhận được thông tin về các vấn đề y tế, về thể chất và hỗ trợ tâm lý cho họ.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM có khoảng 1500 ca phẫu thuật UTTG một năm nhưng cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào về CLCS của người bệnh sau phẫu thuật UTTG. Chính vì vậy nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu khảo sát chất lượng cuộc sống giai đoạn sau phẫu thuật của người bệnh ung thư tuyến giáp từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2023 tại Khoa Ngoại tuyến giáp Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM, từ đó góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc người bệnh sau phẫu thuật UTTG cũng như làm tiền đề cho những nghiên cứu can thiệp sau này.

II. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu tổng quát:

Khảo sát chất lượng cuộc sống giai đoạn sau phẫu thuật của người bệnh ung thư tuyến giáp tại Khoa Ngoại tuyến giáp Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2023.

2.2. Mục tiêu cụ thể:

Xác định mức độ chất lượng cuộc sống giai đoạn sau phẫu thuật của người bệnh ung thư tuyến giáp tại Khoa Ngoại tuyến giáp Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Xác định mức độ hỗ trợ xã hội và mức độ lo lắng của người bệnh giai đoạn sau phẫu

thuật ung thư tuyến giáp tại Khoa Ngoại tuyến giáp Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Khảo sát sự ảnh hưởng của hỗ trợ xã hội và lo lắng đến chất lượng cuộc sống ở người bệnh giai đoạn sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp tại Khoa Ngoại tuyến giáp Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

III. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp sau một tháng tái khám tại Khoa Ngoại tuyến giáp Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ tháng 01 đến tháng 06 năm 2023.

3.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Người bệnh được phẫu thuật cắt thùy, hoặc cắt gần toàn bộ tuyến giáp, hoặc cắt toàn bộ tuyến giáp, bướu không xâm lấn vỏ bao và không có di căn hạch cổ.

Người bệnh có đủ sức khỏe tham gia phỏng vấn, có khả năng giao tiếp bằng tiếng Việt, không bị các bệnh rối loạn tâm thần kinh như động kinh, trầm cảm. Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu, có khả năng hiểu và tự trả lời các câu hỏi trong bộ câu hỏi.

3.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bộ câu hỏi không hoàn chỉnh.

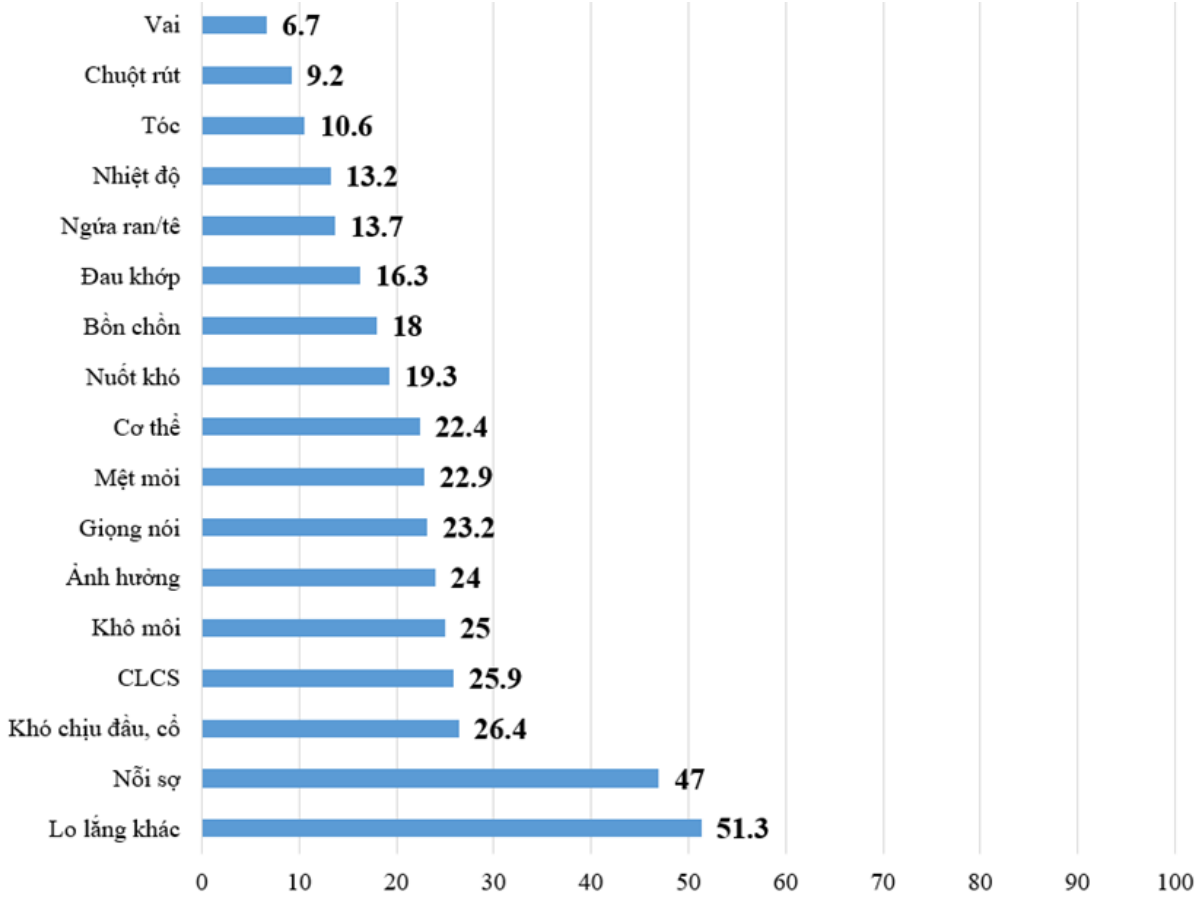
3.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích trên 427 người bệnh, chọn mẫu thuận tiện thỏa tiêu chí chọn, sử dụng Bộ câu hỏi EORTC QLQ-THY34.

IV. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

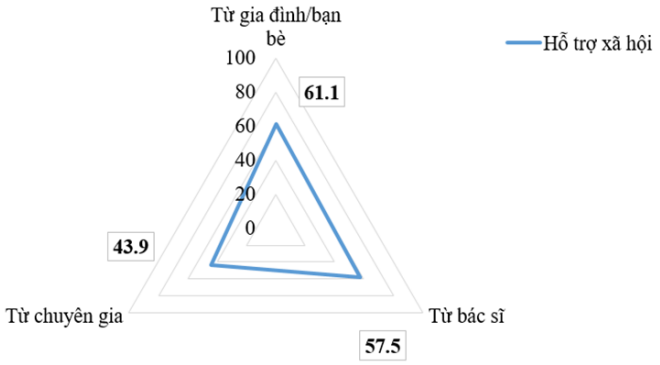
Bảng 1. Đặc điểm cá nhân của người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp

Đặc điểm (n = 427)	Tần số	Tỷ lệ
Giới tính		
Nam	110	25,8
Nữ	317	74,2
Nhóm tuổi		
< 30 tuổi	52	12,2
30 - 60 tuổi	318	74,5
>60 tuổi	57	13,3
Trình độ học vấn		
Tiểu học	56	13,1
Trung học cơ sở	86	20,1
Trung học phổ thông	85	20,0
Trung cấp/ Cao đẳng	86	20,1
Đại học	107	25,1
Sau đại học	7	1,6
Nghề nghiệp		
Giáo viên	19	4,4
Kinh doanh	63	14,8
Nông dân	96	22,5
Công nhân	91	21,3

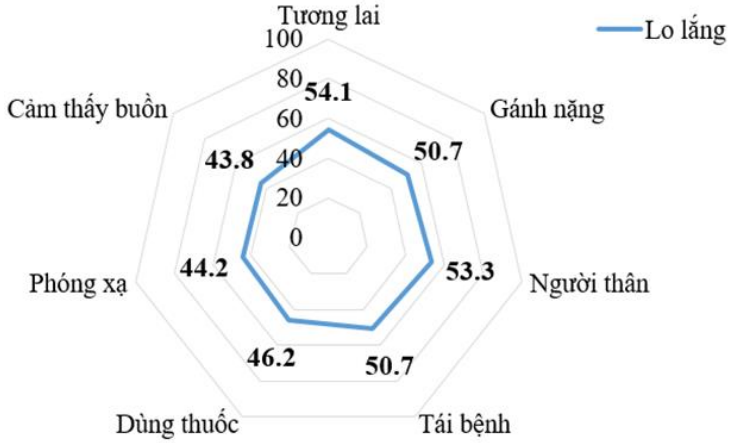
Nội trợ	74	17,3
Khác	84	19,7
Tình trạng hôn nhân		
Độc thân	74	17,3
Đã lập gia đình	331	77,5
Ly dị	11	2,6
Góa	9	2,1
Khác	2	0,5
Bảo hiểm y tế		
Không	44	10,3
Có	383	89,7
Thu nhập bình quân/ tháng		
< 5 triệu	124	29,0
5 - 10 triệu	221	51,8
>10 triệu	82	19,2



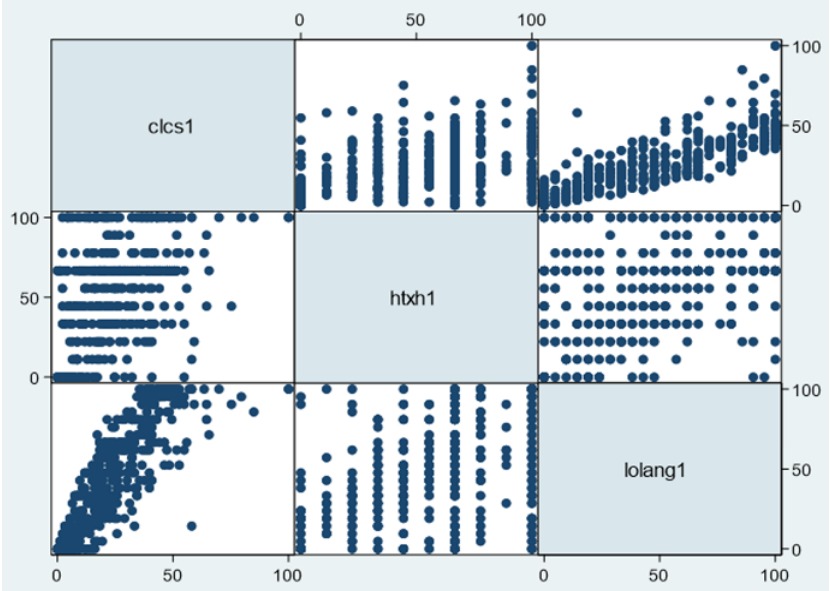
Biểu đồ 1. Điểm số chất lượng cuộc sống và các thành phần của người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp



Biểu đồ 2. Thể hiện các thành phần của khía cạnh hỗ trợ xã hội ở người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp



Biểu đồ 3. Thể hiện các thành phần của khía cạnh lo lắng ở người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp



Biểu đồ 4. Mối tương quan giữa hỗ trợ xã hội và lo lắng với chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp

V. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu ghi nhận được đa số người bệnh tham gia là nữ (74,2%), nhóm tuổi từ 30 - 60 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất (74,5%) có sự tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Đậu Thị Hồng Nhung và cộng sự năm 2021, "Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư sau phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến giáp và khảo sát một số yếu tố nguy cơ"[2] được tiến hành trên 125 người bệnh chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến giáp đã được phẫu thuật cắt tuyến giáp ≥ 6 tháng tại BV ĐH Y Hà Nội từ tháng 01/2021 đến tháng 08/2021 cho kết quả các yếu tố nguy cơ bao gồm giới tính nữ, tổn thương thần kinh thanh quản, giai đoạn bệnh, số lần điều trị I131, sự thiếu hụt hay dư thừa quá mức hoocmon tuyến giáp làm ảnh hưởng đến CLCS của người bệnh sau phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến giáp. Và nghiên cứu của tác giả Hyeong Won Yu và cộng sự năm 2020, "Does thyroidectomy impact quality of life: Retrospective case–control study of post-thyroidectomy patients and matched individuals from the general population"[4] được tiến hành trên 525 người bệnh, sử dụng thang đo SF-12 có nguồn gốc từ SF-16, cũng cho kết quả người bệnh trên 50 tuổi và giới tính nữ là các yếu tố nguy cơ làm giảm CLCS.

Điểm trung bình CLCS chung của người bệnh sau phẫu thuật UTTG ở mức thấp tính theo thang đo EORTC QLQ-THY34 là 25,97 ± 17,13, có sự tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Bùi Vũ Bình và cộng sự năm 2015, " Khảo sát chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư và một số yếu tố ảnh hưởng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2015 "[1] được tiến hành trên 175 người bệnh đã được chẩn đoán xác định bệnh ung thư và đang điều trị tại BV trong thời gian từ ngày 18/02/2015 đến ngày 10/05/2015 có kết quả điểm trung bình CLCS theo thang đo FACT-G cũng rất thấp 47,03 điểm (SD ± 13,84).

Điểm trung bình Hỗ trợ xã hội và các yếu tố liên quan ở người bệnh sau phẫu thuật UTTG ở mức trung bình 54,20 ± 30,13. Mục "Được các thành viên trong gia đình hoặc bạn bè hỗ trợ" có điểm trung bình cao nhất 61,12 ± 34,07. Mục "Được chuyên gia CSSK khác hỗ trợ" có điểm trung bình thấp nhất 43,95 ± 35,77, có sự tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Bùi Vũ Bình và cộng sự năm 2015, "Khảo sát chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư và một số yếu tố ảnh hưởng tại BV Đại học Y Hà Nội năm 2015 "[1] được tiến hành trên 175 người bệnh đã được chẩn đoán xác định bệnh ung thư và đang điều trị tại BV trong thời gian từ ngày 18/02/2015 đến ngày 10/05/2015 với kết quả điểm trung bình trong lĩnh vực quan hệ gia đình xã hội theo BCH FACT-G là 12,39 điểm (SD ± 2,97).

Điểm trung bình lo lắng và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân sau phẫu thuật UTTG ở mức trung bình 49,49 ± 33,26 ở. Mục "Lo lắng về tương lai của những người quan trọng với Ông/Bà" có điểm trung bình cao nhất là 54,09 ± 38,22. Mục "Cảm thấy buồn khi những người thân đau khổ do bệnh hoặc do điều trị của Ông/Bà" có điểm trung bình thấp nhất là 43,87 ± 35,68, có sự tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Christel Hedman và cộng sự năm 2015, "Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid

carcinoma – a population-based cohort study in Sweden"[3] cũng có kết quả 48% người bệnh lo lắng về việc tái phát và có ảnh hưởng đáng kể đến kết quả CLCS. Và nghiên cứu của tác giả Margherita Dionisi-Vici và cộng sự năm 2021, "Distress, anxiety, depression and unmet needs in thyroid cancer survivors: a longitudinal study"[5], sử dụng phương pháp nhiệt kế đo cơn đau, Thang đo mức độ lo lắng của bệnh viện, được thực hiện trên 73 người sống sót sau phẫu thuật UTTG (T0) và 44 người trong tổng số và họ được kiểm tra lại một năm sau đó (T1). Kết quả tại T0, điểm trung bình của đau khổ, lo lắng và trầm cảm là 6,4, 6,8 và 5,3; trong khi ở T1 là 5,5, 4,8 và 5,1. Trong đó điểm lo lắng giảm đáng kể giữa T0 và T1 là 50,7% và 50,0%. Kết quả nghiên cứu cho thấy người bệnh cảm thấy đau khổ, trầm cảm, lo lắng về tình trạng bệnh tái phát, lo lắng về cái chết, và sự lo lắng này vẫn kéo dài nhiều năm sau khi kết thúc điều trị.

Có tương quan thuận với mức độ mạnh giữa hỗ trợ xã hội, lo lắng với chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp.

VI. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp là mối quan tâm lớn của người bệnh và có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong quá trình điều trị do người bệnh ung thư tuyến giáp có tiên lượng sống còn cao sau phẫu thuật, đánh giá được quá trình chăm sóc và điều trị của người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp đồng thời giúp cho điều dưỡng hiểu được tầm quan trọng và quan tâm hơn nữa đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Từ đó có thể đưa ra những kế hoạch, các dịch vụ tư vấn chăm sóc hỗ trợ hay các biện pháp can thiệp phù hợp để nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Đây cũng là tiền đề cho các nghiên cứu can thiệp sau này nhằm giảm bớt các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp nói riêng và phẫu thuật ung thư nói chung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Vũ Bình và cộng sự** (2015). Khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư và một số yếu tố ảnh hưởng tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội 2015.
2. **Đậu Thị Hồng Nhung và cộng sự** (2021). Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú và thể nang sau phẫu thuật cắt tuyến giáp năm 2021.
3. **Christel Hedman et al** (2015). Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma – a population-based cohort study in Sweden.
4. **Hyeong Won Yu, Ah Reum An, Hye In Kang et al** (2020). Does Thyroidectomy Impact Quality of Life: Retrospective Case–Control Study of Post-Thyroidectomy Patients and Matched Individuals from the General Population.
5. **Margherita Dionisi-Vici, Marta Fantoni, Rossana Botto et al** (2020). Distress, anxiety, depression and unmet needs in thyroid cancer survivors: a longitudinal study.

THỰC HÀNH KHÔNG THAY BĂNG THƯỜNG XUYÊN VÀ SỬ DỤNG BĂNG DÁN BIOdress ĐỐI VỚI PHẪU THUẬT SẠCH HOẶC SẠCH - NHIỄM

Đặng Thanh Thủy[1], Nguyễn Thị Phương Linh[1], Phạm Huy Triều[2], Phan Việt Anh[3]

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá tính an toàn của thực hành không thay băng thường xuyên và sử dụng băng dán BIOdress đối với các loại phẫu thuật sạch hoặc sạch-nhiễm tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu các trường hợp phẫu thuật sạch hoặc sạch - nhiễm như phẫu thuật dạ dày, ruột non, thận, lách, gan - mật - tụy, bướu sau phúc mạc được áp dụng thực hành không thay băng thường xuyên và dùng băng dán BIOdress, tại Khoa Ngoại 3 (ngực, bụng), Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ 06/2023 đến 12/2023.

Kết quả: Từ tháng 4 năm 2023 đến tháng 7 năm 2023, 107 bệnh nhân được thực hiện các phẫu thuật sạch hoặc sạch - nhiễm, gồm có 61 nam và 46 nữ. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,6 ± 11,5 tuổi. Số trường hợp được thực hiện phẫu thuật sạch là 22 và phẫu thuật sạch - nhiễm là 85. Trong thời gian chăm sóc hậu phẫu, 4 trường hợp có biến chứng (chiếm 3,7%), 1 trường hợp có biến chứng liên quan đến vết mổ (chiếm 0,9%). Tất cả các trường hợp đều có vết mổ được đánh giá lành tại thời điểm cắt chỉ và không có trường hợp nào có phản ứng dị ứng với băng dán BIOdress.

Kết luận: Thực hành không thay băng thường xuyên và sử dụng băng dán BIOdress đối với các loại phẫu thuật sạch hoặc sạch - nhiễm bước đầu cho thấy tính an toàn.

Từ khóa: Chăm sóc, phẫu thuật, vết thương sạch, vết thương sạch - nhiễm.

SUMMARY

PRACTICE OF INFREQUENT CHANGED WOUND DRESSING AND USE OF BIOdress BANDAGE FOR CLEAN OR CLEAN-CONTAMINATED SURGERY

Purpose: Evaluating the safety of not changing dressings frequently and using BIOdress bandage for clean or clean-contaminated surgeries at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Patients and methods: Retrospective review of clean or clean - contaminated surgical cases such as gastric, small intestine, kidney, spleen, liver – biliary - pancreatic, retroperitoneal, mesenteric surgery at Department of Surgery 3 (chest, abdomen), Oncology Hospital of Ho Chi Minh City from 06/2023 to 12/2023.

Results: From April 2023 to July 2023, 107 patients underwent clean or clean-contaminated

[1]*Điều dưỡng Khoa Ngoại 3 (Ngoại ngực, bụng) - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[2]*Kỹ thuật viên Khoa Ngoại 3 (Ngoại ngực, bụng) - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

[3]*Bác sĩ Khoa Ngoại 3 (Ngoại ngực, bụng) - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Huy Triều

Email: phamhuytrieu7@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày phản biện: 15/9/2023

Ngày chấp nhận đăng: 11/10/2023

surgeries, including 61 men and 46 women. The average age of the patients was 56.6 ± 11.5 years. The number of cases undergoing clean surgery was 22 and clean - contaminated surgery was 85. During post-operative care, 4 cases had complications (accounting for 3.7%), 1 case had complication related to the surgical wound (accounting for 0.9%). All cases had incisions that were assessed as healed at the time of suture removal and no case had an allergic reaction to the BIOdress bandage.

Conclusion: The practice of not changing dressings frequently and using BIOdress wound dressing for clean or clean-contaminated surgeries has initially shown safety.

Keywords: Take care of, surgery, clean or clean-contaminated wound.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo cơ quan Nghiên cứu ung thư quốc tế (2008) ung thư đã và đang là vấn đề lớn đối với sức khỏe cộng đồng. Mỗi năm trên toàn cầu có 12,7 triệu người mới mắc và trên 7,6 triệu người tử vong do ung thư[5,6]. Số trường hợp tử vong vì ung thư sẽ tăng từ 7 triệu người năm 2002 lên tới 10 triệu người năm 2020 nếu không có các biện pháp can thiệp kịp thời[10]. Tại Việt Nam, hàng năm khoảng 150,000 người mắc mới và 75,000 người tử vong do ung thư. Năm 2010 tỉ lệ mắc ung thư 181,3/100,000 nam và 134,9/100,000 nữ[9].

Điều trị ung thư phối hợp nhiều phương pháp: Phẫu thuật, hóa trị, xạ trị… Đối với nhiều bệnh lý, phẫu thuật cắt bỏ tổn thương là phương pháp cho cơ hội điều trị một cách tốt nhất, do đó chăm sóc sau phẫu thuật vẫn là gánh nặng cho người điều dưỡng.

Chăm sóc hậu phẫu nếu không tốt sẽ dẫn đến nhiều bất lợi do việc nhiễm trùng vết mổ gây ra. Việc quá tải và thiếu nguồn nhân lực làm giảm khả năng chăm sóc tích cực và sát sao trên bệnh nhân do đó đòi hỏi phải có sự phối hợp chặt chẽ với nhau giữa các bộ phận để chăm sóc người bệnh một cách tốt nhất. Trước tình hình đó, tại Khoa Ngoại 3 (Ngoại ngực, bụng), Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, câu hỏi được đặt ra là làm thế nào để đạt được hiệu quả trong chăm sóc bệnh nhân đồng thời tiết kiệm được nguồn nhân lực, thời gian[13,15] và vật tư y tế.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, dán băng dính trong chăm sóc vết thương đã đã được thực hiện từ những năm trước. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá tính an toàn của thực hành không thay băng thường xuyên và dùng băng dán BIOdress trong việc chăm sóc vết thương ở bệnh nhân được phẫu thuật sạch và sạch - nhiễm, cụ thể là xác định tỉ lệ biến chứng liên quan đến vết mổ và tỉ lệ có kích ứng da khi sử dụng băng dán.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Các trường hợp phẫu thuật sạch hoặc sạch - nhiễm được áp dụng thực hành không thay băng thường xuyên và dùng băng dán BIOdress trong chăm sóc hậu phẫu tại Khoa Ngoại 3 (Ngoại ngực, bụng), Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM từ tháng 06/2023 đến tháng 12/2023, với các trường hợp được đánh giá và ghi nhận.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

+ Hồi cứu, mô tả loạt ca.

+ Ghi nhận các biến số vào phiếu thu thập số liệu:

- Đặc điểm dịch tễ: Tuổi, giới.
- Đặc điểm lâm sàng: Thời gian khởi phát bệnh, cơ quan mang bệnh, chỉ số khối cơ thể.

• Đặc điểm về điều trị: Phương pháp phẫu thuật (phẫu thuật mở hoặc phẫu thuật nội soi), loại phẫu thuật (sạch hoặc sạch-nhiễm)

• Đặc điểm về kết quả điều trị: Thời gian lưu ống dẫn lưu, biến chứng, biến chứng liên quan đến vết mổ, tình trạng kích ứng với băng dán, thời gian nằm viện, thời gian lưu chỉ vết mổ.

• Biến chứng liên quan vết mổ sớm bao gồm: Tụ dịch vết mổ, tụ máu vết mổ, nhiễm trùng vết mổ, bung vết mổ (vết may da)

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

2.3. Chăm sóc bệnh nhân:

- Tại Khoa Phẫu thuật - Gây mê hồi sức:

+ Sau khi phẫu thuật viên hoàn tất quá trình đóng kín vết mổ, dụng cụ viên tiến hành vệ sinh trường mổ, nối kín hệ thống ống dẫn lưu (nếu có), có hoặc không sử dụng băng dán BIOdress để dán lên vết mổ.

+ BIOdress là loại băng dán vô trùng, phần trung tâm (áp sát vết thương) làm từ vải không dệt, có tính thấm hút và không kết dính với vết thương. Các đặc tính của băng dán này bao gồm:

• Chất liệu vải không dệt, mềm mại, thoáng khí, được phủ keo polyacrylate không gây dị ứng.

• Phần trung tâm thấm hút bằng vải không dệt dạng gấp, không dính vào vết thương.

• Có tính thấu quang.

• Có tính thấm với không khí và hơi nước.

• Độ thấm hút cao và độ bám dính tốt.

• Ít gây đau khi gỡ bỏ.



Hình 1. Băng dán BIOdress được sử dụng tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Băng dán BIOdress được sử dụng có hai kích thước bao gồm loại 6 x 9cm và loại 10 x 25cm tùy theo kích thước của vết mổ.

- Tại khoa lâm sàng:

+ Bệnh nhân được theo dõi chăm sóc trong thời gian hậu phẫu tại khoa.

• Theo dõi dấu hiệu sinh tồn:

* Bệnh nhân được theo dõi: mạch, huyết áp, nhiệt độ và nhịp thở, kiểu thở 2 lần/ngày hoặc tùy theo tình trạng của bệnh nhân và chỉ định của Bác sĩ.

• Tâm lý bệnh nhân:

* Bệnh nhân được dặn dò chu đáo sau khi được chuyển từ phòng hồi tỉnh về khoa, được bác sĩ điều trị thăm khám xem lại vết thương và có chỉ định dùng băng dán cho bệnh nhân. Kế hoạch chăm sóc: chăm sóc vết mổ: điều dưỡng gỡ bỏ băng dán cũ đã được bác sĩ tháo ra xem xét vết thương và dán vào bằng băng dán mới (băng dán BIOdress), thuốc được thực hiện, chế độ ăn uống. Động viên, ổn định tâm lý bệnh nhân vượt qua cơn đau trong những ngày đầu sau mổ.

• Chăm sóc vết mổ bụng:

* Theo dõi chảy máu hay tụ dịch vết mổ, tình trạng nhiễm trùng vết mổ. Thời gian theo dõi đặc biệt trong vòng 24 giờ đến 48 giờ sau phẫu thuật, sau đó là theo dõi lượng dịch ra ống dẫn lưu (nếu có) mỗi 24 giờ. Kiểm tra hệ thống dẫn lưu (nếu có) để đảm bảo hệ thống dẫn lưu kín, một chiều, theo dõi số lượng, màu sắc và tính chất của dịch dẫn lưu để kịp thời báo bác sĩ có hướng xử lý phù hợp.



Hình 2. Vết mổ của bệnh nhân dùng băng BIOdress



Hình 3. Vết mổ của bệnh nhân được băng bằng gạc thông thường

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 04/2023 đến 07/2023 đã có 107 bệnh nhân được áp dụng thực hành không thay băng thường xuyên và dùng băng dán BIOdress. Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và điều trị

Đặc điểm		
Tuổi		Tuổi trung bình 56,6 ± 11,5 (nhỏ nhất 21, lớn nhất 77 tuổi)
Giới tính	Nam	61 (57%)
	Nữ	46 (43%)
Chỉ số khối cơ thể	< 18,5	28 (26,2%)
	18,5 - 24,9	75 (70,1%)
	≥ 25	4 (3,7%)
Thời gian khởi bệnh trung bình		2,7 ± 4 tháng
Cơ quan mang bệnh	Dạ dày	56 (52,3%)
	Ruột non	3 (2,8%)
	Gan - mật - tụy	15 (14%)
	Lách	3 (2,8%)
	Thận	10 (9,3%)
	Hạch ổ bụng	5 (4,7%)
	Mạc treo	3 (2,8%)
	Sau phúc mạc	12 (11,2%)
Phương pháp phẫu thuật	Phẫu thuật mở	96 (89,7%)
	Phẫu thuật nội soi	11 (10,3%)
Loại phẫu thuật	Sạch	22 (20,6%)
	Sạch - nhiễm	85 (79,4%)

Các kết quả của quá trình theo dõi, chăm sóc bệnh nhân được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Kết quả theo dõi, chăm sóc bệnh nhân

Thời gian lưu ống dẫn lưu trung bình		**6,8 ± 1,3 ngày**
Biến chứng	Có	4 (3,7%)
	Không	103 (96,3%)
Biến chứng liên quan đến vết mổ	Tụ dịch vết mổ	1 (0,9%)
	Tụ máu vết mổ	0 (0%)
	Nhiễm trùng vết mổ	0 (0%)
	Bung vết mổ (vết may da)	0 (0%)
Dị ứng da vùng dán băng dính		0 (0%)
Thời gian nằm viện trung bình		6,6 ± 1,4 ngày
Thời gian lưu chỉ vết mổ trung bình		8,8 ± 2,1 ngày

Nghiên cứu này ghi nhận có một trường hợp gặp biến chứng liên quan đến vết mổ, cụ thể là tụ dịch ở vết mổ. Bệnh nhân được xử trí bằng biện pháp cắt các mối chỉ xung quanh vị trí tụ dịch để dịch được thoát ra ngoài.

Tất cả trường hợp trong nghiên cứu đều được đánh giá có vết mổ lành tốt sau khi cắt chỉ.

Nghiên cứu này không ghi nhận trường hợp dị ứng với băng dán BIOdress.

IV. BÀN LUẬN

Vết thương sau phẫu thuật thường được đóng kín bằng chỉ hoặc keo phẫu thuật ngoại trừ các trường hợp cần để hở để chờ đóng kín thì hai hoặc có mảnh ghép da. Những biến chứng thường gặp trong quá trình lành của vết thương sau phẫu thuật bao gồm nhiễm trùng, bung vết mổ (vết may da), tụ máu và tụ dịch vết mổ, trong đó nhiễm trùng là biến chứng thường gặp nhất[7]. Chọn băng phù hợp sẽ rút ngắn thời gian lành vết thương, tiết kiệm chi phí và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Băng dán cho vết thương tại thời điểm phẫu thuật có thể được tháo ra sớm, thay thường xuyên hoặc giữ lại cho đến khi cắt chỉ. Môi trường ẩm tạo bởi băng dán có thể thúc đẩy quá trình lành vết thương[2], tuy nhiên cũng có nghiên cứu chỉ ra rằng chính môi trường ẩm này là ngõ vào thuận lợi của vi sinh vật có thể gây nhiễm trùng[3]. Đã có nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ nhiễm trùng vết mổ nông và bung vết mổ giữa việc tháo ra sớm so với giữ lại băng dán (tương đương với thực hành không thay băng)[16] .

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả bước đầu khi áp dụng thực hành không thay băng thường xuyên và sử dụng băng dán BIOdress đối với các phẫu thuật sạch và sạch nhiễm: Chỉ có một trường hợp gặp biến chứng liên quan đến vết mổ (tụ dịch vết mổ), không ghi nhận trường hợp có dị ứng với băng dán BIOdress và vết mổ của tất cả các trường hợp trong nghiên cứu đều lành tại thời điểm cắt chỉ. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận các ưu điểm khi áp dụng thực hành này bao gồm: Bác sĩ và điều dưỡng có thể quan sát vết mổ dễ dàng, giảm nhân lực phục vụ (do giảm số lần thay băng), tạo cảm giác thoải mái cho bệnh nhân (kích thước băng nhỏ, không kèm gạc và băng keo). Tỉ lệ bệnh nhân có biến chứng liên quan đến vết mổ trong nghiên cứu này thấp hơn đáng kể so với số liệu được ghi nhận trong một nghiên cứu ở Anh (tỉ lệ nhiễm trùng vết mổ khoảng 4-5%)[4,14] hoặc ở Australia (tỉ lệ nhiễm trùng vết mổ trong phẫu thuật sạch khoảng 3 - 5%)[8] có thể là do sự khác biệt về cỡ mẫu. Tuy nhiên, kết quả này đã cho thấy được tính an toàn và là cơ sở để chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thực hành nêu trên về các phương diện: tiết kiệm thời gian, dụng cụ y tế, chi phí điều trị và sự thoải mái của bệnh nhân. Một nghiên cứu tổng quan gần đây cho thấy chưa có mối liên hệ chắc chắn về việc sử dụng băng dán và giảm tỉ lệ nhiễm trùng vết mổ cũng như hiệu quả tốt hơn của một loại băng dán bất kỳ[1] cho thấy việc cần thiết phải tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và có phân nhóm so sánh để làm cơ sở cho một thực hành tốt trên lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Thực hành không thay băng thường xuyên và sử dụng băng dán BIOdress trong chăm sóc hậu phẫu đối với các loại phẫu thuật sạch hoặc sạch - nhiễm bước đầu cho thấy tính an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dumville JC, et al** (2016). Dressings for the prevention of surgical site infection. Cochrane Database of Systematic Reviews.

2. **Dyson M et al** (1988). Comparison of the effects of moist and dry conditions on dermal repair. J Invest Dermatol.
3. **Gwosdow AR et al** (1993). Evaporative water losses through a temporary wound dressing under simulated wound conditions. J Burn Care Rehabil.
4. **Health Protection Agency** (2002). Surveillance of surgical site infection in English hospitals 1997-2002. A national surveillance and quality improvement programme. London.
5. **(UK): Health Protection Agency.**
6. **IARC** (2010), "Global Cancer Facts & Figures" 2nd edition, pp: 1-51.
7. **Ferlay J, Shin H, Bray F** (2010), "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008", International joural of cancer: 127, PP: 2893-2917.
8. **Loyola University Health System** (2017). Surgical site infections are the most common and costly of hospital infections: guidelines for preventing surgical site infections are updated. ScienceDaily.
9. **McLaws ML, Murphy C, Whitby M** (2000). "Standardising surveillance of nosocomial infections: the HISS program. Hospital Infection Standardised Surveillance". Journal of Quality in Clinical Practice;20(1), PP: 6-11.
10. **Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn** (2010), "Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004 – 2008", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1, tr. 73-80.
11. **Nguyễn Bá Đức, Đào Ngọc Phong** (2009), "Dịch tễ học bệnh ung thư", Nxb Y học Hà Nội, tr. [12-21], [211-251].
12. **Trần Thị Thuận.** Giáo trình điều dưỡng cơ bản I và II. Sách đào tạo Cử nhân điều dưỡng. Nxb Y học 2008.
13. **Nguyễn Thị Ngọc Sương.** Bài giảng điều dưỡng ngoại khoa giành cho cử nhân điều dưỡng 2002. Khoa Điều Dưỡng - KTYH – Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh.
14. **Hướng dẫn quy trình chăm sóc người bệnh,** tập 1, Bộ Y Tế, Nxb Y học, chương X: Ung thư.
15. **Smyth ET, et al** (2008). "Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: overview of the results". Journal of Hospital Infection;69(3), PP: 230–48.
16. **Tài liệu đào tạo tăng cường năng lực Quản lý điều dưỡng,** Bộ Y Tế (2012).
17. **Toon CD et al** (2015). Early versus delayed dressing removal after primary closure of clean and clean-contaminated surgical wounds. Cochrane Database Syst Rev. 2015.