



ISSN 1859-400X

Tạp chí
UNG THƯ HỌC
Việt Nam

HỘI THẢO
ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC BỆNH UNG THƯ
VÀ QUẢN LÝ BỆNH VIỆN TRONG KỶ NGUYÊN SỐ
CẬP NHẬT ASCO 2024
31/10 - 01/11/2024



Số 76-2024
PHÁT HÀNH TRÊN TOÀN QUỐC



Hội Ung thư Việt Nam

■ **Phó Tổng biên tập (Phụ trách)**

GS.TS.BS. Lê Văn Quảng

■ **Phó Tổng biên tập**

GS.TS.BS. Phạm Như Hiệp

PGS.TS.BS. Lê Minh Quang

■ **Thư ký Tòa soạn**

PGS.TS.BS. Phạm Văn Bình

BSCKII. Võ Đức Hiếu

■ **Hội đồng Biên tập**

PGS.TS.BS. Bùi Diệu - Bệnh viện K
GS.TS. Nguyễn Chấn Hùng - BV UB TP. HCM
GS.TS.BS. Nguyễn Bá Đức - Bệnh viện K
GS.TS.BS. Trần Văn Thuấn - Bộ Y tế
BSCKII. Nguyễn Hồng Long - BV UB Đà Nẵng
BSCKII. Lê Hoàng Minh - BV UB TP. HCM
TS.BS. Võ Văn Kha - BV Ung bướu TP. Cần Thơ
GS.TS.BS. Trương Việt Dũng - Bộ Y tế
GS.TS.BS. Mai Hồng Bằng - BV TƯ Quân đội 108
BSCKII. Trần Tứ Quý - BV Ung bướu Đà Nẵng
PGS.TS.BS. Tạ Văn Tờ - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Cung Thị Tuyết Anh - BV UB TP. HCM
TS.BS. Phan Thị Hồng Đức - BV UB TP. HCM
BS. Đặng Thế Căn - Bệnh viện K
GS.TS.BS. Lê Trung Hải - Hội Gan Mật Việt Nam
PGS.TS.BS. Nguyễn Lam Hòa - BV Việt Tiệp Hải Phòng
TS.BS. Nguyễn Thanh Đạm - Bệnh viện K
TS.BS. Hàng Quốc Tuấn - BV Ung bướu Kiên Giang
TS.BS. Diệp Bảo Tuấn - BV Ung bướu TP. HCM
BSCKII. Võ Đức Hiếu - BV Ung bướu TP. HCM
TS.BS. Trần Đặng Ngọc Linh - ĐHY Dược TP. HCM
TS.BS. Bùi Vinh Quang - BV Ung bướu Hà Nội
PGS.TS.BS. Phạm Cẩm Phương - BV Bạch Mai
PGS.TS.BS. Nguyễn Tiến Quang - BV Hữu Nghị Việt Xô
GS.TS.BS. Nguyễn Văn Ba - Học viện Quân Y
PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Minh Phương - BV Trung ương Quân đội 108
PGS.TS.BS. Đỗ Hùng Kiên - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Phùng Thị Huyền - Bệnh viện K

PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Thái Hòa - Bệnh viện K
TS.BS. Nguyễn Công Hoàng - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Phạm Nguyên Tường - BV TƯ Huế
PGS.TS.BS. Trần Bảo Ngọc - ĐHY Dược Thái Nguyên
TS.BS. Võ Văn Xuân - Bệnh viện K
TS.BS. Nguyễn Văn Đăng - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Lê Hồng Quang - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Trịnh Lê Huy - Đại học Y Hà Nội
PGS.TS. Nguyễn Xuân Hậu - Bệnh viện K
TS.BS. Ngô Quốc Duy - Bệnh viện K
GS.TS.BS. Lê Thị Hương - Đại học Y Hà Nội
GS.TS.BS. Trần Huy Thịnh - Đại học Y Hà Nội
TS.BS. Đào Văn Tú - Bệnh viện K
GS.TS. Ian F. Tannock - Đại học Toronto, Canada
TS.BS. Kelly M. Smith - Tập đoàn Y tế Colorado, Mỹ
BS. Gina Villani - Bệnh viện NewYork-Presbyterian, Mỹ
GS. Lewis A. Hassell - Đại học Oklahoma, Mỹ
GS.TS. Guilhem Bousquet - Bệnh viện Avicenne, Pháp
GS.TS. Quynh-Nhu Nguyen - Đại học Texas, Mỹ

■ **Ban biên tập**

TS.BSCKII. Phạm Xuân Dũng
TS.BS. Võ Văn Kha
TS.BS. Đỗ Anh Tú
BSCKII. Võ Đức Hiếu
TS.BS. Hồ Long Hiển
PGS.TS.BS. Phạm Cẩm Phương
PGS.TS.BS. Phùng Thị Huyền
TS.BS. Nguyễn Công Hoàng
PGS.TS.BS. Phạm Nguyên Tường
PGS.TS.BS. Trần Bảo Ngọc
TS.BS. Nguyễn Văn Đăng
PGS.TS.BS. Lê Hồng Quang
TS.BS. Ngô Quốc Duy
TS.BS. Đào Văn Tú
TS.BS. Phạm Tuấn Anh

■ **Ban thư ký**

ThS. Nguyễn Thị Hoàng Thảo
TS.DS. Nguyễn Khắc Dũng
ThS.BS. Nguyễn Thu Hương
CN. Hoàng Phương Thảo

Địa chỉ Tòa soạn:

TẠP CHÍ UNG THƯ HỌC VIỆT NAM

Địa chỉ: Số 30, Cầu Bươu, xã Tân Triều, huyện Thanh Trì, Hà Nội.

Điện thoại: 0917.333.779, 0987.211.146

Website: <https://vnjo.vn>/Email: tapchiungthuhocvn@gmail.com.

Giấy phép xuất bản số: 312/GP-BTTTT ngày 24/10/2024 của Bộ Thông tin và Truyền thông.

In 100 bản, khổ 20,5×25cm, tại Công ty TNHH in Tre Xanh.

MỤC LỤC

	Trang
THÔNG TIN HOẠT ĐỘNG	
Hội Ung thư Việt Nam kỷ niệm 35 năm thành lập.....	5
Hội thảo Điều trị đa mô thức bệnh ung thư và Quản lý bệnh viện trong kỷ nguyên số - Cập nhật ASCO 2024.....	7
TỔNG QUAN	
Tiếp cận xu hướng ứng dụng AI trong Xạ trị: Vai trò và trách nhiệm của nhà Vật lý Y khoa.....	8
Nguyễn Mai Đăng Khoa, Trần Cường	
Tổng quan về điều trị chống nôn ở bệnh nhân hóa trị	20
Phạm Tuấn Anh, Nguyễn Thị Phương Anh, Đỗ Tuyết Mai	
UNG THƯ HỌC	
Kết quả lâu dài sau hóa xạ trị ung thư vòm họng giai đoạn III tại Bệnh viện K.....	29
Trần Hùng, Lại Minh Bách, Vũ Việt Anh	
Kết quả xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật và hóa chất ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA (N2) tại Bệnh viện K	38
Nguyễn Công Hoàng, Nguyễn Thị Lợi, Phạm Quang Đạo	
Kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại Bệnh viện K.....	45
Phạm Văn Thắng, Nguyễn Công Hoàng, Vũ Hồng Thắng, Phạm Quang Đạo	
Kết quả xạ trị triệu chứng ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn xương bằng phác đồ giảm phân liều tại Bệnh viện K.....	52
Nguyễn Công Hoàng, Phạm Quang Đạo, Trương Tuấn Anh	

Đánh giá bước đầu giá trị của ^{18}F-FDG PET/CT trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát.....	60
Nguyễn Hữu Thường, Nguyễn Hải Nguyễn, Trần Thế Hoàng	
Kết quả điều trị hóa xạ đồng thời với kỹ thuật xạ trị VMAT kết hợp với xạ áp sát 3D trong ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ.....	67
Đặng Thị Vân Anh, Tô Anh Dũng, Trần Thị Huyền, Đào Thị Thanh Nhân, Bùi Văn Giang, Vũ Hồng Thắng, Phùng Thị Huyền	
So sánh kết quả bước đầu hóa xạ trị đồng thời sử dụng phác đồ CISPLAITIN chu kỳ ba tuần với CISPLATIN hằng tuần trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng tại Bệnh viện K.....	79
Tô Anh Dũng, Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Chí Việt, Đào Thị Thanh Nhân, Vũ Thị Duyên	
Kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT.....	87
Võ Văn Xuân, Vũ Xuân Huy, Quách Thị Dung	
Kết quả hóa xạ trị trước mổ ung thư trực tràng thấp giai đoạn II-III tại Bệnh viện Đà Nẵng.....	95
Nguyễn Thị Ngọc, Lê Quốc Tuấn, Nguyễn Thị Thu Hường	
Kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư trực tràng giai đoạn II-III tại Bệnh viện K.....	104
Vũ Xuân Huy, Nguyễn Quang Duy, Hoàng Minh Lý	
Kết quả hóa xạ trị hỗ trợ sau điều trị hóa xạ đồng thời tiền phẫu và phẫu thuật ung thư trực tràng tại Bệnh viện K.....	112
Trần Thắng, Nguyễn Văn Huy, Phạm Thị Quế, Lê Nhật Nam, Hoàng Thị Cúc, Phạm Thanh Phương, Hoàng Ngọc Tấn, Nguyễn Thị Hoa, Nguyễn Thị Hồng Phượng	
Các tác dụng ngoại ý của Erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR.....	120
Đỗ Mai Linh, Đỗ Hùng Kiên, Hoàng Bảo Ngọc	

Kết quả điều trị Gemcitabine bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện K.....	128
Lê Thị Yến, Lê Hồng Thái, Nguyễn Thị Thái Hòa, Nguyễn Đại Bình	
Đánh giá kết quả điều trị bước một phác đồ Xelox - Avegra Biocad ung thư đại trực tràng di căn.....	137
Trần Thắng, Phạm Thị Quế, Nguyễn Thị Kim Anh, Hoàng Ngọc Tấn, Hoàng Thị Cúc, Phạm Thanh Phương, Nguyễn Thị Hoa, Nguyễn Văn Huy, Lê Nhật Nam, Nguyễn Thị Hồng Phượng	
Kết quả sống thêm và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân U Lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi điều trị phác đồ Chope tại Bệnh viện K.....	144
Đỗ Huyền Nga, Trần Vũ Hoàng Quân, Nguyễn Thanh Tùng	
Kết quả sớm phẫu thuật nội soi đường miễn điều trị ung thư tuyến giáp thể nhú tại Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ.....	154
Nguyễn Xuân Hậu, Phạm Thái Dương	
Kết quả phẫu thuật nội soi một lỗ điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm tại Bệnh viện K.....	161
Nguyễn Khắc Kiểm, Mai Văn Tuấn, Nguyễn Văn Lợi, Nguyễn Văn Thắng, Nguyễn Đình Đạt	
Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật tái tạo vú tức thì sau mổ cắt tuyến vú do ung thư tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.....	168
Vũ Đình Giáp, Phạm Vĩnh Hùng, Trần Thị Hoài, Nguyễn Thị Nụ	
Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) ở bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình thấp đã tia xạ tiền phẫu.....	176
Đoàn Trọng Tú, Phạm Thế Dương, Nguyễn Văn Cương, Trần Tuấn Thành	
Kết quả phẫu thuật thắt tĩnh mạch cửa phải kết hợp phân tách hai thùy gan và cắt gan thì hai tại Bệnh viện K.....	184
Phạm Thế Anh, Trương Mạnh Cường, Trịnh Huy Phương	

Kết quả phẫu thuật nạo u xương lành tính, ghép xương đồng loại tại Khoa ngoại cơ xương khớp Bệnh viện K.....	192
Hoàng Tuấn Anh, Hoàng Lê Minh, Ứng Trần Trí	

THÔNG TIN CHUNG

FDA phê duyệt Osimertinib cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tiến triển tại chỗ, không thể phẫu thuật sau khi điều trị hóa xạ trị.....	199
Vai trò của Durvalumab khi kết hợp với hóa trị tân bổ trợ trước phẫu thuật và liệu pháp bổ trợ sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư bàng quang xâm lấn cơ từ nghiên cứu pha 3 NIAGARA.....	200

HỘI UNG THƯ VIỆT NAM KỶ NIỆM 35 NĂM THÀNH LẬP

Hội Ung thư Việt Nam (UTVN) được thành lập ngày 01/9/1989 trực thuộc Tổng hội Y dược học Việt Nam và sau 4 năm hoạt động được Thủ tướng Chính phủ phê duyệt thành lập Hội Phòng chữa Ung thư Việt Nam theo Quyết định số 492/Ttg ngày 02/10/1993 nhằm mục đích phát triển mạng lưới phòng chống ung thư tại Việt Nam, tuyên truyền giáo dục sức khỏe phòng chống ung thư, bảo vệ sức khỏe nhân dân, xây dựng ngành ung thư Việt Nam phát triển hội nhập khu vực và thế giới.

Trong suốt 35 năm xây dựng và phát triển của Hội Ung thư Việt Nam, Hội đã không ngừng phát huy trí tuệ tập thể, quy tụ sự say mê nhiệt huyết với nghề của các chuyên gia, giáo sư đầu ngành lĩnh vực ung bướu giúp Hội phát triển mạnh mẽ về chuyên môn, áp dụng nhiều tiến bộ của y học hiện đại và mở rộng mạng lưới phòng chống ung thư tại 63 tỉnh thành trên cả nước với 91 cơ sở khám và điều trị ung bướu gồm: 11 bệnh viện ung bướu, 22 trung tâm ung bướu và 58 khoa ung bướu tại các bệnh viện. Số lượng hội viên khi mới thành lập với khoảng 300 hội viên đến nay đã phát triển lên 1.454 hội viên và 4 Hội thành viên: Hội Ung thư TP. Hồ Chí Minh, Hội Ung thư Hà Nội, Hội Ung thư Thừa Thiên Huế, Hội Ung thư TP. Cần Thơ.

Trong 35 năm qua, Hội Ung thư Việt Nam đã thực hiện sứ mệnh làm giảm nhẹ gánh nặng bệnh ung thư, thúc đẩy đoàn kết, hợp tác, liên kết, đào tạo, hỗ trợ, hướng dẫn chuyên môn các y bác sĩ, điều dưỡng chuyên ngành ung thư, các cơ sở nghiên cứu, khám chữa bệnh ung thư trên phạm vi toàn quốc, cùng chia sẻ kiến thức, kinh nghiệm ứng dụng các tiến bộ mới trong dự phòng, sàng lọc phát hiện sớm, chẩn đoán, điều trị, cũng như vận động, tham mưu, cố vấn cho các cấp có thẩm quyền về chủ trương, chính sách phòng chống ung thư, truyền thông, nâng cao nhận thức cho cộng đồng về bệnh ung thư. Ngoài ra Hội cũng xuất bản tạp chí Ung thư học Việt Nam và xây dựng trang thông tin điện tử, đăng tải, cập nhật các sự kiện xã hội, hoạt động khoa học, các thành tựu trong chuyên ngành ung thư, phổ biến kiến thức phòng chống ung thư.

Hằng năm, Hội Ung thư Việt Nam phối hợp với các bệnh viện tổ chức Hội thảo Quốc gia, Hội thảo chuyên ngành, Hội thảo thường niên toàn quốc về ung thư. Diễn đàn khoa học của Hội Ung thư Việt Nam đã tiếp cận rộng rãi đến mọi người, lôi cuốn, hấp dẫn hội tụ được những chuyên gia đầu ngành ung thư học Việt Nam cũng như trên thế giới, các nhà khoa học của các ngành liên quan trong nước và quốc tế, các chuyên gia trong lĩnh vực ung bướu, chuyên gia nghiên cứu, các nhà quản lý và hoạch định chính sách với hàng trăm bài báo được công bố. Hội thảo là nơi các đồng nghiệp trao đổi chuyên môn, chia sẻ kinh nghiệm lâm sàng, báo cáo kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước.

Ngoài ra, Hội Ung thư Việt Nam còn tham gia Hiệp hội phòng chống ung thư Quốc tế UICC, hợp tác với các Hội Ung thư Mỹ, Pháp, Ý... và các nước khu vực châu Á.

Năm 2024, Hội Ung thư Việt Nam được công nhận và chính thức trở thành thành viên hợp tác của Hiệp hội ung thư nội khoa châu Âu (ESMO), với mục tiêu chung tăng cường hợp tác, thúc đẩy

liên kết khu vực, hình thành cộng đồng chung trong cuộc chiến phòng chống, giảm nhẹ gánh nặng bệnh ung thư trên toàn cầu.

Các tạp chí và sách do Hội xuất bản là những tài liệu trao đổi, học tập chuyên môn, công bố các kết quả nghiên cứu của toàn ngành ung thư. Tham gia đăng tải là các tác giả trong ngành, ngoài ngành, hợp tác với các chuyên gia nước ngoài. Trong 35 năm qua, các ấn phẩm xuất bản đã đăng tải kết quả nghiên cứu của các nhà khoa học, trên cơ sở các kết quả đó đã có nhiều tiến sĩ, thạc sĩ bảo vệ thành công luận án, nhiều cán bộ được xét phong tặng giáo sư, thầy thuốc ưu tú. Sự phát triển về đội ngũ khoa học bậc cao của ngành ung thư có công đóng góp rất lớn của các tạp chí và các sách xuất bản nói trên, đặc biệt là sự ra đời của Tạp chí Ung thư học Việt Nam.

Trong những năm hoạt động Tạp chí đã xuất bản 75 số tạp chí với hàng nghìn bài báo khoa học có chất lượng đến độc giả là các cán bộ y tế và cán bộ quan tâm. Tạp chí đã cung cấp nhiều thông tin khoa học, các kết quả nghiên cứu hữu ích trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư.

HỘI THẢO ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC BỆNH UNG THƯ VÀ QUẢN LÝ BỆNH VIỆN TRONG KỶ NGUYÊN SỐ CẬP NHẬT ASCO 2024

Hội thảo “Điều trị đa mô thức bệnh ung thư và Quản lý bệnh viện trong kỷ nguyên số - Cập nhật ASCO 2024” do Bệnh viện K phối hợp với Hội Ung thư Việt Nam tổ chức diễn ra trong 2 ngày 31/10 và 01/11/2024 với 3 chủ đề chính: “Điều trị đa mô thức bệnh ung thư” với 8 phiên hội thảo và 44 bài báo cáo; Chủ đề “Quản lý bệnh viện trong kỷ nguyên số” với 2 phiên hội thảo và 14 bài báo cáo; Chủ đề “Best of ASCO 2024” được ASCO cấp bản quyền và duyệt các nội dung báo cáo, giới thiệu các báo cáo viên quốc tế đã có những bài báo cáo chất lượng trong Hội thảo ASCO 2024 với 6 phiên và 30 bài báo cáo khoa học của các chuyên gia ung bướu trên thế giới. Thông tin Hội thảo Best of ASCO 2024 tại Việt Nam được tổ chức ASCO đưa tin giới thiệu các thành viên tham dự.

Hội thảo chia làm 16 phiên chính, 88 bài báo cáo của các chuyên gia ung bướu trong và ngoài nước, hội thảo có sự góp mặt của gần 50 chuyên gia quốc tế đến từ các nước Mỹ, Pháp, Đức, Bỉ, Úc, Ấn Độ, Nhật Bản, Singapore, Hàn Quốc, Hồng Kông (Trung Quốc), Thái Lan... và hơn 1300 đại biểu đăng ký tham dự.

Hội thảo là diễn đàn quan trọng để các chuyên gia trong nước và quốc tế chuyên về lĩnh vực điều trị ung thư nói chung và lĩnh vực xạ trị nói riêng cùng nhau thảo luận để chia sẻ kinh nghiệm, cập nhật dưới góc độ chuyên môn, chăm sóc toàn diện cho người bệnh nhằm nâng cao công tác chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tại Việt Nam.

Có sự đổi mới trong việc tiếp cận quản lý y tế nhằm xây dựng một bệnh viện thông minh, tối ưu hoá trải nghiệm của người dân khi sử dụng dịch vụ y tế. Các bài báo cáo chia sẻ kinh nghiệm về mô hình bệnh viện thông minh trong kỷ nguyên số, quản lý bệnh viện, quản lý và sử dụng quỹ BHYT ứng dụng bệnh án điện tử, an ninh mạng trong quản trị bệnh viện. Các báo cáo viên là chuyên gia quản lý nhà nước lĩnh vực y tế, người quản lý các đơn vị y tế công lập, tư nhân trong và ngoài nước.

Chủ đề “Best of ASCO 2024” được ASCO cấp bản quyền và duyệt các nội dung báo cáo, giới thiệu các nhà khoa học quốc tế uy tín báo cáo tại Hội thảo. Thông tin Hội thảo Best of ASCO 2024 tại Việt Nam được tổ chức ASCO đưa tin giới thiệu trên website chính thức của ASCO. Hội thảo Best of ASCO 2024 tại Hà Nội với 6 phiên và 30 bài báo cáo khoa học của các chuyên gia ung bướu trên thế giới. Đây cũng là lần đầu tiên tại Việt Nam, Bệnh viện K tổ chức hội thảo Best of ASCO 2024 nhằm cập nhật những kiến thức mới nhất trong chẩn đoán và điều trị ung thư.

TIẾP CẬN XU HƯỚNG ỨNG DỤNG AI TRONG XẠ TRỊ: VAI TRÒ VÀ TRÁCH NHIỆM CỦA NHÀ VẬT LÝ Y KHOA

Nguyễn Mai Đăng Khoa^{1*}, Trần Cường¹

TÓM TẮT:

Trong những năm gần đây, trí tuệ nhân tạo (AI) đã trở thành chủ đề được thảo luận sôi nổi trên các diễn đàn khoa học. Với khả năng tự động xử lý lượng lớn dữ liệu và cung cấp những hiểu biết vượt ngoài khả năng của con người, AI có tiềm năng mang lại những tiến bộ vượt bậc trong y học, đặc biệt là lĩnh vực ung thư. Trong xạ trị, AI đang được ứng dụng rộng rãi, từ chẩn đoán và phân loại giai đoạn bệnh đến lập kế hoạch điều trị và mô phỏng liều lượng bức xạ. Việc triển khai các công cụ AI trong xạ trị dự kiến sẽ tiếp tục gia tăng trong thời gian tới. Tuy nhiên, để tận dụng hết tiềm năng của AI, các nhà vật lý y khoa cần phải thay đổi và thích nghi với sự phát triển của công nghệ này. Vai trò của họ không còn giới hạn ở việc lập kế hoạch xạ trị và kiểm soát chất lượng thiết bị, mà còn bao gồm việc nắm vững công nghệ AI để đánh giá độ chính xác và tin cậy của các ứng dụng AI, cũng như xây dựng quy trình kiểm định và thẩm định tính tương thích của các công cụ này. Đồng thời, họ phải đảm bảo rằng các công cụ AI tuân thủ các quy định an toàn trong chẩn đoán và điều trị. Bài viết này cập nhật những ứng dụng AI trong xạ trị, như hỗ trợ chẩn đoán lâm sàng, tự động phân vùng hình ảnh và dự đoán phân bố liều, đồng thời thảo luận về vai trò quan trọng của nhà vật lý y khoa trong việc triển khai chúng. Chúng tôi cũng đề xuất các kỹ năng cần thiết để nhà vật lý y khoa thực hiện hiệu quả các nhiệm vụ này.

Từ khóa: AI, vật lý y khoa, xạ trị.

APPROACHING THE AI TRANSFORMATION IN RADIOTHERAPY: THE ROLE AND RESPONSIBILITIES OF MEDICAL PHYSICISTS

ABSTRACT:

In recent years, artificial intelligence (AI) has become a major topic of discussion on many scientific forums. With the ability to automatically process large amounts of data and provide insights

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mai Đăng Khoa

Email: mdknguyen95@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

beyond human capabilities, AI has the potential to drive significant advancements in medicine, particularly in oncology. In radiotherapy, AI can be widely applied in the process of diagnosis and staging of diseases as well as automating the radiotherapy planning process and radiation dose simulation. In the near future, the deployment and utilization of AI-based tools in radiotherapy will increase; however, to fully exploit their potential and ensure these tools are applied safely, effectively, and appropriately, medical physicists need to adapt to new changes. Their roles and responsibilities extend beyond traditional tasks of radiotherapy planning, dose measurement, and equipment quality assurance to include a fundamental understanding of AI technology, assessing the accuracy and reliability of AI systems, and developing validation and verification processes for the compatibility and quality of these tools. They must also ensure these tools comply with safety regulations and standards in diagnosis and treatment. In this paper, we would like to introduce some AI applications in radiotherapy which have been developing recently, such as auto-segmentation of organs on CT images and auto-planning of radiotherapy; thereby discussing the important roles and responsibilities of medical physicists in the implementation and development of these applications. Additionally, we propose some essential skills for medical physicists to effectively perform these roles and responsibilities.

Keywords: AI, ROMP, Radiotherapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu. Dữ liệu từ GLOBOCAN năm 2022 cho thấy có khoảng 20 triệu ca ung thư mới được chẩn đoán mỗi năm. Trong đó, hơn một nửa số bệnh nhân cần điều trị bằng xạ trị, bao gồm xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp với phẫu thuật và hóa trị [1]. Tuy nhiên, do những hạn chế về cơ sở vật chất, khả năng tiếp cận công nghệ và đặc biệt là sự thiếu hụt chuyên gia có tay nghề ở nhiều bệnh viện kể cả tại các quốc gia phát triển và các quốc gia đang phát triển như Việt Nam, phần lớn người bệnh ung thư chưa thể tiếp cận các liệu pháp xạ trị tiên tiến. Tình trạng thiếu hụt nhân lực này càng trở nên nghiêm trọng khi các kỹ thuật xạ trị liên tục được cải tiến và phát triển ngày càng nhanh, ngày càng đòi hỏi nhân sự có kiến thức, kỹ năng và kinh nghiệm cao để tiếp nhận và vận hành. Điều này dẫn đến sự phát triển không đồng đều về chất lượng điều trị ở các

trung tâm xạ trị trong và ngoài nước, đặt ra một thách thức lớn cho công tác quản lý y tế công cộng [2].

Để giải quyết những thách thức này, ứng dụng trí tuệ nhân tạo (AI) vào y tế nói chung và trong lĩnh vực xạ trị nói riêng đang nổi lên như một giải pháp tiềm năng. AI có khả năng tự động hóa nhiều tác vụ có tính lặp lại trong quá trình xạ trị, giúp giảm tải công việc cho nhân viên y tế và cho phép họ tập trung vào các nhiệm vụ phức tạp và quan trọng hơn. Nhờ đó, không chỉ nâng cao hiệu quả điều trị, AI còn tối ưu hóa quy trình làm việc tại các cơ sở y tế. Ban đầu, các nền tảng AI chủ yếu dựa vào các quy tắc định sẵn (rule-based reasoning), dẫn đến nhiều hạn chế và thiếu linh hoạt khi áp dụng trong lĩnh vực y tế [3]. Tuy nhiên, với sự phát triển vượt bậc của công nghệ, các thuật toán AI hiện đại như khả năng tự học hỏi của máy (Machine learning - ML) và khả năng học hỏi chuyên sâu hay còn gọi là học sâu (Deep

learning - DL) đã có thể phân tích lượng lớn dữ liệu phức tạp, nhận diện các mối tương quan và đưa ra các quyết định với độ chính xác cao. Trong một số trường hợp, các thuật toán này thậm chí có thể vượt qua trí tuệ con người, đặc biệt là trong việc phân tích và chẩn đoán hình ảnh y học [4].

Trong lĩnh vực xạ trị, AI có tiềm năng ứng dụng trong hầu hết các giai đoạn của tiến trình điều trị, từ chẩn đoán, xác định giai đoạn bệnh đến lập kế hoạch, điều trị và theo dõi sau điều trị. Điển hình như các hệ thống hỗ trợ quyết định lâm sàng dựa trên AI (AI-based Clinical Decision Support System - CDSS) giúp tăng hiệu quả chẩn đoán và xác định giai đoạn bệnh [5]. Ngoài ra, công cụ tự động phân vùng hình ảnh y học (Automated Medical Image Segmentation - AS) cũng được sử dụng phổ biến để cải thiện khả năng phân tích và xử lý hình ảnh [6]. Bên cạnh đó, các công cụ hỗ trợ lập kế hoạch xạ trị như mô phỏng phân bố liều dựa trên AI (AI-predicted Dose Distribution) [7] và tối ưu hóa kế hoạch xạ trị (AI-driven Treatment Planning System) [8], cũng giúp cải thiện về mặt thời gian và nâng cao chất lượng lập kế hoạch điều trị. Các ứng dụng này đang được nhiều nhà sản xuất thiết bị y tế nghiên cứu và phát triển, và dự kiến sẽ được triển khai rộng rãi trong thực hành lâm sàng trong tương lai gần.

Song song với tiềm năng mang lại nhiều cải tiến đáng kể của AI trong xạ trị, việc nhận diện và quản lý chặt chẽ các rủi ro cũng như hậu quả không mong muốn khi áp dụng công nghệ này vào thực tiễn lâm sàng là vô cùng quan trọng. Lo ngại chính liên quan đến AI bao gồm độ lệch của thuật toán (algorithmic bias), do dữ liệu đầu vào không được sàng lọc kỹ lưỡng, có thể dẫn đến sai lệch theo một xu hướng nhất định trong kết quả dự đoán. Ngoài ra, vấn đề

bảo mật dữ liệu, đặc biệt là hồ sơ bệnh án và thông tin điều trị của bệnh nhân, cũng cần được cân nhắc thận trọng [9]. Để đảm bảo áp dụng AI trong xạ trị an toàn và hiệu quả, các cơ sở y tế cần xây dựng các quy trình và hướng dẫn cụ thể từ việc lựa chọn công cụ, ứng dụng AI phù hợp, thẩm định và nghiệm thu sản phẩm, đến việc triển khai thực tế trong lâm sàng, đồng thời đảm bảo tuân thủ các tiêu chuẩn và quy định y tế hiện hành. Việc này đòi hỏi các trung tâm xạ trị phải có một đội ngũ nhân sự có khả năng nắm bắt và cập nhật những tiến bộ mới nhất trong công nghệ AI. Đội ngũ này nên có sự tham gia của các nhà vật lý y khoa, những người sẽ giữ vai trò then chốt trong việc ứng dụng AI vào thực tiễn lâm sàng nhờ vào nền tảng kiến thức sâu rộng về lĩnh vực kỹ thuật, công nghệ, tin học và kết hợp được với y học lâm sàng [9].

Ngày nay, nhà vật lý y khoa đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo các kỹ thuật xạ trị được thực hiện an toàn, chính xác và hiệu quả trong điều trị cho bệnh nhân. Vai trò này càng được mở rộng trong kỷ nguyên AI, các nhà vật lý y khoa sẽ khảo sát và đánh giá sự tương thích về cấu hình kỹ thuật của các ứng dụng AI; thẩm định và xác minh độ chính xác của mô hình AI sử dụng dữ liệu thực tế tại cơ sở; hiệu chuẩn các ứng dụng AI để đảm bảo chúng hoạt động chính xác và hiệu quả. Ngoài ra, họ còn đóng góp chuyên môn vào việc xây dựng các quy định, tiêu chuẩn và hướng dẫn để kiểm soát việc sử dụng AI trong lâm sàng. Điều này bao gồm việc kiểm tra nghiêm ngặt các thuật toán AI với nhiều kịch bản lâm sàng khác nhau nhằm xác định các giới hạn và sai lệch có thể xảy ra [9].

Trong bài viết này, chúng tôi trình bày các khái niệm cơ bản về AI và một số ứng dụng

tiên tiến của nó trong lĩnh vực xạ trị, bao gồm: Hệ thống hỗ trợ quyết định lâm sàng, ứng dụng tự động phân vùng hình ảnh y học và ứng dụng dự đoán phân bố liều bức xạ. Thông qua đó, chúng tôi đúc kết những đổi mới quan trọng trong vai trò và trách nhiệm của các nhà vật lý y khoa trong xạ trị khi làm việc ở kỷ nguyên AI. Ngoài ra, chúng tôi đề xuất một số kỹ năng cần thiết để các nhà vật lý y khoa có thể thực hiện hiệu quả các vai trò và trách nhiệm này.

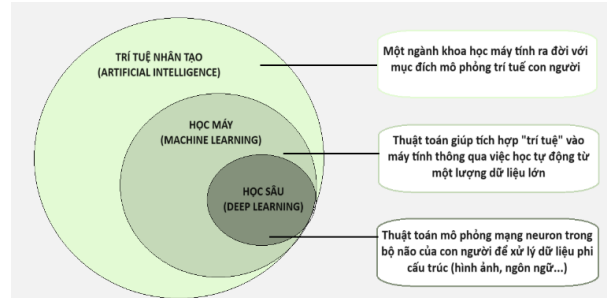
2. TRÍ TUỆ NHÂN TẠO VÀ CÁC ỨNG DỤNG TRONG XẠ TRỊ

2.1. Trí tuệ nhân tạo (AI)

Trí tuệ nhân tạo (AI) là một lĩnh vực liên ngành, kết hợp giữa Toán học, Khoa học máy tính và nhiều ngành nghiên cứu khác tùy theo phạm vi ứng dụng và chức năng của nó. Công nghệ này nghiên cứu và tạo ra các mô hình, ứng dụng mô phỏng hoạt động tư duy của con người dựa trên các thuật toán thống kê [11]. Thuật ngữ “Artificial Intelligence” được giới thiệu như một khái niệm khoa học bởi J. McCarthy và các cộng sự trong một hội nghị tại Đại học Dartmouth vào năm 1955 [10]. Tuy nhiên, bước ngoặt thực sự của AI đến vào năm 2012, khi các mô hình thị giác máy tính như ImageNet và AlexNet được ứng dụng rộng rãi trong việc xử lý và phân tích hình ảnh y học, thúc đẩy sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ này trong y tế [11].

Nhìn chung, AI là một ngành khoa học ra đời với mục tiêu tạo ra một “bộ não” cho máy tính thông qua việc sử dụng nhiều loại thuật toán có các chức năng khác nhau. Trong đó, ML và DL là hai công cụ phổ biến nhất, thường được sử dụng trong các ứng dụng y tế. Chúng có khả năng khai thác và xử lý lượng dữ liệu lớn từ nhiều định dạng khác nhau, giúp nâng

cao hiệu quả và độ chính xác của các mô hình dự đoán. Mỗi quan hệ giữa AI, ML và DL được minh họa trong Hình 1.

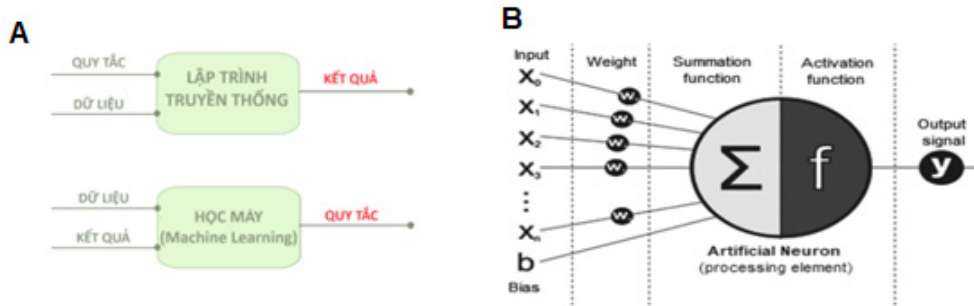


Hình 1: Mối quan hệ giữa Trí tuệ nhân tạo, học máy, và học sâu [12].

2.1.1. Khả năng tự học hỏi của máy (Machine Learning - ML)

ML là một nhánh của trí tuệ nhân tạo tập trung vào việc sử dụng thuật toán để tìm kiếm các mối tương quan trong lượng lớn dữ liệu. Các thuật toán này mô phỏng cách con người suy luận và khái quát hóa vấn đề, điển hình như việc phát hiện và khái quát hóa các mối tương quan trong dữ liệu và đưa ra quyết định dựa trên xác suất thống kê. Khác với nguyên tắc lập trình truyền thống, nơi con người thiết lập các quy tắc và điều kiện để máy tính thực hiện nhiệm vụ và đưa ra câu trả lời, hệ thống ML yêu cầu máy tính phân tích dữ liệu để tự động hình thành các quy tắc (Hình 2A) [12].

ANN thường gồm ba lớp chính: Lớp đầu vào, các lớp ẩn và lớp đầu ra. Mỗi nơ-ron trong lớp đầu vào kết nối với các nơ-ron ở lớp kế tiếp thông qua các trọng số, quyết định mức độ ảnh hưởng của tín hiệu. Trong quá trình huấn luyện, mạng nơ-ron tính tổng trọng số của các tín hiệu đầu vào và áp dụng một hàm kích hoạt (activation function) để tạo ra tín hiệu đầu ra, truyền đến các nơ-ron ở lớp tiếp theo cho đến khi đạt được kết quả cuối cùng (Hình 2B).



Hình 2: So sánh nguyên tắc lập trình truyền thống và phương pháp học máy (hình A) và sơ đồ thể tóm tắt mô hình ANN với dữ liệu đầu vào (x_i), trọng số (w_i), độ lệch (b), hàm tổng (Σ), hàm kích hoạt (f), và tín hiệu đầu ra (y) (Hình B) [13], [14]

2.1.2. Học sâu (Deep learning - DL)

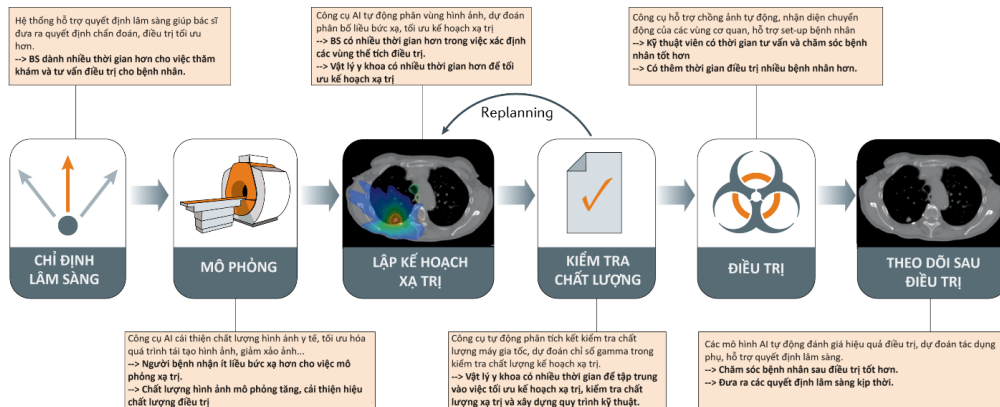
DL là một dạng của ML, sử dụng các mạng nơ-ron nhân tạo (Artificial Neural Networks - ANN) có nhiều lớp, với độ sâu tăng theo số lượng lớp. Các mạng này học từ dữ liệu đầu vào thông qua việc điều chỉnh các trọng số (weights) và độ lệch (biases). Ban đầu, các trọng số và độ lệch được khởi tạo ngẫu nhiên và sau đó được tối ưu hóa trong quá trình huấn luyện.

Hàm mất mát (loss function) được sử dụng để đo lường sự khác biệt giữa kết quả dự đoán của mô hình và giá trị thực tế. Các thuật toán tối ưu hóa, như lan truyền ngược (backpropagation), điều chỉnh các trọng số và độ lệch

nhằm giảm thiểu hàm mất mát, qua đó cải thiện hiệu suất của mô hình. Quá trình tối ưu hóa này đảm bảo rằng mô hình học sâu có thể học hỏi từ dữ liệu và đưa ra các dự đoán chính xác [13].

2.2. Ứng dụng của AI trong xạ trị

Nhiều ứng dụng AI đã được nghiên cứu và phát triển trong các lĩnh vực y tế và chăm sóc sức khỏe trong những năm gần đây. Kể từ năm 2015, số lượng các bài báo khoa học liên quan đến AI, ML và DL trong y học đã tăng lên một cách đáng kể. Các nhà cung cấp thiết bị y tế lớn cũng đã bắt đầu phát triển và thương mại hóa một số công cụ dựa trên AI cho các ứng dụng cụ thể trong lĩnh vực hình ảnh y tế và xạ trị [9].



Hình 4: Các ứng dụng tiềm năng của AI trong quy trình xạ trị lợi ích mang lại.
 Hình ảnh trích từ Huynh, E. (2020) [14].

Quy trình xạ trị thường có nhiều bước, bao gồm: Chỉ định điều trị, mô phỏng, lập kế hoạch, kiểm tra chất lượng, điều trị và theo dõi sau điều trị. Trong mỗi giai đoạn này, AI đều có tiềm năng cải thiện hiệu suất công việc và giảm bớt nhu cầu về nhân lực. Một số ứng dụng cụ thể của AI trong quy trình xạ trị được biểu diễn trong Hình 4.

2.2.1. Hỗ trợ quyết định lâm sàng (CDSS)

Quy trình xạ trị bắt đầu bằng việc hội chẩn đa chuyên khoa để đưa ra chỉ định điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân. Quá trình điều trị sau đó yêu cầu các quyết định lâm sàng quan trọng từ đội ngũ chuyên gia y tế, bao gồm việc lựa chọn kỹ thuật điều trị, đánh giá tác dụng phụ để can thiệp kịp thời các biến chứng và theo dõi diễn tiến bệnh để điều chỉnh phác đồ phù hợp. Những quyết định này đòi hỏi cập nhật và xử lý liên tục thông tin từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân. Với tình trạng quá tải bệnh nhân tại hầu hết các trung tâm xạ trị, việc theo dõi sát sao từng người bệnh trở thành thách thức lớn cho nhân viên y tế. Do đó, các mô hình CDSS có thể hỗ trợ giảm tải công việc, giúp bác sĩ tập trung hơn vào việc theo dõi và chăm sóc bệnh nhân.

Một số mô hình CDSS đã được phát triển, chẳng hạn như: Mô hình dự đoán khả năng bệnh nhân cần sử dụng dịch vụ cấp cứu hoặc theo dõi nội trú trong quá trình xạ trị dựa trên hồ sơ bệnh án tiền xạ trị [15]. Bệnh nhân xạ trị, hóa trị, hoặc hóa xạ đồng thời có thể cần đến các dịch vụ cấp cứu hoặc theo dõi nội trú do các biến chứng của liệu pháp điều trị. Việc dự báo sớm nhu cầu này có thể giúp bệnh nhân được theo dõi và chăm sóc tốt hơn, đồng thời giảm thiểu các chi phí phát sinh do không can thiệp kịp thời. Ngoài ra, các mô hình CDSS dự đoán tác dụng phụ của xạ trị cũng cho thấy

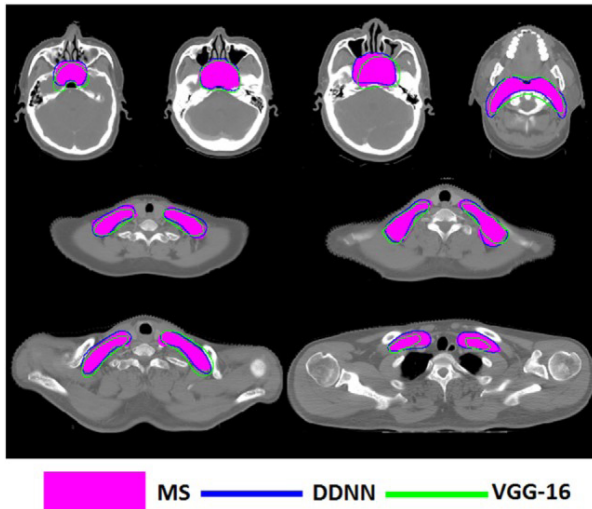
tiềm năng lớn trong việc nâng cao hiệu quả điều trị, ví dụ như: Mô hình dự đoán tác dụng phụ khô miệng trong xạ trị đầu mặt cổ, viêm phổi trong xạ trị u phổi không tế bào nhỏ, biến chứng gan-mật trong xạ trị định vị thân SBRT cho u gan, và suy thận trong xạ trị ung thư cổ tử cung [14]. Các mô hình này chủ yếu dựa trên dữ liệu hồ sơ bệnh án tiền xạ trị và phác đồ điều trị của bệnh nhân để đưa ra dự đoán với tỷ lệ chính xác lên đến gần 90%. Việc tiên lượng chính xác các biến chứng xạ trị không chỉ giúp bác sĩ theo dõi và tư vấn bệnh nhân hiệu quả hơn trong việc phòng ngừa và điều trị biến chứng mà còn giúp giảm thiểu chi phí điều trị tổng thể cho bệnh nhân.

2.2.2. Tự động phân vùng hình ảnh (AS)

Việc phân vùng hình ảnh để xác định thể tích vùng tổn thương và các cơ quan lành liên quan là nhiệm vụ cực kỳ quan trọng, ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả điều trị của bệnh nhân. Xác định không đúng vị trí và thể tích của khối u trên hình ảnh mô phỏng có thể dẫn đến tình trạng quá liều hoặc thiếu liều, gây giảm xác suất kiểm soát khối u và tăng nguy cơ biến chứng mô lành. Tuy nhiên, công tác này đòi hỏi rất nhiều thời gian do yêu cầu cao về sự chi tiết và chính xác, tạo ra áp lực đáng kể cho các bác sĩ xạ trị trước số lượng bệnh nhân lớn. Do đó, nhu cầu về một công cụ AI tự động phân vùng (AS) trở nên cấp thiết và đang được các nhà cung cấp thiết bị y tế trong lĩnh vực xạ trị phát triển mạnh mẽ.

Với sự phát triển nhanh chóng của các mô hình AI trong hỗ trợ chẩn đoán hình ảnh y học, các mô hình AS đã đạt được nhiều thành công đáng kể. Chẳng hạn, các mô hình tự động xác định cấu trúc giải phẫu vùng đầu cổ [6], vùng ngực [16] và vùng bụng chậu [17], đã được phát

triển và ứng dụng hiệu quả. Ngoài ra, một số mô hình tự động xác định vùng thể tích bệnh lý cần điều trị với chất lượng tương đương với các chuyên gia ung bướu cũng đã được ghi nhận (Hình 5). Tuy nhiên, các nghiên cứu này thường có số lượng dữ liệu huấn luyện mô hình AI rất hạn chế, do đó độ chính xác thường vẫn bị ảnh hưởng bởi sự thiên lệch của thuật toán [18].



Hình 5: So sánh kết quả phân vùng thủ công bởi các chuyên gia ung bướu (Manual Segmentation - MS) và phân vùng tự động sử dụng AI thuật toán mạng nơ-ron giải chập (Deep Deconvolution Neural Network) và thuật toán mạng nơ-ron tích chập VGG-16.
 Hình ảnh trích từ Men, K. (2017) [16].

2.2.3. Dự đoán phân bố liều bức xạ (Dose distribution prediction)

Quy trình lập kế hoạch xạ trị thường chia làm hai phần: 1) tính toán phân bố liều tối ưu và 2) xác định các thông số vận hành của máy gia tốc tuyến tính để đạt được phân bố liều như mong muốn. Đa số các ứng dụng AI thường tập trung vào phần đầu tiên bằng cách dự đoán các phân bố liều tối ưu dựa trên dữ liệu mô phỏng của bệnh nhân [19]. Phân bố liều tối ưu dự đoán

này sau đó được sử dụng để các phần mềm lập kế hoạch thực hiện bước hai của quy trình, giúp rút ngắn thời gian lập kế hoạch [20]. Ứng dụng này đóng vai trò rất quan trọng trong kỹ thuật xạ trị đáp ứng theo mô đích, khi kế hoạch xạ trị cần được điều chỉnh nhiều lần dựa theo sự thay đổi của vùng mô đích trên bệnh nhân.

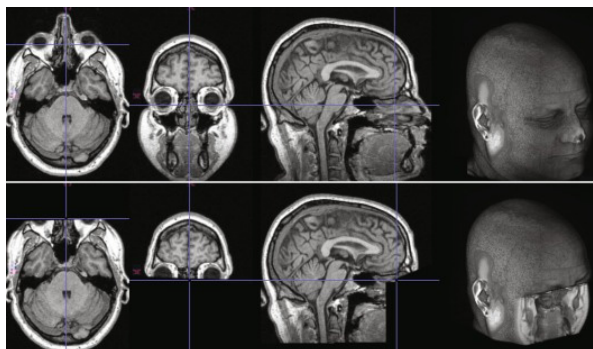
2.3. Thách thức của việc áp dụng AI trong Xạ trị

Trong những năm gần đây, AI đã trở thành chủ đề thảo luận thường xuyên tại các diễn đàn khoa học kỹ thuật, với kỳ vọng có thể thay thế sự tư duy của con người trong nhiều lĩnh vực. Tiềm năng của AI được coi như một giải pháp toàn diện, có khả năng giải quyết các vấn đề phức tạp trong ngành y tế. Tuy nhiên, thực tế cho thấy số lượng ứng dụng AI được triển khai hiệu quả vẫn còn rất hạn chế. Nghiên cứu của van Leeuwen và các cộng sự [21] đã chỉ ra rằng, trong số 100 ứng dụng AI được thương mại hóa trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh, chỉ có 18 ứng dụng thực sự mang lại hiệu quả trong lâm sàng.

Rào cản chính trong việc ứng dụng AI trong y tế, đặc biệt là xạ trị, là vấn đề về độ lệch của thuật toán, ảnh hưởng bởi dữ liệu đầu vào dùng để huấn luyện cho mô hình. Độ chính xác của các mô hình AI phụ thuộc rất nhiều vào chất lượng và số lượng dữ liệu đầu vào được sử dụng để huấn luyện. Đa phần các mô hình AI hiện nay được huấn luyện với số lượng dữ liệu hạn chế do việc thu thập dữ liệu y tế tốn nhiều thời gian và chi phí. Điều này dẫn đến độ lệch thuật toán, khiến mô hình chỉ đưa ra kết quả chính xác với một nhóm bệnh nhân có đặc điểm tương đồng về bệnh lý, giới tính và tuổi tác, trong khi lại thất bại với dữ liệu thực tế đa dạng tại các cơ sở y tế [22].

Vấn đề về khả năng mô tả rõ ràng cách thức đưa ra quyết định của các mô hình AI cũng đặt ra nghi vấn lớn cho việc triển khai chúng trong xạ trị. Các mô hình AI thường là những những ứng dụng đóng gói khép kín, đặc biệt các mô hình DL thường được ví như “hộp đen” do sự phức tạp trong kiến trúc của chúng, nơi mà quá trình xử lý, phân tích thông tin và đưa ra kết quả không được thể hiện rõ ràng ngay cả đối với những người phát triển mô hình. Sự phức tạp này xuất phát từ việc các mô hình AI bao gồm hàng triệu tham số liên kết với nhau trong nhiều lớp nơ ron ẩn, tạo ra một mạng lưới phức tạp các kết nối và tương tác. Điều này không chỉ làm cho quá trình phân tích trở nên khó hiểu mà còn gây khó khăn trong việc giải thích kết quả đầu ra của mô hình. Việc thiếu sự mô tả rõ ràng này tạo ra rào cản lớn trong việc áp dụng AI vào thực hành y tế, đặc biệt là trong các hệ thống hỗ trợ quyết định lâm sàng. Trong các tình huống này, việc hiểu và nắm rõ cách mà mô hình đưa ra quyết định là vô cùng quan trọng để đánh giá mức độ tin cậy và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Điều này sẽ giúp các chuyên gia y tế có thể kiểm tra và xác minh các quyết định mà AI đưa ra, từ đó nâng cao niềm tin và sự chấp nhận của công nghệ này [23].

Ngoài ra, vấn đề bảo mật thông tin của bệnh nhân trong các dữ liệu dùng để huấn luyện mô hình AI cũng là một trở ngại đáng kể trong việc triển khai công nghệ này. Với khả năng phân tích vượt trội, các mô hình AI có thể tái tạo hình ảnh 3D khuôn mặt của bệnh nhân từ hình ảnh CT vùng đầu (Hình 6) [24], hoặc thậm chí tổng hợp hồ sơ bệnh án chi tiết của một cá nhân. Nếu không được kiểm soát chặt chẽ, điều này sẽ vi phạm các quy định về bảo mật thông tin cá nhân, đặt ra các thách thức pháp lý và đạo đức nghiêm trọng trong việc ứng dụng AI trong y tế.



Hình 6: Phương pháp xóa nhận dạng dữ liệu được sử dụng để tránh tiết lộ thông tin sức khỏe, thông tin nhận dạng cá nhân trong dữ liệu dùng để huấn luyện các mô hình AI [24].

3. VAI TRÒ VÀ TRÁCH NHIỆM CỦA NHÀ VẬT LÝ Y KHOA TRONG KỶ NGUYÊN TRÍ TUỆ NHÂN TẠO

Để triển khai áp dụng AI một cách an toàn và hiệu quả trong xạ trị, cần có nhân sự sở hữu những kiến thức chuyên môn về cả y tế và kỹ thuật công nghệ. Nhà vật lý y khoa là những người được đào tạo để có thể kết nối kiến thức từ hai lĩnh vực này.

Theo đề xuất bởi Cơ quan Năng lượng Nguyên tử Quốc tế (IAEA), vai trò chính của nhà Vật lý y khoa trong xạ trị là thiết lập và thực hiện các quy trình tiếp nhận, nghiệm thu và kiểm tra chất lượng thiết bị chẩn đoán, điều trị và đo lường bức xạ, nhằm đảm bảo thiết bị hoạt động an toàn, chính xác và tối ưu trong lâm sàng [9]. Trong kỷ nguyên AI, vai trò này vẫn phù hợp khi xem các ứng dụng AI như một dạng thiết bị y tế. Tuy nhiên, sẽ bổ sung thêm trách nhiệm mới là nhận diện các rủi ro tiềm ẩn của các ứng dụng AI và đào tạo kiến thức về công nghệ này cho các nhân sự khác. Tổng quan, vai trò và trách nhiệm của nhà vật lý y khoa trong việc triển khai và áp dụng AI trong lâm sàng có thể được liệt kê như sau [9]:

3.1. Vai trò và trách nhiệm

Nghiên cứu cấu hình kỹ thuật của các ứng dụng, thiết bị AI. Nhà vật lý y khoa phải liên tục cập nhật và nắm bắt sự phát triển của công nghệ AI trong lĩnh vực xạ trị. Điều này giúp họ có thể tư vấn chính xác cho lãnh đạo về các chức năng và cấu hình kỹ thuật phù hợp khi có nhu cầu triển khai AI trong lâm sàng. Họ cũng cần tham gia góp ý vào quy trình mua sắm để đảm bảo các ứng dụng AI đáp ứng các quy định và tiêu chuẩn quốc tế, và tương thích với cơ sở vật chất và năng lực nhân sự hiện tại.

Tiếp nhận và kiểm tra nghiệm thu ứng dụng, thiết bị AI. Nhà vật lý y khoa đóng vai trò cầu nối giữa nhà cung cấp và các đội ngũ kỹ thuật trong bệnh viện, như phòng công nghệ thông tin và phòng trang thiết bị y tế, trong việc cài đặt và triển khai ứng dụng AI theo đúng các điều kiện thỏa thuận. Họ cũng cần xây dựng và thực hiện quy trình đánh giá chi tiết sự tương thích của ứng dụng với dữ liệu thực tế tại cơ sở, cũng như kiểm tra giới hạn của nó trong những trường hợp cụ thể.

Kiểm tra chất lượng và đánh giá tính tương thích của ứng dụng, thiết bị AI định kỳ. Chương trình kiểm tra, đảm bảo chất lượng cần được xây dựng trước ứng dụng AI trong lâm sàng. Nhà vật lý y khoa chịu trách nhiệm hướng dẫn sử dụng công cụ AI trong lâm sàng, xác định quy trình làm việc, vai trò và trách nhiệm của tất cả thành viên nhằm đảm bảo hệ thống được sử dụng đúng cách và an toàn. Các quy trình nhận diện, đánh giá và giảm thiểu rủi ro có thể xảy ra trong việc triển khai áp dụng AI cũng rất cần thiết. Tất cả các vấn đề về an toàn và hiệu suất trong quá trình sử dụng lâm sàng phải được báo cáo cho nhà vật lý y khoa, người sẽ tiến hành phân tích thêm và thảo luận với nhà cung cấp.

Nghiên cứu và đào tạo. Do tính phức tạp và mới mẻ của AI, hiện chỉ một số ít nhân viên y tế có thể tiếp cận công nghệ này. Để triển khai AI hiệu quả, nhà vật lý y khoa cần mở rộng kiến thức chuyên môn qua các khóa học nâng cao, nghiên cứu, và cập nhật các tiến bộ mới nhất. Họ cũng cần thiết lập chương trình đào tạo chuyên sâu, cung cấp bài giảng, tổ chức hội thảo và chia sẻ kinh nghiệm thực tiễn để đảm bảo đội ngũ nhân viên y tế được trang bị đầy đủ kỹ năng và hiểu biết.

3.2. Kiến thức và kỹ năng

Để thực hiện tốt các vai trò và trách nhiệm mở rộng nêu trên, nhà vật lý y khoa cần cải thiện và phát triển kiến thức chuyên môn và kỹ năng ở một số lĩnh vực mới như:

Kiến thức nền tảng về AI. Nhà vật lý y khoa cần trang bị kiến thức lý thuyết cơ bản về trí tuệ nhân tạo để hiểu rõ nguyên lý vận hành và có cái nhìn tổng quát về công nghệ này. Tuy nhiên, không cần đi quá sâu vào các chi tiết kỹ thuật và không nên tiếp cận từ góc độ của nhà phát triển, trừ khi có hướng phát triển chuyên môn riêng.

Kiến thức công nghệ thông tin và xử lý dữ liệu. Hiểu biết về hệ thống máy tính, phần mềm quản lý dữ liệu, và các giao thức bảo mật thông tin là rất cần thiết để đảm bảo rằng dữ liệu y tế được quản lý an toàn và hiệu quả. Kiến thức về xử lý dữ liệu, bao gồm làm sạch, chuẩn hóa và tích hợp dữ liệu từ các nguồn khác nhau, giúp chuẩn bị lượng dữ liệu cần thiết để kiểm tra và đánh giá khả năng của các mô hình AI có thể ứng dụng trong tương lai.

Kiến thức thống kê và phân tích dữ liệu. Mặc dù hầu hết các nhà vật lý y khoa đã được đào tạo cơ bản về thống kê, họ cần cập nhật và mở rộng kiến thức này trong bối cảnh ứng

dụng AI. Hiểu sâu về các kỹ thuật phân tích dữ liệu và xác suất thống kê giúp họ phân tích và giải thích kết quả từ các mô hình AI, cũng như đánh giá độ tin cậy và hiệu suất của những mô hình này.

Kiến thức về lập trình máy tính. Nhà vật lý y khoa cần nắm vững các nguyên tắc lập trình cơ bản của các ngôn ngữ phổ biến như C và Python. Kiến thức này giúp họ giao tiếp hiệu quả với lập trình viên về những điều chỉnh cần thiết của mô hình AI, đảm bảo rằng các yêu cầu chuyên môn được truyền đạt chính xác và mô hình hoạt động đúng theo yêu cầu lâm sàng.

Kỹ năng tư duy phản biện. Nhà vật lý y khoa cần sử dụng tư duy phản biện để phân tích và đánh giá khách quan các lợi ích và rủi ro của việc ứng dụng AI trong xạ trị. Điều này rất quan trọng trong bối cảnh AI đang được triển khai trong lâm sàng, nhưng chưa có quy định cụ thể từ các cơ quan quản lý y tế.

4. KẾT LUẬN

AI đã và đang mang lại những cải tiến đáng kể trong xạ trị, từ giai đoạn chẩn đoán đến quá trình điều trị. Các ứng dụng AI như hệ thống hỗ trợ quyết định lâm sàng và công cụ tự động phân vùng hình ảnh đã chứng minh tiềm năng rõ rệt trong việc nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân. Trong điều trị ung thư nói chung và xạ trị nói riêng, AI sẽ sớm được áp dụng rộng rãi. Tuy nhiên, để công nghệ này thực sự phát huy tối đa tiềm năng, cần giải quyết các thách thức liên quan đến ứng dụng AI trong lâm sàng. Điều này đòi hỏi một cái nhìn rõ ràng hơn về vai trò của nhà Vật lý y khoa trong xạ trị hiện nay, bởi họ đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo an toàn, chính xác và hiệu quả của điều trị ứng dụng bức xạ hạt nhân.

Khi AI trở nên phổ biến trong xạ trị, vai trò và trách nhiệm của nhà Vật lý y khoa sẽ mở rộng, điều này đòi hỏi họ phải nâng cao kiến thức và kỹ năng chuyên môn liên quan đến AI và ứng dụng AI trong lâm sàng. Một cái nhìn mới về AI và xu hướng ứng dụng của nó trong y khoa, đặc biệt là trong xạ trị, là cần thiết và nên được chú ý. Chúng ta nên chuẩn bị sẵn sàng về kế hoạch, chính sách, nhân sự và các quy định liên quan nhằm đảm bảo việc áp dụng AI một cách an toàn và hiệu quả. Kỷ nguyên của ứng dụng AI đang đến, và chắc chắn chúng ta sẽ phải đổi mới và làm việc cùng nó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., et al. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263.
- [2]. Kresl, J. J., & Drummond, R. L. (2004). A historical perspective of the radiation oncology workforce and ongoing initiatives to impact recruitment and retention. *Journal of the American College of Radiology*, 1, 641-648.
- [3]. Sanders, G. D., & Lyons, E. A. (1991). The potential use of expert systems to enable physicians to order more cost-effective diagnostic imaging examinations. *Journal of Digital Imaging*, 4, 112-122.
- [4]. Litjens, G., et al. (2017). A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*, 42, 60-88.

- [5]. Wang, J., et al. (2019). A predictive model of radiation-related fibrosis based on radiomic features of magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 105, E599.
- [6]. Nikolov, S., et al. (2018). Deep learning to achieve clinically applicable segmentation of head and neck anatomy for radiotherapy. *arXiv*.
- [7]. Chen, X., Men, K., Li, Y., et al. (2019). A feasibility study on an automated method to generate patient-specific dose distributions for radiotherapy using deep learning. *Medical Physics*, 46, 56-64.
- [8]. Mahmood, R., Babier, A., McNiven, A., et al. (2018). Automated treatment planning in radiation therapy using generative adversarial networks. *arXiv*.
- [9]. International Atomic Energy Agency. (2023). Artificial intelligence in medical physics (Training Course Series No. 83). IAEA.
- [10]. McCarthy, J., Minsky, M. L., Rochester, N., et al. (1955). A proposal for the Dartmouth summer conference on artificial intelligence. *AI Magazine*.
- [11]. Krizhevsky, A., Sutskever, I., & Hinton, G. E. (2012). Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 25.
- [12]. Jordan, M. I., & Mitchell, T. M. (2015). Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*, 349(6245), 255-260.
- [13]. Sarker, I. H. (2021). Deep learning: A comprehensive overview on techniques, taxonomy, applications and research directions. *SN Computer Science*, 2(6), 420.
- [14]. Huynh, E., Hosny, A., Guthier, C., et al. (2020). Artificial intelligence in radiation oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(12), 771-781.
- [15]. Hong, J. C., Niedzwiecki, D., Palta, M., et al. (n.d.). Predicting emergency visits and hospital admissions during radiation and chemoradiation: An internally validated pretreatment machine learning algorithm. *JCO Clinical Cancer Informatics*.
- [16]. Lustberg, T., et al. (2018). Clinical evaluation of atlas and deep learning based automatic contouring for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 126, 312-317.
- [17]. Jackson, P., et al. (2018). Deep learning renal segmentation for fully automated radiation dose estimation in unsealed source therapy. *Frontiers in Oncology*, 8, 215.
- [18]. Cardenas, C. E., et al. (2018). Deep learning algorithm for auto-delineation of high-risk oropharyngeal clinical target volumes with built-in dice similarity coefficient parameter optimization function. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 101, 468-478.
- [19]. Campbell, W. G., et al. (2017). Neural network dose models for knowledge-based planning in pancreatic SBRT. *Medical Physics*, 44, 6148-6158.

- [20]. Xing, Y., Nguyen, D., & Lu, W., et al. (2019). Technical note: A feasibility study on deep learning-based radiotherapy dose calculation. *Medical Physics*, 47, 753-758.
- [21]. van Leeuwen, K. G., Schalekamp, S., Rutten, M. J., et al. (2021). Artificial intelligence in radiology: 100 commercially available products and their scientific evidence. *European Radiology*, 31, 3797-3804.
- [22]. Malik, A., et al. (2021). Ten simple rules for engaging with artificial intelligence in biomedicine. *PLOS Computational Biology*, 17, e1008531.
- [23]. Challen, R., et al. (2019). Artificial intelligence, bias, and clinical safety. *BMJ Quality & Safety*, 28, 231-237.
- [24]. Diaz, O., Kushibar, K., Osuala, R., et al. (2021). Data preparation for artificial intelligence in medical imaging: A comprehensive guide to open-access platforms and tools. *Physica Medica*, 83, 25-37.

TỔNG QUAN VỀ ĐIỀU TRỊ CHỐNG NÔN Ở BỆNH NHÂN HÓA TRỊ

Phạm Tuấn Anh^{1*}, Nguyễn Thị Phương Anh¹, Đỗ Tuyết Mai¹

TÓM TẮT:

Nôn và buồn nôn sau hóa trị đã được chứng minh là một trong các tác dụng phụ đáng sợ nhất trong điều trị ung thư. Có bốn nhóm thuốc chính trong dự phòng và điều trị chống nôn ở bệnh nhân hóa trị là nhóm thuốc kháng 5-HT₃, kháng NK₁R, glucocorticoid (đặc biệt là Dexamethasone) và thuốc chống loạn thần Olanzapine khi được sử dụng kết hợp với các thuốc chống nôn khác. Các thuốc chống nôn được sử dụng đơn trị hoặc kết hợp tùy thuộc vào nguy cơ gây nôn của phác đồ hóa chất theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ASCO, Hiệp hội Ung thư châu Âu ESMO và Hiệp hội đa quốc gia về Chăm sóc giảm nhẹ trong Ung thư MASCC.

Từ khóa: Nôn sau hóa trị, buồn nôn sau hóa trị, tác dụng phụ hóa trị.

OVERVIEW OF NAUSEA/VOMITING TREATMENT IN CHEMOTHERAPY PATIENTS

ABSTRACT:

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) have been demonstrated to be among the most feared adverse effects of cancer treatment. The four categories of drugs with the highest therapeutic index for the management of CINV are the type three 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists, the neurokinin-1 receptor (NK₁R) antagonists, glucocorticoids (especially dexamethasone), and the antipsychotic medication olanzapine when used in combination with other antiemetics. These agents are used alone and/or in combinations, depending on the specific chemotherapy regimen being administered, as recommended in the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/European Society for Medical oncology (ESMO) guidelines.

Key words: Vomiting after chemotherapy, nausea after chemotherapy, chemotherapy side effects.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/8/2024

Ngày duyệt bài: 15/9/2024

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nôn và buồn nôn là một trong các tác dụng phụ thường gặp và gây lo sợ nhiều nhất ở các bệnh nhân hóa trị. Nghiên cứu cho thấy 62% người bệnh ung thư có nôn và/hoặc buồn nôn do hóa trị, trong đó 60% có buồn nôn và 27% có nôn. Mặc dù phẫu thuật hay xạ trị cũng có thể gây nôn nhưng nôn và buồn nôn do hóa trị có khả năng diễn biến nặng và gây nhiều căng thẳng-stress nhất ở người bệnh. Nôn và buồn nôn liên quan đến điều trị không được kiểm soát tốt thường dẫn tới chán ăn, sút cân và tăng nguy cơ suy dinh dưỡng, từ đó làm giảm tiên lượng bệnh, tuân thủ và đáp ứng với điều trị. Người bệnh khi nôn/buồn nôn nhiều có thể suy giảm thể trạng chung, giảm chất lượng sống và thời gian sống thêm. Do vậy các can thiệp dự phòng và giảm nôn ở người bệnh có vai trò quan trọng trong điều trị và nâng cao chất lượng sống của người bệnh ung thư.

Mục tiêu của điều trị chống nôn là ngăn ngừa hoàn toàn triệu chứng và có thể đạt được ở đa số các bệnh nhân hóa trị, ngay cả với các thuốc gây nôn cao.

2. BA LOẠI TRIỆU CHỨNG NÔN Ở BỆNH NHÂN HÓA TRỊ

2.1. Triệu chứng nôn cấp

Nôn cấp khi triệu chứng nôn xuất hiện trong vòng 24 giờ sau điều trị. Nôn cấp liên quan với serotonin (5-HT₃), chất được giải phóng từ tế bào đường ruột bắt màu chrome. Tín hiệu gây nôn được truyền đi bởi các thụ thể 5-HT₃ và lan truyền dọc theo dây thần kinh X. Chúng hoạt hóa hàng loạt các nhân ở hành tủy (còn được gọi là “trung tâm nôn”), trung tâm này có nhiệm vụ chuyển tiếp các tín hiệu nôn rồi sau đó hoạt hóa và phối hợp các nhân vận động dẫn đến các thay đổi sinh lý gây nôn.

Hay gặp nhất trong vòng 2 - 6 giờ sau điều trị.

Giai đoạn nôn cấp rầm rộ thường xảy ra trong vòng 1 -3 giờ sau khi bắt đầu hóa trị. Đặc biệt là mechlorethamine (nitrogen mustard), thường gây ra nôn rất sớm sau hóa trị, cyclophosphamide và carboplatin có giai đoạn tiềm tàng dài trước khi xuất hiện triệu chứng.

Nôn có thể diễn ra liên tục hoặc thành từng cơn trong vòng 12 giờ sau điều trị.

2.2. Triệu chứng nôn muộn

Nôn muộn xảy ra trên 24 giờ sau điều trị và liên quan với sự hoạt hóa các thụ thể neurokinin typ 1 (NK₁) trung tâm, với chất P là gốc gắn kết tự nhiên.

Các phác đồ hóa trị với liều có nguy cơ cao gây ra nôn cấp cũng thường gây ra nôn muộn. Các triệu chứng có thể xuất hiện sớm khoảng 16-18 giờ sau khi bắt đầu hóa trị, với thời kỳ đỉnh vào khoảng từ 24-96 giờ sau điều trị. Các dấu hiệu nôn muộn có thể xảy ra trên bệnh nhân không có nôn cấp, nhưng tỷ lệ nôn muộn giảm trên những bệnh nhân được kiểm soát nôn hoàn toàn trong pha cấp. Mặc dù nôn muộn ít nặng nề hơn so với nôn cấp, song các ghi nhận về độ nặng của buồn nôn là như nhau ở cả hai pha.

2.3. Triệu chứng nôn trước

Nôn trước xảy ra khi bệnh nhân chưa tiếp xúc với các loại thuốc có khả năng gây nôn hay gây ra cảm giác khó chịu ngay cả khi thuốc chưa được đưa vào cơ thể người bệnh. Các triệu chứng này thường tăng lên khi hóa trị nhiều chu kỳ kiểm soát nôn không tốt. Kiểm soát nôn hoàn toàn xuyên suốt quá trình điều trị là biện pháp tốt nhất để phòng các triệu chứng nôn trước. Các thuốc an thần kinh có tác dụng trong việc dự phòng và làm trì hoãn các dấu

hiệu nôn trước. Các liệu pháp hành vi bao gồm các kỹ thuật thư giãn và liệu pháp giải mẫn cảm hệ thống được khuyến cáo khi đã xuất hiện triệu chứng nôn trước.

Các yếu tố nguy cơ gây nôn

- Bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện nôn:
- Bệnh nhân nữ, đặc biệt là những người có tiền sử nôn nghén nặng và/hoặc dai dẳng trong thời kỳ mang thai.
- Bệnh nhi và bệnh nhân trẻ tuổi.
- Bệnh nhân có tiền sử nôn cấp hoặc nôn muộn trong đợt điều trị trước sẽ tăng nguy cơ xuất hiện nôn trong đợt điều trị sau đó.
- Bệnh nhân có thể trạng yếu và dễ bị say tàu xe.
- Bệnh nhân không uống rượu có nguy cơ cao hơn nhiều so với bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu mạn tính (>100g ethanol/ngày trong vòng vài năm).
- Các bệnh lý hay tái phát như viêm dạ dày-ruột, tắc ruột, táo bón; khối u não; các rối loạn chuyển hóa (giảm thể tích tuần hoàn, tăng calci huyết, thiếu năng tuyến thượng thận, tăng ure máu), các cơ quan nội tạng bị khối u xâm nhập, và đang điều trị các thuốc khác (opioids, các thuốc trị hen, aspirin, NSAIDs) cũng có thể dẫn đến nôn, làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh nhân và ảnh hưởng đến việc kiểm soát nôn ở bệnh nhân.

3. CÁC THUỐC CHỐNG NÔN

3.1. Thuốc ức chế chọn lọc thụ thể 5-HT₃

Nôn cấp

Chất ức chế chọn lọc 5-HT₃ an toàn và hiệu quả hơn trong việc điều trị nôn cấp so với các loại thuốc chống nôn khác.

Tất cả các loại thuốc thuộc nhóm ức chế 5-HT₃ đều mang lại hiệu quả như nhau khi dùng liều đến ngưỡng có tác dụng đỉnh. Dùng thuốc quá liều cũng không làm tăng hiệu quả kiểm soát nôn.

Liều duy nhất hay được ưa chuộng dùng trong nôn cấp. Liều dùng tăng thêm của dolasetron, granisetron, hay ondansetron trong vòng 24 giờ đầu sau khi điều trị chống nôn chưa được chứng minh là đem lại hiệu quả.

Dolasetron, granisetron, ondansetron và palonosetron có sinh khả dụng tốt qua đường uống.

Nôn muộn

Metoclopramide và prochlorperazine có giá thành thấp hơn nhưng ít nhất có hiệu quả giống như dolasetron, granisetron, và ondansetron trong việc kiểm soát nôn.

Palonosetron tiêm tĩnh mạch có thời gian bán thải dài nhất và là loại thuốc ức chế 5-HT₃ duy nhất được FDA chứng nhận được phép sử dụng trong dự phòng pha nôn muộn liên quan đến các liệu pháp hóa trị có nguy cơ gây nôn. Một liều duy nhất được khuyến cáo nên dùng trước khi bắt đầu quá trình hóa trị.

Tác dụng phụ

Các tác dụng phụ có thể gặp trên tất cả các loại ức chế chọn lọc thụ thể 5-HT₃ bao gồm:

- Đau đầu.
- Táo bón.
- Tiêu chảy.
- Tăng men gan trong một thời gian ngắn.
- Thay đổi điện tim ECG nhất thời, tăng nhịp tim, các ảnh hưởng không tốt lên hệ tim mạch.

3.2. Chất đối kháng NK1

Hiện tại aprepitant là chất đối kháng NK1 duy nhất được chấp thuận sử dụng cho bệnh nhân trên 18 tuổi. Aprepitant được khuyến cáo sử dụng phối hợp với glucocorticoid và kháng 5-HT₃ trong điều trị nôn cấp.

3.3. Liều lượng

Khởi đầu: Aprepitant 125mg đường uống 60 phút trước hóa trị.

Tiếp theo: Aprepitant 80mg/d đường uống vào ngày thứ 2 và thứ 3 sau hóa trị.

Có thể sử dụng an toàn trong 5 ngày: Liều đầu tiên 125mg (ngày 1), sau đó liều hàng ngày 80mg/ngày trong 4 ngày tiếp theo (ngày 2-5).

Sử dụng với phác đồ hóa trị nhiều ngày hoặc trên 5 ngày chưa có đủ bằng chứng nghiên cứu.

3.4. Tương tác thuốc

Tăng hiệu lực sinh học khi sử dụng đồng thời với Dexamethasone và Methylprednisolone. Khi sử dụng đồng thời với Dexamethasone và Methylprednisolone, giảm liều Glucocorticoids uống 50% và tĩnh mạch là 25%. Không điều chỉnh liều Glucocorticoids khi thuốc này là một thành phần trong phác đồ hóa trị.

Chuyển hóa và thải trừ Aprepitant có thể ảnh hưởng bởi thuốc ức chế hoặc tạo ra CYP3A4.

Các tác dụng phụ

Thường gặp khi điều trị phối hợp Aprepitant, kháng 5-HT₃ và glucocorticoids:

- Đau bụng.
- Hội chứng dạ dày.
- Nấc.
- Chán ăn.
- Chóng mặt.
- Mệt mỏi.

3.5. Glucocorticoid

Hiệu quả vừa trong kiểm soát nôn cấp.

Hiệu quả cao hơn trong kiểm soát nôn muộn.

Dexamethasone và Methylprednisolone đường uống và đường tĩnh mạch hiệu quả tương đương.

Đơn liều hiệu quả như dùng nhiều liều. Liều tối ưu chưa được xác định tuy nhiên không có bằng chứng cho thấy dùng liều Dexamethasone >20 mg tăng hiệu quả chống nôn.

Nguy cơ tác dụng phụ thấp khi dùng đơn liều, thường chỉ là rối loạn giấc ngủ hoặc mất ngủ. Sử dụng Corticoid vào buổi sáng sau ngủ dậy có thể hạn chế được các tác dụng phụ này.

Ức chế thượng thận thường không đáng ngại khi sử dụng Corticoid trong khoảng thời gian ngắn.

Ở bệnh nhân tiểu đường, kiểm soát đường huyết khó khăn.

3.6. Thuốc kháng Dopamine

- Liều tối ưu chưa được xác định.

- Các tác dụng phụ liên quan đến liều lượng và tần số sử dụng bao gồm:

+ An thần: Khác nhau giữa các nhóm cấu trúc (phenothiazines > butyrophenones; trong nhóm phenothiazines, aliphatics >> piperazines).

+ Phản ứng ngoại tháp: Tăng lên cùng với liều và khả năng ức chế D2.

+ Tác dụng kháng cholinergic: khác nhau giữa các nhóm cấu trúc: aliphatics >> piperazines.

+ Thay đổi điện tim: Haloperidol, droperidol.

+ Tăng huyết áp khi truyền tĩnh mạch nhanh (phenothiazines).

- Các bằng chứng cho thấy sử dụng phối hợp kháng Dopamine với kháng 5-HT₃ ± Steroids hiệu quả trong điều trị nôn cấp và kết hợp steroids, metoclopramide hoặc lorazepam trong điều trị nôn muộn.

3.7. Benzodiazepines

- Thuốc điều trị phối hợp chống nôn quan trọng với tác dụng an thần.

- Có tác dụng giảm nhẹ triệu chứng bồn chồn do thuốc kháng D₂.

- Có cả dạng bào chế đường uống và đường tiêm. Viên lorazepam và alprazolam hấp thu nhanh khi sử dụng dưới lưỡi.

3.8. Cannabinoids

Là thuốc được kiểm soát chặt chẽ ở Hoa Kỳ. Tuy nhiên lợi ích chống nôn có thể đạt được mà không có tác dụng hướng thần. Sử dụng theo kinh nghiệm vì liều tối ưu và liệu trình điều trị chưa được xác định. Các tác dụng phụ bao gồm:

- An thần.
- Lẫn, giảm tri giác.
- Hoa mắt, chóng mặt.
- Mất trí nhớ tạm thời.
- Bồn chồn.
- Khô miệng.
- Mất điều vận.
- Tăng nhịp tim, hạ huyết áp tư thế đứng.

3.9. Thuốc kháng Cholinergic và kháng Histamine H1

Tác dụng dự phòng và điều trị nôn chưa được xác định. Chủ yếu là tác dụng dự phòng. Ít hiệu quả khi triệu chứng nôn tiến triển. Tác

dụng phụ liên quan trực tiếp với liều và tần suất sử dụng có thể gồm:

- An thần.
- Khô miệng.
- Giảm thị giác.
- Giảm nhu động đường tiêu hóa và táo bón hoặc tiêu chảy.
- Bí tiểu.
- Tăng nhịp tim.
- Sợ ánh sáng.

Các chiến lược phối hợp thuốc

Sử dụng phối hợp các thuốc chống nôn hiệu quả hơn sử dụng một loại thuốc.

Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng kiểm soát nôn cấp hiệu quả khi dùng phối hợp thuốc kháng 5-HT₃ và Glucocorticoids. Và hiệu quả còn cao hơn nữa nếu phối hợp thêm Aprepitant.

Điều trị nôn muộn hiệu quả với Glucocorticoid hoặc Aprepitant. Và hiệu quả còn được tăng cường nếu phối hợp 2 thuốc này. Tuy nhiên Aprepitant có thể ảnh hưởng đến sự an toàn khi sử dụng phối hợp vì tác dụng ảnh hưởng Enzyme chuyển hóa P450. Trong trường hợp có chỉ định điều trị nôn muộn nhưng không thể sử dụng Aprepitant có thể sử dụng Glucocorticoid đơn thuần hoặc phối hợp với Metoclopramide hoặc kháng 5-HT₃ hoặc kháng D₂.

4. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG CHỐNG NÔN

Dự phòng nôn ban đầu được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân điều trị thuốc chống ung thư có nguy cơ gây nôn từ mức thấp trở lên.

Việc lập kế hoạch phòng chống nôn do hóa trị có hiệu quả đòi hỏi phải đánh giá cụ thể nguy cơ gây nôn của từng loại hóa chất; mức

độ nặng, thời gian khởi phát, thời gian kéo dài của triệu chứng và liều thuốc, kế hoạch, phác đồ điều trị ảnh hưởng đến các nhân tố đó như thế nào.

Bảng 1. Dự phòng và điều trị nôn theo nguy cơ

Nguy cơ gây nôn	Thuốc	Liều lượng ngày thứ 1 hóa trị	Liều lượng các ngày tiếp theo
Nguy cơ cao (>90%) Lựa chọn 1	Thuốc kháng NK1		
	Aprepitant	125mg uống	80mg đường uống vào ngày 2 và 3
		130mg tiêm tĩnh mạch	
	Fosaprepitant	150mg tiêm tĩnh mạch	
	Rolapitant	18mg uống	
	CỘNG		
	Thuốc kháng 5-HT ₃		
	Granisetron	2mg uống; 1mg hoặc 0,01mg/kg tiêm tĩnh mạch; 10mg dưới da	
	Ondansetron	24mg uống liều duy nhất hoặc 8mg (hoặc 0,15mg/kg) tiêm tĩnh mạch liều duy nhất	
	Palonosetron	0.5mg uống; 0,25mg tiêm tĩnh mạch	
	Dolasetron	100mg uống	
	Tropisetron	5mg uống; 5mg tiêm tĩnh mạch	
	Ramosetron	0,3mg tiêm tĩnh mạch	
	CỘNG		
Glucocorticoid:			
Nguy cơ cao (>90%) Lựa chọn 1	Dexamethasone	12mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch (20mg uống nếu dùng kết hợp với rolapitant)	Nếu dùng aprepitant: 8mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch từ ngày 2-4
			Nếu dùng fosaprepitant: 8mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch ngày 2; 8 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch ngày 2 lần vào ngày 3 và 4
			Nếu dùng cùng rolapitant: 8mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch ngày 2 lần vào ngày 2-4
	CỘNG		
Olanzapine	5 - 10mg	5 - 10mg hằng ngày từ ngày 2-4	

Nguy cơ gây nôn	Thuốc	Liều lượng ngày thứ 1 hóa trị	Liều lượng các ngày tiếp theo
Nguy cơ cao (>90%) Lựa chọn 2	NEPA (netupitant và palonosetron)	Một lần	
	HOẶC		
	Fosnetupitant và palonosetron (tiêm)	Một lần	
	CỘNG		
	Glucocorticoid		
	Dexamethasone	12mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch	8 mg uống vào ngày 2-4 (Cisplatin)
	CỘNG		
	Olanzapine	5 - 10mg	5 - 10mg hằng ngày từ ngày 2-4
Nguy cơ trung bình (30-90%) Phác đồ không có Carbo-platin	Thuốc kháng 5-HT₃		
	Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao		
	Nếu sử dụng ondansetron, liều là 8mg đường uống, ngày 2 lần		
	CỘNG		
	Glucocorticoid:		
	Dexamethasone	8mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch	8mg uống hoặc IV daily ngày thứ 2-3
Nguy cơ trung bình (30- 90%) Phác đồ có Carbo-platin	Thuốc kháng NK1R		
	Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao		
	Nếu dùng aprepitant 100mg tiêm tĩnh mạch ngày 1--> liều uống aprepitant 80mg vào ngày 2-3, hoặc 130mg tiêm tĩnh mạch ngày 1		
	CỘNG		
Nguy cơ trung bình (30- 90%) Phác đồ có Carbo-platin	Thuốc kháng 5-HT₃		
	Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao		
	Nếu sử dụng ondansetron, liều là 8mg đường uống, ngày 2 lần		
	CỘNG		
	Glucocorticoid:		
	Dexamethasone	12mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch (20mg uống nếu dùng cùng rolapitant)	

Nguy cơ gây nôn	Thuốc	Liều lượng ngày thứ 1 hóa trị	Liều lượng các ngày tiếp theo
Nguy cơ thấp (10- 30%)	Glucocorticoid:		
	Dexamethasone	4-8mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch	
	HOẶC		
	Thuốc kháng 5-HT₃		
	Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao		
	Nếu sử dụng ondansetron, liều là 8mg đường uống, ngày 2 lần		
	HOẶC		
	Nhóm Phenothiazine(ví dụ prochlorperazine hoặc levomepromazine)		
Nguy cơ rất thấp (<10%)	Không	Không	Không

Bảng 1 là các hướng dẫn dựa trên bằng chứng y học trong phòng chống nôn được khuyến cáo bởi NCCN, MASCC, ASCO. Các khuyến cáo dựa trên cơ sở nguy cơ gây nôn và được áp dụng cho các bệnh nhân nhưng không phải lúc nào cũng thích hợp trong tất cả các tình huống lâm sàng. Việc sử dụng các thuốc đặc trị phải được dựa trên ý kiến chuyên gia, điều kiện bệnh nhân và các nguồn tham khảo phù hợp.

Dự phòng nôn cần được tiến hành trước và trong mỗi lần điều trị. Không để bệnh nhân có các dấu hiệu tiền triệu và phụ thuộc vào các điều trị chống nôn không có kế hoạch.

Thuốc chống nôn nên được dùng với liều thấp nhất nhưng đạt được hiệu quả chống nôn cao nhất.

Một số ít bệnh nhân không đáp ứng với các biện pháp dự phòng nôn. Điều trị chống nôn không đủ làm bệnh nhân có nguy cơ nôn và tăng nguy cơ suy kiệt, gây ảnh hưởng đến sự an toàn, chất lượng cuộc sống của người bệnh và làm phức tạp thêm quá trình điều trị. Điều trị những bệnh nhân này yêu cầu một liệu trình hợp lý dựa trên kinh nghiệm điều trị.

Nghiên cứu tổng quan và phân tích gộp gần đây cho thấy các phác đồ phối hợp có olanzapin (đối kháng dopamin) có hiệu quả cao nhất trong việc điều trị nôn và/hoặc buồn nôn do hóa trị. Phác đồ khuyến dùng là đối kháng NK1 + palonosetron + dexamethason là phác đồ phổ biến có hiệu quả cao nhất.

Nhìn chung tiếp cận can thiệp trong kiểm soát nôn và buồn nôn do hóa trị cần kết hợp nhiều biện pháp có bằng chứng khoa học bao gồm sử dụng thuốc (kháng NK1, olanzapin) và không dùng thuốc (ví dụ liệu pháp thư giãn) để giảm triệu chứng khó chịu và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh.

4. KẾT LUẬN

Nôn và buồn nôn do hóa trị là một trong các tác dụng phụ chính và cần lưu ý quan trọng trong quá trình điều trị. Có bốn nhóm thuốc chính trong dự phòng và điều trị chống nôn ở bệnh nhân hóa trị là nhóm thuốc kháng 5-HT₃, kháng NK1R, glucocorticoid (đặc biệt là Dexamethasone) và thuốc chống loạn thần Olazapine khi được sử dụng kết hợp với các thuốc chống nôn khác.

Các thuốc chống nôn được sử dụng đơn trị hoặc kết hợp tùy thuộc vào nguy cơ gây nôn của phác đồ hóa chất theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ASCO, Hiệp hội Ung thư châu Âu ESMO và Hiệp hội đa quốc gia về Chăm sóc giảm nhẹ trong Ung thư MASCC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Pirri, C., Bayliss, E., Trotter, J. et al. Nausea still the poor relation in antiemetic therapy? The impact on cancer patients' quality of life and psychological adjustment of nausea, vomiting and appetite loss, individually and concurrently as part of a symptom cluster. *Support Care Cancer* 21, 735-748 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1574-9>
- [2]. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38:2782.
- [3]. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2019 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2019; 27:v119.
- [4]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on August 08, 2022).
- [5]. Takamichi Yokoe, Tetsu Hayashida, Aiko Nagayama, Ayako Nakashoji, Hinako Maeda, Tomoko Seki, Maiko Takahashi, Toshimi Takano, Takayuki Abe, Yuko Kitagawa, Effectiveness of Antiemetic Regimens for Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *The Oncologist*, Volume 24, Issue 6, June 2019, Pages e347–e357, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0140>

KẾT QUẢ LÂU DÀI SAU HÓA XẠ TRỊ UNG THƯ VÒM HỌNG GIAI ĐOẠN III TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Hùng^{1*}, Lại Minh Bách¹, Vũ Việt Anh¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá sống thêm và biến cố bất lợi mạn tính 10 năm sau hóa xạ trị cho ung thư vòm họng giai đoạn III (AJCC7th).

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu và tiền cứu các ca ung thư vòm họng giai đoạn III (AJCC7th) được hóa xạ trị đồng thời (với có/không hóa trị bổ trợ) tại Bệnh viện K từ năm 2010-2013. Đánh giá sống thêm và biến cố bất lợi mạn tính.

Kết quả: Từ 73 ca cho thấy: Sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm lần lượt đạt 71,7% và 60,4%. Sống thêm toàn bộ trung bình đạt 102 tháng. Sống thêm không bệnh 5 năm và 10 năm lần lượt là 66,6% và 42,7%. Sâu răng độ 3 chiếm 16,4%. Giảm thính lực độ 3 và độ 4 lần lượt là 12,3% và 5,5%.

Từ khóa: Ung thư vòm họng, giai đoạn III, hóa xạ trị.

LONG-TERM OUTCOMES OF CHEMORADIOTHERAPY FOR STAGE III NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AT K HOSPITAL

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the 10-year survival and chronic adverse events following chemoradiotherapy for stage III nasopharyngeal cancer (AJCC 7th edition).

Methods: A retrospective and prospective study of stage III nasopharyngeal cancer cases (AJCC 7th edition) treated with concurrent chemoradiotherapy (with or without adjuvant chemotherapy) at K Hospital from 2010 to 2013. Survival and chronic adverse events were assessed.

Results: From 73 cases, the 5-year and 10-year overall survival rates were 71.7% and 60.4%, respectively. The average overall survival was 102 months. The 5-year and 10-year disease-free

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Trần Hùng

Email: thaibinh2010@outlook.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

survival rates were 66.6% and 42.7%, respectively. Grade 3 dental caries occurred in 16.4% of cases. Grade 3 and grade 4 hearing impairment occurred in 12.3% and 5.5% of cases, respectively.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, stage III, chemoradiotherapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là một trong năm quốc gia có tỷ lệ mắc bệnh và số ca tử vong do ung thư vòm họng thuộc nhóm cao nhất thế giới [1].

Hiện nay, khuyến nghị từ CSCO và ASCO (1.2021): Bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn III-IVA (trừ T3N0) (AJCC 8th) nên được chỉ định hóa trị cảm ứng kết hợp hóa xạ trị đồng thời. Ở giai đoạn bệnh này, nếu không chỉ định được phác đồ có hóa trị cảm ứng, người bệnh nên được điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp hóa trị hỗ trợ [2].

Nói chung, trong các khuyến nghị điều trị và tiêu chuẩn chọn vào các thử nghiệm lâm sàng, giai đoạn III và IVA thường được xếp cùng nhóm [3]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng kết quả của chúng hoàn toàn khác nhau. Trong một công bố (2016) từ hồi cứu trên 1.609 ca ung thư vòm họng được đánh giá bằng hình ảnh cộng hưởng từ, theo AJCC/UICC (7th) trước điều trị và xạ trị bằng IMRT tại hai trung tâm ở Hongkong và Trung Quốc đại lục. Kết quả phân tích sau khi đánh giá lại giai đoạn theo AJCC 8th cho thấy: đối với giai đoạn III, tỷ lệ 5 năm sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng, sống thêm không thất bại do di căn xa, sống thêm toàn bộ lần lượt là 90%, 86% và 83%. Những tỷ lệ này tương ứng cho giai đoạn IVa giảm xuống còn lần lượt là 82%, 76% và 71% [4]. Khuyến cáo nghiên cứu trong tương lai đối với bệnh nhân giai đoạn III là cần phân tầng chi tiết hơn nguy cơ bằng cách kết hợp các yếu tố tiên lượng khác [3].

Trong giai đoạn 2010-2013, hóa xạ đồng

thời với có/không hóa trị hỗ trợ được coi là điều trị chuẩn cho ung thư vòm họng giai đoạn III-IV. Hóa xạ đồng thời cũng được khuyến cáo cho giai đoạn II dù ít bằng chứng (trong khoảng thời gian này) [5], [6]. Mặc dù phác đồ điều trị đã thay đổi nhưng còn nhu cầu đánh giá kết quả lâu dài sau điều trị để cung cấp thêm thông tin nhằm phân tầng nguy cơ cho các ca mới chẩn đoán trong tương lai. Do đó, đề tài này được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá sống thêm và biến cố bất lợi mạn tính phác đồ hoá xạ đồng thời triệt căn bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III tại Bệnh viện K từ 2010 đến 2013.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ 01/9/2016-01/7/2024, tại khoa xạ đầu cổ - Bệnh viện K.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán là ung thư vòm mũi họng, mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa, bệnh ở giai đoạn III (AJCC 2010).

Đã được chỉ định phác đồ hóa xạ đồng thời với Cisplatin 100mg/m² ngày 1, 22, 43 với có/không hóa trị hỗ trợ và thực hiện đủ liều xạ trị triệt căn.

Điều trị tại khoa xạ đầu cổ, Bệnh viện K từ 01/01/2010 đến 31/12/2013.

Đủ hồ sơ lưu trữ và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm thần phổi hợp hoặc điều trị ung thư trước đó.

Bệnh nhân có ung thư đồng thời.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu có theo dõi dọc.

2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu

Lấy tất cả số ca đủ tiêu chuẩn.

2.3.3. Biến số và các chỉ số nghiên cứu

2.3.3.1. Các biến số ghi nhận đặc điểm bệnh nhân và điều trị ban đầu

Đặc điểm bệnh nhân, tuổi, giới.

Giai đoạn TNM: Đánh giá giai đoạn theo AJCC 7th.

Chỉ số toàn trạng trước điều trị: Hồi cứu từ bệnh án, đánh giá theo chỉ số PS.

Kỹ thuật xạ trị: Kỹ thuật đã chỉ định cho người bệnh (IMRT hoặc 3D).

Thực hiện số chu kỳ hóa trị khi hóa xạ đồng thời/hóa trị hỗ trợ.

2.3.3.2. Nhóm biến số và chỉ số cho mục tiêu nghiên cứu

Việc theo dõi được tính từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm kiểm tra cuối cùng (nếu còn sống) hoặc ngày tử vong. Đối tượng được hướng dẫn thăm khám định kỳ mỗi 4-6 tháng lần trong 3-5 năm đầu và 6-12 tháng lần sau 5 năm. Đánh giá sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh và biến cố bất lợi mạn tính.

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) được tính từ khi được chẩn đoán đến thời điểm tử vong hoặc thời điểm theo dõi cuối [7].

Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi bệnh đáp ứng hoàn toàn sau hóa xạ đồng thời đến thời điểm ghi nhận đầu tiên có tái phát tại chỗ tại vùng/di căn xa/tử vong do các nguyên nhân khác hoặc thời điểm theo dõi cuối (nếu bệnh ổn định) [7], [8].

Biến cố bất lợi mạn tính: Ảnh hưởng muộn do xạ trị (tất cả các hiệu ứng được thấy sau 90 ngày kể từ khi bắt đầu xạ trị) và đánh giá theo CTCAE 4.03 [9], [10]. Tính mức độ cao nhất trong các lần ghi nhận.

2.3.4. Công cụ thu thập thông tin

Các trang thiết bị phục vụ chẩn đoán và điều trị sẵn có tại Bệnh viện K.

Mẫu bệnh án nghiên cứu.

Bệnh án nghiên cứu khi điều trị ban đầu.

Bệnh án theo dõi.

2.3.5. Quy trình thu thập thông tin

2.3.5.1. Thu thập dữ liệu từ bệnh án điều trị ban đầu

Ngày vào viện, ra viện; tuổi, giới; Giai đoạn TNM; PS trước điều trị.

Kỹ thuật xạ trị (2D hay 3D hoặc IMRT).

Số chu kỳ hóa trị.

Đáp ứng với điều trị .

2.3.5.2. Thu thập dữ liệu định kỳ

Ghi nhận thời điểm đánh giá, toàn trạng, tình trạng bệnh, tình trạng ung thư thứ hai, biến cố bất lợi mạn tính. Nếu đối tượng nghiên cứu đã tử vong: Ghi nhận ngày chết, nguyên nhân chết.

2.4. Phân tích số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 21.0.

Các đường cong sống thêm được ước lượng bằng phương pháp Kaplan-Meier.

2.5. Không chế sai số

Thu thập số liệu nghiên cứu từ được thực hiện bởi các bác sĩ chuyên khoa đã có chứng chỉ hành nghề của Bộ Y tế và kinh nghiệm làm việc từ 5 năm trở lên.

Đối tượng nghiên cứu được hướng dẫn thăm khám định kỳ tại Bệnh viện K.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân và điều trị ban đầu

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n = 73	
		n	%
Tuổi	Trung bình ± độ lệch chuẩn	47±12,4	
	Khoảng tuổi	16-67	
Giới	Nam	54	74,0
	Nữ	19	26,0
T	1	9	12,3
	2	38	52,1
	3	26	35,6
N	0	2	2,7
	1	14	19,2
	2	57	78,1
PS trước điều trị	0-2	73	100
Kỹ thuật xạ trị	3D	73	100
Hóa xạ đồng thời	1 chu kỳ	22	30,1
	2 chu kỳ	24	32,9
	3 chu kỳ	27	37,0
Hóa trị bổ trợ	Không điều trị	61	83,6
	1 chu kỳ	2	2,7
	2 chu kỳ	1	1,4
	3 chu kỳ	9	12,3

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 47.

Nam giới chiếm 74% (54/74 ca).

Đánh giá biến cố bất lợi theo theo CTCAE 4.03 [9].

Trong quá trình nhập số liệu, bộ số liệu sẽ được nhập lại 10% nhằm hạn chế sai sót ở khâu này.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu theo đúng các nguyên tắc, quy định và hướng dẫn quốc gia về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bộ Y tế (năm 2013) cũng như Bệnh viện K.

Ở pha hóa xạ đồng thời, 37% (27/73 ca) thực hiện được đủ 3 chu kỳ hóa trị. Có 83,6% không thực hiện hóa trị bổ trợ.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Ghi nhận về theo dõi sau điều trị, tái phát, di căn và ung thư thứ hai

Bảng 2: Tóm tắt về theo dõi sau điều trị

	Đặc điểm	n	%	Ghi chú
Tổng số BN cần theo dõi		n=73		
	Số BN theo dõi được	73	100	
	Số BN mất thông tin	0	0	
Tình trạng BN tại thời điểm theo dõi cuối *				
	Số BN còn sống	31	42,5	
	Số BN đã tử vong	42	57,5	
Thời gian theo dõi trên những BN còn sống				
	Trung bình ± độ lệch chuẩn	124,9±13,93 tháng (khoảng từ 102,3-150,2)		
	Trung vị	126,9 tháng		
Nguyên nhân tử vong				
	Do ung thư đã điều trị	24	32,9	
	Do biến chứng của điều trị	1	1,4	1 BN viêm tủy cổ gây liệt cơ hô hấp (Không có dấu hiệu bệnh tái phát/di căn)
	Không liên quan đến UT	8	11,0	
	Suy mòn dần	9	12,3	
Diễn biến bệnh đến thời điểm theo dõi cuối				
	Ổn định	47	64,4	
	Tái phát tại chỗ/tại vùng	5	6,8	
	Di căn xa	20	27,4	
	Ung thư thứ hai	1	1,4	1 ca bị ung thư lưỡi cổ định
	Tiến triển tại chỗ, tại vùng	0	0	

* *Thời điểm theo dõi cuối*: ngày theo dõi cuối cùng nếu còn sống hoặc ngày tử vong.

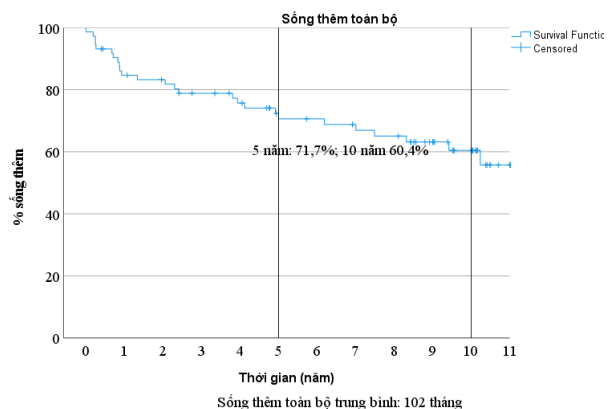
Nhận xét: Tái phát tại chỗ, tại vùng: 6,8% (5/73 ca) và di căn xa: 27,4% (20/73 ca).

Ung thư thứ hai: 1,4% (1/73 ca).

Về nguyên nhân tử vong, có 32,9% (24/73 ca) tử vong do ung thư vòm họng; 1,4% (1/73 ca) do biến cố bất lợi của điều trị của điều trị.

3.2.2. Kết quả sống thêm

3.2.2.1. Sống thêm toàn bộ

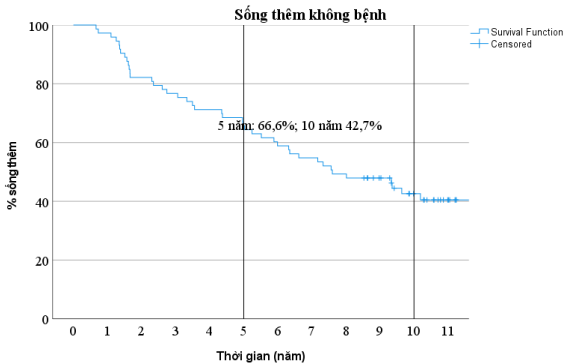


Biểu đồ 1: Đường cong sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm lần lượt đạt 71,7% và 60,4%.

Sống thêm toàn bộ trung bình đạt 102 tháng.

3.2.2.2. Sống thêm không bệnh



Biểu đồ 2: Đường cong sống thêm không bệnh

Nhận xét: Sống thêm không bệnh 5 năm và 10 năm lần lượt là 66,6% và 42,7%.

3.2.3. Biến cố bất lợi mạn tính độ 3-4

Bảng 3: Biến cố bất lợi mạn tính

Biến cố bất lợi	ĐỘ 3		ĐỘ 4	
	n	%	n	%
Khô miệng	1	1,4		
Mệt mỏi	7	9,6		
Đau	6	8,2		
Giảm thính lực	9	12,3	4	5,5
Ù tai	8	11,0		
Da-mô dưới da	5	6,8		
Nuốt khó	1	1,4		
Sâu răng	12	16,4		
Viêm tủy cổ	2	2,7		

Nhận xét: Sâu răng độ 3 chiếm 16,4% (12/73 ca).

Giảm thính lực độ 3 và độ 4 lần lượt là 12,3% (9/73 ca) và 5,5% (4/73 ca).

4. BÀN LUẬN

Kết quả của nghiên cứu cho thấy sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm lần lượt đạt 71,7% và 60,4%. Sống thêm toàn bộ trung bình đạt 102 tháng. Sống thêm không bệnh 5 năm và 10 năm lần lượt là 66,6% và 42,7%. Tuy nhiên, do hạn chế về nguồn lực, nghiên cứu không thể hồi cứu đánh giá kết quả điều trị theo theo AJCC 8th được.

Hiện tại, hướng dẫn thực hành của ASCO/CSCO 1.2021 đã căn cứ vào các tổng quan hệ thống/phân tích tổng hợp - bằng chứng tốt nhất cho thực hành lâm sàng [2]. Đối với ung thư vòm họng giai đoạn III-IV (AJCC 8th, trừ giai đoạn T3N0M0), phác đồ ưu tiên sẽ là hóa trị cảm ứng và hóa xạ đồng thời. Với giai đoạn T3N0M0, ưu tiên là hóa xạ đồng thời. Do đó, trong hoàn cảnh này, bàn luận về phác đồ điều trị chung không nhiều giá trị.

Tuy giai đoạn III và IVA thường được xếp cùng nhóm trong các khuyến nghị chung điều trị cũng như tiêu chuẩn chọn vào các thử nghiệm lâm sàng [3] nhưng kết quả điều trị lại hoàn toàn khác nhau. Hồi cứu trên 1.609 ca ung thư vòm họng được đánh giá bằng hình ảnh cộng hưởng từ, theo AJCC/UICC (7th) trước điều trị và xạ trị bằng IMRT tại hai trung tâm ở Hongkong và Trung Quốc đại lục, sau khi đánh giá lại giai đoạn theo AJCC 8th cho thấy: Đối với giai đoạn III, tỷ lệ 5 năm sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng, sống thêm không thất bại do di căn xa, sống thêm toàn bộ lần lượt là 90%, 86% và 83%. Những tỷ lệ này tương ứng cho giai đoạn IVA giảm xuống còn lần lượt là 82%, 76% và 71% [4].

Nghiên cứu trong tương lai sẽ tập trung vào việc khám phá liệu pháp mạnh hơn để cải thiện kiểm soát di căn xa, đặc biệt là giai đoạn IVA

và kiểm soát tại vùng khi bệnh ở giai đoạn T4. Giảm thiểu độc tính là một lĩnh vực quan trọng khác để cải thiện. Trong số những bệnh nhân giai đoạn III, hóa trị ít chuyên sâu hơn có thể an toàn cho nhóm nhỏ T3N0M0 và cần phân tầng chi tiết hơn nguy cơ bằng cách kết hợp các yếu tố tiên lượng khác [3].

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy, tính trên tổng số ca nghiên cứu, sâu răng độ 3 gặp ở 16,4%. Trong khi đó, hồi cứu sau 512 ca xạ trị IMRT và 764 ca xạ trị 2D, thời gian theo dõi trung bình 115 tháng, không thấy báo cáo về sâu răng [11]. Ở một nghiên cứu trên 276 ca ung thư vòm họng giai đoạn T1-2N0-3M0 được xạ trị bằng IMRT với tổng liều vào u và hạch là 66Gy, sau thời gian theo dõi trung bình 103 tháng, cũng không thấy báo cáo về sâu răng trên độ 2 [12].

Moore và cộng sự (2020) [13] công bố tổng quan hệ thống gồm 22 nghiên cứu ung thư đầu cổ sau xạ trị. Tỷ lệ bệnh nhân bị sâu răng sau xạ trị là 29% (n = 15 nghiên cứu; 95% CI 21%, 39%; I² = 88,0%). Loại trừ các nghiên cứu có thời gian theo dõi dài hơn hai năm, tỷ lệ gộp là 37% (n = 9 nghiên cứu; 95% CI 25%, 51%; I² = 88,6%). Phân tích hồi quy cho thấy các nghiên cứu phơi nhiễm liều xạ trị trung bình/trung vị cao hơn, có tỷ lệ sâu răng tăng (p = 0,02). Hơn nữa, các nghiên cứu với tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị cao hơn ngoài xạ trị, có tỷ lệ sâu răng tăng lên (p = 0,02) sau khi loại trừ ngoại lai. Các tác giả cũng thấy, phân tích tổng hợp này gồm các nghiên cứu có mức độ không đồng nhất cao (gồm cả các nghiên cứu quan sát và một số lượng lớn các nghiên cứu không ngẫu nhiên). Dữ liệu liên quan đến số lượng răng sâu, số lượng bề mặt răng sâu và số lượng tổn thương sâu răng phát triển sau xạ trị là không phù hợp để phân tích

tổng hợp. Các tác giả cũng khuyến cáo là cần có các nghiên cứu được thiết kế tốt để cải thiện sự hiểu biết về nguy cơ sâu răng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ sau xạ trị. Sau công bố này vài tháng, Brignardello-Petersen và cộng sự (2020) [14] bàn luận với nghiên cứu trên là chưa kiểm tra tính đồng nhất của các nghiên cứu trong phân tích tổng hợp trên nên không rõ tác động của từng nghiên cứu đến kết quả phân tích tổng hợp. Khi tính không đồng nhất trong các nghiên cứu (trong phân tích tổng hợp) là lớn, tỷ lệ sâu răng thay đổi từ 0-80% trong các nghiên cứu đó, cuối cùng lại dẫn đến chất lượng bằng chứng giảm đi.

Liang và cộng sự (2016) [15] công bố nghiên cứu đánh giá mức độ tổn thương răng miệng xạ trị điều biến liều và mối tương quan của liều bức xạ với nha khoa ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng. Với tổng số 42 ca ung thư vòm họng đã hoàn thành IMRT vào năm 2011. Mỗi răng hàm nhỏ được chia thành 13 vùng. Răng được đánh giá, phân loại tại mỗi vùng. Mối quan hệ giữa liều xạ và mức độ sâu răng đã được phân tích bằng cách sử dụng mô hình logistic. Tỷ lệ phát triển sâu răng được đánh giá bằng tỉ số chênh (odds ratios). Kết quả là đã được đánh giá tổng cộng 4342 vị trí từ 334 răng hàm nhỏ. Đối với các vị trí nhận liều 30-60 Gy, tỷ lệ sâu răng cao hơn 12-200 lần so với các vị trí không bị phơi nhiễm với liều xạ. Tổn thương sâu răng có thể xảy ra khi liều là >35,8 Gy sau 17 ngày xạ trị (P < 0,05). Các tác giả kết luận rằng, tổn thương răng lành có khả năng xảy ra ở liều > 35,8 Gy và cần cẩn thận trong suốt quá trình lập kế hoạch điều trị để hạn chế liều răng ở < 50 Gy ở bệnh nhân ung thư vòm họng

Trong nghiên cứu “Tác động của việc chăm sóc nha khoa đối với kết quả điều trị ung thư

đầu cổ: Đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp” (2021), các tác giả phát hiện thấy tỷ lệ sống thêm sau điều trị ung thư đầu cổ tương quan mạnh mẽ với việc tuân thủ chăm sóc răng miệng [16]. Với mục tiêu là tỷ lệ sống thêm sau 5 năm và Hazard Ratios so sánh tỷ lệ sống thêm giữa các phân nhóm chăm sóc răng miệng. Dữ liệu cho thấy bệnh nhân được chăm sóc răng miệng tốt có tỷ lệ sống thêm tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân chăm sóc răng miệng kém (HR = 0,67, CI 95%: 0,55-0,83), với tỷ lệ sống thêm được cải thiện tương tự ở những bệnh nhân được chăm sóc răng miệng vừa phải so với kém (HR = 0,67, CI 95%: 0,57-0,80). Ngoài ra, bệnh nhân được chăm sóc nha khoa tốt đã giảm đáng kể tỷ lệ tử vong so với những bệnh nhân được chăm sóc răng miệng vừa phải (HR = 0,81, 95% CI: 0,69-0,96), biểu thị ở độ dốc khi đáp ứng với việc chăm sóc răng miệng.

Đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ năm 2020 [17] khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ:

a. Nên được theo dõi với chuyên gia nha khoa.

b. Có thể được khuyến khích bởi nhóm hỗ trợ của họ để tránh thuốc lá và rượu nhằm giảm thiểu nguy cơ mắc bệnh răng miệng.

4. KẾT LUẬN

Từ 73 ca ung thư vòm họng giai đoạn III (AJCC 7th) được chỉ định hóa xạ đồng thời với có/không hóa trị hỗ trợ cho thấy: Sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm lần lượt đạt 71,7% và 60,4%. Sống thêm toàn bộ trung bình đạt 102 tháng. Sống thêm không bệnh 5 năm và 10 năm lần lượt là 66,6% và 42,7%. Biến cố bất lợi mạn tính thường gặp nhất là sâu răng độ 3 chiếm 16,4%. Giảm thính lực độ 3 và độ 4 lần lượt là 12,3% và 5,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdavi N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *World cancer research journal*. 2018;5(1): e1046. doi:10.32113/wcrj_20183_1046
- [2]. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. Mar 1 2021;39(7):840-859. doi:10.1200/JCO.20.03237
- [3]. Lee VHF, Lam KO, Lee AWM. Chapter 10 - Standard of Care for Nasopharyngeal Carcinoma (2018-2020). In: Lee AWM, Lung ML, Ng WT, eds. *Nasopharyngeal Carcinoma*. Academic Press; 2019:205-238.
- [4]. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. Feb 15 2016;122(4):546-58. doi:10.1002/cncr.29795
- [5]. Wee J. Concurrent Chemotherapy-Enhanced Radiation: Trials and Conclusions. In: J. J. Lu JSC, A. W. M. Lee, ed. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*. Springer Berlin, Heidelberg; 2010:167-181.
- [6]. Benjamin H. Lok JS FH, Nadeem Riaz, Shyam S. Rao, and Nancy Y. Lee. 41. Nasopharynx

- [7]. In: Halperin EC, Brady LW, Wazer DE, Perez CA, eds. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology* Lippincott Williams & Wilkins; 2013:730-760.
- [8]. Brody T. *Clinical trials: study design, endpoints and biomarkers, drug safety, and FDA and ICH guidelines*. Academic press; 2016.
- [9]. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol*. Sep 20 2005;23(27):6730-8. doi:10.1200/JCO.2005.16.790
- [10]. Health UDo, Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4. 03. *US Department of Health and Human Services, Washington, DC*. 2010;
- [11]. Program CTE. Common Toxicity Criteria version 2.0 (CTC). 1999;
- [12]. Chen L, Zhang Y, Lai SZ, et al. 10-Year Results of Therapeutic Ratio by Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Two-Dimensional Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncologist*. Jan 2019;24(1):e38-e45. doi:10.1634/theoncologist.2017-0577
- [13]. Niu X, Xue F, Liu P, Hu C, He X. Long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma patients with T1-2 stage in intensity-modulated radiotherapy era. *Int J Med Sci*. 2022;19(2):267-273. doi:10.7150/ijms.68394
- [14]. Moore C, McLister C, Cardwell C, O'Neill C, Donnelly M, McKenna G. Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol*. Jan 2020;100:104484. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.104484
- [15]. Brignardello-Petersen R. Systematic review suggests important variability in the incidence of caries after radiotherapy. *J Am Dent Assoc*. Jun 2020;151(6):e51. doi:10.1016/j.adaj.2020.01.011
- [16]. Liang X, Zhang J, Peng G, Li J, Bai S. Radiation caries in nasopharyngeal carcinoma patients after intensity-modulated radiation therapy: A cross-sectional study. *J Dent Sci*. Mar 2016;11(1):1-7. doi:10.1016/j.jds.2015.09.003
- [17]. Haynes DA, Vanison CC, Gillespie MB. The Impact of Dental Care in Head and Neck Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. Jan 2022;132(1):45-52. doi:10.1002/lary.29494
- [18]. Goyal N, Day A, Epstein J, et al. Head and neck cancer survivorship consensus statement from the American Head and Neck Society. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. Feb 2022;7(1):70-92. doi:10.1002/lio2.702

KẾT QUẢ XẠ TRỊ BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT VÀ HÓA CHẤT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIA (N2) TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Công Hoàng^{1*}, Nguyễn Thị Lợi¹, Phạm Quang Đạo¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật và hóa chất cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA có di căn hạch N2 tại Bệnh viện K.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu có 104 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA di căn hạch trung thất sau phẫu thuật và hóa chất. Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh và mối liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh với một số yếu tố.

Kết quả: Trong 104 BN, có 71 nam (68,3%) và 33 nữ (31,7%) , tuổi trung bình của các BN là 58.9 ± 8.0 tuổi. Thời gian theo dõi trung vị của nghiên cứu là 43.4 tháng. Số bệnh nhân di căn từ 4 hạch trung thất trở lên là 25 bệnh nhân (24%), có 29 bệnh nhân di căn từ 2 chặng hạch trung thất trở lên (27,9%). Có 58 bệnh nhân (55,8%) di căn hạch phá vỡ vỏ và 63,5% bệnh nhân không di căn hạch rốn phổi. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung vị là 30.8 ± 4.7 tháng, DFS tại thời điểm 2 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 49%; 41%; 24%. Số chặng hạch trung thất di căn, di căn hạch rốn phổi và hạch phá vỡ vỏ là các yếu tố tiên lượng cho sống thêm không bệnh.

Kết luận: Kết quả xạ trị bổ trợ cho ung thư phổi không tế bào nhỏ sau phẫu thuật và hóa chất đem lại kết quả hiệu quả và phụ thuộc vào các yếu tố tiên lượng.

Từ khóa: Xạ trị bổ trợ, ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn IIIA.

THE RESULT OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN STAGE PIIIA(N2) NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER SURGERY AND CHEMOTHERAPY IN K HOSPITAL

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the effect of postoperative radiotherapy in patients with pIIIA(N2) non-small cell lung cancer after complete resection and chemotherapy.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Hoàng

Email: hoangdoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/9/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Method: Retrospective study on 104 patients with pIIIA (N2) NSCLC treated surgery and adjuvant chemotherapy between January 2018 and December 2022 in K hospital.

Results: In total, 104 patients were enrolled with a median age of 58.9 ± 8.0 . There were 71 (68.3%) male and 33 (31.75%) female patients. The median follow up time was 43.4 months. There were 24% patients with metastasis above 4 lymph node, 27.9% patients multiple lymph node stations. There were 55.8% extracapsular mediastinal lymph node and 63.5% skip metastasis lymph node. The 2-year, 3-year and 5-year DFS were 49%, 41% and 24%. The number of positive lymph node stations, non skip metastasis in mediastinal lymph node and extracapsular mediastinal lymph node were unfavorable prognostic for DFS.

Conclusion: The result of postoperative radiotherapy in pIIIA (N2) NSCLC was effective.

Keyword: Postoperative radiotherapy, stage IIIA, non-small cell lung cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính thường gặp và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2022, ước tính có khoảng 2.5 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 12,4% tổng số bệnh nhân ung thư và 1.8 triệu người tử vong, chiếm 18,7% tổng số ca tử vong do ung thư nói chung [6]. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 3 với 24.42 nghìn ca mắc mới mỗi năm, chiếm tỷ lệ 13,5% tổng số ung thư nhưng tỷ lệ tử vong do ung thư phổi lên đến 18,8%. Ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 80-85%. Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm thường ít có biểu hiện lâm sàng nên các bệnh nhân đến nhập viện đa số khi bệnh đã ở giai đoạn tiến triển, di căn. Với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm, phẫu thuật được coi là điều trị triệt căn. Nhóm bệnh nhân tiến triển tại chỗ có khả năng phẫu thuật thì nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng sau phẫu thuật còn cao. Hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật với nền tảng platin vẫn được coi là điều trị chuẩn với giai đoạn này, cho kết quả cải thiện sống thêm

toàn bộ [9]. Trong những năm gần đây, điều trị sau phẫu thuật ung thư phổi không tế bào nhỏ với liệu pháp miễn dịch như Atezolizumab, Pembrolizumab hay liệu pháp nhắm trúng đích cho các bệnh nhân có đột biến gen đã đem lại kết quả cải thiện đáng kể thời gian sống thêm, giảm tỷ lệ tái phát và làm thay đổi trong thực hành điều trị [11]. Chính vì thế vai trò của xạ trị sau phẫu thuật cũng được cân nhắc dựa trên từng nhóm bệnh nhân. Xạ trị hỗ trợ cho bệnh nhân đã phẫu thuật triệt căn đạt diện cắt R0, di căn hạch nhóm N0-1 không cho thấy lợi ích. Trong khi đó xạ trị hỗ trợ đối với nhóm bệnh nhân có di căn hạch trung thất (N2) sau phẫu thuật vẫn được khuyến cáo bởi hướng dẫn điều trị của Mạng lưới Ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN), cho thấy kết quả cải thiện tỷ lệ tái phát tại vùng và tăng thời gian sống thêm [5]. Việc điều trị ung thư phổi giai đoạn IIIA vẫn còn nhiều tranh luận đặc biệt là vấn đề đánh giá hạch trung thất. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả xạ trị hỗ trợ hạch trung thất với nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA (N2) sau khi được phẫu thuật và hóa chất hỗ trợ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

104 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA có di căn hạch trung thất sau phẫu thuật triệt căn, hóa trị được xạ trị bổ trợ trung thất tại Bệnh viện K từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.
- Có giải phẫu bệnh là ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn hạch trung thất.
- Phẫu thuật triệt căn cắt thùy phổi + vét hạch, sau đó hóa trị bổ trợ.
- Được xạ trị bổ trợ vùng trung thất.
- Toàn trạng PS 0-2.
- Chức năng gan, thận, phổi đảm bảo đủ điều kiện điều trị phác đồ.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có bệnh ung thư khác.
- Tiền sử xạ trị vùng ngực trước đó.
- Ung thư phổi tái phát, tiến triển sau lần điều trị trước.
- Mắc các bệnh lý cấp tính trầm trọng khác.

2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và chọn mẫu

Tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ.

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu.

α : Mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (ứng với độ tin cậy là 95%).

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

p: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm nghiên cứu tương tự trước đó (Nghiên cứu LungArt với $p = 47\%$).

ε : tỷ lệ sai số mong muốn, $\varepsilon = 0,1$.

Cỡ mẫu tối thiểu là 95 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 104 bệnh nhân.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

2.5. Điều trị xạ trị bổ trợ

Xạ trị bổ trợ với thể tích và liều xạ được áp dụng theo hướng dẫn của RTOG. Thể tích xạ trị bao gồm vùng hạch trung thất di căn, hạch trung thất trên dưới một chằng và mòm phế quản. Liều xạ 50-54 Gy với phân liều 1.8-2 Gy, 5 phân liều/tuần; vùng có nguy cơ cao như hạch phá vỡ vỏ, còn bệnh tồn dư trên vi thể sẽ được tăng liều thêm lên 60 Gy. Xạ trị sử dụng kỹ thuật 3D-CRT hoặc kỹ thuật điều biến liều (IMRT) với mô phỏng bằng CT.

2.6. Xử lý số liệu

- Nhập số liệu, làm sạch và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

+ So sánh trung bình: T test ($p < 0,05$).

+ So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng Test Chi square ($p < 0,05$), các trường hợp có tần số nhỏ hơn 5 sử dụng Test Fisher's Exact Test.

Biến định lượng: Tính giá trị trung bình, độ lệch.

Biến định tính: Tính tỷ lệ %. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm tuổi, giới

Tuổi	Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
<60	54	51.9
60-70	39	37.5
≥70	11	10.6
Giới		
Nam	71	68.3
Nữ	33	31.7
PS		
0	100	96.1
1	4	3.9

Nhận xét: Nghiên cứu có 104 BN, với 50 BN trên 60 tuổi trong đó có 11 BN cao trên 70 tuổi chiếm 10,6%. Đa số các bệnh nhân là nam giới chiếm 68,3%.

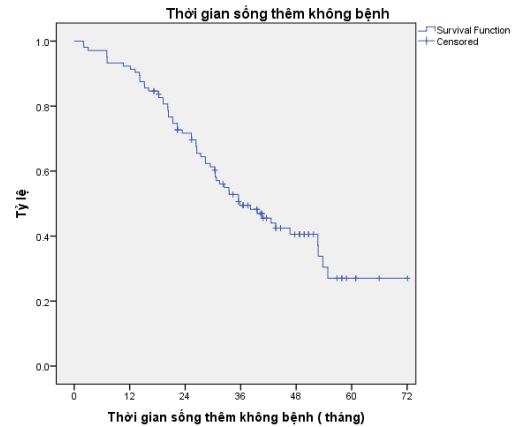
Bảng 2: Đặc điểm hạch di căn

	Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
Số hạch di căn		
1	34	32.7
2-3	45	43.3
≥4	25	24.0
Số chằng hạch di căn		
1	75	72.1
≥2	29	27.9
Phá vỡ vỏ		
Không	46	44.2
Có	58	55.8
Di căn rốn phổi		
Không	66	63.5
Có	38	36.5
Kích thước hạch	mm	15.2±6.7 min: 6, max: 35

Nhận xét: Có 24% BN di căn trên 4 hạch và 27,9% di căn nhiều chằng hạch.

Tỷ lệ hạch có phá vỡ vỏ chiếm 55,8%. Kích thước hạch trung bình là 15,2±6,7mm.

Tỷ lệ di căn N2 mà không di căn hạch rốn phổi là 63,5%.



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không bệnh

Bảng 3: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS)

Thời gian sống thêm không bệnh	Tỷ lệ (%)
1 năm	72
2 năm	49
3 năm	41
5 năm	24
Trung vị	30.8±4.7 tháng

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh trung vị trong nghiên cứu là 30.8±4.7 tháng. Với DFS 1 năm là 72%, 2 năm là 49%, 3 năm là 41% và sau 5 năm là 24%.

Bảng 4: Liên quan sống thêm không bệnh và các yếu tố liên quan

	DFS trung bình (tháng)	p
Di căn hạch rốn phổi		
Không	37.7±3.3	p = 0.028
Có	26.6±2.7	

	DFS trung bình (tháng)	p
Số hạch di căn		
1-3	33.1±2.4	p = 0.052
≥4	29.8±5.3	
Số chằng hạch di căn		
1	36.7±2.8	p = 0.047
≥2	25.3±3.6	
Hạch phá vỡ vỏ		
Không	42.5±3.6	p = 0.013
Có	27.8±2.6	

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh trung vị của nhóm không di căn hạch rốn phổi, di căn 1 chằng hạch trung thất và không phá vỡ vỏ cao hơn so với nhóm di căn hạch rốn phổi, di căn nhiều chằng hạch, hạch phá vỡ vỏ với $p < 0.05$.

Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm di căn từ 4 hạch trung thất cao hơn nhóm di căn 1-3 hạch nhưng $p = 0.052$ chưa có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

- Đặc điểm tuổi, giới

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 58.9 ± 8.0 tuổi, thấp nhất là 33 tuổi và cao tuổi nhất là 73 tuổi. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 48,1% và có 10,6% cao trên 70 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu này gần tương tự như tuổi các bệnh nhân trong nghiên cứu PORT-C là 55 tuổi (từ 25-70 tuổi) [8], nghiên cứu của Phan Lê Thắng là 55.8 ± 8.3 tuổi [2], Nguyễn Khắc Kiểm (2016) là 56.2 ± 8.6 tuổi [1]. Đây cũng là lứa tuổi có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao nhất. Tỷ lệ nam giới chiếm 68,3% nhiều hơn gấp 2.15 lần nữ.

- Đặc điểm hạch di căn

Nghiên cứu của chúng tôi có 24% BN di căn từ 4 hạch N2 trở lên, đa số di căn từ 1-3 hạch chiếm 76%. Tỷ lệ thấp hơn so với nghiên cứu PORT-C có 58% là di căn 4 hạch trở lên. Kích thước hạch trung bình trong nghiên cứu này là 15.2 ± 6.7 mm, với kích thước hạch nhỏ nhất là 6mm và kích thước lớn nhất là 35mm. Kích thước hạch càng lớn càng có nguy cơ di căn. Nghiên cứu hồi cứu của Ryuichi và cs (2010) đánh giá hạch trên 454 bệnh nhân UTPKTBN được phẫu thuật cho thấy có 848 hạch di căn và 10462 hạch không di căn. Kích thước trung bình của các hạch di căn là 13.2 ± 8.4 mm cao hơn so với hạch không di căn là 8.6 ± 5.7 mm, với $p = 0.0001$.

Tỷ lệ BN di căn từ 2 chằng hạch trung thất trong nghiên cứu là 27,9%. Di căn từ 2 chằng hạch trung thất trở lên là yếu tố tiên lượng xấu cho sống thêm của BN UTPKTBN. Theo AJCC 2017 cũng có cân nhắc phân chia di căn hạch N2 thành N2a di căn một chằng hạch trung thất và N2b di căn từ 2 chằng hạch trở lên. Với những bệnh nhân di căn hạch N2b có tiên lượng sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ di căn hạch trung thất mà không di căn hạch rốn phổi là 63,5%, di căn cả hạch rốn phổi và hạch trung thất là 36,5%. Di căn hạch trung thất mà không di căn hạch trong phổi được gọi là di căn nhảy cóc và có thể phân loại thành N2a1. Phân tích tổng hợp của Zihuai Wang và cs (2015) bao gồm 29 nghiên cứu đánh giá 1806 BN có di căn nhảy cóc và 4670 BN không di căn nhảy cóc [10]. Nhóm di căn nhảy cóc có tiên lượng sống thêm tốt hơn so với di căn hạch trung thất không nhảy cóc ($HR=0.74$, $p < 0.001$).

- Thời gian sống thêm không bệnh

Thời gian theo dõi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 43.4 tháng (thời gian ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 61 tháng).

Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung vị trong nghiên cứu 30.8 ± 4.7 tháng. Trong đó thời gian sống thêm không bệnh tại thời điểm 2 năm, 3 năm, 5 năm là 49%; 41% và 24%. Trong nghiên cứu LungArt, thời gian sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm nhận được xạ trị là 47%, với trung vị DFS là 30.5 tháng [4]. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu PORT-C ở nhánh được xạ trị có DFS tại thời điểm 3 năm là 40,5%, tuy nhiên thời gian sống thêm không bệnh trung vị của chúng tôi là 30.8 tháng cao hơn so với nghiên cứu PORT-C là 22.1 tháng. Nguyễn Khắc Kiềm (2016) đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi những BN giai đoạn IIIA có DFS 3 năm là 36% và trung vị là 25.2 tháng.

- Liên quan sống thêm không bệnh và các yếu tố

Di căn hạch rốn phổi: sống thêm không bệnh của nhóm không di căn hạch rốn phổi là 37.7 tháng cao hơn so với nhóm có di căn hạch rốn phổi là 26.6 tháng với $p = 0.028$ có ý nghĩa thống kê. Theo Asamura và cs (2015) thu thập dữ liệu của 70976 BN UTPKTBN, di căn hạch trung thất nhảy cóc có tiên lượng tốt hơn so với nhóm bệnh nhân di hạch trung thất kèm di căn hạch trong phổi với $HR = 1.35$ và $p = 0.0007$ có ý nghĩa thống kê [3].

Số hạch di căn: sống thêm không bệnh trung vị của nhóm di căn từ 1-3 hạch là 33.1 tháng cao hơn nhóm di căn từ 4 hạch trở lên là 29.8 tháng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0.052$). Nghiên cứu Zhouguang

Hui và cs (2007), xạ trị cải thiện sống thêm ở nhóm di căn từ 4 hạch với thời gian sống thêm trung vị là 39.3 tháng ở nhóm xạ bổ trợ và 20.6 tháng ở nhóm không nhận xạ bổ trợ, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0.025$ [10].

Số chặng hạch di căn: Sống thêm không bệnh của nhóm di căn 1 chặng hạch là 36.7 tháng cao hơn so với nhóm di căn từ 2 chặng hạch là 25.3 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0.047$. Phân tích của Asamura và cs (2015) thu thập dữ liệu hơn 70 nghìn UTPKTBN cho thấy di căn nhiều chặng hạch trung thất (N2b) có thời gian sống thêm kém hơn so với nhóm di căn một chặng hạch trung thất (N2a) với $HR = 1.47$ và $p < 0.001$.

Hạch phá vỡ: Sống thêm không bệnh của nhóm hạch chưa phá vỡ vỏ là 42.5 tháng cao hơn so với nhóm hạch phá vỡ vỏ là 27.8 tháng, với $p = 0.013$ có ý nghĩa thống kê. Kích thước hạch trên 2cm là yếu tố nguy cơ hạch phá vỡ vỏ và có nguy cơ xâm nhập vào các cấu trúc xung quanh trong trung thất.

5. KẾT LUẬN

Xạ trị bổ trợ cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA (N2) đem lại hiệu quả với thời gian sống thêm không bệnh trung vị là 30.8 ± 4.7 tháng, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 41%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Nguyễn Khắc Kiềm (2016), Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-II-IIIA (Tiền sử), Đại học y Hà Nội.

- [2]. Phan Lê Thắng (2017), Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II, IIIA bằng phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị (Tiền sử), Đại học y Hà Nội.
- [3]. Asamura H (2015), Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*;10(12):1675-1684.
- [4]. Cecile P (2021), Nicolas P, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomized, phase 3 trial. *The Lancet*.
- [5]. Douillard JY (2008), Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;72(3):695-701.
- [6]. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Accessed April 18, 2024. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
- [7]. Hui Z (2015), Dai H, Liang J, et al. Selection of proper candidates with resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for postoperative radiotherapy. *Thorac Cancer*;6(3)
- [8]. Hui Z (2021), Men Y, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*;7(8):1178-1185.
- [9]. Pignon JP (2006), Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *JCO*;24(18_suppl):7008-7008
- [10]. Wang Z (2021), Cheng J, Huang W, et al. Skip metastasis in mediastinal lymph node is a favorable prognostic factor in N2 lung cancer patients: a meta-analysis. *Ann Transl Med*;9(3):218.
- [11]. Yi-Long Wu, M.D (2020), Masahiro Tsuboi, et al. Osimertinib in Resected EGFR- mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*;389:137-147

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN KHU TRÚ TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Văn Thắng^{1*}, Nguyễn Công Hoàng²,
Vũ Hồng Thắng¹, Phạm Quang Đạo²

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide- Cisplatin, sử dụng kỹ thuật xạ điều biến liều ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú.

Đối tượng nghiên cứu: 45 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được hóa xạ trị đồng thời Etoposide-Cisplatin với kỹ thuật xạ điều biến liều tại Bệnh viện K từ 6/2018 đến tháng 6/2023.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả có theo dõi dọc.

Kết quả: Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, hoàn toàn là 91,1%, 51,1%. Thời gian trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 14,2 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 12 tháng là 61,1%. Thời gian trung vị sống thêm toàn bộ là 22,4 tháng. Độc tính xạ trị: Có 33,3% bệnh nhân viêm phổi, 37,7 % bệnh nhân viêm thực quản, trong đó chỉ độ I, II. Độc tính huyết học, hạ bạch cầu hay gặp nhất với tỷ lệ 73,3%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 42,2%. Độc tính trên gan thận, nôn, mệt mỏi ít gặp, chỉ ở độ I, II.

Kết luận: Phác đồ không những cho kết quả khả quan về đáp ứng và sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ mà còn giảm đáng kể độc tính liên quan đến xạ trị so với những kỹ thuật xạ trị trước đây.

Từ khóa: Ung thư phổi tế bào nhỏ, hóa xạ trị đồng thời, xạ trị điều biến liều, tỷ lệ đáp ứng, độc tính

THE RESULTS OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY WITH ETOPOSIDE - CISPLATIN REGIMEN AND INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY USE IN LIMITED - STAGE SMALL CELL LUNG CANCER

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Thắng

Email: thangtls1215@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 28/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/09/2024

ABSTRACT:

Aims: Evaluation of the treatment results of the in limited-stage small-cell lung cancer.

Patients and Methods: The longitudinal descriptive study on 45 patients limited - stage small cell lung cancer at K hospital from June 2018 to June 2023.

Results: According to RECIST 1.1, the response rate and complete response rate were 91.1% and 51.1%. Median progression-free survival was 14,2 months, 1 - year progression-free survival was 61.1%. Median overall survival was 22,4 months. Radiotherapy toxicities: 33.3% pneumonitis patients, 37.7 % esophagitis patients only in grade I and grade II. On hemotopoietic system, neutropenia was the most common toxicity with the rate of 73.3%; 42.2% patients appeared grade III and grade IV. Toxicities on liver, kidney, vomiting and fatigue were uncommon, only grade I and grade II.

Conclusions: The regimen not only resulted in a positive outcome in terms of response and progression-free survival, overall survival but also significantly reduced radiation-related toxicities.

Keywords: Small cell lung cancer, concurrent chemoradiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, response rate, toxicity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) có thời gian tiến triển nhanh, sớm di căn xa theo đường mạch máu, được chia ra giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn, nhạy cảm cao với hóa chất và xạ trị [1]. Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị triệt căn đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú [2]. Hóa xạ trị phác đồ hóa chất EP đã được chứng minh hiệu quả cao bởi tăng tỷ lệ đáp ứng, hạn chế tái phát sớm, kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ. Hóa chất phối hợp với xạ trị, làm tăng tác dụng của xạ trị và có tác dụng tiêu diệt các ổ vi di căn mà các phương tiện chẩn đoán có thể chưa phát hiện được. Phác đồ EP từ lâu đã là tiêu chuẩn trong điều trị UTPTBN giai đoạn khu trú. Sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều kỹ thuật xạ trị mới được đưa vào sử dụng, như xạ 3D, 4D rồi đến xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (VMAT),

xạ trị định vị thân (SBRT), xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) đã mang lại hiệu quả cao. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều đã nâng cao hiệu quả kiểm soát tại chỗ và giảm độc tính với cơ quan lân cận từ đó do đó cải thiện kết quả điều trị [3].

Tại Bệnh viện K, điều trị UTPTBN giai đoạn khu trú bằng hoá xạ trị đồng thời phác đồ EP, sử dụng xạ trị điều biến liều đã được thực hiện từ năm 2018 và cho thấy hiệu quả trên lâm sàng cho nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên hiện chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị phác đồ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide- Cisplatin sử dụng kỹ thuật xạ điều biến liều trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư phổi

tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được hóa xạ trị đồng thời Etoposide-Cisplatin với kỹ thuật xạ trị điều biến liều tại Bệnh viện K từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Chẩn đoán: Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú theo hướng dẫn phân loại VALSG [4].

- Được hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Etoposide - Cisplatin và xạ trị điều biến liều (IMRT). Xạ trị cần được bắt đầu cùng thời điểm hóa trị.

- Có tổn thương đích có thể đo và đánh giá được trên chẩn đoán hình ảnh theo tiêu chuẩn RECIST v1.1.

- Thể trạng chung tốt (ECOG 0 - 1).

- Chức năng gan thận trong giới hạn cho phép điều trị phác đồ

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mô bệnh học thể hỗn hợp ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ.

- Bệnh nhân đã được điều trị phẫu thuật, diện cắt R2 hoặc N2 được điều trị HXĐT.

- Tiền sử xạ trị ngực, trung thất trước đó.

- Có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng khác: Suy gan, suy thận, hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc.

- Bệnh nhân có kết hợp bệnh ung thư khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả có theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.3. Các bước tiến hành

Thu thập số liệu theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Các biến số tuổi, giới, chỉ số toàn trạng PS, tình trạng hút thuốc, giai đoạn bệnh, kích thước u và hạch trước và sau khi điều trị, thời gian bắt đầu điều trị, thời gian phát hiện tái phát, thời điểm tử vong, các độc tính xảy ra trong quá trình điều trị.

2.2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được mã hóa trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0.

2.2.5. Phác đồ điều trị

Hóa xạ trị đồng thời phác đồ EP kết hợp xạ trị điều biến liều.

Hóa trị:

- Cisplatin 80mg/m² da, truyền TM ngày 1.

- Etoposide 100mg/m² da, truyền TM ngày 1-3.

- Chu kỳ 21 ngày, 04 chu kỳ.

Xạ trị: Bắt đầu ngay từ chu kỳ đầu của hóa trị và tiếp tục xạ trị đến khi đủ liều. Tổng liều xạ là 60 Gy, phân liều 2 Gy/ngày.

Hóa trị (EP): EP _____ EP _____ EP _____ EP
 Xạ trị (XT): _____

XT: 60 Gy

Hình 1. Phác đồ điều trị

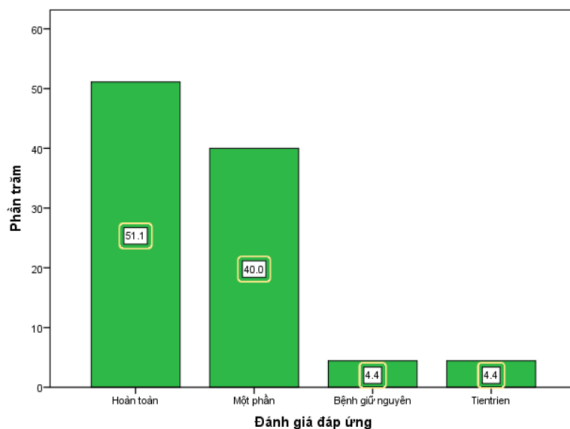
2.2.6. Đánh giá đáp ứng điều trị

- Thời điểm đánh giá đáp ứng: Sau khi kết thúc điều trị xạ trị 2 tuần và sau kết thúc hóa trị.

- Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ theo phương pháp Kaplan- Meier.

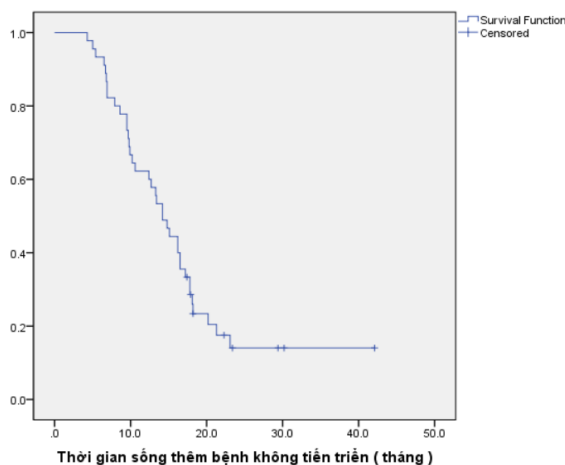
- Đánh giá các độc tính điều trị theo CTCAE 4.0. Ghi nhận độc tính trong quá trình điều trị đến khi kết thúc theo dõi.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



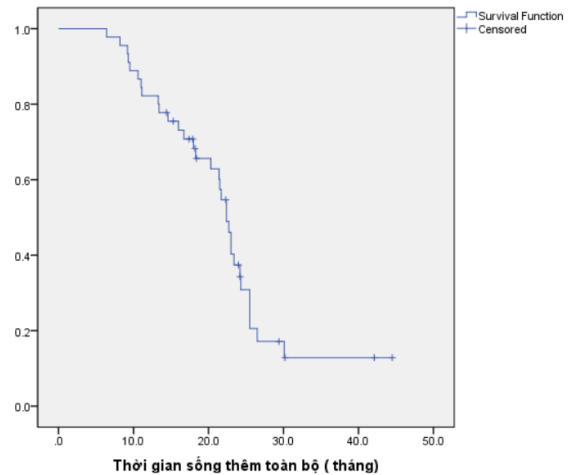
Biểu đồ 1: Đáp ứng điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 51,1%, một phần là 40%, bệnh tiến triển là 4,4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95,6%.



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

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung vị là 14,2 tháng. Sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là: 88,9%, tại 12 tháng là 61,1%.



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung vị là 22,4 tháng. Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là: 57,4%, tại 36 tháng là 30,9%.

Bảng 1: Độc tính cấp

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	18	39,9	15	33,3	2	4,4	0	0	0	0
Viêm thực quản	17	37,7	13	28,9	4	8,8	0	0	0	0
Viêm phổi	15	33,3	13	28,9	2	4,4	0	0	0	0
Giảm Hb	20	44,4	13	28,9	6	13,3	1	2,2	0	0
Giảm BC	33	73,3	8	17,8	6	13,3	13	28,9	6	13,3
Giảm tiểu cầu	5	11,1	5	11,1	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	5	11,1	4	8,9	1	2,2	0	0	0	0
Tăng creatinin	1	2,2	1	2,2	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

- Viêm da gặp ở 39,9% các trường hợp, độ I là 33,3%. Tỷ lệ viêm thực quản là 37,7%, trong đó độ I là 28,9%, độ II chiếm 8,8%. Tỷ lệ viêm phổi là 33,3%, trong đó độ I là 28,9%, độ II chiếm 4,4%.

- Hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 73,3%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 42,2%. Hạ huyết sắc tố, hạ tiểu cầu gặp ít hơn với tỷ lệ tương ứng là 44,4%, 11,1%, chủ yếu độ I, II. Độc tính trên gan thận là ít gặp, tăng men gan 11,1%, tăng creatinine 2,2%.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 91,1%, đáp ứng hoàn toàn chiếm 51,1%, một phần là 40 %. Nghiên cứu của Võ Văn Xuân và cs (2008) sử dụng phác đồ hóa xạ trị tuần tự, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96,7% [4]. Nghiên cứu Corinne F.F và cs(2017), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và toàn bộ tương ứng là 80,3% và 97% [5], cao hơn chúng tôi. Theo tác giả Hoàng Trọng Tùng (2022), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 98,4% [6], tương tự chúng tôi. Như vậy, phác đồ hóa xạ trị đồng thời cho tỷ lệ đáp ứng rất cao và đáp ứng hoàn toàn cao. Điều này phù hợp với đặc

điểm nhạy cảm với hóa chất và tia xạ của bệnh UTPTBN. Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả kể trên có thể lý giải bởi nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân giai đoạn muộn hơn, kích thước u và hạch lớn hơn, một số bệnh nhân không hoàn thành đủ 4 chu kỳ hóa chất do dung nạp kém, tình hình dịch bệnh Covid 19.

Với thời gian theo dõi trung vị 21,4 tháng, chúng tôi ghi nhận trung vị sống thêm không tiến triển bệnh là 14,2 tháng. Sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là: 88,9%, tại 12 tháng là 61,1%. Trong nghiên cứu Faivre-Finn, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm được xạ trị liều 2Gy/ngày là 14,4 tháng, không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân xạ trị 3D và xạ trị điều biến liều [5]. Trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng (2022) với tất cả các bệnh nhân sử dụng kỹ thuật xạ 3D, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 14,3 tháng [6], tương tự chúng tôi.

Về thời gian sống thêm toàn bộ, trung vị đạt được là 22,4 tháng. Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là: 57,4%, tại 36 tháng là 30,9%. Trong nghiên cứu của Faivre-Finn, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm được xạ trị liều 2Gy/

ngày là 23,4 tháng. Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là: 51% [5]. Trong nghiên cứu của T.Zhan, sống thêm tại thời điểm 24 tháng ở 2 nhóm sử dụng kỹ thuật điều biến liều tăng cường điều đồng thì và điều biến liều thường quy lần lượt là 73,5%, 60,9%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [7].

Như vậy, so với kỹ thuật xạ trị 3D, xạ trị điều biến liều cho thấy hiệu quả tương tự về cải thiện thời gian sống thêm.

Đánh giá các độc tính cấp liên quan đến tia xạ như viêm phổi chiếm 33,3%, trong đó độ I là 28,9%, độ II chiếm 4,4%. Theo David A. Palma, tỷ lệ viêm phổi do xạ trị là 29,8% [8]. Kết quả nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng cho thấy, tỷ lệ viêm phổi ở mọi độ là 48,4%, trong đó chỉ gặp độ I, độ II [6]. Kết quả nghiên cứu của Võ Văn Xuân (2008), tỷ lệ viêm phổi độ III, IV là 8,6% [4].

Tỷ lệ viêm thực quản của chúng tôi là 37,7%, trong đó chỉ độ I, II, thấp hơn nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng và cs (59,4%,) [6]. Trong nghiên cứu CONVERT, tỷ lệ viêm thực quản độ 3,4 là 19% [5], cao hơn chúng tôi.

Như vậy, tỷ lệ viêm phổi, viêm thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi đã giảm so với các nghiên cứu trước đây. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật xạ IMRT - kỹ thuật đã được chứng minh là giảm độc tính so với kỹ thuật 3D qua nhiều nghiên cứu. Tỷ lệ viêm phổi và viêm thực quản khi sử dụng kỹ thuật IMRT giảm đi đáng kể, nhất là ở độ 3,4, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân.

Về độc tính huyết học, hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 73,3%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 42,2%. Nghiên cứu CONVERT cho

thấy, tỷ lệ hạ bạch cầu độ III, IV trong 2 nhóm là 74% và 65% [5]. Điều này cho thấy rằng, hạ bạch cầu rất thường gặp, trong đó hạ bạch cầu nặng (độ III, độ IV) gặp tỷ lệ tương đối cao trong quá trình điều trị. Việc hạ bạch cầu không những làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, mà còn dẫn đến trì hoãn việc điều trị hóa trị lần xạ trị, dẫn đến bệnh nhân có thể không hoàn thành đủ 4 chu kỳ hóa chất. Đây cũng là nguyên nhân có thể khiến bệnh nhân gặp biến chứng, đặc biệt là viêm phổi.

Hạ huyết sắc tố, hạ tiểu cầu gặp ít hơn với tỷ lệ tương ứng là 44,4%, 11,1%, chủ yếu độ I, II. Độc tính lên gan thận là ít gặp, tăng men gan 11,1%, tăng creatinine 2,2%.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 91,1% trong đó 51,1% đáp ứng hoàn toàn và 40% đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát được bệnh đạt 95,6%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung vị là 14,2 tháng, sống thêm toàn bộ trung vị là 22,4 tháng. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều cho hiệu quả tương tự các nghiên cứu trước đó sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D.

Độc tính cấp do xạ trị sử dụng kỹ thuật xạ điều biến liều giảm so với các nghiên cứu trước đó sử dụng xạ trị 3D.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP (2013). Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline Chest;143:e400S-419S.

- [2]. Bộ Y tế (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư. Vol 1. Hà Nội: Bộ Y tế.
- [3]. Boyle J, Ackerson B, Gu L, Kelsey CR (2017). Dosimetric advantages of intensity modulated radiation therapy in locally advanced lung cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(1):6-11. doi:10.1016/j.adro.2016.12.006
- [4]. Võ Văn Xuân (2008). Nghiên cứu phác đồ kết hợp hóa-xạ trị ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá độc tính của phác đồ. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 2008; Phụ bản 12(4 - Chuyên đề ung bướu).
- [5]. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al (2017). Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(8):1116-1125.
- [6]. Hoàng Trọng Tùng (2022). Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú phác đồ Cisplatin - Etoposide tại Bệnh viện K. Luận án tiến sỹ y học, Trường đại học Y Hà Nội
- [7]. T.Zhan, Z.Zhou, et al (2022). Simultaneous Integrated Boost vs. Routine IMRT in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Non-Inferiority, Randomized, Phase 3 Trial-Interim Analysis. *International Journal of Radiation Oncology.*2022; Vol114.
- [8]. A.Palma, Senan S.(2013) Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(2): 444-450.doi:10.1016/j.jrobp.2012.04.043

KẾT QUẢ XẠ TRỊ TRIỆU CHỨNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN XƯƠNG BẰNG PHÁC ĐỒ GIẢM PHÂN LIỀU TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Công Hoàng^{1*}, Phạm Quang Đạo¹, Trương Tuấn Anh¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả xạ trị triệu chứng ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn xương bằng phác đồ giảm phân liều.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp với tiền cứu. Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có triệu chứng đau do di căn xương tại Bệnh viện K năm 2023.

Kết quả: 45 BN đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình là 61,9 tuổi; tỷ lệ nam/nữ = 2,2/1. Đa số các BN có chỉ số toàn trạng ECOG 0-1 chiếm 56%. Di căn ngoài xương chiếm 46,7%, trong đó não và phổi là hai vị trí phổ biến nhất chiếm 36,7% và 33,3%. Đa số di căn một xương chiếm 84,4%. Cột sống là vị trí di căn xương hay gặp nhất chiếm 80,8%, đa số ở tình trạng có thể mất vững chiếm 80%. Phần lớn các bệnh nhân có điểm BPI ≥ 7 chiếm 80%. Điểm đau BPI cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có thể mất vững so với nhóm ổn định. Tỷ lệ đáp ứng đau hoàn toàn là 18%, đáp ứng một phần là 44%, đau ổn định là 29% và đau tiến triển là 9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ đáp ứng đau với đặc điểm mất vững cột sống cũng như điểm đau BPI trước điều trị.

Kết luận: Phác đồ xạ trị giảm phân liều đem lại hiệu quả giảm đau tốt trên BN UTPKTBN di căn xương có triệu chứng, nên được áp dụng cho những BN cần rút ngắn thời gian xạ trị.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn xương có triệu chứng.

RESULT OF PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR SYMPTOMATIC BONE METASTASIS NSCLC WITH HYPOFRACTION REGIMEN IN VIET NAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Hoàng

Email: hoangdoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 28/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

ABSTRACT:

Aims: To identify the clinical characteristics, the laboratory characteristics, the result of palliative radiotherapy for symptomatic bone metastasis NSCLC with hypofraction regimen.

Patients and methods: A retrospective combined prospective study. The patient diagnosed with symptomatic bone metastasis NSCLC at Vietnam National Cancer Hospital in 2023 recorded clinical characteristics, laboratory characteristics, treatment methods and objective response rate.

Results: 45 patients assigned to our study. The medium age was 61.9. Sex ratio: 2.2/1. ECOG 0-1 accounted for 56%. Extra-skeletal metastases account for 46.7%, of which the brain and lung are the two most common locations, accounting for 36.7% and 33.3%, respectively. The majority of metastasis occurs in one bone (84.4%). The spine is the most common site of bone metastasis (80.8%), most of which are potentially unstable (80%). The majority of patients have a BPI score ≥ 7 (80%). BPI score was statistically significantly higher in the potentially unstable group compared with the stable group. The rate of complete response was 18%, partial response was 44%, stable pain was 29% and progressive pain was 9%. There was no statistically significant difference in the level of pain response with categories of spinal instability as well as BPI score before treatment.

Conclusion: The hypofraction regimen provides good pain relief in patients with symptomatic bone metastasized NSCLC, so it should consider to patients who need to shorten radiotherapy time.

Keywords: Symptomatic bone metastasis NSCLC.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Tại Việt Nam, UTP phổ biến thứ 2, chiếm 8,3% tổng số ca mắc mới và 7,9% tổng số ca tử vong do ung thư [1]. Điều trị UTP là điều trị đa mô thức: Phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, thuốc miễn dịch, điều trị trúng đích, điện quang can thiệp,... Khoảng 30-40% số bệnh nhân UTP có di căn xương và vị trí di căn xương thường gặp nhất là cột sống, xương sườn, xương chậu [2]. Khi đã có di căn xương, điều trị chăm sóc giảm nhẹ là phương pháp điều trị cơ bản bao gồm điều trị triệu chứng, phục hồi chức năng, tăng cường dinh dưỡng, chăm sóc tâm lý. Điều trị giảm đau xương là sự kết hợp của bác sĩ nội khoa ung thư, bác sĩ xạ trị, bác sĩ chăm sóc giảm nhẹ và cả phẫu thuật viên. Xạ trị giảm đau di căn xương là một trong những phương pháp

điều trị ung thư hiện đại và được áp dụng rộng rãi, là nền tảng của điều trị đau khu trú, kết hợp các điều trị toàn thân như thuốc chống hủy xương biphosphonat, thuốc giảm đau với hiệu quả 50-80% giảm đau và 30% hết hoàn toàn triệu chứng đau [3]. Không có một hướng dẫn điều trị nào đưa ra phác đồ xạ trị tối ưu nhất cho bệnh nhân di căn xương. Do đó, bác sĩ xạ trị phải dựa trên các đặc điểm lâm sàng, tiên lượng thời gian sống thêm và hoàn cảnh xã hội để lựa chọn cho bệnh nhân. Tại Mỹ hay Nhật Bản liều xạ trị 30Gy vẫn được dùng đa số ở bệnh nhân có tiên lượng tốt [4], [5]. Xạ trị liều cao có hiệu quả kiểm soát đau tốt hơn ở bệnh nhân di căn cột sống. Tại Bệnh viện K, nhiều năm nay xạ trị giảm đau với phân liều chuẩn 30Gy trong 10 buổi được áp dụng như một biện pháp điều trị cơ bản cho các bệnh nhân di căn xương. Xạ trị giảm phân liều 24Gy trong 6

buổi là một giải pháp nhằm giảm bớt thời gian nằm viện, trong bối cảnh bệnh nhân ở xa bệnh viện và nâng cao được chất lượng cuộc sống của người bệnh trong khi hiệu quả không đổi. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả kết quả xạ trị triệu chứng ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn xương bằng phác đồ giảm phân liều.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 45 BN UTPKTBN di căn xương có triệu chứng được xạ giảm đau tại Bệnh viện K năm 2023 có đủ các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán UTPKTBN về mô bệnh học.
- Có hình ảnh di căn xương trên phim MRI/CT/Xạ hình xương.

Có triệu chứng đau liên quan đến vị trí di căn xương, được định nghĩa ≥ 5 điểm theo Brief pain inventory hoặc phải dùng thuốc giảm đau uống hằng ngày.

- Được xạ trị lần đầu vào vị trí đau.
- Hồ sơ theo dõi và thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Triệu chứng đau do gãy xương bệnh lý cần phẫu thuật hoặc chèn ép tủy có chỉ định giải ép.
- Đau do nguyên nhân khác như chèn ép dây thần kinh do thoát vị, viêm dây thần kinh,...
- Bệnh nhân không hoàn thành đủ liệu trình điều trị vì lý do ngoài chuyên môn.
- BN bỏ điều trị, mất thông tin sau điều trị.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện K.

2.3. Thời gian

02/2023 - 10/2023.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp với tiến cứu.

- Nội dung nghiên cứu:

+ Đặc điểm bệnh nhân: Tuổi, giới, tình trạng toàn thân (Theo ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group), vị trí di căn ngoài xương, vị trí di căn xương, phác đồ xạ trị giảm phân liều 24Gy trong 6 buổi

+ Kết quả điều trị: Thang điểm đánh giá mức độ mất vững SINS (Spine Instability Neoplastic Score), thang điểm đau BIP (Brief Pain Inventory), mức độ đáp ứng.

- Các bước nghiên cứu:

- + Xây dựng mẫu bệnh án nghiên cứu.
- + Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu.
- + Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.
- + Sử dụng test χ^2 (Chi-square) để so sánh kiểm định sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ, trong trường hợp giá trị lý thuyết nhỏ, dùng test chính xác của Fisher, với $p < 0,05$.

+ Test T-student để so sánh 2 trung bình.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được 45 BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

		n	%
Tuổi	< 60	16	35,6
	≥ 60	29	64,4
Giới	Nam	31	69,9
	Nữ	14	31,1
Tình trạng toàn thân (ECOG)	0-1	25	56
	2	20	44
Mô bệnh học	UTBM tuyến	42	93,3
	UTBM vảy	2	4,4
	UTBM NST	1	2,2
Số vị trí di căn xương	Một xương	38	84,4
	Nhiều xương	7	15,6
Di căn cột sống	Khớp (C1-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	15	28,9
	Di động (C3-6, L2-4)	7	13,5
	Bán di động (T3-10)	11	21,2
	Cổ định (S2-5)	9	17,3
Di căn xương dài	Chi trên	3	5,8
	Chi dưới	2	3,9
Di căn ngoài xương	Có	21	46,7
	Không	24	53,3
Vị trí di căn ngoài xương	Phổi	10	33,3
	Màng phổi	2	6,6
	Gan	3	10
	Não	11	36,7
	Thượng thận	2	6,7
	Khác (hạch cổ, phần mềm, hạch nách,...)	2	6,7

3.2. Kết quả xạ giảm đau

Bảng 2: Thang điểm SINS mất vững cột sống do ung thư

	n	%
Ổn định (0-6 điểm)	7	20
Có thể mất vững (7-12)	28	80
Mất vững (13-18 điểm)	0	0
Tổng	35	100

Nhận xét: Trong 45 bệnh nhân nghiên cứu có 35 bệnh nhân di căn cột sống. Bệnh nhân ở tình trạng có thể mất vững chiếm đa số (80%), còn lại là cột sống ổn định.

Bảng 3: Điểm đau BPI trung bình trước điều trị theo mức độ mất vững

	n	BPI	p
Toàn bộ bệnh nhân	45	7,5±1,2	0,02
Ổn định (0-6 điểm)	7	6,6±0,8	
Có thể mất vững (7-12)	28	8,0±1,1	

Nhận xét: Điểm BPI trung bình là 7,51±1,24. BPI ≥ 7 điểm chiếm đa số (80%). BPI ở nhóm có thể mất vững cao hơn nhóm ổn định có ý nghĩa thống kê với p=0,02.

Bảng 4: Đáp ứng đau sau điều trị 1 tháng

Đáp ứng đau sau 1 tháng	n	%
Hoàn toàn	8	17,8
Một phần	20	44,4
Ổn định	13	28,9
Tiến triển	4	8,9
Tổng	45	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 18%, đáp ứng một phần là 44%, đau ổn định là 29% và đau tiến triển là 9%.

Bảng 5: Phân loại đáp ứng đau theo thang SINS

Thang SINS Đáp ứng	Ổn định	Có thể mất vững	p
Có đáp ứng	6 (85,7)	16 (57,1)	0,3
Không đáp ứng	1 (14,2)	12 (42,9)	

Nhận xét: Tỷ lệ đạt được đáp ứng ở nhóm “ổn định” là 85,7% và nhóm “có thể mất vững” là 57,1%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,3.

Bảng 6: Phân loại đáp ứng đau theo BPI

	n	BPI	p
Hoàn toàn	8	6,88±1,13	0,388
Một phần	20	7,55±1,23	
Ổn định	13	7,85±1,28	
Tiến triển	4	7,5±1,24	

Nhận xét: Không có sức khác biệt về mức độ đáp ứng theo điểm đau BPI với $p=0,388$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.2. Tuổi và giới

Tuổi là một yếu tố nguy cơ của ung thư phổi vì tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các yếu tố gây ung thư. Do vậy, tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc UTP càng tăng. Tuổi trung bình của nhóm BN trong nghiên cứu của chúng tôi là 62; trong đó bệnh nhân trẻ nhất là 40 tuổi và già nhất là 78 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số tác giả Hartsell và CS (2005) [6].

4.1.3. Chỉ số toàn trạng (ECOG)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có chỉ số ECOG 2 chiếm 44% chứng tỏ việc đau do di căn xương ảnh hưởng nhiều đến toàn trạng bệnh nhân. Xạ trị giảm đau giúp cải thiện được khả năng sinh hoạt của bệnh nhân và giúp phục hồi chức năng, tăng cường dinh dưỡng, chăm sóc tâm lý để có khả năng tiếp nhận những điều trị tiếp theo ở giai đoạn này giúp kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

4.1.4. Mô bệnh học

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu là UTBM tuyến chiếm 93,3%. Tác giả Makita và CS (2023) nghiên cứu trên bệnh nhân di căn

xương có tỷ lệ UTBM tuyến cao hơn vảy lần lượt là 67,1% và 14,4% [5]. Một số nghiên cứu hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, IV tại Việt Nam cho tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến cao hơn ung thư biểu mô vảy và phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.5. Vị trí di căn

Với bệnh nhân UTP, xương là vị trí di căn thường gặp ngay khi chẩn đoán bệnh hoặc sau khi tiến triển ngoài xương rầm rộ. Nhóm BN trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần là di căn xương ngay từ thời điểm chẩn đoán, nên có cả những trường hợp không có di căn ngoài xương. Chúng tôi ghi nhận có 46,7% các bệnh nhân có di căn ngoài xương, trong đó thường gặp nhất là di căn não và phổi, chiếm tỷ lệ lần lượt là 36,7% và 33,3%. Đa phần bệnh nhân đã di căn nhiều vị trí, số bệnh nhân có ≥ 2 vị trí di căn chiếm 72,7%. Điều này phù hợp với tình trạng bệnh ở giai đoạn muộn đã thất bại với liệu pháp điều trị trước đó, đồng thời cũng cho thấy sự phức tạp của bệnh và gánh nặng cần phải tìm ra phương án điều trị phù hợp.

4.1.6. Vị trí di căn xương

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân di căn một xương chiếm 84,4%, còn lại 15,56% bệnh nhân di căn nhiều xương, tỷ lệ di căn cột sống 80,77%. Tác giả Makita và CS (2023) gặp tỷ lệ di căn nhiều xương là 75,5% và di căn cột sống là 83,2% [5]. Xương chịu lực bao gồm cột sống và chi dưới có tỷ lệ di căn là 84,62%. Tác giả Hartsell cũng thấy tỷ lệ di căn xương chịu lực 56% [6]. Nghiên cứu của chúng tôi phân chia tổn thương cột sống thành 4 vị trí: khớp, di động, bán di động, cố định theo thang điểm mất vững cột sống do ung thư (Spinal Instability Neoplastic Score - SINS). Trước khi tiến hành xạ trị cột sống, bác sĩ ung thư cần đánh giá theo

điểm SINS để hội chẩn bác sĩ phẫu thuật thần kinh cột sống khi bệnh nhân trên 7 điểm. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào “mất vững” và có 28 bệnh nhân (80%) nằm trong nhóm “có thể mất vững”, các bệnh nhân được bác sĩ ngoại thần kinh cột sống chỉ định điều trị bảo tồn bằng các loại nẹp cổ định. Điều này cho thấy xạ trị mặc dù là phương pháp điều trị hiệu quả ở giai đoạn muộn nhưng việc chỉ định xạ trị còn chậm trễ khi bệnh nhân ảnh hưởng chất lượng cuộc sống bởi đau đớn. Một mục tiêu quan trọng trong việc điều trị là duy trì hoặc khôi phục tính ổn định của cột sống. Mất vững cột sống là chỉ định cho phẫu thuật cố định cột sống hoặc bơm xi măng qua da. Thang điểm SINS là công cụ hữu ích cho các bác sĩ nội khoa ung thư hoặc xạ trị để chăm sóc bệnh nhân có di căn cột sống đưa ra quyết định thông tin về sự mất vững và khi nào cần chuyển bệnh nhân để đánh giá phẫu thuật. SINS cũng hỗ trợ các bác sĩ cột sống đưa ra quyết định về điều trị tối ưu cho những bệnh nhân cụ thể xuất hiện với bệnh ung thư di căn cột sống với độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 79% [7].

4.2. Kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm BPI trung bình là $7,51 \pm 1,24$. Bệnh nhân từ 7 điểm trở lên chiếm 80%. Theo tác giả Hartsell và cộng sự (2005) trên 898 bệnh nhân cũng thấy 80% bệnh nhân trên 7 điểm BPI [6]. Brief Pain Inventory (BPI) là một công cụ được dùng phổ biến để đánh giá mức độ đau và ảnh hưởng của các cơn đau lên chất lượng cuộc sống thông qua các câu hỏi về cường độ cơn đau, thuốc giảm đau và mức độ ảnh hưởng đến các hoạt động hằng ngày như đi bộ, làm việc và ngủ [8]. Mức độ đau nhẹ 1-4 điểm, đau vừa 5-6 điểm và đau trầm trọng là 7-10 điểm. Việc đánh giá mức độ đau ban đầu là rất quan trọng giúp bác

sĩ nội khoa điều trị giảm đau theo bậc một cách hiệu quả và hợp lý. Điểm SINS thấp biểu hiện sự ổn định của cột sống với giả thiết cơn đau do hoạt động của khối u so với điểm cao đau do mất ổn định cơ học của cột sống. Điều này có thể lý giải cho điểm đau BPI ở nhóm có thể mất vững cao hơn nhóm ổn định có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Nhóm BN từ 7 đến 12 điểm SINS được hội chẩn bác sĩ phẫu thuật thần kinh, tuy nhiên hầu hết vẫn được chỉ định bảo tồn vì thể trạng ở giai đoạn này thường kém. Phẫu thuật giải ép, cố định cột sống hậu phẫu kéo dài, cần thể trạng tốt và có nhiều biến chứng như nhiễm trùng (6,5%), liệt (3%), thải ghép dụng cụ (2%) và tỷ lệ mổ lại lên đến 8%. Chúng tôi đánh giá đáp ứng giảm đau dựa trên sự thay đổi điểm số BPI trước điều trị và 1 tháng sau xạ trị với đáp ứng hoàn toàn là không còn đau, đáp ứng một phần là giảm ít nhất 2 điểm so với trước điều trị, bệnh ổn định là thay đổi 1 điểm ở cả chiều tăng hoặc giảm và bệnh tiến triển là cao hơn ít nhất 2 điểm so với ban đầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 18%, đáp ứng một phần là 44%, đau ổn định là 29% và đau tiến triển là 9%. Tỷ lệ đáp ứng bao gồm đáp ứng hoàn toàn và một phần là 73%, kết quả này phù hợp với một số thử nghiệm cho thấy tỷ lệ đáp ứng xạ trị giảm đau lên đến 80% kéo dài 18-21 tháng cho thấy xạ trị là điều trị tiêu chuẩn với các tổn thương di căn xương không có biến chứng [9]. Khi phân tích mức độ đáp ứng trên điểm đau BPI ban đầu, trung bình trên nhóm đáp ứng hoàn toàn là $6,88 \pm 1,13$; ở nhóm đáp ứng một phần là $7,55 \pm 1,23$; ở nhóm ổn định là $7,85 \pm 1,28$ và tiến triển là $7,5 \pm 1,24$. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê trên cả phân tích đơn biến và đa biến cho thấy điểm đau BPI trước điều trị không phải là một yếu tố tiên lượng đáp ứng với xạ trị giảm đau,

kết quả này phù hợp với tác giả Velden và CS (2018) đánh giá trên 432 bệnh nhân xạ trị giảm đau di căn xương [10]. Khi đánh giá mức độ đáp ứng, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm di căn cột sống “ổn định” (85,7%) và “có thể mất vững” (42,1%) với $p=0,3$. Trong bệnh cảnh ung thư di căn cột sống, nhiều yếu tố phối hợp để gây ra đau và đáp ứng đối với xạ trị giảm nhẹ khá khó tiên lượng. Thách thức đối với bác sĩ xạ trị là xác định những bệnh nhân mà ở đó có thể đạt được lợi ích điều trị cao hơn. Nghiên cứu sử dụng SINS để tiên lượng khả năng đáp ứng xạ trị di căn xương cho thấy đau gây ra bởi sự không ổn định cơ học (điều kiện phổ biến cho các tổn thương mất vững và có thể mất vững) có thể phản ứng ít hơn với xạ trị, so với đau gây ra bởi hoạt động tế bào ung thư (điều kiện phổ biến cho các tổn thương ổn định). Có thể, cả hai nguyên nhân cục bộ và cơ học của đau đều có mặt ở cả các tổn thương ổn định và mất vững. Do đó, các tổn thương càng mất vững thì xạ trị trở nên ít hiệu quả do sự đóng góp lớn của yếu tố cơ học của đau, mà xạ trị dường như có ít tác động.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư phổi di căn xương có triệu chứng được xạ trị giảm đau giảm phân liều 24Gy trong 6 buổi tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ 02/2023 đến 10/2023, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là 61,9 tuổi; tỷ lệ nam/nữ = 2,2/1. Đa số các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt ECOG = 0-1 chiếm 56% và 46,7% số bệnh nhân có di căn ngoài xương. Não và phổi là 2 vị trí di căn ngoài xương phổ biến nhất chiếm 36,7% và 33,3%. Đa số các bệnh nhân di căn duy nhất 1 xương chiếm

84,4%. Di căn xương cột sống chiếm đa số 80,8%. Đa số các bệnh nhân di căn xương cột sống với tình trạng có thể mất vững chiếm 80%. Điểm BPI trung bình là $7,51 \pm 1,24$. Điểm đau BPI ở nhóm có thể mất vững cao hơn nhóm ổn định có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 18%, đáp ứng một phần là 44%, đau ổn định là 29% và đau tiến triển là 9%. Không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng với tình trạng mất vững cũng như theo điểm đau BPI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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):209-49.
- [2]. Coleman RE (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-176.
- [3]. Lutz S, Berk L, Chang E, et al (2011). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):965-976.
- [4]. Cher BAY, Dykstra M, Wang C, et al (2022). Trends in Radiation Oncology Treatment Fractionation at a Single Academic Center, 2010 to 2020. *Adv Radiat Oncol.* 2022;7(6):101032.

- [5]. Makita K, Hamamoto Y, Kanzaki H, Nagasaki K, Kozuki T (2023). An easy tool to predict survival in patients with bone metastatic lung cancer treated with palliative radiotherapy. *Thorac Cancer*. 2023;14(19):1795-1801.
- [6]. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al (2005). Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):798-804.
- [7]. Fourny DR, Frangou EM, Ryken TC, et al (2011). Spinal Instability Neoplastic Score: An Analysis of Reliability and Validity From the Spine Oncology Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3072-3077.
- [8]. Poquet N, Lin C (2016). The Brief Pain Inventory (BPI). *J Physiother*. 2016;62(1):52.
- [9]. Van der Velden J, Willmann J, Spa-ek M, et al(2022). ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol*. 2022;173:197-206.
- [10]. Velden JM van der, Linden YM van der, Versteeg AL, et al(2018). Evaluation of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases: a prospective cohort study. *J Radiat Oncol*. 2018;7(4):325.

ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU GIÁ TRỊ CỦA ^{18}F -FDG PET/CT TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THU BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT

Nguyễn Hữu Thường^{1*}, Nguyễn Hải Nguyễn², Trần Thế Hoàng³

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Nghiên cứu giá trị của của ^{18}F -FDG PET/CT trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 65 bệnh nhân ung thư buồng trứng đã điều trị triệt căn, nghi ngờ tái phát, được chụp ^{18}F -FDG PET/CT để xác định tái phát.

Kết quả: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $58,5 \pm 7,0$; Vị trí di căn phổ biến nhất trên PET/CT là hạch trong ổ bụng và di căn phúc mạc. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính của PET/CT trong phát hiện tái phát lần lượt là 96,7%, 75%, 98,3%, 60%. Độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT trong chẩn đoán di căn phúc mạc và hạch ổ bụng lần lượt là 88%, 85% và 96,7%, 65,7%.

Kết luận: ^{18}F -FDG PET/CT có giá trị cao trong phát hiện tái phát ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, đặc biệt là những tổn thương di căn tại hạch ổ bụng và phúc mạc.

Từ khóa: ^{18}F -FDG PET/CT, ung thư buồng trứng tái phát, CA-125.

THE ROLE OF ^{18}F FDG PET/CT IN DIAGNOSIS OVARIAN CANCER RECURRENCE

ABSTRACT:

Objective: Study value of ^{18}F -FDG PET/CT on diagnosis ovarian cancer recurrence.

Subjects and Methods: Prospective, cross-sectional study on 65 ovarian cancer patients suspected of recurrence and underwent ^{18}F -FDG PET/CT to determine recurrence.

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Quân Y 103

³Đại học Y Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Thường

Email: huuthuong73@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 14/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Results: The average age was 58.5 ± 7.0 years. The most common metastatic sites on PET/CT were abdominal lymph nodes and peritoneal. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of PET/CT in detecting recurrence were 96.7%, 75%, 98.3%, and 60%, respectively. The sensitivity and specificity of PET/CT in diagnosing peritoneal and abdominal lymph node metastases were 88%, 85% and 96.7%, 65.7%, respectively.

Conclusion: ^{18}F -FDG PET/CT has high value in detecting ovarian cancer recurrence, especially abdominal lymph nodes and peritoneum.

Keywords: ^{18}F -FDG PET/CT, ovarian cancer recurrence, CA-125.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong những ung thư phụ khoa hay gặp hàng đầu. Trên toàn cầu, dự đoán sẽ có khoảng 428.000 ca mắc mới và 307.000 ca tử vong vào năm 2040. Khoảng 314.000 ca mắc mới và 207.000 ca tử vong xảy ra vào năm 2020. Phần lớn bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với phẫu thuật ban đầu và hoá trị bước 1 phác đồ có platinum, tuy nhiên, 70% bệnh nhân tái phát trở lại trong vòng 5 năm. Phát hiện sớm tái phát có ý nghĩa rất lớn trong việc điều trị bệnh nhân. Nồng độ CA-125 huyết thanh là phương pháp đơn giản được dùng để phát hiện UTBT tái phát với giá trị tiên đoán dương tính (PPV) rất cao nhưng lại thiếu tính đặc hiệu và không đánh giá được mức độ tổn thương [1]. ^{18}F -FDG PET/CT có độ chính xác cao trong đánh giá giai đoạn và phát hiện tái phát nhiều loại ung thư bao gồm cả UTBT. Theo các nghiên cứu trước đây ^{18}F -FDG PET/CT có độ nhạy rất cao (85-100%) trong phát hiện UTBT tái phát [2]. Vị trí tái phát, di căn chủ yếu thường gặp ở phúc mạc, hạch ổ bụng và tại chỗ diện cắt. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục tiêu đánh giá giá trị của ^{18}F -FDG PET/CT trong phát hiện ung thư buồng trứng tái phát, phân tích cụ thể các vị trí tái phát hay gặp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu

+ Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc trên 65 bệnh nhân ung thư buồng trứng đã điều trị triệt căn nghi ngờ tái phát, thời gian từ tháng 01/2023 - tháng 01/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Bệnh nhân ung thư buồng trứng đã được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, hóa chất.

+ Bệnh nhân nghi ngờ tái phát trên lâm sàng dựa trên 1 trong các tiêu chí: nồng độ CA-125 tăng (trên mức bình thường: $>35\text{U/ml}$), nghi ngờ tái phát trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh: CLVT, MRI, xuất hiện các triệu chứng nghi ngờ tái phát.

+ Được chụp PET/CT để xác định tái phát trong vòng 2 tuần kể từ khi nghi ngờ tái phát.

+ Glucose máu $<8,3\text{mmol/l}$.

- Tiêu chuẩn loại trừ

+ Bệnh nhân mắc hai ung thư.

+ Bệnh nhân đang có các bệnh lý nhiễm trùng.

+ Không thu thập đủ dữ liệu.

+ Hình ảnh PET/CT được chụp theo quy trình của bộ y tế, trên máy Discovery IQ Gen 2 PET/CT GE Healthcare tại Bệnh viện K.

+ Kết quả PET/CT được phân tích độc lập bởi 02 bác sĩ y học hạt nhân có kinh nghiệm, sau đó thống nhất kết luận.

+ Bệnh nhân được xác định tái phát bằng phẫu thuật, theo dõi điều trị trên lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác. Thời gian theo dõi tối thiểu 6 tháng.

- Biến số nghiên cứu

+ Kết quả dương tính thật: Được xác nhận bằng mô bệnh học sau phẫu thuật, hoặc theo dõi lâm sàng; PET/CT phát hiện tái phát.

+ Kết quả dương tính giả: Tổn thương trên PET/CT được xác nhận lành tính bằng mô bệnh học hoặc theo dõi lâm sàng.

+ Kết quả âm tính thật: PET/CT không phát hiện tổn thương, mô bệnh học và theo dõi lâm sàng không phát hiện tái phát.

+ Kết quả âm tính giả: PET/CT không phát hiện tổn thương, tuy nhiên các phương pháp khác và theo dõi lâm sàng xác nhận là tái phát.

+ Giai đoạn ung thư buồng trứng phân chia theo FIGO 2014.

+ Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu (n=65)

		n	%
Giai đoạn ban đầu			
	FIGO I	1	1,5
	FIGO II	12	18,5
	FIGO III	45	69,2
	FIGO IV	7	10,8
Giải phẫu bệnh			
	Biểu mô thanh dịch	57	87,6
	Biểu mô tuyến	4	6,2
	U thần kinh nội tiết	2	3,1
	Dạng nội mạc tử cung	2	3,1
CA-125			
	Tăng	59	90,8
	Không tăng	6	9,2

- Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $58,5 \pm 7,0$; Nồng độ CA-125 huyết thanh có trung vị (min-max) là 124 (2-4872).

- Chủ yếu bệnh nhân ở giai đoạn FIGO III trước khi điều trị triệt căn với 45 bệnh nhân (69,2%);

- Chủ yếu bệnh nhân có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô thanh dịch với 57 bệnh nhân (87,6%).

Bảng 2: Đặc điểm hình ảnh PET/CT

Vị trí tái phát/ di căn	n	%	SUVmax
Phúc mạc	28	43,1	$8,6 \pm 3,5$
Tại chỗ	8	12,3	$9,8 \pm 6,6$
Hạch ổ bụng	41	63,1	$11,6 \pm 5,4$
Hạch ngoài ổ bụng	9	13,8	$6,9 \pm 1,6$
Khác	5	7,7	$15,2 \pm 18,0$

- Vị trí di căn phổ biến nhất là hạch trong ổ bụng với 63,1% số bệnh nhân, tiếp theo là di căn phúc mạc, gặp ở 43,1% số bệnh nhân.

Bảng 3: Giá trị PET/CT trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát

	Không tái phát	Tái phát	Tổng
PET/CT (-)	3	2	5
PET/CT (+)	1	59	60
Tổng	4	61	65

- Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính của PET/CT trong phát hiện tái phát lần lượt là 96,7%, 75%, 98,3%, 60%.

Bảng 4: Giá trị PET/CT trong chẩn đoán di căn phúc mạc

Phúc mạc	Không di căn	Di căn	Tổng
PET/CT (-)	34	3	37
PET/CT (+)	6	22	28
Tổng	40	25	65

- Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính của PET/CT trong phát hiện di căn phúc mạc lần lượt là 88%, 85%, 78,6%, 91,9%.

Bảng 5: Giá trị PET/CT trong chẩn đoán di căn hạch ổ bụng

Hạch ổ bụng	Không di căn	Di căn	Tổng
PET/CT (-)	23	1	24
PET/CT (+)	12	29	41
Tổng	35	30	65

- Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính của PET/CT trong phát hiện di căn hạch ổ bụng lần lượt là 96,7%, 65,7%, 70,7%, 95,8%.

4. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 65 bệnh nhân trong đó có 35 bệnh nhân được phẫu thuật

với mục đích chẩn đoán và lấy tối đa tổn thương tái phát và di căn. Việc cắt bỏ tối đa tổn thương u đem lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân bao gồm: Loại bỏ các khối hoại tử lớn, thúc đẩy việc đưa thuốc đến các khối u nhỏ có nguồn cung cấp máu tốt hơn, các di căn nhỏ có mức độ tăng trưởng cao nên sẽ nhạy cảm hơn với hóa chất, đặc biệt ở một số vị trí khối u gây tắc ruột sẽ cải thiện tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân. Những bệnh nhân còn lại được theo dõi lâm sàng và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Trong quá trình theo dõi, chúng tôi thấy có 6 bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị (nồng độ CA-125 tiếp tục tăng và các tổn thương tăng về kích thước và mức độ lan rộng).

Tỷ lệ tái phát và phát hiện tái phát của chúng tôi tương đối cao, có thể giải thích vì các bệnh nhân trước khi điều trị triệt căn của chúng tôi đa số đều ở giai đoạn muộn, chủ yếu các bệnh nhân ở giai đoạn III hoặc IV, hơn nữa chủ yếu bệnh nhân của chúng tôi đều là biểu mô thanh dịch, có mức độ biểu hiện hấp thu FDG cao.

Việc theo dõi đầy đủ rất cần thiết trong điều trị ung thư, đặc biệt với ung thư buồng trứng, việc phát hiện sớm tái phát sẽ nâng cao chất lượng điều trị bệnh. Vai trò của PET/CT và CA125 đã được nhấn mạnh trong nhiều nghiên cứu trước đây trong khả năng chẩn đoán ở những bệnh nhân nghi ngờ tái phát. Việc sử dụng chỉ số CA-125 đơn độc có thể dẫn đến phát hiện tái phát chậm trễ ở những bệnh nhân có giá trị CA-125 thấp hơn giá trị tham chiếu, hoặc ở những bệnh nhân tăng CA-125 không phải do khối u. Việc kết hợp PET/CT và CA-125 mang lại độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Khi phân tích hình ảnh PET/CT, chúng tôi nhận thấy vị trí tái phát hay gặp nhất là hạch ổ bụng, tiếp theo đó là phúc mạc, hạch ngoài phúc mạc và tái phát tại chỗ. Nghiên cứu của Arzu Cengiz và cộng

sự cũng chỉ ra vị trí tái phát chủ yếu ở hạch bạch huyết ổ bụng và phúc mạc. PET/CT tỏ ra vượt trội so với CLVT trong việc xác định di căn phúc mạc và hạch có kích thước trực tràng <10mm, Tuy nhiên, đối với các tổn thương có kích thước nhỏ hoặc tổn thương phúc mạc lan tỏa (dễ nhầm lẫn với tình trạng viêm), hoặc các hạch hoại tử, PET/CT có thể âm tính giả.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy PET/CT có độ nhạy cao trong việc phát hiện tái phát với độ nhạy là 96,7% và giá trị tiên đoán dương tính là 98,3%. Độ đặc hiệu của PET/CT trong phát hiện tái phát là 75%, điều này có thể được giải thích là do cỡ mẫu của chúng tôi còn chưa đủ lớn, PET/CT không phát hiện tái phát ở 5 bệnh nhân, trong đó có 2 bệnh nhân âm tính giả, 1 bệnh nhân có tổn thương kích thước nhỏ, giảm chuyển hóa FDG ở não, 1 bệnh nhân có kết quả mô bệnh học là u thần kinh nội tiết, không phát hiện tổn thương trên PET/CT, đồng thời bệnh nhân đáp ứng rất kém với điều trị, nồng độ CA125 tăng dần mặc dù đã hóa trị (412U/ml tăng lên 1126U/ml sau 6 tháng theo dõi); Có 3 trường hợp PET/CT âm tính thật (bệnh nhân được nghi ngờ tái phát khi CA-125 tăng với giá trị lần lượt là 68,9U/ml, 59,2U/ml, 64,1U/ml), PET/CT không phát hiện tổn thương, bệnh nhân được theo dõi bằng lâm sàng và CLVT sau đó, nồng độ CA-125 giảm hoặc không thay đổi mà không sử dụng phương pháp điều trị đặc hiệu nào, xác nhận không tái phát. Chúng tôi có 1 trường hợp PET/CT dương tính giả, CLVT và PET/CT nghi ngờ tổn thương tại hạch ổ bụng (SUVmax: 6,1), CA-125 là 9,1U/ml, sau khi điều trị hóa chất, hạch không thay đổi kích thước, bệnh nhân không phát hiện thêm tổn thương tái phát nào. Trong báo cáo tổng hợp của Xiaoyan Wang và cộng sự (2022) trên 17 nghiên cứu với 639 bệnh nhân, cho thấy độ

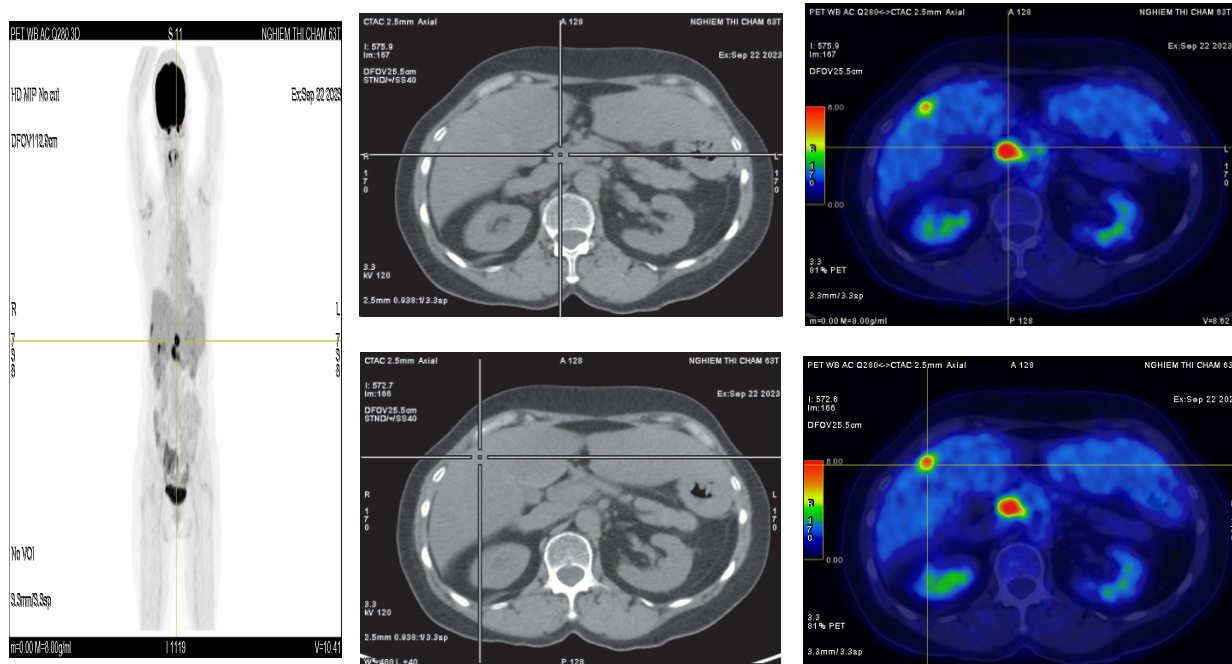
nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong của ^{18}F -FDG PET/CT để chẩn đoán tái phát ung thư biểu mô buồng trứng lần lượt là 0,88 (95% CI: 0,79 - 0,93), 0,89 (95% CI: 0,72 - 0,96) và 0,94 (95% CI: 0,91 - 0,96) [1]. Vì vậy, cần kinh nghiệm và sự tuân thủ quy trình phân tích kết quả PET/CT để tránh bỏ sót tổn thương.

Ung thư buồng trứng có tỷ lệ di căn phúc mạc và hạch trong ổ bụng cao nhất, trong nghiên cứu này, tỷ lệ di căn hạch ổ bụng là 63,1% và di căn phúc mạc là 43,1%. Nghiên cứu chỉ ra, độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT trong chẩn đoán di căn phúc mạc lần lượt là 88%, 85%. Rubini và cộng sự đã nghiên cứu vai trò của ^{18}F -FDG PET/CT trong chẩn đoán di căn phúc mạc ở bệnh nhân ung thư buồng trứng và họ đã báo cáo độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của ^{18}F -FDG PET/CT lần lượt là 85%, 92,31%, 88,61% [3]. Trong nghiên cứu của Athina C. Tsili và cộng sự, cho thấy PET/CT và MRI có độ nhạy tương đương trong phát hiện di căn phúc mạc [4], với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 93,7%, 82,7 và là 92,1%, 90,3%. Ưu điểm của PET/CT là khả năng bao quát tổn thương, cho cái nhìn tổng thể về tình trạng bệnh, cho phép xác định những di căn phúc mạc kích thước nhỏ, đánh giá tất cả các khoang phúc mạc, ngay cả ở những khoang không thể tiếp cận trong quá trình phẫu thuật như dưới cơ hoành. Nhược điểm của PET/CT liên quan đến hạn chế về độ phân giải, khó khăn trong việc đánh giá các tổn thương <5mm, các tổn thương tăng chuyển hóa lan tỏa, hoặc ở những typ mô bệnh học có mức độ hấp thu FDG thấp. Ngoài ra PET/CT cũng có thể dương tính giả do chuyển động sinh lý tại ruột, một số trường hợp bệnh nhân mắc đái tháo đường typ2, việc sử dụng metformin sẽ gây hấp thu lan tỏa tại khung đại tràng, vì vậy việc

chuẩn bị bệnh nhân rất quan trọng để kỹ thuật PET/CT được thực hiện chính xác.

Đối với các tổn thương di căn hạch trong ổ bụng, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu của PET/CT trong phát hiện di căn hạch ổ bụng lần lượt là 96,7%, 65,7%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Mona Abdel và cộng sự, PET/CT nghi ngờ tái phát ở 5 hạch vùng chậu, 9 hạch cạnh động mạch chủ, độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác lần lượt là (80%, 98,38%), (66,67%, 94,82%) và (90, 98,24%) [5]. PET/CT có khả năng phát hiện di căn với hoạt động trao đổi chất tăng lên ngay cả ở các hạch bạch huyết có kích thước bình thường, tuy nhiên, các hạch bạch huyết nhỏ hoặc hoại tử có thể có kết quả âm tính giả. Trong nghiên cứu của Gouhar và cộng sự, đối

với việc phát hiện hạch bạch huyết, PET/CT có độ nhạy và độ đặc hiệu là 80% và 99% và độ chính xác là 97% ở các hạch bạch huyết vùng chậu và 89%, 100% và 99% đối với hạch bạch huyết xa trong khi các giá trị tương ứng là 78%, 96% và 94% đối với các hạch bạch huyết quanh động mạch chủ [6]. Việc xác định hạch di căn gặp khó khăn ở những bệnh nhân có lượng mỡ trong ổ bụng không nhiều, việc sử dụng CLVT liều thấp kết hợp với tình trạng các tạng có khoảng cách không lớn làm khó khăn trong xác định tổn thương và dễ bị nhiễu hình ảnh do hoạt động chuyển hóa tại các quai ruột. Chúng tôi gộp các hạch bạch huyết có vị trí khác nhau trong ổ bụng để phân tích, điều này cũng là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về kết quả đối với các nghiên cứu khác.



Hình 1. Bệnh nhân nữ 63 tuổi, giai đoạn trước điều trị FIGO III, nghi ngờ tái phát sau điều trị với CA125 = 153U/l, chụp CLVT nghi ngờ tổn thương ở gan phải, trên hình ảnh PET/CT thấy tổn thương hạch cạnh động mạch chủ bụng (mũi tên to) và tổn thương gan (mũi tên nhỏ).

Chu L.C và cộng sự báo cáo rằng PET/CT sau điều trị ban đầu trong vòng 3 đến 9 tháng có độ nhạy cao hơn CA-125 trong việc phát hiện tái phát ung thư buồng trứng [7]. Điều này phù hợp với kết quả của chúng tôi, PET/CT là phương pháp có giá trị nhất để theo dõi lâu dài đối với những bệnh nhân có CA-125 cao hoặc bình thường và ở những bệnh nhân có kết quả bình thường khi theo dõi bằng CLVT trong việc phát hiện tổn thương di căn phúc mạc, hạch ổ bụng và di căn xa.

Hạn chế trong nghiên cứu: Số lượng bệnh nhân còn tương đối ít, số bệnh nhân được xác nhận bằng kết quả mô bệnh học còn ít, thời gian theo dõi ở một số bệnh nhân còn ngắn.

5. KẾT LUẬN

¹⁸F-FDG PET/CT có giá trị cao trong phát hiện tái phát ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, đặc biệt là những tổn thương di căn tại hạch ổ bụng và phúc mạc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Wang, X., L. Yang, and Y. Wang, (2022). Meta-analysis of the diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the recurrence of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol.* 12: p. 1003465.
- [2]. Gu, P., L.L. Pan, S.Q. Wu, et al., (2009) CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 71(1): p. 164-74.
- [3]. Rubini, G., C. Altini, A. Notaristefano, et al., (2014). Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnosing peritoneal carcinomatosis in the restaging of patient with ovarian cancer as compared to contrast enhanced CT and tumor marker Ca-125. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 33(1): p. 22-7.
- [4]. Tsili, A.C., G. Alexiou, M. Tzoumpa, et al., (2024). Imaging of Peritoneal Metastases in Ovarian Cancer Using MDCT, MRI, and FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 16(8).
- [5]. ElHariri, M.A.G., M. Harira, and M.M. Riad, (2019). Usefulness of PET-CT in the evaluation of suspected recurrent ovarian carcinoma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 50(1): p. 2.
- [6]. Gouhar, G.K., S. Siam, S.M. Sadek, and R.A. Ahmed, (2013). Prospective assessment of ¹⁸F-FDG PET/CT in detection of recurrent ovarian cancer. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 44(4): p. 913-922.
- [7]. Chu, L.C., H.-L. Tsai, H. Wang, et al., (2016). Posttreatment FDG PET/CT in predicting survival of patients with ovarian carcinoma. *EJNMMI Research.* 6(1): p. 42.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI VỚI KỸ THUẬT XẠ TRỊ VMAT KẾT HỢP XẠ ÁP SÁT 3D TRONG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ

Đặng Thị Vân Anh^{1,2*}, Tô Anh Dũng², Trần Thị Huyền², Đào Thị Thanh Nhân²,
Bùi Văn Giang³, Vũ Hồng Thăng^{1,2}, Phùng Thị Huyền²

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm tái phát di căn và tỷ lệ kiểm soát bệnh ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ VMAT và áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp, tiền cứu gồm 72 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 đến IIIC2 theo FIGO 2018.

Kết quả: Thời gian theo dõi trung vị 33 tháng (12-37 tháng), có 17 (23,6%) tái phát di căn, trong đó chủ yếu là di căn xa với 15 bệnh nhân (20,8%). Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại hạch, toàn thân ở thời điểm 3 năm tương ứng là 97,2%, 97,2% và 76,4%. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân có sự khác biệt giữa giai đoạn hạch (N0, N1, N2) với $p=0,014$. Di căn hạch chậu chung, di căn hạch chủ bụng, kích thước hạch chậu $> 15\text{mm}$ là yếu tố tiên lượng độc lập của tỷ lệ kiểm soát toàn thân.

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật VMAT và áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã làm thay đổi kiểu hình tái phát di căn và cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại hạch cao. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân có liên quan tới giai đoạn hạch.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, hóa xạ trị đồng thời, VMAT, áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh.

OUTCOME OF CHEMORADIATION USING VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY FOLLOWED BY IMAGE-GUIDED BRACHYTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

³Đại học VinUni

*Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Vân Anh

Email: dr.dang411@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/9/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

ABSTRACT:

Objectives: The study aims to describe the pattern of failure and the disease control rate in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy using the VMAT radiation technique and image-guided brachytherapy.

Patients and Methods: This interventional prospective study included 72 patients with cervical cancer stages IB3 to IIC2 according to FIGO 2018.

Results: The median follow-up time was 33 months (ranging from 12 to 37 months), with 17 patients (23.6%) experiencing metastasis and recurrence, primarily distant metastases in 15 patients (20.8%). The local, nodal, and systemic control rates at the 3-year were 97.2%, 97.2%, and 76.4%, respectively. There was a significant difference in systemic control rates between nodal stages (N0, N1, N2) with $p=0.014$. Common iliac lymph node metastasis, para-aortic lymph node metastasis, and pelvic lymph nodes larger than 15 mm were identified as independent prognostic factors for systemic control rates.

Conclusions: The concurrent chemoradiotherapy using the VMAT technique and image-guided brachytherapy has altered the pattern of failure and achieved high rates of local and nodal control. Systemic control related to nodal stage.

Keywords: Cervical cancer, chemoradiation, VMAT, IGBT (image-guided brachytherapy).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là ung thư thường gặp đứng thứ tư về tỷ lệ mới mắc cũng như tỷ lệ tử vong do ung thư ở nữ giới [1]. Theo Globocan năm 2022, trên thế giới ước tính có 661.044 ca mới mắc và 348.186 ca tử vong do ung thư cổ tử cung, trong số đó có 69.886 ca mới mắc và 38.703 ca tử vong ở khu vực Đông Nam Á, chiếm thứ 2 về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong chỉ sau ung thư vú [1].

Tại Việt Nam tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung chuẩn hóa theo tuổi tương ứng là 7,1/100.000 phụ nữ và 3,8/100.000 phụ nữ [1].

Chiến lược điều trị ung thư cổ tử cung tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm có thể chữa khỏi, trong khi đó ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ (FIGO IB3-IVA) lại là thách thức của điều trị

bởi tỷ lệ thất bại sau điều trị cao. Phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ là hóa xạ đồng thời bao gồm xạ trị ngoài kết hợp đồng thời với hóa chất sử dụng cisplatin và xạ trị áp sát nhằm nâng liều tại cổ tử cung, đây là phác đồ được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của các hiệp hội xạ trị quốc tế [2]. Trong hai thập kỉ qua, xạ trị ngoài chuyển từ xạ trị 2 chiều (2D) dựa trên mốc xương sang xạ trị 3 chiều (3D-CRT) với hình ảnh 3D đã giúp xác định vị trí và thể tích xạ trị cũng như cơ quan nguy cấp, và bước tiến mới hơn nữa là xạ trị điều biến liều (IMRT) đã giúp tăng khả năng phân bố liều xạ cao tại thể tích điều trị và giảm liều xạ tại cơ quan nguy cấp. Xạ trị điều biến thể tích hình cung (VMAT) lần đầu được giới thiệu vào năm 2007 là một kỹ thuật xạ trị mới cho phép lập kế hoạch xạ trị tương đương với kế hoạch xạ trị điều biến liều nhưng rút ngắn thời gian phát xạ [3]. Bên cạnh

những tiến bộ trong xạ ngoài, tiến bộ trong xạ trị áp sát ung thư cổ tử cung được đánh dấu bằng việc thay thế xạ trị áp sát 2D dựa trên liều điểm A bằng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã được chứng minh giúp cải thiện một cách có ý nghĩa tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cũng như giảm tác dụng không mong muốn của xạ trị thông qua các thử nghiệm lâm sàng đơn và đa trung tâm [4]. Sự kết hợp xạ ngoài với kỹ thuật VMAT và xạ áp sát 3D trong điều trị ung thư cổ tử cung đã được khuyến cáo sử dụng trong hướng dẫn điều trị ung thư cổ tử cung của hiệp hội xạ trị ung thư châu Âu [2].

Tại Việt Nam, việc áp dụng kỹ thuật xạ ngoài VMAT và xạ áp sát 3D trong điều trị ung thư cổ tử cung chưa được triển khai đồng bộ tại các cơ sở. Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh mới áp dụng xạ trị áp sát 3D từ 2022. Bệnh viện K bắt đầu triển khai sử dụng xạ trị VMAT và xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D từ năm 2017. Tuy nhiên, do hạn chế về trang thiết bị cũng như đòi hỏi nhiều thời gian cho đào tạo nhân lực cũng như thời gian thực hiện kỹ thuật VMAT và xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D, việc kết hợp đồng bộ kỹ thuật VMAT với xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong ung thư cổ tử cung chưa thành phác đồ chuẩn tại Việt Nam. Do vậy, hiện tại chưa có nhiều dữ liệu về hiệu quả của phương pháp này trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung ở Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

- Nhận xét đặc điểm tái phát, di căn của nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ VMAT và áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D tại Bệnh viện K, giai đoạn 2021-2024

- Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh và một số yếu tố liên quan.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 đến IIIC theo FIGO 2018 có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến hoặc ung thư biểu mô tuyến vảy, chưa được điều trị ung thư trước đó. Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG từ 0 - 2, số lượng bạch cầu trên 3 G/l, Hemoglobin trên 95 g/l, tiểu cầu trên 100 G/l, chức năng gan bình thường, độ thanh thải creatinin trên 50 ml/phút. Những bệnh nhân có tiền sử cắt tử cung bán phần, có chống chỉ định chụp cộng hưởng từ (MRI), nhiễm HIV, viêm gan virus B, C thể hoạt động bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ với cỡ mẫu gồm 72 bệnh nhân (BN) vào viện từ 01/7/2021 đến 15/12/2021 đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Điều trị

Hóa chất: Cisplatin 40 mg/m² da/tuần×5 tuần.

Xạ trị ngoài: Xạ toàn khung chậu hoặc xạ trị trường chiếu mở rộng (trong trường hợp có di căn ≥ 3 hạch chậu, và/ hoặc di căn hạch chậu chung và/ hoặc di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng). Hạch di căn được xác định là hạch có đường kính trục ngắn ≥ 1 cm trên CT hoặc

MRI hoặc đường kính trục ngắn từ 0,5 đến 1 cm trên MRI kèm theo đặc điểm về hình thái: Bờ không đều, tăng tín hiệu và/hoặc có hình tròn. Thể tích và liều lượng xạ trị được áp dụng theo phác đồ EMBRACE-II. Liều xạ 45 Gy trong 25 phân liều, 5 phân liều/tuần. Nâng liều hạch đồng thời với hạch chậu lên 55 Gy/25 phân liều và hạch chậu chung, hạch cạnh động mạch chủ bụng lên 57,5 Gy/25 phân liều. Xạ trị sử dụng kỹ thuật VMAT với CT mô phỏng. Bệnh nhân được chuẩn bị bàng quang (BN đi tiểu hết và uống 500ml nước trước thời điểm chụp mô phỏng 1 giờ) và chuẩn bị trực tràng (BN được sử dụng thuốc nhuận tràng trước chụp mô phỏng và trong quá trình xạ trị để duy trì phân nát). Chụp cắt lớp vi tính với chùm tia hình nón (CBCT) ngay trước xạ để kiểm tra tư thế bệnh nhân hằng ngày trước chiếu xạ.

Xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D: Xạ áp sát được tiến hành ngay sau kết thúc xạ ngoài hoặc vào tuần thứ 5 của xạ ngoài. BN được chụp MRI tiểu khung trước khi thực hiện phân liều xạ trị áp sát đầu tiên nhằm đánh giá tổn thương cổ tử cung trước áp sát. Xạ trị áp sát sử dụng CT mô phỏng, lát cắt 2mm. Trong trường hợp u cổ tử cung còn xâm lấn mô cạnh tử cung, sử dụng xạ trị áp sát trong khoang kết hợp với cấy kim trong mô. Thể tích và liều lượng xạ trị được áp dụng theo hướng dẫn của GEC-ESTRO/ICRU 89. Tổng liều xạ ngoài và xạ áp sát được quy đổi ra liều tương đương sinh học 2 Gy (EQD2) với $\alpha/\beta = 10$ tại u và $\alpha/\beta = 3$ tại cơ quan nguy cấp.

Tổng thời gian xạ trị gồm xạ ngoài và xạ áp sát giới hạn dưới 50 ngày nhằm cải thiện hiệu quả điều trị.

2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị

Nghiên cứu nhằm đánh giá tỷ lệ kiểm soát

tại chỗ, tại hạch, tỷ lệ kiểm soát toàn thân. Kiểm soát tại chỗ được định nghĩa là không có bất kỳ tổn thương tái phát hay tiến triển tại cổ tử cung, âm đạo, thân tử cung, chu cung; kiểm soát tại hạch được định nghĩa là không có bất kỳ tái phát hoặc tiến triển tại hạch vùng trong trường chiếu xạ. Kiểm soát toàn thân được định nghĩa là không có xuất hiện tổn thương di căn ngoài trường chiếu xạ.

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng các thuật toán thống kê mô tả (trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất) và các thuật toán thống kê phân tích, phân tích sống thêm bằng phương pháp Kaplan - Meier để đánh giá tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng và tỷ lệ kiểm soát toàn thân. Phân tích hồi quy COX đơn biến hoặc đa biến đánh giá tỉ suất nguy cơ (HR) để ước lượng mối tương quan giữa tỷ lệ kiểm soát hoặc sống thêm với một số yếu tố nguy cơ.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

BN được giải thích đầy đủ về phương pháp điều trị và hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những bệnh nhân từ chối không tham gia nghiên cứu không bị phân biệt đối xử trong quá trình điều trị và chăm sóc. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu mà không sử dụng với bất kỳ mục đích nào khác, các thông tin cá nhân được mã hoá và bảo mật kỹ càng. Nghiên cứu được sự đồng ý và phê duyệt của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội ngày 19/4/2021, số chứng nhận 465/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN, với mã số IR-BVN01.001/IRB00003121/FWA 00004148.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 72 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB3 đến IIIC2 với tuổi trung bình là 50 (24-73), kích thước u trung bình là 4,5cm. Số bệnh nhân có di căn hạch chậu chiếm 72,2%, di căn hạch chủ bụng chiếm khoảng 15%, di căn hạch chậu chung khoảng

20%. Phần lớn bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy (83,3%) Bảng 1.

Về điều trị, hầu hết bệnh nhân nhận đủ 5 tuần hóa chất (94,4%) và thời gian điều trị ≤ 50 ngày (93,1%). Có 19 BN (24,4%) nhận xạ trị trường chiếu mở rộng và 6,9% BN được điều trị xạ trị áp sát trong khoang kết hợp cấy kim trong mô.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm (n=72)		Số lượng BN/%
Tuổi trung bình (năm)		50 $\pm$ 11
Kích thước u (mm)		44,5 (30-70)
Xâm lấn parametria		37 (51,4%)
Di căn hạch chậu		52 (72,2%)
Kích thước hạch chậu lớn nhất (mm)		10 (5-35)
Di căn hạch chậu chung		14 (19,4%)
Hạch cạnh động mạch chủ bụng		11 (15,3%)
Giai đoạn FIGO 2018	IB3	6 (8,3%)
	IIA	5 (6,9%)
	IIB	8 (11,1%)
	IIIB	1 (1,4%)
	IIIC1	41 (56,9%)
	IIIC2	11 (15,3%)
Mô bệnh học	UTBM vảy	60 (83,3%)
	UTBM tuyến	11 (15,3%)
	UTBM tuyến-vảy	1 (1,4%)
Tổng thời gian điều trị (ngày)		45 (41-57)
		≤ 50 ngày
		67 (93,1%)
		> 50 ngày
		5 (6,9%)
Số chu kỳ cisplatin		4 chu kỳ
		5 chu kỳ
		4 (5,6%)
		68 (94,4%)
Xạ trị trường chiếu mở rộng		19 (24,4%)
Thể tích InitHR CTV-T (cm ³)		62 (24,9-248,4)
Xạ áp sát trong khoang		67 (93,1%)
Xạ áp sát trong khoang + trong mô		5 (6,9%)
Thể tích HR-CTV tại thời điểm xạ áp sát (cm ³)		18,8 (8,6-162,2)
Tổng liều EQD2 D90 CTV-HR (Gy)		90.6 (86.8-99.6)

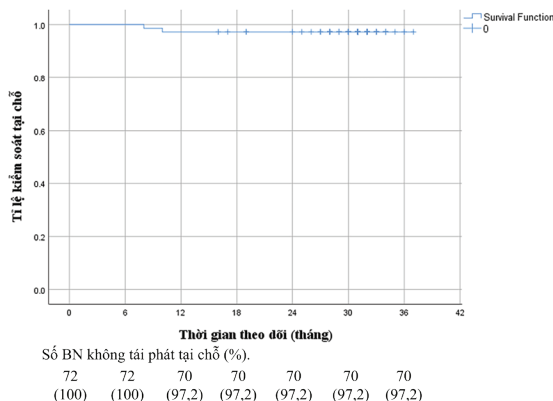
3.2. Đặc điểm tái phát, di căn

Có 17 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu xuất hiện tái phát, di căn ở trong khoảng thời gian theo dõi trung vị 33 (12-37) tháng, trong đó 1 trường hợp vừa tái phát tại chỗ tại vùng và di căn nhiều vị trí, 1 trường hợp tái phát tại cổ tử cung, 1 trường hợp tái phát hạch chậu, còn lại là di căn xa. Hạch thượng đòn là vị trí di căn thường gặp nhất (5/17 bệnh nhân).

Bảng 2: Đặc điểm tái phát, di căn

Vị trí tái phát, di căn (n=72)	Số BN (Tỷ lệ %) (n=72)
Tái phát tại chỗ	2 (2,8%)
Tái phát hạch chậu	1 (1,4%)
Di căn hạch chủ bụng (ngoài trường xạ)	2 (2,8%)
Di căn hạch thượng đòn	5 (6,9%)
Di căn gan	2 (2,8%)
Di căn phổi	3 (4,2%)
Di căn xương	1 (1,4%)
Di căn phúc mạc	1 (1,4%)
Di căn nhiều vị trí	3 (4,2%)
Thời gian xuất hiện tái phát, di căn (tháng)	14 (4-32)

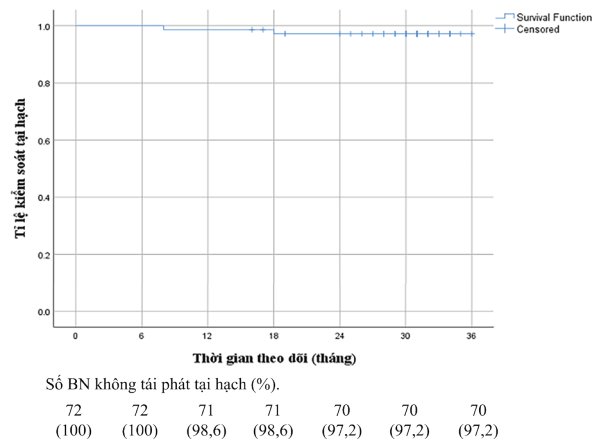
3.3. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ



Biểu đồ 1: Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ

Với thời gian theo dõi trung vị là 33 tháng (12-37), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm là 97,2%. Có 2 bệnh nhân tái phát tại chỗ trong thời gian theo dõi, 1 bệnh nhân xuất hiện tái phát ở thời điểm 8 tháng (BN vừa tái phát tại cổ tử cung, tại hạch và di căn xa nhiều vị trí), 1 bệnh nhân tái phát tại cổ tử cung ở thời điểm 10 tháng. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm là 97,2%.

3.4. Tỷ lệ kiểm soát tại hạch



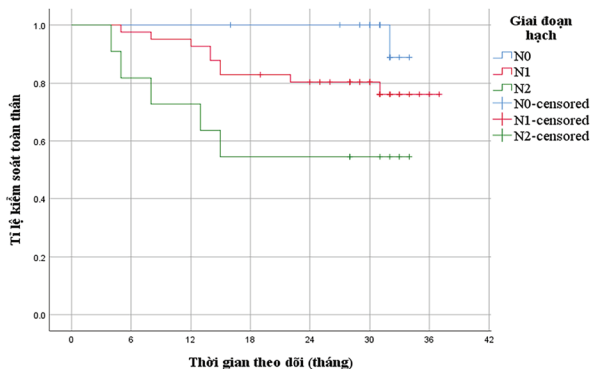
Biểu đồ 2: Tỷ lệ kiểm soát tại hạch

Tỷ lệ kiểm soát tại hạch vùng ở thời điểm 1 năm là 98,6%, thời điểm 2 năm và 3 năm là 97,2%. Có 2 bệnh nhân tái phát tại hạch vùng trong trường chiếu xạ, 1 bệnh nhân tái phát ở thời điểm 8 tháng (vừa tái phát tại cổ tử cung, tại hạch và di căn xa), 1 bệnh nhân tái phát ở thời điểm 18 tháng tại hạch chậu.

3.5. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân

Trong thời gian theo dõi trung vị là 33 (12-37) tháng, có 15 bệnh nhân có di căn xa ngoài vùng chiếu xạ, phần lớn các trường hợp di căn xa này đều xuất hiện trong 2 năm đầu. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng là 91,7%, 81,9% và 76,4%.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân ở nhóm không có di căn hạch ở thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 100%, 100% và 88,9%; tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân ở nhóm có hạch N1 thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 92,7%, 80,4% và 76,2%; tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở nhóm N2 thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 72,7%, 54,5% và 54,5%. Sự khác biệt giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p=0,014$.



	Số BN không đi căn (%).						
N0	20	20	20	20	20	20	19
	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(88,9)
N1	41	40	38	34	33	33	32
	(100)	(97,6)	(97,2)	(82,9)	(80,4)	(80,4)	(76,2)
N2	11	9	8	6	6	6	6
	(100)	(81,8)	(72,7)	(54,5)	(54,5)	(54,5)	(54,5)

Biểu đồ 3: Tỷ lệ kiểm soát toàn thân và giai đoạn hạch

3.6. Một số yếu tố liên quan tới tỷ lệ kiểm soát toàn thân

Phân tích hồi quy Cox đơn biến cho kết quả tỷ lệ kiểm soát toàn thân phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ gồm di căn hạch chủ bụng, di căn hạch chậu chung, kích thước hạch di căn, thể tích bia lâm sàng nguy cơ cao ở thời điểm áp sát (HR-CTV). Phân tích hồi quy Cox đa biến với một số yếu tố khác gồm tuổi, nồng độ Hb trước điều trị, mô bệnh học cho kết quả di căn hạch chủ bụng và/hoặc di căn hạch chậu chung, kích thước hạch trên 15mm là yếu tố tiên lượng độc lập với tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân.

Bảng 3: Một số yếu tố liên quan tới tỷ lệ kiểm soát toàn thân

Đặc điểm (phân nhóm)	Tỷ lệ kiểm soát toàn thân			
	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Di căn hạch chậu chung và/hoặc hạch chủ bụng (không/có)	3,47 (1,25-9,62)	0,017	3,93 (1,37-11,26)	0,011
Số lượng hạch chậu di căn (<3/≥ 3)	2,54 (0,86-7,44)	0,09	2,78 (0,93-8,31)	0,067
Kích thước hạch chậu (≤15mm/>15mm)	4,17 (1,5-11,56)	0,006	5,12 (1,69-15,48)	0,004
Thể tích HR-CTV ban đầu (≤ 80ml/> 80ml)	2,29 (0,83-6,33)	0,11	3,38 (0,92-12,41)	0,066
Thể tích HR-CTV áp sát (≤30ml/> 30ml)	3,09 (1,06-9,05)	0,04	2,8 (0,89-8,82)	0,078

Đặc điểm (phân nhóm)	Tỷ lệ kiểm soát toàn thân			
	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Kích thước u ($\leq 5\text{cm}/>5\text{cm}$)	1,06 (0,34-3,34)	0,917	0,89 (0,23-3,38)	0,86
Xâm lấn parametrium (không/có)	0,45 (0,15-1,31)	0,143	0,38 (0,12-1,2)	0,098
Hb trước điều trị ($\leq 120\text{g/l}/>120\text{g/l}$)	0,88 (0,31-2,46)	0,801	0,95 (0,34-2,7)	0,93
Tuổi ($\leq 50/>50$)	1,75 (0,6-5,13)	0,31	2 (0,66-6,03)	0,218
Mô bệnh học (UTBM tuyến, tuyến vảy/UTBM vảy)	0,59 (0,19-1,86)	0,366	0,41 (0,12-1,38)	0,149

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm tái phát, di căn

Với thời gian theo dõi trung vị là 33 tháng, nghiên cứu của chúng tôi xuất hiện 17 trường hợp tái phát di căn, trong đó có 1 trường hợp tái phát tại cổ tử cung, 1 trường hợp tái phát tại hạch chậu, 1 trường hợp vừa tái phát tại chỗ, tại hạch đồng thời di căn nhiều vị trí, còn lại là 14 trường hợp di căn ngoài trường chiếu xạ. Di căn hạch thượng đòn là vị trí thường gặp nhiều nhất. Phần lớn các biến cố tái phát di căn (15/17 trường hợp) xuất hiện trong 2 năm đầu theo dõi của nghiên cứu, ở năm thứ 3 có thêm 2 trường hợp xuất hiện di căn xa. Nghiên cứu của tác giả Tan và cộng sự (2019) về sự thay đổi kiểu hình tái phát di căn khi áp dụng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D lấy dữ liệu từ nghiên cứu RetroEMBRACE, kết quả cho thấy xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã làm thay đổi kiểu hình tái phát, di căn, trong đó thất bại chủ yếu của điều trị hóa xạ trị đồng thời khi có sử dụng xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D là thất bại toàn thân (di căn ngoài trường chiếu xạ). Trong tổng số 222 trường hợp tái phát di căn của RetroEMBRACE, có 21% chỉ tái phát tại vùng chậu, 57% chỉ di căn xa, 23% vừa tái phát tại vùng chậu vừa có di căn xa. Có 40 đến 50% trường hợp tái phát di căn trong năm đầu, có thêm 20-30% tái phát di căn trong năm thứ hai. Tỷ lệ thất bại điều trị tại chỗ, tại vùng,

hạch chủ bụng không thay đổi sau năm thứ 3, tuy nhiên những thất bại toàn thân (di căn xa) tiếp tục xuất hiện tới thời điểm 10 năm [5]. Tại Việt Nam, năm 2014, tác giả Trần Đặng Ngọc Linh công bố kết quả nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời (xạ ngoài 3D và xạ áp sát 2D) trên 296 bệnh nhân ung thư cổ tử cung, với thời gian theo dõi 43 tháng, tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng là 15,2%, tỷ lệ di căn xa là 17,2%, vừa tái phát vừa di căn xa là 5,1%. Tác giả ghi nhận thời gian tái phát trung vị là 10 tháng, không có trường hợp nào tái phát sau 3 năm. Thời gian trung vị của di căn xa là 14 tháng. Chủ yếu xuất hiện trong 3 năm đầu (24%), tỷ lệ cộng dồn ở thời điểm 5 năm là 28,8%. Trong đó di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng gặp nhiều nhất (5,7%), tiếp đó là di căn hạch thượng đòn (3,4%), phổi là vị trí di căn hay gặp thứ 3 (2,7%) [6]. Như vậy, có thể thấy, tái phát di căn sau điều trị hóa xạ trị ung thư cổ tử cung chủ yếu xuất hiện trong 2 năm đầu sau điều trị, việc áp dụng kỹ thuật xạ trị ngoài VMAT ± nâng liều đồng thời và xạ trị trường chiếu mở rộng với những trường hợp nguy cơ cao, cùng với xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng, đồng thời giảm tỷ lệ di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng.

4.2. Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Trong lịch sử, xạ trị áp sát sử dụng hình ảnh X-quang trực giao hai chiều (2D) để xác định

vị trí bộ dụng cụ và chỉ định xạ trị dựa trên liều điểm A là điểm đại diện cho liều tại khối u để đạt được sự phân bố đường đồng liều hình quả lê, do vậy liều chỉ định không thể hiện đầy đủ liều tại khối u thực tế và không phụ thuộc vào kích thước cũng như hình dạng khối u. Điều này dẫn tới việc có thể quá liều hoặc hụt liều cho khối u. Thất bại tại vùng chậu ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với xạ trị áp sát 2D (xạ trị áp sát tính liều điểm A) đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu, tỷ lệ thất bại này phụ thuộc vào giai đoạn của khối u. Nghiên cứu của Vale và cộng sự (2010) trên 471 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị hóa xạ trị đồng thời với xạ trị áp sát 2D, tỷ lệ thất bại tại vùng chậu là 22% [7]. Tỷ lệ này được cải thiện một cách rõ rệt còn 13% trong kết quả từ nghiên cứu hồi cứu RetroEMBRACE (2016) trên 731 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị với xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D [8]. Kết quả từ nghiên cứu EMBRACE-I của Potter và cộng sự công bố năm 2021 cũng đã cho kết quả đáng kinh ngạc về tỷ lệ kiểm soát tại chỗ là 92% (95% CI 90-93) ở thời điểm 5 năm và tỷ lệ kiểm soát bệnh tại vùng chậu ở thời điểm 5 năm là 87% (95% CI 85-89), kết quả này có được là nhờ sử dụng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh MRI và qua đó, EMBRACE-I đã chứng thực cho những khuyến cáo của GEC ESTRO và ICRU về xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D cho ung thư cổ tử cung [4]. Tương tự với các tác giả trên, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ kiểm soát tại chỗ thời điểm 3 năm là 97,2%.

Tỷ lệ kiểm soát u tại chỗ phụ thuộc vào tổng liều xạ tại u và kỹ thuật xạ trị áp sát. Xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đang thay

thế dần cho xạ trị áp sát 2D bởi nó đã chứng minh được khả năng nâng liều cao tại u giúp tăng khả năng kiểm soát tại u đồng thời giảm độc tính của xạ trị. Sự kết hợp giữa xạ áp sát trong khoang và xạ áp sát cắm kim trong mô đã được chứng minh là đem lại hiệu quả cao trong kiểm soát tại chỗ khối u được chỉ định trong các trường hợp u to, xâm lấn rộng ở thời điểm xạ áp sát hoặc trong những trường hợp cấu trúc giải phẫu không thuận lợi. Từ dữ liệu của RetroEMBRACE, tác giả Fokdal và cộng sự (2016) đã tiến hành phân tích nhằm so sánh kết quả điều trị và độc tính giữa hai nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung được điều trị xạ trị triệt căn có hoặc không có hóa chất, trong đó một nhóm được điều trị áp sát bằng xạ trị áp sát trong khoang (N=310) và một nhóm được điều trị áp sát bằng xạ trị áp sát trong khoang kết hợp với cắm kim trong mô (N=300). Kết quả cho thấy, D90 tại CTV-HR đã tăng từ 83 ± 14 Gy lên 92 ± 13 Gy ($p < 0,01$). Với thời gian theo dõi 45 tháng (3-169), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm là 94% ở nhóm kết hợp xạ áp sát trong khoang và cắm kim trong mô, 89% ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang ($p = 0,06$). Ở những bệnh nhân có thể tích khối u lớn (thể tích CTV-HR ≥ 30 ml), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang kết hợp cắm kim trong mô là 92% và tỷ lệ này là 82% ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang ($p = 0,02$). Trong khi đó, ở những bệnh nhân có thể tích u nhỏ (thể tích CTV-HR < 30 ml), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm tương ứng là 97% ở nhóm xạ trị kết hợp áp sát trong khoang và cắm kim trong mô và 96% ở nhóm xạ trị áp sát trong khoang ($p = 0,5$) [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể tích trung vị của CTV-HR ở thời điểm áp sát là 18,8 (8,6-61,2) ml, có 84,7% bệnh nhân có thể tích CTV-HR ở thời điểm áp sát < 30 ml, 15,3% bệnh nhân có

thể tích CTV-HR $\geq 30\text{ml}$ và 6,9% bệnh nhân được điều trị xạ trị áp sát trong khoang kết hợp với cấy kim trong mô. Do vậy, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ở thời điểm 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 97,2%. Với kết quả kiểm soát u tại chỗ cao, xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã trở thành phương thức điều trị chủ đạo và thay thế dần cho xạ áp sát 2D. MRI với khả năng phân biệt mô mềm vượt trội giúp xác định mức độ xâm lấn xung quanh của u đã trở thành tiêu chuẩn vàng trong xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D. Do độ tương phản hình ảnh cao, MRI đã chứng minh được khả năng nâng cao độ chính xác của liều xạ vào thể tích u cần điều trị đồng thời giảm liều vào cơ quan nguy cấp. Tuy nhiên việc sử dụng thường quy xạ trị áp sát dưới hướng dẫn MRI lại là một vấn đề khó tiếp cận ở nhiều cơ sở xạ trị do những khó khăn về điều kiện máy móc, phần mềm cũng như việc cần nhiều thời gian để thực hiện quy trình này. Do vậy, xạ trị áp sát sử dụng CT mô phỏng hiện đang là phương pháp sử dụng phổ biến nhất tại nhiều cơ sở xạ trị. Để hạn chế nhược điểm của CT, sử dụng MRI chẩn đoán để đánh giá khối u ở thời điểm chẩn đoán và thời điểm trước xạ trị áp sát giúp xác định chính xác hơn thể tích điều trị khi sử dụng xạ trị áp sát dưới hướng dẫn CT. Năm 2021, hiệp hội xạ trị áp sát Ấn Độ (IBS) và hiệp hội xạ trị và phụ khoa châu Âu (GEC ESTRO), hiệp hội xạ trị áp sát Mỹ (ABS) đã đưa ra hướng dẫn về thể tích điều trị cho xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh CT, việc sử dụng MRI ở thời điểm chẩn đoán và trước áp sát giúp đạt độ chính xác cao nhất khi sử dụng xạ áp sát dưới hướng dẫn CT [10]. Đây cũng là mô hình phù hợp với các nước thu nhập trung bình - thấp với áp lực về số lượng bệnh nhân cũng như trang thiết bị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc áp dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời với xạ ngoài sử dụng kỹ thuật xạ trị VMAT có nâng liều hạch đồng thời đã đem lại tỷ lệ kiểm soát hạch vùng cao (97,2% ở thời điểm 3 năm). Việc kiểm soát hạch vùng tùy thuộc vào liều xạ tại hạch. Nghiên cứu của tác giả Wakatsuki và cộng sự (2014) trên 245 bệnh nhân ung thư cổ tử cung được điều trị xạ trị ngoài và áp sát có hoặc không có nâng liều hạch. Kết quả tác giả ghi nhận với liều xạ 50 Gy, tỷ lệ kiểm soát hạch chậu là 96,7% ở nhóm hạch kích thước nhỏ hơn 10mm và 75,7% ở nhóm hạch $\geq 10\text{ mm}$ ($p < 0,001$), có 9 trên 16 trường hợp tái phát hạch với liều xạ $\leq 58\text{ Gy}$, trong khi đó không có trường hợp nào tái phát trong số 21 trường hợp có hạch xạ với liều $> 58\text{ Gy}$ ($p = 0,0003$). [11]. Theo hướng dẫn của ESGO/ESTRO/ESP về điều trị ung thư cổ tử cung năm 2023, xạ trị ngoài ung thư cổ tử cung nên sử dụng kỹ thuật xạ VMAT hoặc IMRT với liều 45 Gy trong 25 phân liều hoặc 46 Gy trong 23 phân liều, hạch di căn nên được nâng liều đồng thời bằng xạ trị ngoài để đạt được tổng liều EQD2 là 60 Gy [2].

Trong khi tỷ lệ kiểm soát u tại chỗ, tại hạch vùng phụ thuộc nhiều vào kỹ thuật và liều xạ, thì tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân phụ thuộc vào giai đoạn hạch. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở thời điểm 2 năm, 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 81,9% và 76,4%. Nhóm bệnh nhân N2 có tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân ở thời điểm 2/3 năm là 54,5%/54,5%, nhóm N1 là 80,4%/76,2% và N0 là 100%/88,9%. Tác giả Horeweg và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 155 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IVA cho thấy tỷ lệ kiểm soát toàn thân ở thời điểm 3 năm là 72,6% và 5 năm là 70,2%, di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của tỷ lệ kiểm soát toàn thân ($p = 0,007$) [12].

Có nhiều mô hình tiên lượng bệnh khác nhau được xây dựng cho ung thư cổ tử cung. Trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống của tác giả He và cộng sự (2021) về các mô hình tiên lượng cho ung thư cổ tử cung, với nhóm giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng, tác giả phân tích trên 27 mô hình, trong đó các yếu tố tiên lượng được đưa vào mô hình như tình trạng di căn hạch gặp ở 23 mô hình (85%), kích thước u gặp trong 16 mô hình (59%), giai đoạn FIGO có trong 15 mô hình (56%), mô bệnh học (48%), tuổi (37%) [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi nhận thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ kiểm soát bệnh toàn thân với một số yếu tố bao gồm di căn hạch chủ bụng, di căn hạch chậu chung, kích thước hạch di căn. Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ kiểm soát toàn thân với thể tích HR-CTV trước điều trị và thời điểm xạ áp sát, xâm lấn parametrium, số lượng hạch chậu di căn, mô bệnh học, nồng độ Hb trước điều trị, tuổi. Do phác đồ điều trị đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh, vì vậy khi áp dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời với xạ trị ngoài VMAT có nâng liều đồng thời tại hạch di căn, cùng với việc áp dụng xạ trị trường chiếu mở rộng với trường hợp di căn từ 3 hạch chậu, di căn hạch chậu chung, di căn hạch chủ bụng và xạ trị áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D đã góp phần cải thiện kết quả sống thêm, điều đó có thể lý giải cho việc không tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thể tích HR-CTV ban đầu và trước xạ áp sát, số lượng hạch chậu di căn, xâm lấn parametrium với tỉ lệ kiểm soát bệnh toàn thân.

Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu là số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu chưa đủ lớn và cần thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá tốt hơn vai trò của phác đồ xạ VMAT và áp

sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong ung thư cổ tử cung.

5. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ VMAT kết hợp xạ áp sát dưới hướng dẫn hình ảnh 3D trong ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại hạch cao. Kiểu hình tái phát, di căn sau điều trị có xu hướng thay đổi với thất bại điều trị chủ yếu do di căn ngoài trường xạ. Tỷ lệ kiểm soát toàn thân phụ thuộc vào giai đoạn hạch. Di căn hạch chậu chung, hạch chủ bụng và kích thước hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của tỷ lệ kiểm soát toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. “Cancer Today.” Accessed: Feb. 12, 2024. [Online]. Available: <https://gco.iarc.who.int/today/>
- [2]. D. Cibula *et al.*, “ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*,” *International Journal of Gynecologic Cancer*, vol. 33, no. 5, May 2023, doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
- [3]. P. Knapp *et al.*, “The role of volumetric modulated arc therapy (VMAT) in gynaecological radiation therapy: A dosimetric comparison of intensity modulated radiation therapy versus VMAT,” *J Med Radiat Sci*, vol. 66, no. 1, pp. 44-53, Mar. 2019, doi: 10.1002/jmrs.311.

- [4]. R. Pötter *et al.*, “MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multi-centre prospective cohort study,” *The Lancet Oncology*, vol. 22, no. 4, pp. 538-547, Apr. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1.
- [5]. L.-T. Tan *et al.*, “Change in Patterns of Failure After Image-Guided Brachytherapy for Cervical Cancer: Analysis From the RetroEMBRACE Study,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 104, no. 4, pp. 895–902, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.038.
- [6]. Trần Đăng Ngọc Linh, “Hiệu quả xạ trị trong ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB,” Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh, 2014.
- [7]. C. L. Vale, J. F. Tierney, S. E. Davidson, K. J. Drinkwater, and P. Symonds, “Substantial Improvement in UK Cervical Cancer Survival with Chemoradiotherapy: Results of a Royal College of Radiologists’ Audit,” *Clinical Oncology*, vol. 22, no. 7, pp. 590-601, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.clon.2010.06.002.
- [8]. A. Sturdza *et al.*, “Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multi-center cohort study,” *Radiother Oncol*, vol. 120, no. 3, pp. 428-433, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.011.
- [9]. L. Fokdal *et al.*, “Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study” *Radiother Oncol*, vol. 120, no. 3, pp. 434-440, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.020.
- [10]. U. Mahantshetty *et al.*, “IBS-GEC ESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer,” *Radiother Oncol*, vol. 160, pp. 273-284, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.radonc.2021.05.010.
- [11]. M. Wakatsuki *et al.*, “Impact of boost irradiation on pelvic lymph node control in patients with cervical cancer,” *J Radiat Res*, vol. 55, no. 1, pp. 139-145, Jan. 2014, doi: 10.1093/jrr/rrt097.
- [12]. N. Horeweg *et al.*, “Efficacy and toxicity of chemoradiation with image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer,” *Int J Gynecol Cancer*, vol. 29, no. 2, pp. 257–265, Feb. 2019, doi: 10.1136/ijgc-2018-000057.
- [13]. B. He *et al.*, “Prediction Models for Prognosis of Cervical Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal,” *Front Public Health*, vol. 9, p. 654454, May 2021, doi: 10.3389/fpubh.2021.654454.

SO SÁNH KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ CISPLATIN CHU KỲ BA TUẦN VỚI CISPLATIN HẰNG TUẦN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ TẠI VÙNG TẠI BỆNH VIỆN K

**Tô Anh Dũng^{1*}, Nguyễn Văn Hải¹, Nguyễn Chí Việt¹,
Đào Thị Thanh Nhân¹, Vũ Thị Duyên¹**

TÓM TẮT:

Mục tiêu: So sánh sự tuân thủ, độc tính cấp và kết quả đáp ứng ban đầu của phác đồ cisplatin mỗi ba tuần so với cisplatin hằng tuần đồng thời với xạ trị trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung (UTCTC) tiến triển tại chỗ tại vùng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu trên 78 bệnh nhân UTCTC giai đoạn IB3-IVA (FIGO 2018) được điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin 40mg/m² hằng tuần hoặc cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần. Sự khác biệt về mức độ tuân thủ, độc tính và đáp ứng ban đầu của hai nhóm được ghi nhận.

Kết quả: Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều tuân thủ tốt phác đồ điều trị, với tỷ lệ hoàn thành xạ trị là 100% ở cả hai nhóm, tỷ lệ hoàn thành hóa chất lần lượt là 94,9% và 97,44% ở nhóm cisplatin hằng tuần và ba tuần ($p>0.05$). Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính thường gặp độ 1 và 2 chiếm 51,28% ở cả hai nhóm điều trị; từ độ 3 trở lên là 30,77% ở nhóm cisplatin hằng tuần so với 15,38% ở nhóm cisplatin ba tuần ($p=0.24$). Tỷ lệ độc tính đường tiêu hóa trên (nôn, buồn nôn) từ độ 3 trở lên cao hơn ở nhóm cisplatin mỗi ba tuần (12,82%; 2,56%) so với hằng tuần (0%;0%). Tỷ lệ đáp ứng tại chỗ tại vùng của cả hai nhóm tại thời điểm 3 và 6 tháng là tương tự nhau (100% ở nhóm hằng tuần so với 97,44% ở nhóm ba tuần, $p>0.05$).

Kết luận: Phác đồ cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần đồng thời với xạ trị trong điều trị UTCTC tiến triển tại chỗ tại vùng có tỷ lệ hoàn thành phác đồ, tỷ lệ đáp ứng tại chỗ tại vùng tương tự phác đồ cisplatin 40mg/m² hằng tuần. Tỷ lệ độc tính từ độ 3 trở lên trên nhóm cisplatin mỗi ba tuần cao hơn ở nhóm hằng tuần về độc tính đường tiêu hóa trên và thấp hơn ở độc tính hạ bạch cầu trung tính, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Tô Anh Dũng

Email: todung68@yahoo.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/9/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung tiến triển tại chỗ tại vùng, hóa xạ đồng thời với cisplatin mỗi ba tuần.

COMPARISON INITIAL RESULTS OF CONCURRENT CHEMORADIATION WITH TRIWEEKLY VERSUS WEEKLY CISPLATIN IN LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER AT K HOSPITAL

ABSTRACT:

Purpose: To compare the compliance, acute toxicities and initial response of tri-weekly versus weekly cisplatin concurrently with radiation in locally advanced cervical cancer.

Materials and methods: Retrospective study of 78 patients with stage IB3-IVA cervical cancer according to FIGO 2018 treated concurrent chemoradiation with cisplatin 40 mg/m² weekly or cisplatin 75 mg/m² tri-weeks. Differences in compliance, acute toxicities and initial response between the two groups were noted.

Results: All patients in the study tolerated well with the treatment regimens, with the radiation completion rate being 100% in both groups, the chemotherapy completion rate being 94.9% and 97.44% in the weekly and tri-weekly cisplatin groups, respectively ($p > 0.05$). Grade 1 and 2 neutropenia was common, accounting for 51.28% in both treatment groups; $\geq$ grade 3 was 30.77% in the weekly cisplatin group compared to 15.38% in the triweekly group ($p = 0.24$). The rate of upper gastrointestinal toxicity (vomiting, nausea) $\geq$ grade 3 was higher in the triweekly cisplatin group (12.82%; 2.56%) than in the weekly group (0%; 0%). The local response rates at 3 and 6 months were similar in both groups (100% in weekly group vs. 97,44% in triweekly group, $p > 0.05$).

Conclusion: The cisplatin 75 mg/m² tri-week concurrently with radiation in the treatment of locally advanced cervical cancer had a similar completion and local response rate compare to weekly regimen. $\geq$ grade 3 toxicities in the cisplatin triweekly group was higher in the upper gastrointestinal toxicity and lower in the neutropenia, but there was no statistical significance.

Keywords: Locally advanced cervical cancer, triweekly cisplatin-based chemoradiation therapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một trong số những ung thư phổ biến trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Theo số liệu từ GLOBOCAN 2022, tại Việt Nam, trong các ung thư phụ khoa, ung thư cổ tử cung đứng thứ 2 về tỷ lệ mắc mới với 4.612 ca/năm và đứng đầu về tỷ lệ tử vong với 2.571 trường hợp tử vong/năm [1]. Ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng chiếm tỷ lệ lớn với khoảng ~37% tổng số

ca tại thời điểm chẩn đoán [2]. Điều trị chính cho nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển tại chỗ tại vùng là xạ trị đồng thời với cisplatin [3]. Tuy nhiên, phác đồ cisplatin tối ưu về liều cũng như khoảng cách giữa hai chu kỳ hóa trị còn chưa được rõ ràng. Hầu hết các nghiên cứu sử dụng phác đồ cisplatin 40mg/m² hằng tuần, tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy phác đồ cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần cải thiện sống thêm. Kết quả từ nghiên cứu pha

2 của tác giả Sang Young Ryu và cs (2011): nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung điều trị với phác đồ cisplatin mỗi 3 tuần cho thấy khả năng dung nạp cũng như hoàn thành phác đồ tốt và cải thiện OS 5 năm [4]. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: so sánh sự tuân thủ, độc tính cấp và kết quả đáp ứng ban đầu giữa hai nhóm bệnh nhân hóa xạ trị sử dụng phác đồ cisplatin hằng tuần và cisplatin ba tuần.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện K từ tháng 3/2023 đến tháng 5/2024, với tổng số 78 bệnh nhân.

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh ung thư cổ tử cung thể mô bệnh học: UTBM vảy, UTBM tuyến, UTBM tuyến vảy.

FIGO 2018: IB3 - IVA.

Tuổi từ 18 tuổi trở lên.

PS: 0-2.

Bệnh nhân đủ điều kiện để điều trị hóa xạ trị đồng thời.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân ung thư cổ tử cung đã được điều trị hóa trị, xạ trị trước đó.

Bệnh nhân có ung thư kép hoặc đang được điều trị ung thư kép.

Bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán mắc bệnh tự miễn hoặc bệnh lý phối hợp nghiêm trọng.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với cisplatin hoặc các dược chất khác chứa platinum khác.

Bệnh nhân mang thai, đang cho con bú.

Bệnh nhân đang có bệnh lý hoặc tình trạng y khoa nghiêm trọng.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu.

2.4. Phác đồ điều trị

- Xạ trị:

Cả hai nhóm có phác đồ xạ trị tương tự nhau, bệnh nhân được xạ ngoài toàn khung chậu liều 45-50Gy/25fx và xạ trị áp sát suất liều cao trong 3-4 phân liều, 1-2 phân liều áp sát/tuần.

- Hóa trị:

Nhóm cisplatin hằng tuần:

Bệnh nhân được điều trị 5 chu kỳ cisplatin, khoảng cách giữa hai chu kỳ là 1 tuần với liều là 40mg/m² da được pha trong 500ml NaCl 0,9% truyền trong một đến hai giờ. Hóa trị được truyền trước khi xạ trị.

Nhóm cisplatin ba tuần:

Bệnh nhân được điều trị 3 chu kỳ cisplatin, khoảng cách giữa hai chu kỳ là 3 tuần với liều là 75mg/m² da được pha trong 500ml NaCl 0,9% truyền trong một đến hai giờ. Hóa trị được truyền trước khi xạ trị ngày 1, 22, 43.

2.5. Chỉ số, biến số nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân: tuổi (năm), hemoglobin thời điểm nhập viện (g/l), kích thước u theo cộng hưởng từ (mm), giai đoạn bệnh (FIGO 2018), mô bệnh học, tình trạng di căn hạch

Sự hoàn thành phác đồ điều trị: Hoàn thành hóa trị, xạ trị theo phác đồ điều trị của nghiên cứu, tổng thời gian xạ trị (ngày).

Độc tính cấp: Phân độ theo CTCAE v5.0.

Tỷ lệ đáp ứng thời điểm 3 tháng và 6 tháng: RECIST 1.1.

So sánh hai trung bình sử dụng T test, so sánh tỷ lệ sử dụng test khi bình phương và Fisher exact test.

2.6. Xử lý số liệu

Thông kê và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Cisplatin hằng tuần	Cisplatin ba tuần	p
Số lượng BN	39	39	
Tuổi (năm)	51.72±1.96 (24-73)	52.41±1.69 (33-71)	0.79
Hemoglobin lúc nhập viện (g/l)	125.31±2.74	127±2.18	0.63
Kích thước u (mm)	45.41±1.26	43.1±1.38	0.22
Giai đoạn bệnh			0.61
IB3	2(5,1%)	1(2,6%)	
II	13(33,33%)	17(43,59%)	
III	24(61,54%)	21(53,85%)	
IVA	0	0	
Mô bệnh học			0.74
SCC	35(89,7%)	33(84,6%)	
Khác	4(10,3%)	6(15,4%)	
Di căn hạch	23(58,97%)	19(48,72%)	0.36

Đặc điểm lâm sàng của hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu là tương đồng nhau về phân bố tuổi, nồng độ hemoglobin thời điểm nhập viện,

phân loại mô bệnh học, kích thước u và giai đoạn bệnh thời điểm nhập viện ($p>0.05$).

Bảng 2: Sự hoàn thành phác đồ điều trị

Điều trị	Cisplatin hằng tuần, n(%)	Cisplatin ba tuần, n(%)	p
Hóa chất			
+ Truyền đủ chu kỳ hóa chất	37 (94.9)	38 (97.44)	1.0
+ Truyền không đủ chu kỳ hóa chất			
1	0	0	
2	0	1(2.56)	
3	0	/	
4	2(5.1)	/	
Xạ trị			
+ Hoàn thành xạ trị	39 (100)	39 (100)	
+ Tổng thời gian xạ trị (ngày)			0.46
<50	34 (87.18)	36 (92.31)	
≥50	5 (12.82)	3 (7.69)	

Hai phác đồ hóa trị đều có tỷ lệ hoàn thành đầy đủ số chu kỳ hóa chất lần lượt ở nhóm cisplatin hằng tuần và cisplatin ba tuần là 94,9% và 97,44%, chỉ có 2 bệnh nhân ở nhóm

cisplatin hằng tuần điều trị được 4 đợt hóa chất và 1 bệnh nhân ở nhóm cisplatin ba tuần điều trị được 2 đợt hóa chất. Nhóm cisplatin hằng tuần và ba tuần có tỷ lệ bệnh nhân điều trị dưới 50 ngày lần lượt là 87,18% và 92,31%.

Bảng 3: Độc tính cấp tính

Độc tính	Cisplatin hằng tuần, n(%)		Cisplatin 3 tuần, n(%)		p
	Độ 1-2	≥ Độ 3	Độ 1-2	≥ Độ 3	
Hạ BCTT	20(51.28)	12(30.77)	20(51.28)	6(15.38)	0.24
Hạ tiểu cầu	18(46.15)	0	12(30.77)	0	/
Buồn nôn	32(82.05)	0	30(76.92)	1(2.56)	0.49
Nôn	15(38.46)	0	15(38.46)	5(12.82)	0.06
Tăng Creatinin	4(10.26)	0	3(7.69)	0	/

Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 1-2 đều là 51,28% ở cả hai nhóm, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 là 30,77% ở nhóm cisplatin hằng tuần và 15,38% ở nhóm cisplatin ba tuần. Không ghi nhận bệnh nhân nào hạ tiểu cầu độ 3-4, có 18 bệnh nhân chiếm 46,15% bệnh nhân nhóm cisplatin hằng tuần có hạ tiểu cầu độ 1-2 và 12 bệnh nhân chiếm 30,77% bệnh nhân nhóm cisplatin mỗi ba tuần. Tương tự không ghi nhận trường hợp nào tăng creatinin độ 3-4, chỉ có

lần lượt 10,26% và 7,69% bệnh nhân ở nhóm cisplatin hằng tuần và ba tuần tăng creatinin độ 1-2. Độc tính trên đường tiêu hóa ghi nhận là nôn và buồn nôn, trong đó buồn nôn là độc tính phổ biến gặp ở 82,05% và 76,92% ở nhóm hằng tuần và ba tuần theo thứ tự. Chỉ có 1 bệnh nhân có buồn nôn độ 3-4 chiếm 2,56% và 5 bệnh nhân gặp độc tính nôn ≥ độ 3 chiếm 12,82% bệnh nhân và chỉ gặp ở nhóm bệnh nhân điều trị cisplatin mỗi ba tuần.

Bảng 4: Đáp ứng sau điều trị

Đáp ứng điều trị	Cisplatin hằng tuần, n(%)				Cisplatin ba tuần, n(%)				p
	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Không thay đổi	Bệnh tiến triển	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Không thay đổi	Bệnh tiến triển	
Sau 3 tháng	39 (100)	0	0	0	38 (97.44)	1	0	0	1.0
Sau 6 tháng	39 (100)	0	0	0	38 (97.44)	1	0	0	1.0

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau điều trị ở nhóm cisplatin hằng tuần 100%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau điều trị ở nhóm cisplatin ba tuần là 97,44%

4. BÀN LUẬN

Năm thử nghiệm lâm sàng lớn được thực hiện bởi Nhóm ung thư phụ khoa (GOG), RTOG và Nhóm Ung thư Tây Nam cho kết quả cải thiện sống còn và giảm nguy cơ tử vong 30-50% ở nhóm có sử dụng hóa trị đồng thời nền tảng platinum trong quá trình xạ trị vùng chậu

so với nhóm chỉ xạ trị đơn thuần hoặc xạ trị kết hợp với hóa chất không phải platinum. Trong số 5 nghiên cứu này, có hai thử nghiệm sử dụng phác đồ cisplatin 40mg/m² hằng tuần và ba thử nghiệm sử dụng cisplatin ba tuần với liều 50-75mg/m² kết hợp với 5-FU [5]. Mặc dù những phân tích gộp cho thấy hóa xạ trị đồng thời nền tảng platinum cải thiện tỷ lệ sống thêm 5 năm thêm 6%, nhưng liều cisplatin tối ưu cũng như khoảng cách giữa hai chu kỳ hóa trị vẫn chưa được biết rõ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi bước đầu khảo sát tỷ lệ hoàn thành phác đồ, tỷ lệ độc tính cấp và tỷ lệ đáp ứng giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ cisplatin 40mg/m² hằng tuần và cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển tại chỗ tại vùng.

Nghiên cứu pha 2 của tác giả Sang Young Ryu và cs (2011) thực hiện trên 104 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn FIGO IIB-IVA, so sánh hóa xạ đồng thời với phác đồ cisplatin 40mg/m² hằng tuần và cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển tại chỗ tại vùng, cho thấy tất cả bệnh nhân trong hai nhóm đều dung nạp tốt với phác đồ điều trị, với tỷ lệ hoàn thành chu kỳ hóa trị cao, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ hoàn thành phác đồ giữa hai nhóm (86,3% ở nhóm hằng tuần và 92,5% ở nhóm ba tuần). Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3-4 cao hơn ở nhóm cisplatin hằng tuần (39,2%) so với nhóm cisplatin ba tuần (22,6%) (p=0.03). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm cisplatin ba tuần (88,7%) so với nhóm cisplatin hằng tuần (66,5%) [6].

Một nghiên cứu khác của tác giả Katke và cs (2021) thực hiện trên 212 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB hóa xạ đồng thời với phác đồ cisplatin 40mg/m² hằng tuần trong

năm chu kỳ và cisplatin 100mg/m² mỗi ba tuần trong hai chu kỳ cho kết quả: Độc tính cấp tính thường gặp là hạ bạch cầu độ 1-2, tỷ lệ độc tính trên đường tiêu hóa trên và dưới cao hơn ở nhóm điều trị phác đồ cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần có ý nghĩa thống kê (57% và 42,7%, p<0.05) [7].

Nghiên cứu công bố năm 2021 của tác giả Bhaskar Sandeep và cs, trên 110 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển tại chỗ tại vùng giai đoạn IIB-IVA được phân làm hai nhóm, một nhóm điều trị với cisplatin 75mg/m² mỗi 3 tuần trong ba chu kỳ với nhóm được điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin hằng tuần 40mg/m² hằng tuần trong sáu chu kỳ. Kết quả cho thấy tất cả bệnh nhân trong hai nhóm đều dung nạp điều trị tốt. Tỷ lệ hoàn thành hóa xạ trị ở hai nhóm lần lượt là 86,63% và 80%. Tổng thời gian điều trị trung bình của nhóm ba tuần là 54.63 ngày và nhóm hằng tuần là 51.34 ngày. Tỷ lệ độc tính nôn, hạ bạch cầu trung tính và hạ bạch cầu độ 3-4 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm ba tuần so với nhóm cisplatin hằng tuần. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại thời điểm 6 tháng là 90,91% ở cả hai nhóm điều trị [8].

Tác giả Trần Đặng Ngọc Linh và cs (2023) tiến hành nghiên cứu trên 52 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IB2, IIB và IIIB được điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin 40mg/m² hoặc cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần, cho kết quả: tỷ lệ hoàn thành xạ trị hai nhóm đều là 100%, tỷ lệ hoàn thành hóa trị nhóm ba tuần là 100% so với 96,3% ở nhóm cisplatin hằng tuần. Tỷ lệ độc tính nhóm ba tuần so với hằng tuần: hạ BCTT độ 3-4 ở lần lượt là 16,7% và 18,5% (p>0.05); hạ tiểu cầu độ 1-2 lần lượt là 16,7% và 22,2% (p>0.05); tỷ lệ nôn độ 3-4 lần lượt là 20,8% và 3,7%(p>0.05) [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hoàn thành xạ trị là 100% ở cả hai nhóm nghiên cứu, tỷ lệ hoàn thành hóa trị là 94,9% ở nhóm cisplatin hằng tuần và 97,44% ở nhóm cisplatin mỗi ba tuần, kết quả này tương tự với kết quả thu được của các tác giả trước đó, với tỷ lệ hoàn thành phác đồ cao và dù có cao hơn so với phác đồ hằng tuần, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=1$). Trong đó, chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân ở nhóm ba tuần truyền được 2 chu kỳ hóa trị do hạ tiểu cầu; hai bệnh nhân nhóm hằng tuần chỉ truyền được 4 chu kỳ hóa trị do độc tính trên gan và thận. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, có 12,82% bệnh nhân nhóm cisplatin hằng tuần và 7,69% bệnh nhân nhóm cisplatin ba tuần có tổng thời gian xạ trị từ 50 ngày trở lên nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân gây kéo dài thời gian xạ trị không liên quan tới độc tính mà là do nghỉ xạ do nghỉ lễ hoặc máy xạ trị hỏng. Theo hướng dẫn điều trị của ESGO/ESTRO/ESP 2023 khuyến cáo tổng thời gian xạ trị không nên kéo dài quá 7 tuần, thời gian điều trị kéo dài khiến giảm tỷ lệ kiểm soát tại chỗ [10].

Chủ yếu gặp độc tính độ 1 và 2 ở cả hai phác đồ cisplatin trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính thường gặp độ 1 và 2 chiếm 51,28% ở cả hai nhóm điều trị; từ độ 3 trở lên là 30,77% ở nhóm cisplatin hằng tuần so với 15,38% ở nhóm cisplatin ba tuần ($p=0.24$) và không có trường hợp sốt hạ bạch cầu độ 4. Lý giải cho kết quả này có thể là do khoảng cách giữa hai chu kỳ hóa trị dài hơn nên tủy xương có thời gian hồi phục. Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả Sang Young Ryu [6] và tác giả Katke [7] (2021), nhưng xu hướng cao hơn so với tỷ lệ trong nghiên cứu của Trần Đặng Ngọc Linh (2023) [9].

Ngoài ra, tỷ lệ hạ tiểu cầu độ 1-2 và tỷ lệ tăng creatinin cao hơn ở nhóm cisplatin hằng tuần và không có bệnh nhân hạ tiểu cầu và tăng creatinin độ 3-4 ở cả hai nhóm; nhưng tỷ lệ độc tính trên đường tiêu hóa trên (nôn, buồn nôn) từ độ 3 trở lên lại cao hơn ở nhóm truyền cisplatin mỗi ba tuần (12,82%; 2,56%) so với truyền hằng tuần (0%; 0%), tuy nhiên khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít. Những kết quả này khá tương đồng với kết quả của các tác giả đã đưa ra. Những bệnh nhân gặp độc tính trên đường tiêu hóa thường được kê thuốc hỗ trợ.

Tỷ lệ đáp ứng tại ở cả hai nhóm bệnh nhân ở hai thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau điều trị đều rất cao: 100% ở nhóm hằng tuần và 97,44% ở nhóm ba tuần, tương tự với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Bhaskar Sandeep và cs (2021) là 90,91%.

Do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế, và cần thêm thời gian theo dõi để có thể đánh giá về kết quả sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm điều trị.

5. KẾT LUẬN

Phác đồ cisplatin 75mg/m² mỗi ba tuần đồng thời với xạ trị trong điều trị ung thư cổ tử cung tiến triển tại chỗ tại vùng là tỷ lệ hoàn thành phác đồ, tỷ lệ đáp ứng tại chỗ tại vùng tương tự phác đồ cisplatin 40mg/m² hằng tuần. Tỷ lệ độc tính từ độ 3 trở lên trên nhóm cisplatin mỗi ba tuần cao hơn ở nhóm độc tính trên đường tiêu hóa trên và thấp hơn ở độc tính hạ bạch cầu trung tính, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
- [2]. Monk BJ, Tan DSP, Hernández Chagüi JD, et al. Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(12):1531-1539. doi:10.1136/ijgc-2022-003801
- [3]. Pang SS, Murphy M, Markham MJ. Current Management of Locally Advanced and Metastatic Cervical Cancer in the United States. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(6):417-422. doi:10.1200/OP.21.00795
- [4]. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer - PubMed. Accessed August 3, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840137/>
- [5]. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer - PubMed. Accessed August 4, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202165/>
- [6]. Ryu SY, Lee WM, Kim K, et al. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e577-581. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.002
- [7]. Katke A, Nanda R, Thejaswini B, et al. Weekly vs. tri-weekly cisplatin based chemoradiation in carcinoma cervix: a prospective randomized study of toxicity and compliance. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2021;26(6):948-954. doi:10.5603/RPOR.a2021.0115
- [8]. Sandeep B. Weekly versus Tri-weekly Cisplatin Concurrent with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Carcinoma Cervix: A Prospective Study.
- [9]. TRAN DNL, DUONG HM, DANG LQT. Comparison of toxicities in weekly versus triweekly cisplatin based chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *J VIETNAM Oncol.* Published online 2023:75-83.
- [10]. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(5). doi:10.1136/ijgc-2023-004429

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 GIỮA - DƯỚI GIAI ĐOẠN CT3N0-2M0 BẰNG KỸ THUẬT IMRT/VMAT

Võ Văn Xuân^{1*}, Vũ Xuân Huy¹, Quách Thị Dung¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N-0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu 46 BN ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 được điều trị hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT liều 41.4Gy/23f và phẫu thuật từ tháng 01/2020 - 6/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 57. Triệu chứng thường gặp nhất là nuốt nghẹn 84%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 43%. Các độc tính liên quan đến xạ trị chủ yếu là viêm niêm mạc thực quản (24%) và viêm da (28%), đều ở mức độ 1.

Kết luận: Hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT là phác đồ hiệu quả và dung nạp tốt trong điều trị ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0.

Từ khóa: Hóa xạ trị tiền phẫu, ung thư thực quản, kỹ thuật IMRT/VMAT.

RESULTS OF PREOPERATIVE CHEMORADIATION THERAPY FOR 1/3 MIDDLE-DISTAL ESOPHAGEAL CANCER STAGE CT3N0-2M0 USING IMRT/VMAT TECHNIQUE

ABSTRACT:

Objectives: To evaluate the preoperative chemoradiotherapy results for middle-distal esophageal cancer stage cT3N0-2M0 using the IMRT/VMAT technique.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Xuân

Email: xuandr64@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/8/2024

Ngày duyệt bài: 10/9/2024

Patients and methods: Description study of 46 patients with middle-distal esophageal cancer stage cT3N0-2M0 using the IMRT/VMAT technique (41.4Gy/ 23f) and esophagectomy between January 2020 and June 2024.

Results: The mean age of the study group was 57 years. The most common symptom was dysphagia (84%). The pathologic complete response was 43%. The main toxicities associated with radiotherapy were esophagitis (24%) and dermatitis (28%), and were all grade 1.

Conclusion: Preoperative chemoradiotherapy using the IMRT/VMAT technique is an effective treatment in middle-distal esophageal cancer stage cT3N0-2M0.

Keywords: Preoperative chemoradiotherapy, esophageal cancer, IMRT/VMAT technique.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư thực quản đứng thứ 11 về tỷ lệ mắc (511.054 ca mắc mới) và thứ 7 về tỷ lệ tử vong (445.391 ca tử vong) [1]. Tại Việt Nam, năm 2022 cũng ghi nhận tổng cộng 3.686 trường hợp ung thư thực quản và có 3.470 trường hợp tử vong do ung thư thực quản.

Điều trị ung thư thực quản giai đoạn tại chỗ tại vùng là điều trị đa mô thức, xạ trị kết hợp với hóa chất và phẫu thuật là nền tảng. Trong đó, hóa xạ đồng thời tiền phẫu đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho ung thư thực quản giai đoạn II - IVA.

Hóa xạ tiền phẫu giúp giảm giai đoạn, giảm kích thước khối u tạo thuận lợi cho phẫu thuật, đồng thời giúp giảm tỷ lệ tái phát tại vùng, tăng thời gian sống thêm cho người bệnh. Điều này đã được chứng minh qua hai nghiên cứu pha III CROSS [2] và CALGB 9871[3]. Trong nghiên cứu CROSS, 29% BN đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Qua đó, hóa xạ đồng thời tiền phẫu đã trở thành điều trị nền tảng trong điều trị ung thư thực quản. Tuy nhiên, hóa xạ trị cũng dẫn đến một số tác dụng không mong muốn, trong nghiên cứu CROSS 100% bệnh nhân được sử dụng kỹ thuật 3D và khoảng 20% BN xuất hiện các độc tính liên quan đến điều trị từ độ 3 trở lên. Để tối ưu hóa vai trò của xạ trị,

các kỹ thuật xạ trị hiện đại đã được nghiên cứu không ngừng, trong đó phải kể đến kỹ thuật điều biến liều IMRT/VMAT với ưu điểm tăng khả năng tập trung liều vào khối u và giảm tác dụng phụ trên cơ qua lành.

Tác giả Angelo Tozzi cùng các cộng sự cũng tiến hành nghiên cứu hiệu quả hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật VMAT trên BN ung thư thực quản, kết quả cho thấy tất cả các bệnh nhân PT đều đạt diện cắt R0, tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học đạt 67%, trong đó có 27% đáp ứng hoàn toàn trong khi các độc tính liên quan điều trị thường ở mức độ 1 và 2 [4]. Từ đó thấy rằng xạ trị bằng kỹ thuật điều biến liều IMRT/VMAT trong điều trị ung thư thực quản là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn.

Với mong muốn cải thiện thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư thực quản có khả năng phẫu thuật, chúng tôi tiến hành đề tài chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu:

- Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn cT3N0-2M0.

- Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm

BN có chẩn đoán xác định là ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 tại Bệnh viện K được điều trị hóa xạ tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT liều 41.4 Gy/23f và phẫu thuật từ tháng 01/2020 - 6/2024.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

Được chẩn đoán xác định ung thư thực quản 1/3 giữa dưới giai đoạn cT3N0-2M0.

Có kết quả mô bệnh học SCC hoặc AC.

Chỉ số toàn trạng từ 0-2 điểm theo ECOG.

Chức năng gan Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B...

Tuổi từ 18-75

Chức năng cơ quan, tuỷ xương trong giới hạn cho phép:

+ Hemoglobin $\geq 90\text{g/l}$, số lượng bạch cầu hạt $\leq 1,5\text{ G/l}$.

+ Số lượng tiểu cầu $\geq 100\text{G/l}$.

+ Billirubin < 1.5 lần giới hạn trên cho phép.

+ Creatinin $< 120\text{Mmol/l}$.

+ FEV1 $> 1.5\text{ l}$.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Ung thư đồng thời.

Tiền sử điều trị hóa chất và xạ trị trước đó.

Bệnh nhân mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng.

Suy tim NYHA III/ IV, nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng, rối loạn nhịp.

2.3. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được xác định bằng công thức áp dụng cho nghiên cứu ngang mô tả với tỷ lệ đáp ứng ước tính theo nghiên cứu thử nghiệm CROSS với $p=0.29$, độ chính xác mong muốn là 0.15, khoảng tin cậy 95%. Cỡ mẫu tối thiểu: 35 BN.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.5. Cách thức tiến hành

Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị.

Đánh giá bệnh nhân sau điều trị.

2.6. Phân tích số liệu

Số liệu được nhập và phân tích sử dụng phần mềm SPSS 26.0. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm BN nghiên cứu:

- Đánh giá đáp ứng:

+ Đánh giá đáp ứng trên cận lâm sàng: kết quả chụp CLVT, nội soi dạ dày thực quản. BN được đánh giá đáp ứng sau 4-6 tuần kể từ khi kết thúc hóa xạ đồng thời.

+ Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học sau phẫu thuật.

- Các tác dụng phụ của xạ trị, hoá trị đồng thời:

+ Viêm da.

- + Viêm phổi.
- + Viêm thực quản.
- + Độc tính tim mạch.
- + Độc tính huyết học.
- Các tiêu chuẩn đánh giá:

Các tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Đánh giá đáp ứng của u thực quản không thể đo lường trên nội soi thực quản.

Tiêu chuẩn đánh giá mức độ thoái lui của u thực quản trên GPB -Tumor regression grade(TRG).

Đánh giá độc tính cấp theo thang điểm RTOG/EORTC; độc tính muộn theo tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại CT-CAE 4.03.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Phương pháp điều trị đã được đưa vào hướng dẫn điều trị tiêu chuẩn trong điều trị ung thư thực quản.

Có sự cho phép của bệnh viện.

Có sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n=46
Tuổi (năm): Trung bình (khoảng)	57 (46-71)
Giới: n (%)	
Nam	46 (100)
Nữ	0 (0)
Chỉ số toàn trạng (ECOG): n (%)	
0	30 (65)
1	16 (35)

Đặc điểm	n=46
Vị trí u nguyên phát: n (%)	
TQ 1/3 G	15 (33)
TQ 1/3 D	30 (65)
TQ 1/3 G- D	01 (2)
Chiều dài u(cm): Trung bình (khoảng)	5.5 (3.0-8.0)
Thể giải phẫu bệnh: n (%)	n=46
SCC	45 (98)
AC	1 (2)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 57 ± 6 tuổi. 100% BN nghiên cứu là nam.

Thể giải phẫu bệnh của nhóm nghiên cứu chủ yếu là SCC (98%).

Bảng 2: Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Nuốt nghẹn	39	84
Gầy sút	31	67
Đau ngực	5	11
Nôn máu	01	2

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là nuốt nghẹn (84%) và gầy sút cân (67%).

Bảng 3: Phác đồ hóa chất

Phác đồ	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
PC	22	48
CF	11	24
FOLFOX	13	28
Tổng	46	100

Nhận xét: Phác đồ chủ yếu được sử dụng trong hóa xạ đồng thời tiền phẫu là phác đồ PC.

3.2. Đánh giá đáp ứng

Bảng 4: Đáp ứng sau điều trị hóa xạ đồng thời

Đáp ứng trên cận lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
+ Đáp ứng hoàn toàn	15	33
+ Đáp ứng một phần	28	58
+ Không đáp ứng	4	9

Nhận xét: Trên cân lâm sàng 33% BN đáp ứng hoàn toàn, 58% BN đáp ứng một phần.

Bảng 5: Đáp ứng sau phẫu thuật

Đáp ứng trên MBH	Số BN	Tỷ lệ %
+ Đáp ứng hoàn toàn	19	43
+ Đáp ứng một phần	24	50
+ Không đáp ứng	3	7

Diện cắt	Số BN	Tỷ lệ %
+ R0	45	98
+ R1	1	2
+ R2	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ BN đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học lên tới 43% pT0N0, 98% bệnh nhân đạt diện cắt R0.

Bảng 6: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên MBH với KT xạ trị

	IMRT	VMAT	Tổng	p=0.45
Đáp ứng hoàn toàn trên MBH	7 37%	12 63%	19 100%	
Đáp ứng không hoàn toàn trên MBH	13 48%	14 52%	27 100%	
Tổng	20 43%	26 57%	100%	

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học giữa kỹ thuật xạ IMRT và VMAT với p = 0.45.

Bảng 7: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên MBH với phác đồ HC

	CF	FOLFOX	PC	Tổng	p=0.5
Đáp ứng hoàn toàn trên MBH	6 32%	4 21%	9 47%	19 100%	
Đáp ứng không hoàn toàn trên MBH	5 19%	9 33%	13 48%	27 100%	
Tổng	11 24%	13 28%	22 48%	46 100%	

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học giữa các phác đồ hóa chất PC, FOLFOX và CF với p=0.5.

Bảng 8: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến xạ trị

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm niêm mạc thực quản	35	76	11	24	0	0	0	0	0	0
Viêm da	33	72	13	28	0	0	0	0	0	0
Viêm phổi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Độc tính tim mạch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Các tác dụng phụ liên quan đến xạ trị thường gặp nhất là viêm thực quản (24%) và viêm da (28%), trong đó, các tác dụng phụ đều

gặp ở độ 1 và không làm gián đoạn quá trình điều trị. Không có bệnh nhân nào bị viêm phổi do xạ hoặc gặp phải các độc tính tim mạch do xạ trị.

Bảng 9: Tác dụng không mong muốn liên quan hóa chất

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Thiếu máu	27	59	16	35	3	6	0	0	0	0
Hạ BC	12	26	18	39	12	26	3	7	1	2
Hạ BCTT	32	70	9	20	1	2	3	6	1	2
Hạ TC	31	67	10	22	2	4	3	7	0	0
Tăng AST	35	76	11	24	0	0	0	0	0	0
Tăng ALT	35	76	9	20	2	4	0	0	0	0
Tăng Ure	35	76	9	20	2	4	0	0	0	0
Tiêu Creatinin	45	98	1	2	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp nhất là hạ bạch cầu (74%) thiếu máu (41%), hạ tiểu cầu (33%). Độc tính hạ bạch cầu thường xảy ra trên nhóm BN sử dụng phác đồ CF/FOLFOX. Các BN hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên được dự phòng kích bạch cầu, không có bệnh nhân nào sốt hạ bạch cầu hoặc phải truyền máu và các chế phẩm máu trong quá trình hóa xạ đồng thời.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả điều trị của phác đồ hóa xạ tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT trên 46 BN ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2 M0 tại Bệnh viện K. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 57±6 tuổi, 100% nhóm BN là nam. Tương tự nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Anh với độ tuổi trung bình 54, tỷ lệ nam/nữ là 34/1. Tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 55 tuổi với tỷ lệ nam là 98%. Điều này phù hợp với dịch tễ ung thư thực quản ở Việt Nam chủ yếu là nam giới, thể giải phẫu bệnh SCC do liên quan tới yếu tố nguy cơ rượu bia, thuốc lá.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là nuốt nghẹn (84%) và gầy sút cân (67%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, u thực quản 1/3 dưới chiếm 65% và thể giải phẫu bệnh chủ yếu là

SCC (98%), chiều dài u trung bình là 5.5cm. Các phác đồ hóa chất được sử dụng trong nghiên cứu PC (48%), FOLFOX (28%), CF (24%).

Về đáp ứng sau điều trị, 33% đáp ứng hoàn toàn trên cận lâm sàng và 43% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Tỷ lệ diện cắt R0 đạt 98%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu CROSS (29%). Điều này có thể được giải thích do đối tượng bệnh nhân UT thực quản thể giải phẫu bệnh SCC trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là thể SCC chiếm 98% cao hơn ở nghiên cứu CROSS là 24% (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nhóm BN có thể GPB SCC của nghiên cứu CROSS đạt 49%). Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi, tương tự kết quả của các nghiên cứu của các tác giả trong nước Nguyễn Thị Hà [5] (pCR đạt 43%), Phạm Thị Bình Minh [6] (pCR 40%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa nhóm BN sử dụng kỹ thuật xạ VMAT và IMRT không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học với p=0.45. Từ đó cho thấy hóa xạ tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT/VMAT trong điều trị ung thư thực quản là phương pháp hiệu quả.

Tác dụng phụ liên quan đến xạ trị hay gặp nhất của phác đồ là viêm thực quản 24%, viêm

da 28%. Các tác dụng phụ đều là độ 1 và không làm gián đoạn quá trình điều trị của bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào bị viêm phổi do xạ hoặc gặp phải các độc tính tim mạch do xạ trị. Các tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà với 7,5% viêm thực quản độ 3 và 2,3% bệnh nhân viêm phổi. Điều này có thể được giải thích do kỹ thuật xạ thực hiện trong hai nghiên cứu khác nhau, trong nghiên cứu của chúng tôi 100% BN sử dụng kỹ thuật IMRT/VMAT.

Các tác dụng phụ liên quan đến hóa chất hay gặp nhất là hạ bạch cầu (74%) và thiếu máu (41%), chủ yếu độ 1-2. Có 9% BN hạ BC độ 3, các bệnh nhân này được điều trị phác đồ FOLFOX/CF. Các BN hạ bạch cầu trung tính độ 3 trở lên được dự phòng kích bạch cầu, không có bệnh nhân nào sốt hạ bạch cầu hoặc phải truyền máu và các chế phẩm máu trong quá trình hóa xạ đồng thời. Các tác dụng phụ khác như tăng AST, ALT, Ure, Creatinin đều chiếm tỷ lệ thấp và chủ yếu độ 1.

Từ các kết quả trên chúng tôi nhận thấy hóa xạ trị tiền phẫu trong điều trị ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT là phương pháp hiệu quả và an toàn.

5. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị tiền phẫu trong điều trị ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kỹ thuật IMRT/VMAT là kỹ thuật hiệu quả và an toàn. Cụ thể tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên MBH đạt 43%; 98% BN đạt diện cắt R0. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học khác nhau giữa nhóm BN sử dụng kỹ thuật xạ trị IMRT với VMAT. Ngoài ra, các dụng phụ liên quan đến xạ trị thường đều ở mức độ nhẹ và không làm gián đoạn quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020. Accessed April 27, 2024. <https://www.iarc.who.int/news-events/the-global-landscape-of-esophageal-squamous-cell-carcinoma-and-esophageal-adenocarcinoma-incidence-and-mortality-in-2020-and-projections-to-2040-new-estimates-from-globocan-2020>
- [2]. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6
- [3]. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(7):1086-1092. doi:10.1200/JCO.2007.12.9593
- [4]. Tozzi A, Iftode C, Cozzi L, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Volumetric-modulated Arc Therapy for Medium-distal Oesophageal and Gastro-oesophageal Junction Carcinoma. *Anticancer Res*. 2015;35(7):4109-4116.



- [5]. Nguyễn TH, Trịnh LH. Kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II, III tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp Chí Học Việt Nam*. 2021;506(1). doi:10.51298/vmj.v506i1.1178
- [6]. Minh PTB, Anh CTT. Kết quả của hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản giai đoạn II, III tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh. *J 108 - Clin Med Pharmacy*. Published online May 5, 2023. doi:10.52389/ydls.v18i0.1777

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TRƯỚC MỔ UNG THƯ TRỰC TRÀNG THẤP GIAI ĐOẠN II-III TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thị Ngọc^{1*}, Lê Quốc Tuấn¹, Nguyễn Thị Thu Hương²

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả của hóa xạ trị (HXT) trước mổ ung thư trực tràng thấp giai đoạn II, III đồng thời đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị này.

Đối tượng: 52 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn II, III được điều trị bằng HXT trước mổ tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Đà Nẵng từ 01/2019-01/2023.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị là 75,0%; đáp ứng hoàn toàn là 11,5%; tỷ lệ phẫu thuật triệt căn là 91,2% trong đó 55,6% phẫu thuật bảo tồn cơ thắt. Tỷ lệ bệnh nhân hạ thấp giai đoạn bệnh 65,4%. Thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau điều trị; trước điều trị có 34,6% số bệnh nhân có khối u chiếm toàn bộ chu vi và đã giảm xuống 7,7%; sau điều trị có 7,7% bệnh nhân không sờ thấy u. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 3 năm là 78,2%, tỷ lệ tái phát tại chỗ là 6,7% với thời gian theo dõi trung bình 29,1 tháng. Các tác dụng phụ trên hệ huyết học chủ yếu độ 1; các tác dụng phụ khác ít gặp.

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật có tỷ lệ đáp ứng cao, cải thiện đáng kể tỷ lệ phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. Phương pháp hóa xạ trị đồng thời an toàn, ít độc tính, tác dụng phụ ở mức thấp.

Từ khóa: Hóa xạ tiền phẫu, ung thư trực tràng thấp.

THE EFFICACY OF NEOADJUVANT CHEMORADIATION IN THE TREATMENT OF STAGE II-III LOW RECTAL CANCER AT DA NANG HOSPITAL

¹Bệnh viện Đà Nẵng

²Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc

Email: nguyenthingoc4393@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 08/9/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

ABSTRACT:

Objective: Valuate the efficacy of neoadjuvant chemoradiation in the treatment of stage II/III rectal cancer patients.

Patients: 52 patients of low rectal cancer at the stages of II, III.

Methods: Retrospective descriptive study

Results: Overall response rate was 75.0%; and complete response rate was 11.5%. The radical surgery rate was 91.2%; of which 55.6% was sphincter-conserving surgeries. Primary tumour downstaging occurred in 65.4% of the patient. The rate of 3-year disease free survival was 78.2% and local recurrence was 6.7% with a median follow-up of 29.1 months. All the hematological and non hematological toxicities were at the grade 1 and tolerable.

Conclusions: Neoadjuvant chemoradiation for stage II/III low rectal cancer patients could improve the response rate, radical surgery, and sphincter-conserving surgery. This method was safe; all side effects and toxicities were low.

Keywords: Neoadjuvant chemoradiation, low rectal cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2022, tại Việt Nam, UTTT đứng hàng thứ 5 trong những bệnh ung thư có số ca mới mắc cao nhất với 9 093 ca và tỷ lệ tử vong 3,7% [1].

Điều trị UTTT là điều trị đa mô thức trong đó phẫu thuật (PT) đóng vai trò quan trọng căn bản và khó khăn lớn nhất trong điều trị UTTT là giảm nguy cơ tái phát tại chỗ nhưng vẫn có thể bảo tồn được chức năng cơ thắt để nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân [2]. Để cải thiện tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ sống sót lâu dài, thật cần thiết để đưa ra phương pháp điều trị tân hỗ trợ trước phẫu thuật đối với bệnh nhân UTTT giai đoạn II, III có thể phẫu thuật được. Trong đó, hóa xạ trị (HXT) đồng thời tân hỗ trợ cũng được nghiên cứu rộng rãi và đã được chứng minh, HXT đồng thời tân hỗ trợ làm hạ thấp giai đoạn bệnh 75% [3], tạo điều kiện thuận lợi cho PT và cải thiện tỷ lệ tái phát tại chỗ (6% vs 13%), tăng tỷ lệ bảo tồn cơ

thắt hậu môn (39% và 19%) [4]. Tại bệnh viện Đà Nẵng đã tiến hành điều trị HXT đồng thời trước phẫu thuật đối với các trường hợp UTTT giữa và thấp tiến triển tại chỗ tại vùng nhưng chưa có nghiên cứu đánh giá đầy đủ về kết quả của phương pháp này đặc biệt đối với UTTT thấp. Do đó, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

Đánh giá kết quả hóa xạ trị trước mổ và một số tác dụng không mong muốn đối với bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai II, III tại Bệnh viện Đà Nẵng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

52 bệnh nhân UTTT thấp giai đoạn II/III (giai đoạn T3, T4 và/hoặc N+) được HXT đồng thời trước mổ tại Khoa Ung Bướu, Bệnh viện Đà Nẵng từ 01/2019 - 01/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Tiêu chuẩn lựa chọn:	Tiêu chuẩn loại trừ:
+ BN được chẩn đoán là UTTT thấp (khối u cách rìa hậu môn < 7cm). + Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. + BN được điều trị bằng HXT đồng thời trước phẫu thuật với Capecitabine. + Giai đoạn II, III (UTTT tiến triển tại chỗ, tại vùng) theo AJCC 2017.	+ Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3-4 theo thang điểm ECOG, hoặc chỉ số Karnofsky ≤60%. + Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh kèm trầm trọng khác.

Quy trình điều trị:

+ Hóa trị: Capecitabine: 825 mg/m² da×2 lần/ngày vào các ngày xạ trị (5 buổi/tuần).

+ Xạ trị: Tổng liều: 50,4 Gy; phân liều 1,8 Gy/ngày, 5 ngày/tuần, hai pha, pha 1 (45 Gy/25Fr), pha 2 (boost u 5,4 Gy/3Fr).

+ Tiến hành điều trị phẫu thuật sau khi kết thúc hoá xạ trị 4-6 tuần.

+ Sau phẫu thuật bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ với phác đồ XELOX, hoặc FOLFOX.

Đánh giá kết quả điều trị:

- Đánh giá đáp ứng khách quan: Dựa theo tiêu chuẩn RECIST.

- Độc tính của hóa xạ trị: Dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Tổ chức Y tế thế giới (World health organization common toxicity criteria).

- Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng tại u:

Bảng 1: Thể tích khối u so với chu vi trực tràng

Thể tích khối u so với chu vi trực tràng	Trước điều trị	Sau điều trị
	n (%)	n (%)
Không sờ thấy u	0	4 (7,7)
Dưới 1/4 chu vi	0	15 (28,8)
Từ 1/4 đến dưới 1/2 chu vi	0	18 (34,6)
Từ 1/2 đến dưới 3/4 chu vi	34 (65,4)	11 (21,2)
>3/4 (toàn bộ chu vi)	18 (34,6)	4 (7,7)
Tổng	52	52
P	0,008	

+ Dựa vào thăm khám trực tràng (so sánh thể tích khối u trực tràng), MRI tiểu khung (so sánh kích thước u và tình trạng di căn hạch).

+ Đánh giá tỷ lệ BN được PT triệt căn, PT bảo tồn cơ thắt sau điều trị HXT đồng thời, tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh và đánh giá giai đoạn u (pT) theo phân loại TNM của hiệp hội ung thư Mỹ 2017.

- Theo dõi sau điều trị, đánh giá kết quả sống thêm không bệnh.

- Xử lý số liệu và phân tích sống thêm bằng phương pháp ước lượng xác suất, xuất hiện của các sự kiện theo Kaplan Meier với phần mềm SPSS 20.0. Dùng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đánh giá đáp ứng sau hóa xạ trị

Đánh giá đáp ứng sau điều trị qua thăm khám trực tràng.

Nhận xét: Trước điều trị: 34,6% số bệnh nhân có khối u chiếm toàn bộ chu vi và đã giảm xuống 7,7% sau điều trị. Có 4 trường hợp (7,7%) không sờ thấy u sau hóa xạ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

CS IV: 17	CS IV: 7
	CS III: 6
	CS II: 4
CS III: 35	CS 0: 4
	CS I: 6
	CS II: 14
	CS III: 11

Biểu đồ 1: Thay đổi giai đoạn bệnh sau điều trị theo phân loại Y. Mason

Nhận xét: Đánh giá giai đoạn theo phân loại Y. Mason: Trước điều trị có 32,7% số bệnh nhân ở giai đoạn 4 (CS IV); sau điều trị số bệnh nhân ở CS IV đã giảm xuống 13,5%.

Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh 34/52 (65,4%) tính chung cho cả hai giai đoạn.

Đánh giá đáp ứng bằng cộng hưởng từ siêu khung 1.5 Tesla

Có 45 bệnh nhân được đánh giá giai đoạn khối u (T) và hạch (N) trên hình ảnh MRI siêu khung trước và sau điều trị.

Bảng 2: Giai đoạn u và hạch trên MRI siêu khung trước và sau điều trị

Giai đoạn \ Thời điểm		Trước điều trị		Sau điều trị		P
		n	%	n	%	
Khối u	T0	0	0	5	11,1	0,021
	T1	0	0	11	24,4	
	T2	2	4,4	14	31,1	
	T3	36	80,0	11	24,4	
	T4	7	15,6	4	8,9	
Hạch vùng	N0	15	33,3	39	86,7	0,062
	N1a	16	35,6	4	8,9	
	N1b	5	11,1	0	0	
	N2	9	20,0	2	4,4	
Tổng		45	100	45	100	

Nhận xét: So với trước điều trị: Chủ yếu khối u và hạch đều giảm giai đoạn sau điều trị. Tuy nhiên, với sự thay đổi của hạch không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Đánh giá đáp ứng dựa vào tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật

Bảng 3: Tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật sau điều trị

Phương pháp phẫu thuật	n	%
Phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt	25	55,6
Phẫu thuật triệt căn phá hủy cơ thắt	16	35,6
Hậu môn nhân tạo trên u	4	8,8
Tổng số	45	100

Nhận xét: Có 45 bệnh nhân được phẫu thuật (86,5%) và 7 bệnh nhân không phẫu thuật (13,5%). Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn chiếm 91,2%; trong đó có 25 bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt (55,6%).

Trong 45 bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u và vét hạch chúng tôi tiến hành đánh giá giai đoạn khối u sau mổ (pT) và hạch (pN).

Bảng 4: Giai đoạn khối u (pT) sau phẫu thuật

Giai đoạn khối u và hạch sau phẫu thuật (pT/pN)		n	%
pT	Không có u	7	15,6
	Tis (u khu trú ở lớp niêm mạc)	0	0
	T1 (u xâm lấn lớp dưới niêm mạc)	4	8,9
	T2 (u xâm nhập lớp cơ)	18	40,0
	T3 (u xâm nhập thanh mạc, chưa vượt phúc mạc tạng)	10	22,2
	T4a (u xuyên thủng phúc mạc tạng)	2	4,4
	T4b (u xâm lấn trực tiếp vào cơ quan lân cận)	4	8,9
pN	pN0	36	80
	pN1a	5	11,1
	pN1b	0	0
	Không đánh giá được hạch	4	8,9
Tổng		45	100

Nhận xét: Sau phẫu thuật chỉ còn 35,5% số bệnh nhân có tổn thương ở giai đoạn T3 và T4, trong đó 4 BN có khối u xâm lấn lân cận không thể PT cắt u được, chỉ làm HMNT trên u nên không đánh giá được tình trạng di căn hạch sau PT. Có 7/45 (15,6%) bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học.

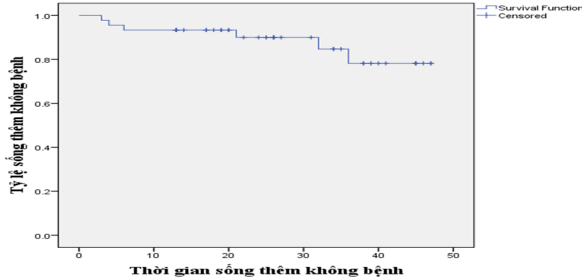
Bảng 5: Đáp ứng chung sau điều trị

Đáp ứng	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	6	11,5

Đáp ứng	n	%
Đáp ứng một phần	33	63,5
Bệnh ổn định	11	21,2
Bệnh tiến triển	2	3,8
Tổng số	52	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị cao (75%) trong đó có 11,5% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng.

Phân tích kết quả sống thêm và các tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị trước mổ



Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy trong 3 năm đạt 78,2% với thời gian theo dõi trung bình 29,1-11,5 tháng; thấp nhất là 13 tháng, cao nhất 47 tháng. Số ca không tái phát, di căn tại thời điểm 3 năm tiếp tục theo dõi đến 4 năm thì chưa ghi nhận tái phát di căn.

Biểu đồ 2: Tỷ lệ sống thêm không mắc bệnh

Bảng 6: Độc tính trên hệ tạo huyết

Các độc tính trên hệ tạo huyết, gan thận	Phân độ độc tính	Trước điều trị		Sau điều trị	
		n	%	n	%
Hemoglobin	0	42	80,8	39	75
	1	8	15,4	8	15,4
	2	2	3,8	5	9,6
	3	0	0	0	0
Tiểu cầu	0	52	100	52	100
	1	0	0	0	0
Bạch cầu trung tính	0	52	100	48	92,3
	1	0	0	4	7,7

Nhận xét: Hầu hết độc tính trên hệ tạo huyết do hóa xạ trị ở mức độ nhẹ; thiếu máu độ 1 và

2 lần lượt 15,4%; 9,6%. Hạ bạch cầu trung tính chủ yếu độ 1 (7,7%) và không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu.

Bảng 7: Các tác dụng không mong muốn khác trong quá trình điều trị

	Phân độ độc tính	Số BN	Tỷ lệ %
Buồn nôn	0	47	90,4
	1	5	9,6
Nôn	0	46	88,5
	1	6	11,5
Viêm miệng	0	48	92,3
	1	4	7,7

	Phân độ độc tính	Số BN	Tỷ lệ %
Tiêu chảy	0	44	84,6
	1	7	13,5
	2	1	1,9
Viêm bàng quang mức độ nhẹ		8	15,4
Viêm âm đạo mức độ nhẹ		5	9,6
Viêm đỏ da vùng TSM		19	36,5
Loét da vùng tăng sinh môn		2	3,8
Đau tại vùng hậu môn trong XT		16	30,8
Hội chứng bàn tay bàn chân		7	13,5

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn khác hầu như là không đáng kể, chủ yếu là độ 1, trong đó phổ biến là viêm đỏ da vùng TSM (36,5%); đau tại vùng hậu môn trong xạ trị (30,8%).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá đáp ứng sau hóa xạ trị

Đánh giá đáp ứng qua thăm khám trực tràng

Thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau điều trị; đặc biệt có 7,7% không sờ thấy u sau điều trị; trước điều trị không có bệnh nhân nào có khối u chiếm dưới 1/4 chu vi nhưng sau điều trị tỷ lệ này tăng lên 28,8% và tỷ lệ bệnh nhân có thể tích khối u chiếm toàn bộ chu vi trực tràng ($> 3/4$ chu vi) giảm từ 34,6% trước điều trị xuống 7,7% sau điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,008$. Kết quả này cũng tương tự với các tác giả trong nước. Theo tác giả Võ Quốc Hưng (2022), cũng cho thấy thể tích khối u so với chu vi trực tràng giảm sau điều trị, trước điều trị có 2,2% BN có khối u chiếm dưới 1/2 chu vi nhưng sau điều trị tỷ lệ này tăng lên 62% và tỷ lệ BN có thể tích khối u chiếm $> 1/2$ chu vi trực tràng giảm từ 97,8% trước điều trị xuống 28,7% sau điều trị ($p < 0,001$) [5].

Đánh giá thay đổi giai đoạn u theo phân loại Y.Mason: So với trước điều trị số bệnh nhân

ở giai đoạn 3 và 4 đã giảm; trước điều trị có 32,7% số BN ở giai đoạn 4; sau điều trị số BN ở giai đoạn 4 đã giảm xuống còn 13,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương với 29,9% số bệnh nhân ở giai đoạn IV trước điều trị đã giảm xuống còn 11,5% sau điều trị ($p < 0,001$) [6].

Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh 65,4% tính chung cho cả giai đoạn 3, 4. Kết quả này tương đồng với kết quả của tác giả Anter AH et al (2013) và De Bruin AFJ et al (2008), tỷ lệ hạ thấp giai đoạn đối với u là 67% [7], [8].

Đánh giá đáp ứng bằng cộng hưởng từ siêu khung 1.5 Tesla

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 45/52 bệnh nhân chụp MRI siêu khung trước và sau điều trị. Tỷ lệ khối u ở giai đoạn T3/T4 chiếm phần lớn trước điều trị và tỷ lệ này đã giảm sau điều trị; cụ thể trước điều trị có 80,0% khối u ở giai đoạn T3 và đã giảm xuống còn 24,4% sau HXT ($p=0,021$). Tỷ lệ di căn hạch vùng trước điều trị là 66,7% và sau điều trị có 86,7% số bệnh nhân không có di căn hạch vùng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,062$). Kết quả này cũng tương tự với tác giả trong nước. Theo nghiên cứu của tác giả Võ Quốc Hưng (2022); trước điều trị 67,7%

bệnh nhân có u xâm lấn cấu trúc, cơ quan khác; tỷ lệ này sau điều trị chỉ còn 7,2%; các u xâm lấn cơ quan khác trước điều trị chuyển thành xâm lấn lớp cơ chiếm 60,7% sau điều trị; tỷ lệ bệnh nhân có hạch cũng giảm từ 67,7% trước điều trị xuống còn 28,6% sau điều trị [5].

Đánh giá đáp ứng dựa vào tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật

Có 45 BN được phẫu thuật (86,5%) và 7 BN không phẫu thuật. Tỷ lệ BN được phẫu thuật triệt căn là 91,2%; trong đó 55,6% BN được phẫu thuật bảo tồn cơ thất hậu môn. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả De Paoli A et al (2006), khi nghiên cứu 53 bệnh nhân UTTT tiến triển tại chỗ tại vùng, với liều xạ trị 50,4Gy; có 20/34 BN u trực tràng thấp đã được phẫu thuật bảo tồn cơ thất (59%) [9]. Theo nghiên cứu của tác giả Võ Quốc Hưng (2022): tỷ lệ phẫu thuật triệt căn 84,8% trong đó chỉ 22,4% phẫu thuật bảo tồn cơ thất [5]. Tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thất trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, điều này có thể do trong nghiên cứu của tác giả tỷ lệ khối u giai đoạn IV theo phân loại Y. Mason (67,1%); thể tích khối u > 3/4 chu vi trực tràng (83,9%); khối u cT4 trên MRI (67,7%) cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

75% bệnh nhân có đáp ứng chung sau điều trị trong đó có 15,6% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học. Nghiên cứu của chúng tôi là tương đương với một số tác giả trên thế giới: Tác giả Restivo, A et al khi nghiên cứu trên 260 BN UTTT giai đoạn II, III được điều trị HXT đồng thời trước mổ cho thấy 16,5% BN đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị [10]. Tác giả De Bruin AFJ et al (2008), khi nghiên cứu 60 bệnh nhân UTTT được điều trị HXT đồng thời với capecitabine, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học là 13% [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN không phẫu thuật là 13,5%; những BN này khi điều trị thấy bệnh đáp ứng nhiều, các triệu chứng cơ năng cải thiện nhiều, bệnh nhân có tâm lý lo lắng sợ phải mang hậu môn nhân tạo nên đã từ chối phẫu thuật. Ngoài ra, một số ít bệnh nhân có quan niệm rằng “khi đụng dao kéo vào thì nguy cơ di căn cao hơn”. Một lý do khác là do điều kiện kinh tế còn khó khăn nên đã từ chối phẫu thuật.

4.2. Phân tích kết quả sống thêm và các tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị trước mổ

Phân tích thời gian sống thêm không bệnh

Với thời gian theo dõi trung bình 29,1 tháng; có 6 BN tái phát di căn chiếm 11,5%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy trong 3 năm là 78,2%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hiếu với tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm là 78,1% [11].

Tác dụng không mong muốn trước và sau HXT

Độc tính của HXT gây thiếu máu chủ yếu là độ 1 và độ 2 chiếm tỷ lệ lần lượt là 15,4% và 9,6%. Không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu. Tỷ lệ BN có số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm độ 1 là 7,7%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Elwanis MA et al (2009): Độc tính chủ yếu ở mức độ trung bình và không có BN nào phải ngừng điều trị; thiếu máu độ 2 gặp trên 4 bệnh nhân (9,3%), hạ bạch cầu trên 2 bệnh nhân (4,7%) [3].

Các tác dụng không mong muốn khác chỉ gặp ở độ 1, hay gặp viêm đỏ da vùng TSM (36,5%), đau tại vùng hậu môn trong HXT (30,8%), viêm bàng quang 15,4%; tiêu chảy

13,5%. Các tác dụng phụ khác ít gặp hơn như buồn nôn, nôn, viêm miệng, loét da vùng TSM. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước như nghiên cứu của tác giả Phạm Cẩm Phương [6], Trương Thu Hiền [12] và De Paoli et al [9].

5. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị trước phẫu thuật có tỷ lệ đáp ứng cao 75%, cải thiện đáng kể tỷ lệ phẫu thuật triệt căn 91,2% trong đó 55,6% phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn, cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tích lũy trong 3 năm 78,2%. Điều trị HXT đồng thời trước phẫu thuật cho bệnh nhân UTTT giai đoạn II/III là an toàn, ít độc tính, tác dụng phụ ở mức thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Cancer today. Accessed March 8, 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home>
- [2]. Peltrini R, Luglio G, Cassese G, et al. Oncological Outcomes and Quality of Life After Rectal Cancer Surgery. *Open Med*. 2019;14: 653-662.
- [3]. Elwanis MA, Maximous DW, Elsayed MI, et al. Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial. *World J Surg Oncol*. 2009; 7:52.
- [4]. Malangone S. Colon, Rectal and Anal Cancers. Published online 2019; 1:38.
- [5]. Võ Quốc Hưng (2022). Kết quả điều trị ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng xạ trị gia tốc trước phẫu thuật kết hợp với capecitabine. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
- [6]. Phạm Cẩm Phương (2012). Nghiên cứu hiệu quả của hóa xạ trị tiền phẫu trong ĐT bệnh UTTT giai đoạn xâm lấn, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [7]. Anter AH, Eladawei GE, Mosbah M. Preoperative capecitabine and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: preliminary results. *Transl Gastrointest Cancer*. 2013;2(3):11217-11117.
- [8]. De Bruin AFJ, Nuytens JJ, Ferenschild FTJ, et al. Preoperative chemoradiation with capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Neth J Med*. 2008;66(2):71-76.
- [9]. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol*. 2006;17(2):246-251.
- [10]. Restivo A, Zorcolo L, Cocco IMF, et al. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):864-871.
- [11]. Nguyễn Văn Hiếu, Lê Văn Quảng, Bùi Công Toàn và cộng sự (2017). Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn, Tạp chí khoa học và công nghệ Việt Nam, 60(2): tr 1-4.
- [12]. Trương Thu Hiền, Nguyễn Văn Ba, Phạm Văn Thái và cộng sự (2021). Đánh giá hiệu quả hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II, III. Tạp chí Y học Việt Nam Tập 501 - Tháng 4 - Số 2: tr 1-4.

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TIỀN PHẪU UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN II-III TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Xuân Huy^{1*}, Nguyễn Quang Duy¹, Hoàng Minh Lý¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa xạ tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn II-III.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp với tiền cứu trên 70 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III. Tất cả các bệnh nhân được hoá trị bằng phác đồ Capecitabine 825mg/m² uống hai lần/ngày, 5 ngày/tuần; đồng thời xạ trị với tổng liều 50,4 Gy, phân liều 1,8Gy/ngày, 5 ngày/tuần. Sau 6-8 tuần, bệnh nhân sẽ được tiến hành phẫu thuật.

Kết quả: Đa số các bệnh nhân có cải thiện nhiều các triệu chứng lâm sàng sau điều trị. Tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học là 81,5%. Tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T là 68,57% và giai đoạn N là 71,1%. Tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 80,5% và tỷ lệ sống thêm không bệnh là 79,9%. Độc tính cấp tính hay gặp nhất là trên đường tiêu hóa, trên da và hệ huyết học.

Kết luận: Hóa-xạ trị đồng thời trước phẫu thuật cho bệnh nhân UTTT giai đoạn II, III là phương pháp đạt hiệu quả cao, ít độc tính, giảm tái phát tại chỗ.

Từ khóa: Ung thư trực tràng, hóa xạ trị tiền phẫu.

RESULTS OF PREOPERATIVE CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY FOR STAGE II-III RECTAL CANCER AT K HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: Evaluate the results of preoperative chemoradiation in stage II-III rectal cancer.

Method: Descriptive, retrospective study combined with prospective study on 70 patients with stage II and II rectal cancer. All patients received chemotherapy with Capecitabine regimen 825mg/m² twice daily (5 days/week) and radiotherapy with a total dose of 50.4 Gy, fractional dose of 1.8Gy/day, 5 days/week. After 6-8 weeks, the patient will have surgery.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Vũ Xuân Huy

Email: drvuhuy85@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

Results: Most patients have improved clinical symptoms after treatment. The response rate on histopathology is 81.5%. The rate of lowering stage T is 68.57% and stage N is 71.1%. At 36 months, the overall survival rate was 80.5% and the disease-free survival rate was 79.9%. The most common acute toxicity is in the gastrointestinal tract, skin and hematological system

Conclusion: Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with stage II and III rectal cancer is a highly effective method, with low toxicity and reduced local recurrence.

Keywords: Rectal cancer, chemotherapy and preoperative chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng (UTTT) là bệnh ác tính đường tiêu hóa thường gặp. Bệnh có xu hướng ngày càng tăng theo xu hướng phát triển của xã hội, trong đó thói quen sinh hoạt, ăn uống là nguyên nhân hàng đầu của bệnh trực tràng. Theo báo cáo của Globocan năm 2022, trên thế giới có 729.702 người mắc và 343.761 người tử vong do UTTT [1].

Với UTTT giữa và thấp giai đoạn II, III hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật là phương pháp điều trị chuẩn, giúp làm giảm giai đoạn bệnh, tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn và bảo tồn cơ thắt hậu môn. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân đến khám bệnh và điều trị ở giai đoạn muộn, đã xâm lấn ra cơ quan xung quanh dẫn đến khả năng phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu gặp nhiều khó khăn và tỷ lệ bảo tồn cơ thắt thấp làm ảnh hưởng đến thời gian sống thêm cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh. Việc phối hợp các phương pháp trong điều trị đa mô thức đã được áp dụng trong ung thư trực tràng, trong đó nhiều nghiên cứu cho thấy hóa xạ trị tiền phẫu đem lại kết quả khả quan và được khuyến cáo hướng dẫn sử dụng trong thực hành lâm sàng nhằm cải thiện kiểm soát tại chỗ, tại vùng. Điều trị kết hợp đồng thời Capecitabine với xạ trị trước mổ liều 45-50,4 Gy là một phương pháp đã được áp dụng điều trị bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình, thấp giai đoạn tiến triển tại chỗ tại các trung tâm nghiên cứu và

điều trị ung thư giúp giảm giai đoạn, chuyển từ giai đoạn không mổ được sang mổ được, làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ.

Hiện nay, trên thế giới và một số trung tâm Ung bướu của Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu áp dụng phương pháp hóa xạ trị tiền phẫu cho kết quả tốt. Theo tác giả Elwanis và cộng sự (2009), tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh sau hóa xạ trị là 74,4% [2]. Ở Việt Nam, theo Phạm Cẩm Phương và cộng sự (2012) tỷ lệ này là 46% [3]. Sự cải tiến trong kỹ thuật xạ trị đem lại hiệu quả cao và hạn chế tác dụng phụ. Để đánh giá hiệu quả của xạ trị trong ung thư trực tràng chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn II-III”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân UTTT giai đoạn II-III (theo phân loại của AJCC 8th (2017)) có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, (ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tuyến tế bào ché nhày - đều là dưới type của AC).

Chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG.

Được điều trị hóa xạ trị tiền phẫu theo phác đồ (Tia xạ 50.4Gy-capecitabine).

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Các bệnh nhân được điều trị lần đầu.

Chức năng tủy xương, gan, thận: Không có chống chỉ định điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc các ung thư khác kèm theo.

Bệnh nhân không hoàn thành đủ liệu trình điều trị.

Mắc các bệnh nội khoa trầm trọng nguy cơ tử vong gần.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 01/2021 đến tháng 10/2024 tại Khoa xạ 5 - Bệnh viện K.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp với tiền cứu.

Cỡ mẫu.

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{1-p}{\epsilon^2 \cdot p}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu.

ϵ : khoảng sai lệch mong muốn. lấy $\epsilon = 0,15$.

α : mức ý nghĩa thống kê. Lấy $\alpha = 0,05$, $Z = 1,96$.

p: tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh nhờ phương

pháp điều trị hóa xạ trị trước mổ của nghiên cứu trước $p = 0,74$ (theo Elwanis và cộng sự 2009) [2].

Tính cỡ mẫu tối thiểu $n = 70$ bệnh nhân.

Phác đồ điều trị: Bệnh nhân được hoá trị bằng phác đồ Capecitabine $825\text{mg}/\text{m}^2$ hai lần uống mỗi ngày (5 ngày/tuần) đồng thời xạ trị với tổng liều 50,4 Gy, phân liều 1,8Gy/ngày, 5 ngày/tuần. Sau 6-8 tuần kết thúc hóa xạ trị, bệnh nhân sẽ được tiến hành phẫu thuật.

2.4. Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, PS, vị trí u, giai đoạn T, N, nồng độ CEA.

Đánh giá đáp ứng điều trị: Mô bệnh học sau mổ, giai đoạn T, N dựa trên MRI.

Đánh giá độc tính của hoá xạ trị lên: đường tiêu hóa, tiết niệu sinh dục, da, huyết học.

Đánh giá thời gian sống thêm và thời gian sống thêm không bệnh.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi	< 40	3	4,3
	40-49	10	14,3
	50-59	25	35,7
	≥ 60	32	45,7
	Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	57,3 $\pm$ 9,2	

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Giới	Nam	50	71,4
	Nữ	20	28,6
PS	0	47	67,1
	1	23	32,9
Vị trí u	Cao	20	28,6
	Trung bình	26	37,1
	Thấp	24	34,3
Giai đoạn T (MRI)	T3	26	37,1
	T4	44	62,9
Giai đoạn N (MRI)	N0	32	45,7
	N+	38	54,3
CEA	< 5ng/ml	13	18,6
	≥ 5ng/ml	57	81,4

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 57,3±9,2, trong đó nhóm ≥60 chiếm tỷ lệ cao nhất 45,7%. Đa phần là nam giới (71,4%) và PS mức độ 0 (71,4%). Vị trí u trực tràng trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (37,1%) tiếp đến là thấp (34,3%), cao (28,6%).

Phần lớn đối tượng nghiên cứu mắc ung thư ở giai đoạn T4 (62,9%) và giai đoạn N+ (54,3%). Tỷ lệ bệnh nhân tăng CEA (trên 5 mg/ml) trước điều trị là 81,4%.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Loại phẫu thuật áp dụng sau hóa xạ trị

Loại phẫu thuật	Số lượng	Tỷ lệ %
Triệt căn bảo tồn cơ thắt hậu môn	45	64,3
Phẫu thuật miles	9	12,9
Hartmann	12	17,1
Hậu môn nhân tạo trên u (không phải phương pháp điều trị chính)	4	5,7
Tổng	70	100

Nhận xét: Kết quả cho thấy đa phần đối tượng được phẫu thuật triệt căn bảo tồn cơ thắt hậu môn (64,3%), có 12,9% bệnh nhân phẫu

thuật Miles, 17,1% phẫu thuật Hartmann và 5,7% phẫu thuật hậu môn nhân tạo trên u.

Bảng 3: Đáp ứng điều trị trên lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân hết triệu chứng so với trước điều trị	Tỷ lệ %
Hết đi ngoài ra máu	56/67	83,6
Đi ngoài phân thành khuôn	41/52	78,8

Triệu chứng	Số bệnh nhân hết triệu chứng so với trước điều trị	Tỷ lệ %
Số lần đại tiện giảm xuống dưới 3 lần/ngày	47/59	79,7
Hết đau hậu môn/vùng hậu	21/32	65,6
Hết táo-lông	35/43	81,4

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân có sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau điều trị như hết đi ngoài ra máu (83,6%), đi táo-lông (81,4%), số lần đại tiện giảm xuống dưới 3 lần/ngày (79,7%).

Bảng 4: Kết quả đáp ứng trên mô bệnh học

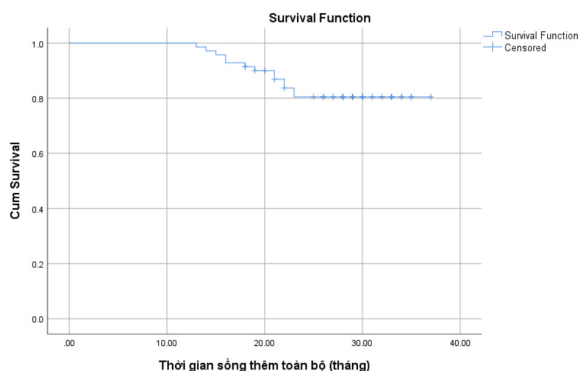
Đáp ứng theo mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	6	8,6
Đáp ứng một phần	51	72,9
Không đáp ứng	13	18,5
Tổng	70	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học sau phẫu thuật là 81,5%, trong đó có 6 bệnh nhân (8,6%) đáp ứng hòa toàn, 51 bệnh nhân (72,9%) đáp ứng một phần và 13 bệnh nhân (18,5%) không đáp ứng với hóa xạ trị.

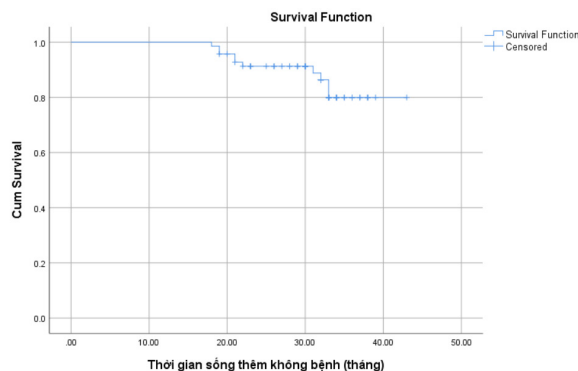
Bảng 5: Đáp ứng điều trị theo giai đoạn T và N

cTNM trước điều trị (MRI)	n	Tỷ lệ (%)	pTNM	n	Tỷ lệ (%)
T3	26	37,1	T0	7	26,9
			T1	4	15,4
			T2	8	30,8
			T3	7	26,9
			T4	0	0
T4	44	62,9	T1	4	9,1
			T2	12	27,3
			T3	13	29,5
			T4	15	34,1
N0	32	45,7	N0	30	93,8
			N+	2	6,2
N+	38	54,3	N0	27	71,1
			N+	11	28,9

Nhận xét: Kết quả cho thấy, với giai đoạn T tỷ lệ hạ thấp giai đoạn sau phẫu thuật với T3 là 73,1% và 65,9% đối với giai đoạn T4. Với giai đoạn N, có 71,1% bệnh nhân chẩn đoán N+ chuyển thành N0 sau điều trị.



A)



B)

Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm toàn bộ (A), thời gian sống thêm không bệnh (B)

Nhận xét: Thời gian theo dõi trung bình là 29,5±6,7 tháng. Ở thời điểm 36 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 80,5% và tỷ lệ sống thêm không bệnh là 79,9%.

Bảng 6: Độc tính của phác đồ điều trị

Tác dụng phụ	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Đường tiêu hóa	20	28,6	43	61,4	5	7,1	2	2,9
Tiết niệu sinh dục	55	78,6	13	18,6	2	2,8	0	0
Da	30	42,8	20	28,6	17	24,3	3	4,3
Huyết học	32	45,7	20	28,6	16	22,8	2	2,9

Nhận xét: Trong quá trình điều trị hóa xạ đồng thời, hầu hết bệnh nhân dung nạp tốt với điều trị. Độc tính trên tiêu hóa thường gặp là chán ăn và tiêu chảy, đa số là độ 1. Độc tính trên da chỉ giới hạn ở vùng da quanh hậu môn và vùng bẹn. Độc tính huyết học thường gặp là thiếu máu và đa số là độ 1, 2. Độc tính độ 3 và 4 ở các cơ quan chiếm tỷ lệ thấp.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 70 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II-III trong thời gian từ năm 2021 đến 2024, đa phần đối tượng là nam giới (tỷ lệ nam/nữ: 2,5/1) và độ tuổi trung bình là 57,3±9,2. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây khi ung thư

trực tràng gặp chủ yếu ở nam giới và những người trên 40 tuổi, như trong nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy và cộng sự (2022) với độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 60,49±10,9 và tỷ lệ nam/nữ là 1,65/1 [4]. Trong nghiên cứu của Phạm Khánh Toàn và cộng sự (2021) thực hiện tại Bệnh viện K tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 58,6±10,2 và tỷ lệ nam/nữ 1,4/1 [5].

Trong số 70 đối tượng tham gia nghiên cứu, đa phần được phẫu thuật triệt căn bảo toàn hậu môn sau hóa xạ trị (64,3%), có 12,9% bệnh nhân phẫu thuật Miles, 17,1% phẫu thuật Hartmann và 5,7% phẫu thuật hậu môn nhân tạo trên u. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Trương Thu Hiền và cộng

sự (2021) khi 87,5% bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn bảo toàn hậu môn [6]. Nghiên cứu của Kim JC (2005) có 74% bệnh nhân bảo tồn được cơ thắt hậu môn sau phẫu thuật [7]. Sau điều trị, đa số các bệnh nhân có sự cải thiện nhiều các triệu chứng lâm sàng như hết đi ngoài ra máu (cải thiện 83,6%), đi táo-lỏng (cải thiện 81,4%), số lần đại tiện giảm xuống dưới 3 lần/ngày (cải thiện 79,7%). Theo báo cáo của tác giả Trương Thu Hiền và cộng sự (2021) cũng cho thấy sự cải thiện về các triệu chứng lâm sàng sau điều trị như: Tỷ lệ hết đại tiện phân nhầy máu 80,4%; đại tiện phân thành khuôn 70,8%; số lần đại tiện giảm xuống dưới 3lần/ngày là 76,3% [6].

Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng trên mô bệnh học sau điều trị là 81,5%, trong đó có 6 bệnh nhân (8,6%) đáp ứng hòa toàn và 51 bệnh nhân (72,9%) đáp ứng một phần. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Trương Thu Hiền và cộng sự (2021) với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 83,4% (hoàn toàn 6,3% và một phần 77,1%) [6]. Chúng tôi cũng thấy được tỷ lệ đáp ứng tốt hơn ở người bệnh UTTT tiến triển tại chỗ trong những nghiên cứu trên thế giới như Jalilian M và cộng sự (2016) thực hiện trên 127 bệnh nhân UTTT tiến triển tại chỗ: 14,96% (19 bệnh nhân) đáp ứng hoàn toàn, 58,27% (74/127) đáp ứng không hoàn toàn và 26,77% (34/127) không đáp ứng [8]. Kuo LJ và cộng sự (2007) thực hiện trên 248 bệnh nhân UTTT trong đó 36 bệnh nhân (14,5%) có đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tân bổ trợ [9]. Sự khác biệt có thể là do việc sử dụng các phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu hoặc kỹ thuật phẫu thuật khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy hạ thấp giai đoạn u, trong đó có 68,57% có hạ thấp giai đoạn T và 71,1% hạ thấp ở giai đoạn N. Tác giả Trịnh

Lê Huy và cộng sự (2022) cũng cho thấy đa phần đối tượng UTTT giai đoạn II, III cải thiện giai đoạn bệnh sau điều trị với tỷ lệ hạ thấp giai đoạn T là 59,1% và giai đoạn N là 92,1% [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu được theo dõi trung bình $29,5 \pm 6,7$ tháng. Ở thời điểm 36 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 80,5% và tỷ lệ sống thêm không bệnh là 79,9%. Đa số các thử nghiệm lâm sàng trên thế giới về hóa xạ trị trước mổ trong ung thư trực tràng đều cho thấy giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ (50-70%) và cải thiện hơn về thời gian sống thêm (khoảng 10%) so với các phương pháp điều trị trước đây. Jalilian M, Davis S và cộng sự (2016) báo cáo tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không bệnh cho tất cả các nhóm lần lượt là 82,67% và 88,97% [16]. Nghiên cứu của Lee JH và cộng sự (2011) cho thấy tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm là 73,1%, với thời gian sống thêm trung bình là 59,7 tháng (khoảng tin cậy 95%: 57,1-62,3) [15].

Trong quá trình điều trị hóa xạ đồng thời, hầu hết bệnh nhân dung nạp tốt với điều trị. Độc tính cấp tính hay gặp nhất là trên đường tiêu hóa với tỷ lệ 61,4% ở mức độ 1 và 7,1% ở mức độ 2, tiếp đến là độc tính lên da với tỷ lệ độ 1 là 28,6%, độ 2 là 24,3% và huyết học với tỷ lệ độ 1 là 28,6% và độ 2 là 22,8%. Theo báo cáo của tác giả Trịnh Lê Huy và cộng sự (2022) cũng cho thấy sau quá trình điều trị độc tính lên hệ tiêu hóa là 52,2% độ 1, 5,8% độ 2 và trên da là 49,2% độ 1, 7,3% độ 2 [4]. Theo báo cáo của Trương Thu Hiền độc tính của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu lên da là 37,5% độ 1, 4,2% độ 2 [6].

5. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu trên bệnh nhân UTTT giai đoạn II, III có hiệu quả tốt

trong giảm các triệu chứng của bệnh, tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh cao, an toàn với người bệnh và làm tăng tỷ lệ phẫu thuật triệt căn, phẫu thuật bảo tồn cơ thắt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2]. Elwanis MA, Maximous DW, Elsayed MI, Mikhail NN. Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial. *World J Surg Oncol*. Jun 9 2009;7:52. doi:10.1186/1477-7819-7-52
- [3]. Phạm Cẩm Phương. Đánh giá hiệu quả của xạ trị kết hợp capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.
- [4]. Trịnh Lê Huy và Hà Việt Dũng. Kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng giai đoạn II, III. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;515(1):305-310.
- [5]. Phạm Khánh Toàn, Võ Văn Xuân. Đánh giá kết quả hoá xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng bằng kỹ thuật VMAT kết hợp CAPECITABINE đường uống tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;1(509):216-266.
- [6]. Trương Thu Hiền, Nguyễn Văn Ba, Phạm Văn Thái và cộng sự. Đánh giá hiệu quả hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II, III. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;501(2):1-4.
- [7]. Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2005;63(2):346-53. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.046
- [8]. Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, et al. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. *Journal of gastrointestinal oncology*. Aug 2016;7(4):603-8. doi:10.21037/jgo.2016.05.03
- [9]. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Annals of surgical oncology*. Oct 2007;14(10):2766-72. doi:10.1245/s10434-007-9471-z

KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ SAU ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI TIỀN PHẪU VÀ PHẪU THUẬT UNG THƯ TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN K

**Trần Thắng^{1*}, Nguyễn Văn Huy¹, Phạm Thị Quê¹, Lê Nhật Nam¹,
Hoàng Thị Cúc¹, Phạm Thanh Phương¹, Hoàng Ngọc Tấn¹,
Nguyễn Thị Hoa¹, Nguyễn Thị Hồng Phượng¹**

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và tính an toàn hóa chất bổ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại Bệnh viện K.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, 103 bệnh nhân ung thư trực tràng (UTTT) được chẩn đoán lâm sàng giai đoạn II (T3-4N0) hoặc giai đoạn III (T_{bất kỳ} N1-2) sau khi được điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn nhận được điều trị hóa trị bổ trợ 6 chu kỳ Capecitabine hoặc 6 chu kỳ XELOX. Đánh giá sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ, tính an toàn của hóa chất bổ trợ.

Kết quả: Từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018, 103 BN UTTT trung bình, thấp giai đoạn II và III được hóa xạ trị tân bổ trợ, phẫu thuật triệt căn và điều trị hóa chất bổ trợ tuyển vào nghiên cứu. Trung vị thời gian theo dõi 52,5 tháng (6,5-66,8). Sống thêm không bệnh (DFS) 3 năm đạt 86,2% (95%CI 82,8-89,6). Sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm đạt 92,2% (95%CI 86,9 - 97,5). Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết của phác đồ bổ trợ là ít, chủ yếu độ 1 và độ 2.

Kết luận: Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX, Capecitabine cho bệnh nhân UTTT sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: Hóa trị bổ trợ, ung thư trực tràng.

Giải thích thêm: HXT: Hóa xạ trị đồng thời; yp chẩn đoán giai đoạn sau hóa xạ trị.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Trần Thắng

Email: tranthangncc@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 29/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

RESULT OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER AFTER PREOPERATIVE CHEMORADIOOTHERAPY AND TME AT K HOSPITAL

SUMMARY

Objective: Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and TME at K Hospital

Methods: This retrospective descriptive study analyzed patients with clinical stage II (T3-N0) or stage III (Tany N1-2) received adjuvant chemotherapy with 6 cycles of Capecitabine or 6 cycles of XELOX after preoperative chemoradiotherapy and TME. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were analyzed.

Results: From January 2017 to December 2018, 103 patients diagnosed with lower and middle rectal cancer stage II and III who received neoadjuvant concurrent chemoradiation followed by surgery and adjuvant chemotherapy were enrolled in this study. The Median follow-up time was 52.5 months (6.5-66.8 months). The mean 3-year-DFS and 3-year-OS were 86.2% (95%CI 82.8-89.6) and 92.2% (95%CI 86.9 - 97.5), respectively. The rate of hematologic and non-hematologic adverse effects was low, mostly grade 1 and 2.

Conclusion: XELOX, Capecitabine as postoperative chemotherapy for patients with rectal cancer treated with neoadjuvant therapy followed by surgery was a safe and effective modality.

Keyword: Adjuvant chemotherapy, rectal cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 5 trong các loại ung thư với tỷ lệ mắc mới là 13,4/100.000 dân và đứng thứ 6 về tỷ lệ tử vong trong các bệnh ung thư thường gặp với tỷ lệ tử vong là 7,0/100.000 dân. Bệnh xu hướng ngày càng gia tăng [1].

Điều trị UTĐTT giai đoạn tại chỗ là điều trị đa mô thức trong đó phẫu thuật đóng vai trò chính. Hóa xạ trị trước phẫu thuật làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ ở bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ có khả năng phẫu thuật. Do đó, phẫu thuật triệt căn sau hóa xạ trị tiền phẫu là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ.

Trái ngược với tỷ lệ tái phát tại chỗ, tỷ lệ di căn xa vẫn không được cải thiện. Có khoảng 30% bệnh nhân được điều trị triệt căn sẽ tiến triển di căn xa [2]. Bệnh tái phát xa do các tổn thương vi di căn ngay từ thời điểm phẫu thuật. Hóa chất hỗ trợ toàn thân nhằm loại bỏ các tổn thương này giúp cải thiện kết quả điều trị.

Hiện nay, các trung tâm điều trị ung thư tại Việt Nam đã áp dụng thường quy điều trị hỗ trợ hóa trị sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật cho bệnh nhân ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ nhưng chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả và tính an toàn. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật ung thư trực tràng tại Bệnh viện K” với 2 mục tiêu:

- Đánh giá thời gian sống thêm của điều trị hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển tại chỗ tại Bệnh viện K.

- Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa chất hỗ trợ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

103 bệnh nhân được chẩn đoán (UTTT) trung bình, thấp giai đoạn II (T3-4N0) hoặc giai đoạn III (T_{bất kỳ}N1-2) được điều trị hóa chất hỗ trợ sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018.

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTTT trung bình hoặc thấp, giai đoạn II hoặc III có mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến.

Thể trạng chung tốt: Chỉ số toàn trạng từ 0 - 2 theo thang điểm ECOG.

Được điều trị HXT tiền phẫu theo phác đồ (capecitabine + xạ trị 45-50,4Gy).

Được phẫu thuật triệt căn.

Được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ Capecitabine đơn trị hoặc XELOX sau phẫu thuật triệt căn tối thiểu 3 chu kỳ.

Chức năng gan thận, huyết học trong giới hạn bình thường.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc các ung thư khác kèm theo.

Bệnh nhân mắc các bệnh nội khoa trầm trọng nguy cơ tử vong gần.

Thời gian điều trị hóa chất hỗ trợ > 8 tuần sau phẫu thuật triệt căn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, thu thập thông tin trước điều trị: Lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 2: Đánh giá kết quả điều trị.

- Sống thêm không bệnh (DFS: Disease Free Survival).

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS: Overall Survival).

- Đánh giá các độc tính: Theo CTCAE phiên bản 5.0 [3].

Xử lý số liệu

Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm - SPSS v26.0.

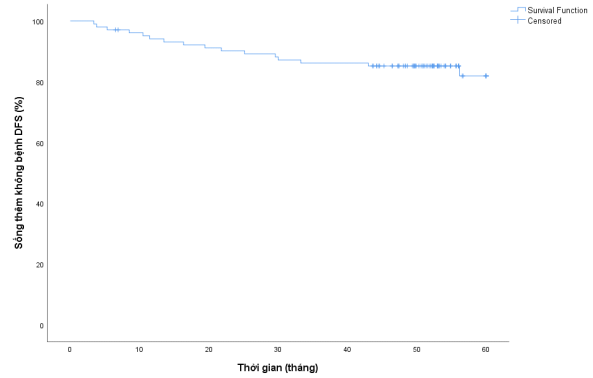
3. KẾT QUẢ

Từ 04/01/2017 đến 14/12/2018, 103 bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình, thấp giai đoạn II và III được hóa xạ trị tân hỗ trợ, phẫu thuật triệt căn và điều trị hóa chất hỗ trợ tuyển vào nghiên cứu. Trung vị thời gian theo dõi 52,5 tháng (6,5-66,8). 100% bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật 3D-CRT kết hợp capecitabine đường uống. 76,7% bệnh nhân được hỗ trợ bằng phác đồ XELOX. 86,4% được điều trị đủ 6 chu kỳ. 99% bệnh nhân nhận được >90% liều tiêu chuẩn. Đặc điểm bệnh nhân trong Bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi	
Trung vị	59 (27-82)
≥ 65 Tuổi	29 (28,2%)
Giới	
Nam	63 (61,2%)
Nữ	40 (38,8%)
ECOG PS	
0	80 (77,7%)
1	23 (22,3%)
Khoảng cách từ u nguyên phát đến rìa hậu môn	
≤5 cm	70 (68%)
5 < và ≤ 10cm	33 (32%)
Độ biệt hóa u	
Biệt hóa cao	3 (2,9%)
Biệt hóa vừa	80 (77,7%)
Biệt hóa kém, tế bào nhẵn, chế nhầy	20 (19,4%)
Giai đoạn trước điều trị	
Giai đoạn II	24 (23,3%)
Giai đoạn III	79 (76,7%)
Đáp ứng sau hóa xạ trị	
Đáp ứng hoàn toàn	21 (20,4%)
Đáp ứng một phần	72 (69,9%)
Bệnh ổn định	10 (9,7%)
Loại phẫu thuật	
Phẫu thuật cắt đoạn trực tràng	31 (39,8%)
Phẫu thuật Miles	60 (58,3%)
Phẫu thuật Hartmann	2 (1,9%)
Phác đồ hỗ trợ	
Capecitabine	24 (23,3%)
XELOX	79 (76,7%)

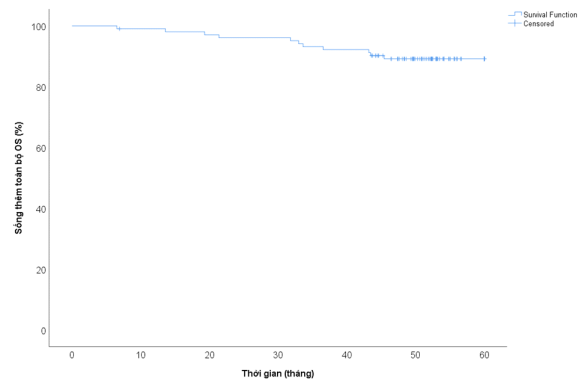
Sống thêm không bệnh (DFS)



Biểu đồ 1: Sống thêm không bệnh 3 năm

Nhận xét: Trung vị thời gian theo dõi 52,5 tháng, 16 bệnh nhân tái phát chiếm tỷ lệ 15,5% (Bảng 2). Sống thêm không bệnh (DFS) 3 năm đạt 86,2% (95%CI 82,8-89,6). Trung vị DFS 3 năm chưa đạt được (Biểu đồ 1).

Sống thêm toàn bộ (OS)



Biểu đồ 2: Sống thêm toàn bộ 3 năm

Nhận xét: 11 bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ 10,7%. Trong đó 2 (1,9%) bệnh nhân tử vong do tắc ruột. 9 (8,7%) tử vong do bệnh tiến triển. Sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm đạt 92,2% (95%CI 86,9 - 97,5). Trung vị OS 3 năm chưa đạt được (Biểu đồ 2).

Độc tính của phác đồ

Bảng 2: Độc tính của phác đồ điều trị

	Tổng	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính hệ tạo huyết					
Thiếu máu	88 (85,4%)	75 (72,8%)	11 (10,7%)	2 (1,9%)	0
Hạ bạch cầu	53 (51,4%)	30 (29,1%)	23 (22,3%)	0	0
Hạ bạch cầu hạt	52 (50,5%)	32 (32,1%)	18 (17,5%)	2 (1,9%)	0
Hạ tiểu cầu	44 (42,8%)	39 (37,9%)	05 (4,9%)	0	0
Độc tính ngoài hệ tạo huyết					
AST	47 (45,6%)	47 (45,6%)	0	0	0
ALT	36 (35%)	32 (31,1%)	04 (3,9%)	0	0
Creatinin	9(8,7%)	9 (8,7%)	0	0	0
Bilirubin	9 (8,7%)	6 (5,8%)	0	2 (1,9%)	1(1,0%)
Buồn nôn	22 (21,4%)	8 (7,8%)	11 (10,7%)	3 (2,9%)	-
Nôn	9 (8,7%)	4 (3,9%)	3 (2,9%)	2 (1,9%)	0
Tiêu chảy	10 (9,7%)	2 (1,9%)	4 (3,9%)	4 (3,9%)	0
Hội chứng bàn tay chân	31 (30%)	26 (25,2%)	2 (1,9%)	3 (2,9%)	-
Độc TK kinh ngoại vi	24 (23,3%)	19 (18,4%)	4 (3,9%)	1 (1,0%)	0

Nhận xét: Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết của phác đồ hỗ trợ là ít, chủ yếu độ 1 và độ 2. Thường gặp nhất là thiếu máu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, tăng AST với tỷ lệ lần lượt là 85,4%, 50,5%, 42,8%, 45,6%. 1 (1%) bệnh nhân xuất hiện tăng bilirubin độ 4 phải ngừng điều trị.

4. BÀN LUẬN

4.1. Hiệu quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian theo dõi 52,5 tháng (6,5-66,8), tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) 3 năm đạt 86,2% (95%CI 82,8-89,6) Trung vị DFS 3 năm chưa đạt được (Biểu đồ 1).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tác giả Yong.S.H và cộng sự 2014 (nghiên cứu ADORE) khi nghiên cứu vai trò

của điều trị hỗ trợ trên 321 bệnh nhân ung thư trực tràng sau hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật triệt căn. Trung vị theo dõi 38,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 71,6% (95%CI 64,6-78,6) ở nhóm bệnh nhân điều trị FOLFOX [4]. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi tuyển bệnh nhân đầu vào là bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II (cT3-4N0) và III (cT_{bắt kỳ} N1-2) trước điều trị và nghiên cứu ADORE lựa chọn bệnh nhân có giai đoạn sau hóa xạ trị là giai đoạn II (ypT3-4N0) và III (ypT_{bắt kỳ} N1-2). Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi có 21 (20,4%) bệnh nhân giai đoạn sau hóa xạ trị là giai đoạn 0 và 17 (16,5%) là giai đoạn I. Hai báo cáo từ nhóm nghiên cứu ung thư trực tràng Đức tập trung vào phân tầng tiên lượng ở những bệnh nhân đã trải qua hóa xạ trị tiền phẫu cho thấy DFS kém hơn ở những bệnh nhân đáp ứng kém sau hóa xạ. DFS 5 năm

của giai đoạn T0,1 lần lượt là 86% và 95%. Trong khi đó DFS 5 năm của giai đoạn T3,4 là 65 và 42%. DFS 5 năm giai đoạn ypN0 là 85% cao hơn hẳn cho với nhóm ypN1,2 lần lượt là 65% và 18% [5], [6].

Thử nghiệm Chronicle (2014) khi so sánh kết quả điều trị hỗ trợ phác đồ XELOX với quan sát trên bệnh nhân ung thư trực tràng đã điều trị hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật cho thấy DFS 3 năm đạt 78% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và cao hơn nghiên cứu ADORE. Nghiên cứu Chronicle cũng tuyển chọn bệnh nhân giai đoạn II và III trước điều trị nhưng tỷ lệ đáp ứng sau hóa xạ của nghiên cứu Chronicle thấp hơn, giai đoạn ypT0,1 lần lượt là 1,7% và 3,4%; ypN0 là 52,4%. Trong khi đó, giai đoạn ypT0 của chúng tôi lần lượt là 20,9%; ypN0 là 76,7% [7].

Khi phân tích dưới nhóm sống thêm cho giai đoạn II và giai đoạn III sau điều trị hóa xạ trị tiền phẫu, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm giai đoạn II và III lần lượt là 84,7% (78,9 - 90,5) và 75,1% (66,3 - 83,9). Theo nghiên cứu ADORE tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm giai đoạn II và III lần lượt là 81,6% và 66,6% [7]. DFS 3 năm giai đoạn II của chúng tôi tương đồng như kết quả của nghiên cứu ADORE nhưng giai đoạn III thì cao hơn. Sự khác biệt này là do trong giai đoạn III, nghiên cứu của chúng tôi có 16% giai đoạn ypN2 trong khi nghiên cứu ADORE có đến 29% giai đoạn ypN2 [4].

11 bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ 10,7%. Trong đó 2 (1,9%) bệnh nhân tử vong do tắc ruột 9 (8,7%) tử vong do bệnh tiến triển. Sống thêm toàn bộ (OS) 3 năm đạt 92,2% (95%CI 86,9 - 97,5). Trung vị OS 3 năm chưa đạt được (Biểu đồ 2). Không có bệnh nhân nào giai đoạn 0 và I tử vong trong thời gian theo dõi. Tỷ lệ

OS 3 năm giai đoạn II và III lần lượt là 90% (85,3-94,7) và 83,3% (75,7-90,9). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng nghiên cứu ADORE (2014) với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 95% (91,6-98,4) và nghiên cứu Chronicle (2014) với tỷ lệ là 88,8% [4].

Các bằng chứng về lợi ích sống thêm của điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư trực tràng thực tế còn nhiều tranh cãi. Lợi ích của hóa chất bổ trợ sau điều trị hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật được đánh giá trong 4 nghiên cứu ngẫu nhiên pha 3. Thử nghiệm EORTC 22921 và thử nghiệm PROCTOR/SCRIPT khi so sánh điều trị bổ trợ fluorouracil với quan sát, không cho thấy cải thiện thời gian sống thêm [8]. Nghiên cứu Chronicle so sánh hiệu quả điều trị hỗ trợ XELOX so với quan sát cũng không cho thấy lợi ích về DFS và OS ở thời điểm 3 năm [7]. Nghiên cứu ADORE là nghiên cứu duy nhất cho thấy hiệu quả cải thiện DFS 3 năm của nhóm điều trị XELOX so với fluorouracil nhưng không không cho thấy hiệu quả OS ở thời điểm 3 năm [4]. Chính vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi mặc dù tỷ lệ DFS 3 năm cao hơn so với nghiên cứu khác nhưng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là tương đồng.

Thực tế trong thực hành điều trị, các bằng chứng ủng hộ lợi ích của điều trị bổ trợ sau hóa xạ trị tân bổ trợ chủ yếu được ngoại suy từ lợi ích của hóa chất bổ trợ ở nhóm bệnh nhân xạ trị hậu phẫu.

Độc tính của phác đồ

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng sau 4 tháng điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ XELOX hoặc Capecitabine sau HXT tiền phẫu và phẫu thuật là an toàn (Bảng 2).

Độc tính thường gặp trên hệ tạo huyết với mọi mức độ là thiếu máu 88 (85,4%), hạ bạch

cầu 53 (51,4%), hạ bạch cầu hạt (50,5%), hạ tiểu cầu 44 (42,8%). Các tác dụng phụ chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Chỉ có 1,9% bệnh nhân xuất hiện thiếu máu và hạ bạch cầu hạt độ 3, không có độc tính độ 4 trên hệ tạo huyết. Thiếu máu gặp ở 85,4% là do 63,1% bệnh nhân tham gia nghiên cứu có thiếu máu độ 1 sau mổ.

Độc tính ngoài hệ tạo huyết chủ yếu độ 1 độ 2, thường gặp là tăng men gan AST, ALT, buồn nôn, hội chứng bàn tay bàn chân, độc tính thần kinh ngoại vi với mọi mức độ lần lượt là 47(45,5%), 36 (35%), 22 (21,4%), 31 (30%) và 24 (23,3%). 3 bệnh nhân tăng bilirubine toàn phần độ 3 và 4, trong đó có 1 bệnh nhân ngừng điều trị do không cải thiện sau giảm liều hóa chất. Chủ yếu các tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết độ 1 độ 2 và dễ dàng kiểm soát.

Theo nghiên cứu ADORE, điều trị hóa chất hỗ trợ sau mổ là an toàn. Độc tính thường gặp là hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, buồn nôn, độc tính thần kinh ngoại vi lần lượt là 7%, 12%, 48%, 67%. Chủ yếu độc tính độ 1 và độ 2 [4].

5. KẾT LUẬN

Điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX, Capecitabine cho bệnh nhân ung thư trực tràng sau hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật triệt căn là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn. Cần có thêm các thử nghiệm ngẫu nhiên để đánh giá vai trò của điều trị hỗ trợ cho nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
- [2]. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-582. doi:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
- [3]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Accessed September 20, 2020. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- [4]. Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1245-1253. doi:10.1016/S1470-2045(14)70377-8
- [5]. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688-8696. doi:10.1200/JCO.2005.02.1329

- [6]. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1554-1562. doi:10.1200/JCO.2013.54.3769
- [7]. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1356-1362. doi:10.1093/annonc/mdu147
- [8]. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2015;26(4):696-701. doi:10.1093/annonc/mdu560

CÁC TÁC DỤNG NGOẠI Ý CỦA ERLOTINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Đỗ Mai Linh^{1*}, Đỗ Hùng Kiên¹, Hoàng Bảo Ngọc¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá các tác dụng không mong muốn của erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến hành trên 302 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV có đột biến EGFR, được điều trị bước 1 bằng erlotinib tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023.

Kết quả: Các tác dụng ngoại ý thường gặp gồm nổi mụn trên da (60,3%), viêm móng (6,6%), viêm miệng (5,6%). Đa phần ở độ 1 - 2, ít gặp độ 3 - 4.

Kết luận: Điều trị bằng erlotinib là khá an toàn với các tác dụng ngoại ý thường gặp ở mức độ có thể quản lý được.

Từ khóa: Erlotinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, các tác dụng ngoại ý.

ADVERSE EFFECTS OF ERLOTINIB IN THE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS HARBORING EGFR MUTATION

ABSTRACT:

Objectives: To evaluate the adverse effects of erlotinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: This retrospective study was conducted on 302 treatment-naïve patients diagnosed with stage IV EGFR-mutated NSCLC receiving erlotinib from March 2018 to March 2023 at the Vietnam National Cancer Hospital.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Mai Linh

Email: dr.linhdo@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

Results: The most common adverse events include rash (60.3%), paronychia (6.6%) and stomatitis (5.6%). Most events were at grade 1-2, while grade 3-4 were less common.

Conclusions: Erlotinib is an effective and well-tolerated treatment in EGFR-mutated NSCLC patients.

Keywords: Erlotinib, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, adverse events.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là bệnh lý ác tính thường gặp với tỷ lệ mắc và tử vong cao [1], [2]. Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn với tiên lượng xấu. Mục tiêu lúc này không còn là điều trị khỏi mà là kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng sống cho BN [3], [4], [5]. Với sự tiến bộ không ngừng của y học, các thuốc EGFR-TKIs ra đời đã đem lại nhiều kết quả khả quan và an toàn khi sử dụng [6].

Trong các loại đích phân tử được nhắm đến, đột biến EGFR có tần suất xuất hiện khá cao ở nhóm người bệnh châu Á. Hiện tại, đã có 3 thế hệ thuốc EGFR-TKIs được khuyến cáo trên thực hành lâm sàng gồm erlotinib, gefitinib, afatinib và osimertinib. Đây là những lựa chọn đầu tay cho các bác sĩ trong điều trị bước 1 bệnh nhân UTKPTBN giai đoạn muộn mang đột biến EGFR nhờ hiệu quả vượt trội được khẳng định qua nhiều thử nghiệm lâm sàng pha 3 đa trung tâm [3], [7].

Như các phương pháp điều trị ung thư khác, tác dụng ngoại ý của thuốc là không thể tránh khỏi. Tuy nhiên so với hóa trị truyền thống, thuốc TKIs khá an toàn khi sử dụng. Đa phần các tác dụng không mong muốn có thể được kiểm soát. Tại Việt Nam, erlotinib là một trong những thuốc EGFR-TKIs được chỉ định rộng rãi trong điều trị bước 1 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, giúp kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Hiện

nay vẫn chưa có nhiều công trình khoa học với cỡ mẫu lớn ghi nhận về các biến cố không mong muốn của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá các tác dụng ngoại ý của erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ, có đột biến EGFR tại exon 19 hoặc exon 21 có thể đi kèm đột biến khác, xác định bằng kỹ thuật real-time PCR hoặc giải trình tự NGS, làm trên bệnh phẩm mẫu mô hoặc mẫu máu.

- Chẩn đoán giai đoạn IV theo AJCC phiên bản 8th [8], chỉ gồm những BN được chẩn đoán lần đầu, không bao gồm những BN chẩn đoán ung thư phổi tái phát di căn đã được điều trị triệt căn trước đó.

- Được điều trị bước 1 bằng erlotinib 150mg/ngày trong thời gian ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Có tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.

- Chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép.

- Có hồ sơ lưu trữ và thông tin điều trị đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đáp ứng một trong những tiêu chuẩn lựa chọn trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu, tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023 tại Bệnh viện K.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

302 bệnh nhân.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

Các chỉ số nghiên cứu thu thập bao gồm đặc điểm chung của bệnh nhân (tuổi, giới, tiền sử hút thuốc), các tác dụng không mong muốn được trình bày dưới dạng tỷ lệ %.

2.2.4. Cách thức tiến hành nghiên cứu

- *Bước 1:* Lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.

- *Bước 2:* Đánh giá kết quả điều trị của thuốc và ghi nhận các tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.2.5. Phương pháp thu thập số liệu

Các bệnh nhân được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu, bằng các đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị và theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị.

2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Phân tích đa biến bằng phần mềm Stata 8.0.

Các phương pháp thống kê được sử dụng

bao gồm: Thống kê mô tả, trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	n = 302
Tuổi trung bình (năm)	59,5 ± 9,5
Giới, n (%)	
Nam	196 (64,9%)
Nữ	106 (35,1%)
Tình trạng hút thuốc, n (%)	
Không hút thuốc	204 (67,5%)
Có hút thuốc	98 (32,5%)
Tiền sử bệnh phổi hợp, n (%)	
Không mắc bệnh phổi hợp	156 (51,7%)
Đái tháo đường	29 (9,6%)
Bệnh lý tim mạch	46 (15,2%)
Chỉ số toàn trạng PS, n (%)	
PS 0-1	271 (89,8%)
PS ≥ 2	31 (10,2%)
Tình trạng đột biến EGFR, n (%)	
Đột biến mất đoạn exon 19	179 (59,3%)
Đột biến L858R exon 21	121 (40,1%)
Đột biến kép trên cùng exon 21	2 (0,6%)

Nhận xét: Tuổi trung bình là 59,5 ± 9,5 tuổi. Có 196 BN nam giới, chiếm 64,9% và 106 BN nữ giới, chiếm 35,1%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,85/1. Phần lớn BN không hút thuốc (67,5%) và không mắc bệnh phổi hợp (51,7%). Đa số BN có thể trạng tốt với chỉ số toàn trạng PS 0-1 (89,8%). Đột biến mất đoạn exon 19 hay gặp hơn đột biến L858R exon 21 (59,3% so với 40,1%). Có 2/302 BN (0,6%) mang đột biến kép gồm đột biến L858R exon 21 và một đột biến khác đi kèm cùng trên exon 21.

3.2. Tác dụng không mong muốn

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Nổi ban	108 (35,8)	55 (18,2)	19 (6,3)	0
Viêm kẽ móng	19 (6,3)	1 (0,3)	0	0
Viêm miệng	9 (5,6)	0	0	0
Tiêu chảy	33 (10,9)	0	0	0
Giảm bạch cầu trung tính	2 (0,6)	0	0	0
Giảm huyết sắc tố	22 (7,3)	5 (1,7)	0	0
Tăng men gan	31 (10,3)	1 (0,3)	0	0
Tăng creatinin	0	0	0	0
Viêm phổi kẽ	0	0	0	0

Nhận xét:

- Tác dụng nổi ban trên da gặp nhiều nhất với tỷ lệ 60,3%. Chiếm đa phần là độ 1 và 2 (54%), độ 3 có 19 trường hợp (6,3%). Chỉ 20/302 người bệnh có viêm kẽ móng (chiếm 6,6%), không gặp tình trạng viêm móng độ 3, 4.

- Trên hệ tiêu hóa, tác dụng không mong muốn có thể gặp bao gồm tiêu chảy (10,9%) và viêm miệng (5,6%), chỉ gặp độ 1.

- Thuốc ít tác dụng ngoại ý trên hệ huyết học. Cụ thể, tỷ lệ giảm huyết sắc tố là 9%, giảm bạch cầu trung tính chiếm 0,6%.

- Tỷ lệ tăng men gan là 10,6%, chỉ gặp độ 1 và 2.

- Không ghi nhận trường hợp nào suy thận và viêm phổi kẽ.

- Các trường hợp phải giảm liều và ngừng điều trị:

Bảng 3: Tỷ lệ BN giảm liều và ngừng điều trị

Thay đổi liều	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giữ nguyên (150mg/ngày)	297	98,3
Giảm liều (100mg/ngày)	5	1,7
Ngừng điều trị + đổi thuốc	0	0

Nhận xét: Đa số BN sử dụng liều 150mg/ngày chiếm 98,3%, chỉ có 5/302 (1,7%) BN phải giảm liều và đều do tác dụng không mong muốn nổi ban da độ 3. Không ghi nhận BN nào phải ngừng điều trị hay đổi thuốc. Ngoài ra, không có BN nào tử vong do liên quan đến điều trị.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tác dụng không mong muốn trên da

Tác dụng ngoại ý trên da là ghi nhận thường gặp khi sử dụng các thuốc EGFR-TKIs. Tồn thương khá đa dạng nhưng hay gặp nhất là các ban dạng sẩn mủ, khô da, viêm kẽ móng. Cơ chế bệnh sinh do các thuốc TKIs sẽ gắn vào thụ thể EGFR, ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa, dẫn đến ức chế EGFR bị đột biến, từ đó có tác dụng ngăn ngừa sự phát triển của các khối u, nhưng đồng thời cũng ảnh hưởng một phần đến các EGFR lành tính khác, mà cụ thể trong trường hợp này là EGFR trên da - thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì đóng một vai trò quan trọng trong hoạt động sinh lý của da. Khi EGFR bị ức chế, sẽ dẫn đến xuất hiện các tác dụng không mong muốn như phát ban, nổi mẩn, hay mụn nhọt và viêm kẽ móng.

Nổi ban trên da

Đặc điểm nổi ban trên da do tác dụng không mong muốn của thuốc là ban dạng sẩn mủ, có thể là ban trúng cá hay ban dạng trúng cá, thường xuất hiện trên mặt và thân mình. Ban thường kèm theo khô da, đỏ da, ngứa, tróc vảy,

nhạy cảm ánh sáng và có thể bội nhiễm nếu vệ sinh không hợp lý. Một số trường hợp có viêm kẽ móng, hội chứng bàn tay bàn chân kèm theo. Vị trí hay gặp là mặt, da đầu, thân mình, cánh tay, khuỷu tay, đầu mũi, nếp bẹn. Trong các nghiên cứu với các thuốc EGFR-TKIs, tác dụng ngoại ý nổi ban da được báo cáo với tỷ lệ cao, dao động từ 54 - 89% [5], [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ban da là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, chiếm 60,3%. Trong đó, chủ yếu là độ 1, 2 (54%), độ 3 ít gặp (6,3%); không trường hợp nào nổi ban độ 4. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Tác dụng không mong muốn này thường xuất hiện từ tuần thứ 1 và 2 sau khi uống thuốc, nặng dần lên vào tuần thứ 3. Về vị trí nổi ban, trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân nổi ban vùng mặt, tiếp đến vùng lưng, một số trường hợp biểu hiện ở da đầu, nổi ban các chi ít gặp hơn.

Kiểm soát nổi ban trên da phụ thuộc vào từng mức độ. Để dự phòng, người bệnh có thể hạn chế tình trạng khô da bằng việc dùng kem dưỡng ẩm, tránh ánh sáng mặt trời, tránh lạnh và các chất tẩy rửa. Với ban da độ 1, 2 ít ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày và chất lượng sống. Chúng tôi thường sử dụng vitamin K1 (Reconval K1) dạng kem bôi tại chỗ trên da giúp điều trị và phòng ngừa tác dụng không mong muốn này mà không cần giảm liều hoặc trì hoãn điều trị. Trường hợp nặng ban da độ 3, 4, tuy ít gặp nhưng cần phải xử trí. Chúng tôi thường cho người bệnh sử dụng mỡ hydrocortisol và dưỡng ẩm dạng lotion, kháng sinh tại chỗ và toàn thân đường uống (doxycyclin hoặc tetracyclin). Những trường hợp nhẹ vẫn tiếp tục uống erlotinib. Độ 3 có thể cân nhắc giảm liều còn 100mg/ngày. Trường

hợp nặng độ 4 không đỡ khi dùng kháng sinh đường uống có thể cho prednisolon viên uống từ 5 đến 14 ngày và được tạm dừng điều trị erlotinib đến khi chuyển độ ≤ 2 .

Viêm kẽ móng

Viêm kẽ móng là hiện tượng viêm phần mềm quanh móng, có thể kèm theo gãy, mất móng. Tác dụng không mong muốn này thường xảy ra muộn hơn so với nổi ban da từ 20 ngày đến 6 tháng khi điều trị với EGFR-TKIs. Bình thường viêm kẽ móng là tình trạng viêm vô trùng tuy nhiên rất dễ bị bội nhiễm. Người bệnh có thể nhiễm một số vi khuẩn như *S aureus*, methicillin-resistant *S aureus* (MRSA), *Enterococcus*, *Pseudomonas*.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này được ghi nhận là 6,6%. Tất cả đều ở độ 1, 2, không ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt của người bệnh. Không có trường hợp nào độ 3, 4. Các bệnh nhân này được điều trị hỗ trợ bằng ngâm nước ấm và chăm sóc tại chỗ. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước, viêm kẽ móng được báo cáo với tỷ lệ dao động từ 4% đến 15%, trong đó thường gặp độ 1, 2, rất ít trường hợp nặng độ 3, 4 (tỷ lệ từ 0 đến 11,4%). Cụ thể theo tác giả Tony Mok, tỷ lệ viêm kẽ móng là 13,5%, theo tác giả Makoto Maemondo tỷ lệ này là 9,6%, trong đó chủ yếu cũng là độ 1, 2. Trong nghiên cứu EORTC, viêm kẽ móng chiếm 14%. Trong nghiên cứu ENSURE, tỷ lệ này là 15,5% [5], [9].

Việc điều trị viêm kẽ móng hiện nay chủ yếu dựa theo kinh nghiệm của các bác sỹ lâm sàng. Với trường hợp viêm không bội nhiễm có thể sử dụng các thuốc bôi có chứa Corticoid. Với các trường hợp đã có nhiễm khuẩn hay nấm cần phải nuôi cấy để lựa chọn kháng sinh phù hợp

kèm theo sử dụng các dung dịch sát khuẩn tại chỗ. Nhìn chung, viêm kẽ móng ít ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống người bệnh, hiếm khi phải giảm liều hay dừng điều trị.

4.2. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa

Tiêu chảy

Tác dụng ngoại ý này liên quan đến cơ chế hoạt động của thuốc. Việc ức chế EGFR tyrosin kinase tác động lên quá trình tái tạo niêm mạc ruột và tăng tiết clorua. Hậu quả của tiêu chảy nhiều và kéo dài có thể dẫn đến rối loạn điện giải, mất cân bằng axit-bazơ, mất nước và trong những trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn tới suy thận. Tiêu chảy liên quan đến thuốc hầu hết xuất hiện trong những tuần đầu điều trị. Theo các báo cáo, tỷ lệ tiêu chảy khi dùng thuốc dao động từ 25 - 95%, chủ yếu độ 1, 2; độ 3, 4 chỉ từ 1 - 14% bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiêu chảy chỉ là 10,9%, tất cả trường hợp đều ở độ 1, không gặp độ 2, 3, 4. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn các dữ liệu trên thế giới. Cụ thể trong nghiên cứu OPTIMAL, tỷ lệ tiêu chảy được ghi nhận là 26% (trong đó chỉ 1% là độ 3, 4); hay trong nghiên cứu EURTAC, tỷ lệ này là 57% (độ 3 chiếm 5%, không gặp tiêu chảy độ 4) [5], [9].

Sự khác nhau này có thể do nhiều nguyên nhân, từ đối tượng được lựa chọn vào nghiên cứu mang bệnh lý tiêu hóa nền, chưa mang tính đại diện cho nghiên cứu hoặc do trong quá trình tư vấn dùng thuốc, các BN đã được hướng dẫn dự phòng và điều trị sớm các tác dụng không mong muốn ngay từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên. Một nguyên nhân khác phải kể đến là việc ghi nhận không đầy đủ trong hồ sơ bệnh

án. Mặc dù có sự khác nhau như vậy nhưng các nghiên cứu đều thống nhất rằng đây là tác dụng không mong muốn chủ yếu gặp ở độ 1, 2, hoàn toàn có thể kiểm soát được bằng thuốc mà không cần phải giảm liều hay ngừng điều trị.

Viêm niêm mạc miệng, buồn nôn

Tác dụng không mong muốn trên niêm mạc miệng chủ yếu ở mức độ nhẹ, thoáng qua. Trong nghiên cứu của chúng tôi, viêm miệng được ghi nhận chiếm tỷ lệ 5,6%. Tất cả trường hợp đều ở độ 1, ít ảnh hưởng chất lượng sống, không BN nào phải giảm liều hay dừng điều trị. Kết quả này tương tự với nghiên cứu ENSURE là 5,5% [2]. Tác dụng không mong muốn buồn nôn ít gặp, thường dưới 10% trong các báo cáo.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào buồn nôn (đã loại trừ các nguyên nhân do tổn thương thứ phát tại não hay các bệnh lý đi kèm). Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu OPTIMAL, buồn nôn và nôn được ghi nhận trong nhóm điều trị bằng erlotinib là 1%, đều ở độ 1, 2. Trong nghiên cứu ENSURE, tỷ lệ buồn nôn và nôn tương ứng là 4,5% và 6,4%. Khi so sánh với các phác đồ sử dụng hóa trị liệu, tác dụng phụ nôn, buồn nôn khi dùng các thuốc EGFR-TKIs thấp hơn rất nhiều [9].

Tác dụng không mong muốn viêm niêm mạc miệng có thể phòng ngừa được bằng chế độ vệ sinh, ăn uống sạch sẽ và điều trị với nước súc miệng, thuốc kháng sinh, kháng nấm.

4.3. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Trong quá trình điều trị hóa chất, tác dụng ngoại ý trên hệ huyết học rất thường gặp, có thể làm gián đoạn, ảnh hưởng tới quá trình điều trị hoặc tăng thời gian nằm viện và chi

phí cho bệnh nhân. Các nghiên cứu pha III so sánh đối đầu giữa TKIs và hóa chất trong điều trị UTPKTBN cho thấy tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học trong nhóm sử dụng EGFR-TKIs thấp hơn nhiều so với nhóm điều trị hóa chất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với 9% BN thiếu máu, phần lớn độ 1 (chiếm 7,3%); 2 trường hợp giảm bạch cầu đa nhân trung tính (0,6%); không có trường hợp nào giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, thiếu máu ở các bệnh nhân rất khó phân biệt do thuốc hay các nguyên nhân khác. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu OPTIMAL báo cáo 5% trường hợp thiếu máu trong nhóm điều trị erlotinib, 6% bệnh nhân được ghi nhận giảm bạch cầu hạt và 4% giảm tiểu cầu. Tương tự trong nghiên cứu EURTAC, tỷ lệ thiếu máu là 12% với 1/84 trường hợp thiếu máu độ 4; 1% số bệnh nhân giảm tiểu cầu. Như vậy, các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học gặp phải khi sử dụng erlotinib là rất thấp, đây là lợi thế hơn hẳn so với hóa trị [5], [9].

4.4. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận

Một tác dụng ngoại ý ít gặp hơn của erlotinib là suy gan có hồi phục, thể hiện qua kết quả xét nghiệm bất thường như tăng nhẹ hoặc vừa phải men gan AST, ALT và nồng độ bilirubin. Hầu hết trường hợp không cần ngưng điều trị. Chỉ có một số ít báo cáo về suy gan mức độ nặng. Các yếu tố nguy cơ tăng men gan có thể kể đến như thời gian điều trị kéo dài, bệnh lý gan có từ trước (nhiễm viêm gan virus), người bệnh sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng gây độc cho gan.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

tỷ lệ tăng men gan là 10,6%, hầu hết ở độ 1 (10,3%), chỉ 1 bệnh nhân tăng men gan độ 2 (chiếm 0,3%). Không trường hợp nào tăng men gan độ 3, 4 hay suy thận. Trong nghiên cứu ENSURE, tăng men gan được ghi nhận ở 11,8% BN; nghiên cứu OPTIMAL là 41%, trong nghiên cứu EURTAC, tỷ lệ tăng men gan thấp hơn (chỉ 6%) và không trường hợp nào suy thận. Như vậy, mặc dù được chuyển hóa và thải trừ qua gan, thận nhưng erlotinib ít gây ảnh hưởng lên chức năng của hai cơ quan này [5], [9].

4.5. Các tác dụng không mong muốn khác

Một số các tác dụng ngoại ý khác được thống kê với tỷ lệ thấp hơn và ở mức độ nhẹ như viêm kết mạc, mệt mỏi, giảm cảm giác thèm ăn (dưới 1%), không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không gặp trường hợp nào bị viêm phổi kẽ do erlotinib.

Như vậy, có thể thấy mặc dù thuốc thể hệ 3 ra đời với nhiều ưu điểm nhưng các thuốc thể hệ 1 trong đó phải kể đến erlotinib vẫn chứng minh được vai trò trong điều trị và tính an toàn khi sử dụng, cùng giá thành được Quỹ bảo hiểm đồng chi trả. Điều này khẳng định erlotinib vẫn mang lại rất nhiều lợi ích cho người bệnh Việt Nam xét trên khía cạnh chi phí - hiệu quả.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 302 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng erlotinib, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Các tác dụng ngoại ý thường gặp gồm nổi ban da (60,3%), tiêu chảy (10,9%), tăng men gan (10,6%) và viêm móng (6,6%). Phần lớn gặp độ 1 - 2, ít gặp độ 3 - 4.

Đa số người bệnh sử dụng liều chuẩn 150mg/ngày chiếm 98,3%. 5/302 BN phải giảm liều còn 100mg/ngày (chiếm 1,7%), trong đó đều do nổi ban da độ 3. Không trường hợp nào phải tạm dừng hoặc bỏ dở điều trị vì tác dụng không mong muốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- [2]. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
- [3]. Lee CK, Davies L, Wu YL, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(6).
- [4]. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
- [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.* 2015;26(9):1883-1889.
- [6]. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311.
- [7]. Kuan F, Kuo L, Chen M. et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015; 113, 1519-1528.
- [8]. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. 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.* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
- [9]. Kim ES, Melosky B, Park K, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: outcomes in Asian populations. *Future Oncol.* 2021;17(18):2395-2408.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GEMCITABINE BƯỚC 2 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Thị Yến^{1,2*}, Lê Hồng Thái¹, Nguyễn Thị Thái Hòa², Nguyễn Đại Bình¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và các yếu tố liên quan đến điều trị Gemcitabine bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa sau thất bại phác đồ hóa trị bộ đôi có platinum tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh, hồi cứu, có theo dõi dọc 60 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV đã được điều trị bước 1 bằng phác đồ hóa trị bộ đôi có platinum có hoặc không điều trị duy trì, bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST được điều trị bước 2 bằng Gemcitabine tại Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 8/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình là $60,9 \pm 8,5$ (40-77); tỷ lệ nam/nữ = 5,5/1; tỷ lệ hút thuốc lá chiếm 68,3%. Tỷ lệ đáp ứng khách quan 20%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 58,3% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 3,3 tháng. Chỉ số toàn trạng (ECOG) có liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Độc tính xảy ra chủ yếu ở mức độ 1, 2 và có khả năng hồi phục.

Kết luận: Phác đồ Gemcitabine bước 2 là một sự lựa chọn trên đối tượng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn sau thất bại phác đồ hóa chất bộ đôi có platinum với tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh khả quan.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, gemcitabine bước 2, hóa trị bộ đôi có platinum.

THE EFFICACY OF SECOND-LINE GEMCITABINE IN PATIENTS WITH PLATINUM-COMBINE FAILURE STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Yến

Email: leyenbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/8/2024

Ngày duyệt bài: 15/9/2024

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the efficacy and factors related to treatment of second-line Gemcitabine in patients with platinum-combine failure stage IV non- small cell lung cancer at National Cancer Hospital.

Materials and methods: Descriptive, retrospective, longitudinal study follow-up of 60 patients with stage IV non-small cell lung cancer who received first-line treatment with platinum-based doublet chemotherapy regimen with or without maintenance treatment. The disease progressed according to RECIST criteria and received second-line treatment with gemcitabine at National Cancer Hospital during the period from January 2020 to August 2023.

Results: Mean age was $60,9 \pm 8.5$ (40-77); male/female ratio = 5.5/1; the smoking rate is 68.3%. The overall response rate (ORR) was 20%, the DCR was 58.3%. The mean progression-free survival (PFS) was 3.3 months. The ECOG Performance Status is related to progression-free survival time. Toxicity occurs mainly at levels 1 and 2 and is reversible.

Conclusion: Second-line gemcitabine is an option in patients with advanced stage lung cancer after failure of platinum-based chemotherapy regimen with good response rate and disease control rate.

Keywords: Non-small cell lung cancer, second-line gemcitabine, platinum-based chemotherapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư. Tại Việt nam, theo ghi nhận của GLOBOCAN 2020 có 26.262 ca mắc mới, đứng thứ 2 trong số các bệnh ung thư và đứng thứ 2 ở cả hai giới về tỷ lệ mắc [1].

UTP được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN), trong đó UTPKTBN chiếm phần lớn, khoảng 80%.

Những năm gần đây mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn, điển hình là liệu pháp nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch. Tuy nhiên, liệu pháp nhắm trúng đích không áp dụng với nhóm bệnh nhân không có đột biến gen. Liệu pháp miễn dịch là điều trị có nhiều hứa hẹn nhưng chi phí hiện còn khá cao và thuốc chưa sẵn có ở các địa phương nên việc tiếp cận với liệu pháp này vẫn

còn nhiều hạn chế. Do đó, điều trị hóa chất vẫn là điều trị cơ bản và chủ chốt trong cả bước đầu lẫn các bước về sau của UTPKTBN.

Phác đồ hóa chất bộ đôi có platinum (Cisplatin, Carboplatin) 4 đến 6 chu kỳ là phác đồ nền tảng điều trị UTP giai đoạn IV. Với những tiến bộ trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IV có thể kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ hơn nhiều so với trước đây [2]. Bệnh nhân có kỳ vọng sống dài hơn đồng thời dẫn đến tình huống lâm sàng thường gặp hầu hết bệnh nhân đáp ứng với điều trị hóa chất bước 1 sau một thời gian sẽ đến giai đoạn tiến triển bệnh. Do đó điều trị bước 2 gần đây được quan tâm, có nhiều thuốc mới và chứng minh được hiệu quả điều trị cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Hiện tại có 3 thuốc được cấp phép sử dụng cho điều trị bước 2 bao gồm: Docetacel, Gemcitabine, Pemetrexed [3]. Trong đó, Gemcitabine đã chứng minh được vai trò về hiệu quả lâm sàng và độc tính tương

đương với Docetacel, ngoài ra Gemcitabine cho tỷ lệ dung nạp tốt và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh theo dữ liệu nghiên cứu pha II của Sculier [4].

Tại Việt Nam điều trị Gemcitabine cho bước 2 của UTPKTBN giai đoạn IV là một lựa chọn trên lâm sàng. Tuy nhiên, chưa có nhiều báo cáo và nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị và tính an toàn của phác đồ Gemcitabine ở giai đoạn này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: “Kết quả điều trị Gemcitabine bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện K”. nhằm hai mục tiêu:

- Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa sau thất bại hóa chất bước 1 tại Bệnh viện K.

- Đánh giá kết quả và các yếu tố liên quan điều trị Gemcitabine bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện K.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 60 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV đã được điều trị bước 1 bằng phác đồ hóa trị bộ đôi có platinum có hoặc không điều trị duy trì, bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 được điều trị bước 2 bằng Gemcitabine tại Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 8/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán mô bệnh học là UTBM không tế bào nhỏ của phổi.

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV đã được điều trị bước 1 bằng phác

đồ hóa trị bộ đôi có platinum có hoặc không điều trị duy trì, bệnh tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Chỉ số toàn trạng ECOG 0-2.

- Không mắc bệnh ung thư khác.

- Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn cho phép hóa trị.

- Có ít nhất 1 tổn thương đích đo được để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.

- Điều trị bước 2 bằng Gemcitabine.

- Bệnh nhân có hồ sơ bệnh án theo dõi đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN điều trị Gemcitabine hoặc điều trị thuốc nhắm trúng đích hoặc liệu pháp miễn dịch ở bước 1.

- BN bỏ dở điều trị vì lý do không phải chuyên môn.

- Bệnh nhân có ung thư khác ngoài ung thư phổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh, hồi cứu, có theo dõi dọc.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, thu được 60 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Các bước tiến hành:

- Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị hóa chất.

- + Họ và tên.

- + Tuổi, giới.

- + Tình trạng hút thuốc.

- + Chỉ số toàn trạng tại thời điểm hóa trị.

- + Vị trí u nguyên phát.
- + Bệnh lý phổi hợp.
- + Vị trí di căn.
- + Phác đồ hóa chất dùng trong bước 1 và đánh giá đáp ứng hóa chất bước 1.
- Phác đồ điều trị.
- + Gemcitabine 1.000mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 8.
- + Chu kỳ 21 ngày.
- Đánh giá kết quả điều trị.
- + Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 sau mỗi 2 chu kỳ.
- + Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): Được xác định là ngày bắt đầu điều trị gemcitabine đến ngày bệnh tiến triển theo đánh giá khách quan hoặc ngày tử vong bởi bất kỳ nguyên nhân nào trong trường hợp không xác định là bệnh tiến triển. Các bệnh nhân không có bệnh tiến triển hoặc không tử vong vào thời điểm phân tích thống kê sẽ được tính là không tiến triển tại thời điểm đánh giá khách quan ở lần theo dõi cuối cùng.
- Xử lý số liệu.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng tại Trường Đại học Y Hà Nội.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	60,9±8,5		
Giới	Nam	51	85
	Nữ	9	15
Hút thuốc	Có	41	68,3
	Không	19	31,7
Toàn trạng (ECOG)	0-1	43	71,7
	2	17	28,3

Nhận xét: Trong tổng số 60 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 60,9±8,5. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới (tỷ lệ nam/nữ = 5,5/1), tỷ lệ hút thuốc là 68,3%, tỷ lệ UTP có hút thuốc ở nam giới là 80,4%, đồng thời không gặp trường hợp nữ hút thuốc.

Bảng 2: Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số cơ quan di căn	1 cơ quan	35	58,3
	≥ 2 cơ quan	25	41,7
Vị trí di căn sau hóa chất bước 1	Phổi đối bên	34	56,7
	Xương	13	21,7
	Màng phổi	13	21,7

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí di căn sau hóa chất bước 1	Não	6	10
	Gan	8	13,3
	Tuyến thượng thận	9	15
	Khác (hạch cổ, phần mềm, hạch nách)	13	21,7
Mô bệnh học	UTBM tuyến	47	78,3
	UTBM vảy	10	16,7
	Khác	3	5
Phác đồ sử dụng bước 1	Paclitaxel-platinum	42	70
	Pemetrexed-platinum	18	30
Đáp ứng với hóa chất bước 1	Đáp ứng một phần	26	43,3
	Bệnh ổn định	23	38,3
	Bệnh tiến triển	11	18,3

Nhận xét: Vị trí di căn hay gặp nhất là ở phổi, xương, màng phổi với tỷ lệ lần lượt là 56,7%; 21,7% và 21,7%. Trong nghiên cứu đa số bệnh nhân có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 78,3%. Phác đồ hóa chất được sử dụng trong bước 1 là Paclitaxel-Platinum hoặc Pemetrexed-Platinum, trong đó phác đồ có Paclitaxel chiếm chủ yếu với tỷ lệ 70%, phác đồ có Pemetrexed chiếm 30%.

Đặc điểm điều trị

Bảng 3: Đặc điểm điều trị đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số chu kỳ hóa chất	1 chu kỳ	6	10
	2 chu kỳ	16	26,7
	3-6 chu kỳ	26	43,3
	>6 chu kỳ	12	20

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu điều trị đủ từ 2 chu kỳ Gemcitabine trở lên với 54 bệnh nhân (chiếm 90%) trong đó số lượng bệnh nhân điều trị đủ từ 3 đến 6 chu kỳ chiếm tỷ lệ lớn nhất với tỷ lệ 43,3%. Có 6 bệnh nhân điều trị được 1 chu kỳ gemcitabine.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

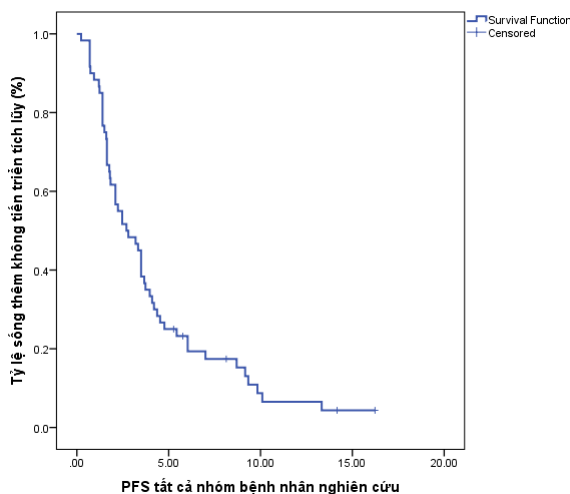
Đáp ứng điều trị

Bảng 4: Đáp ứng điều trị bước 2 của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng thực thể	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	12	20
	Bệnh ổn định	23	38,3
	Bệnh tiến triển	25	43,7

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, 20% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, 38,3% trường hợp bệnh giữ nguyên và 43,7% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 58,3%.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau điều trị hóa chất (PFS)

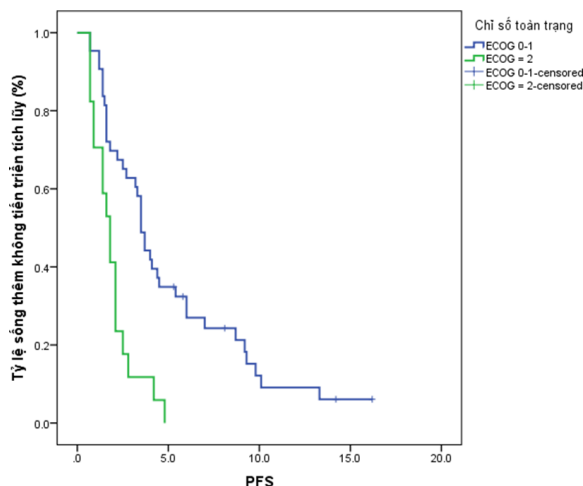


Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 3,3 tháng (95%CI: 2,48 - 4,12). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 2,75 tháng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển liên quan chỉ số toàn trạng.



Biểu đồ 2: Thời gian PFS liên quan chỉ số toàn trạng ECOG

Bảng 5: Thời gian PFS liên quan chỉ số toàn trạng ECOG

ECOG	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển			Giá trị p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	
0-1	3,5	0,7	16,2	0,004
2	1,8	0,7	4,8	

Nhận xét: Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân ECOG 0-1 là 3,5 tháng (95% CI: 3,1-3,9) cao hơn nhóm ECOG 2 là 1,8 tháng (1,3-2,3). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Một số yếu tố khác liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Bảng 6: Một số yếu tố khác liên quan đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Yếu tố PFS (tháng) 95%CI		Phân tích đơn biến (log-rank test)	
		p	
Giới	Nam	2,5 (1,3-3,7)	0,08
	Nữ	4,0 (1,7-6,3)	
Nhóm tuổi	≥ 60	3,6 (2,9-4,1)	0,06
	< 60	1,7 (1,1-2,2)	

Yếu tố PFS (tháng) 95%CI		Phân tích đơn biến (log-rank test)	
		p	
Hút thuốc	Có	2,1 (0,6-5,0)	0,08
	Không	4,5 (1,9-5,1)	
Mô bệnh học	Vảy	3,2 (0,6-5,8)	0,597
	Không vảy	2,5 (1,1-3,9)	
Số vị trí di căn	1	3,2 (2,2-4,2)	0,813
	≥ 2	2,1(1,1-3,1)	

Nhận xét: Khi phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở các dưới nhóm, chưa thấy mối liên quan đến giới tính, nhóm tuổi,

tình trạng hút thuốc lá, thể mô bệnh học và số vị trí di căn với giá trị kiểm định $p > 0.05$.

Bảng 7: Tác dụng không mong muốn

Độc tính (n=60)	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Thiếu máu (Hb)	36	60	3	5	0	0	0	0
Hạ bạch cầu TT	12	20	3	5	4	6,7	0	0
Hạ tiểu cầu	0	0	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	14	23,3	2	3,3	0	0	1	1,7
Tăng creatinin	4	6,7	0	0	0	0	0	0
Buồn nôn, nôn	7	11,7	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	6	10	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính thường gặp nhất là thiếu máu và tăng men gan chủ yếu độ 1 với tỷ lệ lần lượt là 60% và 23,3%; hạ bạch cầu trung tính xảy ra ở 31,7% BN, trong đó đa số là độ I và II chiếm 25%, hạ bạch cầu độ 3 chỉ 6,7% và không có hạ bạch cầu trung tính độ 4 trở lên. Có 1 BN bị tăng men gan độ 4 trong quá trình điều trị. Các độc tính lên chức năng thận và đường tiêu hóa như nôn buồn nôn, tiêu chảy ít gặp.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân

Trong số 60 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc UTP tăng dần theo tuổi.

Nhóm ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ mắc cao nhất với 60%. Bệnh chủ yếu hay gặp ở nam giới với tỷ lệ nam/nữ là 5,5/1, nam giới hút thuốc lá chiếm đa số với tỷ lệ 80,4%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây về UTP [5].

Vị trí di căn hay gặp nhất là ở phổi đối bên, xương, màng phổi. Tỷ lệ bệnh nhân di căn từ hai vị trí chiếm tỷ lệ cao với 45%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số với 78,3%, ung thư biểu mô vảy chiếm tỷ lệ thấp hơn với 16,7%, điều này cũng phù hợp với đặc điểm dịch tễ và mô bệnh học của UTPKTBN.

4.2. Kết quả điều trị và các yếu tố liên quan

Theo các hướng dẫn điều trị hiện nay, phác

đồ đơn trị docetaxel là điều trị tiêu chuẩn trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IV sau thất bại phác đồ hóa trị bộ đôi có platinum khi mà BN không thích hợp/không đủ điều kiện điều trị các thuốc đích/miễn dịch [6]. Tuy nhiên, tùy thuộc vào sự có sẵn của thuốc, sự dung nạp của từng bệnh nhân và những bệnh nhân tiến triển sau điều trị docetaxel ở bước một, hóa trị gemcitabine bước hai là một lựa chọn thay thế. Trên thế giới hiện tại chưa có nghiên cứu nào pha III điều trị gemcitabine bước hai ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa sau thất bại phác đồ hóa trị bộ đôi có platinum.

Trong nghiên cứu của tôi, thời gian PFS trung bình là 3,3 tháng. Khi đánh giá kết quả điều trị bước 2 sử dụng đơn trị Docetaxel, nghiên cứu của Trần Nguyên Bảo (2014) và nghiên cứu Nguyễn Thị Hương (2019) cho kết quả PFS trung bình lần lượt là 5,7 và 4,8 tháng [5], [7]. Lý giải cho kết quả sống thêm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của tác giả Trần Nguyên Bảo (2004) và Nguyễn Thị Hương (2019) là do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm bệnh nhân ở giai đoạn IV, có di căn nhiều vị trí, tuổi trung bình khá cao; trong khi đó, nhóm bệnh nhân của 2 tác giả trên bao gồm cả giai đoạn III và IV, chủ yếu di căn 1 vị trí và tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân thấp hơn.

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) ở các dưới nhóm liên quan đến giới tính và tuổi của bệnh nhân. Hút thuốc lá là yếu tố tiên lượng xấu tới sống thêm ở bệnh nhân UTP giai đoạn muộn, đường cong Kaplan Meier ở nhóm có hút thuốc và không hút thuốc có vẻ tách xa nhau tuy nhiên $p=0,08$ nên sự khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê. Thời gian sống thêm bệnh

không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có thể mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy là 3.4 tháng (95% CI: 0,6-5,8), cao hơn nhóm UTBM không tế bào vảy là 2.6 tháng (1,1-3,9), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,597$. Khi đối chiếu với các dữ liệu nghiên cứu trên thế giới như Clement KM và CS (2010) và Scagliotti GV và CS (2009) chúng tôi cũng nhận thấy kết quả tương tự [8, 9].

Thời gian PFS ở nhóm có thể trạng tốt (ECOG= 0-1) là 3,5 tháng (95% CI: 3,1-3,9), cao hơn có ý nghĩa với nhóm có thể trạng kém (ECOG= 2) là 1,8 tháng (1,3-2,3), $p<0.05$. Bệnh nhân có thể trạng tốt hơn liên quan đáng kể đến việc tăng dung nạp hóa chất, liều được sử dụng tối đa, độc tính cũng có thể thấp hơn vì vậy giúp cải thiện được PFS.

4.3. Tác dụng không mong muốn

Độc tính trên hệ huyết học chủ yếu là thiếu máu mức độ I chiếm tỷ lệ 60%, tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương (2019) về độc tính thiếu máu (hạ Hb) trong điều trị Docetaxel bước 2 là 61,7%. Tỷ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ III trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 6,7% thấp hơn nhiều nghiên cứu điều trị docetaxel bước hai trên thế giới [6]. Tỷ lệ tăng men gan trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu về điều trị Gemcitabine đơn trị khác [4], [10]. Tuy nhiên, bệnh nhân gặp phải tình trạng tăng men gan trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết ở độ I chiếm 23,3% và có khả năng tự hồi phục. Có 1 bệnh nhân trong số đó có độc tính độ 4 và phải dừng điều trị.

Trong các độc tính ngoài hệ huyết học, gan thận tỷ lệ bệnh nhân gặp phải tiêu chảy, buồn nôn khi điều trị Gemcitabine là thường gặp

nhất. Tuy nhiên chỉ ở mức độ nhẹ, tỷ lệ này khá tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới [4].

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa sau thất bại với phác đồ bộ đôi có platinum được điều trị hóa chất bước 2 với Gemcitabine cho tỷ lệ đáp ứng khách quan 20%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 58,3% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 3,3 tháng. Gemcitabine chứng minh tính an toàn khi sử dụng với rất ít độc tính trên hệ huyết học, gan, thận trong đó độc tính độ I chiếm đa số.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Trần Văn Thuần (2019), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- [2]. Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694611/>
- [3]. Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, et al (2017). Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:13.
- [4]. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- [5]. Phụng NT, Nghị ĐH (2023). Kết quả hóa trị bước hai docetaxel bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại bệnh viện E. *YHCD*. 2023;64(1).
- [6]. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial - *The Lancet*. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32517-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32517-X/fulltext)
- [7]. Trần Nguyên Bảo (2014). Đánh giá hiệu quả điều trị Docetaxel trong điều trị bước 2 UTPKTBN tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Luận văn thạc sĩ Y học, Đại Học Y Hà Nội.
- [8]. Clements KM, Peltz G, Faries DE, et al (2010). Does Type of Tumor Histology Impact Survival among Patients with Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Treated with First-Line Doublet Chemotherapy? *Chemother Res Pract*. 2010;2010:524629.
- [9]. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al (2009). The role of histology with common first-line regimens for advanced non-small cell lung cancer: a brief report of the retrospective analysis of a three-arm randomized trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2009;4(12):1568-1571.
- [10]. Second-Line Gemcitabine in Refractory Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Trial - *ScienceDirect*. [sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525730411706258](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525730411706258)

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT PHÁC ĐỒ XELOX - AVEGRA BIOCAD UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN

**Trần Thắng^{1*}, Phạm Thị Quế¹, Nguyễn Thị Kim Anh¹, Hoàng Ngọc Tấn¹,
Hoàng Thị Cúc¹, Phạm Thanh Phương¹, Nguyễn Thị Hoa¹,
Nguyễn Văn Huy¹, Lê Nhật Nam¹, Nguyễn Thị Hồng Phương¹**

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ XELOX - Avegra Biocad trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 108 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, được điều trị bước một bằng phác đồ XELOX kết hợp Avegra Biocad tại Bệnh viện K từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2023.

Kết quả: Với thời gian theo dõi trung bình là 11,4 tháng, tỷ lệ đáp ứng đạt 63%, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 12 tháng, di căn đa cơ quan là yếu tố liên lượng làm giảm thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu đến từ hóa chất gồm triệu chứng thần kinh ngoại vi, hội chứng bàn tay chân. Tăng huyết áp là tác dụng phụ hay gặp nhất của Avegra Biocad.

Kết luận: Phác đồ XELOX - Avegra Biocad cho hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng di căn, bước một, phác đồ XELOX - Avegra Biocad.

EVALUATION OF FIRST-LINE TREATMENT RESULTS OF XELOX COMBINED WITH AVEGRA BIOCAD REGIMEN IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

ABSTRACT:

Aims: Evaluation of the efficacy and safety of XELOX plus Avegra Biocad in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Trần Thắng

Email: tranthangncc@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 29/08/2024

Ngày duyệt bài: 20/09/2024

Patients and Methods: This retrospective study on 108 patients with unresectable metastatic colorectal cancer previously untreated with chemotherapy. Patients were received XELOX plus Avegra Biocad at National Cancer Hospital, from January 2020 to December 2023.

Results: Mean follow-up was 11.4 months, the objective response rate was 63%, median progressive-free survival was 12 months. Multi-organ metastasis is a factor that reduces progressive-free survival time. The main side effects due to chemotherapy include peripheral neuropathy and hand-foot syndrome, hypertension is the most adverse event of Avegra Biocad.

Conclusion: XELOX combined with Avegra Biocad regimen is effective and safe in patients with metastatic colorectal cancer.

Key words: Metastatic colorectal cancer, first-line, XELOX - Avegra Biocad regimen.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một bệnh lý thường gặp trong các bệnh ung thư, tiên lượng phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Năm 2020, ước tính hơn 1.926.000 người mắc mới, đứng hàng thứ ba trong các bệnh ung thư và đứng thứ hai về tỷ lệ tử vong với 904.019 trường hợp. Tại Việt Nam, UTĐTT đứng thứ tư với 16.835 ca mắc mới và thứ năm về tỷ lệ tử vong với 8.454 ca mỗi năm [1]. Có khoảng 25% bệnh nhân (BN) khi phát hiện bệnh đã ở giai đoạn di căn và 50% sẽ tái phát di căn sau điều trị triệt căn trước đây [2]. Với những bệnh nhân này, điều trị toàn thân đóng vai trò chủ đạo giúp kéo dài thời gian sống thêm, giảm triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống.

Hiện nay đã có nhiều tiến bộ trong điều trị toàn thân UTĐTT như các thuốc miễn dịch, thuốc điều trị đích và hóa chất. Trong đó các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng việc phối hợp các thuốc điều trị đích và hóa chất sẽ làm tăng hiệu quả so với chỉ điều trị hóa chất đơn thuần, giúp kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân UTĐTT di căn lên đến 30 tháng [3]. Phác đồ Bevacizumab kết hợp hóa chất XELOX được chứng minh làm tăng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

so với hóa trị XELOX đơn thuần. Tuy nhiên, chi phí điều trị cho các thuốc điều trị đích hiện nay còn cao, hạn chế khả năng tiếp cận điều trị của người bệnh. Avegra Biocad là thuốc kháng tăng sinh mạch, có dược chất là Bevacizumab, được xếp nhóm sản phẩm Biosimilar với chi phí thấp hơn, hiệu quả và an toàn được chứng minh tương đương so với thuốc biệt dược gốc, đã làm giảm chi phí điều trị và tạo cơ hội cho các bệnh nhân có khả năng tiếp cận, đồng thời cũng làm giảm gánh nặng bệnh tật lên đời sống người dân và hệ thống y tế, xã hội.

Avegra Biocad đã được dùng trong điều trị một số bệnh ung thư. Avegra Biocad kết hợp hóa chất phác đồ XELOX, được sử dụng trong điều trị UTĐTT di căn tại một số trung tâm Ung bướu nước ta, tuy nhiên cho tới nay chưa có báo cáo nào về hiệu quả và an toàn của phác đồ. Do vậy chúng tôi quyết định tiến hành đề tài: “Đánh giá kết quả điều trị bước một phác đồ XELOX - Avegra Biocad ung thư đại trực tràng di căn” với 2 mục tiêu:

- Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của phác đồ XELOX - Avegra Biocad bước một trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

- Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của điều trị.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV (AJCC 8th, 2017), không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, được điều trị bước một bằng phác đồ XELOX - Avegra Biocad, tại khoa Nội 4, Bệnh viện K từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2023. Bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô, từ 18 tuổi trở lên, điểm toàn trạng PS = 0-1, chức năng các cơ quan gan, thận, tủy xương cho phép điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ gồm bệnh nhân suy gan, thận nặng, có chống chỉ định với Bevacizumab như tai biến mạch não, vết thương chưa liền, ho máu,...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Phác đồ XELOX - Avegra Biocad, với: Avegra Biocad 7,5mg/kg, Oxaliplatin: 130mg/m²,

pha truyền tĩnh mạch ngày 1, Capecitabine: 1.000mg/m², uống ngày 2 lần, từ ngày 1 đến ngày 14, chu kỳ 21 ngày. Được đánh giá đáp ứng bằng thăm khám lâm sàng, ghi nhận các tác dụng phụ, xét nghiệm chỉ điểm u CEA (Carcinoma Embryonic Antigen), chụp phim cắt lớp ngực, bụng mỗi 4 chu kỳ điều trị. BN được điều trị tối đa 8 chu kỳ, sau khi đạt được bệnh đáp ứng hoặc ổn định sẽ được điều trị duy trì, với những bệnh nhân tiến triển sẽ được chuyển điều trị bước hai.

2.3. Mục tiêu nghiên cứu

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), được tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển.

- Một số tác dụng không mong muốn của lên hệ huyết học, tiêu hóa, da, niêm mạc, tim mạch,...

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2023, chúng tôi đã thu thập được 108 BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, với thời gian theo dõi trung bình là 11,4 tháng.

Bảng 1: Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Bệnh nhân (%)
Tuổi trung bình (năm)	58,5
Phạm vi (năm)	29-81
<60	56 (51,9%)
≥60	52 (48,1%)
ECOG	
0	68 (63%)
1	40 (37%)
Nồng độ CEA	
<5ng/ml	25 (23,1%)
≥5ng/ml	83 (76,9%)

Đặc điểm	Bệnh nhân (%)
Vị trí u nguyên phát	
Đại tràng phải	22 (20,4%)
Đại tràng trái	35 (32,4%)
Trực tràng	51 (47,2%)
Chẩn đoán lần đầu	96 (88,9%)
Tái phát	12 (11,1%)
Cắt u nguyên phát	81 (75%)
Chưa cắt u nguyên phát	27 (25%)
Cơ quan di căn	
Gan	75 (69,4%)
Phổi	17 (15,7%)
Phúc mạc	26 (24,1%)
Hạch	25 (23,1%)
Xương	3 (2,8%)
Cơ quan khác	6 (5,6%)
Số cơ quan di căn	
1	80 (74,1%)
2	25 (23,1%)
3	2 (1,9%)
4	1 (0,9%)
Thể giải phẫu bệnh	
Tuyến BHV/cao	96 (88,9%)
Tuyến kém BH	3 (2,8%)
Thể nhầy	9 (8,3%)
Điều trị hóa chất hỗ trợ trước đây	12 (11,1%)
Không điều trị hỗ trợ trước	96 (88,9%)

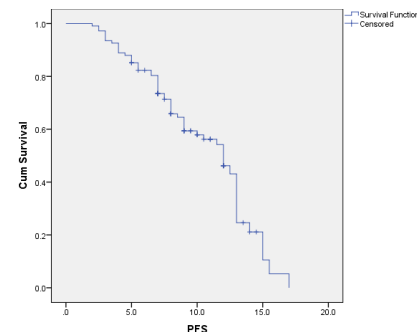
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CEA: Carcinoma Embryonic Antigen, BHV: Biệt hóa vừa.

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng

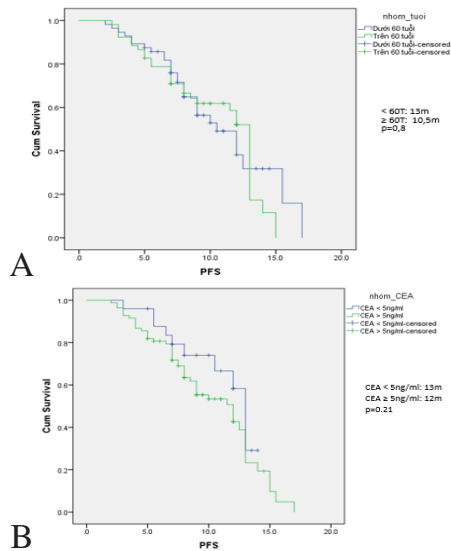
	Bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	4	3,7%
Đáp ứng một phần	64	59,3%
Bệnh ổn định	25	23,1%
Bệnh tiến triển	15	13,9%
Tỷ lệ đáp ứng	68	63%
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	93	86,1%

Nghiên cứu có 63% BN đạt đáp ứng, trong đó 3,7% BN đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng

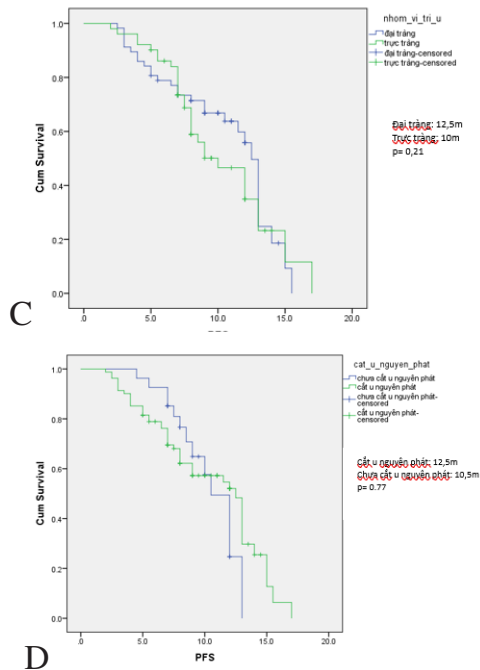
một phần là 23,1%. Sau khi đạt đáp ứng, có 2 BN được chuyển phẫu thuật cắt tổn thương di căn gan và 1 BN được phẫu thuật cắt thùy phổi triệt căn.



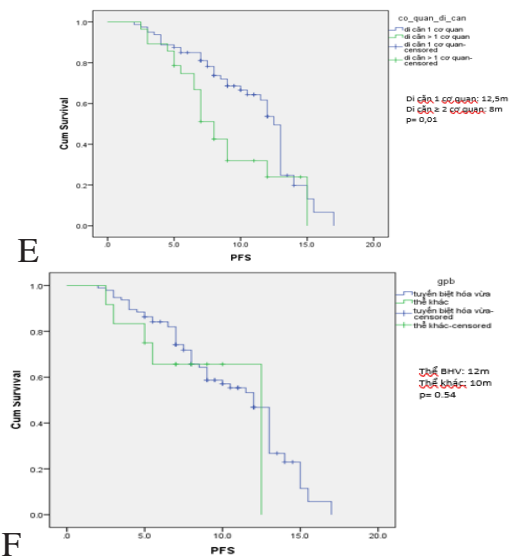
Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo nhóm tuổi (A) và nồng độ CEA (B)



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo vị trí u (C) và tình trạng cắt u nguyên phát (D)



Biểu đồ 4: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo số cơ quan di căn (E) và thể giải phẫu bệnh (F)

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 12 tháng, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở BN có 1 cơ quan và trên 1 cơ quan di căn.

Bảng 3: Một số tác dụng không mong muốn của điều trị

Tác dụng không mong muốn của điều trị	Độ ½	Độ ¾	Bất kỳ các độ
Thiếu máu	11 (10,2%)	0	11 (10,2%)
Hạ bạch cầu	18 (16,7%)	4 (3,7%)	22 (20,4%)
Hạ tiểu cầu	19 (17,6%)	0	19 (17,6%)
Tăng men gan	20 (18,5%)	2 (1,9%)	22 (20,4%)
Suy thận	2 (1,9%)	0	2 (1,9%)
Hội chứng bàn tay - chân	37 (34,3%)	1 (0,9%)	38 (35,2%)
Tiêu chảy	5 (4,6%)	0	5 (4,6%)

Tác dụng không mong muốn của điều trị	Độ ½	Độ 3/4	Bất kỳ các độ
Nôn, buồn nôn	18 (16,7%)	0	18 (16,7%)
Triệu chứng thần kinh ngoại vi	41 (38%)	0	41 (38%)
Tăng huyết áp	5 (4,6%)	1 (0,9%)	6 (5,5%)
Mệt mỏi	35 (32,4%)	0	35 (32,4%)
Dừng điều trị do tác dụng phụ	13 (12%)		

Các tác dụng không mong muốn chủ yếu độ 1,2. Trong đó, triệu chứng thần kinh ngoại vi, hội chứng bàn tay-chân, mệt mỏi là các triệu chứng thường gặp nhất. Có 13 BN (12%) dừng điều trị phác đồ XELOX - Avegra Biocad do tác dụng phụ.

4. BÀN LUẬN

Bevacizumab là thuốc kháng tăng sinh mạch, lựa chọn điều trị Bevacizumab không phụ thuộc vào vị trí u, tình trạng đột biến gen. Hiện tại ở Việt Nam, Bevacizumab là một thuốc được điều trị cho phần lớn BN ung thư đại trực tràng di căn. Bên cạnh thuốc biệt dược gốc Avastin, Avegra Biocad cũng đang được sử dụng ở một số trung tâm Ung bướu tại Việt Nam, mang đến cơ hội tiếp cận điều trị cho nhiều BN ung thư.

Trên thế giới cũng đã có nhiều nghiên cứu đánh giá về hiệu quả và an toàn của Bevacizumab trên BN UTĐTT di căn, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả khá tương đồng với các báo cáo. Nghiên cứu có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 3,7%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 59,3%, như vậy tỷ lệ đáp ứng bệnh là 63%, cao hơn so với nghiên cứu OBELIX và KSCC 0902,

hai nghiên cứu trên quần thể người Ý và Nhật Bản lần lượt đạt 49,3% và 52,2%[4, 5]. Trong nghiên cứu có ba BN, trong đó một BN di căn phổi và hai BN di căn gan sau khi đạt được đáp ứng một phần, đã được phẫu thuật cắt tổn thương di căn gan và thùy phổi. Với những BN di căn gan có tiềm năng phẫu thuật, có thể được điều trị chuyển đổi từ điều trị triệu chứng sang điều trị triệt căn, điều này có thể mở ra cơ hội khỏi bệnh cho BN UTĐTTT di căn.

Nghiên cứu cho mPFS đạt 12 tháng, cao hơn so với nghiên cứu OBELIX và KSCC 0902 là 9,7 tháng và 10 tháng. Một báo cáo khác tại Việt Nam ở BN trên 60 tuổi cho mPFS đạt 9,5 tháng [6]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả cao hơn các báo cáo trên, điều này có thể giải thích do tỷ lệ duy trì bằng phác đồ Capecitabine kết hợp Bevacizumab trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao (63,9%). Sau khi điều trị tối đa 8 chu kỳ XELOX - Avegra Biocad, những BN bệnh tiến triển sẽ được chuyển điều trị bước hai, với BN đạt được bệnh đáp ứng hoặc ổn định sẽ được chuyển điều trị duy trì bằng phác đồ Capecitabine có hoặc không kết hợp Bevacizumab. Việc điều trị duy trì đã cho thấy giúp kéo dài thời gian sống thêm qua nhiều nghiên cứu.

Nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS ở nhóm BN dưới 60 tuổi và trên 60 tuổi, ở BN có tăng nồng độ CEA và không tăng. Những BN u đại tràng và trực tràng, đã cắt u nguyên phát và chưa cắt u, BN có thể giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến BHV và thể khác như nhầy, nhân, kém biệt hóa cũng không cho thấy sự khác biệt về PFS. Còn với BN di căn một cơ quan có PFS cao hơn những BN di căn từ hai cơ quan trở lên với PFS lần lượt là 12,5 tháng và 8 tháng (p=0,01). Như vậy, với những kết quả này cho

thấy di căn nhiều cơ quan là yếu tố tiên lượng xấu lên PFS.

Chúng tôi ghi nhận thấy các tác dụng không mong muốn thường gặp trong nghiên cứu gồm hội chứng thần kinh ngoại vi và hội chứng bàn tay-chân, các tác dụng phụ lên hệ tiêu hóa, huyết học, đây là các tác dụng phụ của hóa chất Capecitabine và Oxaliplatin. Nghiên cứu có 6 BN tăng huyết áp mới xuất hiện hoặc tăng huyết áp khó kiểm soát sau điều trị Bevacizumab. Nghiên cứu BECOX của các tác giả Tây Ban Nha ở BN UTĐTT di căn trên 70 tuổi, cho thấy tác dụng phụ độ 3, 4 thường gặp nhất gồm tiêu chảy (18%), mệt mỏi (16%), trong đó liên quan đến Bevacizumab gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (6%), huyết khối mạch phổi (4%) [7]. Một nghiên cứu trên quần thể BN Nhật Bản cũng cho thấy các tác dụng không mong muốn chủ yếu liên quan đến điều trị hóa chất gồm triệu chứng thần kinh ngoại vi (93%), chán ăn (90%), mệt mỏi (83%), buồn nôn (74%), tiêu chảy (57%) [8].

5. KẾT LUẬN

Phác đồ XELOX kết hợp Avegra Biocad là phác đồ hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Sung, H., et al. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians 2021 [cited 71 3]; 209-249]. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2]. Van Cutsem, E. and J. Oliveira, *Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2009. 20: p. iv61-iv63.
- [3]. Cohen, R., et al., *Molecular targets for the treatment of metastatic colorectal cancer*. Cancers, 2020. 12(9): p. 2350.
- [4]. Antonuzzo, L., et al., *Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The OBELIX study*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2015. 21(23): p. 7281.
- [5]. Ogata, Y., et al., *A prospective study of XELOX plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (KSCC 0902)*. International Journal of Clinical Oncology, 2016. 21: p. 335-343.
- [6]. Nguyễn Thị Kim Anh, Đ.A.T., Trần Thắng, Hoàng Thị Cúc, *Kết quả hóa trị bước 1 ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn bằng phác đồ Bevacizumab-xelox ở bệnh nhân trên 60 tuổi*. Tạp Chí Y học Việt Nam, 2024. 535(1).
- [7]. Feliu, J., et al., *First-line bevacizumab and capecitabine-oxaliplatin in elderly patients with mCRC: GEMCAD phase II BECOX study*. British journal of cancer, 2014. 111(2): p. 241-248.
- [8]. Doi, T., et al., *Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer*. Japanese journal of clinical oncology, 2010. 40(10): p. 913-920.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO T NGOẠI VI ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ CHOPE TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Huyền Nga^{1*}, Trần Vũ Hoàng Quân², Nguyễn Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm và phân tích một số yếu tố liên quan đến sống thêm trên bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi điều trị phác đồ CHOPE tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh thực hiện trên 45 bệnh nhân ≤ 65 tuổi được chẩn đoán u lympho tế bào T ngoại vi được điều trị phác đồ CHOPE ít nhất 3 chu kỳ tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 6/2023.

Kết quả nghiên cứu: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 40,6 tuổi; tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1. Sờ thấy hạch ngoại vi là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất (75,6%). Khoảng 1/4 bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch (26,7%). Hội chứng B gặp ở 19 bệnh nhân (42,2%). Đa số bệnh nhân (60%) có thể giải phẫu bệnh là u lympho tế bào T ngoại vi, không phải những thể đặc biệt khác và 57,8% bệnh nhân ở giai đoạn III, IV. 27 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm tỷ lệ 64,3% và 7 bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, dẫn đến tỷ lệ đáp ứng đáp ứng khách quan là 81%. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị 36 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị chưa ước tính được. Hai yếu tố thể giải phẫu bệnh và đáp ứng điều trị có giá trị tiên lượng độc lập cho PFS và OS.

Kết luận: Phác đồ CHOPE đem lại hiệu quả cao trong khi an toàn và dung nạp tốt trên bệnh nhân u lympho tế bào T ngoại vi, mang lại tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ kéo dài.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin, Tế bào T ngoại vi, CHOPE.

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

SURVIVAL RESULT AND RELATED FACTORS OF PATIENTS WITH PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA TREATED WITH CHOPE REGIMEN AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

ABSTRACT:

Objective: To evaluate survival result and analyze factors related to survival in patients with peripheral T-cell lymphoma treated with CHOPE regiment at Vietnam National Cancer Hospital.

Patients and Methods: Descriptive, case-cluster-study conducted on 45 patients aged ≤ 65 years old with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma at Vietnam National Cancer Hospital from May 2019 to June 2023 were enrolled to receive CHOPE every three weeks for at least three cycles.

Results: Median age at diagnosis was 40,6, male/female ratio: 2,5/1. Palpable lymphadenopathy was the common presenting symptom (75.6%). Roughly one-fourth (31.4%) of all patients had extralymph node disease. B symptoms was seen in 19 patients (42.2%). The majority of patients (60%) had PTCL, NOS and 57.8% patients were in stage III or IV. Complete response was observed in 27 patients (64.3%) and partial response in 7 (16.7%), leading to an overall response rate (ORR) of 81%. The median progression free survival time was 36 months; OS was not reached; The two factors pathologies and treatment response have independent prognostic value for PFS and OS.

Conclusion: CHOPE regimen was safe and high effective in peripheral T-cell lymphoma.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, Periopheral T-cell, CHOPE.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin là nhóm bệnh lý ác tính phổ biến nhất của hệ tạo huyết. Theo thống kê của GLOBOCAN 2020, u lympho không Hodgkin đứng thứ 11 ở cả 2 giới về cả số ca mới mắc và số ca tử vong trên toàn cầu. Tại Việt Nam, u lympho không Hodgkin đứng thứ 13 về cả số ca mới mắc và số ca tử vong, ước tính mỗi năm có 3.725 ca mới mắc và 2.214 ca tử vong. U lympho không Hodgkin được chia thành 2 nhóm chính: U lympho dòng tế bào B và dòng tế bào T, dựa trên nguồn gốc phát sinh của các tế bào u, trong đó tế bào B chiếm phần lớn, khoảng 80% và tiên lượng tốt hơn tế bào T. U lympho không Hodgkin tế bào T phát triển từ dòng tế bào T trưởng thành, được chia

thành 2 nhóm là u lympho tế bào T ngoại vi và u lympho tế bào T ở da. Hầu hết dưới nhóm của u lympho tế bào T là u lympho tế bào T ngoại vi. Đối với hầu hết các phân nhóm của u lympho tế bào T ngoại vi, phương pháp điều trị ban đầu thường là phác đồ hóa trị liệu kết hợp, ví dụ như phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine và prednisolon) và phác đồ CHOPE-like với tỷ lệ thuyên giảm là 50-65%. Gần đây, việc thêm Etoposid vào phác đồ CHOP đã được chứng minh có tác dụng tốt hơn phác đồ CHOP đơn thuần, đặc biệt ở những bệnh nhân < 65 tuổi, cho tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 76,1%, tỷ lệ sống thêm không tiến triển sau 3 năm và tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm của bệnh nhân lần lượt là 29,9% và 47% [1], [4]. Tại Việt Nam, do bệnh thường

xảy ra ở người lớn, số lượng bệnh nhân ít nên không có nhiều nghiên cứu đánh giá đầy đủ về kết quả sống thêm của bệnh nhân điều trị phác đồ CHOPE.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 45 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi được điều trị phác đồ CHOPE tại khoa Nội Hệ tạo huyết Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 6/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi dựa vào mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch.

Tuổi ≤ 65 .

Được điều trị bước một bằng hóa chất phác đồ CHOPE ít nhất 3 chu kỳ.

Thể trạng chung tốt: Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG từ 0-2.

Bệnh nhân không mắc các bệnh đồng mắc nghiêm trọng

Có hồ sơ theo dõi đầy đủ và có thông tin sau điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có dị ứng hoặc quá mẫn với các thuốc nghiên cứu.

Bệnh nhân bỏ dở điều trị, không tuân thủ phác đồ điều trị do bệnh tiến triển hay độc tính không thể điều trị tiếp.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện K.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh.

- Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện, nghiên cứu trên 45 bệnh nhân u lympho tế bào T ngoại vi được điều trị phác đồ CHOPE tại khoa Nội hệ tạo huyết, Bệnh viện K.

2.4. Các bước tiến hành

- Lập danh sách bệnh nhân u lympho tế bào T ngoại vi được điều trị CHOPE từ tháng 5/2019 đến tháng 6/2023.

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Thu thập các biến số nghiên cứu, bao gồm:
+ Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới, lý do vào viện, thời gian xuất hiện triệu chứng.

+ Đặc điểm cận lâm sàng.

+ Giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học.

+ Độc tính sau từng chu kỳ điều trị.

+ Tỷ lệ đáp ứng: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, tiến triển. Đáp ứng của bệnh nhân được đánh giá theo tiêu chuẩn Lugano 2014.

+ Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (progression free survival-PFS), thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival-OS).

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.

Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, không có tính chất can

thiếp, nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị bệnh. Số liệu trung thực khách quan.

2.5. Phác đồ điều trị

- Cyclophosphamide 750mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

- Doxorubicin 50mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

- Vincristine 1,4mg/m² (tối đa 2mg), truyền tĩnh mạch ngày 1.

- Prednisolone 100mg/ngày, uống từ ngày 1 đến ngày 5.

- Etoposide 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 đến ngày 3.

- Dự phòng hạ bạch cầu bằng G-CSF (Fil-gastrim) từ ngày thứ 4 đến ngày 11 hoặc Peg-fil-grastim 6mg tiêm dưới da 1 lọ sau truyền hoá chất 1 ngày.

- Chu kỳ 21 ngày.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	32	71,1
	Nữ	13	28,9
Tuổi (năm)	40,6±13,6		
Lí do vào viện	Sờ thấy hạch	34	75,6
	Đau bụng	5	11,1
	Khác	6	13,3
Thời gian xuất hiện triệu chứng đến khi vào viện	<3 tháng	35	77,8
	3-6 tháng	5	11,1
	>6 tháng	5	11,1
Hội chứng B	Có	19	42,2
	Không	26	57,8
Vị trí tổn thương hạch	Hạch cổ	37	82,2
	Hạch nách	23	51,1
	Hạch trung thất	19	42,2
	Hạch ổ bụng	24	53,3
	Hạch bẹn	18	40
Tổn thương ngoài hạch	Không	33	73,3
	Có	12	26,7
	Đường tiêu hóa	5	
	Vú	1	
	Phân mềm	3	
	Xương	3	
	Phổi	1	

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn bệnh	I/II	19	42,2
	III/IV	26	57,8
Bulky		5	11,1
Thể giải phẫu bệnh	ULP TB T ngoại vi, không phải những thể đặc biệt khác	27	60
	ULP TB T nguyên bào miễn dịch mạch	9	20
	ULP TB lớn bất thực sản, ALK (-)	1	2,2
	ULP TB lớn bất thực sản, ALK (+)	8	17,8

Nhận xét: Độ tuổi tại thời điểm chẩn đoán trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $40,6 \pm 13,6$. Tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1. Thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất là thể u lympho tế bào T ngoại vi, không phải những thể đặc biệt

khác (60%), sau đó là thể tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch (20%).

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Sau 3 chu kỳ		Sau 6 chu kỳ	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn	19	42,2	27	64,3
Một phần	23	51,1	7	16,7
Bệnh ổn định	0	0	0	0
Bệnh tiến triển	3	6,7	8	19
Tổng số	45	100	42	100

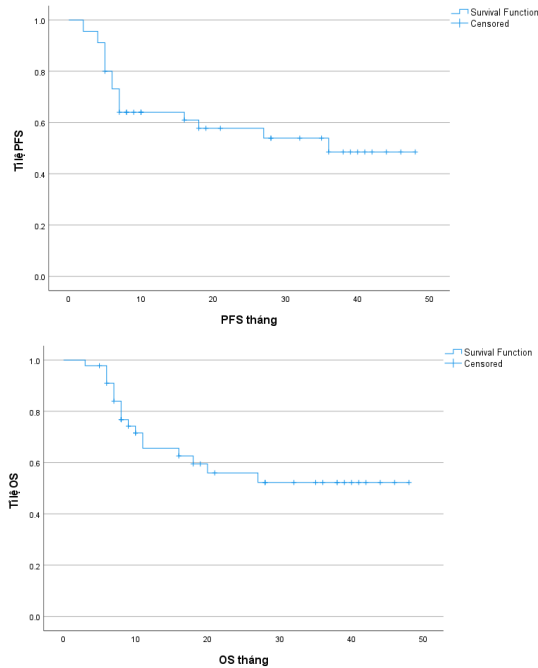
Nhận xét: Sau 3 chu kỳ, tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng là 93,3%; trong đó 42,2% đạt được đáp ứng hoàn toàn. Có 3 bệnh nhân tiến triển sau 3 chu kỳ, được chuyển sang phác đồ hoá chất bước 2. Sau 6 chu kỳ, tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn tăng lên (64,3%), tỷ lệ đáp ứng một phần là 16,7%. Có 8 bệnh nhân tiến triển sau điều trị (19%).

Bảng 3: Độc tính của phác đồ điều trị

Độc tính	Số chu kỳ	Độc tính độ 3-4
Thiếu máu	92 (35,2%)	0 (0%)
Hạ bạch cầu	16 (6,1%)	5 (1,9%)
Hạ tiểu cầu	5 (1,9%)	0 (0%)

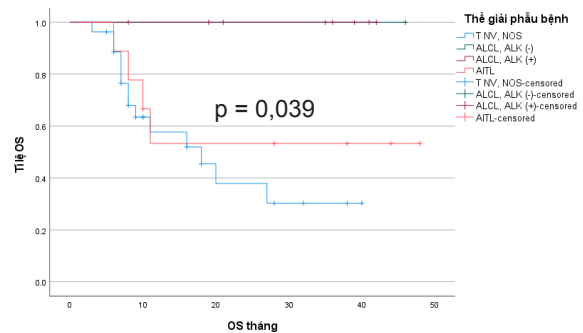
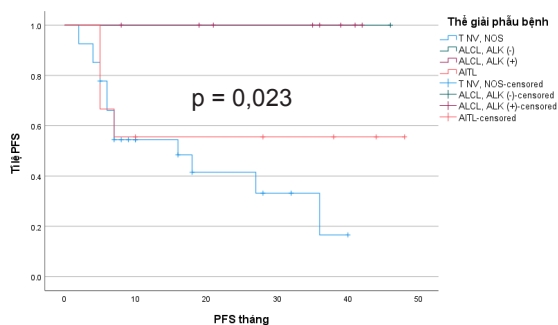
Độc tính	Số chu kỳ	Độc tính độ 3-4
Tăng men gan	11 (4,2%)	0 (0%)
Tê bì tay chân	5 (1,9%)	0 (0%)
Nôn, buồn nôn	8 (3,1%)	0 (0%)

Nhận xét: Trong số 216 chu kỳ điều trị, độc tính trên huyết học là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất với tỷ lệ thiếu máu, hạ bạch cầu và hạ tiểu cầu lần lượt là 35,2%; 6,1% và 1,9%. Thiếu máu và hạ tiểu cầu chủ yếu gặp độ I và độ II. Hạ bạch cầu độ 3-4 gặp ở 5 chu kỳ (1,9%) với 4 trường hợp sốt hạ bạch cầu. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị thành công bằng kháng sinh và G-CSF, không có trường hợp nào bị trì hoãn điều trị.



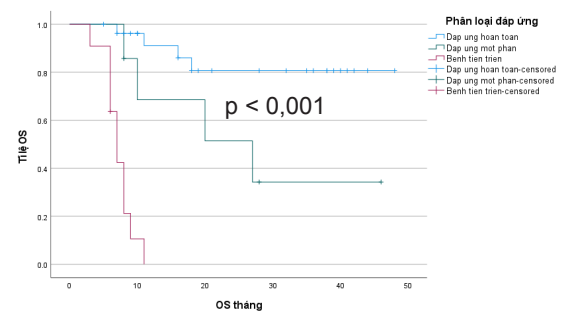
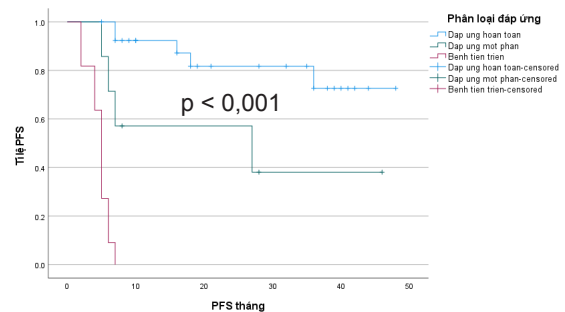
Hình 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu 01/6/2023, với thời gian theo dõi trung bình là 19 tháng, có 20 bệnh nhân tiến triển và 18 bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 36 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ chưa ước tính được.



Hình 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ theo thể giải phẫu bệnh

Nhận xét: Thể giải phẫu bệnh u lympho tế bào T lớn bất thực sản có thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh cao hơn so với thể bệnh u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch và u lympho tế bào T ngoại vi, không xác định loại với $p < 0,05$.



Hình 3: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị

Nhận xét: Bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn có thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh cao hơn so với bệnh nhân đạt đáp ứng một phần và tiến triển với $p < 0,001$.

4. BÀN LUẬN

Trong 45 bệnh nhân nghiên cứu, độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là $40,6 \pm 13,6$. Bệnh nhân nam chiếm đa số với tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1. Lý do vào viện do sờ thấy hạch chiếm tỷ lệ cao nhất (75,6%). Đau bụng là lý do thường gặp thứ 2 với 11,1%. Có 6 bệnh nhân vào viện vì lý do khác, cụ thể: khó thở do khối hạch chèn ép (1), sờ thấy u vú (1), u phần mềm (3) và đau xương (1). Kết quả này phù hợp với bệnh cảnh của u lympho là bệnh lý của hệ thống hạch, bệnh nhân thường vào viện vì nổi hạch ngoại vi. Phần lớn người bệnh vào viện trong vòng 3 tháng từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên (77,8%). Điều này phản ánh tính chất tiến triển nhanh và rõ ràng của bệnh do vậy người bệnh thường đến viện sớm với các triệu chứng như hạch tăng kích thước và xuất hiện tại nhiều vị trí, sốt không rõ nguyên nhân, gầy sút cân,...

Về phân bố bệnh nhân theo vị trí tổn thương; nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 73,3% bệnh nhân chỉ tổn thương đơn độc tại hạch, phản ánh đặc trưng của bệnh u lympho ác tính là bệnh lý phát sinh từ những tế bào của hệ thống lưới bạch huyết. Vị trí tại hạch thường gặp nhất là hạch cổ, gặp 37 bệnh nhân, chiếm 82,2%. Vị trí hạch ít gặp nhất là hạch bẹn, chiếm 40%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Thân Thị Minh Nguyệt trên 56 bệnh nhân u lympho tế bào T tại bệnh viện Huyết học và Truyền máu Trung Ương với hạch cổ là vị trí tổn thương thường gặp nhất, chiếm 76%. Có 12 bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch với vị trí thường gặp

nhất là ở đường tiêu hoá (33,3%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, ghi nhận tổn thương ngoài hạch thường gặp nhất là đường tiêu hoá. Hầu hết các bệnh nhân này vào viện vì đau bụng âm ỉ, nội soi đường tiêu hoá thì phát hiện tổn thương. Không có bệnh nhân nào vào viện vì biến chứng như thủng tạng rỗng, xuất huyết tiêu hoá hay hẹp môn vị.

Thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là thể u lympho tế bào T ngoại vi, không phải những thể đặc biệt khác (60%). Thứ 2 là thể u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch với 20%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Julie Vose trên 1153 bệnh nhân u lympho tế bào T ngoại vi và u lympho tế bào T/NK, u lympho tế bào T ngoại vi, không phải những thể đặc biệt khác là thể hay gặp nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 43,2% bệnh nhân ở giai đoạn khu trú (giai đoạn I, II) tại thời điểm chẩn đoán và 57,7% bệnh nhân ở giai đoạn lan tràn (giai đoạn III, IV) tại thời điểm chẩn đoán, đây cũng là một trong những đặc điểm phản ánh sự tiến triển nhanh của bệnh lý này.

Trong u lympho, hội chứng B có xu hướng liên quan với giai đoạn tiến triển hơn là giai đoạn khu trú và thể giải phẫu bệnh độ ác tính cao hơn. Hội chứng B bao gồm sốt $>38^{\circ}\text{C}$ không rõ nguyên nhân, ra mồ hôi đêm, sút cân $> 10\%$ trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng. Nghiên cứu tác giả T. Rüdiger trên 96 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi ghi nhận 40% bệnh nhân có hội chứng B. Tác giả Norbert Schmitz nghiên cứu 320 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng B là 43,4% [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với 19 bệnh nhân biểu hiện

hội chứng B khi được chẩn đoán, chiếm tỷ lệ 42,2%. Trong 19 bệnh nhân này, hội chứng B gặp ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn III và IV) cao hơn so với giai đoạn khu trú (giai đoạn I và II) (61,5% so với 15,8%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0.003$. Điều này giúp chúng minh rằng khi có hội chứng B thì sự phát triển của bệnh không còn khu trú tại chỗ nữa vì vậy tiên lượng của bệnh cũng trở nên xấu hơn.

Với thời gian theo dõi trung bình 36 tháng, 42/45 bệnh nhân của chúng tôi đạt được đáp ứng sau 3 chu kỳ hóa chất, chiếm 93,3%; trong đó 42,2% đạt được đáp ứng hoàn toàn. Sau 6 chu kỳ, tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn tăng lên (64,3%) và tỷ lệ đáp ứng khách quan 81%. Có 3 bệnh nhân tiến triển sau 3 chu kỳ CHOPE và 8 bệnh nhân tiến triển sau 6 chu kỳ. Các bệnh nhân này chủ yếu được chuyển sang điều trị hoá chất bước 2 (GDP và GemOx). Tỷ lệ đáp ứng khách quan trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số tác giả nước ngoài như nghiên cứu của Bo Jia (76,9%), nghiên cứu của Fredrik Ellin (81%), nghiên cứu của Xuyan Liu (76,1%) [4], [6]. Kết quả của chúng tôi cao hơn tác giả Ekarat Rattarittamrong nghiên cứu 24 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi điều trị phác đồ CHOPE với tỷ lệ đáp ứng khách quan là 58%. Khác biệt này có thể do trong nghiên cứu của Ekarat có tới 65% bệnh nhân ở giai đoạn IV, gánh nặng khối u lớn do đó khó có thể đạt được đáp ứng toàn bộ.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã điều trị tổng cộng 261 đợt hóa chất CHOPE. Tất cả các bệnh nhân đều sử dụng liều tối đa 100% ngay từ ban đầu và không có bệnh nhân nào phải giảm liều trong quá trình điều trị. Độc tính trên huyết học là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, chủ yếu là độ I và độ

II. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 6,1%. Hạ bạch cầu trong phác đồ CHOPE thường do độc tính của Doxorubicin, Etoposide và Cyclophosphamide trên tủy xương. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5 bệnh nhân hạ bạch cầu độ IV trong suốt 261 chu kỳ. Kết quả này có thể do những bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi toàn trạng còn tốt và chúng tôi chủ động dự phòng hạ bạch cầu bằng Filgrastim mỗi chu kỳ. 4 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gặp biến chứng sốt hạ bạch cầu, xảy ra sau chu kỳ thứ 1. Các bệnh nhân này sẽ hoàn điều trị hoá chất và được điều trị kháng sinh phổ rộng phối hợp thuốc kích bạch cầu. Tất cả thời gian chậm trễ điều trị đều được ghi nhận, tuy nhiên không có trường hợp nào quá 10 ngày. Nhờ vậy, điều trị ít bị ngắt quãng, không bị giảm liều, góp phần tăng hiệu quả điều trị. Tất cả bệnh nhân này đều không gặp hạ bạch cầu ở những chu kỳ tiếp theo. Ngoài tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết, tăng men gan là tác dụng không mong muốn thường gặp thứ 2, có 7 bệnh nhân (15,6%) tăng nồng độ SGOT trong số 11 chu kỳ điều trị. Trong 7 bệnh nhân này chỉ có 1 bệnh nhân viêm gan B. Không có bệnh nhân nào tăng SGOT độ II, III và IV. Tỷ lệ tăng SGPT trong 261 chu kỳ là 20,3%. Tăng men gan chủ yếu gặp độ I, chỉ có 1 bệnh nhân tăng men gan độ II. Không có bệnh nhân nào tăng men gan độ III và IV. Nhìn chung, tác dụng không mong muốn khi điều trị hoá chất phác đồ CHOPE trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều ở mức độ nhẹ, kiểm soát được, không gây ảnh hưởng lớn tới liệu trình điều trị.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu 01/6/2023, với thời gian theo dõi trung bình là 19 tháng, có 20 bệnh nhân tiến triển và 18 bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm bệnh không

tiến triển trung vị là 36 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ chưa ước tính được. Hai yếu tố độc lập tiên lượng OS và PFS của các bệnh nhân u lympho tế bào T là thể giải phẫu bệnh và đáp ứng điều trị. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho ghi nhận các kết quả tương tự. Nghiên cứu của Ekarat Rattaritamong ghi nhận tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 2 năm là 54,4% [7]. Nghiên cứu của Bo Jia, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 1 năm là 54,8% [5].

5. KẾT LUẬN

Với u lympho không Hodgkin tế bào T ngoại vi, phác đồ CHOPE cho kết quả tốt mang lại tỷ lệ đáp ứng cao với độc tính thường gặp nhất là độc tính huyết học. Tuy nhiên các độc tính này ở mức độ nhẹ và vừa, hồi phục tốt. Không có bệnh nhân nào trì hoãn điều trị. Với thời gian theo dõi trung bình là 19 tháng, có 20 bệnh nhân tiến triển và 18 bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 36 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ chưa ước tính được. Hai yếu tố độc lập tiên lượng OS và PFS của các bệnh nhân u lympho tế bào T là thể giải phẫu bệnh và đáp ứng điều trị.

6. KHUYẾN NGHỊ

Phác đồ CHOPE có thể được sử dụng trong lâm sàng điều trị bước đầu cho bệnh nhân u lympho tế bào T ngoại vi ≤ 65 tuổi, thể trạng chung tốt ECOG 0-2 với khả năng kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Brink M, Meeuwes FO, van der Poel MW, et al. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged < 65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(9):1009-1019.
- [2]. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):626-633.
- [3]. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. Nov 4 2010;116(18):3418-25. doi:10.1182/blood-2010-02-270785
- [4]. Liu X, Yang M, Wu M, et al. A retrospective study of the CHOP, CHOPE, and CHOPE/G regimens as the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2019;83:443-449.
- [5]. Jia B, Hu S, Yang J, et al. Comparison of gemcitabin, cisplatin, and dexamethasone (GDP), CHOP, and CHOPE in the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology*. 2016;21(9):536-541.

- [6]. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. Sep 4 2014;124(10):1570-7. doi:10.1182/blood-2014-04-573089
- [7]. Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Chai-Adisaksopha C, Nawarawong W. CHOEP-21 chemotherapy for newly diagnosed nodal peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(11):1416.

KẾT QUẢ SƠM PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐƯỜNG MIỆNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ TẠI BỆNH VIỆN K CƠ SỞ QUÁN SỨ

Nguyễn Xuân Hậu^{1, 2*}, Phạm Thái Dương¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu nghiên cứu: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng (TOETVA) điều trị ung thư tuyến giáp là kỹ thuật mới, có nhiều ưu điểm về mặt thẩm mỹ cũng như ung thư học và ngày càng được áp dụng rộng rãi. Tại Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ, phẫu thuật TOETVA bước đầu được triển khai thường quy trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0. Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật TOETVA trên nhóm bệnh nhân này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu trên 28 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0 được điều trị bằng phẫu thuật TOETVA tại khoa Ngoại Quán Sứ 2- Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024.

Kết quả: Trong 28 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, nữ giới chiếm 92,8%, độ tuổi trung bình là $36,1 \pm 9,1$ tuổi. Cắt tuyến giáp toàn bộ ở 2 trường hợp (7,2%) với thời gian phẫu thuật trung bình là 85 phút. Cắt thy và eo tuyến giáp ở 26 (92,8%) trường hợp với thời gian phẫu thuật trung bình là 69,5 phút. Vết hạch cổ trung tâm được tiến hành ở tất cả trường hợp với 27 trường hợp (96,5%) vết hạch cổ 1 bên và 1 trường hợp (3,5%) vết hạch cổ trung tâm 2 bên. Số lượng hạch vét được là $3,6 \pm 2,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,2 \pm 0,9$ hạch. 10 bệnh nhân (33,3%) có tình trạng di căn hạch sau mổ. Thời gian nằm viện trung bình: $5,1 \pm 0,5$ ngày. Có một trường hợp gặp biến chứng tụ dịch, không có trường hợp nào gặp các biến chứng khác bao gồm: Nhiễm trùng, chảy máu, khàn tiếng hay suy cận giáp. Về mức độ hài lòng sau mổ: 25 bệnh nhân (89,4%) bệnh nhân đạt mức độ rất hài lòng, 2 trường hợp (7,1%) hài lòng, 1 trường hợp đánh giá trung bình (3,5%) sau phẫu thuật.

Kết luận: TOETVA là phẫu thuật an toàn, hiệu quả, đạt kết quả thẩm mỹ tối ưu và nên được áp dụng rộng rãi cho nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú.

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

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Hậu

Email: drnguyensexuanhau@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/8/2024

THE EARLY RESULTS OF TRANSORAL ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY VESTIBULAR APPROACH IN THE TREATMENT OF PAPILLARY THYROID CANCER AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

ABSTRACT:

Objective: Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) is a new technique, has many aesthetic and oncological advantages and is increasingly widely applied. At Quan Su facility of National cancer hospital, TOETVA surgery was initially implemented routinely on a group of patients with papillary thyroid cancer stage cT1N0M0. The study aimed to evaluate the early results of TOETVA surgery in this group of patients.

Patients and method: A retrospective study of 28 patients with papillary thyroid carcinoma who received TOETVA surgery at Quan Su II department - National cancer hospital from 6/2024 to end of 7/2024.

Results: In the 28 patients participating in the study, 92.8% were women, with an average age of 32.1 ± 6.1 years old. Total thyroidectomy was performed in 2 cases (7.2%) with an average surgical time of 85 minutes. Thyroid lobectomy was performed in 26 (92.8%) cases with an average surgical time of 55.5 minutes. Central cervical lymph node dissection was performed in all cases with 27 cases (96.5%) with unilateral cervical lymph node dissection and 1 cases (3.5%) with bilateral central cervical lymph node dissection. The number of dissected lymph nodes was 3.6 ± 2.1 lymph nodes and the number of metastatic lymph nodes was 1.2 ± 0.9 lymph nodes. 9 patients (32.1%) had occult central lymph node metastasis according to pathology results. Average hospital stay: 5.1 ± 0.5 days. There was one case with seroma but no cases had postoperative complications including infection, bleeding, hoarseness, or hypoparathyroidism. Regarding the level of patients satisfaction after surgery: 25 patients (89.4%) were very satisfied, 2 cases (7.1%) were satisfied, 1 case was rated average (3.5%) after surgery.

Conclusions: With appropriate indications, TOETVA surgery in papillary thyroid cancer brings high efficiency in oncology aspects and has outstanding advantages in terms of aesthetics.

Key words: Papillary thyroid cancer, endoscopic surgery.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTĐ) là một trong các ung thư thường gặp nhất đứng thứ 5 trong các loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới [1]. Ung thư tuyến giáp thể nhũ là thể mô bệnh học hay gặp nhất và có tiên lượng tốt. Do đặc điểm hay gặp ở nhóm phụ nữ trẻ tuổi, thời gian sống

thêm toàn bộ dài, đòi hỏi các phương pháp điều trị vừa đảm bảo mặt ung thư học và chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật. Phẫu thuật tuyến giáp mở mổ hiện là lựa chọn phẫu thuật tiêu chuẩn cho UTTĐ. Tuy nhiên, phương pháp này để lại vết sẹo ở vùng cổ làm giảm sự tự tin và chất lượng sống của bệnh nhân. Nhiều phương

pháp phẫu thuật đã được phát triển để giảm kích thước của sẹo cổ, bao gồm phẫu thuật tuyến giáp mở xâm lấn tối thiểu và cắt tuyến giáp có hỗ trợ video (MIVAT). Một số phương pháp khác nhằm di chuyển sẹo mổ đến các vùng kín của cơ thể như vùng nách, vú hoặc sau tai. Tuy nhiên, các phương pháp này vẫn để lại sẹo mổ trên da. Hơn nữa, những cách tiếp cận này đòi hỏi việc phẫu tích da rộng và chưa thực sự phù hợp với khái niệm phẫu thuật xâm lấn tối thiểu.

Gần đây, phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua đường tiền đình miệng (TOETVA) đã cho thấy hiệu quả điều trị bệnh và ưu thế về tính thẩm mỹ so với mổ mở truyền thống qua các nghiên cứu [2], [3]. Từ đó đến nay, rất nhiều tác giả đã báo cáo những kết quả khả quan của phương pháp này để điều trị các bệnh lý tuyến giáp và đặc biệt là ung thư tuyến giáp giai đoạn sớm.

Tại Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ, phẫu thuật TOETVA bước đầu đã được triển khai thường quy trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0 từ tháng 6/2024. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật TOETVA tại cơ sở này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú được điều trị bằng phẫu thuật nội soi qua tiền đình miệng tại khoa Ngoại Quán Sứ II, Bệnh viện K từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Chỉ định tiêu chuẩn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư tuyến giáp thể nhú bằng FNA.

- Kích thước u dưới 2cm.
- Chưa có di căn hạch cổ.

Chỉ định mở rộng:

- Ung thư tuyến giáp xâm lấn cơ trước giáp.
- Ung thư tuyến giáp hai thùy, kích thước u dưới 2cm.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có di căn hạch cổ trên lâm sàng và cận lâm sàng.
- Không dung nạp thuốc gây mê.
- Tiền sử xạ trị vùng cổ.
- Tiền sử phẫu thuật vùng cổ trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.
- Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành tại khoa Ngoại Quán Sứ II, Bệnh viện K. Thời gian từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024.
- Cỡ mẫu thuận tiện. Các bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu, các thông tin được thu thập gồm tuổi, kích thước u trên siêu âm, tế bào học, phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, giải phẫu bệnh sau mổ, số hạch vét được, số hạch di căn và các biến chứng trong, sau phẫu thuật. Mức độ hài lòng của bệnh nhân được thu thập bằng cách phỏng vấn trực tiếp.

Quy trình phẫu thuật của TOETVA tương tự như quy trình được mô tả trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi về ung thư biểu mô tuyến giáp [2].

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu tiến hành trên 28 bệnh nhân.

Nữ chiếm 26 bệnh nhân (92,8%). Độ tuổi trung bình là $32,1 \pm 6,1$ tuổi (24 đến 48 tuổi). Các bệnh nhân hầu hết ở giai đoạn sớm với 27 bệnh nhân (96,5%) u ở giai đoạn T1 và có 1 trường hợp (3,5%) chẩn đoán xâm lấn cơ trước giáp trong mô (T3b). Cắt tuyến giáp toàn bộ 2 trường hợp (7,2%), cắt thùy và eo tuyến giáp ở 26 (92,8%) trường hợp. Vết hạch cổ trung tâm được tiến hành ở tất cả trường hợp với 27 trường hợp (96,5%) vết hạch cổ 1 bên và 1 trường hợp (3,5%) vết hạch cổ trung tâm 2 bên. Số lượng hạch vét được là $3,6 \pm 2,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,2 \pm 0,9$ hạch. Tỷ lệ bệnh nhân có hạch di căn là 32,1%. Thời gian trung bình phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ là 85 ± 7 phút; cắt thùy và eo giáp là $55,5 \pm 15,2$ phút.

Thời gian nằm viện trung bình: $5,1 \pm 0,5$ ngày. Không có trường hợp nào gặp các biến chứng sau mổ bao gồm: nhiễm trùng, chảy máu, khàn tiếng hay suy cận giáp. Có một bệnh nhân tự dịch cần tiến hành chọc hút dịch sau mổ (3,5%). Về mức độ hài lòng sau mổ: 25 bệnh nhân (89,3%) bệnh nhân đạt mức độ rất hài lòng, 2 trường hợp (7,1%) hài lòng, 1 trường hợp đánh giá trung bình (3,6%).

Bảng 1: Các đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị (n,%)
Tuổi (Trung bình - Min max)	$32,1 \pm 6,1$ (24-48)
Giới	
Nam	2 (7,2%)
Nữ	26 (92,8%)
Thùy ung thư	
Phải	11 (39,9%)
Trái	16 (56,6%)
Hai thùy	1 (3,5%)
Kích thước u (mm)	$6,1 \pm 2,5$ (4-13)

Đặc điểm	Giá trị (n,%)
Phân loại khối u	
T1	27 (96,5%)
T3b	1 (3,5%)
Quy trình phẫu thuật	
Cắt tuyến giáp toàn bộ	2 (7,2%)
Cắt thùy và eo tuyến giáp	26 (92,8%)
Vết hạch cổ trung tâm	
1 bên	27 (96,5%)
2 bên	1 (3,5%)

Bảng 2: Kết quả phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật (phút)	
Cắt tuyến giáp toàn bộ	85 ± 7
Cắt thùy và eo tuyến giáp	$55,5 \pm 15,2$
Thời gian điều trị sau phẫu thuật (ngày)	$5,1 \pm 0,5$ (3 - 7)
Chuyển mổ mở	0 (0)
Biến chứng sau phẫu thuật (n, %)	
Nhiễm trùng	0 (0)
Chảy máu	0 (0)
Khàn tiếng tạm thời	0 (0)
Suy cận giáp	0 (0)
Nhiễm trùng	0 (0)
Tự dịch	1 (3,5%)

Bảng 3: Kết quả sau mổ

Số lượng hạch cổ trung tâm	
Vết được	$3,6 \pm 2,1$ (0±7)
Di căn	$1,2 \pm 0,9$ (1±3)
Di căn hạch cổ trung tâm	
Có	9 (32,1%)
Không	19 (67,9%)

Bảng 4: Mức độ hài lòng sau phẫu thuật

Mức độ	n(%)
Rất hài lòng	25 (89,4)
Hài lòng	3 (7,1)
Trung bình	1 (3,5)
Không hài lòng	0 (0)
Rất không hài lòng	0 (0)

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Chúng tôi báo cáo 28 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật TOETVA tại khoa ngoại Quán Sứ II, Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 6/2024 đến hết tháng 7/2024. Nhóm có độ tuổi trung bình là $32,1 \pm 6,1$ tuổi và nữ giới chiếm đa số: 92,8%. Như vậy, nhóm bệnh nhân chủ yếu là phụ nữ trẻ tuổi, điều này được giải thích do bệnh chủ yếu gặp ở nữ giới và thường những bệnh nhân trẻ tuổi có nhu cầu đạt được kết quả thẩm mỹ tối ưu. Tất cả bệnh nhân đều được chẩn đoán trước mổ ở giai đoạn sớm cT1aN0M0. Tuy nhiên, có một trường hợp trong mổ phát hiện có tình trạng u xâm lấn cơ trước giáp, bệnh nhân này được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp cùng phần cơ bị xâm lấn và vét hạch cổ trung tâm cùng bên. Một nghiên cứu trước đây của tác giả Lê Văn Quảng và cs trên nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp có xâm lấn cơ trước giáp được phẫu thuật TOETVA và điều trị Iod 131, kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân này cũng đạt được hiệu quả cao về mặt ung thư học. Trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân được cắt thùy và eo tuyến giáp chiếm 92,8% và chỉ có hai bệnh nhân cắt toàn bộ tuyến giáp. Trong đó, ngoài trường hợp u xâm lấn cơ trước giáp, có một trường hợp ung thư hai thùy tuyến giáp. Điều này được giải thích do tiêu chí lựa chọn bệnh nhân cho phẫu thuật TOETVA tại cơ sở chúng tôi là ung thư giai đoạn sớm, kích thước khối u tương đối nhỏ, trung bình là $6,1 \pm 2,5$ mm. 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. Đồng thời, nhiều nghiên cứu trước đó đã cho thấy tình trạng vi di căn hạch tiềm ẩn ở

ung thư tuyến giáp thể nhú xảy ra khá thường xuyên, ngay cả khi bệnh ở giai đoạn rất sớm cT1aN0M0 với tỷ lệ có hạch di căn phát hiện sau mổ lên tới 32,6% [4]. Do đó, tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu mặc dù chưa phát hiện hạch trên siêu âm nhưng đều được vét hạch cổ trung tâm dự phòng, trong đó có một trường hợp được vét hạch cổ trung tâm hai bên do ung thư hai thùy tuyến giáp, các trường hợp còn lại được vét hạch cổ trung tâm một bên.

4.2. Kết quả phẫu thuật

Về thời gian phẫu thuật, trung bình thời gian cắt một thùy, eo giáp và vét hạch là $55,5 \pm 15,2$ phút và thời gian cắt toàn bộ tuyến giáp kèm vét hạch trung bình là 85 ± 7 phút. So với kết quả của các nghiên cứu trước đây, thời gian phẫu thuật trung bình của chúng tôi thấp hơn. Điều này có thể lý giải bởi các phẫu thuật viên đã có kinh nghiệm thực hiện phẫu thuật TOETVA trước đó. Trung bình số lượng hạch vét được là $3,6 \pm 2,1$ hạch và số lượng hạch di căn là $1,04 \pm 1,2$ hạch. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả của Ahn và cs, với số lượng hạch vét được là $3,67 \pm 3,05$ hạch [5]. Cũng trong nghiên cứu này, các tác giả đã chứng minh được hiệu quả vét hạch của TOETVA và mổ mở là tương đương. Mặc dù đa số các bệnh nhân đều có kích thước u nhỏ và không có tình trạng di căn hạch đánh giá bằng siêu âm trước phẫu thuật nhưng tỷ lệ di căn hạch tiềm ẩn lên tới 32,1%. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu trước đây của chúng tôi là 39,9%, đặc biệt trong nghiên cứu này nhóm tác giả đã cho thấy yếu tố kích thước u ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên khả năng di căn hạch tiềm ẩn [6]. Vì vậy, có thể lý giải sự khác biệt về tỷ lệ vi di căn hạch giữa hai nghiên cứu có thể do kích thước u trung bình khác nhau: $6,1 \pm 2,5$ mm và $7,6 \pm 3,7$ mm.

4.3. Biến chứng phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào phải chuyển mổ mở, không có bệnh nhân nào chảy máu hậu phẫu. Hai biến chứng thường gặp và đặc trưng của phẫu thuật tuyến giáp là tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược (TKTQQN) gây nói khàn và tổn thương các tuyến cận giáp gây hạ canxi máu. Nhìn chung, tỷ lệ tổn thương tạm thời TKTQQN và các tuyến cận giáp trong phẫu thuật mổ mở lần lượt là 2,11 đến 11,8% và 0 đến 11% [7], [8]. Trong nghiên cứu này, chưa có trường hợp nào tổn thương tạm thời TKTQQN và suy tuyến cận giáp, có thể lý giải do cỡ mẫu chưa đủ lớn và tỷ lệ phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp còn tương đối thấp khi so với các nghiên cứu khác.

Khác với phương pháp mổ mở, TOETVA được coi là phẫu thuật sạch - gây nhiễm [9]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số tác giả khác không ghi nhận trường hợp nhiễm trùng sau mổ nào, điều này có thể là do sự chuẩn bị cẩn thận vùng miệng trước - trong mổ và sử dụng hai kháng sinh phối hợp đường tĩnh mạch sau mổ.

Tụ dịch là một biến chứng nhỏ của phẫu thuật cắt tuyến giáp nội soi, đặc biệt ở bệnh nhân nhiều mỡ vùng cổ, cắt tuyến giáp toàn bộ và tuyến giáp viêm. Trong 28 bệnh nhân có một trường hợp bị tụ dịch cần tiến hành chọc hút dịch sau mổ (3,5%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian hậu phẫu trung bình là $5,1 \pm 0,5$ ngày với trường hợp ra viện sớm nhất là 3 ngày và muộn nhất là 7 ngày (bệnh nhân bị tụ dịch). Phần lớn các bệnh nhân của chúng tôi đều hài lòng về quá trình hậu phẫu cũng như kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật với 26 bệnh nhân (96,5%) đánh giá

hài lòng hoặc rất hài lòng. Đây là một ưu điểm vượt trội của phương pháp TOETVA so với mổ mở truyền thống.

5. KẾT LUẬN

TOETVA là phẫu thuật an toàn, hiệu quả, đạt kết quả thẩm mỹ tối ưu và nên được áp dụng rộng rãi cho nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn cT1N0M0.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- [2]. Nguyen HX, Nguyen HX, Nguyen HV, Nguyen LT, Nguyen TTP, Le QV. Transoral Endoscopic Thyroidectomy by Vestibular Approach with Central Lymph Node Dissection for Thyroid Microcarcinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. Published online July 17, 2020. doi:10.1089/lap.2020.0411
- [3]. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and Outcomes of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *JAMA Surg*. 2018;153(1):21. doi:10.1001/jamasurg.2017.3366
- [4]. Hiền NX, Hậu NX, Dương PT, Liên ĐT, Quảng LV. Kết quả sớm phẫu thuật nội soi đường miệng điều trị ung thư tuyến giáp thể nhú cT1aN0M0 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp Chí Nghiên Cứu Học*. 2023;171(10):210-218. doi:10.52852/tencyh.v171i10.2031

- [5]. 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
- [6]. Xuan HN, Anh TD, Xuan HN, Thai DP, Le Van Q. Occult Central Lymph Node Metastasis in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma Patients Undergoing TOETVA Procedure. Mishra A, ed. *J Thyroid Res.* 2023;2023:1-9. doi:10.1155/2023/4779409
- [7]. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery.* 2015;157(2):349-353. doi:10.1016/j.surg.2014.09.007
- [8]. Song CM, Jung JH, Ji YB, Min HJ, Ahn YH, Tae K. Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World J Surg Oncol.* 2014;12(1):200. doi:10.1186/1477-7819-12-200
- [9]. Yang CH, Chew KY, Solomkin JS, Lin PY, Chiang YC, Kuo YR. Surgical site infections among high-risk patients in clean-contaminated head and neck reconstructive surgery: concordance with preoperative oral flora. *Ann Plast Surg.* 2013;71 Suppl 1:S55-60. doi:10.1097/SAP.0000000000000046

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI MỘT LỖ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN SỚM TẠI BỆNH VIỆN K

**Nguyễn Khắc Kiểm^{1*}, Mai Văn Tuấn¹, Nguyễn Văn Lợi¹,
Nguyễn Văn Thắng¹, Nguyễn Đình Đạt²**

TÓM TẮT:

Ung thư phổi là một trong những ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới. Hiện nay, phẫu thuật nội soi một lỗ cắt thùy phổi kèm nạo vét hạch điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa được áp dụng tại nhiều trung tâm trên thế giới. Tại Bệnh viện K đã triển khai thường quy phẫu thuật này, tuy nhiên chưa có nhiều tổng kết và nhận xét về hiệu quả của phương pháp điều trị này.

Phương pháp: Mô tả, hồi cứu, 196 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa được điều trị phẫu thuật nội soi lồng ngực 1 lỗ từ tháng 4/2018 đến tháng 12/2020 về các thông số trước, trong và sau mổ, tỷ lệ biến chứng, thời gian sống thêm.

Kết quả: Thời gian phẫu thuật trung bình $151,6 \pm 25,6$ phút, số hạch vét được trong mổ: Hạch N1 là 7,6 (1-15) hạch; hạch N2 là 7,5 (3-32) hạch; Có 24% bệnh nhân di căn hạch N1 và 6,1% bệnh nhân di căn hạch N2. Có 189 bệnh nhân (96,4%) PTNS thành công, có 7 bệnh nhân (3,6%) PTNS chuyển mổ mở. Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm cho giai đoạn I, II, IIIa lần lượt là 95,8%; 73,8%; 41,6%. Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm ở bệnh nhân di căn hạch và không di căn hạch lần lượt là 89%; 62,2%.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi lồng ngực 1 lỗ trong điều trị ung thư phổi giai đoạn sớm là một kỹ thuật an toàn, khả thi và đạt được kết quả ung thư tương đương với phương pháp khác.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, cắt thùy, vét hạch, phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ.

¹**Bệnh viện K**

²**Đại học Y Hà Nội**

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Kiểm

Email: nguyengkhackiemtho@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

SURGICAL OUTCOMES OF UNIPORT VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY FOR EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

ABSTRACT:

Lung cancer is one of the most common cancers and a leading cause of death due to cancer worldwide. Currently, uniport video-assisted thoracoscopic surgery with lymph node dissection is applied for the treatment of stage I-IIIa non-small cell lung cancer at various centers worldwide. Vietnam national cancer Hospital has implemented this standard procedure, but there haven't been many assessments and comments on the effectiveness of this treatment method.

Method: The study describes the experience of treating 196 patients with stage I-IIIa non-small cell lung cancer using uniport video-assisted thoracoscopic surgery from April 2018 to December 2021, including preoperative, intraoperative, and postoperative parameters, as well as the complication rate, the overall survival (OS).

Results: The mean operation time was $151,6 \pm 25,6$ min, and the number of dissected lymph nodes during the operation was N1 lymph nodes: 7,6 (1-15), N2 lymph nodes: 7,5 (3-32); 24% of patients had N1 lymph node metastasis, and 6.1% had N2 lymph node metastasis. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) was performed on 189 patients (96.4%), with 7 patients (3.6%) converting to open surgery. The 3-year overall survival rates for stages I, II, and IIIa were 95.8%, 73.8%, and 41.6%, respectively. The 3-year overall survival rates for patients with lymph node metastasis and without lymph node metastasis were 62.2% and 89%, respectively.

Conclusion: Uniportal thoracoscopic surgery for early stage non-small cell lung cancer is a safe and feasible technique that achieves cancer outcomes equivalent to other methods.

Keywords: Non-small cell lung cancer, lobectomy, lymphadenectomy, uniportal/single-port video-assisted thoracoscopic surgery.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi đứng hàng đầu về tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư trên thế giới. Tại Việt Nam theo GLOBOCAN 2020, tỷ lệ mắc ung thư phổi xếp thứ 2 ở nam giới sau ung thư gan và thứ 2 ở nữ giới sau ung thư vú. Phẫu thuật vẫn là điều trị cơ bản trong ung thư phổi giai đoạn sớm, hóa chất và tia xạ có vai trò bổ trợ sau mổ. Trước đây, phẫu thuật cắt thùy phổi và nạo vét hạch trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ được thực hiện bằng phẫu thuật mở

ngực kinh điển (Thoracotomy), với vết mổ dài khoảng 15cm và banh các xương sườn khiến bệnh nhân rất đau sau phẫu thuật và thời gian hồi phục kéo dài. Ngày nay, với nhu cầu tìm kiếm phương pháp phẫu thuật xâm lấn tối thiểu hơn, phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (VATS) đã được chứng minh là phương pháp phẫu thuật an toàn và hiệu quả, được áp dụng rộng rãi, trong đó, U-VATS- phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ có video hỗ trợ cho thấy nhiều ưu điểm về mức độ xâm lấn trong

mô, chăm sóc sau mổ. Phẫu thuật này được báo cáo lần đầu tiên bởi Rocco năm 2004 về phẫu thuật cắt phổi hình chêm, sau đó đã được Diego González-Rivas phát triển và hoàn thiện hơn. Kể từ đó, kỹ thuật này dần trở nên phổ biến ở nhiều trung tâm trên khắp thế giới. Các nghiên cứu chỉ ra rằng phẫu thuật nội soi một lỗ so với phẫu thuật nội soi nhiều cổng đạt được tương đương về kết quả ung thư học. Một số nghiên cứu còn chỉ ra phẫu thuật nội soi một lỗ giúp giảm đau sau mổ và có tỷ lệ biến chứng chung trong mổ thấp hơn [1], [2].

Tại Bệnh viện K, từ năm 2018 đã triển khai thường quy phương pháp phẫu thuật này. Mục tiêu nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của kỹ thuật này tại Bệnh viện K từ năm 2018 đến 2021.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng NC gồm 196 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa được điều trị bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực 1 lỗ tại khoa ngoại Lồng ngực - Bệnh viện K từ tháng từ 04/2018 đến 12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa bằng lâm sàng, cận lâm sàng (với kết quả giải phẫu bệnh trước mổ hoặc sinh thiết tức thì trong mổ) và được điều trị bằng phẫu thuật cắt thùy phổi kèm nạo vét hạch bằng

phương pháp phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ. Chẩn đoán sau mổ là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.3. Quy trình phẫu thuật

- Tư thế và tạo lỗ vào: Gây mê bằng ống nội khí quản 2 nòng làm xẹp phổi bên tổn thương. Chuẩn bị tư thế, lỗ vào là đường rạch da dài khoảng 3 cm qua khoang liên sườn 4 hoặc 5 đường nách giữa.

- Thi cắt thùy phổi: Phẫu tích động mạch, tĩnh mạch và phế quản thùy phổi bệnh lý, cắt các thành phần này bằng dụng cụ khâu - cắt tự động (stapler).

- Thi nạo vét hạch: Sử dụng dao ligasure nạo vét hạch trung thất.

- Cầm máu và kết thúc phẫu thuật. Đặt 1 dẫn lưu màng phổi bằng ống silicon 32F, nỡ phổi trước khi đóng vết mổ.

- Chăm sóc và theo dõi sau phẫu thuật: Theo dõi thời gian nằm viện, dịch dẫn lưu; các biến chứng sau mổ.

Thu thập và xử lý số liệu: Số liệu được tổng hợp và thu thập trước trong và sau mổ. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu gồm 196 BN UTP có 142 nam (72,5%) và 54 nữ (27,5%), độ tuổi trung bình 57,3 cao nhất là 72 thấp nhất là 28.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Kích thước u: n (%)	
≤ 3cm	114 (58,2)
>3 - 5cm	81 (41,3)
>5 - 7cm	1 (0,5)

Vị trí u phổi: n (%)	
Thùy trên phải	72 (36,7)
Thùy giữa phải	5 (2,6)
Thùy dưới phải	24 (12,2)
Thùy trên trái	57 (29,1)
Thùy dưới trái	38 (19,4)
Mô bệnh học: n (%)	
Ung thư biểu mô tuyến	155 (79,1)
Ung thư biểu mô vảy	41 (20,9)
Chức năng thông khí trước mổ: X ± SD (Min - Max)	
FEV1 (lít)	2,19±0,48 (1,02 - 3,05)
FVC (lít)	2,93±0,61 (1,37 - 3,81)
FEV1/FVC (%)	75,20±0,10 (52 -100)
Thời gian phẫu thuật và chiều dài vết mổ: X ± SD (Min - Max)	
Thời gian phẫu thuật	151,6±25,6 phút (110 - 270)
Lượng máu mất trong mổ	64,7±177,7ml (30 - 1500)
Chiều dài vết mổ	2,9±0,3cm (2,0 - 3,5)

Nhận xét: U phổi phải chiếm 51,5%. Thở mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến chiếm 79,1%. Có 4 BN rách mạch trong mổ, với lượng máu mất từ 300-1.500ml.

Bảng 2: Đặc điểm di căn hạch vùng

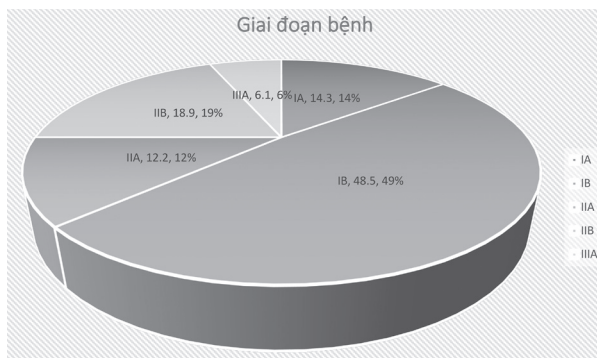
Đặc điểm số hạch di căn theo chặng				
	<i>Dương tính</i>	<i>Âm tính</i>	<i>Tổng</i>	<i>Trung bình</i>
N1 (n,%)	94 (6,3)	1.405 (95,7)	1.499	7,6 (1-15)
N2 (n,%)	42 (2,9)	1.428 (97,1)	1.470	7,5 (3-32)
Đặc điểm số bệnh nhân di căn hạch				
N1 (n,%)	47 (24,0)	149 (86,0)		
N2 (n,%)	12 (6,1)	184 (93,9)		
Nhóm 2-4R	5 (2,6)			
Nhóm 7	6 (3,1)			
Nhóm 5-6	4 (2,0)			
Nhóm 4L	1 (0,5)			

Nhận xét: Có 47 BN di căn hạch N1, với trung bình 2 hạch di căn. Có 12 BN di căn hạch N2 với trung bình 3,5 hạch. Có 10 BN di căn cả hạch N1 và N2 và 2 BN di căn nhảy cóc hạch trung thất N2. Hạch nhóm 7 có tỷ lệ di căn cao nhất, chiếm 3,1%.

Bảng 3: Các phương pháp phẫu thuật

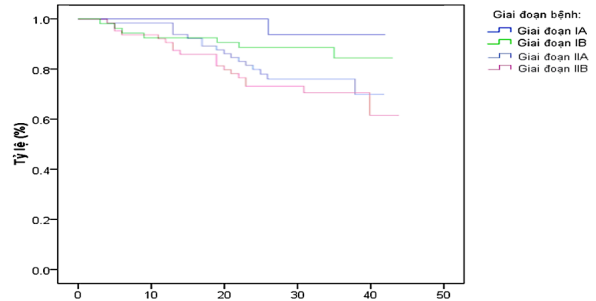
Phương pháp phẫu thuật	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
PT cắt thủy phổi nạo vét hạch	189	96,4
PT nội soi chuyển mô mỡ	7	3,6

Nhận xét: Có 7 bệnh nhân chuyển mô mỡ, trong đó có 4 trường hợp rách mạch chảy máu, 3 trường hợp chuyển mô mỡ để đạt triệt căn do khó khăn trong việc vét hạch N1.



Biểu đồ 1: Đặc điểm giai đoạn bệnh

Nhận xét: Giai đoạn I chiếm chủ yếu trong nhóm BN nghiên cứu chiếm 62,8%. Chỉ có 6,1% BN ở giai đoạn IIIA do di căn hạch trung thất N2.



Biểu đồ 2: OS ở 3 năm theo giai đoạn bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ OS theo Kaplan-Meier tại thời điểm nghiên cứu 3 năm theo giai đoạn lần lượt là: IA là 92,9%, IB là 90,5%, IIA là 79%, IIB là 70,2% và IIIA là 41,6%.

Bảng 4: OS ở 3 năm theo đặc điểm di căn hạch (n=196BN)

Tình trạng hạch	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			p
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
Hạch N ₀	147	37,9	36,02-38,70	97,9	94,5	89,0	0,01
Hạch N ₍₊₎	49	30,4	27,40-31,68	91,8	79,5	62,2	

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm di căn hạch và khả năng nạo vét trong PTNS

Kích thước của khối u có ảnh hưởng đến kỹ thuật mổ và tiên lượng bệnh. Đa số các BN trong nghiên cứu có kích thước u ≤ 3 cm (114/196=58,2%). Có 81 BN có u kích thước $>3-5$ cm, chiếm 41,3%. Có 1 bệnh nhân có u $>5-7$ cm. Theo Mery C.M thì tỷ lệ u ≤ 3 cm là 37,7%; còn trong nghiên cứu của Yang F tỷ lệ u ≤ 3 cm chiếm 42,8%. Nhìn chung kết quả trong

nghiên cứu của tôi cho thấy số lượng BN có kích thước u ≤ 3 cm chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn so với những nghiên cứu khác. Điều này do sự lựa chọn BN của các phẫu thuật viên [3], [4].

Từ việc lựa chọn BN có kích thước u nhỏ, ít hạch trên phim chụp cắt lớp vi tính nên đa số các BN trong nghiên cứu đều được đánh giá trước phẫu thuật ở giai đoạn sớm. Giai đoạn IA và IB đều có 123 BN, chiếm 62,8%. Giai đoạn II có 61 BN chiếm 31,1% và giai đoạn IIIA có 12 bệnh nhân chiếm 6,1%. BN giai đoạn IIIA sau phẫu thuật chủ yếu trên phim chụp trước

mô có hạch trung thất kích thước nhỏ, đơn chằng.

Số lượng hạch trung bình vét được ở chằng N1 là 7,6 (1-15), chằng N2 là 7,5 (3-32), trong đó 24% BN di căn hạch N1, 6,1% BN di căn hạch N2. Tadasu Kohno và CS (2012) với 160 BN, hạch N₁ di căn 26,2% và hạch N₂ di căn 5%. Kết quả trên cũng tương tự với chúng tôi, tác giả cho rằng tỷ lệ di căn hạch vùng và số lượng hạch phụ thuộc nhiều vào giai đoạn bệnh và phương pháp nạo vét hạch [5].

Thời gian phẫu thuật trung bình của các BN được phẫu thuật nội soi hoàn toàn là 151,6±25,6 phút (110-270). Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác như: Harris CG thì thời gian trung bình của phẫu thuật nội soi lồng ngực một lỗ và nhiều lỗ lần lượt là 155,8±53,8 và 167±64,6 phút; Theo Diego Gonzalez, thời gian phẫu thuật nội soi một lỗ trung bình ở nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển là 144,94±41,34 phút và 183,26±48,97 phút [6].

Có 189 BN mổ nội soi theo đúng kế hoạch chiếm 94,4%, chuyển mổ mở có 7 BN chiếm 3,6% trong đó 4 BN có hạch N1, N2 xâm lấn mạch máu (dạng hạch than) gây rách mạch máu và 3 BN chuyển mổ mở do u và hạch khó khăn trong việc đạt R0 khi mổ nội soi. Dominique Gossot (2018) tỷ lệ chuyển mổ mở từ 2-5% do các nguyên nhân về hạch, mạch máu, biến đổi giải phẫu. Khi gặp khó khăn hoặc trở ngại thì tác giả chủ động chuyển mổ mở để tránh mất thời gian và gây nguy hiểm [7].

Giai đoạn là một trong những yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm, OS tại thời điểm 3 năm ở các giai đoạn IA, IB lần lượt là 96,4% và 90,5%; OS tại thời điểm 3 năm ở giai đoạn IIA, IIB là 79% và 70,2%, sự khác biệt có ý nghĩa

(lần lượt là $p=0,001$ và $p=0,04$). Ở giai đoạn IIIA thì OS 3 năm giảm rõ rệt chỉ còn 41,6%. Di căn hạch là yếu tố có ảnh hưởng lớn đến sống thêm, khi chưa di căn hạch (N₀) sống 3 năm là 89%, khi đã có di căn hạch bất kể N₁ hay N₂ thì tỷ lệ này giảm còn 62,2% ($p=0,01$). Toshihiko Sato (2015) phân tích đa biến thời gian sống thêm thấy sống thêm 3 năm cho giai đoạn I, II, IIIA lần lượt là 97,5%; 76,4%; 38,2% và sống thêm 5 năm lần lượt là 90,6%; 64,5%; 18,9% ($p=0,003$). So với các tác giả tỷ lệ sống 2-3 năm ở các giai đoạn I, II có kết quả tương đương với chúng tôi, ở giai đoạn muộn IIIA kết quả giảm rõ rệt. Các tác giả đều có nhận xét là do yếu tố tiên lượng xấu của hạch trung thất N₂. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện nạo vét hạch một cách hệ thống theo bản đồ, nghĩa là tất cả các trạm hạch từ nhóm 1-14 đều được kiểm soát, vì vậy việc nạo vét hạch có ý nghĩa bài bản và mang tính dự phòng cao giảm đáng kể tỷ lệ tái phát [8].

5. KẾT LUẬN

PTNS lồng ngực một lỗ trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIa là một kỹ thuật an toàn, hiệu quả và đạt được hiệu quả ung thư tương đương các phương pháp phẫu thuật khác.

Nạo vét hạch trong PTNS cũng được áp dụng rộng rãi và an toàn, có 25% BN di căn hạch và thường được khuyến cáo cho giai đoạn hạch N₀N₁.

Thời gian sống thêm 3 năm ở giai đoạn sớm cho kết quả đáng khích lệ, giai đoạn I đạt 95,8%; giai đoạn II 73,8%. Di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng tới thời gian sống thêm, khi chưa có yếu tố di căn hạch sống 3 năm đạt 89%, khi có yếu tố di căn hạch tỷ lệ này giảm còn 62,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Diego Gonzalez. Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Mar;12(3):514-5.
- [2]. Cheng, YF., Huang, CL., Hung, WH. et al. The perioperative outcomes of uniport versus two-port and three-port video-assisted thoracoscopic surgery in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2022; 17; 284.
- [3]. Mery C.M., et al. Relationship between a history of Antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*, 2004; 125; pp. 2175-81.
- [4]. Yang F., et al. Relationship between tumor size and disease stage in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2010; 10; pp. 1-6.
- [5]. Tadasu Kohno, Yasushi Sakamaki, Tetsuo Kido, Motoaki Yasukawa (2012), “Lobectomy with extended lymph node dissection by video assisted thoracic surgery for lung cancer”, *Surg. Endosc.*, 11, pp. 354-358.
- [6]. Gonzalez-Rivas D, Fieira E, Delgado M, Mendez L, Fernandez R, de la Torre M. Is uniportal thoracoscopic surgery a feasible approach for advanced stages of non-small cell lung cancer? *J Thorac Dis*. 2014 Jun;6(6):641-8.
- [7]. Dominique Gossot (2018). Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg*, 81, pp. 421-436.
- [8]. Toshihiko Sato, et al (2015). Tumor size predicts survival within stage I- II non - small cell lung cancer. Is VATS Lobectomy Better Perioperatively. Biologically and oncologicall. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 63 (12): p.670-701.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỚM PHẪU THUẬT TÁI TẠO VÚ TỨC THÌ SAU MỔ CẮT TUYẾN VÚ DO UNG THU TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Vũ Đình Giáp^{1*}, Phạm Vĩnh Hùng¹, Trần Thị Hoài¹, Nguyễn Thị Nụ¹

TÓM TẮT:

Giới thiệu: Điều trị phẫu thuật trong ung thư vú đóng vai trò quan trọng đặc biệt ở bệnh nhân giai đoạn sớm. Hiện nay, điều trị ung thư vú không chỉ đảm bảo chất lượng điều trị mà còn là chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Phẫu thuật tái tạo lại vú sau cắt tuyến vú là một nhu cầu cần thiết của nhiều bệnh nhân ung thư vú, đặc biệt là ở những phụ nữ trẻ nhằm nâng cao chất lượng sống. Mục tiêu của đề tài này nhằm đánh giá kết quả tái tạo vú tức thì sau cắt bỏ tuyến vú do ung thư tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 48 bệnh nhân ung thư vú được điều trị phẫu thuật tái tạo vú tức thì sau cắt toàn bộ tuyến vú tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 01/2018 đến 12/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình $36 \pm 8,25$ tuổi, thấp nhất 23 tuổi, cao nhất 58 tuổi. Kết quả phẫu thuật sớm: Phương pháp phẫu thuật: Vạt LD: 58,3%; vạt TRAM: 8,3%; túi độn :20,9%; vạt LD + túi độn: 12,5%. Biến chứng chung của phẫu thuật: 39,6%, tụ dịch vùng lưng là biến chứng hay gặp nhất: 25%. Không có trường hợp nào hoại tử vạt tái tạo. Kết quả thẩm mỹ: xuất sắc: 37,5%, tốt: 52,1%, trung bình: 10,4% và kém: 0%. Không có trường hợp tái phát và di căn trong quá trình theo dõi. 95,9% số trường hợp được khảo sát có chất lượng sống tốt và khá sau phẫu thuật.

Kết luận: Phẫu thuật tái tạo vú sau cắt tuyến vú không chỉ đảm bảo kết quả điều trị ung thư mà còn nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư vú.

Từ khóa: Ung thư vú, phẫu thuật ung thư vú, tái tạo vú.

EVALUATION OF EARLY RESULTS OF IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION SURGERY AFTER MASTECTOMY DUE TO CANCER AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

¹Bệnh Viện Ung bướu Nghệ An

*Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đình Giáp

Email: bsgiap84@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

ABSTRACT:

Introduction: Surgical treatment plays a crucial role in early-stage breast cancer patients. Nowadays, breast cancer treatment not only ensure the quality of treatment but also guarantee the quality of life for patients. Immediate breast reconstruction surgery after mastectomy is a necessary demand for many breast cancer patients, especially young women, to improve their quality of life. The goal of this topic is to evaluate the results of immediate breast reconstruction after mastectomy due to cancer at Nghe An Oncology hospital.

Subjects and research methods: Retrospective descriptive study on 48 breast cancer patients who underwent immediate breast reconstruction surgery after total mastectomy at Nghe An Oncology Hospital from 1/2018 to 12/2023.

Results: Average age 36 ± 8.25 years old, youngest 23 years old, oldest 58 years old. Early surgical results: Surgical method: LD flap: 58.3%; TRAM flap: 8.3%; implant: 20.9%; LD flap + implant: 12.5%. Common surgical complications: 39.6%, fluid accumulation in the back is the most common complication: 25%. No cases of flap necrosis were observed. Cosmetic results: Excellent: 37.5%, Good: 52.1%, Average: 10.4% and Poor: 0%. No cases of recurrence and metastasis were observed during follow-up. 95.9% of surveyed cases had good and fairly good quality of life after surgery. Conclusion: Breast reconstruction surgery after mastectomy not only ensures the results of cancer treatment but also improves the quality of life for breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, breast cancer surgery, breast reconstruction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trên thế giới, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới [1]. Điều trị ung thư vú là điều trị đa mô thức trong đó phẫu thuật đóng vai trò quan trọng đặc biệt ở bệnh nhân giai đoạn sớm. Hiện nay điều trị ung thư vú không chỉ đảm bảo chất lượng điều trị mà còn là chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân [2], [3]. Phẫu thuật tái tạo lại vú sau cắt tuyến vú là một nhu cầu cần thiết của nhiều bệnh nhân ung thư vú, đặc biệt là ở những phụ nữ trẻ, giúp trả lại hình thể cho người bệnh tránh mặc cảm do mất bên vú sau cắt tuyến vú. Phẫu thuật tái tạo vú có thể thực hiện ngay sau khi cắt tuyến vú, hoặc trì hoãn sau khi đã điều trị tia xạ và hoá chất hỗ trợ. Vật liệu để tái tạo vú cũng khác nhau, có thể dùng các vật liệu tổng hợp: Túi nước, túi silicon hoặc dùng các vật da cơ tự thân hay phối hợp cả 2 loại vật liệu. Vật da cơ tự thân

có ưu điểm mang lại vẻ tự nhiên của một mô sinh học. Tùy nhu cầu của người bệnh mà có thể lựa chọn nhiều phương pháp tái tạo vú. Các báo cáo về tái tạo vú ở Việt Nam còn ít nghiên cứu về tái tạo vú đặc biệt là nghiên cứu đánh giá vai trò của vật tự thân có (hoặc không) kết hợp vật liệu nhân tạo để tái tạo tức thì sau cắt toàn bộ tuyến vú do ung thư. Để góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân ung thư vú, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả tái tạo vú tức thì sau cắt bỏ tuyến vú do ung thư tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Lựa chọn vào nghiên cứu tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học trước mổ là ung thư vú và đã được điều

trị phẫu thuật tái tạo vú tức thì sau cắt toàn bộ tuyến vú tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 01/2018 đến 12/2023, có đầy đủ hồ sơ lưu trữ, có đầy đủ thông tin về tình trạng bệnh sau mỗi lần tái khám định kỳ.

Loại trừ các trường hợp ung thư từ nơi khác di căn đến vú hoặc ung thư vú di căn xa, ung thư vú tái phát sau điều trị bảo tồn, có tiền sử xạ trị vùng bụng, sẹo mổ cắt ngang qua đường đi của vật, mô mỡ vùng bụng ít.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu có theo dõi dọc. Thông tin được lấy theo mẫu bệnh án in sẵn, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi

Bảng 1: Đặc điểm tuổi đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	n	Tỷ lệ %
≤30	4	8,3
31-40	24	50
41-50	15	31,3
>50	5	10,4
Tổng	48	100

Nhận xét: Tuổi trung bình là $36 \pm 8,25$ tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 23, lớn tuổi nhất là 58. Tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 31-40 chiếm 50%.

3.2. Phẫu thuật tái tạo vú

Bảng 2: Các phương pháp được sử dụng để tái tạo vú

Phương pháp tái tạo	n	Tỷ lệ %
Vật LD	28	58,3
Vật TRAM	4	8,3
Túi độn	10	20,9
Vật LD + túi độn	6	12,5
Tổng	48	100

Nhận xét: Phương pháp tái tạo trong nhóm nghiên cứu chuyển vật LD chiếm tỷ lệ cao nhất 58,3%. Vật TRAM 8,3%, túi độn 20,9%, vật LD + túi độn 12,5%

3.3. Biến chứng sau mổ

Bảng 3: Biến chứng sau mổ tại vùng vú

Biến chứng	n	Tỷ lệ %
Chảy máu sau mổ	2	4,2
Nhiễm trùng vết mổ	3	6,3
Hoại tử 1 phần vật da vú	0	0
Hoại tử 1 phần núm vú bảo tồn	0	0
Tự dịch kéo dài tại hố nách	0	0
Tự dịch kéo dài tại diện cắt vú	0	0
Không biến chứng	43	89,5
Tổng	48	100

Nhận xét: Biến chứng sau mổ tại vùng vú: 2 trường hợp chảy máu sau mổ chiếm 4,2%; 3 trường hợp nhiễm trùng vết mổ chiếm 6,3%.

Bảng 4: Biến chứng vùng cho vật và vật tái tạo

Biến chứng	n	Tỷ lệ %
Tại nơi cho vật		
Nhiễm trùng tại nơi cho vật	3	6,3
Tự dịch vùng cho vật	12	25
Hoại tử da vùng cho vật	0	0
Sa lồi thành bụng sau mổ	1	2,1
Hở vết mổ	3	6,2
Không biến chứng	29	60,4
Tổng	48	100
Vật tái tạo		
Hoại tử mỡ 1 phần vật tái tạo	3	6,3
Hoại tử toàn bộ vật tái tạo	0	0
Không biến chứng	45	93,7
Tổng	48	100

Nhận xét:

- Biến chứng tụ dịch tại vùng cho vật chiếm tỷ lệ cao nhất 25%. 3 trường hợp hở vết mổ 6,2%. 3 trường hợp nhiễm trùng vết mổ và 1 trường hợp sa lồi thành bụng.

- Biến chứng ở vật tái tạo: 3 trường hợp có hoại tử mỡ một phần vật tái tạo.

3.4. Đánh giá kết quả thẩm mỹ

Bảng 5: Kết quả thẩm mỹ chung

Kết quả thẩm mỹ	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Xuất sắc	18	37,5	19	39,6
Tốt	25	52,1	24	50
Trung bình	5	10,4	5	10,4
Kém	0	0	0	0
Tổng	48	100	48	100

Nhận xét: Kết quả thẩm mỹ sau 3 tháng xuất sắc 37,5%; tốt 52,1%, trung bình 10,4%. Sau 6 tháng xuất sắc 39,6%; tốt 50%; trung bình 10,4%; không có trường hợp nào kém.

3.5. Khảo sát chất lượng cuộc sống và mức độ hài lòng sau phẫu thuật tái tạo vú

Bảng 6: Chất lượng cuộc sống và sự hài lòng của người bệnh sau tái tạo vú

Chất lượng cuộc sống	n	%	Sự hài lòng	n	%
Tốt	32	66,7	Rất hài lòng	24	50
Khá	14	29,2	Hài lòng	20	41,7
Trung bình	2	4,1	Ít hài lòng	4	8,3
Kém	0	0	Không hài lòng	0	0
Tổng	48	100	Tổng	48	100

Nhận xét:

- Chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật tốt chiếm tỷ lệ cao nhất 66,7%, khá 29,2%, trung bình 4,1%.

- Sự hài lòng của bệnh nhân sau phẫu thuật chiếm tỷ lệ cao là rất hài lòng và hài lòng chiếm tỷ lệ 50% và 41,7%. Ít hài lòng 4 trường hợp 8,3%.

3.6. Tình trạng tái phát và di căn

Theo dõi tới tháng 6/2024 trong nhóm nghiên cứu không có trường hợp nào tái phát và di căn.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi

Trong ung thư vú tuổi là một yếu tố quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi trung bình bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật tái tạo vú tại viện UBNA là $36 \pm 8,25$ tuổi. Tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 31-40 chiếm 50%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình trẻ hơn so với các nghiên cứu ung thư vú nói chung. Cũng giống như các nghiên cứu về tái tạo vú trước đó của các tác giả như của Lê Minh Quang hay Trần Việt Thế Phương độ tuổi trung bình trẻ hơn [4],

[10]. Tuổi trung bình của nghiên cứu Lê Hồng Quang là 40,5 [5], nghiên cứu Nguyễn Công Huy là 44,1 [6]. Có sự khác biệt nhiều giữa các nghiên cứu với nhau về tuổi trung bình trong các nhóm nghiên cứu. Điều này có thể giải thích vì phẫu thuật tái tạo không chỉ theo chỉ định mà còn phụ thuộc vào nhu cầu của bệnh nhân cũng như quan điểm của bác sĩ. Tại Việt Nam và các nước đang phát triển nhu cầu thẩm mỹ phần lớn ở độ tuổi trẻ hơn. Thời gian đầu triển khai bệnh nhân trẻ tuổi được chọn lựa tái tạo ưu tiên hơn. Sau thời gian triển khai thì bệnh nhân lớn tuổi có nhu cầu cũng được chỉ định phẫu thuật tái tạo.

4.2. Phẫu thuật tái tạo vú

Trong nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao nhất là vật da cơ lưng rộng chiếm 58,3%. Có 6 trường hợp kết hợp vật LD và đặt túi độn chiếm 12,5%. Tái tạo bằng túi độn 10 trường hợp; vật TRAM 4 trường hợp.

Tỷ lệ tái tạo bằng vật da cơ lưng rộng là chủ yếu tương đồng với tỷ lệ ở các bệnh viện khác như: Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Sài Gòn. Tái tạo bằng vật này phù hợp với những phụ nữ có tuyến vú nhỏ như phụ nữ ở Việt Nam. Ngoài ra có thể kết hợp sử dụng vật LD + túi độn để đảm bảo kích thước vú tái tạo. Vật LD mở rộng bao gồm cả phần mỡ giúp làm tăng thể tích vật. So với vật TRAM, vật LD có thời gian phục hồi sau mổ nhanh hơn, kỹ thuật mổ dễ hơn.

4.3. Biến chứng sau mổ

Biến chứng chung của tái tạo vú tức thì thay đổi từ 39-49% trong các nghiên cứu. Tỷ lệ hoại tử và biến chứng tùy thuộc vào các phương pháp tái tạo vú. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng chung của phẫu thuật có 19

trường hợp, chiếm tỷ lệ 39,6%, Khi so sánh với một số tác giả khác, tỷ lệ biến chứng trong nghiên cứu của Alderman là 39%, nghiên cứu Trần Văn Thiệp là 20,9 %, nghiên cứu Lê Minh Quang là 38,5% [3],[4]. Theo Lê Hồng Quang tỷ lệ biến chứng 16,5% [5], tác giả Đỗ Đình Lộc là 11,7% [7].

Nhìn chung, các biến chứng mà chúng tôi gặp phải không quá nặng nề và không có trường hợp nào phải mổ lại. Biến chứng chảy máu tại diện cắt vú gặp 1 trường hợp, chúng tôi xử lý bằng băng chun băng ép tại chỗ. Tụ dịch tại diện cắt vú gặp 2 trường hợp, chúng tôi tiến hành chọc hút ổ dịch, sau 2 lần chọc hút cách nhau 5 ngày là hết tụ dịch. Hoại tử một phần vạt da còn lại của diện vú chúng tôi gặp 1 trường hợp tuy nhiên diện tích vùng hoại tử không quá lớn, không cần thiết phải xử lý cắt lọc. Sau 1 tháng, vùng hoại tử được bù đắp bởi tổ chức da xung quanh. Biến chứng hoại tử vạt tái tạo là biến chứng đáng lo ngại nhất, đặc biệt là biến chứng hoại tử hoàn toàn vạt tái tạo. Trong nghiên cứu này, không có trường hợp nào bị hoại tử hoàn toàn vạt tái tạo, có 3 trường hợp hoại tử mỡ ở vạt (6,3%) và đều gặp phải ở trường hợp vật TRAM. Cả 3 trường hợp này hoại tử mức độ nhẹ được xử lý bằng chọc hút phần hoại tử mỡ hoá dịch và đặt dẫn lưu lại ở các khoang. So sánh với tác giả Nguyễn Công Huy tỷ lệ hoại tử chung ở vật TRAM là 14,1%, hoại tử mỡ vạt thường gặp 6,1%, nhìn chung hoại tử một phần vạt là biến chứng thường gặp nhất của phẫu thuật tái tạo vú bằng vật TRAM ,các yếu tố chính làm tăng tỷ lệ hoại tử vạt là tuổi cao, béo phì, thể tích vú tái tạo và xạ trị hỗ trợ. Trong các biến chứng tại vùng cho vạt, biến chứng hay gặp nhất là tụ dịch kéo dài vùng lưng. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tụ dịch vùng lưng là 25%, được xử lý bằng chọc hút dịch và

băng ép, 1 trường hợp phải đặt ống dẫn lưu. Có 3 trường hợp hở vết mổ đoạn ngắn ở vùng cho vật được cắt lọc và khâu lại ổn định.

4.4. Đánh giá kết quả thẩm mỹ

Vật da cơ lưng rộng và vật TRAM là vật tự thân, nó có những lợi điểm so với những vật liệu nhân tạo khác như: Mềm, ẩm, thay đổi theo tư thế, không có phản ứng dị vật, hình dạng tự nhiên, chịu đựng tốt với các phương pháp bổ trợ và tiết kiệm chi phí. Kết quả thẩm mỹ của tái tạo vú tức thì được đánh giá dựa trên lâm sàng từng trường hợp cụ thể, dựa trên 4 yếu tố: Thể tích vú, dạng vú, vị trí mô vú và nếp dưới vú. Mỗi hạng mục được 2 điểm theo tiêu chuẩn của Lowery và Carlson. Kết quả thẩm mỹ trong nghiên cứu này cho thấy: Tỷ lệ xuất sắc đạt 37,5%, kết quả tốt đạt 52,1%, trung bình đạt 10,4% và kém có 0 trường hợp. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Công Huy với tỷ lệ xuất sắc đạt 38,2% kết quả tốt đạt 60%, trung bình đạt 1,8% [6], điểm thẩm mỹ liên quan đến thời điểm tạo hình (tạo hình ngay hay trì hoãn) và kỹ thuật cắt vú. Nghiên cứu của Lê Minh Quang với tỷ lệ xuất sắc đạt 37%, kết quả tốt đạt 48%, trung bình đạt 8% và kém có 4 trường hợp chiếm 7%. Kết quả thẩm mỹ phụ thuộc vào sự cân xứng của 2 vú và hình dạng của vú [8], [9]. Sự cân xứng của vú chịu ảnh hưởng của phần da bao bọc vú và đặc biệt độ xệ của vú. Thể tích vú mới tái tạo là 1 yếu tố quan trọng quyết định tới thẩm mỹ của vú mới tái tạo. Vật da cơ lưng rộng mở rộng khi cuộn lại cũng đạt được thể tích và độ cao của vú tái tạo so với bên vú lành [10].

4.5. Khảo sát chất lượng cuộc sống và mức độ hài lòng sau phẫu thuật tái tạo vú

Nghiên cứu cho thấy về chất lượng cuộc sống 66,7% đạt tốt, 29,2% đạt khá và 4,1% đạt

trung bình. Về sự hài lòng sau phẫu thuật 50% rất hài lòng, 41,7% hài lòng và 8,3% ít hài lòng.

Nghiên cứu của Ueda cũng nhận thấy rằng, hoạt động thể chất của những người được phẫu thuật tái tạo vú đạt điểm trung bình là 86, hoạt động xã hội đạt 90 điểm và sức khỏe chung đạt 77 điểm [11]. Nghiên cứu tại châu Âu cũng cho thấy kết quả tương tự về chất lượng cuộc sống sau mổ tái tạo vú [12].

Nghiên cứu của Lê Hồng Quang mức độ rất hài lòng, hài lòng và không hài lòng lần lượt là 65,5%, 30,9%, 3,6%, mức độ hài lòng của bệnh nhân đạt 90,2% sau 1 năm phẫu thuật tái tạo vú bằng túi độn một thì trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm [5].

Alderman cho thấy tỷ lệ hài lòng sau phẫu thuật vú có sự khác nhau giữa các loại hình phẫu thuật: Tỷ lệ hài lòng cao hơn ở nhóm được tái tạo bằng vật tự thân: 72,5% so với 40,4% ở nhóm tái tạo có sử dụng túi độn. Chất lượng cuộc sống và sự hài lòng của người bệnh thay đổi theo hoàn cảnh xã hội, yếu tố tâm lý của từng cá thể khác nhau, do vậy có nhiều khó khăn khi đánh giá các yếu tố này. Vì đây không phải là nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, nên không thể có cách đánh giá chất lượng cuộc sống và sự hài lòng của người bệnh một cách toàn diện và đầy đủ. Tuy nhiên, với tỷ lệ hài lòng khá cao của những người được tái tạo vú (>90%), cho thấy lợi ích của tái tạo vú trong việc góp phần nâng cao chất lượng sống của người bệnh.

4. KẾT LUẬN

Tuổi trung bình $36 \pm 8,25$ tuổi, thấp nhất 23 tuổi, cao nhất 58 tuổi. Kết quả phẫu thuật sớm: Phương pháp phẫu thuật: vật LD: 58,3%; vật TRAM: 8,3%; túi độn 20,9%; vật LD + túi độn: 12,5%. Biến chứng chung của phẫu thuật:

39,6%, tụ dịch vùng lưng là biến chứng hay gặp nhất: 25%. Không có trường hợp nào hoại tử vật tái tạo. Kết quả thẩm mỹ: Xuất sắc: 37,5%, Tốt: 52,1%, Trung bình: 10,4% và Kém: 0%.

Không có trường hợp tái phát và di căn trong quá trình theo dõi. 95,9% số trường hợp được khảo sát có chất lượng sống tốt và khá sau phẫu thuật.



Hình 1: Trước mổ



Hình 2: Ngay sau mổ tái tạo bằng vật LD + túi độn



Hình 3: Ba tháng sau mổ tái tạo bằng vật LD + túi độn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Sung H *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209-249, May 2021.
- [2]. Collins E. D , “Collaborative surgical treatment of breast cancer,” *Curr Probl Surg*, vol. 41, no. 2, pp. 138-204, Feb. 2004.
- [3]. Trần Văn Thiệp, Nguyễn Chấn Hùng, Trương Văn Trường, “Chất lượng cuộc sống và hài lòng của bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm sau đoạn nhũ tiết kiệm đa và tái tạo vú tức thì,” pp. 353-363.
- [4]. Lê Minh Quang, “Nghiên cứu phẫu thuật tái tạo vú bằng vật da cơ lưng rộng sau mổ cắt tuyến vú do ung thư giai đoạn I, II,” Trường ĐH Y Hà Nội, Hà Nội, 2011.
- [5]. Lê Hồng Quang và cs, “Kết quả phẫu thuật tái tạo tuyến vú bằng túi độn một thì trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm tại Khoa Ngoại vú Bệnh viện K,” 2022.
- [6]. Nguyễn Công Huy và cs, “Nghiên cứu tỷ lệ hoại tử vật và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân tái tạo vú bằng vật TRAM,” 2022.
- [7]. Đỗ Đình Lộc vs cs, “Kết quả tạo hình vú tức thì bằng túi độn điều trị ung thư vú giai đoạn sớm tại Bệnh viện K,” 2022.
- [8]. Nguyễn Quang Quyền, *Cơ thân mình - cơ hoành*. Thành phố Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản y học, 2012.
- [9]. Wu J.-D *et al.*, “Breast reconstruction with single-pedicle TRAM flap in breast cancer patients with low midline abdominal scar,” *Sci Rep*, vol. 6, p. 29580, Jul. 2016.

- [10]. Trần Việt Thế Phương, “Tái tạo vú tức thì bằng vật lưng rộng trong điều trị ung thư vú tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM”, pp. 422-431, 2010.
- [11]. Wang X.-L , Liu L.-B , Song F.-M , and Wang Q.-Y, “Meta-analysis of the safety and factors contributing to complications of MS-TRAM, DIEP, and SIEA flaps for breast reconstruction,” *Aesthetic Plast Surg*, vol. 38, no. 4, pp. 681-691, Aug. 2014.
- [12]. Valente S. A. *et al.*, “Intraoperative Radiation for Breast Cancer with Intra-beam™: Factors Associated with Decreased Operative Times in Patients Having IORT for Breast Cancer,” *Front Oncol*, vol. 7, p. 237, 2017.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SƠM PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TOÀN BỘ MẠC TREO TRỰC TRÀNG (TME) Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TRỰC TRÀNG TRUNG BÌNH THẤP ĐÃ TIA XẠ TIỀN PHẪU

Đoàn Trọng Tú^{1*}, Phạm Thế Dương¹, Nguyễn Văn Cường¹, Trần Tuấn Thành¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi TME ở bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình thấp đã hóa xạ trị tiền phẫu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu đánh giá 167 bệnh nhân (BN) ung thư trực tràng trung bình, thấp được HXTTP và PTNS cắt trực tràng từ tháng 9/2022 đến tháng 3/2024 tại Khoa Ngoại bụng 2, Bệnh viện K.

Kết quả: Tuổi trung bình $61,41 \pm 11,16$ (29-82 tuổi), nam chiếm 59,3%, nữ chiếm 40,7%. Khối u cT3 chiếm 87,5%, cT4 chiếm 12,5%. Đánh giá hạch cN0 chiếm 35,3%, cN1 chiếm 47,3% và cN2 chiếm 17,4%. Khối u biệt hóa vừa chiếm đa số 90,4%. Khối u trực tràng thấp 62,9%, tràng trung bình chiếm 37,1%. 85,1% bệnh nhân được hóa xạ trị dài ngày và 14,9% bệnh nhân được điều trị phác đồ TNT tiền phẫu. 37,7% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt trước thấp (LAR) hoặc siêu thấp (uLAR), 49,1% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt gian cơ thắt, nối hậu môn và 13,1% bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt cụt trực tràng. Tỷ lệ vết hạch chậu là 13,1%, tỷ lệ chuyển mổ mở là 1,2%. Thời gian phẫu thuật trung bình $144,7 \pm 17,4$ phút. Biến chứng rò miệng nối là 6,9%. Giai đoạn u sau phẫu thuật ypT0 15,6%, ypT1 10,2%, ypT2 32,9% và ypT3 41,3%, giai đoạn hạch sau phẫu thuật ypN0 76,1%, ypN1 20,1% và ypN2 2,9%. Tỷ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn sau hóa xạ tiền phẫu là 15,7%.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi TME ở bệnh nhân K trực tràng trung bình và thấp đã tia xạ tiền phẫu là phẫu thuật an toàn, ít xâm lấn và tỷ lệ bảo tồn cơ thắt cao.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi, hóa xạ trị tiền phẫu, ung thư trực tràng.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trọng Tú

Email: trongtubvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2024

Ngày duyệt bài: 10/9/2024

EARLY RESULTS OF TME LAPAROSCOPIC SURGERY IN MIDDLE AND LOW RECTAL CANCER WITH PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY

ABSTRACT:

Objectives: Early results of TME laparoscopic surgery in middle and low rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy in K hospital.

Patients and methods: We conducted a retrospective study to evaluate 167 patients with preoperative chemoradiotherapy middle and low rectal cancer who underwent laparoscopic total mesorectal excision with curative intent between September 2022 and March 2024 at Abdominal Surgery Department II - K hospital.

The results: The average age was $61,41 \pm 11,16$ (29-82), male accounted for 59,3%, and female 40.7%. Tumor in clinical cT3 accounted for 87.5% and T4 12.5%. cN0 accounted for 35.3%, cN1 47.3% and cN2 17.4%. Low rectal cancer accounted for 62.9% and middle rectal cancer 37.1%. Moderately differentiated type accounted for the majority 90.4%. 85.1% patients was received long course preoperative chemoradiotherapy and 14.9% patients with TNT regimen. 37.7% patients underwent laparoscopic low anterior resection (LAR) or ultra-low anterior resection (uLAR), 49.1% patients underwent laparoscopic intersphincteric resection with colo-anal anastomosis and 13.1% patients with laparoscopic abdominoperineal resection. The ratio of lateral pelvic lymphadenectomy was 13.1%. The average surgical time was $144,7 \pm 17,4$ minutes. Postoperative bleeding complications accounted for 1.8%, anastomotic bleeding 1.2% and anastomotic leakage rate was 6.9%. The medium hospital stay was $9,78 \pm 2,5$ (7-18) days. Postoperative tumor stage ypT0 15.6%, ypT1 10.2%, ypT2 32.9% and ypT3 41.3%, postoperative lymph node stage ypN0 76.1%, ypN1 20.1% and ypN2 2.9%. The rate of complete response after preoperative chemoradiation was 15.7%.

Conclusion: Laparoscopic TME surgery in patients with preoperative chemoradiotherapy middle and low rectal cancer is a safe, minimally invasive surgery with high rate of sphincter preservation.

Keywords: Laparoscopic, radiochemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là loại ung thư phổ biến đứng hàng thứ 3 về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong trên toàn thế giới [1]. Tại Việt Nam theo Globocan 2022 ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 4 ở nam giới sau ung thư gan, ung thư phổi, ung thư dạ dày và đứng hàng thứ 3 sau ung thư vú, ung thư phổi và tỷ lệ tử vong cũng đứng hàng thứ năm sau ung thư gan, phổi, vú

và dạ dày [1]. Phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo trực tràng ngày nay vẫn là tiêu chuẩn vàng đối với ung thư trực tràng giữa và dưới vì làm cải thiện tiên lượng của bệnh nhân và giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, cải thiện thời gian sống thêm [2]. Phẫu thuật nội soi TME ngày nay đã thay thế phẫu thuật mổ mở, cải thiện chất lượng sống sau mổ, tỷ lệ đau sau mổ ít hơn, thời gian hồi phục sau mổ nhanh hơn, lượng máu mất trong

mô ít hơn, phẫu thuật nội soi TME được chấp nhận rộng rãi là phương pháp phẫu thuật xâm lấn tối thiểu [3]. Hóa xạ trị tiền phẫu có vai trò làm giảm giai đoạn của khối u nguyên phát giúp thuận lợi hơn cho phẫu thuật triệt căn và làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt, hóa chất kết hợp với tia xạ tiền phẫu giúp loại bỏ các tổn thương vi di căn làm giảm tỷ lệ tái phát di căn xa, ngoài ra còn làm tăng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của khối u nguyên phát [3]. Tại Khoa Ngoại bụng 2, Bệnh viện K những năm gần đây chúng tôi thực hiện khá thường quy phẫu thuật nội soi cắt TME cho những bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình và thấp đã được hóa, xạ trị tiền phẫu, những bệnh nhân này thường khó khăn trong việc bảo tồn cơ thắt hậu môn và chức năng cơ thắt hậu môn sau

phẫu thuật. Tuy nhiên, chúng tôi chưa có bài nghiên cứu tổng kết đánh giá hiệu quả của phẫu thuật nội soi cắt TME ở bệnh nhân ung thư trực tràng đã hóa xạ trị tiền phẫu. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME) ở bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình, thấp giai đoạn II, III đã hóa xạ trị tiền phẫu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hồi cứu 167 BN UTTT được HXTTP và PTNS cắt trực tràng từ tháng 9/2022 đến tháng 3/2024 tại Khoa Ngoại bụng 2, Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
➤ Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến ở trực tràng. ➤ Giai đoạn II, III(cT3-4,N0-2,M0) ➤ Tuổi từ 18 trở lên. ➤ ECOG: 0-1 điểm. ➤ XN công thức máu và chức năng gan, thận phù hợp. ➤ Đồng ý tham gia nghiên cứu.	➤ Giải phẫu bệnh không phải ung thư biểu mô tuyến ➤ Đã điều trị hóa chất và/hoặc xạ trị vùng chậu trước đó ➤ Có bệnh nặng kết hợp ➤ Phụ nữ có thai hoặc cho con bú. ➤ Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, theo dõi dọc. Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 167 bệnh nhân đủ điều kiện vào nghiên cứu.

- Nội dung nghiên cứu: Các biến cố nghiên cứu bao gồm tuổi trung bình, giới tính, giai đoạn cT(cT2, cT3, cT4) và hạch cN(cN1, cN2), vị trí khối u (khối u trực tràng thấp cách rìa hậu môn dưới 5cm, khối u trực tràng trung bình khối u cách rìa hậu môn từ 5 đến 10cm). Thở giải phẫu bệnh (thể biệt hóa cao, biệt hóa vừa,

kém biệt hóa, thể tuyến nhầy, thể tuyến nhú). Thời gian chờ phẫu thuật (từ lúc bệnh nhân kết thúc điều trị tiền phẫu đến khi tiến hành phẫu thuật). Phác đồ điều trị tiền phẫu là hóa xạ trị dài ngày (LCPRT) hay phác đồ TNT. Phương pháp phẫu thuật là cắt trước thấp hay siêu thấp (LAR hay uLAR), phẫu thuật cắt gian cơ thắt nối ống hậu môn hay phẫu thuật cắt cụt trực tràng. Tỷ lệ mở thông hồi tràng, các tai biến biến chứng sớm sau phẫu thuật. Đánh giá đáp ứng của u và hạch sau phẫu thuật, mức độ đáp ứng của khối u đánh giá bằng giải phẫu bệnh

sau phẫu thuật. Thời gian theo dõi bệnh nhân, số bệnh nhân tái phát tại chỗ và di căn xa.

Quy trình điều trị

Đánh giá trước điều trị	Hóa xạ tiền phẫu đồng thời	Phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ mạc treo trực tràng (TME)
Nội soi ĐTT, sinh thiết.MRI chậu. CLVT ngực bụng chậu CEA. Các xét nghiệm cơ bản.	LCPRT: Tổng liều xạ 50,4Gy × 28 ngày Capecitabine 825mg/m ² ×2 lần/ngày×5 ngày/tuần×5 tuần. Phác đồ TNT:	5-10 tuần sau khi kết thúc hóa xạ trị LCPRT hoặc 3 đến 5 tuần sau TNT. PTNS cắt trực tràng trước thấp. PTNS cắt TT gian cơ that. PTNS Miles. PTNS vét hạch chậu bên.

Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi lựa chọn 167 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu với kết quả:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Độ tuổi trung bình là 61,41±11,16, thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 82 tuổi, trong đó nhóm tuổi 61-70 chiếm tỷ lệ cao nhất 38,9% (65/167 bn). Nam giới có 99 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 59,3%), nữ giới có 68 bệnh nhân (chiếm 40,7%).

- Khối u trực tràng giữa có 62 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 37,1%, khối u trực tràng thấp có 105 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 62,9%.

3.2. Đặc điểm khối u và thể giải phẫu bệnh trước phẫu thuật

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %
- Giai đoạn U trước PT (cT)		
cT3	147	87,5
cT4	20	12,5

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %
- Giai đoạn hạch trước PT (cN)		
cN0	59	35,3
cN1	79	47,3
cN2	29	17,4
- Thể giải phẫu bệnh		
Biệt hóa cao	4	2,4
Biệt hóa vừa	151	90,4
Kém biệt hóa	8	4,8
AC tuyến nhầy	3	1,8
AC tuyến nhú	1	0,6

- *Nhận xét:* Giai đoạn cT3 chiếm đa số (87,5%), giai đoạn cN1 chiếm cao nhất (47,3%) và thể GPB biệt hóa vừa chiếm đa số (90,4%).

3.3. Đặc điểm phẫu thuật

- Phác đồ hóa xạ trị trước phẫu thuật: Xạ trị đơn thuần dài ngày (LCPRT) có 142 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 85,1%, hóa xạ trị phác đồ TNT có 25 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 14,9%.

- Thời gian trung bình từ lúc kết thúc xạ đến lúc phẫu thuật 6,7±1,1 tuần (ngắn nhất là 5 tuần và dài nhất là 10 tuần).

Đặc điểm phẫu thuật	Số BN	Tỷ lệ %
Phương pháp phẫu thuật		
- LAR, uLAR	63	37,7
- Cắt gian cơ thắt, nối hậu môn	82	49,1
+ Cắt cụt trực tràng	22	13,1
+ Phẫu thuật vét hạch chậu	16	9,6
+ Tỷ lệ mổ bảo tồn cơ thắt	145/167	86,8
- Vét hạch chậu	16	9,6
Mở thông hồi tràng	24	16,5
Chuyển mổ mở	2	1,2
Thời gian phẫu thuật	144,7±17,4 (92-220)	
Tai biến trong mổ	2	1,2

Nhận xét: Tỷ lệ mổ cắt gian cơ thắt nối hậu môn chiếm tỷ lệ cao nhất 49,1%, phẫu thuật cắt trực thấp hoặc siêu thấp 37,7%. Tỷ lệ mổ

bảo tồn cơ thắt là 86,8% và 9,6% bệnh nhân được vét hạch chậu. 16,5% bệnh nhân được mở thông hồi tràng, tỷ lệ chuyển mổ mở là 1,2%.

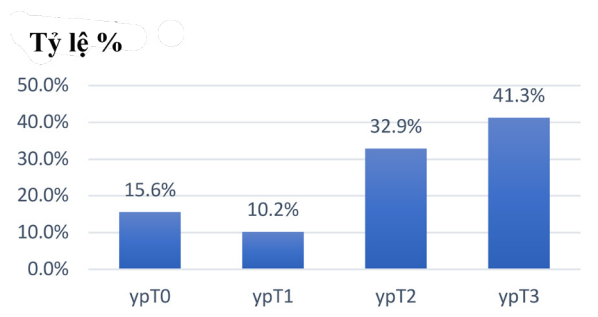
3.4. Đặc điểm sau phẫu thuật

- Tai biến sau phẫu thuật.

Tai biến sau phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Chảy máu sau mổ	3	1,8
Chảy máu miệng nối	2	1,2
Rò miệng nối	10	6,9
- Rò miệng nối đơn thuần	8	5,5
- Rò miệng nối kết hợp rò âm đạo	2	1,4
Tắc ruột	1	0,6

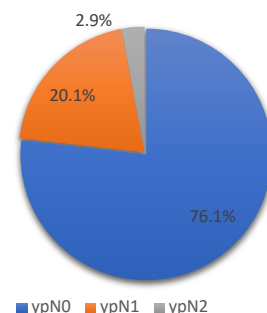
Nhận xét: Tỷ lệ rò miệng nối sau mổ là 6,9%, trong đó rò đơn thuần là 5,5% và rò miệng nối kết hợp rò âm đạo là 1,4%.

- Giai đoạn u sau phẫu thuật (ypT).



Nhận xét: Có 15,6% bệnh nhân ypT0 sau phẫu thuật (bệnh đáp ứng hoàn toàn sau hóa xạ trị tiền phẫu).

- Giai đoạn hạch sau phẫu thuật (ypN).



Nhận xét: Sau phẫu thuật đa số bệnh nhân xét nghiệm hạch âm tính ypN0 chiếm 76,1%.

- Số hạch trung bình vét được $11,03 \pm 0,3$ (6-29). Số hạch di căn nhiều nhất 16 hạch. Có 2/16 bệnh nhân vét hạch chậu có di căn hạch chậu.

- Đáp ứng của khối u trên giải phẫu bệnh sau phẫu thuật.

Đáp ứng	Số Bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	26	15,7
Đáp ứng một phần	129	77,2
Bệnh ổn định	10	5,9
Bệnh tiến triển	2	1,2
Tổng	167	100

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

- Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình là $61,41 \pm 11,16$, thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 82 tuổi, trong đó nhóm tuổi 61-70 chiếm tỷ lệ cao nhất 38,9% (65/167 bệnh nhân). Nam giới có 99 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 59,3%), nữ giới có 68 bệnh nhân (chiếm 40,7%). Ung thư đại trực tràng là ung thư hay gặp ở người cao tuổi, theo hướng dẫn điều trị của hiệp hội ung thư châu Âu về ung thư trực tràng thì ung thư trực tràng đa số gặp ở ngư trong nghiên cứu của chúng tôi có gặp những ca dưới 40 tuổi, tuổi trẻ nhất chúng tôi gặp là 29 tuổi. Bệnh gặp đều cả hai giới với tỷ lệ nam giới gặp nhiều hơn nữ giới nhưng không đáng kể, lý do là các yếu tố nguy cơ của ung thư đại trực tràng ngoài yếu tố di truyền chiếm khoảng 8% [2], thì các yếu tố nguy cơ khác đều có thể gặp cả hai giới đó là tình trạng béo phì, lười vận động, hay ăn thịt đỏ, đường, các bệnh viêm đại trực tràng chảy máu, bệnh Crohn, ngoài ran am

giới gặp tỷ lệ nhỉnh hơn là do tình trạng lạm dụng rượu, bia, thuốc lá [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên những bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình và thấp đã hóa xạ trị tiền phẫu, trong đó ung thư trực tràng thấp chiếm tỷ lệ cao hơn trực tràng trung bình (62,9% so với (37,1%). Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Tuấn (2020) trên 56 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật từ 2013 đến 2017 cũng cho thấy ung thư trực tràng thấp chiếm 62,5% cao hơn ung thư trực tràng giữa 37,5% [5].

4.2. Đặc điểm của khối u và thể giải phẫu bệnh trước phẫu thuật

- Mức độ xâm lấn khối đánh giá trên lâm sàng và cận lâm sàng cT: Bởi vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những khối u cT3 và cT4 được hóa xạ trị tiền phẫu, loại trừ những trường hợp khối u cT1 và cT2 có chỉ định phẫu thuật luôn. Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số khối u xâm lấn mạc treo trực tràng chưa xâm lấn cơ quan lân cận cT3 chiếm tỷ lệ 87,5%, còn khối u cT4 chiếm tỷ lệ thấp hơn nhiều cT4 12,5%. Chúng tôi đánh giá tính chất khối u thông qua nội soi đại trực tràng ống mềm và những bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình thấp được chụp MRI thường quy để đánh giá tình trạng xâm lấn của khối u cũng như tình trạng di căn hạch vùng. Trực tràng nằm trong khoang chật hẹp và mạc treo trực tràng như một lớp bảo vệ để ngăn tế bào ung thư xâm lấn ra bên ngoài do vậy đo số bệnh nhân đến viện với khối u giai đoạn cT3. Đánh giá tình trạng di căn hạch kết quả nghiên cứu cho thấy giai đoạn cN0 chiếm 35,3%, giai đoạn cN1 chiếm 47,3% và giai đoạn cN2 chiếm 17,4% thông qua phim chụp MRI thường quy.

- Về đặc điểm giải phẫu bệnh của khối u trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa

số gặp thể ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa (90,4%), các thể giải phẫu bệnh khác ít gặp hơn. Nghiên cứu của các tác giả khác trong nước cũng đều cho thấy thể giải phẫu bệnh hay gặp đa số là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa như của Trần Anh Cường (84,5%), Nguyễn Quốc Tuấn (78,6%) [5], [6].

4.3. Đặc điểm phẫu thuật

- Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình, thấp đã được điều trị hóa xạ trị tiền phẫu với phác đồ xạ trị đơn thuần dài ngày (LCPRT) chiếm tỷ lệ 85,1% và hóa xạ trị phác đồ TNT 14,9%. Thời gian gần đây số bệnh nhân được điều trị hóa xạ trị phác đồ TNT đang tăng lên. Thời gian trung bình từ lúc kết thúc xạ đến lúc phẫu thuật trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $6,7 \pm 1,1$ tuần, thời gian này nằm trong giới hạn khuyến cáo của các hướng dẫn điều trị và các tác giả khác [3], [6].

- Phác đồ hóa xạ trị trước phẫu thuật: Xạ trị đơn thuần dài ngày (LCPRT) có 142 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 85,1%, hóa xạ trị phác đồ TNT có 25 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 14,9%. Về phương pháp phẫu thuật tỷ lệ bệnh nhân được cắt gian cơ thắt, nối ống hậu môn chiếm tỷ lệ cao nhất 49,1%, phẫu thuật LAR hoặc uLAR chiếm 37,7%, chỉ có 13,1% bệnh nhân cắt cụt trực tràng (PT Miles), tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt là 86,8%. Ngày nay nhờ cải thiện của kỹ thuật phẫu thuật nội soi ít xâm lấn mà tỷ lệ bảo tồn cơ thắt tăng lên, chỉ những trường hợp khối u đánh giá trên phim MRI và thăm lâm sàng có xâm lấn cơ thắt hoặc những khối u thư trực tràng thấp sát hậu môn xâm lấn rộng, đáp ứng kém sau xạ chúng tôi mới tiến hành phẫu thuật nội soi cắt cụt trực tràng đường bụng, tăng sinh môn. Thời gian phẫu thuật trung bình của chúng tôi là $144,7 \pm 17,4$ phút (92-220), nhanh

nhất là 92 phút và chậm nhất là 220 phút. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Trịnh Đức Hoàng ($130 \pm 18,1$ phút) [7].

- Về tai biến sau phẫu thuật: Vấn đề quan tâm nhất của phẫu thuật viên về hiệu quả phẫu thuật đó là tình trạng rò miệng nối sau phẫu thuật, đối với ung thư trực tràng nối thấp rò miệng nối vẫn chiếm tỷ lệ khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,9%, các biến chứng khác như chảy máu sau mổ 1,8%, chảy máu miệng nối 1,2% và tắc ruột sau mổ là 0,6%. Với ung thư trực tràng vị trí càng thấp và đặc biệt ở những bệnh nhân đã hóa xạ trị tiền phẫu thì nguy cơ rò miệng nối càng cao, trong 10 bệnh nhân rò miệng nối của chúng tôi thì có 7 bệnh nhân được điều trị nội khoa ổn định và 3 bệnh nhân được phẫu thuật lại do viêm phúc mạc toàn thể. Nghiên cứu của Yang (2016) về phẫu thuật nội soi bảo tồn cơ thắt của ung thư trực tràng trung bình và thấp cũng cho thấy tỷ lệ rò miệng nối tương đối cao 10,8% [8].

- Đánh giá về đáp ứng của khối u trên giải phẫu bệnh sau phẫu thuật: Tỷ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn là 15,6%, bệnh đáp ứng một phần là 77,2%, bệnh ổn định 5,9% và bệnh tiến triển 1,2%. Các tác giả khác trên thế giới nghiên cứu về đáp ứng của khối u sau hóa xạ trị tiền phẫu đơn thuần hay phác đồ TNT cho thấy phác đồ TNT có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao khoảng gấp đôi phác đồ hóa xạ trị dài ngày đơn thuần, nghiên cứu của J. Johnson (2023) cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của phác đồ TNT là 27,8% so với 12,1 của phác đồ hóa xạ trị đơn thuần [4]. Các kết quả này làm tiền đề cho quan điểm “watch and wait” trên những bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn.

5. KẾT LUẬN

- Phẫu thuật nội soi cắt TME ở bệnh nhân

ung thư trực tràng trung bình và thấp đã hóa xạ trị tiền phẫu là phẫu thuật an toàn, ít xâm lấn. Tỷ lệ tai biến và biến chứng sau mổ thấp. Phẫu thuật nội soi cắt đoạn trực tràng nên được chỉ định thường quy cho nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng đã hóa xạ trị tiền phẫu để tối ưu hóa lợi ích và giảm thiểu nguy cơ cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2022;68:394-424.
- [2]. R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret G et al (2023). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Esmo clinical practice guidelines, page 1.
- [3]. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al (2021) Neoadjuvant chemotherapy with FOLF-IRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:702-715.
- [4]. G.G.R.J. Johnson, J. Park, R.M. Helewa, B.A. Golde berg, M. Nashed, E. Hyun. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons. *Can. J. Surg.*, vol. 66 (2) (2023), Article E196, 10.1503/CJS.005822.
- [5]. Trần Anh Cường (2017). Nghiên cứu đặc điểm di căn hạch và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư trực tràng tại Bệnh viện K, Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
- [6]. Nguyễn Quốc Tuấn (2020): Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt đoạn và nối máy trong điều trị ung thư trực tràng giữa và thấp. Luận văn tiến sĩ y học năm 2020, trường Đại học Y Hà Nội, tr 69.
- [7]. Trịnh Đức Hoàng, Kim Văn Vụ. Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật điều trị ung thư trực tràng đoạn giữa kết hợp hóa xạ trị tiền phẫu tại khoa ngoại tổng hợp quân sự Bệnh viện K giai đoạn 2019-2021. *VMJ.* 2022;520(2). doi:10.51298/vmj.v520i2.4129.
- [8]. Yang, C.S., G.S. Choi, J.S. Park, et al., Rectal tube drainage reduces major anastomotic leakage after minimally invasive rectal cancer surgery. *Colorectal Dis*, 2016. 18(12): p. O445-O452.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT THẮT TĨNH MẠCH CỦA PHẢI KẾT HỢP PHÂN TÁCH HAI THÙY GAN VÀ CẮT GAN THÌ HAI TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Thế Anh^{1*}, Trương Mạnh Cường¹, Trịnh Huy Phương¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Phẫu thuật ALPPS (phẫu thuật thắt tĩnh mạch cửa phải kết hợp phân tách hai thùy gan và cắt gan thì hai - Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) giúp làm phì đại gan một cách nhanh chóng để cắt gan với những bệnh nhân không đủ thể tích gan còn lại. Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả phẫu thuật ALPPS.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu các trường hợp được phẫu thuật ALPPS từ tháng 9/2022 đến tháng 12/2023 tại Khoa Ngoại Gan mật tụy, Bệnh viện K.

Kết quả: Phẫu thuật đã được thực hiện cho 25 bệnh nhân (BN). Trong đó: 21 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), 3 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan - đường mật kết hợp (cH-CC-CCA) và 1 bệnh nhân ung thư thần kinh nội tiết tế bào nhỏ (SNEC). Thời gian nằm viện trung bình là $29,6 \pm 9,3$ ngày. Sau thì 1, có 8 biến chứng. Sau thì 2 số biến chứng giảm xuống còn 3. Có 3 bệnh nhân không thể phẫu thuật ALPPS thì 2. Sau thời gian theo dõi trung bình 9 tháng: Có 3 bệnh nhân tái phát (12%), 1 bệnh nhân tử vong (4%). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) sau 2 năm lần lượt là 83,3% và 82,5%.

Kết luận: Phẫu thuật ALPPS giúp tăng thể tích gan nhanh chóng giúp cắt gan lớn cho bệnh nhân có thể tích gan còn lại không đủ với OS và DFS chấp nhận được.

Từ khóa: Cắt gan, ALPPS, HCC.

OUTCOMES OF ASSOCIATING LIVER PARTITION AND PORTAL VEIN LIGATION FOR STAGED HEPATECTOMY PROCEDURE AT K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thế Anh

Email: theanhbenhvienk@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

ABSTRACT:

Background: The ALPPS (Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) help perform hepatic resection by a rapid future liver remnant hypertrophy. This study aimed to report outcomes of ALPPS procedure.

Patients and Methods: A retrospective analysis of patients undergoing ALPPS was performed at Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Department in K hospital from September 2022 to December 2023.

Results: A total of 25 patients underwent the ALPPS procedure: 21 procedures for Hepatocellular carcinoma (HCC), 3 combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CCA) and 1 for small cell neuroendocrine carcinoma (SNEC). Mean postoperative stay was 29.6 ± 9.3 days. After stage 1, we counted 8 complications; after stage 2 the number of complications was decreased to 3. 3 (12%) patients failed to proceed to ALPPS stage 2. After a median follow-up of 9 months, disease recurrence has been recorded in 3 patients (12%) while one patients (4%) died. 2-years overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) for the entire group were 83.3% and 82.5%, respectively.

Conclusion: The ALPPS procedure is an approach for large liver tumor with small future liver remnant (FLR) with acceptable OS and DFS.

Keywords: Hepatic resection, ALPPS, HCC

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy gan sau mổ là biến chứng nguy hiểm nhất sau phẫu thuật cắt gan lớn. Do đó, việc đánh giá thể tích gan còn lại sau mổ là rất quan trọng, vì thể tích gan còn lại không đủ là yếu tố nguy cơ cao dẫn đến suy gan sau mổ [1], [2]. Phẫu thuật ALPPS giúp phì đại phần gan còn lại một cách nhanh chóng trong thời gian ngắn hơn so với các kỹ thuật làm phì đại gan khác. Điều này đặc biệt có ý nghĩa trong các trường hợp có huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc huyết khối tĩnh mạch gan. Mặc dù vậy, phẫu thuật ALPPS vẫn còn gây tranh cãi do tỷ lệ biến chứng cao hơn so với các phương pháp phì đại gan khác. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về kết quả phẫu thuật ALPPS trong điều trị u gan, đặc biệt là HCC, do đó chúng tôi tiến hành đề tài: “Kết quả phẫu thuật thắt tĩnh mạch cửa phải kết hợp phân tách hai thùy gan và cắt gan thì hai tại Bệnh viện K”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tất cả BN được phẫu thuật ALPPS từ tháng 9/2022 đến tháng 12/2023 tại Khoa Ngoại Gan mật tụy, Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn ALPPS thì 1:

- Không có huyết khối tĩnh mạch cửa thân chung (Vp4), không có di căn ngoài gan, không có tổn thương ở phần gan còn lại được phát hiện trước mổ.

- Chức năng gan: Child-Pugh A.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn ALPPS thì 2:

- Thể tích gan còn lại/trọng lượng cơ thể $\geq 0,8$ trên phim CLVT/MRI chụp lại.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.3. Đánh giá trước phẫu thuật

Khám lâm sàng, xét nghiệm: Sinh hóa toàn bộ, công thức máu, Prothrombin, HbsAg, AFP, soi dạ dày, siêu âm bụng, chụp cắt lớp vi tính (CLVT) và/hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) có đo thể tích gan còn lại.

2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu

Tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, nồng độ AFP, tỷ lệ mắc virus viêm gan B, viêm gan C, kích thước u gan trên cắt lớp vi tính, thể tích gan còn lại trước mổ. Trong mổ: Loại cắt gan, thời gian cắt nhu mô gan, thời gian phẫu thuật, số lượng máu mất, tỷ lệ bệnh nhân truyền máu.

Kết quả sớm: Thể tích gan còn lại sau mổ ALPPS thì 1, tỷ lệ prothrombin, sinh hóa máu (GOT, GPT, Albumin, Bilirubin toàn phần) ở ngày 1, ngày 3, ngày 5 sau mổ. Tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật, mức độ biến chứng được phân loại theo Clavien-Dindo. Thời gian nằm viện.

Kết quả xa: tái phát, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm không bệnh (DFS).

2.5. Xử lý số liệu

Tất cả các số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0, sử dụng các thuật toán thống kê để tính các giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm. Sử dụng các test thống kê (t-test, chi-square, pearson) để kiểm định, so sánh và tìm mối tương quan. Thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh được tính theo phương pháp Kaplan - Meier.

3. KẾT QUẢ

Từ tháng 9/2022 đến tháng 12/2023, có tổng cộng 25 BN được phẫu thuật ALPPS tại Khoa Ngoại Gan mật tụy, Bệnh viện K.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

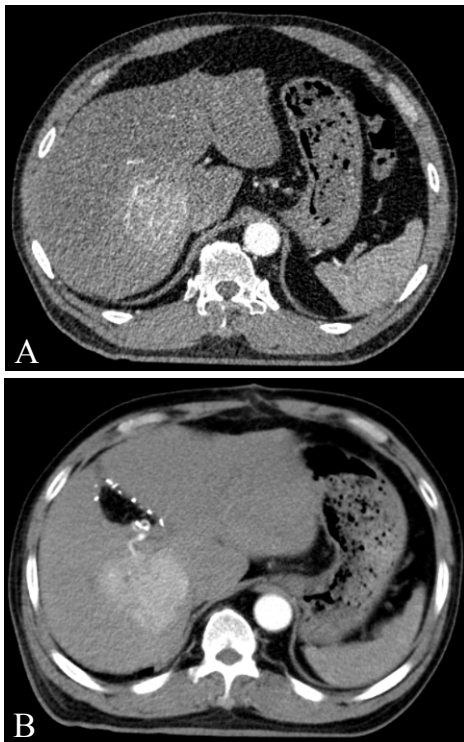
Đặc điểm trước phẫu thuật của BN nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 1. Độ tuổi trung bình là $53,2 \pm 12,2$ tuổi (30-73 tuổi). 96% BN là nam giới. Chỉ số BMI trung bình là 24 kg/m^2 (20-29). 19 bệnh nhân (76%) có viêm gan B. AFP trung bình là $77,4 \text{ ng/ml}$ (2,43-125000).

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

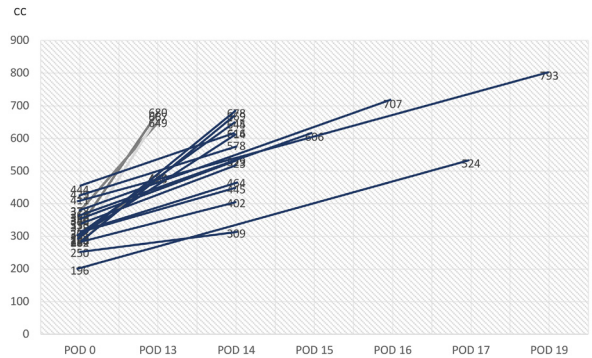
Đặc điểm	n = 25
Nam/nữ	24/1
Tuổi	$53,2 \pm 12,2$ (30-73)
BMI	24 (20-29)
Chất chỉ điểm u	
AFP (ng/ml)	77,4 (2,43-125.000)
CEA (ng/ml)	3,3 (2,3-56,3)
CA 19.9 (U/ml)	15,1 (4,9-240,8)
Nhiễm virus viêm gan	
HBV (n, %)	19 (76)
HCV (n, %)	0
Đặc điểm u	
Số lượng u (n)	1 (1-3)
Kích thước u lớn nhất (cm)	17
Xâm lấn tĩnh mạch gan giữa (n)	1

3.2. Thể tích gan

Thể tích còn lại trung bình trước mổ là $336,9 \pm 61,4$ cc đo trên CLVT hoặc MRI trước mổ (Hình 1). Thể tích gan còn lại/ trọng lượng cơ thể trước phẫu thuật trung bình là $0,77 \pm 1,09$. Sau thời gian $14,28 \pm 1,34$ ngày kể từ phẫu thuật ALPPS thì 1, thể tích gan còn lại trung bình là $590,8 \pm 8,7$ cc và tỷ lệ thể tích gan còn lại/trọng lượng cơ thể trung bình là $0,98 \pm 0,13$. Thể tích gan còn lại tăng lên trung bình là $83,3 \pm 36,7\%$ (Hình 2).



Hình 1: A. Hình ảnh CLVT trước phẫu thuật (Thể tích gan còn lại/ trọng lượng cơ thể: 0,54%)
B. Hình ảnh CLVT vào ngày thứ 14 sau mổ ALPPS thì 1 (Thể tích gan còn lại/ trọng lượng cơ thể: 0,93%)



Hình 2: Mức tăng thể tích gan còn lại giữa 2 lần chụp

3.3. Kết quả phẫu thuật

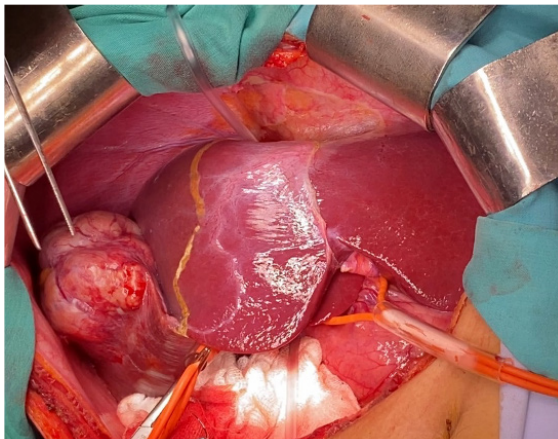
3.3.1. Kết quả trong mổ

Bảng 2: Kết quả phẫu thuật

Đặc điểm	
Thì 1	$n = 25$
Thời gian phẫu thuật trung bình (phút)	$164,6 \pm 34,7$ (95-220)
Máu mất trung bình (ml)	$230,2 \pm 42,9$ (100-600)
Truyền máu trong mổ (n)	0
Thì 2	$n = 22$
Cắt gan phải	19
Cắt gan phải mở rộng	3
Thời gian phẫu thuật trung bình (phút)	$130,2 \pm 25,9$ (80-170)
Máu mất trung bình (ml)	$162,3 \pm 22,3$ (100-280)
Truyền máu trong mổ (n)	0
Treo gan Belghiti (n)	5
Pringle (%)	100
Sử dụng túi nilon bọc gan (n)	3
Nạo vét hạch vùng (n)	4

Trong 22 bệnh nhân được phẫu thuật ALPPS thì 2: Cắt gan phải chiếm 86,4% và cắt

gan phải mở rộng là 13,6%. Kỹ thuật Pringle được thực hiện trong mọi trường hợp để giảm mất máu trong quá trình cắt nhu mô gan. Kỹ thuật treo gan của Belghiti được thực hiện ở 5 BN (20%) (Hình 3). Trong thì 1, tất cả BN đều được đặt 2 dẫn lưu tại diện cắt. 4 BN nghi ngờ di căn hạch trên phim chụp trước mổ hoặc nghi ngờ trong mổ được nạo vét hạch dọc dây chằng gan tá tràng, dọc theo động mạch gan chung và mặt sau tụy. Bọc phần gan để lại bằng túi nilon được sử dụng cho 3 trường hợp đầu tiên. Một BN HCC có u xâm lấn tĩnh mạch gan giữa đã được thắt tĩnh mạch gan giữa. Thời gian phẫu thuật thì 1 trung bình là $164,6 \pm 34,7$ phút, thì 2 là $130,2 \pm 25,9$ phút. Máu mất trong mổ trung bình trong thì 1 và thì 2 lần lượt là $230,2 \pm 42,9$ ml và $162,3 \pm 22,3$ ml.



Hình 3: Thủ thuật treo gan Belghiti

3.3.2. Kết quả sau mổ

Bảng 3: Kết quả sau mổ

Đặc điểm	
Giải phẫu bệnh	
HCC (n)	21
cHCC-ICC (n)	3
SNEC (n)	1

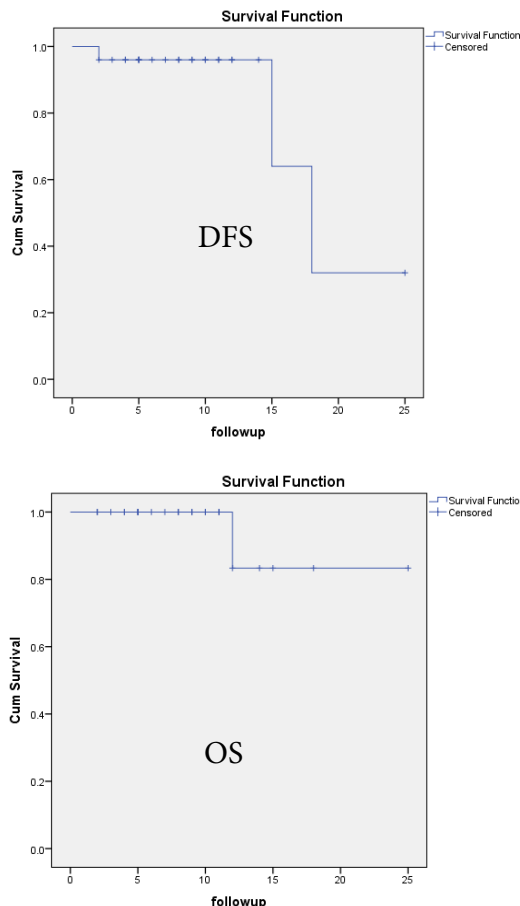
Đặc điểm	
Biến chứng sau phẫu thuật (n)	8+3=11
Suy gan sau thì 1 (n)	4
Suy gan sau thì 2 (n)	2
Độ I-II (n)	7+2
Độ IIIA (n)	1
Độ IIIB (n)	0
Độ IV (n)	1
Độ V (n)	0
Thời gian nằm viện trung bình (ngày)	29,6±9,3 (16-58)
Hóa chất bổ trợ (n)	4
Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày (%)	0
Tỷ lệ tử vong trong 90 ngày (%)	4
Tỷ lệ tái phát (%)	12
OS sau 2 năm (%)	83,3
DFS sau 2 năm (%)	82,5
Theo dõi trung bình (tháng)	9 (2-25)

Giải phẫu bệnh sau mổ: 21 BN ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), 3 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan - đường mật kết hợp (cHCC-CCA) và 1 BN ung thư thần kinh nội tiết tế bào nhỏ (SNEC) (Bảng 4).

Sau phẫu thuật ALPPS thì 1, có 3 bệnh nhân không thể phẫu thuật thì 2, trong đó: 1 BN suy gan, 1 BN xuất hiện huyết khối tĩnh mạch chủ dưới và 1 BN xuất hiện tổn thương thứ phát ở gan trái.

Sau thì 1, có 8 biến chứng độ II theo Clavien-Dindo; sau thì 2 số biến chứng giảm xuống còn 3: 2 độ I và 1 độ IIIB. Thời gian nằm viện trung bình là $29,6 \pm 9,3$ ngày (16-58 ngày). 3 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật kết hợp (cHCC-CCA) và 1 trường hợp ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ (SNEC) được điều trị bằng hóa chất bổ trợ sau mổ. Sau thời gian theo dõi trung bình 9 tháng

(2-25 tháng), có 3 bệnh nhân tái phát do HCC tiến triển, được điều trị bằng tắc mạch hóa dầu qua đường động mạch (TACE), 1 BN tử vong do suy gan sau mổ (4%). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) sau 2 năm lần lượt là 83,3% và 82,5% (Hình 4).



Hình 4: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) sau 2 năm

4. BÀN LUẬN

Sự ra đời của phẫu thuật phân chia gan và thắt tĩnh mạch cửa để cắt gan 2 giai đoạn (ALPPS) đã đánh dấu một bước tiến đáng kể trong lĩnh vực phẫu thuật gan. Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất của phẫu thuật ALPPS là tỷ lệ biến chứng

và tử vong cao hơn so với các phương pháp phi đại gan khác. Với việc ngày càng có nhiều kỹ thuật phi đại gan dưới chẩn đoán hình ảnh như thuyên tắc tĩnh mạch cửa (PVE) và thuyên tắc tĩnh mạch gan (HVE), chỉ định của phẫu thuật ALPPS ngày càng hạn chế. Tuy nhiên, với các trường hợp có huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan, cần phi đại gan nhanh trong thời gian ngắn, phẫu thuật ALPPS vẫn thể hiện được lợi thế. Vì vậy, việc lựa chọn BN phẫu thuật một cách tỉ mỉ, đánh giá các yếu tố nguy cơ kỹ lưỡng là rất quan trọng để giảm thiểu các nguy cơ và biến chứng có thể xảy ra [3].

Trong 25 BN được phẫu thuật ALPPS, đa số là ung thư biểu mô tế bào gan (HCC). ALPPS đặc biệt có ích đối với việc phi đại gan để cắt gan cho BN HCC, hơn so với các phương pháp phi đại gan khác bởi một số lý do sau: (1) HCC thường di căn theo tĩnh mạch cửa, điều này ngăn cản việc thực hiện kỹ thuật thuyên tắc tĩnh mạch cửa (PVE). (2) Ở BN xơ gan, mức độ phi đại gan kém, PVE không giúp đạt được thể tích gan còn lại đủ để cắt gan. (3) HCC kích thước lớn và tiến triển nhanh khiến không đủ thời gian khi phi đại gan bằng các phương pháp khác.

Phẫu thuật cắt gan vẫn là phương pháp cơ bản trong điều trị HCC. ALPPS cung cấp một lựa chọn khả thi để cắt gan ở BN không đủ thể tích gan còn lại, giúp mở rộng chỉ định cắt gan, từ đó tăng hiệu quả điều trị.

Tuy nhiên, biến chứng sau mổ của ALPPS vẫn là một mối lo ngại. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ biến chứng cao từ 59% đến 64% và tỷ lệ tử vong từ 12% đến 16% sau phẫu thuật ALPPS. So với các phương pháp cắt gan hai giai đoạn cổ điển, tỷ lệ biến chứng và tử vong sau mổ của ALPPS là cao hơn [4], [5]. Bệnh nhân trên 60 tuổi có nguy cơ biến chứng và tử

vong cao. Ngoài ra, truyền máu trong mổ và thời gian phẫu thuật dài (>300 phút) trong phẫu thuật ALPPS thì 1 được chỉ ra là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng biến chứng, tử vong sau mổ, cũng như làm tăng tái phát sau mổ [6], [7].

Hiện nay, một số tác giả đã cải tiến phẫu thuật ALPPS cổ điển: chỉ phân tách một phần nhu mô gan tới mặt phẳng của tĩnh mạch gan giữa. Cách tiếp cận này mang lại kết quả tương tự về tốc độ phì đại gan so với phương pháp cổ điển (phân tách nhu mô gan đến tĩnh mạch chủ dưới) trong khi có thể giảm các biến chứng sau mổ (như rò mật và chảy máu). Hơn nữa, sự kết hợp giữa cắt nhu mô gan ít hơn và di động gan tối thiểu bằng cách sử dụng kỹ thuật treo gan của Belghiti giúp làm giảm thời gian phẫu thuật, giảm mất máu trong mổ, từ đó làm giảm nhu cầu truyền máu và cuối cùng góp phần làm giảm biến chứng và tử vong sau mổ [8].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận tỷ lệ tử vong trung bình trong 90 ngày sau phẫu thuật ALPPS là 8,8%, trong đó suy gan sau mổ là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở 75% trường hợp. Mặc dù ALPPS giúp mở rộng chỉ định cắt gan, việc lựa chọn cẩn thận bệnh nhân và tối ưu hóa các kỹ thuật mổ là rất quan trọng để giảm thiểu biến chứng liên quan và cải thiện thời gian sống thêm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, với tỷ lệ biến chứng và tử vong sau phẫu thuật ALPPS cao hơn so với các nghiên cứu về kết quả của cắt gan lớn. Nguyên nhân có thể do sự phức tạp về mặt kỹ thuật của phẫu thuật ALPPS, xơ gan và sự tiến triển của u gan.

Các chiến lược điều trị hỗ trợ giúp cải thiện thời gian sống thêm với các trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật kết hợp (cHCC-CCA) và

ung thư thần kinh nội tiết tế bào nhỏ (SNEC). Những BN HCC được chỉ định theo dõi định kỳ hằng tháng sau mổ.

Nghiên cứu của chúng tôi có 1 BN có u xâm lấn mạch máu lớn. Câu hỏi đặt ra là liệu ALPPS có mang lại lợi ích ở nhóm bệnh nhân này hay không? Kokudo và cộng sự đã chỉ ra thời gian sống thêm cao hơn ở BN HCC tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa được phẫu thuật ALPPS [9]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại chỉ ra điều ngược lại. Một nghiên cứu của Pháp đã so sánh 2 nhóm BN HCC có huyết khối tĩnh mạch cửa (vp3/vp4) được cắt gan và điều trị bằng thuốc đích sorafenib. Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ sống thêm trung bình không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, nhưng tỷ lệ tử vong trong 90 ngày sau mổ ở nhóm cắt gan lên tới 16% [10].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) trong 2 năm lần lượt là 83,3% và 82,5%. Tuy nhiên, cỡ mẫu tương đối nhỏ và thời gian theo dõi ngắn là hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

4. KẾT LUẬN

Phẫu thuật phân chia gan và thắt tĩnh mạch cửa để cắt gan 2 thì (ALPPS) giúp phì đại gan nhanh chóng trong một khoảng thời gian ngắn, cho phép cắt gan lớn ở bệnh nhân không thể cắt bỏ trước đây. Kinh nghiệm ban đầu của chúng tôi chỉ ra tính khả thi của phẫu thuật ALPPS với kết quả sau mổ và thời gian sống thêm có thể chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Annals of surgery* 2003;237:686-693.
- [2]. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *The American journal of surgery* 2009;197:686-690.
- [3]. Serenari M, Zanello M, Schadde E, Toschi E, Ratti F, Gringeri E, et al. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012–2014. *Hpb* 2016;18:419-427.
- [4]. Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschuor C, Raptis DA, Bechstein WO, Clavien P-A. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Annals of surgical oncology* 2015;22:3109-3120.
- [5]. Truant S, Scatton O, Dokmak S, Regimbeau J-M, Lucidi V, Laurent A, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbi-mortality and implications for management. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2015;41:674-682.
- [6]. Croome KP, Hernandez-Alejandro R, Parker M, Heimbach J, Rosen C, Nagorney DM. Is the liver kinetic growth rate in ALPPS unprecedented when compared with PVE and living donor liver transplant? A multicentre analysis. *HPB* 2015;17:477-484.
- [7]. Shindoh J, Vauthey J-N, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *Journal of the American College of Surgeons* 2013;217:126-133.
- [8]. Vennarecci G, Sandri GBL, Ettorre GM. Performing the ALPPS procedure by anterior approach and liver hanging maneuver. *Annals of surgery* 2016;263:e11.
- [9]. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *Journal of hepatology* 2016;65:938-943.
- [10]. Costentin CE, Decaens T, Laurent A, Nault JC, Paule B, Letoublon C, et al. Sorafenib vs surgical resection for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A propensity score analysis. *Liver International* 2017;37:1869-1876.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NẠO U XƯƠNG LÀNH TÍNH, GHÉP XƯƠNG ĐỒNG LOẠI TẠI KHOA NGOẠI CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN K

Hoàng Tuấn Anh^{1*}, Hoàng Lê Minh¹, Ứng Trần Trí¹

TÓM TẮT:

Nghiên cứu “Kết quả phẫu thuật nạo u xương lành tính, ghép xương đồng loại tại Khoa ngoại Cơ xương khớp, Bệnh viện K” được tiến hành trên 66 bệnh nhân u xương lành tính, được phẫu thuật nạo u, ghép xương đồng loại tại Khoa ngoại Cơ xương khớp, Bệnh viện K từ tháng 5/2022 đến tháng 5/2024.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của các bệnh nhân u xương lành tính, được phẫu thuật nạo u, ghép xương đồng loại tại Khoa Ngoại cơ xương khớp, Bệnh viện K. Đánh giá kết quả phẫu thuật nạo u ghép xương đồng loại ở nhóm bệnh nhân này.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu: lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn, lấy hồ sơ bệnh án, thu thập thông tin theo bệnh án nghiên cứu, đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật. Kết quả: Nghiên cứu trên 66 bệnh nhân thấy nhóm tuổi từ 20-50 tuổi chiếm đa số với 51,5%, tỷ lệ nữ nhiều hơn nam chiếm 56,1%. Các vị trí u thường gặp là xương cánh tay, xương đùi, xương chày. Tỷ lệ nhiễm trùng sau mổ là 1,5%; tỷ lệ tái phát sau mổ là 1,5% gặp ở 01 bệnh nhân u tế bào khổng lồ. Tất cả các bệnh nhân đều có biểu hiện liên xương tại thời điểm tái khám. Chức năng chi trung bình sau mổ đánh giá theo thang điểm Musculoskeletal tumor society score là $26,89 \pm 1,42$.

Kết luận: Phẫu thuật nạo u, ghép xương đồng loại là phương pháp điều trị hiệu quả các u xương lành tính với tỷ lệ tái phát thấp và bảo tồn tốt chức năng chi thể.

Từ khóa: Ghép xương, khối u xương lành tính.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Tuấn Anh

Email: drleminh17@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

RESULT OF CURETTAGE AND BONE ALLOGRAFTING FOR TREATMENT OF BENIGN BONE TUMOURS AT DERPARTMENT OF MUSCOSKELETAL SURGERY IN VIET NAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

ABSTRACT:

Background: We evaluated the efficiency of curettage and bone allografting in treatment of benign bone tumours in a consecutive series of 66 patients.

Objectives: Evaluate the result of curettage and bone allografting in treatment of benign bone tumours.

Methods: Design an retrospective study on 66 patients with confirmed diagnosis of benign bone tumours on histopathology, were treated with intralesion curettage and bone allografting. We evaluate the bone healing rate and functional result by MSTS score.

Results: In 66 patients, 51.5% are between 20-50 years old, the female patients is dominated with 56.1%. The most common tumor locations are: humerus, femur and tibia. There is one patient with a giant cell tumour of metacarpal bone has local recurrent(1.5%). Superficial infection rate is 1.5% with no deep infection. All patients have sign of bone healing on X ray exam at time of research. The medium MSTS score is $26,89 \pm 1,42$.

Conclusions: Intralesion curettage and bone allografting is a good option for treatment of benign bone tumours.

Key words: Bone allograft, benign bone tumour.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U xương lành tính là một bệnh lý thường gặp, chiếm phần lớn trong các bệnh lý khối u ở xương. Các trường hợp đến khám và điều trị thường khi kích thước u đã lớn và gây triệu chứng cho người bệnh. Các khối u xương lành tính có thể biểu hiện đa dạng, trong đó tổn thương tiêu xương là tổn thương thường gặp, gây giảm sức mạnh xương dẫn đến biến chứng gãy xương bệnh lý. Điều trị các tổn thương này cần nạo sạch tổ chức u và ghép xương nhằm thúc đẩy quá trình liền xương. Về nguồn vật liệu sử dụng trong ghép xương, ghép xương tự thân trước nay vẫn được coi là chuẩn vàng trong thực hành lâm sàng. Xương tự thân có

thể lấy từ nhiều vị trí khác nhau, mà phổ biến nhất là xương chậu, nhằm phù hợp với từng tổn thương khác nhau. Đặc biệt xương tự thân có thể chứa các tế bào sinh xương giúp tăng cường quá trình liền xương và loại trừ nguy cơ lan truyền các bệnh truyền nhiễm. Tuy nhiên, lượng xương tự thân có thể lấy được khá hạn chế, việc lấy xương tự thân làm kéo dài cuộc mổ, tăng thêm nguy cơ biến chứng và để lại các di chứng tại vị trí lấy xương [1]. Xương đồng loại là một lựa chọn thay thế cho xương tự thân, với hiệu quả điều trị được đánh giá tương đương với ghép xương tự thân [2]. Việc áp dụng quy trình sàng lọc người hiến và xử lý, bảo quản xương đồng loại giúp kiểm soát tỷ lệ

nhiễm khuẩn sau ghép xương ở mức rất thấp [3]. Ở nước ta hiện nay chưa có nhiều công trình nghiên cứu về ghép xương đồng loại điều trị u xương lành tính, nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

- Mô tả đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của các bệnh nhân u xương lành tính, được phẫu thuật nạo u, ghép xương đồng loại tại Khoa ngoại Cơ xương khớp, Bệnh viện K.

- Đánh giá kết quả phẫu thuật nạo u ghép xương đồng loại ở nhóm bệnh nhân trên.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian nghiên cứu

01/5/2022 - 31/5/2024.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Khoa ngoại Cơ xương khớp, Bệnh viện K.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 66 bệnh nhân được chẩn đoán u xương lành tính và được phẫu thuật nạo u, ghép xương đồng loại tại khoa Ngoại cơ xương khớp, Bệnh viện K từ tháng 5/2022 đến tháng 5/2024

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là u xương lành tính theo phân loại mô bệnh học của WHO 2020.

- Được điều trị bằng phẫu thuật nạo u và ghép xương đồng loại.

- Chấp nhận tham gia nghiên cứu và khám lại.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không có đầy đủ thông tin hồ sơ bệnh án.

2.4. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.5. Mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện. Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn theo một mẫu bệnh án thống nhất.

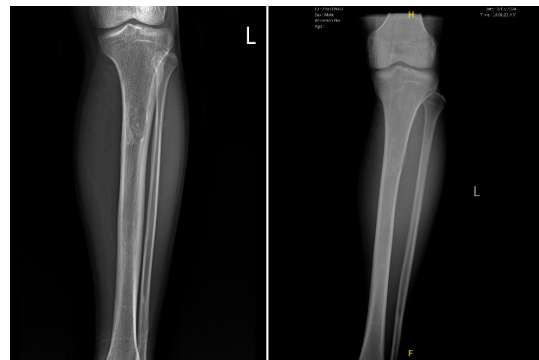
2.6. Kết quả

2.6.1. Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh

- Tỷ lệ bệnh nhân theo nhóm tuổi, theo giới.
- Tỷ lệ bệnh nhân theo phân bố vị trí u.
- Tỷ lệ bệnh nhân theo thể giải phẫu bệnh.

2.6.2. Kết quả phẫu thuật nạo u, ghép xương đồng loại

- Đánh giá tỷ lệ biến chứng, tái phát.
- Đánh giá sự liền xương bằng Xquang tại thời điểm tái khám so sánh với ngay sau mổ.



Hình 1: Hình ảnh Xquang ngay sau mổ (bên trái) và sau mổ 07 tháng (Bên phải)

- Đánh giá chức năng chi sau phẫu thuật theo thang điểm Musculoskeletal Tumor Society scoring (MSTS).

2.7. Quản lý, phân tích số liệu

Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm

SPSS 20.0. Các kết quả được tính toán: tỷ lệ phần trăm, so sánh các tỷ lệ, mối tương quan giữa các biến số. Các test nghiên cứu: χ^2 test, T test với $p < 0,05$ là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong vòng 2 năm, có 66 bệnh nhân phù hợp với tiêu chí của nghiên cứu được điều trị ở Khoa ngoại Cơ xương khớp, Bệnh viện K. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu (n=66)

Lứa tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<20	26	39,4
20 - 59	34	51,5
>60	6	9,1
Giới	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	29	43,9
Nữ	37	56,1
Vị trí u	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Xương cánh tay	22	33,3
Xương đùi	21	31,8
Xương chày	11	16,7
Xương bàn tay	6	9,1
Xương mác	3	4,5
Xương quay	1	1,5
Xương trụ	1	1,5
Xương bàn chân	1	1,5
Thể giải phẫu bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
U nội sụn	24	36,4
Nang xương đơn thuần	17	25,8
Loạn sản xơ	16	24,2
U tế bào khổng lồ	4	6,1
Nang xương phình mạch	3	4,5
U xơ không cốt hóa	2	3,0

Phần lớn bệnh nhân nằm trong nhóm tuổi từ 20-59 tuổi chiếm 51,5%, tiếp theo là nhóm tuổi, nhỏ hơn 20 tuổi chiếm 39,4%, rất ít bệnh

nhân trên 60 tuổi chiếm 9,1%. Nữ giới chiếm đa số với 56,1%. Các vị trí u thường gặp nhất theo thứ tự là: Xương cánh tay, xương đùi,

xương chày, xương bàn tay. Ngoài ra bệnh còn gặp ở các vị trí khác với số lượng ít hơn như: xương mác, xương quay, xương trụ, xương bàn chân. Thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất là u nội sụn chiếm 36,4%; tiếp theo là nang xương đơn thuần chiếm 25,8% và loạn sản xơ chiếm 24,2%. Các thể giải phẫu bệnh khác ít gặp hơn như nang xương phình mạch, u tế bào khổng lồ và u xơ không cốt hoá.

3.2. Kết quả điều trị phẫu thuật

Trong số 66 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 01 trường hợp biến chứng nhiễm trùng nông (da và tổ chức dưới da) chiếm tỷ lệ 1,5%, bệnh nhân sau đó được chăm sóc vết mổ và hồi phục tốt. Chúng tôi ghi nhận một trường hợp tái phát chiếm tỷ lệ 1,5%. Bệnh nhân này có u ở đốt bàn ngón 4 tay phải, giải phẫu bệnh là u tế bào khổng lồ, tái phát sau phẫu thuật 06 tháng.

Chúng tôi tiến hành tái khám và đánh giá liền xương trên Xquang đối với 61 bệnh nhân có thời gian theo dõi sau mổ từ 3 tháng trở lên, loại trừ 04 bệnh nhân có thời gian theo dõi ít hơn 03 tháng và 01 bệnh nhân tái phát đã mổ cắt rộng tổn thương. Tại thời điểm khám lại tháng 7/2024, dựa trên hình ảnh Xquang so sánh với thời điểm ngay sau mổ thấy 100% bệnh nhân có biểu hiện liền xương tại vị trí xương ghép. Thời gian theo dõi trung bình là 13.51 tháng với thời gian theo dõi dài nhất là 24 tháng và ngắn nhất là 03 tháng.

Bảng 2: Chức năng chi sau phẫu thuật theo thang điểm MSTs (n=65)

Theo vị trí u	Số bệnh nhân	Điểm MSTs
Xương cánh tay	22	27.18 ± 1.22
Xương đùi	21	26.95 ± 1.50
Xương chày	11	26.82 ± 0.98

Theo vị trí u	Số bệnh nhân	Điểm MSTs
Xương bàn tay	5	24.60 ± 0.89
Các vị trí khác	6	27.67 ± 1.21

Theo thể giải phẫu bệnh	Số bệnh nhân	Điểm MSTs
U nội sụn	24	26.42 ± 1.38
Nang xương đơn thuần	17	27.65 ± 1.12
Loạn sản xơ	16	26.31 ± 1.40
Khác	8	27.88 ± 0.99
Tổng số	65	26.89 ± 1.42

Chức năng chi sau mổ trung bình là 26,89±1,42. Khi so sánh giữa các vị trí khối u khác nhau, các khối u xương ở bàn tay có điểm chức năng chi sau mổ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các vị trí khác với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về chức năng chi sau mổ ở các nhóm theo thể giải phẫu bệnh khác nhau.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp biến chứng nào liên quan đến việc ghép xương đồng loại, chỉ có 01 trường hợp gặp biến chứng nhiễm trùng nông tại vết mổ chiếm 1,5%. Điều này khẳng định tính an toàn của xương đồng loại trong thực hành lâm sàng ghép xương. Việc tuân thủ các quy trình sàng lọc người hiến, xử lý và bảo quản xương đồng loại khiến tỷ lệ lây nhiễm các mầm bệnh qua chế phẩm xương đồng loại rất hiếm gặp. K. Kwong và cộng sự thống kê trên 138 bệnh nhân ghép xương đồng loại thấy tỷ lệ nuôi cấy vi khuẩn dương tính từ các mẫu xương là 14% song các bệnh nhân ghép mẫu xương này đều không bị nhiễm khuẩn [3]. Tỷ lệ nhiễm khuẩn sâu trong nghiên cứu này là 0,7%, song các tác giả cũng không loại trừ nguyên nhân là do nhiễm khuẩn bệnh viện.

Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,5%; trường hợp này bệnh nhân chẩn đoán u tế bào khổng lồ đốt bàn ngón 4 tay phải, tái phát sau phẫu thuật 06 tháng. U tế bào khổng lồ là một bệnh lý có tỷ lệ tái phát khá cao, con số ghi nhận thay đổi theo từng tác giả và phương pháp điều trị khác nhau. Tác giả Dương Đình Toàn nghiên cứu trên 24 bệnh nhân u tế bào khổng lồ điều trị bằng nạo u, ghép xương thấy tỷ lệ tái phát là 8,3% [4]. Thống kê ở cơ sở của chúng tôi trên 55 bệnh nhân u tế bào khổng lồ thấy tỷ lệ tái phát là 7,3% [5]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tái phát tính riêng đối với u tế bào khổng lồ là 25%, tuy trên số lượng bệnh nhân rất ít, song cũng là một yếu tố cần nhắc khi chỉ định phẫu thuật nạo u, ghép xương trên bệnh nhân u tế bào khổng lồ.

Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân sau ghép xương ít nhất 3 tháng đều có biểu hiện liền xương khi so sánh Xquang chụp tại thời điểm theo dõi với Xquang trước mổ. Kết quả này tương đồng với nhiều tác giả khi nghiên cứu khả năng liền xương của xương đồng loại. Tác giả Nguyễn Thị Phương và cộng sự khi nghiên cứu sử dụng xương đồng loại để vá sụn ổ mắt thấy sau 06 tháng tất cả các trường hợp đều có can xương, trong đó 90,5% tạo can xương tốt [6]. Năm 2006, tác giả Ji Li và cộng sự nghiên cứu 104 trường hợp nạo u ghép xương đồng loại thấy tỷ lệ liền xương đạt 92,3% với thời gian liền xương trung bình là 9,7 tháng [7].

Chức năng chi thể sau mổ trong nghiên cứu này ở mức khá tốt, điểm MSTS trung bình là $26,98 \pm 1,42$. Có thể nói do các khối u xương lành tính thường không xâm lấn phần mềm nên việc phẫu thuật bảo tồn chức năng cho kết quả tốt. Tuy nhiên, nhóm u ở vị trí xương bàn ngón tay có điểm chức năng chi sau mổ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các vị trí khác. Điều

này có thể đến từ đặc điểm giải phẫu phức tạp vùng bàn tay với nhiều cấu trúc tinh tế khiến cho việc phẫu thuật ảnh hưởng nhiều đến vận động sau này của người bệnh. Đặc biệt trong nhóm u ở bàn tay có 01 bệnh nhân u tế bào khổng lồ đốt bàn ngón 4 tái phát sau phẫu thuật 06 tháng. Bệnh nhân sau đó được phẫu thuật cắt rộng khối u điều trị tái phát. Tính đến thời điểm hiện tại, bệnh nhân được theo dõi và không có tái phát tuy nhiên chức năng bàn tay bị ảnh hưởng đáng kể. Do số lượng bệnh nhân còn hạn chế, cần nghiên cứu thêm để đánh giá kết quả điều trị với nhóm bệnh này.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 66 bệnh nhân được chẩn đoán u xương lành tính và được phẫu thuật nạo u, ghép xương đồng loại tại Khoa ngoại Cơ xương khớp, Bệnh viện K từ tháng 5/2022 đến tháng 5/2024, chúng tôi rút ra một số kết luận: Phần lớn bệnh nhân nằm trong nhóm tuổi từ 20-59 tuổi chiếm 51,5%, tiếp theo là nhóm tuổi, nhỏ hơn 20 tuổi chiếm 39,4%, rất ít bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 9,1%. Nữ giới chiếm đa số với 56,1%. Các vị trí u thường gặp nhất theo thứ tự là: Xương cánh tay, xương đùi, xương chày, xương bàn tay. Thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất là u nội sụn chiếm 36,4%; tiếp theo là nang xương đơn thuần chiếm 25,8% và loạn sản xơ chiếm 24,2%.

Phẫu thuật nạo u ghép xương đồng loại điều trị các khối u xương lành tính cho kết quả tốt, tỷ lệ tái phát là 1,5%, chức năng chi thể trung bình sau phẫu thuật đánh giá bằng thang điểm MSTS là $26,98 \pm 1,42$. Vị trí u ở bàn tay cho kết quả về chức năng kém hơn so với các vị trí u khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Silber JS, Anderson DG, Daffner SD, et al. Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion. *Spine*. 2003;28(2):134-139.
- [2]. Roudbari S, Sami S, Roudbari M. The Clinical Results of Benign Bone Tumor Treatment with Allograft or Autograft. *Arch Iran Med*. 2015;18:109-113.
- [3]. Kwong FNK, Ibrahim T, Power RA. Incidence of infection with the use of non-irradiated morcellised allograft bone washed at the time of revision arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87-B(11):1524-1526.
- [4]. Dương Đình Toàn, Nguyễn Trọng Tài, Đoàn Lê Vinh (2022). 20. Kết quả phẫu thuật nạo u và ghép xương điều trị u tế bào khổng lồ xương. *Tạp Chí Nghiên cứu Y học*, 153(5), 165-170.
- [5]. Hoàng Lê Minh, Hoàng Tuấn Anh, Ứng Trần Trí (2023). Kết quả phẫu thuật điều trị u tế bào khổng lồ tại khoa Ngoại cơ xương khớp bệnh viện K. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 531, 345-351.
- [6]. Phương NT, Anh ND, Văn PT. Tình trạng dung nạp mảnh ghép và kết quả liền xương sau phẫu thuật vá sán hốc mắt bằng xương đồng loại đông khô. *Tạp Chí Nghiên Cứu Học*. 2021;139(3):145-152.
- [7]. Li J, Wang Z qiang, Zhang Y min, Song H ping, Yuan L. [Application of allogeneic bone in surgical treatment of benign bone neoplasm]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006;26(7):987-990.

FDA PHÊ DUYỆT OSIMERTINIB CHO UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ, KHÔNG THỂ PHẪU THUẬT SAU KHI ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ TRỊ

Ngày 25/9/2024, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt Osimertinib (Tagrisso, AstraZeneca Pharmaceuticals) cho bệnh nhân trưởng thành mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn III tiến triển tại chỗ, không thể phẫu thuật, có bệnh không tiến triển sau khi điều trị hóa xạ trị dựa trên platinum và khối u có đột biến xóa đoạn Exon 19 hoặc đột biến L858R Exon 21 của gen EGFR.

Hiệu quả được đánh giá trong nghiên cứu LAURA (NCT03521154), một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên 216 bệnh nhân trưởng thành mắc NSCLC giai đoạn III tiến triển tại chỗ, không thể phẫu thuật với đột biến xóa đoạn Exon 19 hoặc đột biến L858R Exon 21 của gen EGFR, không tiến triển trong hoặc sau khi điều trị hóa xạ trị dựa trên platinum trong vòng 42 ngày trước khi được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (tỷ lệ 2:1) để nhận Osimertinib 80mg uống một lần mỗi ngày hoặc giả dược cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Bệnh viện K là bệnh viện chuyên khoa đầu ngành của Việt Nam trong khám chữa bệnh ung bướu, những năm vừa qua Bệnh viện K đã có nhiều đóng góp trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng. Trong nghiên cứu này, Bệnh viện K cũng

triển khai nghiên cứu và đóng góp nhiều bệnh nhân. Nghiên cứu này đã được đăng trên tạp chí New England Journal of Medicine và trong hội nghị ASCO năm 2024, lần đầu tiên tại Việt Nam có nhóm tác giả của Bệnh viện K đóng góp vào một trong những nghiên cứu có chất lượng nhất được báo cáo tại Hội nghị ASCO năm 2024.

Tiêu chí đánh giá hiệu quả chính là thời gian sống không tiến triển (PFS). Các tiêu chí đánh giá khác bao gồm thời gian sống toàn bộ (OS). Osimertinib đã chứng minh cải thiện đáng kể PFS về mặt thống kê so với giả dược với tỷ số nguy cơ là 0,16 (khoảng tin cậy 95% [CI] 0,10-0,24; $p < 0,001$). Trung vị PFS là 39,1 tháng (95% CI 31,5, không thể ước tính) ở nhóm osimertinib và 5,6 tháng (95% CI 3,7- 7,4) ở nhóm giả dược.

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất, bao gồm trên hệ tạo huyết ($\geq 20\%$), là giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, bệnh phổi kẽ/viêm phổi, phát ban, tiêu chảy, độc tính móng, đau cơ xương, ho và nhiễm COVID-19.

Liều osimertinib được khuyến cáo là 80 mg một lần mỗi ngày, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn không thể chấp nhận được.

VAI TRÒ CỦA DURVALUMAB KHI KẾT HỢP VỚI HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ TRƯỚC PHẪU THUẬT VÀ LIỆU PHÁP BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BÀNG QUANG XÂM LẤN CƠ TỬ NGHIÊN CỨU PHA 3 NIAGARA

Nghiên cứu NIAGARA là một nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, đánh giá tính hiệu quả và an toàn của liệu pháp miễn dịch Durvalumab kết hợp hóa trị tân bổ trợ gemcitabine và cisplatin và duy trì sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư bàng quang xâm lấn cơ (MIBC) so với chỉ hóa trị tân bổ trợ và phẫu thuật.

Nghiên cứu được triển khai tại 24 quốc gia như Mỹ, Anh, Pháp, Đức, Nhật Bản, Hàn Quốc..., ở 173 trung tâm nghiên cứu và 1.063 bệnh nhân tham gia. Bệnh viện K, một trong những cơ sở hàng đầu về điều trị ung bướu tại Việt Nam, đã đóng vai trò quan trọng trong việc tổ chức nhiều thử nghiệm lâm sàng Quốc tế, mang lại cơ hội tham gia vào các nghiên cứu điều trị mới cho người bệnh ung thư. Trong nghiên cứu NIAGARA, Bệnh viện K là cơ sở có số lượng bệnh nhân tham gia đông đảo nhất. Các bác sĩ từ bệnh viện cũng là đồng tác giả của bài báo quốc tế và bài trình bày tại Hội nghị ESMO, thể hiện vai trò quan trọng trong cộng đồng nghiên cứu ung thư quốc tế.

Nghiên cứu NIAGARA được công bố trên tạp chí the New England Journal of Medicine (NEJM) vào tháng 9/2024, kết quả rất ấn tượng của nghiên cứu cũng đã được trình bày tại Hội nghị ESMO 2024 diễn ra tại Barcelona. Việc điều trị kết hợp Durvalumab với hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật giúp kéo dài thời gian sống không biến cố (EFS) ở bệnh nhân ung thư bàng quang xâm lấn cơ, đạt 67,8% tại thời điểm 24

tháng so với 59,8% ở nhóm chỉ sử dụng hóa trị (HR=0.68; $p<0.001$). Ngoài ra, thời gian sống tổng thể (OS) cũng có sự cải thiện đáng kể, với tỷ lệ sống đạt 82,2% so với 75,2% ở nhóm hóa trị (HR=0.68; $p<0.001$).

Durvalumab giúp đạt được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) là 37,3% so với 27,5% ở nhóm hóa trị. Ngoài ra còn giúp giảm tỷ lệ tái phát xa và tiến triển bệnh với tỷ lệ bệnh nhân tái phát ở thời điểm 12 tháng lần lượt là 35,1% ở nhóm Durvalumab và 46,4% ở nhóm hóa trị.

Điều đặc biệt là việc điều trị bằng Durvalumab không làm trì hoãn phẫu thuật triệt căn, với tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật thành công tương tự giữa hai nhóm (88% ở nhóm Durvalumab và 83% ở nhóm hóa trị). Và các tác dụng phụ trong quá trình điều trị đều ở ngưỡng cho phép. Điều này chứng tỏ Durvalumab có thể được sử dụng một cách an toàn trong liệu trình điều trị chu phẫu. Với những kết quả nổi bật, Durvalumab kết hợp hóa trị tân bổ trợ và điều trị sau phẫu thuật đang được kỳ vọng sẽ trở thành liệu pháp tiêu chuẩn mới cho bệnh nhân ung thư bàng quang xâm lấn cơ có khả năng phẫu thuật.

Nghiên cứu này đã góp phần quan trọng trong việc nâng cao hiệu quả điều trị, mang lại hy vọng sống lâu dài hơn cho người bệnh ung thư bàng quang, đặc biệt là nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.

QUY ĐỊNH VỀ BÀI BÁO ĐĂNG TẢI TRÊN TẠP CHÍ

Những bài viết của các tác giả gửi đăng Tạp chí Ung thư học Việt Nam có nội dung tốt, đem lại những kiến thức chuyên môn bổ ích, có giá trị khoa học giúp cho sự phát triển chuyên ngành Ung bướu.

1. YÊU CẦU

- Các công trình nghiên cứu khoa học đăng trên Tạp chí phải là bản thảo chưa được gửi đăng hoặc công bố trên bất kỳ tạp chí quốc gia hay quốc tế khác.
- Bản thảo phải đúng quy định, nội dung và hình thức trình bày của từng dạng bài báo. Những bài báo không đúng quy cách hoặc có nội dung không phù hợp hay vi phạm bản quyền sẽ bị từ chối.
- Tác giả phải chịu trách nhiệm trước công luận và độc giả về quyền tác giả, nội dung bài gửi đăng (các số liệu thu thập và phân tích các dữ kiện) và đạo đức nghiên cứu.

2. THỂ THỨC TRÌNH BÀY

2.1. Nội dung bài viết

Bài viết soạn thảo có cấu trúc bài ngắn gọn, khổ giấy A4, cỡ chữ 12, Times New Roman, cách dòng đơn, canh đều. Lề: cách trên 2 cm, dưới 2cm và cách phải 3cm, trái 2cm. Hình minh họa, bảng biểu ngắn gọn, rõ ràng:

- Tên đề tài nghiên cứu khoa học: Cỡ chữ 15, in hoa, đậm, đặt ở giữa.
- Từ TÓM TẮT viết hoa, in đậm, cỡ chữ 12, thẳng. Các đề mục in đậm (gồm Đặt vấn đề (nếu có), Mục tiêu, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu, Kết quả, Kết luận...).
- Từ ABSTRACT in hoa đậm, cỡ chữ 12, thẳng. Nội dung: cỡ chữ 11, in nghiêng. Các đề mục in nghiêng, in đậm (gồm Background/Objectives; Methods; Results; Conclusions; Keywords).
- Tiêu đề các phần: Chữ hoa, in đậm, đánh số la mã thứ tự từ I đến V.
- Các tiêu đề nhỏ: 1.1, 1.2, 1.3...chữ in đậm lùi vào 1 Tab; 2.1.1, 2.1.2... chữ đậm nghiêng, lùi vào 1 Tab.

2.2. Bảng biểu

- Nội dung chữ 11, viết thường, in đậm tiêu đề. Tên bảng chữ 12 viết thường, in nghiêng, đậm. Độ dài bảng kéo dài ngang toàn trang. Lập lại tiêu đề bảng nếu nội dung nằm 2 trang.
- Hình trích từ các báo cáo khác phải ghi chủ nguồn và tác giả bài viết chịu trách nhiệm xin phép sử dụng hình của tác giả khác (nếu có). Sử dụng các thuật ngữ Hình 1, Hình 2,... và Bảng 1, Bảng 2,... để liệt kê thứ tự hình và bảng. Bảng phải trình bày rõ và dễ đọc (tránh bảng có nhiều nội dung, khó đọc, phức tạp, cỡ chữ không nhỏ hơn 10). Vị trí tên bảng đặt phía trên hình, tên hình và tên biểu đồ đặt phía dưới hình.

2.3. Nội dung tài liệu tham khảo

- Các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bài báo là những nghiên cứu cập nhật trong vòng 5 năm. (không quá 15 tài liệu tham khảo).
- Trình bày cỡ chữ 11, canh đều.
- Tài liệu tham khảo trích dẫn trong bài viết phải liệt kê chi tiết trong danh sách tài liệu tham khảo và phải được trích dẫn trong bài báo theo thứ tự xuất hiện.
- Tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ trong bài báo theo số được liệt kê ở phần danh mục tài liệu tham khảo cuối bài báo (ví dụ [1], [2],...) có số thứ tự liên tục từ 1 đến hết số tài liệu trích dẫn.
- Viết Tài liệu tham khảo theo thứ tự: Tên tác giả (năm), Tên bài báo. Tên tạp chí, tập số, trang đầu và trang cuối của bài báo.
- Trường hợp bài báo có nhiều tác giả, chỉ liệt kê 3 tác giả đầu, các tác giả còn lại ghi "và cộng sự" đối với TLTK tiếng Việt và "et al." đối với TLTK tiếng nước ngoài.

Một số hướng dẫn cách liệt kê tài liệu tham khảo:

- Bài báo khoa học: Tác giả (năm), Tên bài, Tên tạp chí, quyển/số, số trang bài báo.
- Sách: Tác giả chủ biên (năm), Tên sách. Lần xuất bản (chỉ ghi nếu là lần xuất bản thứ 2 trở đi). Nhà xuất bản. Nơi xuất bản. Các trang sách có trích dẫn.
- Luận văn, luận án: Tên tác giả (năm), Tên luận văn/luận án, Bậc tốt nghiệp (đại học, cao học hay tiến sĩ), Tên trường, Địa danh của Trường.
- Tài liệu tham khảo là tài liệu hội nghị hội thảo: Tên tác giả (năm), Tên kỷ yếu/tên hội nghị/diễn đàn, địa điểm thời gian tổ chức, cơ quan tổ chức, số trang được trích dẫn.

2.4. Đánh số trang: Đánh ở giữa trang, bên dưới của bài viết.

2.5. Trang đầu của bài viết phải có các phần như: Tên bài viết, tên của tác giả (hay nhóm tác giả), nơi công tác, địa chỉ, số điện thoại và email của tác giả.

- Tên bài: Chữ in hoa (tiếng Việt và tiếng Anh).
- Tên (các) tác giả: Ghi rõ họ tên, học hàm, học vị, chức danh, nơi công tác. Thông tin tên, địa chỉ, số điện thoại và email của tác giả chịu trách nhiệm chính. Cách ghiS như sau:
 - Tác giả A1, Tác giả B2 và Tác giả C3, thứ tự tác giả: Sắp xếp theo mức độ đóng góp từ nhiều đến ít, cách nhau bằng dấu phẩy. Tác giả đứng đầu tiên được mặc định là tác giả chính.
 - 1.Cơ quan X, 2.Cơ quan Y, 3. Cơ quan Z. Trong trường hợp tất cả các tác giả cùng cơ quan thì không cần đánh số.
- Nơi tiến hành công trình nghiên cứu/nơi công trình nghiên cứu đã được trình bày, báo cáo (nếu có)/nơi công tác.

Ghi chú: Kính đề nghị các tác giả đăng ký tài khoản account và gửi bài theo đúng các bước hướng dẫn thông qua website VNJO.vn.

Ban Thư ký biên soạn sẽ tổng hợp và gửi thẩm định, bình duyệt. Những bài đủ tiêu chuẩn về nội dung và thể thức sẽ được đăng trên Tạp chí Ung thư học Việt Nam.

Địa chỉ mail liên hệ: tapchiungthuhocvn@gmail.com



THÔNG TIN LIÊN HỆ:

Ban Biên tập Tạp chí Ung thư học Việt Nam

Địa chỉ: Số 30, Cầu Bươu, xã Tân Triều, huyện Thanh Trì, Hà Nội.

Điện thoại: 0917.333.779, 0987.211.146

Website: <https://vnjo.vn>/Email: tapchiungthuhocvn@gmail.com.