



ISSN 1859-400X

Tạp chí  
**UNG THƯ HỌC**  
**Việt Nam**

HỘI THẢO HÀNG NĂM  
PHÒNG CHỐNG UNG THƯ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH  
LẦN THỨ 27  
Ngày 05 - 06 tháng 12 năm 2024

**SỐ 77-2024**  
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.BS. 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. Quỳnh-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 Hiền  
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](mailto: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 thảo hằng năm phòng chống ung thư Thành phố Hồ Chí Minh lần thứ 27..... | 5 |
|-----------------------------------------------------------------------------|---|

## TỔNG QUAN

|                                                                                                                        |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Đánh giá neutron thứ cấp trong phòng xạ trị sinh ra từ máy gia tốc tuyến tính y tế hoạt động mức phát photon 15MV..... | 7 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

Võ Hồng Hải, Trần Thị Thanh Vinh, Nguyễn Trí Toàn Phúc,  
Nguyễn Trung Hiếu, Hoàng Thị Hậu, Nguyễn Thị Vân

|                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| So sánh việc lập kế hoạch điều trị xạ phẫu bướu di căn não SRS giữa kỹ thuật VMAT và kỹ thuật DCAT tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM..... | 15 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Nguyễn Ngọc Hoài, Ngô Trung Nghĩa

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Đặc điểm nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân ung thư bị sốt hạ bạch cầu hạt điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu - Bệnh viện K..... | 23 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Nguyễn Tiến Đức, Nguyễn Hữu Kiên, Nguyễn Anh Tuấn

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quản lý và điều phối hoạt động của tiểu ban chuyên môn tại cơ sở ung thư toàn diện nhằm tối ưu hóa kết quả chẩn đoán điều trị ung thư..... | 31 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Lê Hồng Quang

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Thực trạng báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K và một số yếu tố liên quan..... | 37 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Nguyễn Khắc Dũng, Nguyễn Thanh Chúc, Võ Thị Hoài Thanh,  
Tạ Phương Mai, Phan Bùi Hoàng, Nguyễn Việt,  
Nguyễn Xuân Bách, Trần Thị Minh Huệ, Đào Văn Tú

## UNG THƯ HỌC

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Nhận xét kết quả điều trị ung thư lưỡi di động tại Bệnh viện K giai đoạn 2020-2023..... | 47 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|

Nguyễn Đức Lợi, Phạm Đăng Khánh, Khổng Văn Mạnh

|                                                                                                                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Ảnh hưởng của giảm thính lực mạn tính đến chất lượng cuộc sống ở người ung thư vòm họng đã hóa xạ trị tại Bệnh viện K.....</b>                              | <b>55</b>  |
| Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương                                                                                                                |            |
| <b>Bước đầu phân tích đặc điểm nhiễm nấm khoang miệng bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ tại một số bệnh viện khu vực Hà Nội.....</b>                               | <b>64</b>  |
| Trần Đình Thiết, Vũ Anh Hải, Đỗ Ngọc Ánh                                                                                                                       |            |
| <b>Bướu nguyên bào thần kinh khứu giác tái phát và di căn hạch cổ: Báo cáo ca lâm sàng và hồi cứu y văn.....</b>                                               | <b>71</b>  |
| Nguyễn Việt Dũng, Võ Duy Phi Vũ, Lê Văn Cường,<br>Lê Quang Thịnh, Châu Đức Toàn, Nguyễn Xuân Trục                                                              |            |
| <b>Đánh giá sai số phân bố liều lượng tia xạ của phương pháp tái tạo da đầu bằng dụng cụ đo trong lập kế hoạch xạ phẫu.....</b>                                | <b>76</b>  |
| Nguyễn Văn Hùng, Phan Thanh Dương                                                                                                                              |            |
| <b>Ứng dụng kỹ thuật đặt marker dưới hướng dẫn của siêu âm để định vị hạch nách trong ung thư vú.....</b>                                                      | <b>82</b>  |
| Lã Thị Tiềm, Nguyễn Thu Hương, Lê Ngọc Mỹ,<br>Đặng Thị Ngọc Anh, Phạm Thị Hoàng                                                                                |            |
| <b>Đánh giá bước đầu kết quả hóa trị toàn thân ung thư vú di căn mới chẩn đoán tại Bệnh viện K.....</b>                                                        | <b>90</b>  |
| Hàn Thị Thanh Bình, Phạm Thị Thu Hà,<br>Nguyễn Thị Thanh Loan                                                                                                  |            |
| <b>Đánh giá tình trạng di căn hạch nách và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn T1, T2 tại Bệnh viện K cơ sở 2.....</b>                 | <b>101</b> |
| Nguyễn Quang Anh, Phạm Tuấn Đạt, Nguyễn Quang Thái,<br>Đỗ Anh Tú, Vũ Thanh Phương, Nguyễn Văn Hải,<br>Phùng Văn Dũng, Nguyễn Đức Anh, Nguyễn Tiến Mạnh         |            |
| <b>Khảo sát tác dụng phụ nôn và buồn nôn do hóa trị ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú tại Khoa Ung bướu - Bệnh viện Đà Nẵng.....</b> | <b>108</b> |
| Nguyễn Thị Ngọc, Lê Quốc Tuấn, Nguyễn Thị Diệu Tố                                                                                                              |            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Ca lâm sàng bệnh hiếm gặp: U loạn mầm ở bệnh nhân có hội chứng turner thể khảm 46XY/45X.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>117</b> |
| Trần Đình Hà, Hàn Văn Bạ, Trịnh Quang Diện,<br>Nguyễn Đức Hải, Mai Văn Lạc, Ninh Công Vi, Đào Thị Nguyễn Lê                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <b>Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR - đồng thuận từ diễn đàn chuyên gia thuộc Hội Ung thư Việt Nam.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>125</b> |
| Nguyễn Thị Thái Hòa, Bùi Diệu, Lê Văn Quảng,<br>Phạm Xuân Dũng, Phạm Văn Bình, Diệp Bảo Tuấn,<br>Đỗ Anh Tú, Lê Tuấn Anh, Đỗ Hùng Kiên, Nguyễn Tiến Quang,<br>Nguyễn Tuấn Khôi, Tạ Văn Tờ, Phạm Cẩm Phương,<br>Nguyễn Minh Hải, Nguyễn Đức Hạnh, Nguyễn Khánh Toàn,<br>Lâm Quốc Trung, Hoàng Thị Anh Thư, Vương Đình Thy Hào,<br>Đặng Văn Khiêm, Lê Hồng Minh, Nguyễn Thị Minh Phương,<br>Hoàng Anh Vũ, Nguyễn Khắc Kiểm, Lê Thu Hà, Đỗ Kim Quế,<br>Phạm Đức Nhật Minh, Phạm Hữu Lư, Ngô Vi Hải, Lê Quốc Tuấn,<br>Phạm Nguyên Tường, Nguyễn Thành Công, Nguyễn Văn Đô,<br>Nguyễn Công Hoàng, Lê Thị Nhiều, Bùi Lê Phước Thu Thảo |            |
| <b>Đánh giá kết quả chẩn đoán giai đoạn lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I - IIIA.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>133</b> |
| Phạm Hùng Cường, Nguyễn Lê Doan,<br>Phạm Đức Nhật Minh, Hoàng Thành Trung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
| <b>Đánh giá hiệu quả điều trị hóa xạ trị đồng thời bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III sử dụng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>141</b> |
| Trần Văn Giang, Nguyễn Văn Thành,<br>Tạ Mai Loan, Dương Văn Đông                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
| <b>Đột biến tái sắp xếp ALK ở bệnh nhân ung thư phổi dạng tuyến có thành phần tế bào nhân: Case lâm sàng.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>148</b> |
| Nguyễn Minh Dũng, Nguyễn Tuấn Khôi, Nguyễn Tiến Sơn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
| <b>Kết quả sớm phẫu thuật nội soi ung thư trực tràng cắt trước thấp tại Bệnh viện K.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>154</b> |
| Nguyễn Đức Anh, Nguyễn Quang Thái,<br>Nguyễn Văn Hiếu, Đỗ Anh Tú, Vũ Thanh Phương,<br>Phùng Văn Dũng, Nguyễn Quang Anh                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |

|                                                                                                                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tác dụng không mong muốn sớm của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu ở người bệnh ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II - III tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.....</b> | <b>161</b> |
| Cao Phương Thảo, Nguyễn Thị Hà,<br>Nguyễn Đình Văn, Uông Đức Vinh                                                                                                                 |            |
| <b>Điều trị đa mô thức ung thư đại trực tràng di căn phổi nhân một trường hợp...</b>                                                                                              | <b>170</b> |
| Phạm Hữu Huấn, Nguyễn Thị Thoại An,<br>Đoàn Văn Lâm, Đặng Huy Quốc Thắng                                                                                                          |            |
| <b>Ảnh hưởng của tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật lên thời gian nằm viện và biến chứng sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư tụy tại Bệnh viện K năm 2023-2024.....</b>        | <b>182</b> |
| Hoàng Việt Bách, Nguyễn Huy Cường,<br>Trần Thị Thủy, Đặng Bảo Ngọc, Lê Thị Hương                                                                                                  |            |
| <b>Kết quả điều trị ung thư phần mềm chi tại Khoa Ngoại cơ xương khớp, Bệnh viện K.....</b>                                                                                       | <b>189</b> |
| Hoàng Lê Minh, Hoàng Tuấn Anh, Ứng Trần Trí,<br>Phạm Anh Tuấn, Hoàng Minh Sâm                                                                                                     |            |

## **THÔNG TIN CHUNG**

|                                                                                                                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Mạng lưới Ung thư toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (NCNN) hợp tác với Hội Ung thư Việt Nam và Bệnh viện K hướng đến mục tiêu nâng cao chất lượng điều trị ung thư tại Việt Nam.....</b> | <b>199</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

## **HỘI THẢO HẸNG NĂM PHÒNG CHỐNG UNG THƯ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH LẦN THỨ 27**

Hội thảo hằng năm Phòng chống ung thư TP. Hồ Chí Minh Lần thứ 27 - Năm 2024 được Bệnh viện Ung bướu TP. HCM tổ chức phối hợp với Hội Ung thư Việt Nam, Liên Chi hội Ung thư TP. HCM và Bệnh viện K từ ngày 04 đến 06/12/2024. Hội thảo nhằm tăng cường hợp tác, chia sẻ kiến thức và nâng cao năng lực chuyên môn trong lĩnh vực phòng chống ung thư tại Việt Nam, đồng thời xây dựng mạng lưới hợp tác trong nước và quốc tế trong chăm sóc và điều trị bệnh nhân ung thư.

### **Quy mô hội thảo**

Hội thảo năm nay dự kiến sẽ chào đón khoảng 1.500 khách tham dự, bao gồm các chuyên gia, nhà nghiên cứu, bác sĩ và đại diện các bệnh viện, tổ chức y tế, những trường đại học và trung tâm nghiên cứu trong và ngoài nước. Đặc biệt, hội thảo có sự tham gia của hơn 14 báo cáo viên quốc tế đến từ các quốc gia như: Mỹ, Pháp, Nhật Bản, Nga, Hàn Quốc, Bỉ và Singapore, mang đến những nghiên cứu mới, cập nhật và phương pháp điều trị tiên tiến nhất trong lĩnh vực ung thư học.

Tại hội thảo sẽ có hơn 110 bài báo cáo phiên chính thức trong 21 phiên chuyên môn gồm: 01 phiên Toàn thể, 20 phiên chuyên đề trên những loại ung thư và nhiều vấn đề chuyên môn (Gan - Mật, Tiêu hóa, Huyết học, Tổng quát, Xạ trị - Kỹ thuật phóng xạ Phổi - Lồng ngực, Đầu cổ, Điều dưỡng - Chăm sóc giảm nhẹ, Tuyến vú, Phụ khoa - Niệu, Giải phẫu bệnh), cũng như lần đầu tiên tổ chức Bàn tròn Dược Lâm sàng với nhóm chuyên gia đến từ Toulouse Oncopole sẽ giúp gia tăng năng lực Dược lâm sàng, cũng như tối ưu hóa trung tâm pha chế thuốc hóa trị theo tiêu chuẩn EU và phiên Nội khoa nhằm giúp nâng cao năng lực của những đội ngũ hỗ trợ điều trị ung thư. Ngoài ra, hội thảo còn tổ chức thực hiện poster với 56 bài tham dự, trải qua 2 vòng tuyển chọn của đội ngũ chuyên gia, sẽ chọn lọc ra 20 poster tốt nhất để trưng bày và chấm điểm.

Cũng như những lần tổ chức trước, hội thảo lần này còn tổ chức những phiên huấn luyện đào tạo tiền hội nghị trong cả ngày 04/12/2024 với những nội dung chuyên sâu về những phẫu thuật mới trong phẫu thuật rô bốt, ung thư tuyến giáp và phụ khoa - tuyến vú (cả ngày, phối hợp các chuyên gia đến từ Grenoble Oncopole và trung tâm Ung thư Yonsei), dinh dưỡng trong ung thư (phiên sáng) và điều trị mới trong ung thư vú (phiên chiều, với chuyên gia đến từ Bỉ).

Tại hội thảo, chúng tôi cũng có cơ hội ký những bản ghi nhớ hợp tác quốc tế với Đại học Ohio Mỹ; cũng như tăng cường hợp tác, phát triển và nghiên cứu chuyên sâu với những nhóm chuyên gia đến từ Toulouse, Grenoble của Pháp, St Petersburg của Nga, NCC Nhật Bản, NCC Singapore và Trung tâm ung thư Yonsei Hàn Quốc. Ngoài ra, hội thảo còn là nơi đánh dấu quá trình hợp tác, hỗ trợ phát triển của các trung tâm, bệnh viện và khoa Ung thư trên khắp cả nước. Đặc biệt, có sự kết nối sâu sắc của những hệ thống liên kết vùng của các cơ sở y tế chuyên khoa ung thư khu vực.

Ngoài ra, hội thảo lần này cũng phối hợp với các công ty dược và thiết bị y tế để tổ chức 06 phiên hội thảo vệ tinh nhằm thảo luận những bước tiến mới trên những sản phẩm phục vụ chẩn đoán và điều trị ung thư phổi, tiêu hóa, tuyến vú, tiền liệt tuyến và bàng quang.

## **Ý nghĩa và mục tiêu của hội thảo**

Hội thảo Phòng chống Ung thư TP. HCM lần thứ 27 không chỉ là diễn đàn khoa học uy tín mà còn đóng vai trò quan trọng trong:

- Xây dựng và phát triển mạng lưới phòng chống ung thư tại Việt Nam, thông qua việc nâng cao nhận thức cộng đồng và mở rộng các chương trình hợp tác quốc tế.
- Nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân ung thư, từ giai đoạn phòng ngừa, chẩn đoán đến điều trị và chăm sóc giảm nhẹ, với mục tiêu hướng đến người bệnh.
- Phát triển khoa học kỹ thuật chuyên sâu trong y học ung thư, từng bước đưa Việt Nam sánh ngang với khu vực và quốc tế trong các nghiên cứu và ứng dụng y học hiện đại.

# ĐÁNH GIÁ NEUTRON THỨ CẤP TRONG PHÒNG XẠ TRỊ SINH RA TỪ MÁY GIA TỐC TUYẾN TÍNH Y TẾ HOẠT ĐỘNG MỨC PHÁT PHOTON 15MV

Võ Hồng Hải<sup>1,2\*</sup>, Trần Thị Thanh Vinh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Trí Toàn Phúc<sup>1,2</sup>,  
Nguyễn Trung Hiếu<sup>3</sup>, Hoàng Thị Hậu<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Vân<sup>3</sup>

## TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** Chùm photon năng lượng cao tạo từ máy gia tốc xạ trị tuyến tính (LINAC-Linear Accelerator) được sử dụng để điều trị ung thư có thể tạo ra neutron thứ cấp thông qua tương tác quang neutron với các vật liệu sở nguyên tử cao trong đầu máy gia tốc. Sự hiện diện của các neutron thứ cấp có thể gây ra nguy cơ tiềm ẩn cho cả bệnh nhân và nhân viên lâm sàng, đòi hỏi cần đo đạc và đánh giá về neutron sinh ra trong các cơ sở xạ trị. Nghiên cứu này khảo sát liều neutron sinh ra bởi các máy gia tốc xạ trị tuyến tính khi hoạt động ở mức phát photon 15MV trong các phòng xạ trị lâm sàng.

**Phương pháp:** Liều neutron được đo ở hai vị trí trong phòng xạ trị: Vị trí gần đầu LINAC phát tia và vị trí tại hành lang lối vào. Thiết bị đo neutron MERIDIAN Model 5085 được sử dụng để ghi nhận liều neutron. Thực hiện đánh giá neutron trên bốn hệ thống LINAC (hai mẫu của hãng Elekta và hai mẫu của hãng Varian) tại một Bệnh viện Ung bướu ở Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

**Kết quả:** Kết quả cho thấy sự ghi nhận neutron trên các hệ thống LINAC và có sự khác biệt đáng kể tùy thuộc vào loại LINAC và thiết kế phòng xạ trị. Hệ thống LINAC của Elekta ghi nhận lượng neutron sinh ra gần như gấp đôi so với các hệ thống LINAC của Varian tại vị trí gần đầu LINAC, trong khi tại vị trí lối vào hành lang, các hệ thống Varian ghi nhận liều neutron cao hơn.

**Kết luận:** Nghiên cứu cung cấp dữ liệu quan trọng để cải thiện các giao thức an toàn bức xạ trong môi trường xạ trị, giảm thiểu nguy cơ phơi nhiễm neutron cho cả bệnh nhân và nhân viên y tế.

**Từ khóa:** Secondary neutron, LINAC, neutron detector, radiotherapy, photoneutron.

## MEASUREMENTS OF SECONDARY NEUTRONS IN TREATMENT ROOMS INDUCED BY MEDICAL LINEAR ACCELERATORS OPERATED AT 15MV

<sup>1</sup>Trường Đại học Khoa học Tự nhiên TP. HCM

<sup>2</sup>Đại học Quốc gia TP. HCM

<sup>3</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

\*Chịu trách nhiệm chính: Võ Hồng Hải

Email: vhhai@hcmus.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **ABSTRACT:**

**Objective:** High-energy photon beams used in LINACs for cancer treatment can produce secondary neutrons through photoneutron interactions with high-Z materials in the accelerator head. The presence of these secondary neutrons poses a potential risk to both patients and clinical staff, necessitating measurement and evaluation of the neutrons generated in radiotherapy facilities. This study investigates the neutron dose generated by medical linear accelerators (LINACs) operating at a photon emission level of 15MV within clinical treatment rooms.

**Method:** Neutron doses were measured at two positions within the treatment room: Near the LINAC head and at the entrance maze. The MERIDIAN Neutron Survey Meter Model 5085 was used to record the neutron doses. Neutron assessments were conducted on four LINAC systems (two models from Elekta and two models from Varian) at an Oncology Hospital in Ho Chi Minh City, Vietnam.

**Results:** The results show neutron detection across the LINAC systems with significant differences depending on the LINAC type and the design of the treatment room. The Elekta LINAC systems recorded nearly double the amount of generated neutrons compared to the Varian LINAC systems at positions near the LINAC head, while at the entrance maze, Varian systems recorded higher neutron doses.

**Conclusion:** The study provides essential data to enhance radiation safety protocols in radiotherapy environments, reducing the risk of neutron exposure for both patients and healthcare staff.

**Key words:** Secondary neutron, LINAC, neutron detector, radiotherapy, photoneutron.

## **I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Máy gia tốc tuyến tính (LINAC) được sử dụng rộng rãi trong xạ trị hiện đại nhờ khả năng tạo ra các chùm photon năng lượng cao, đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị ung thư hiệu quả thông qua việc chiếu chính xác và tiêu diệt tế bào khối u [1]. Đặc biệt, các chùm photon có năng lượng trên 10MV mang lại nhiều lợi ích lâm sàng quan trọng như khả năng xuyên sâu vào mô và giảm liều chiếu trên da [2]. Những ưu điểm này giúp tối ưu hóa việc điều trị các khối u sâu trong cơ thể, cải thiện phân bố liều và giảm thiểu phơi nhiễm không cần thiết cho mô lành xung quanh.

Tuy nhiên, việc sử dụng các chùm photon năng lượng cao cũng có thể dẫn đến sự hình thành các neutron thứ cấp không mong muốn thông qua cơ chế tương tác quang neutron [3]. Các neutron này xuất hiện khi photon tương tác với các vật liệu có số nguyên tử cao (high-Z) trong đầu máy gia tốc LINAC, bao gồm bia, bộ chuẩn trực sơ

cấp, bộ lọc làm phẳng và các bộ chuẩn trực thứ cấp. Ngưỡng năng lượng photon để tạo ra neutron thường nằm trong khoảng từ 5 đến 15MeV, trùng với mức năng lượng hoạt động của các máy gia tốc trong xạ trị năng lượng cao. Sự hiện diện của neutron thứ cấp có thể gây ra rủi ro tiềm tàng vì chúng đóng góp một lượng liều bổ sung cho cả bệnh nhân và nhân viên y tế, gây lo ngại về khả năng phát triển ung thư thứ phát ở bệnh nhân và phơi nhiễm nghề nghiệp đối với nhân viên y tế. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá neutron thứ cấp sinh ra từ các máy gia tốc xạ trị thông qua các phương pháp thực nghiệm [4], [5] và mô hình mô phỏng [6-8], nhấn mạnh sự hiện diện của loại bức xạ này trong môi trường lâm sàng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đo neutron trên một số máy gia tốc xạ trị y tế hoạt động ở mức phát photon 15MV. Cụ thể, khảo sát được thực hiện trên bốn phòng xạ trị được trang bị các hệ thống LINAC khác nhau, bao gồm hai LINAC của hãng Elekta và hai LINAC của hãng

Varian. Công trình được thực hiện tại Bệnh viện Ung bướu cơ sở II, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Trong mỗi phòng xạ trị, nghiên cứu thực hiện đo liều neutron tại hai vị trí: (1) Vị trí gần đầu máy phát tia LINAC, nơi neutron sinh ra từ đầu máy gia tốc được đo trực tiếp và cũng là vị trí bệnh nhân tiếp xúc với các chùm photon năng lượng cao trong quá trình điều trị và (2) Vị trí hành lang lối vào phòng xạ trị, ngăn cách bởi một bức tường bê tông dày giữa chùm phát và cửa vào phòng xạ trị.

## 2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đầu dò neutron và cơ sở xạ trị LINAC

#### 2.1.1. Đầu dò neutron

Đầu dò đo liều neutron được sử dụng trong nghiên cứu này là loại MERIDIAN Neutron Survey Meter Model 5085 [9], như trình bày ở Hình 1, là một thiết bị có khả năng phát hiện neutron đáng tin cậy và chính xác trong nhiều môi trường khác nhau. Đầu dò neutron hoạt động bằng cách sử dụng khí BF<sub>3</sub>. Thông số kỹ thuật của đầu dò bao gồm kích thước cơ học rộng 8,55 inch, dài 9,5 inch, cao 17,5 inch với trọng lượng 20,5 pound (9,3 kg). Đầu dò neutron được điều khiển bởi một thiết bị giao tiếp điện tử có bốn nút bấm ngoài (Nguồn - power, Chế độ - mode, Đèn và loa âm thanh), một nút hiệu chuẩn bên trong và màn hình LCD 2 dòng×20 ký tự có đèn nền có thể điều chỉnh. Thiết bị hoạt động bằng sáu pin AA, cung cấp thời lượng pin lên đến 100 giờ cùng với cảnh báo pin yếu và chức năng tự động tắt.

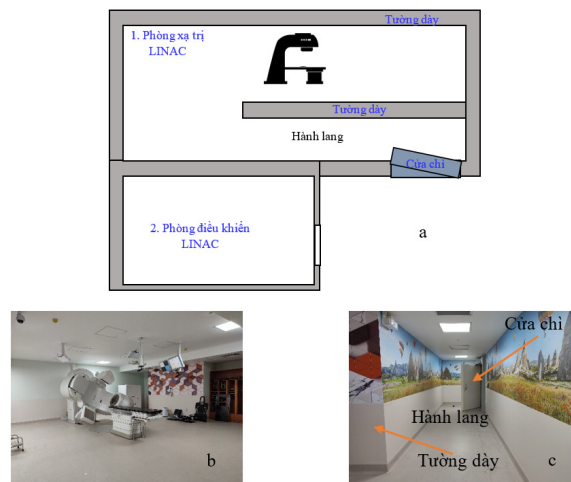
Đầu dò có thể hoạt động ở hai chế độ: Đo suất liều tức thời và đo liều tích lũy. Ở chế độ đo suất liều, đầu dò cập nhật theo mỗi giây với tính năng tự động chọn thang đo; ở chế độ đo liều tích lũy, thời gian đo được cài đặt với tính năng đếm ngược hoặc đếm tiến. Phạm vi đo liều đáp ứng từ 0,01 đến 10.000 mrem/h với độ chính xác trong

khoảng 1% và ngưỡng đo được điều khiển bởi thiết bị giao tiếp điện tử. Đơn vị “rem” là đơn vị đo liều hấp thụ tương đương, được tính bằng liều hấp thụ (tính bằng rad) nhân với hệ số bức xạ. 1 rem = 0,01 sievert.



Hình 1: MERIDIAN Neutron Survey Meter, Model 5085 [9]

#### 2.1.2. Cơ sở xạ trị LINAC



Hình 2: Cơ sở xạ trị LINAC

- Sơ đồ tổng quan;
- Phòng xạ trị LINAC nơi đặt máy LINAC;
- Hành lang trong phòng xạ trị với tường dày và cửa chì.

Đầu dò neutron được triển khai trong các cơ sở xạ trị máy gia tốc tuyến tính (LINAC), cụ thể là trong các phòng xạ trị để ghi nhận liều neutron. Cơ

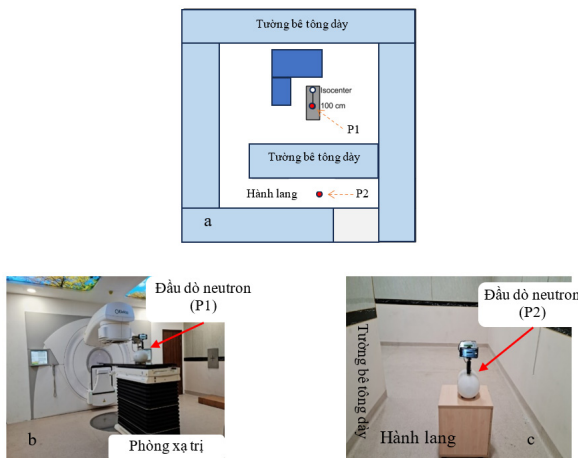
sở xạ trị được thiết kế bao gồm phòng xạ trị chứa máy gia tốc LINAC được cách ly an toàn bức xạ với bên ngoài và phòng điều khiển LINAC, như mô tả ở Hình 2a.

Trong phòng xạ trị, nơi đặt máy gia tốc LINAC, có hành lang được ngăn bởi tường bê tông dày với mục đích ngăn chặn bức xạ sơ cấp và bức xạ tán xạ đến lối vào (cửa chì) và khu vực bên ngoài. Hình 2b và Hình 2c trình bày hình ảnh bên trong của một phòng xạ trị.

Phòng điều khiển, nơi giám sát hoạt động của LINAC, được đặt liền kề với phòng xạ trị và được bảo vệ bởi các bức tường bê tông dày để ngăn chặn sự phơi nhiễm bức xạ đối với nhân viên vận hành do bức xạ tán xạ.

## 2.2. Bố trí thí nghiệm và phương pháp thu thập dữ liệu

### 2.2.1. Bố trí thí nghiệm



**Hình 3: Bố trí thí nghiệm đo neutron trong phòng xạ trị LINAC**

- Bố trí đầu dò neutron lần lượt đo tại vị trí P1 và P2;
- Hình ảnh đầu dò neutron được đặt tại P1, trong phòng LINAC ở khoảng cách 100 cm từ đồng tâm (Isocenter);
- Hình ảnh đầu dò neutron được đặt tại P2, tại hành lang lối vào trong phòng xạ trị.

Đầu dò neutron, được mô tả chi tiết trong phần 2.1, được sử dụng để đo liều neutron. Bố trí thí nghiệm được thực hiện trong phòng xạ trị LINAC thuộc các cơ sở xạ trị LINAC. Mục tiêu là đánh giá liều neutron được tạo ra trong quá trình vận hành máy gia tốc tuyến tính, đặc biệt khi sử dụng chùm photon năng lượng cao (15MV).

Hai vị trí cụ thể trong phòng xạ trị LINAC được chọn để đặt các đầu dò neutron như minh họa trong Hình 3a:

Vị trí P1: Đầu dò neutron được đặt trên bàn điều trị, cách vị trí đồng tâm (IsoCenter) của LINAC 100 cm, như thể hiện trong Hình 3b. Vị trí này được chọn để ghi nhận liều neutron sinh ra trực tiếp từ đầu máy gia tốc.

Vị trí P2: Đầu dò neutron được đặt tại lối vào phòng (hành lang) trong phòng xạ trị. Bố trí này nhằm mục đích đo liều neutron có thể thoát ra khỏi khu vực bức xạ chính hoặc từ các neutron tán xạ bên trong phòng và đến hành lang. Hình 3c trình bày vị trí đầu dò neutron được đặt tại hành lang trong phòng xạ trị.

Nghiên cứu được thực hiện trên bốn cơ sở LINAC, bao gồm các loại: Elekta Synergy Platform, Elekta Synergy/S, Varian TrueBeam và Varian Trilogy. Các chùm tia được phát ở chế độ photon 15MV và kích thước trường chiếu của bộ chuẩn trực LINAC được cấu hình là  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Cường độ chùm tia được thiết lập ở mức 200 MU, tương ứng với liều hấp thụ 2Gy trong phantom nước.

### 2.2.2. Phương pháp thu thập dữ liệu

Để ghi nhận giá trị liều neutron theo thời gian trong quá trình đo, một camera điện thoại di động được sử dụng để ghi lại màn hình LCD của đầu dò neutron, như minh họa trong Hình 4. Đồng hồ tích hợp của điện thoại di động được sử dụng để đồng bộ hóa thời gian của các chỉ số liều. Chế độ đo liều tích lũy của đầu dò neutron được thiết lập để ghi lại liều tích lũy neutron.



Hình 4: Sử dụng camera điện thoại di động để ghi lại màn hình LCD của đầu dò neutron

Các bước thực hiện cụ thể bao gồm:

- Ghi hình: Camera điện thoại di động ghi lại các giá trị liều hiển thị trên màn hình của đầu dò

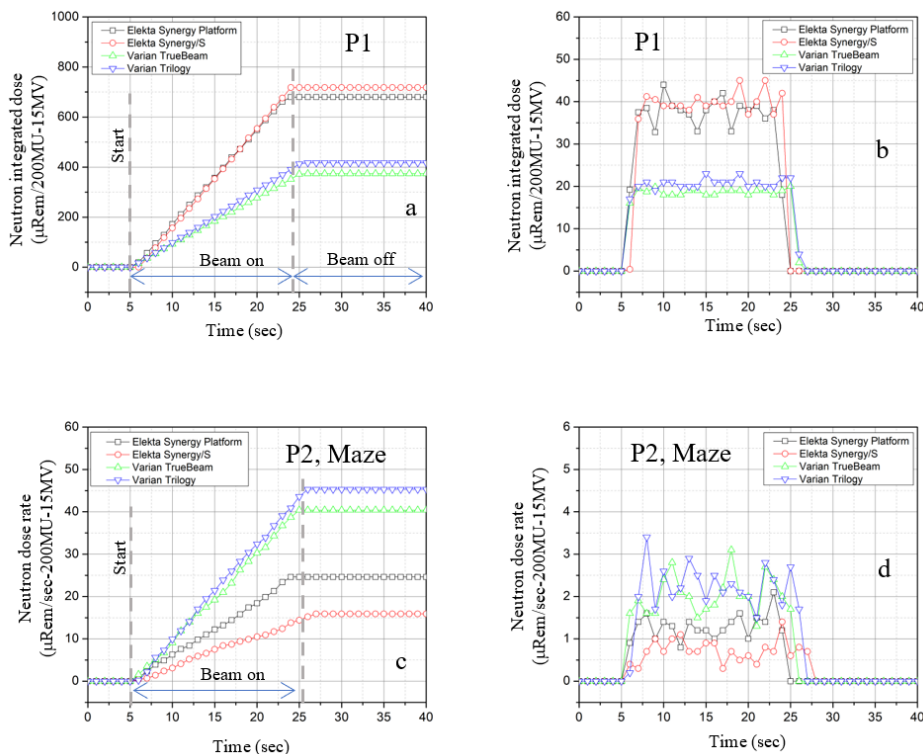
neutron trong suốt thời gian đo. Phương pháp này đảm bảo rằng cả liều và thời gian tương ứng được ghi nhận chính xác, cho phép phân tích chi tiết sau thí nghiệm.

- Trích xuất dữ liệu: Từ các video đã ghi lại, các giá trị liều neutron được trích xuất theo thời gian.

### 3. PHÂN TÍCH DỮ LIỆU VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Dữ liệu liều neutron

Dữ liệu liều neutron thu thập từ các đầu dò neutron đặt tại vị trí P1 (cách vị trí đồng tâm 100 cm) và P2 (hành lang lối vào sau tường bê tông) trong phòng xạ trị LINAC cung cấp thông tin quan trọng về phân bố và cường độ của liều neutron trong quá trình vận hành chùm photon 15MV.



Hình 5: Liều tích lũy neutron và suất liều tại P1 và P2 thực hiện đo bốn cơ sở LINAC (Elekta Synergy Platform, Elekta Synergy/S, Varian TrueBeam và Varian Trilogy)

Hình 5a và Hình 5b trình bày kết quả thí nghiệm, ghi nhận liều tích lũy neutron theo thời gian trong quá trình phát chùm tia cho 4 cơ sở LINAC của hãng Elekta và hãng Varian, đo tại P1 và P2 tương ứng. Trong hình, các điểm vuông đen và tròn đỏ lần lượt đại diện cho Elekta Synergy Platform và Elekta/S, trong khi tam giác xanh lá hướng lên và tam giác xanh dương hướng xuống lần lượt đại diện cho Varian TrueBeam và Varian Trilogy.

Suất liều trong quá trình phát chùm tia cũng được tính toán để đánh giá sự sinh neutron, như thể hiện trong Hình 5c và Hình 5d, đo tại P1 và P2 tương ứng.

- Liều neutron tại vị trí P1 (cách tâm đẳng hướng 100 cm):

Tại P1, liều neutron bị ảnh hưởng trực tiếp bởi chùm photon hoạt động. Các phép đo, như mô tả trong Hình 5a, cho thấy liều neutron tăng nhanh khi chùm photon được khởi động và duy trì trong suốt thời gian chùm tia hoạt động. Dữ liệu đo cho thấy sự sinh ra neutron có liên quan chặt chẽ với chùm phát photon, chủ yếu do các phản ứng quang neutron xảy ra trong các vật liệu có số nguyên tử cao của đầu LINAC. Khi chùm photon

ngừng phát, liều neutron giảm nhanh chóng khi chùm tia tắt.

- Liều neutron tại vị trí P2 (lỗ vào sau tường bê tông):

Tại P2, ngăn cách bởi một tường bê tông dày, liều neutron được ghi nhận như thể hiện trong Hình 5b cho thấy ảnh hưởng của các neutron tán xạ bên trong phòng xạ trị. Dữ liệu cho thấy, tương tự như tại P1, liều neutron tại P2 tăng nhanh khi chùm tia bắt đầu, nhưng với giá trị tuyệt đối thấp hơn nhiều.

- Suất liều neutron:

Ngoài liều neutron, suất liều tại cả P1 và P2 cũng được phân tích để đánh giá tốc độ sinh neutron trong thời gian chùm tia hoạt động. Hình 5c và Hình 5d thể hiện suất liều theo thời gian tại P1 và P2 tương ứng. Suất liều ghi nhận theo thời gian với sự tăng nhanh ở thời điểm bắt đầu phát chùm tia và sau đó duy trì trong thời gian chùm tia hoạt động. Điều này một lần nữa xác nhận rằng sự sinh neutron có liên quan trực tiếp đến hoạt động của chùm photon và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc giám sát nhiễm neutron theo thời gian thực trong môi trường xạ trị.

### 3.2. Đánh giá liều neutron

**Bảng 1: Liều neutron và suất liều tại P1 và P2 cho 04 loại LINAC**

| Loại LINAC              | Cường độ chùm tia [MU-15MV] | Liều trong phantom nước [Gy] | P1                               |                              |                                         | P2 (Maze)                        |                              |                              |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                         |                             |                              | Thời gian chùm tia hoạt động (s) | Liều tích lũy neutron (µrem) | Suất liều neutron trung bình (µrem/sec) | Thời gian chùm tia hoạt động (s) | Liều tích lũy neutron (µrem) | Suất liều neutron (µrem/sec) |
| Elekta Synergy Platform | 200                         | 2                            | 19                               | 702                          | 36.9                                    | 19                               | 24.6                         | 1.3                          |
| Elekta Synergy/S        |                             |                              | 24                               | 718                          | 29.9                                    | 22                               | 15.9                         | 0.7                          |
| Varian TrueBeam         |                             |                              | 21                               | 374                          | 17.8                                    | 20                               | 40.4                         | 2                            |
| Varian Trilogy          |                             |                              | 21                               | 417                          | 19.9                                    | 22                               | 45.3                         | 2.1                          |

Dựa vào số liệu ghi nhận từ Hình 5, liều neutron tại hai vị trí: P1 và P2 được tóm tắt như trong Bảng 1; gồm liều tích lũy neutron và suất liều được ghi nhận trong quá trình vận hành chùm photon 15MV. Kết quả phân tích cho thấy:

- Liều neutron tại P1 (cách tâm đẳng hướng 100 cm):

Với cùng vị trí đo liều cho 4 hệ thống LINAC, liều tích lũy neutron của hệ thống Elekta cao hơn so với hệ thống Varian. Cụ thể, Elekta Synergy Platform ghi nhận liều tích lũy 702  $\mu\text{rem}/200$  MU với suất liều trung bình 36,9  $\mu\text{rem}/\text{giây}$  và Elekta Synergy/S ghi nhận 718  $\mu\text{rem}/200$  MU ở 29,9  $\mu\text{rem}/\text{giây}$ . Trong khi các hệ thống Varian TrueBeam và Trilogy có liều neutron thấp hơn lần lượt là 374  $\mu\text{rem}/200$  MU và 417  $\mu\text{rem}/200$  MU, với suất liều tương ứng là 17,8  $\mu\text{rem}/\text{giây}$  và 19,9  $\mu\text{rem}/\text{giây}$ . Điều này cho thấy sự sinh neutron tại P1 chịu ảnh hưởng mạnh mẽ bởi thiết kế cụ thể của LINAC, đặc biệt là các vật liệu có số nguyên tử cao gần đường đi của chùm tia.

- Liều neutron tại P2 (hành lang lối vào phòng xạ trị):

Nhìn chung liều ghi nhận thấp hơn rất nhiều so với tại P1 do tác dụng suy giảm của tường bê tông che chắn, cũng như vị trí thiết lập. Do vị trí đặt đầu dò neutron tại P2 tương đối tại hành lang trong phòng xạ trị, nên giá trị ghi nhận liều neutron cũng không mục đích so sánh. Tuy vậy, khi ta phân tích liều neutron tại vị trí P2 cho các hệ thống Varian thể hiện liều neutron cao hơn tại P2 so với các hệ thống Elekta. Varian TrueBeam và Trilogy cho thấy liều tích lũy neutron lần lượt là 40,4  $\mu\text{rem}/200$  MU và 45,3  $\mu\text{rem}/200$  MU, với suất liều 2  $\mu\text{rem}/\text{giây}$  và 2,1  $\mu\text{rem}/\text{giây}$ . Ngược lại, Elekta Synergy Platform và Synergy/S có liều neutron thấp hơn lần lượt là 24,6  $\mu\text{rem}/200$  MU và 15,9  $\mu\text{rem}/200$  MU, với suất liều tương ứng là 1,3  $\mu\text{rem}/\text{giây}$  và 0,7  $\mu\text{rem}/\text{giây}$ . Những sự khác

biệt này cho thấy thiết kế không gian phòng xạ trị có thể ảnh hưởng đáng kể đến sự tán xạ neutron.

## 4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cung cấp những hiểu biết quan trọng về liều neutron thứ cấp được tạo ra bởi các máy gia tốc tuyến tính y tế (LINAC) hoạt động ở mức năng lượng 15MV trong các phòng xạ trị lâm sàng. Bằng cách đo liều neutron tại hai vị trí chính—gần đầu LINAC (P1) và tại hành lang lối vào (P2)—cho bốn hệ thống LINAC khác nhau (Elekta Synergy Platform, Elekta Synergy/S, Varian TrueBeam, và Varian Trilogy), nghiên cứu nhấn mạnh những khác biệt đáng kể trong phân bố liều neutron dựa trên loại LINAC và thiết kế phòng xạ trị.

Các phát hiện cho thấy tại vị trí P1, các hệ thống Elekta thể hiện liều neutron gần như gấp đôi so với các hệ thống Varian, nhấn mạnh tác động của thiết kế LINAC đến sự sinh neutron. Tại vị trí P2, nằm sau tường bê tông, liều neutron được ghi nhận giảm đáng kể so với P1, nhưng vẫn tồn tại sự khác biệt giữa các hệ thống. Đặc biệt, các hệ thống Varian ghi nhận liều neutron cao hơn tại P2 so với Elekta, cho thấy sự tán xạ neutron phụ thuộc vào thiết kế phòng xạ trị.

Những kết quả này cung cấp dữ liệu quan trọng nhằm cung cấp thông tin về neutron thứ cấp sinh ra khi vận hành máy gia tốc xạ trị ở mức năng lượng cao.

## LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn các nhân viên kỹ sư tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ và hợp tác của họ trong suốt nghiên cứu này. Công trình này được hỗ trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, mã số tài trợ B2022-18-01.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Khan, F. M., & Gibbons, J. P. (2014). The Physics of Radiation Therapy (5<sup>th</sup> ed.). LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business.
- [2]. NCRP Report No. 79 (1984). Neutron Contamination from Medical Electron Accelerators: Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements. National Council on Radiation Protection and Measurements.
- [3]. Banaee, N., Goodarzi, K., & Nedaie, H. A. (2021). Neutron contamination in radiotherapy processes: a review study. *Journal of Radiation Research*, 62(6), 947–954. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab076>.
- [4]. Kralik, M., & Turek, K. (2004). Characterisation of neutron fields around high-energy X-ray radiotherapy machines. *Radiation Protection Dosimetry*, 110, 503-7.
- [5]. Kralik, M., Turek, K., & Vondracek, V. (2008). Spectra of photoneutrons produced by high-energy X-ray radiotherapy linacs. *Radiation Protection Dosimetry*, 132, 13-7.
- [6]. Mesbahi, A. (2009). A Monte Carlo study on neutron and electron contamination of an unflattened 18-MEV photon beam. *Applied Radiation and Isotopes*, 67, 55-60.
- [7]. Pena, J., Franco, L., Gomez, F., Iglesias, A., Pardo, J., & Pombar, M. (2005). Monte Carlo study of Siemens PRIMUS photoneutron production. *Physics in Medicine and Biology*, 50, 5921-33.
- [8]. Zabihzadeh, M., Ay, M. R., Allahverdi, M., Mesbahi, A., Mahdavi, S. R., & Shahriari, M. (2009). Monte Carlo estimation of photoneutrons contamination from high-energy X-ray medical accelerators in treatment room and maze: a simplified model. *Radiation Protection Dosimetry*, 135, 21-32.
- [9]. Health Physics Instruments. (2000). Model 5085 Meridian neutron survey meter, Operations and programming manual. 330 D South Kellogg Ave. Goleta, CA 93117.

# SO SÁNH VIỆC LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ XẠ PHẪU BƯỚU DI CĂN NÃO SRS GIỮA KỸ THUẬT VMAT VÀ KỸ THUẬT DCAT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HCM

Nguyễn Ngọc Hoài<sup>1\*</sup>, Ngô Trung Nghĩa<sup>2</sup>

## TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** So sánh và đánh giá tính phù hợp của liều vào mô đích, cũng như mức độ đáp ứng liều trên mô đích và mô lành giữa hai kế hoạch xạ phẫu não SRS (Stereotactic Radiosurgery) sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích hình vòng cung VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) và kỹ thuật xạ trị cung tròn phù hợp động DCAT (Dynamic Conformal Arc Therapy). Qua đó, đề xuất phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân.

**Đối tượng và phương pháp:** Dữ liệu và kết quả lập kế hoạch điều trị xạ phẫu bằng kỹ thuật VMAT của 31 bệnh nhân ung thư di căn não đơn ổ đã được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM với liều xạ 27Gy/3 phân liều. Các kế hoạch này được sử dụng lại để lập kế hoạch bằng kỹ thuật DCAT. Tiến hành so sánh và đánh giá độ tối ưu giữa hai loại kế hoạch. Từ đó, rút ra ưu điểm và hạn chế của từng kỹ thuật trong điều trị xạ phẫu cho ung thư di căn não.

**Kết quả:** Kế hoạch xạ phẫu bằng kỹ thuật VMAT tạo phân bố liều phù hợp với mô đích hơn so với kế hoạch xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT. Đồng thời, kế hoạch VMAT cũng hiệu quả hơn trong việc bảo vệ mô lành và giảm liều nhanh khi ra ngoài thể tích điều trị (PTV). Số MU (Monitor Unit - Đơn vị máy) của kế hoạch VMAT lớn gấp đôi so với kế hoạch DCAT.

**Kết luận:** Kế hoạch xạ phẫu bằng kỹ thuật VMAT phù hợp với các thể tích điều trị lớn có hình dạng không đồng đều và có cơ quan quý gần PTV. Tuy nhiên, xạ phẫu bằng kỹ thuật DCAT có lợi thế với các thể tích điều trị nhỏ đến rất nhỏ và có hình dạng tương đối tròn đều và có cơ quan quý xa PTV. Thời gian điều trị của kế hoạch VMAT gấp đôi so với kế hoạch DCAT.

**Từ khóa:** Xạ phẫu lập thể, DCAT, VMAT.

<sup>1</sup>Đại học Quốc gia TP. HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Hoài

Email: nguyennngochoai2k2@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **COMPARISON OF STEREOTACTIC RADIOSURGERY TREATMENT PLANNING FOR BRAIN METASTASES USING VMAT AND DCAT TECHNIQUES AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL**

### **ABSTRACT:**

**Target:** To compare and evaluate the conformity of dose delivery to the target tissue, as well as the dose response in the target tissue and healthy tissue, between two stereotactic radiosurgery (SRS) treatment plans utilizing volumetric modulated arc therapy (VMAT) and dynamic conformal arc therapy (DCAT). Furthermore, to propose the optimal treatment method for patients.

**Objects, methods:** Data and treatment planning results from VMAT-based stereotactic radiosurgery in 31 patients with the single brain metastasis, which were treated at Ho Chi Minh City Oncology Hospital with a dose of 27Gy/3 fractions, were utilized. These plans were re-used to create corresponding plans using the DCAT technique. A comparative analysis was conducted to evaluate the optimization of both types of plans. The strengths and limitations of each technique in the treatment of brain metastases were then identified.

**Results:** The VMAT-based radiosurgery plan achieved better dose conformity to the target tissues compared to the DCAT-based plan. Additionally, VMAT was more effective in sparing healthy tissues and in achieving a rapid dose fall-off outside the planning target volume (PTV). The Monitor Unit (MU) count for the VMAT plan was double that of the DCAT plan.

**Conclusion:** VMAT-based radiosurgery is more suitable for larger treatment volumes with irregular shapes and when critical organs are close to the PTV. However, DCAT-based radiosurgery has advantages in treating small to very small volumes with relatively round shapes and when critical organs are distant from the PTV. The treatment time for the VMAT plan is twice as long as that for the DCAT plan.

**Keywords:** Stereotactic Radiosurgery, DCAT, VMAT.

### **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Trong bức tranh về sức khỏe toàn cầu hiện nay, bệnh ung thư đang là gánh nặng của thế giới, với hàng triệu ca mắc mới và tử vong mỗi năm. Đặc biệt, ung thư di căn não là một biến chứng nguy hiểm, có khả năng gây tổn thương nghiêm trọng đến chức năng thần kinh. Điều trị ung thư di căn não đòi hỏi phải tiêu diệt triệt để khối u, đồng thời bảo vệ các cấu trúc não quan trọng. Xạ phẫu lập thể đã trở thành phương pháp điều trị được ưu tiên nhờ khả năng tập trung liều xạ cao vào khối u nhỏ, giảm thiểu tổn thương mô lành xung quanh. Trong số các kỹ thuật xạ trị, kỹ thuật xạ trị điều biến liều

theo thể tích cung tròn VMAT và kỹ thuật xạ trị cung tròn phù hợp động DCAT nổi bật với khả năng tối ưu hóa phân bố liều xạ. Kỹ thuật VMAT điều chỉnh chính xác liều xạ thông qua việc điều biến các lá MLC vào bên trong khối u, trong khi kỹ thuật DCAT tập trung duy trì hình dạng khối u trong suốt quá trình điều trị. Vì thế, mục đích của nghiên cứu này là so sánh và đánh giá kế hoạch xạ phẫu não giữa kỹ thuật VMAT và kỹ thuật DCAT, nhằm cung cấp cho người lập kế hoạch và bác sĩ xạ trị trong việc lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân với từng vị trí, kích thước và hình dạng khối u trong khu vực nội sọ.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nhóm nghiên cứu tiến hành thống kê trên 31 bệnh nhân ung thư di căn não đơn ổ tại Bệnh viện

Ung bướu TP. HCM đã được xạ phẫu trên máy xạ trị gia tốc TrueBeam bằng kỹ thuật VMAT với liều xạ 27Gy/3 phân liều và được chia thành 3 nhóm. Dữ liệu thống kê bệnh nhân được thể hiện trong Bảng 1.

*Bảng 1: Thống kê dữ liệu của 31 ca bệnh nhân được chọn nguyên cứu*

| Đặc điểm                             | PTV < 2 cm <sup>3</sup> | 2 cm <sup>3</sup> ≤ PTV ≤ 10 cm <sup>3</sup> | PTV > 10 cm <sup>3</sup> |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| Kích thước PTV (cm)                  | 0,78                    | 0,87 - 1,33                                  | 1,37 - 1,81              |
| Khoảng cách từ PTV đến thân não (cm) | 5,55                    | 1,88 - 6,55                                  | 0,79 - 6,54              |
| Số ca mắc                            | 1                       | 14                                           | 16                       |

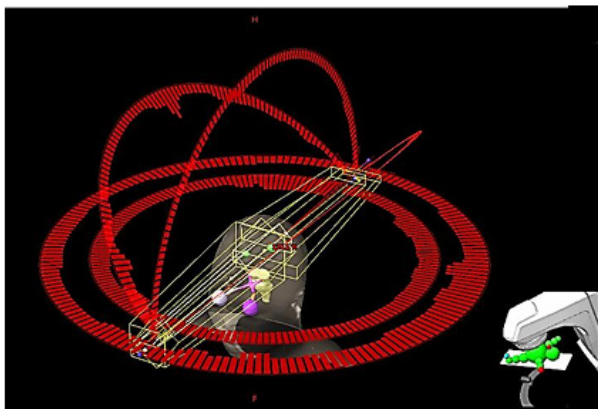
### 2.1. Lập kế hoạch

Tất cả 31 ca bệnh nhân trên đều được lập kế hoạch trên phần mềm Eclipse 13.6 của hãng Varian. Mỗi ca bệnh sẽ được lập hai kế hoạch khác nhau:

- Kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật DCAT.
- Kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật VMAT.

*Bảng 2: Thiết kế cung xạ*

| Thứ tự cung xạ | Góc quay cánh tay quay | Chiều quay cánh tay quay | Góc quay bàn điều trị |
|----------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1              | 181° - 179°            | CW                       | 0°                    |
| 2              | 179° - 181°            | CCW                      | 0°                    |
| 3              | 181° - 0°              | CW                       | 270°                  |
| 4              | 0° - 181°              | CWW                      | 315°                  |
| 5              | 0° - 179°              | CW                       | 45°                   |



*Hình 1: Hình dạng cung xạ*

### 2.2. Thu thập số liệu

Nhóm nguyên cứu đã tiến hành thu thập những số liệu về:

- Liều lượng vào bướu: Liều nhận được trên 2% và 98% thể tích (D2 và D98), liều trung bình trên toàn bộ thể tích (Dmean) và liều cực đại bướu nhận được (Dmax) [1], [2].

- Liều lượng vào các cơ quan quý: Bao gồm các cơ quan não lành (thể tích não sau khi trừ đi thể tích PTV) và thân não. Các cơ quan còn lại như thần kinh thị giác, giao thoa thị giác, thủy tinh thể... đều nằm xa PTV nên liều vào hầu như không đáng kể [3]. Giới hạn liều cho não lành được trình bày trong Bảng 3.

*Bảng 3: Giới hạn liều cho não lành*

| Số liệu đánh giá | Liều đổ vào thể tích                       |                |
|------------------|--------------------------------------------|----------------|
| Phân liều        | 3 phân liều                                |                |
|                  | Tiêu chuẩn (Gy)                            | Chấp nhận (cc) |
| Não lành         | D7cc < 23,1<br>D20,9cc < 21<br>V12Gy < 10% | V12Gy < 11     |

- Các chỉ số đánh giá kế hoạch: CI (chỉ số phù hợp), HI (chỉ số đồng nhất) và GI (chỉ số suy giảm liều) [4], [5].

- Số MU của mỗi kế hoạch.

Công thức tính và ý nghĩa của các chỉ số trên được trình bày trong Bảng 4 dưới đây:

*Bảng 4: Chỉ số đánh giá liều vào thể tích đích*

| Chỉ số | Mô tả                                                  | Cách tính                                                                                  | Tiêu chuẩn               | Chấp nhận            |
|--------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| D2%    | Liều vào 2% thể tích đích                              | DVH                                                                                        | 107 - 130% liều chỉ định |                      |
| D98%   | Liều vào 98% thể tích đích                             | DVH                                                                                        | > 95% liều chỉ định      |                      |
| Dmean  | Liều trung bình vào thể tích đích                      | DVH                                                                                        | ≥ 100% liều chỉ định     |                      |
| CI     | Mức độ phù hợp của vùng liều 100% so với thể tích đích | $\frac{\text{Thể tích nhận 100\% liều chỉ định}}{\text{Thể tích PTV}}$                     | 1 - 1,2                  | 0,9 - 1 hoặc 1,2 - 2 |
| CI50   | Mức độ phù hợp của vùng liều 50% so với thể tích đích  | $\frac{\text{Thể tích nhận 50\% liều chỉ định}}{\text{Thể tích PTV}}$                      | 3 - 7,5                  | Càng thấp càng tốt   |
| HI     | Độ đồng nhất về phân bố liều trên thể tích đích        | $\frac{\text{Liều cực đại}}{\text{Liều tối thiểu}}$                                        | ≤ 1,25                   | ≤ 2                  |
| GI     | Mức độ suy giảm liều khi ra khỏi thể tích đích         | $\frac{\text{Thể tích nhận 50\% liều chỉ định}}{\text{Thể tích nhận 100\% liều chỉ định}}$ | 3 - 5                    | ≤ 3                  |

### 2.3. Xử lý số liệu

Nhóm nghiên cứu sẽ so sánh mức độ thay đổi giữa kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật DCAT và kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật VMAT bằng cách sử dụng phép kiểm định T-test mẫu bắt cặp với mức ý nghĩa được ấn định là 5%. Sau đó sẽ tiến hành tính toán giá trị p và rút ra kết luận từ các kết quả phân tích.

Giả thuyết đặt ra là:

$H_0$ : Không có sự khác biệt thông số về bước

và cơ quan lành giữa kỹ thuật DCAT và kỹ thuật VMAT với mức ý nghĩa 5% (Giá trị  $p \geq 0,05$ ).

$H_1$ : Kỹ thuật VMAT giúp các thông số về bước và cơ quan lành tốt hơn so với kỹ thuật DCAT (Giá trị  $p < 0,05$ ).

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Liều vào PTV: Liều vào 2% và 98% thể tích PTV, liều trung bình vào PTV và các chỉ số ở kế hoạch xạ phẫu của hai kỹ thuật DCAT và kỹ thuật VMAT theo các nhóm được thể hiện trong Bảng 5.

*Bảng 5: Tổng hợp liều vào PTV của các nhóm*

| Tiêu chí              | PTV < 2 cm <sup>3</sup> |        | 2 cm <sup>3</sup> ≤ PTV ≤ 10 cm <sup>3</sup> |             |           | PTV > 10 cm <sup>3</sup> |             |           |
|-----------------------|-------------------------|--------|----------------------------------------------|-------------|-----------|--------------------------|-------------|-----------|
|                       | DCAT                    | VMAT   | DCAT                                         | VMAT        | Giá trị p | DCAT                     | VMAT        | Giá trị p |
| D2 (%)                | 115,64                  | 120,28 | 120,63±1,02                                  | 126,16±0,88 | 0,005     | 123,24±1,06              | 126,18±0,79 | 0,029     |
| D98 (%)               | 105,14                  | 102,88 | 106,23±0,50                                  | 105,30±0,49 | 0,259     | 106,59±0,36              | 105,90±0,31 | 0,133     |
| D <sub>mean</sub> (%) | 111,1                   | 110,9  | 115,15±0,77                                  | 115,22±0,80 | 0,957     | 116,74±0,77              | 116,01±0,81 | 0,469     |
| CI                    | 1,40                    | 1,42   | 1,41±0,02                                    | 1,25±0,02   | <0,001    | 1,44±0,02                | 1,23±0,01   | <0,001    |
| CI50                  | 5,22                    | 6,51   | 3,78±0,10                                    | 3,54±0,16   | 0,026     | 3,57±0,08                | 3,23±0,06   | <0,001    |
| HI                    | 1,16                    | 1,23   | 1,21±0,01                                    | 1,29±0,01   | 0,001     | 1,24±0,01                | 1,28±0,01   | 0,003     |
| GI                    | 3,72                    | 4,60   | 2,68±0,05                                    | 2,84±0,11   | 0,1       | 2,49±0,04                | 2,62±0,04   | 0,001     |

Từ Bảng 5, ta thấy đối với nhóm 1 (PTV < 2 cm<sup>3</sup>) các tiêu chí liều vào PTV của kế hoạch DCAT đều gần giá trị lý tưởng hơn so với kế hoạch VMAT. Ở nhóm 2 (2 cm<sup>3</sup> ≤ PTV ≤ 10 cm<sup>3</sup>) và nhóm 3 (PTV > 10 cm<sup>3</sup>) các tiêu chí đều đạt chuẩn theo yêu cầu. Đối với tiêu chí D2% thì ở cả nhóm 2 và 3 các kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật VMAT đều lớn hơn so với kế hoạch xạ phẫu

sử dụng kỹ thuật DCAT và có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, các chỉ số đánh giá về liều vào PTV thu được từ kế hoạch VMAT cho giá trị gần với giá trị lý tưởng hơn so với kế hoạch và có ý nghĩa thống kê.

Liều vào não lành (thể tích não còn lại sau khi đã trừ thể tích PTV) của các nhóm được trình bày ở Bảng 6.

*Bảng 6: Tổng hợp liều vào não lành của các nhóm*

| Tiêu chí          | PTV < 2 cm <sup>3</sup> |       | 2 cm <sup>3</sup> ≤ PTV ≤ 10 cm <sup>3</sup> |            |           | PTV > 10 cm <sup>3</sup> |            |           |
|-------------------|-------------------------|-------|----------------------------------------------|------------|-----------|--------------------------|------------|-----------|
|                   | DCAT                    | VMAT  | DCAT                                         | VMAT       | Giá trị p | DCAT                     | VMAT       | Giá trị p |
| D7cc (Gy)< 23,1Gy | 9,20                    | 10,81 | 21,49±1,21                                   | 20,45±0,95 | 0,014     | 23,67±0,78               | 22,15±0,67 | <0,001    |
| D20,9cc(Gy)< 21Gy | 4,44                    | 5,37  | 12,80±1,07                                   | 12,00±0,91 | 0,005     | 14,53±0,76               | 13,51±0,67 | <0,001    |
| V12Gy< 10%        | 0,30                    | 0,38  | 1,94±0,28                                    | 1,74±0,24  | 0,01      | 2,36±0,24                | 2,07±0,20  | <0,001    |

Bảng 6 cho ta thấy kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật DCAT ở nhóm 1 cho liều vào não lành thấp hơn so với kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật DCAT. Ngược lại, nhóm 2 và 3 các tiêu chí

liều vào não lành của kỹ thuật VMAT thấp hơn so với kỹ thuật DCAT và có ý nghĩa thống kê.

Đối với thân não, Bảng 7 cho kết quả như sau:

*Bảng 7: Tổng hợp liều vào thân não của các nhóm*

| Tiêu chuẩn (Dmax) | PTV < 2 cm <sup>3</sup> |      | 2 cm <sup>3</sup> ≤ PTV ≤ 10 cm <sup>3</sup> |           |           | PTV > 10 cm <sup>3</sup> |           |           |
|-------------------|-------------------------|------|----------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------|-----------|-----------|
|                   | DCAT                    | VMAT | DCAT                                         | VMAT      | Giá trị p | DCAT                     | VMAT      | Giá trị p |
| < 17Gy            | 0,51                    | 0,47 | 4,17±1,28                                    | 3,84±1,03 | 0,411     | 2,87±0,78                | 2,52±0,61 | 0,198     |

Liều vào thân não của kế hoạch VMAT giảm nhưng không đáng kể và không có ý nghĩa thống kê so với kế hoạch DCAT.

Số MU mà máy phát tia giữa kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật DCAT và kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật VMAT được trình bày trong Bảng 8.

*Bảng 8: So sánh số MU của các nhóm*

| PTV < 2 cm <sup>3</sup> |        | 2 cm <sup>3</sup> ≤ PTV ≤ 10 cm <sup>3</sup> |               |           | PTV > 10 cm <sup>3</sup> |               |           |
|-------------------------|--------|----------------------------------------------|---------------|-----------|--------------------------|---------------|-----------|
| DCAT                    | VMAT   | DCAT                                         | VMAT          | Giá trị p | DCAT                     | VMAT          | Giá trị p |
| 1631                    | 2714,3 | 1536,94±31,88                                | 3048,69±99,44 | <0,001    | 1460,85±16,33            | 2943,34±53,08 | <0,001    |

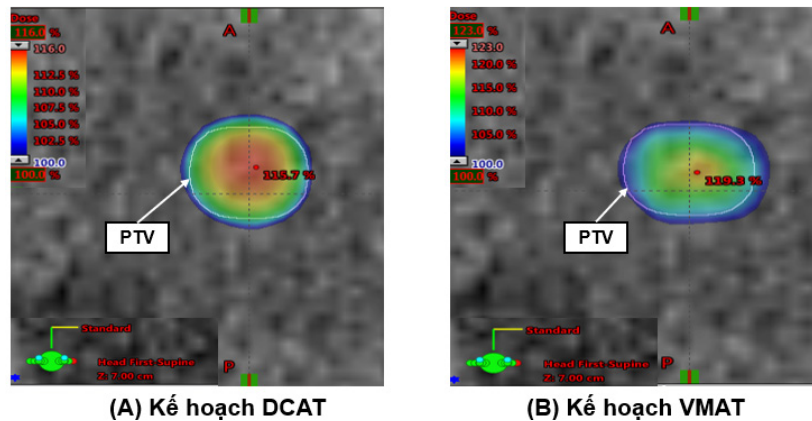
Từ Bảng 8, ta thấy giá trị trung bình chỉ số MU của kế hoạch VMAT lớn hơn 2 lần so với kế hoạch DCAT và có ý nghĩa thống kê. Do thời gian phát tia tỷ lệ tuyến tính với chỉ số MU nên thời gian phát tia của kế hoạch VMAT cũng lớn gấp đôi so với kế hoạch DCAT.

#### 4. BÀN LUẬN

Đối với các kế hoạch VMAT không đạt chuẩn đều là do liều vào 2% PTV vượt quá ngưỡng trên của tiêu chí (> 130% liều chỉ định). Tuy nhiên, tất cả các kế hoạch VMAT không đạt tiêu chí D2% đều đảm bảo kiểm soát được liều vào PTV và việc bảo vệ cơ quan lành. Ngoài ra, vùng liều nóng đều nằm trong lõi GTV điều này giúp tăng hiệu quả

làm tắc nghẽn và phá vỡ mạch máu gây ra cho khối u.

Các kế hoạch VMAT cho thấy chỉ số CI, CI50 và GI tối ưu hơn so với DCAT, chứng tỏ VMAT kiểm soát và phân bố liều tốt hơn trong nhiều trường hợp. Tuy nhiên, đối với thể tích điều trị nhỏ (< 1 cm<sup>3</sup>) thì kỹ thuật DCAT lại cho các chỉ số CI, CI50, HI và GI đều có giá trị gần giá trị lý tưởng hơn so với kế hoạch VMAT như được trình bày trong Bảng 5. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Jan Hofmaier và các cộng sự năm 2019 [6]. Hình 2 so sánh mức độ bao phủ của vùng liều 100% trên PTV của kế hoạch DCAT (A) và kế hoạch VMAT (B).



*Hình 2: Liều 100% liều chỉ định bao phủ PTV của kế hoạch DCAT (A) và kế hoạch VMAT (B)*

Chỉ số MU ở kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật VMAT cho giá trị lớn gấp 2 lần so với kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật DCAT. Điều này cho thấy khi sử dụng kỹ thuật DCAT thì thời gian phát tia giảm đáng kể so với kỹ thuật VMAT. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Jan Hofmaier và các cộng sự năm 2019 [6] và nguyên cứu của Isabelle Chambrelant và các cộng sự năm 2024 [7].

Khi các cơ quan quý nằm gần kề PTV, kỹ thuật VMAT bảo vệ chúng hiệu quả hơn. Điều này giúp số kế hoạch VMAT đạt chuẩn cao hơn so với kế hoạch DCAT. Điều này cho thấy thể tích nhận 50% liều chỉ định của kế hoạch VMAT ít hơn so với kế hoạch DCAT, dẫn đến liều vào cơ quan quý giảm đi.

Nghiên cứu của Isabelle Chambrelant và các cộng sự năm 2024 đã so sánh giữa hai kỹ thuật VMAT và DCAT trong điều trị di căn não đơn ổ trên 97 bệnh nhân [7]. Kết quả cho thấy kế hoạch VMAT cho chỉ số GI và CI gần giá trị lý tưởng ( $GI = 3$  và  $1 \leq CI \leq 1,2$ ) hơn so với kế hoạch DCAT ( $3,31 \pm 0,57$  so với  $2,48 \pm 0,20$  và  $0,88 \pm 0,05$  so với  $0,77 \pm 0,05$ ). Tương tự, vào năm 2021 tác giả Görkem TÜRKKAN và các cộng sự cũng nghiên cứu trên 21 bệnh nhân ung thư di căn não được lập kế hoạch xạ phẫu sử dụng kỹ thuật VMAT và kỹ thuật DCAT [8]. Kết quả là khi sử dụng kỹ thuật VMAT thì chỉ số CI nằm trong khoảng giá trị lý tưởng ( $1,21 \pm 0,23$  so với  $1,78 \pm 0,79$ ) điều này cho thấy phân bố liều của kỹ thuật VMAT “ôm” sát bướu hơn. Về giá trị GI, giá trị cũng giảm ( $5,86 \pm 2,57$  so với  $8,01 \pm 4,89$ ) giúp giảm liều vào não lành. Kết quả chỉ số GI và CI của nhóm tác giả đạt được lần lượt là  $2,78 \pm 0,08$  so với  $2,61 \pm 0,05$  và  $1,25 \pm 0,01$  so với  $1,42 \pm 0,02$ .

Như vậy, nghiên cứu của nhóm tác giả về vấn đề này hoàn toàn phù hợp với những nghiên cứu quốc tế những năm gần đây.

## 5. KẾT LUẬN

Trong các kế hoạch xạ phẫu, kỹ thuật VMAT cho thấy sự phân bố liều tối ưu hơn so với kỹ thuật DCAT. Kế hoạch VMAT phù hợp với các thể tích điều trị lớn, có hình dạng không đồng đều và khi có các cơ quan quý gần PTV. Ngược lại, kế hoạch DCAT có lợi thế trong việc điều trị các thể tích nhỏ đến rất nhỏ, có hình dạng tương đối tròn đều, và khi cơ quan quý nằm xa PTV. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng việc lựa chọn kế hoạch không chỉ dựa vào chỉ số MU mà còn phải đáp ứng đầy đủ các tiêu chí khác như liều vào bướu, các cơ quan lành (OARs), CI, HI, GI... Nếu các tiêu chí này của cả hai kế hoạch đều được thỏa mãn thì kế hoạch nào có MU ít hơn sẽ được cân nhắc lựa chọn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Orit Kaidar-Person et.al. (2018). Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy - A Practical Guide, Springer International Publishing AG.
- [2]. Redmond et.al. (2021). Tumor control probability of radiosurgery and fractionated stereotactic radiosurgery metastases, International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 110(1), 53-67.
- [3]. M.Gérard et.al. (2017). Contraintes de dose en radiothérapie conformationnelle fractionnée et en radiothérapie stéréotaxique dans les hippocampes, le tronc cérébral et l'encéphale: limites et perspectives, Cancer Radiothérapie: Journal de la Société Française de Radiothérapie Oncologique, 21(6-7):636-647.
- [4]. Edward Shaw et.al. (2000). Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05, International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 47(2), 291-298.
- [5]. Souhami, et.al. (2004). Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol, International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 60(3), 853-860.
- [6]. J. Hofmaier et.al. (2019). Single isocenter stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: dosimetric comparison of VMAT and a dedicated DCAT planning tool, Radiation Oncology, 14, 103.

- [7]. Chambrelant et.al. (2024). Comparative study of dynamic conformal arc therapy and volumetric modulated arc therapy for treating single brain metastases: A retrospective analysis of dosimetric and clinical outcomes, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 30: 100591.
- [8]. G. Türkkan et.al. (2022). Dosimetric Comparison of Volumetric-Modulated Arc Therapy and Dynamic Conformal Arc Therapy in Threefraction Single-isocenter Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases, *Turkish Journal of Oncology*, 37(1), 67-73

## **ĐẶC ĐIỂM NHIỄM KHUẨN HUYẾT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BỊ SỐT HẠ BẠCH CẦU HẠT ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA HỒI SỨC CẤP CỨU - BỆNH VIỆN K**

**Nguyễn Tiến Đức<sup>1\*</sup>, Nguyễn Hữu Kiên<sup>1</sup>, Nguyễn Anh Tuấn<sup>1</sup>**

### **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân ung thư bị sốt hạ bạch cầu hạt trung tính.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 44 bệnh nhân sốt hạ bạch cầu hạt trung tính được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu - Bệnh viện K, từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020.

**Kết quả:** Tuổi trung bình  $45,16 \pm 23,78$  tuổi; tỷ lệ nam/nữ: 1,6/1. 70,5% bệnh nhân có ung thư tạng đặc. 90,9% bệnh nhân đã được điều trị đặc hiệu ung thư, trong đó chủ yếu là hóa trị. Các triệu chứng phổ biến về da, niêm mạc (79,5%); tiêu hóa (70,5%); hô hấp (81,8%). Chỉ số bạch cầu hạt trung bình  $0,4 \pm 0,45$  G/l; 68,2% bệnh nhân hạ bạch cầu hạt độ IV. Chỉ số tiểu cầu trung bình giảm  $95,1 \pm 82,0$  G/l. Chỉ số procalcitonin tăng cao  $34,87 \pm 43,96$ . Kết quả vi sinh cho thấy 68,2% cho kết quả âm tính, 13,6% vi khuẩn Gram dương, 13,6% vi khuẩn Gram âm và 4,5% nấm men. Về kết quả điều trị: 65,9% bệnh nhân phải đổi từ 2 phác đồ kháng sinh trở lên. Tỷ lệ tử vong là 34,1%, đều có mức hạ bạch cầu độ III-IV.

**Kết luận:** Nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân sốt hạ bạch cầu hạt thường gặp trên ung thư tạng đặc, đã được hóa trị và chủ yếu hạ bạch cầu mức độ IV. Các triệu chứng phổ biến về da, niêm mạc, tiêu hóa và hô hấp. Kết quả nuôi cấy vi sinh thường âm tính. Bệnh nhân thường phải đổi nhiều phác đồ kháng sinh, tỷ lệ tử vong do bệnh còn cao, tương ứng với hạ bạch cầu hạt mức độ nặng.

**Từ khoá:** Sốt hạ bạch cầu hạt, ung thư, nhiễm khuẩn huyết.

## **CHARACTERISTICS OF SEPSIS IN CANCER PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA TREATED IN EMERGENCY AND INTENSIVE CARE DEPARTMENT OF VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL**

<sup>1</sup> **Bệnh viện K**

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tiến Đức

Email: ducgiangbs@yahoo.com

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **ABSTRACT:**

**Objective:** To study the characteristics of clinical, paraclinical and treatment outcomes of sepsis in cancer patients with febrile neutropenia.

**Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 44 patients with febrile neutropenia diagnosed with sepsis, treated in the Emergency and Intensive Care Unit of Vietnam National Cancer Hospital from October 2019 to October 2020.

**Results:** The average age was  $45.16 \pm 23.78$  years; male/female ratio: 1.6/1. 70.5% of patients had solid organ cancer. 90.9% of patients had received specific cancer treatments, primarily chemotherapy. Common symptoms included skin and mucosal symptoms (79.5%), gastrointestinal symptoms (70.5%), and respiratory symptoms (81.8%). The average neutrophil count was  $0.4 \pm 0.45$  G/l; 68.2% of patients had grade IV neutropenia. The average platelet count decreased to  $95.1 \pm 82.0$  G/l. Procalcitonin levels were significantly elevated at  $34.87 \pm 43.96$ . Microbiological results showed 68.2% negative results, 13.6% Gram-positive bacteria, 13.6% Gram-negative bacteria, and 4.5% fungi. Treatment outcomes: 65.9% of patients required a change of antibiotic regimen at least twice. The mortality rate was 34.1%, all of whom had grade III-IV neutropenia.

**Conclusion:** Sepsis in patients with febrile neutropenia commonly occurs in those with solid organ cancer who have undergone chemotherapy and primarily have grade IV neutropenia. Common symptoms include those related to the skin and mucosa, gastrointestinal tract, and respiratory system. Microbiological cultures are often negative. Patients frequently require multiple antibiotic regimens, and the mortality rate remains high, corresponding to severe neutropenia.

**Keywords:** Febrile neutropenia, cancer, sepsis.

## **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Trong cơ thể, bạch cầu đóng vai trò quan trọng vào cơ chế bảo vệ cơ thể khỏi các tác nhân gây bệnh từ bên ngoài, chúng sẽ bao vây và tiêu diệt các vi khuẩn, virus, nấm và các tác nhân bên ngoài xâm nhập, giúp cơ thể chống lại sự phát triển, nhân lên, gây bệnh của các tác nhân gây bệnh. Do đó, dù do bất cứ nguyên nhân nào thì giảm bạch cầu hạt cũng dẫn tới bỏ ngỏ việc bảo vệ cơ thể trước nguy cơ nhiễm trùng.

Hằng ngày cơ thể con người luôn đối mặt với các tác nhân vi sinh vật luôn tồn tại xung quanh, có xu hướng gây bệnh khi có điều kiện. Trong các tình trạng nhiễm trùng thì nhiễm trung huyết là một bệnh nặng, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới.

Theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới, số

lượng bệnh nhân ung thư, tỷ lệ mới mắc hằng năm luôn ở mức cao và không ngừng tăng. Ước tính năm 2018, Việt Nam có 164.671 ca mắc mới và 114.871 ca tử vong do ung thư và hơn 300.000 bệnh nhân đang sống chung với ung thư [6]. Cùng với các tiến bộ về chẩn đoán, điều trị ung thư ngày càng hiện đại và hiệu quả, đem lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân điều trị ung thư. Điều trị hóa chất là một trong những phương pháp phổ biến và căn bản đem lại hiệu quả cao cho bệnh nhân ung thư, tuy nhiên bệnh nhân cũng phải đối mặt với những biến chứng rủi ro, trong đó có tình trạng sốt hạ bạch cầu hạt. Có một số yếu tố liên quan tới ung thư gây giảm bạch cầu hạt phải kể đến như: thuốc hóa trị (như Docetaxel, Cisplatin,...), các ung thư ảnh hưởng trực tiếp đến tủy xương (như u lympho, đa u tủy xương), ung thư di căn tủy xương [2]. Nhóm bệnh nhân sốt hạ bạch cầu

có nhiễm trùng huyết có tiên lượng xấu do tỷ lệ biến chứng, tử vong cao trong quá trình điều trị [4]. Trên thế giới cũng như Việt Nam chưa có các nghiên cứu đầy đủ về vấn đề này, đồng thời Bệnh viện K là bệnh viện chuyên khoa về Ung thư hàng đầu cả nước, với nhiều bệnh nhân nặng, trong đó có các bệnh nhân sốt hạ bạch cầu có nhiễm trùng huyết. Do đó, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài nhằm đánh giá đặc điểm và kết quả điều trị trên nhóm bệnh nhân này.

## **2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Bệnh nhân được chẩn đoán sốt giảm bạch cầu hạt có nhiễm trùng huyết được điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 10/2019 tới tháng 10/2020.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân phải thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Bệnh nhân được chẩn đoán là sốt giảm bạch cầu hạt, có nhiễm trùng huyết theo SEPSIS - 3.

- **Tiêu chuẩn sốt:** Khi bệnh nhân có thân nhiệt đo ở nách  $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ , ở miệng  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , ở trực tràng  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ .

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán Hạ bạch cầu hạt:** Khi giá trị tuyệt đối của bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) dưới 2 G/l

+ Độ I: BCĐNTT từ 1,5 - 2 G/l.

+ Độ II: BCĐNTT từ 1 - 1,5 G/l.

+ Độ III: BCĐNTT từ 0,5 - 1 G/l.

+ Độ IV: BCĐNTT dưới 0,5 G/l.

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán Nhiễm khuẩn huyết:** Rối loạn chức năng cơ quan đặc trưng bởi gia tăng điểm SOFA trên 2 điểm, do cơ thể phản ứng với nhiễm trùng [7].

+ Bệnh nhân lấy hồi cứu cần có bệnh án đầy đủ.

+ Bệnh nhân lấy tiền cứu đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có 1 trong những đặc điểm sau sẽ bị loại trừ:

+ Bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt nhưng không có sốt.

+ Bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt nhưng không có nhiễm trùng huyết.

+ Bệnh nhân có nhiễm trùng huyết nhưng không có giảm bạch cầu.

+ Bệnh nhân đang điều trị nhiễm trùng huyết, sau đó có giảm bạch cầu.

+ Bệnh nhân không được chẩn đoán bệnh ung thư.

+ Bệnh nhân hồi cứu không có đầy đủ bệnh án.

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu:**

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu kết hợp hồi cứu.

- Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

- Các biến số nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung: Tuổi, giới. Tỷ lệ các loại bệnh ung thư (ung thư tạng đặc, ung thư hệ tạo huyết). Tỷ lệ bệnh nhân điều trị đặc hiệu ung thư.

+ Triệu chứng lâm sàng: Da, niêm mạc, hô hấp, tiêu hóa, hệ thần kinh trung ương.

+ Triệu chứng cận lâm sàng: Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, Ure, Creatinin, Procalcitonin.

+ Kết quả nuôi cấy vi sinh.

+ Phân độ suy tạng theo SOFA

+ Tỷ lệ phác đồ điều trị kháng sinh: 1 phác đồ, >2 phác đồ.

+ Tỷ lệ điều trị khỏi, tỷ lệ tử vong.

- Thu thập và xử lý số liệu: Thu thập số liệu bằng bệnh án nghiên cứu, xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0 bằng các thuật toán phù hợp.

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 27 bệnh nhân nam (61,4%), 17 bệnh nhân nữ (38,6%).

Tuổi trung bình  $45,16 \pm 23,78$  tuổi.

Có 31 bệnh nhân có ung thư tạng đặc (70,5%).

*Bảng 1: Tỷ lệ bệnh nhân điều trị đặc hiệu ung thư*

| Phương pháp điều trị | Số lượng   | Tỷ lệ |
|----------------------|------------|-------|
| Đã điều trị          | Xạ trị     | 8     |
|                      | Hóa trị    | 39    |
|                      | Phẫu thuật | 6     |
| Chưa điều trị        | 4          | 9,1%  |

Nhận xét:

Có tới 88,6% bệnh nhân đã được điều trị hóa trị liệu.

#### 3.2. Triệu chứng lâm sàng

*Bảng 2: Triệu chứng lâm sàng*

| Triệu chứng | Da, niêm mạc | Tiêu hóa | Hô hấp | Tiết niệu |
|-------------|--------------|----------|--------|-----------|
| Số lượng    | 35           | 36       | 31     | 14        |
| Tỷ lệ       | 79,5%        | 81,8%    | 70,5%  | 31,8%     |

Nhận xét:

Các triệu chứng chủ yếu là: da, niêm mạc (loét miệng, viêm da...) gặp 79,5%; tiêu hóa (nôn, tiêu chảy...) gặp 70,5%; hô hấp (ho, khó thở, giảm SPO2...) gặp 81,8%.

#### 3.3. Triệu chứng cận lâm sàng

*Bảng 3: Xét nghiệm công thức máu*

| Xét nghiệm         | Min - Max   | Trung bình      |
|--------------------|-------------|-----------------|
| Hồng cầu (T/l)     | 1,17 - 4,39 | $3,03 \pm 0,7$  |
| Bạch cầu (G/l)     | 0,05 - 3,2  | $1,14 \pm 0,93$ |
| Bạch cầu hạt (G/l) | 0,00 - 1,59 | $0,4 \pm 0,45$  |
| Tiểu cầu (G/l)     | 13 - 406    | $95,1 \pm 82,0$ |

Nhận xét:

Ngoài giảm bạch cầu hạt thì tiểu cầu và hồng cầu cũng giảm thấp hơn bình thường (giảm 2; 3 dòng tế bào máu).

*Bảng 4: Phân độ hạ bạch cầu hạt*

| Phân độ  | Độ I | Độ II | Độ III | Độ IV |
|----------|------|-------|--------|-------|
| Số lượng | 1    | 6     | 7      | 30    |
| Tỷ lệ    | 2,3% | 13,6% | 15,9%  | 68,2% |

Nhận xét:

Chủ yếu bệnh nhân bị hạ bạch cầu hạt độ IV (68,2%).

*Bảng 5: Xét nghiệm sinh hóa*

| Xét nghiệm    | Trung bình        | Trung vị |
|---------------|-------------------|----------|
| Ure           | $9,8 \pm 15$      | 6,6      |
| Creatinin     | $115,4 \pm 73,5$  | 97       |
| GOT           | $87,3 \pm 152,5$  | 29       |
| GPT           | $61,7 \pm 108,3$  | 23,6     |
| Procalcitonin | $34,87 \pm 43,96$ | 12,11    |

Nhận xét:

Chỉ Ure, Creatinin, GOT, GPT tăng cao hơn bình thường. Chỉ số procalcitonin đặc trưng cho tình trạng nhiễm trùng tăng cao ở tất cả các bệnh nhân.

*Bảng 6: Xét nghiệm vi sinh*

| Kết quả  | Dương tính    |            |         | Âm tính |
|----------|---------------|------------|---------|---------|
|          | VK Gram dương | VK Gram âm | Nấm men |         |
| Số lượng | 6             | 6          | 2       | 30      |
| Tỷ lệ    | 13,6%         | 13,6%      | 4,5%    | 68,2%   |

Nhận xét:

Tỷ lệ cấy máu âm tính cao (68,2%). Trong số vi sinh vật phân lập được, gặp chủ yếu vi khuẩn Gram âm (13,6%) và Gram dương (13,6%).

### 3.4. Kết quả điều trị

*Bảng 7: Tỷ lệ số phác đồ điều trị kháng sinh*

| Phác đồ điều trị | 1 phác đồ kháng sinh | > 2 phác đồ kháng sinh |
|------------------|----------------------|------------------------|
| Số lượng         | 23                   | 21                     |
| Tỷ lệ            | 52,3%                | 47,7%                  |

Nhận xét:

Có tới 47,7% bệnh nhân phải đổi từ 2 phác đồ kháng sinh trở lên.

*Bảng 8: Hiệu quả điều trị*

| Kết quả điều trị | Khỏi bệnh | Tử vong |
|------------------|-----------|---------|
| Số lượng         | 29        | 15      |
| Tỷ lệ            | 65,9%     | 34,1%   |

Nhận xét:

Tỷ lệ tử vong do bệnh còn cao 34,1%.

*Bảng 9: Mối liên quan tỷ lệ tử vong và mức độ hạ bạch cầu*

| Kết quả điều trị        | Khỏi bệnh | Tử vong | p      |
|-------------------------|-----------|---------|--------|
| Hạ bạch cầu độ I - II   | 7         | 0       | < 0,05 |
| Hạ bạch cầu độ III - IV | 22        | 15      |        |

Nhận xét:

Ở nhóm hạ bạch cầu nặng (độ III - IV) có tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê.

*Bảng 10: Mối liên quan giữa điểm SOFA với hiệu quả điều trị*

| Kết quả điều trị SOFA | Khỏi bệnh | Tử vong | p     |
|-----------------------|-----------|---------|-------|
| < 9 điểm              | 26        | 3       | <0.05 |
| ≥ 9 điểm              | 3         | 12      |       |

Nhận xét:

Chỉ số đánh giá mức độ tạng suy có ảnh hưởng đến kết quả điều trị, ở nhóm có điểm SOFA cao hơn có tỷ lệ tử vong cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu của chúng tôi với 44 người bệnh có 27 người bệnh là nam giới chiếm 61,4%, còn lại 17 người bệnh là nữ giới tương ứng với 38,6%. Như vậy, tỷ lệ nam/nữ là khoảng 2/1, tỷ lệ này cho thấy có sự chênh lệch rõ rệt giữa 2 giới.

Phân bố về tuổi của các người bệnh rải rác ở các lứa tuổi, với nhỏ tuổi nhất là 2 tuổi, cao nhất là 83 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là  $45,16 \pm 23,78$  tuổi.

Về sự phân bố theo các nhóm tuổi khác nhau, nhóm tuổi trẻ dưới 19 tuổi chiếm tỷ lệ nhỏ với 9 người bệnh (20,5%), còn lại người bệnh tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi từ 19 đến 60 tuổi với 17 bệnh nhân (38,6%) và trên 60 tuổi với 18 người bệnh (40,9%). Nguyên nhân chủ yếu là do số lượng người bệnh ung thư ở nhóm tuổi trẻ dưới 19 tuổi là ít so với các nhóm tuổi còn lại. Nhóm người bệnh trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao do có nhiều bệnh phối hợp cũng như sức đề kháng cũng giảm hơn, nhóm tuổi 19 - 60 thể trạng tốt thường được cân

nhắc điều trị nhiều hơn, nguy cơ rủi ro cũng vì thế mà tăng lên.

Trong số 44 người bệnh thuộc nghiên cứu thì chiếm tới 70,5% bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thuộc tạng đặc, có 29,51% là các ung thư liên quan đến hệ tạo huyết. Điều này cho thấy mức độ phổ biến ở nhóm các khối u đặc so với nhóm các ung thư hệ tạo máu với tỷ lệ khoảng 3/1. Mặc dù vậy, nguyên nhân là do bệnh viện số lượng người bệnh ung thư khối u đặc nhiều hơn so với ung thư hệ tạo huyết, do đó cần nhìn nhận một cách khách quan về tỷ lệ 3/1 này.

Về điều trị, có tới 90,9% người bệnh (40NB) ghi nhận đã được điều trị đặc hiệu với ít nhất 1 phương pháp điều trị ung thư đặc hiệu, trong đó gần như luôn có hóa trị (39NB tương đương 97,5%). Số người bệnh chưa điều trị đặc hiệu về ung thư chỉ là 4 (9,1%). Điều này chứng tỏ điều trị ung thư, nhất là hóa trị có tác động đến hạ bạch cầu có nhiễm trùng huyết, giống như nghiên cứu trên thế giới hóa trị liệu gây biến chứng sốt hạ bạch cầu nghiêm trọng tới 21% người bệnh.

## **4.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng**

Các đối tượng nghiên cứu đều có chỉ số bạch cầu hạt trung tính giảm, như ở Bảng 8 thống kê số lượng trung bình là  $0,4 \pm 0,45$ . Tuy nhiên, trong nghiên cứu này còn thấy các tế bào máu ngoại vi khác đều có xu hướng giảm. Nguyên nhân là do hóa trị có cơ chế hoạt động bằng cách tấn công các tế bào phân chia nhanh, trong đó có cả các tế bào trong tủy xương và khi chúng bị tổn thương bởi hóa trị thì khiến chúng không thể tạo ra các tế bào máu mới tạm thời. Chính vì vậy, không chỉ dòng bạch cầu, mà cả dòng hồng cầu và tiểu cầu đều bị ảnh hưởng và giảm đi (trung bình hồng cầu là  $3,03 \pm 0,7$  và trung bình tiểu cầu là  $95,1 \pm 82,0$ ).

Trong nghiên cứu này, số lượng người bệnh chủ yếu ở nhóm giảm bạch cầu hạt mức độ nặng (độ III, độ IV) có tới 37 NB chiếm 84,1%, đây

cũng là nguyên nhân làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, làm nặng thêm tình trạng bệnh.

Một chỉ số quan trọng giúp đánh giá tình trạng nhiễm trùng là Procalcitonin, đây là một sản phẩm thường được sản xuất bởi các tế bào C trong tuyến giáp và hiện diện ở trong máu với nồng độ thấp. Nó cũng có thể được sản xuất bởi các tế bào khác (tế bào gan, phổi, monocyte...) khi bị kích thích bởi các yếu tố như nội độc tố vi khuẩn, Cytokin tiền viêm, IL-6 và TNF- $\alpha$ ... Procalcitonin tăng nhanh và có tính đặc hiệu cao khi đáp ứng với nhiễm khuẩn toàn thân nặng. Ở những người bệnh sốt hạ bạch cầu hạt có nhiễm trùng huyết, chúng tôi nhận thấy chỉ số này tăng rất cao (trung bình  $34,87 \pm 43,96$ ), đánh giá tình trạng nhiễm trùng toàn thân nặng.

Nhóm nghiên cứu nhận thấy có tới 68,2% kết quả vi sinh âm tính, cao hơn so với các nghiên cứu lớn khác (khoảng 40% âm tính giả). Điều này được lý giải thường do thuốc kháng sinh dùng trước đó có thể đã ngăn chặn sự phát triển của vi khuẩn trong môi trường nuôi cấy. Nhưng tỷ lệ vi sinh dương tính vẫn cao hơn nghiên cứu của Reilly [5] chỉ có 28% ghi nhận về mặt vi sinh, có thể do kỹ thuật và trình độ vi sinh lúc đó.

Chúng tôi cũng nhận thấy sự khá tương đồng giữa nhiễm trùng vi khuẩn Gram âm với Gram dương (cùng có 13,6%), trong khi với nghiên cứu của Trần Thị Hà Phương - Mai Thị Tiết thì tỷ lệ này khoảng 2/1 [1]. Điều này do dịch tể các viện khác nhau và nhìn chung, điều trị theo kinh nghiệm chủ yếu chọn vi khuẩn Gram âm là bước đầu do đây là căn nguyên hàng đầu gây nhiễm trùng cơ hội, các khuyến cáo đều chỉ ra chỉ nên dùng kháng sinh trị Gram dương khi đã có kết quả vi sinh.

Ngoài ra, nghiên cứu nhận thấy có 4,5% có kết quả vi sinh là nấm men. Trước đây rất hiếm khi nhiễm nấm máu được tìm thấy, nhưng trong bối cảnh hiện nay, vấn nạn nhiễm trùng ngày càng tăng, cộng với kỹ thuật vi sinh phát triển tốt hơn,

nên hiệu quả và độ tin cậy khi nuôi cấy ra nấm trong bệnh viện được đảm bảo hơn.

### 4.3. Kết quả điều trị

Tỷ lệ cần thay đổi phác đồ ( $\geq 2$  phác đồ) cũng gần ngang với số lượng chỉ cần dùng 1 phác đồ điều trị kháng sinh ngay từ đầu (47,7% so với 52,3%). Điều này được lý giải do ảnh hưởng của kết quả vi sinh nuôi cấy (theo Bảng 6) trong nghiên cứu ra khá nhiều vi khuẩn Gram dương và nấm (được khuyến cáo chỉ dùng kháng sinh và kháng nấm khi có kết quả vi sinh), và sự ảnh hưởng này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Qua Bảng 8 cho thấy kết quả điều trị khỏi bệnh đạt 65,9%, trong khi có 34,1% tử vong. Theo John P. Reilly [5], tỷ lệ tử vong lên tới 40%, so sánh với nghiên cứu Klastersky [3] tại Mỹ nói riêng số tỷ lệ tử vong trong sốt giảm bạch cầu hạt là 9,5% và trong nhiễm trùng huyết bệnh viện có tới 26%, tựu chung lại nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu hạt cũng có tới 21% tử vong.

Chúng tôi nhận thấy sự liên quan giữa hiệu quả điều trị với chỉ số bạch cầu (phân độ hạ bạch cầu). Giảm bạch cầu làm vi khuẩn và tác nhân gây bệnh khác có điều kiện thuận lợi xâm nhập vào cơ thể. Khi giảm bạch cầu trung tính, phản ứng viêm với các nhiễm trùng không hiệu quả. Nếu giảm nghiêm trọng, nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn và nấm tăng lên. Khi số lượng bạch cầu trung tính  $< 500/\mu\text{L}$ , hệ thực vật vi khuẩn nội sinh (ví dụ trong miệng hoặc ruột) có thể gây nhiễm trùng. Giảm bạch cầu trung tính cấp tính, trầm trọng, đặc biệt nếu có một yếu tố khác như trong ung thư, làm suy yếu đáng kể hệ miễn dịch và có thể dẫn đến nhiễm trùng gây tử vong nhanh chóng. Sự toàn vẹn của da và màng nhầy, sự cung cấp mạch máu cho mô và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân cũng ảnh hưởng đến

nguy cơ nhiễm trùng. Qua nghiên cứu, những người bệnh hạ bạch cầu nặng (độ III, độ IV) có tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm còn lại (hạ bạch cầu độ I, II) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

SOFA là một điểm số đơn giản và khách quan cho phép tính cả số lượng và mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng cơ quan trong sáu hệ thống cơ quan (hô hấp, đông máu, gan, tim mạch, thận và thần kinh), là điểm số có thể đo lường rối loạn chức năng của từng cơ quan hoặc tổng thể, để đánh giá suy giảm nội tạng có liên quan đến nhiễm trùng huyết. Theo SEPSIS - 3 [7] thì tỷ lệ tử vong chung khi  $\text{SOFA} > 2$  là 10%,  $\text{SOFA} < 9$  tỷ lệ tử vong 33%, còn  $\text{SOFA} > 11$  điểm tỷ lệ này là 95%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm những người bệnh có mức độ suy tạng nặng ( $\text{SOFA} \geq 9$  điểm) có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm còn lại một cách có ý nghĩa thống kê.

## 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 44 bệnh nhân ung thư hạ bạch cầu hạt có nhiễm khuẩn huyết, chúng tôi nhận thấy:

- Phần lớn bệnh nhân mắc ung thư tạng đặc, đã điều trị đặc hiệu ung thư đặc biệt là hóa trị liệu.
- Triệu chứng lâm sàng đa dạng, phổ biến gặp ở da, niêm mạc, tiêu hóa, hô hấp.
- Triệu chứng cận lâm sàng: hầu hết hạ bạch cầu độ IV, chỉ số procalcitonin tăng cao ở tất cả các bệnh nhân. Kết quả nuôi cấy máu âm tính cao. Nuôi cấy dương tính gặp cả vi khuẩn Gram dương, Gram âm với tỷ lệ tương đương.
- Hầu hết bệnh nhân cần nhiều hơn 1 phác đồ kháng sinh, tỷ lệ tử vong do bệnh còn rất cao, gặp ở bệnh nhân hạ bạch cầu hạt mức độ nặng, bệnh nhân có mức độ suy tạng nặng.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- [1]. Trần Thị Hà Phương, Mai Thị Tiết và cộng sự (2014), Nghiên cứu tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai năm 2014.
- [2]. Gregory K Robbins (2019). Fever in the neutropenic adult patient with cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- [3]. Klastersky J. et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl\_5, September 2016, Pages v111-v118.
- [4]. Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman et al -The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) - *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
- [5]. Reilly JP, Anderson BJ, Hudock KM, Dunn TG, Kazi A, Tommasini A, Charles D, Shashaty MGS, Mikkelsen ME, Christie JD, Meyer NJ. Neutropenic sepsis is associated with distinct clinical and biological characteristics: a cohort study of severe sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20:222.
- [6]. WHO. The Global Cancer Observatory. Viet Nam Globocan 2018: 1-2.
- [7]. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.

## **QUẢN LÝ VÀ ĐIỀU PHỐI HOẠT ĐỘNG CỦA TIỂU BAN CHUYÊN MÔN TẠI CƠ SỞ UNG THƯ TOÀN DIỆN NHẪM TỐI ƯU HÓA KẾT QUẢ CHẨN ĐOÁN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ**

**Lê Hồng Quang<sup>1\*</sup>**

### **TÓM TẮT:**

Tiếp cận đa mô thức là phương pháp kết hợp kiến thức và kinh nghiệm của nhiều lĩnh vực chuyên sâu khác nhau nhằm hướng đến việc giải quyết các vấn đề chung, phức tạp. Cách tiếp cận này đòi hỏi phải có sự kết hợp tốt để phát huy điểm mạnh của cả hệ thống chứ không phải đi sâu từng chuyên ngành riêng rẽ. Điều này rất phù hợp với thực hành lâm sàng ung thư, phù hợp đến mức người ta coi tiếp cận đa mô thức là vấn đề có tính đặc trưng, tính nguyên tắc trong chẩn đoán và điều trị ung thư. Tuy vậy, việc vận hành các nhóm đa chuyên khoa khác nhau trong thực tế của Việt Nam lại tồn tại nhiều bất cập và khác biệt. Bài viết này tổng hợp các vấn đề chính của tiếp cận đa mô thức trong chẩn đoán điều trị ung thư tại một trung tâm ung thư toàn diện hay cơ sở chuyên sâu điều trị ung thư - nơi có đầy đủ các trang thiết bị và đội ngũ chuyên khoa cần thiết và chia sẻ các kinh nghiệm thu được qua hoạt động thực tế tại Bệnh viện K.

**Từ khóa:** Chẩn đoán ung thư, điều trị ung thư, làm việc nhóm, tiểu ban chuyên môn, tiếp cận đa mô thức, tiếp cận đa chuyên khoa, trung tâm ung thư toàn diện.

## **MANAGEMENT OF MULTIDISCIPLINARY TEAM'S ACTIVITIES IN COMPREHENSIVE CANCER CENTER TO OPTIMIZE OUTCOMES OF CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT**

### **ABSTRACT:**

Multidisciplinary approach combines knowledge and skills from several academic disciplines to address complex issues and difficulties. Rather than studying each academic topic separately, a multidisciplinary approach focuses on connecting them. Clinical oncology is typical of multidisciplinary approach to get optimal outcome for cancer patients. This paper aims to review fundamental issues of management of multidisciplinary team (MDT) in a comprehensive cancer center and to share valuable experiences of breast cancer MDT in Hospital K.

### **<sup>1</sup>Bệnh viện K**

\*Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Quang

Email: bslequang@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

**Keywords:** Multidisciplinary team (MDT), multidisciplinary approach, teamwork, tumor board, cancer diagnosis and treatment, comprehensive cancer center.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiếp cận đa ngành/đa mô thức (Multidisciplinary approach) là khái niệm khá phổ biến không chỉ trong y học mà còn trong nhiều ngành khoa học khác nhau. Khái niệm này đề cập đến việc kết hợp kiến thức và kỹ năng từ các ngành khoa học chuyên sâu khác nhau để giải quyết các vấn đề khó khăn phức tạp. Điều cần nhấn mạnh ở đây không phải chỉ là tính chuyên sâu mà còn là sự kết nối giữa các chuyên ngành để đem lại hiệu quả giải quyết vấn đề cao nhất.

Sự thừa nhận rộng rãi của tiếp cận đa ngành trong điều trị ung thư được coi là từ Anh quốc sau báo cáo của Calman và Hine năm 1995, từ đó từng bước thúc đẩy những thay đổi sâu rộng về cách tiếp cận trong chẩn đoán và điều trị ung thư trên toàn thế giới [1].

Ung thư học lâm sàng là lĩnh vực điển hình trong các tiếp cận đa mô thức để đem lại hiệu quả điều trị tối đa cho người bệnh. Việc cá thể hóa điều trị cho người bệnh với các bệnh cảnh lâm sàng khác biệt là một hành trình dài và phức tạp. Các chuyên ngành ngoại khoa, nội khoa và xạ trị đã có nền tảng rất khác biệt và rất nhiều các kiến thức, kinh nghiệm vô cùng chuyên sâu liên quan đến cách thức, mức độ và cả thời gian tác động trong điều trị. Bên cạnh đó, các chuyên ngành cận lâm sàng như chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh, sinh học phân tử... cũng có những đóng góp vô cùng quan trọng giúp cho các bác sĩ hiểu sâu sắc về bệnh để có thể đưa ra các quyết định chính xác nhất. Chính vì vậy sự phối hợp giữa các chuyên ngành sao cho đem lại hiệu quả cao nhất là một trong những yếu tố quyết định đến chất lượng chẩn đoán và điều trị ung thư. Tại các cơ sở điều trị ung thư, nhất là các trung tâm ung thư toàn diện (Comprehensive Cancer Center), điều này rất được quan tâm và hình thức tổ chức tiểu ban chuyên môn (Multidisciplinary Team - MDT hay Tumor Board) ra đời nhằm đáp ứng yêu cầu đó.

Bài viết này nhằm mục đích tóm lược lại các vấn đề cơ bản trong vận hành tiểu ban chuyên môn và chia sẻ những kinh nghiệm thực tế hoạt động của tiểu ban chuyên môn về ung thư vú tại Bệnh viện K.

## 2. KHÁI NIỆM VÀ TÍNH ĐẶC THÙ

### 2.1. Khái niệm

Tiếp cận đa mô thức (Multidisciplinary approach): Trong y học, đây là một thuật ngữ được sử dụng để mô tả phương pháp lập kế hoạch điều trị hoặc nhóm bao gồm một số bác sĩ và chuyên gia chăm sóc sức khỏe khác là chuyên gia trong các chuyên khoa (lĩnh vực) khác nhau. Trong điều trị ung thư, các chuyên khoa cơ bản là nội khoa, ngoại khoa và xạ trị ung thư.

Hội chẩn chuyên khoa u bướu (Tumor board review): Đây là một quy trình lập kế hoạch điều trị trong đó một nhóm bác sĩ ung thư và các chuyên gia chăm sóc sức khỏe khác gặp nhau thường xuyên để xem xét và thảo luận về các trường hợp ung thư mới và phức tạp. Mục tiêu của việc xem xét là để cả nhóm quyết định kế hoạch điều trị tốt nhất cho bệnh nhân. Các cuộc họp này có thể có sự tham gia của các chuyên gia từ nhiều lĩnh vực chăm sóc sức khỏe, bao gồm bác sĩ nội khoa ung thư, bác sĩ xạ trị ung thư, bác sĩ phẫu thuật, nhà nghiên cứu bệnh học, bác sĩ X quang, chuyên gia di truyền, điều dưỡng, nhà vật lý trị liệu và nhân viên xã hội [2].

### 2.2. Tính đặc thù

Trong ung thư học, các phương pháp điều trị phẫu thuật, tia xạ và nội khoa có nền tảng kiến thức rất khác biệt nhau, phạm vi tác động của mỗi phương pháp điều trị cũng khác nhau, nhưng đều xoay quanh một chủ thể duy nhất là người bệnh, do đó bên cạnh tính chuyên sâu thì tính tương tác

cũng rất quan trọng. Bên cạnh đó, hàng loạt các vấn đề khác đi kèm như tâm lý, xã hội, phục hồi chức năng, hỗ trợ người bệnh... cũng luôn đặt ra các vấn đề cần có sự chung tay góp sức của các thầy thuốc chuyên khoa. Chính vì lẽ đó tiếp cận đa mô thức là vấn đề mang ý nghĩa quan trọng bậc nhất trong thực hành lâm sàng.

### 2.3. Mục tiêu

Tiếp cận đa mô thức trong ung thư hướng tới các mục tiêu sau:

- Giải quyết các vấn đề thực tế/đời thực (Real world problem).

Người bệnh là một thể thống nhất, do đó trong đào tạo, nghiên cứu ta có thể tách biệt các vấn đề riêng rẽ để có thể có cái nhìn chuyên sâu, nhưng trong thực tế lâm sàng thì không thể chỉ giới hạn ở một hoặc một số lĩnh vực chuyên khoa mà cần phải có cách tiếp cận đầy đủ, toàn diện cả về bệnh học, tâm - sinh lý, xã hội, tài chính... Đó chính là cá thể hóa trong điều trị, chúng ta chữa cho người bệnh chứ không phải chữa bệnh.

- Giải quyết các vấn đề phức tạp.

Trong ung thư học, có nhiều tình huống mà một phương pháp điều trị này không giải quyết được vấn đề, nhưng phương pháp điều trị khác (đơn thuần hoặc kết hợp) lại có thể. Bên cạnh đó, thời điểm sử dụng phương pháp điều trị cũng rất quan trọng trong việc đưa lại hiệu quả tối ưu. Ví dụ việc sử dụng các liệu pháp hỗ trợ trước hay sau phẫu thuật đem lại các cải thiện rõ rệt trong điều trị tùy thuộc vào tình huống lâm sàng cụ thể. Một khía cạnh khác cũng rất quan trọng đó là với tính đa dạng và phức tạp của căn bệnh ung thư mà việc đánh giá toàn diện về bệnh (giai đoạn bệnh, đặc tính khối u, các dấu ấn miễn dịch, sinh học phân tử, gen...) là rất phức tạp và đòi hỏi phải có sự phối hợp của các chuyên ngành sâu về chẩn đoán với các máy móc, công cụ phù hợp, trên cơ sở đó, các quyết định điều trị được đưa ra mới có đầy đủ cơ sở xác đáng.

- Cung cấp quan điểm đa chiều về một vấn đề.

Mỗi chuyên khoa, chuyên ngành - tùy thuộc vào kiến thức chuyên sâu, kinh nghiệm thực tế sẽ đưa ra góc nhìn riêng đối với từng trường hợp người bệnh cụ thể, từ đó xây dựng quan điểm chung mang tính toàn diện, đa chiều và chi tiết trong chẩn đoán và điều trị.

- Xây dựng các quan điểm đồng thuận và các hướng dẫn chẩn đoán điều trị.

Trong thực hành lâm sàng, có 2 yếu tố chính dẫn đến sự khác biệt trong lựa chọn phương án điều trị cho người bệnh đó là: 1) Tính đầy đủ và cập nhật của các bằng chứng khoa học đối với vấn đề liên quan và 2) Điều kiện sẵn có thực tế của cơ sở điều trị (khả năng đáp ứng, các điều kiện kinh tế, văn hóa, xã hội...). Việc đề cập, phân tích các yếu tố này một cách đầy đủ, toàn diện tại các buổi sinh hoạt tiểu ban thông qua các tình huống cụ thể sẽ giúp cho nhóm làm việc dần hình thành các quan điểm đồng thuận và hướng dẫn thực hành lâm sàng.

- Hình thành, phát triển các hướng nghiên cứu.

Chính từ việc xây dựng các quan điểm đồng thuận với góc nhìn đa chiều mà các vấn đề tồn tại cần các nỗ lực chung để nghiên cứu giải quyết cũng được hình thành.

- Cung cấp dịch vụ đa dạng và toàn diện.

Với tính sẵn có thực tế từ thành phần các nhóm chuyên khoa của tiểu ban chuyên môn mà các dịch vụ kỹ thuật cũng sẽ được triển khai tương ứng. Người bệnh được hưởng lợi nhiều từ điều này, không chỉ toàn diện về chuyên môn mà còn ít tốn thời gian đi lại, đặc biệt trong điều kiện thực tế nước ta nhiều khi bệnh nhân phải di chuyển quãng đường rất dài từ nhà đến cơ sở điều trị.

### 2.4. Lợi ích và các trở ngại

#### 2.4.1. Trong thực hành lâm sàng

Các lợi ích có thể kể ra ở đây là: Bệnh nhân

được thụ hưởng các dịch vụ tại một cơ sở khép kín; tiết kiệm thông qua việc chia sẻ các loại nguồn lực; bệnh nhân được lên kế hoạch điều trị toàn diện và sâu sát hơn; bệnh nhân được giáo dục sức khỏe và truyền thông tốt hơn cũng như sâu sát hơn trong công tác theo dõi chăm sóc sau điều trị.

Các trở ngại có thể đối mặt và cần giải quyết là nhân lực và/hoặc không gian làm việc không tương thích; đòi hỏi phức tạp hơn về xác định vai trò, phân công và điều phối cán bộ sao cho hoạt động của tiểu ban được trơn tru và cạnh tranh ảnh hưởng - nhất là về quan điểm - giữa các nhóm chuyên môn khác nhau [3].

#### **2.4.2. Trong nghiên cứu**

Hoạt động tiểu ban có thể mang lại các lợi ích trong nghiên cứu đó là: Chia sẻ và tích hợp được các nguồn lực; phát triển các mối liên kết chặt chẽ trong quá trình xây dựng và triển khai các hướng nghiên cứu; thuận lợi trong việc phiên giải các số liệu nghiên cứu vào trong thực hành lâm sàng cũng như phát triển các ý tưởng nghiên cứu mới.

Tuy nhiên, tiểu ban cũng có thể đối mặt với một số các trở ngại như: Các bất đồng về mặt khoa học; tăng tính phức tạp và không tương thích trong hoạt động của các nhóm do khác biệt về văn hóa cũng như là cách quản lý khác nhau giữa các khoa phòng [3].

Các số liệu thực tế cũng cho thấy hiệu quả cải thiện rõ về mặt điều trị khi hoạt động của tiểu ban chuyên môn được áp dụng trong lâm sàng. Di Pilla và CS cho thấy hoạt động của tiểu ban chuyên môn giúp làm giảm 14% nguy cơ tử vong so với nhóm không có hoạt động tiểu ban [4]. Lu J và CS cũng thấy rằng hoạt động của các tiểu ban được tổ chức tốt giúp nâng 15,6% tỷ lệ sống thêm 5 năm so với khi không có hoạt động của tiểu ban chuyên môn; tác giả cũng lưu ý đến việc chuẩn bị kỹ các tư liệu cũng như tăng cường hoạt động của bộ phận thư ký là những yếu tố quan trọng trong tổ chức tốt hoạt động của tiểu ban [5].

## **2.5. Các nguyên tắc vận hành**

### **2.5.1. Về tổ chức, thể chế**

Cần có quyết định rõ ràng của cấp có thẩm quyền về thành phần của tiểu ban cũng như tôn chỉ, mục đích hoạt động của tiểu ban.

Xác định rõ vai trò của các thành viên của tiểu ban cũng có ý nghĩa rất quan trọng. Nhìn chung, với các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị liên tục xuất hiện, bên cạnh đó điều kiện thực tế tại mỗi địa phương, đơn vị lại không giống nhau nên các quyết định đưa ra bởi tiểu ban cần dựa trên sự đồng thuận chung. Trên nguyên tắc đó, sự bình đẳng giữa các khoa, phòng bộ phận là yếu tố có ý nghĩa quan trọng đặc biệt, điều này cần được thể hiện không chỉ trong việc đưa ra quan điểm chuyên môn mà cả trong vai trò tổ chức hoạt động và đóng góp chung cho tiểu ban.

### **2.5.2. Về nhân lực**

Nhân lực tham gia hoạt động của tiểu ban là các cá nhân tham gia hoạt động chẩn đoán, điều trị bệnh lý liên quan. Việc tham gia của các cá nhân dựa trên cơ sở tự nguyện, đề cao tính chủ động tích cực của mỗi thành viên trên cơ sở chia sẻ mục tiêu và tầm nhìn chung về chuyên môn.

Ngoài nhân sự lãnh đạo tiểu ban thì vai trò của thành viên thư ký cũng đóng vai trò rất quan trọng. Sau khi có kế hoạch sinh hoạt tổng thể thì sự chuẩn bị chu đáo về mặt nội dung và các tư liệu liên quan của thành viên thư ký giúp nâng cao đáng kể chất lượng mỗi buổi sinh hoạt [5].

Trong hoạt động của tiểu ban cần lưu ý tránh hai xu hướng, đó là 1) Kém nhiệt tình tham gia, dẫn đến hoạt động dần rời rạc, mất sức hấp dẫn và chất lượng và 2) Cạnh tranh không lành mạnh về vai trò trong hoạt động tiểu ban. Cả hai xu hướng này về lâu dài sẽ làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng hoạt động của tiểu ban, giải pháp ở đây là coi trọng tính bình đẳng của các cá nhân đơn vị tham gia và luôn chú trọng công tác thông tin, giao tiếp giữa các cá nhân, đơn vị [6].

### 2.5.3. Các nguồn lực hỗ trợ vận hành, triển khai

Nội dung cơ bản, quan trọng nhất trong sinh hoạt tiểu ban chuyên môn xoay quanh các ca bệnh, do đó cần có không gian thích hợp, các thiết bị trình chiếu hình ảnh, thăm khám đánh giá người bệnh. Có thể tận dụng phòng giao ban hội chẩn của các khoa phòng với không gian phòng ốc và các trang thiết bị hỗ trợ phù hợp. Kinh phí cho một số hoạt động tăng cường có thể huy động nguồn lực xã hội hóa.

Trong kỷ nguyên chuyển đổi số, việc tăng cường sử dụng các ứng dụng internet và số hóa giúp ích rất nhiều cho hoạt động của tiểu ban chuyên môn, nhất là với các nhóm chuyên môn không gần nhau về vị trí địa lý hoặc đông người hoặc trong các tình huống đặc biệt, đột xuất như trong đại dịch COVID-19 vừa qua.

Để tóm lược các vấn đề chính trong tăng cường hoạt động của tiểu ban chuyên môn, có thể gói gọn trong từ khóa viết tắt TEAMWORK (làm việc nhóm) như sau [6]:

*Bảng 1: Các yếu tố cần quan tâm trong phát huy hoạt động tiểu ban*

| Từ viết tắt | Từ đầy đủ     | Ý nghĩa                                  |
|-------------|---------------|------------------------------------------|
| T           | Team          | Cấu trúc nhân sự nhóm                    |
| E           | Enthusiasm    | Nhiệt thành & Cam kết của các thành viên |
| A           | Accessibility | Khả năng tiếp cận                        |
| M           | Motivation    | Động lực                                 |
| W           | Workplace     | Nơi làm việc                             |
| O           | Objectives    | Mục tiêu                                 |
| R           | Role          | Vai trò                                  |
| K           | Kinship       | Mối quan hệ công tác                     |

## 3. CẤU TRÚC NHÓM CHUYÊN KHOA TRONG TIỂU BAN CHUYÊN MÔN

Các nhóm bác sĩ chuyên khoa thiết yếu cần có trong tiểu ban chuyên môn thông thường bao gồm: Ngoại khoa, Nội khoa, Xạ trị, Chẩn đoán hình ảnh, Giải phẫu bệnh. Tùy theo mỗi mặt bệnh được quản lý và điều kiện thực tế mà có thể mở rộng thêm ra các chuyên ngành khác như Huyết học, Phụ khoa, Gây mê, Tâm lý, Phục hồi chức năng, Dinh dưỡng, Dược sĩ và Điều dưỡng viên ung thư...

## 4. THỰC TẾ

Bệnh viện K là trung tâm ung thư toàn diện có quy mô và mức độ chuyên sâu đứng hàng đầu trong cả nước trong chẩn đoán và điều trị ung thư. Từ nhiều thập niên trở lại đây, hoạt động của tiểu ban chuyên môn luôn được coi trọng và tạo điều

kiện phát triển tốt. Đứng trước bối cảnh và xu thế phát triển mới trong chuyên ngành, lãnh đạo bệnh viện đã luôn quan tâm chỉ đạo điều hành và kiện toàn hoạt động của các tiểu ban chuyên môn, coi đó là kênh quan trọng nhằm không ngừng duy trì và nâng cao chất lượng chuyên môn trong chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư. Lần kiện toàn gần nhất là quyết định của Giám đốc bệnh viện tháng 3/2023 xác định rõ các tiểu ban chuyên môn trong bệnh viện, đồng thời quy định cụ thể về chức năng nhiệm vụ, cơ cấu tổ chức hoạt động của từng tiểu ban, đây là cơ sở pháp lý vững chắc để các tiểu ban triển khai các hoạt động của mình.

Tiểu ban Ung thư vú - Bệnh viện K quy tụ các khoa, phòng liên quan đến chẩn đoán và điều trị ung thư vú gồm có: Khoa Ngoại Vú, Nội 5, Nội 6, Xạ 2, Điều trị A, Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân

tử, Khoa Y học hạt nhân, Khoa Dược, Khoa khám bệnh và các cá nhân quan tâm đến ung thư vú. Sau khi ổn định bộ máy, Tiểu ban đã nhanh chóng bàn bạc, xác định kế hoạch, xây dựng nội dung sinh hoạt với các hình thức đa dạng, phong phú, bám sát các thành tựu, các vấn đề cập nhật hoặc mới phát sinh từ thực tiễn, cụ thể:

- Hội chẩn ca bệnh.
- Hội thảo khoa học.
- Báo cáo cập nhật kiến thức, điểm tin.
- Báo cáo kết quả các luận văn, luận án mới.
- Tổ chức hội nghị đồng thuận về các vấn đề liên quan chẩn đoán điều trị.
- Hội chẩn liên viện, Hội chẩn quốc tế (Với Viện Ung thư Quốc gia Nhật Bản).
- Cập nhật phác đồ điều trị.
- Tổ chức các buổi triển lãm poster báo cáo khoa học.
- Soạn thảo các brochure hướng dẫn người bệnh.
- Hỗ trợ câu lạc bộ bệnh nhân.

Thông qua hoạt động thường xuyên và phong phú của tiểu ban đã duy trì tốt sự kết nối, tương tác giữa các nhóm thầy thuốc chuyên khoa, không ngừng cải tiến, nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị cho người bệnh.

## 5. KẾT LUẬN

Việc kiểm soát bệnh ung thư đã gia tăng nhanh chóng về mức độ phức tạp trong vài thập niên trở lại đây. Và việc đưa ra các quyết định đa mô thức đã trở thành tiêu chuẩn. Sự mở rộng phạm vi các lựa chọn điều trị một cách nhanh chóng và liên tục đã và sẽ tạo ra những thách thức mới trong việc sử dụng các biện pháp đó một cách hiệu quả nhất. Cách tiếp cận đa mô thức sẽ giải quyết được tính chuyên sâu cũng như tính toàn diện của vấn đề, từ đó có thể thấy rằng việc tổ chức vận hành

tốt hoạt động của tiểu ban cần được lưu tâm một cách thích đáng trong hoạt động của các cơ sở điều trị ung thư.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Haward RA. The Calman-Hine report: a personal retrospective on the UK's first comprehensive policy on cancer services, *Lancet Oncol*, 2006 Apr;7(4):336-46. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70659-3.
- [2]. National Institute of Health: NCI's Dictionary of Cancer Terms. Available at <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/>. Accessed Feb 2024.
- [3]. Tripathy D. Multidisciplinary care for breast cancer: barriers and solutions, *The Breast Journal*, Volume 9, Number 1, 2003 60-63.
- [4]. Di Pilla A, Cozzolino M.R., Mannocci A et al. The impact of tumor boards on breast cancer care: evidence from a systematic literature review and meta-analysis, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 14990. <https://doi.org/10.3390/ijerph192214990>.
- [5]. Lu J, Jiang Y, Qian M et al. The improved effects of a multidisciplinary team on the survival of breast cancer patients: experiences from China, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 277; doi:10.3390/ijerph17010277.
- [6]. Choi BCK, Pak AWP. Multidisciplinarity, interdisciplinarity, and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 2. Promotors, barriers, and strategies of enhancement, *Review Clin Invest Med*, 2007;30(6):E224-32. doi: 10.25011/cim.v30i6.2950.

# THỰC TRẠNG BÁO CÁO BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN K VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Nguyễn Khắc Dũng<sup>1,2\*</sup>, Nguyễn Thanh Chúc<sup>2</sup>, Võ Thị Hoài Thanh<sup>2</sup>,  
Tạ Phương Mai<sup>2</sup>, Phan Bùi Hoàng<sup>2</sup>, Nguyễn Việt<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Bách<sup>2</sup>,  
Trần Thị Minh Huệ<sup>1</sup>, Đào Văn Tú<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** Mô tả thực trạng báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023 và đánh giá một số yếu tố liên quan tới hoạt động báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu trên 101 báo cáo SAE của các bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng (TNLS) tại Bệnh viện K đã được báo cáo bằng văn bản tới Cục Khoa học công nghệ và đào tạo, Bộ Y tế và Trung tâm Cảnh giác dược Quốc gia (DI & ADR) trong giai đoạn từ năm 2019 đến 2023.

**Kết quả:** 101 báo cáo SAE đã mô tả chi tiết 85 biến cố bất lợi nghiêm trọng của 68 đối tượng tham gia 23 TNLS. Trong 85 biến cố có 61,18% là biến cố toàn thân (bao gồm cả tử vong và bệnh tiến triển); 85,71% biến cố không liên quan đến sản phẩm thử nghiệm. Phần lớn các đối tượng tham gia TNLS là nam giới (69,12%), độ tuổi trên 50 (81,82%). Loại bệnh ung thư chủ yếu là ung thư phổi (40%) và ung thư gan (32%). Thiết kế nghiên cứu phần lớn là pha III, mù đôi, đối chứng giả dược với sản phẩm thử nghiệm chủ yếu là các thuốc miễn dịch (63%). Hầu hết các nghiên cứu viên (NCV) đều báo cáo thông tin SAE tới Hội đồng đạo đức và Nhà tài trợ trong vòng 24 giờ kể từ tiếp nhận thông tin về SAE của bệnh nhân (100/101 báo cáo). Về mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo tới Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR, có 91 báo cáo tuân thủ thời hạn bao gồm 27 báo cáo SAE ban đầu độ nặng tử vong hoặc đe dọa tính mạng (93,1%), 41 báo cáo SAE ban đầu mức độ nghiêm trọng khác (89,13%) và 23 báo cáo bổ sung (88,46%). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thuốc miễn dịch trong TNLS với mức độ báo cáo khẩn của SAE khi so sánh với các thuốc/phác đồ nghiên cứu khác ( $p>0,05$ ).

**Kết luận:** Nghiên cứu chỉ ra rằng phần lớn SAE xảy ra tại Bệnh viện K không liên quan đến sản phẩm/quy trình thử nghiệm. Các đối tượng tham gia TNLS có báo cáo SAE phần lớn là nam giới, trên

<sup>1</sup>Bệnh viện K

<sup>2</sup>Đại học Quốc gia Hà Nội

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Dũng

Email: khacdung.nguyen@bvk.org.vn

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 29/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

50 tuổi, chủ yếu mắc ung thư gan và phổi. Nghiên cứu đã cho thấy có sự đảm bảo việc tuân thủ thời hạn báo cáo các biến cố bất lợi của thuốc.

**Từ khóa:** Biến cố bất lợi, thử nghiệm lâm sàng, đạo đức nghiên cứu.

## **STATUS OF ADVERSE EVENT REPORTING IN CLINICAL TRIALS CONDUCTED AT THE K HOSPITAL AND SOME FACTORS RELATED**

### **ABSTRACT:**

**Objective:** 1) Describe the current status of reporting adverse events in clinical trials at K Hospital during the period 2019-2023. 2) Evaluate some factors related to the reporting of adverse events in clinical trials at K Hospital.

**Subjects and methods:** A cross-sectional retrospective study on 101 serious adverse event (SAE) reports from patients participating in clinical trials at K Hospital, reported in writing to the Department of Science, Technology, and Training, Ministry of Health, and the National Center of Drug Information and Adverse Drug Reaction Monitoring (DI&ADR) from the period 2019-2023.

**Results:** 101 SAE reports detailed 85 SAEs involving 68 subjects participating in 23 trials. Among the 85 SAEs, 61.18% were systemic events (including Death and Progression of the cancer disease); 85.71% of the events were not related to the investigational product. The majority of trial participants were male (69.12%) with an age over 50 (81.82%). The main types of cancer were lung cancer (40%) and liver cancer (32%). The study design was mostly Phase III, double-blind, placebo-controlled trials with the investigational product mainly being immunotherapy (63%). Almost investigators reported SAE to the Ethics Committee and the Sponsor within 24 hours of receiving initial information of the SAE (100/101 reports). Regarding compliance with reporting deadlines to the Ministry of Health and DI&ADR Center, 91 reports complied with deadlines, including 27 initial reports of severe or life-threatening SAEs (93.1%), 41 initial reports of other serious SAEs (89.13%), and 23 supplementary reports (88.46%). There was no statistically significant relationship between immunotherapy drugs in clinical trials and the urgency of SAE reporting when compared to other drugs/protocols ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The study indicates that the majority of SAEs at K Hospital were not related to the investigational product/process. Trial participants in SAE reports were mostly males over 50 years old, mainly diagnosed with liver and lung cancer. The study showed assurance in compliance with reporting deadlines for adverse drug reactions.

**Keywords:** Adverse event, clinical trials, research ethics.

### **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Biến cố bất lợi nghiêm trọng (serious adverse event - SAE) là biến cố bất lợi có thể dẫn tới một trong các tình huống sau đây trên đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng:

- B1: Tử vong;
- B2: Đe dọa tính mạng;
- B3: Phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện;

B4: Tàn tật, thương tật vĩnh viễn hoặc nghiêm trọng;

B5: Dị tật bẩm sinh hoặc dị dạng thai nhi của đối tượng nghiên cứu;

B6: Tình huống mà phải có can thiệp y khoa phù hợp để ngăn chặn hoặc phòng tránh một trong những tình huống quy định tại các điểm B1, B2, B3, B4, B5 hoặc các tình huống khác có ý nghĩa về mặt y khoa theo nhận định của nghiên cứu viên tại điểm nghiên cứu [1].

Trong vòng 5 năm trở lại đây, Bệnh viện K đang chú trọng nhiều hơn vào các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (TNLS) thuốc tân dược trong lĩnh vực ung thư. Do đó, việc tuân thủ các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu và thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (Good Clinical Practice - GCP) là đặc biệt quan trọng [2]. Trong đó, việc giám sát an toàn, bao gồm theo dõi, phát hiện, ghi nhận, xử trí và báo cáo đầy đủ, kịp thời tất cả các biến cố bất lợi nghiêm trọng SAE luôn là một trong những nguyên tắc quan trọng hàng đầu, giúp bảo vệ quyền lợi, an toàn, sức khỏe của đối tượng tham gia nghiên cứu, đảm bảo chất lượng của TNLS từ đó làm tiền đề cho việc đảm bảo hiệu quả và an toàn của thuốc lưu hành trên thị trường [3]. Trên cơ sở đó, có thể khẳng định rằng, ghi nhận và báo cáo SAE trong TNLS là hoạt động trọng tâm, có giá trị kể cả về mặt đạo đức, khoa học, pháp lý và thực tiễn.

Thực tế, việc báo cáo các biến cố bất lợi (SAE) thường tồn tại nhiều thiếu sót hoặc không đầy đủ do nhiều nguyên nhân trên cả thế giới và Việt Nam [4]. Một nghiên cứu được tiến hành từ năm 2006 đến 2007 bởi Pitrou cho thấy có khoảng 27,1% TNLS hoàn toàn không có báo cáo về các biến cố bất lợi nghiêm trọng; 47,4% không có thông tin về việc bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu do các biến cố bất lợi [5]. Tại Việt Nam, hoạt động báo cáo SAE cũng có những hạn chế nhất định: năm 2014, có tới 29% thử nghiệm lâm sàng không báo cáo bất kỳ một SAE nào; 34,8% báo cáo thiếu thông

tin mô tả SAE và 41,5% báo cáo SAE thiếu thông tin về điều trị/xử lý SAE [6].

Trong bối cảnh Bệnh viện K đang ngày càng có nhiều các thử nghiệm lâm sàng thuốc mới, việc nâng cao chất lượng hoạt động báo cáo các biến cố bất lợi nghiêm trọng càng cần được chú ý hơn hết. Việc có được bức tranh toàn cảnh và đánh giá thực trạng báo cáo SAE tại Bệnh viện K là hết sức cần thiết để có thể đề ra những giải pháp, can thiệp cụ thể, thiết thực để đảm bảo chất lượng báo cáo SAE trong các TNLS đã và đang triển khai, đảm bảo an toàn tối đa cho người bệnh tham gia nghiên cứu.

Trên cơ sở đó, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu sau: 1) Mô tả thực trạng báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023. 2) Đánh giá một số yếu tố liên quan tới hoạt động báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K.

## **2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

101 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) từ các thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2019 đến 31/5/2023.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

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

**Phương pháp chọn mẫu:** Thuận tiện. Các báo cáo biến cố được lựa chọn ngẫu nhiên được khu vực lưu trữ hồ sơ nghiên cứu quản lý bởi Hội đồng đạo đức.

**Phương pháp thu thập thông tin từ báo cáo SAE:** Thu thập thông tin toàn bộ báo cáo SAE ban đầu và bổ sung từ các TNLS đã và đang triển khai thu tuyển và điều trị bệnh nhân tại Bệnh viện

K gửi về Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR Quốc gia từ 01/01/2019 đến 31/5/2023. Dữ liệu trong nghiên cứu được trích xuất từ cơ sở dữ liệu lưu trữ tại Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học (HĐDD) của Bệnh viện K. Các đối tượng nghiên cứu là các báo cáo biến cố bất lợi đã được mã hóa và đảm bảo ẩn danh đối tượng nghiên cứu, nên nghiên cứu đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc đạo đức nghiên cứu y sinh học hiện hành.

**Tiêu chí đánh giá:** Các đặc điểm về tuổi, giới, loại bệnh ung thư, giai đoạn bệnh, phân loại nghiên cứu tham gia, mức độ nghiêm trọng và độ nặng của biến cố, phân loại biến cố theo hệ cơ quan theo thang CTCAE phiên bản 5.0, ngày thực tế xảy ra biến cố, ngày báo cáo lần đầu tới Hội đồng đạo đức cơ sở và nhà tài trợ, Ngày gửi báo cáo tới Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR quốc gia, Diễn biến SAE, Kết quả sau khi xử trí biến cố, Quy kết mối quan hệ nhân quả mối liên quan giữa biến cố được khai thác và đánh giá tương ứng với người bệnh hoặc SAE liên quan.

Đánh giá mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo ban đầu của NCV theo Quy định về báo cáo SAE trong TNLS tại Việt Nam, theo các hướng dẫn hiện hành của Bộ Y tế đối với thử nghiệm lâm sàng, với các điểm chính liên quan đến báo cáo SAE như sau: NCV chính có trách nhiệm báo cáo thông tin ban đầu khẩn cấp cho HĐDD cấp cơ sở của bệnh viện và đơn vị tài trợ và trong thời gian 24 giờ kể từ khi được biết thông tin [7].

Đánh giá mức độ tuân thủ thời hạn gửi tới Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR Quốc gia theo quy định hiện hành với các tiêu chí cụ thể như sau:

+ Các SAE gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng phải được báo cáo khẩn cấp trong vòng 07 ngày làm việc kể từ ngày nhận được thông tin về SAE.

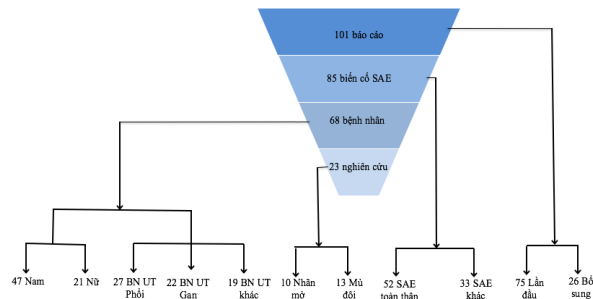
+ Các SAE khác phải được báo cáo trong vòng 15 ngày làm việc kể từ ngày nhận được thông tin về SAE.

+ Trong trường hợp nhận được thông tin bổ sung có ý nghĩa y khoa về diễn biến của SAE, tiến triển của đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng gặp SAE hoặc thay đổi quy kết mối quan hệ nhân quả giữa SAE và sản phẩm nghiên cứu, phải báo cáo trong vòng 15 ngày làm việc kể từ ngày nhận được thông tin bổ sung [1].

**Phương pháp xử lý số liệu:** Thông tin thu thập sẽ được nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel®. Dữ liệu sẽ được làm sạch, quản lý và phân tích thống kê phù hợp bằng phần mềm R (phiên bản 4.3.1).

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Các đặc điểm của các báo cáo SAE ghi nhận tại Bệnh viện K



**Hình 1: Cơ cấu cấu của các báo cáo biến cố SAE ghi nhận tại Bệnh viện K**

**Bảng 1: Một số đặc điểm đặc trưng ghi nhận trong các báo cáo SAE tại Bệnh viện K**

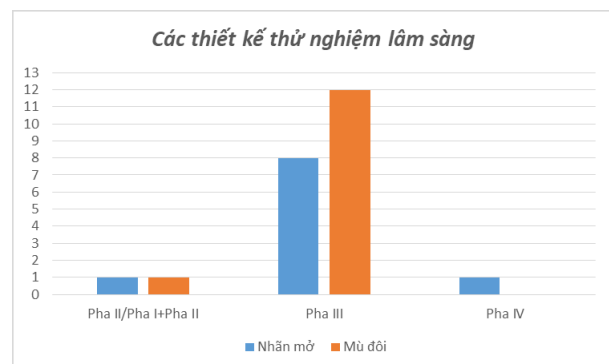
| Các đặc điểm về báo cáo SAE (N=85)                | Số lượng (%) |
|---------------------------------------------------|--------------|
| Phân loại SAE                                     |              |
| Toàn thân (bao gồm cả bệnh tiến triển và tử vong) | 52 (61,18%)  |
| SAE trên hệ tiêu hóa                              | 10 (11,76%)  |

| Các đặc điểm về báo cáo SAE (N=85)                      | Số lượng (%) |
|---------------------------------------------------------|--------------|
| SAE liên quan bệnh nhiễm khuẩn & miễn dịch              | 9 (10,59%)   |
| SAE trên hệ tuần hoàn                                   | 5 (5,88%)    |
| SAE khác                                                | 9 (10,59%)   |
| Theo tính chất liên quan đến thuốc/phác đồ thử nghiệm   |              |
| Không liên quan                                         | 73 (85,88%)  |
| Có khả năng hoặc liên quan tới thuốc/phác đồ thử nghiệm | 8 (9,41%)    |
| Không có thông tin                                      | 4 (4,71%)    |
| Mức độ nghiêm trọng của SAE                             |              |
| Tử vong                                                 | 32 (37,65%)  |
| Đe dọa tính mạng                                        | 3 (3,53%)    |
| Phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện          | 21 (24,71%)  |
| Yêu cầu can can thiệp y khoa                            | 29 (34,12%)  |

Nhận xét:

Hầu hết các báo cáo SAE là báo cáo lần đầu với 75/101 báo cáo (74,26%). Các báo cáo đã mô tả chi tiết diễn biến của 85 biến cố SAE, các biến cố chủ yếu là toàn thân liên quan đến tiến triển bệnh ung thư của bệnh nhân trở nên nghiêm trọng hoặc dẫn đến tử vong với 52 ca (61,18%). Phần lớn các biến cố SAE không liên quan đến thuốc/phác đồ thử nghiệm (85,71%) và chỉ có 8/85 SAE được đánh giá có liên quan tới thuốc/phác đồ thử nghiệm. Có 6 mức độ nghiêm trọng của SAE, trong đó chiếm tỷ lệ nhiều nhất là SAE tử vong liên quan đến tiến triển bệnh ung thư của bệnh nhân (32 trường hợp chiếm tỷ lệ 37,65%). SAE mức độ nhẹ nhất là yêu cầu can can thiệp y khoa có 29 trường hợp (chiếm tỷ lệ 34,12%). Không có SAE nào gây ra tàn tật, thương tật hay dị tật bẩm sinh, dị dạng thai nhi của đối tượng nghiên cứu.

### 3.2. Đặc điểm các TNLS được ghi nhận trong báo cáo SAE



Hình 2: Đặc điểm thiết kế TNLS được lựa chọn vào nghiên cứu (N=23)

Nhận xét:

Nghiên cứu ghi nhận có 23 TNLS gồm 10 thử nghiệm thiết kế nhãn mở (43,48%) và 13 thử nghiệm thiết kế mù đôi (56,52%). Phần lớn là các thiết kế mù đôi và pha III với 52,17%. Thiết kế nhãn mở có ở cả 4 pha, trong đó pha III là chủ yếu với 8 thử nghiệm (80%).

### 3.3. Đặc điểm bệnh nhân có báo cáo SAE khi tham gia TNLS

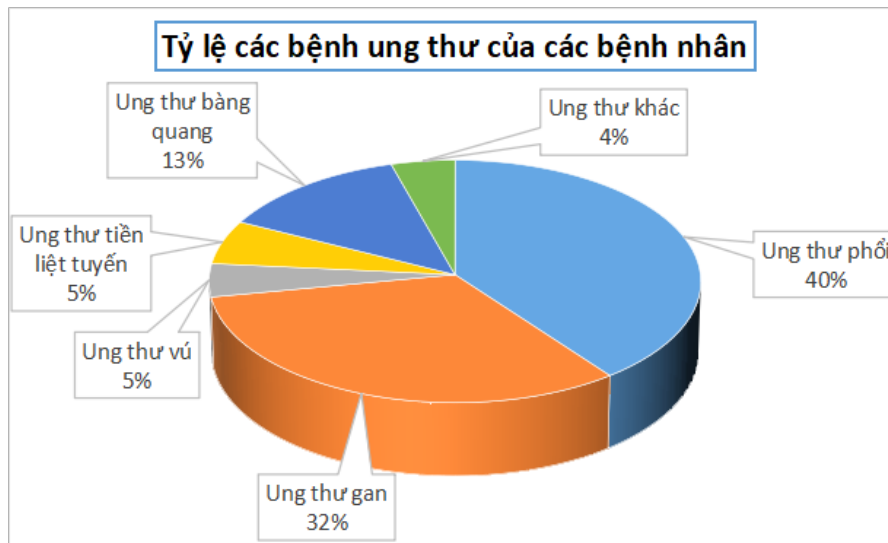
*Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng của đối tượng tham gia TNLS (N = 68)*

| Giới tính                                                     | Nam                                                          | 47 (69,12%)    | Độ tuổi<br>$\bar{x} \pm SD = 57,63 \pm 10,53$ | <50         | 11 (16,18%) |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                                               | Nữ                                                           | 21 (30,88%)    |                                               | ≥50         | 57 (81,82%) |
| Tình trạng bệnh nhân tại thời điểm báo cáo lên BHYT và DI&ADR |                                                              | Đang tiếp diễn |                                               |             | 18 (26,47%) |
|                                                               | Đã kết thúc (bao gồm đã khỏi bệnh hoặc bệnh nhân đã tử vong) |                |                                               | 50 (73,53%) |             |

Nhận xét:

Có 68 bệnh nhân với các SAE được mô tả trong 101 báo cáo. Hầu hết các đối tượng thử nghiệm là nam giới với 47/68 bệnh nhân (69,12%), các bệnh

nhân đa phần từ 50 tuổi trở lên (81,82%). Độ tuổi trung bình là  $57,63 \pm 10,53$ . Tại thời điểm trình báo cáo SAE lên Bộ Y tế và trung tâm DI&ADR, có 50 bệnh nhân đã kết thúc SAE (bao gồm SAE đã kết thúc hoặc bệnh nhân tử vong) (73,53%).



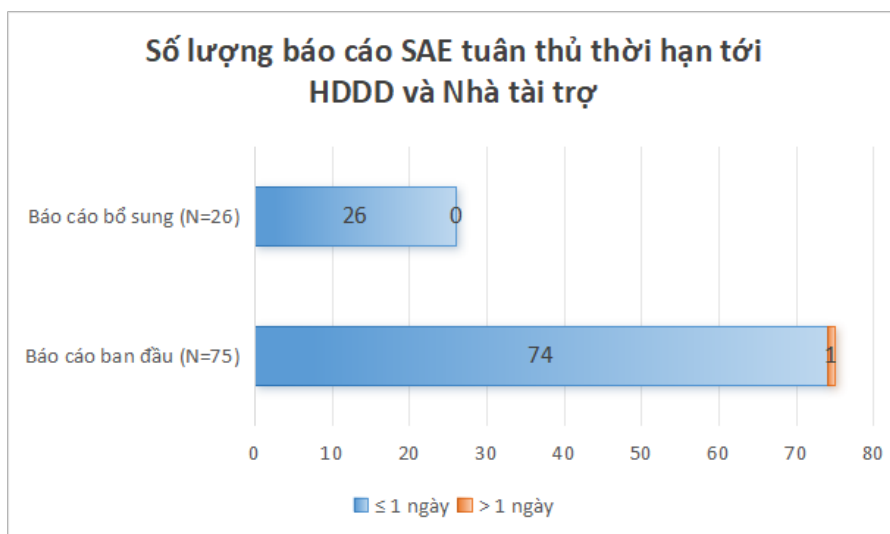
*Hình 3: Phân bố các loại ung thư của các bệnh nhân mắc SAE trong thử nghiệm lâm sàng*

Nhận xét:

Kết quả khảo sát cho thấy, ung thư phổi chiếm tỷ lệ lớn nhất với 27 bệnh nhân (gần 40%), có 22 bệnh nhân bị ung thư gan (32,35%).

### 3.4. Đánh giá một số yếu tố liên quan tới báo cáo SAE trong thử nghiệm lâm sàng

#### 3.4.1. Mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo khi NCV nhận được thông tin về SAE đến ngày báo cáo đến Hội đồng đạo đức và nhà tài trợ



Hình 4: Mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo của NCV tới HDDD và nhà tài trợ

Nhận xét:

Đối với tất cả SAE, nghiên cứu viên phải có trách nhiệm thông báo đến HDDD và nhà tài trợ khẩn cấp trong vòng 24 giờ kể từ khi nhận được thông tin của bệnh nhân. Kết quả khảo sát cho thấy có 100/101 báo cáo (99%) báo cáo tuân thủ thời hạn báo cáo. 100% báo cáo bổ sung NCV báo

cáo thông tin bổ sung đến HDDD và nhà tài trợ không quá 1 ngày kể từ khi cập nhật thông tin bổ sung về tình trạng của bệnh nhân.

### 3.4.2. Mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo từ khi được thông tin về SAE đến ngày gửi báo cáo SAE về Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR Quốc gia

Bảng 3: Mức độ tuân thủ thời gian báo cáo SAE theo quy định hiện hành

| Tiêu chí đánh giá      |                                           |                                          | Số lượng (%) |
|------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|
| Báo cáo ban đầu (N=75) | SAE tử vong hoặc đe dọa tính mạng (N=29)  | ≤ 7 ngày                                 | 27 (93,1%)   |
|                        |                                           | > 7 ngày                                 | 2 (6,9%)     |
|                        |                                           | $\bar{x} \pm SD = 5,14 \pm 2,53$ (ngày)  |              |
|                        | SAE khác (N=46)                           | ≤ 15 ngày                                | 41 (89,13%)  |
|                        |                                           | > 15 ngày                                | 5 (10,87%)   |
|                        |                                           | $\bar{x} \pm SD = 10,33 \pm 3,39$ (ngày) |              |
| Báo cáo bổ sung (N=26) | ≤ 15 ngày                                 |                                          | 23 (88,46%)  |
|                        | > 15 ngày                                 |                                          | 3 (11,54%)   |
|                        | $\bar{x} \pm SD = 16,58 \pm 20,89$ (ngày) |                                          |              |

Nhận xét:

Kết quả cho thấy, có 91/101 báo cáo SAE tuân thủ thời hạn báo cáo (90,1%) bao gồm: 27 báo cáo

SAE ban đầu với mức độ nghiêm trọng là tử vong hoặc đe dọa tính mạng (93,1%); 41 báo cáo SAE ban đầu với các mức độ nghiêm trọng còn lại (89,13%) và 23 báo cáo SAE bổ sung (88,46%).

Khoảng thời gian trung bình cho báo cáo SAE ban đầu độ 1 và 2 là  $5,14 \pm 2,53$  ngày, độ 3 trở lên là  $10,33 \pm 3,39$  ngày, báo cáo SAE bổ sung là  $16,58 \pm 20,89$  ngày.

### 3.4.3. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc/phác đồ điều trị với mức độ nghiêm trọng cần phải báo cáo khẩn của SAE

*Bảng 4: Mối liên quan giữa thuốc/phác đồ điều trị với mức độ tuân thủ báo cáo SAE theo quy định hiện hành*

| Thuốc/phác đồ nghiên cứu | SAE khẩn cấp | SAE không khẩn cấp | Kiểm định chi bình phương | Giá trị p |
|--------------------------|--------------|--------------------|---------------------------|-----------|
| Thuốc miễn dịch          | 22           | 39                 | $\chi^2 = 2,33$<br>df = 1 | 0,1269    |
| Thuốc/phác đồ khác       | 13           | 11                 |                           |           |
| Tổng cộng                | 35           | 50                 |                           |           |

Nhận xét:

Kết quả cho thấy, tuy phác đồ nghiên cứu thuốc miễn dịch chiếm phần lớn (63%) trong các SAE được báo cáo, nhưng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thuốc miễn dịch trong TNLS với mức độ báo cáo khẩn cấp (trong vòng 7 ngày làm việc) của SAE khi so sánh với các thuốc/phác đồ nghiên cứu khác ( $p > 0,05$ ).

## 4. BÀN LUẬN

Việc xuất hiện các biến cố bất lợi trong TNLS là khó có thể tránh khỏi. Dựa vào những kết quả của nghiên cứu đã bước đầu khái quát hóa về thực trạng báo cáo các biến cố bất lợi trong hoạt động thử nghiệm lâm sàng tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023 từ đó có thể đề xuất những giải pháp can thiệp để cải thiện số lượng, chất lượng, cơ cấu và thời hạn báo cáo SAE.

Các báo cáo đã mô tả chi tiết 85 biến cố bất lợi của 68 bệnh nhân tham gia 23 thử nghiệm lâm sàng. Điều này là hoàn toàn phù hợp theo nhận định của nhiều nghiên cứu trên Thế giới rằng các TNLS bệnh ung thư thường có số lượng báo cáo SAE vượt trội. Theo Hiệp hội nghiên cứu ung thư Hoa Kỳ (American Association of Cancer Research), các nguyên nhân chính bao gồm sự gia tăng nhanh chóng số lượng TNLS bệnh ung thư trong 10 năm trở lại đây, tình trạng bệnh nặng của bệnh nhân trong thử nghiệm và độc tính của

thuốc điều trị. Một nguyên nhân khác được phát hiện bởi tác giả Kaiser và cộng sự là thời gian quan sát trong các nghiên cứu thường kéo dài do kết điểm vàng của nghiên cứu ung thư là thời gian sống thêm (OS) của đối tượng thử nghiệm [8]. Do đó, số lượng biến cố phát hiện được trong TNLS thuốc điều trị ung thư thường rất cao.

Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết là các SAE toàn thân với độ nghiêm trọng tử vong hoặc đe dọa tính mạng (41,18%). Có sự khác biệt với một nghiên cứu của Võ Thị Nhị Hà, tỷ trọng báo cáo các SAE nghiêm trọng trong TNLS thuốc tại Việt Nam năm 2014 chiếm 60,1% và năm 2017 là 26,5% [9]. Sự khác biệt này có thể giải thích bởi một số nguyên nhân. Thứ nhất, bệnh ung thư là căn bệnh khó điều trị, nguy cơ tiến triển và di căn cao do nhiều yếu tố, theo GLOBOCAN 2020 ung thư là loại bệnh có nguy cơ tử vong đứng thứ 2 sau bệnh tim mạch [10]. Thứ hai, đa phần các bệnh nhân đồng ý tham gia thử nghiệm đều ở giai đoạn cuối của bệnh, đã thất bại khi điều trị với các phác đồ và phương pháp điều trị thường quy như phẫu thuật, hóa - xạ trị,...

Bên cạnh đó, cơ cấu báo cáo theo khả năng liên quan của SAE đối với thuốc ung thư thử nghiệm với 85,88% không liên quan. Kết quả này tương tự với một nghiên cứu về các TNLS năm 2014 và 2017 về các thuốc thử nghiệm chung tại Việt Nam với lần lượt 80,7% và 95% ít có khả năng hoặc không liên quan đến thuốc nghiên cứu [9].

Về cơ cấu các thử nghiệm lâm sàng, hầu hết các nghiên cứu đều ở pha III với thuốc thử nghiệm chính là các thuốc miễn dịch. Nghiên cứu pha III chiếm đa số tại Việt Nam, giá trị của nó trong thực hành lâm sàng nhằm đánh giá chính xác mức độ hiệu quả của thuốc trên sự đa dạng của các đối tượng tham gia. Và so với hiệu quả và an toàn của các thuốc hóa trị truyền thống, các loại thuốc điều trị miễn dịch đã dần trở thành liệu pháp điều trị ung thư tiên tiến nhất hiện nay và đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng. Trong 10 năm qua, thực tế là đã có sự gia tăng đáng kể các loại thuốc miễn dịch đã được các cơ quan quản lý uy tín trên thế giới phê duyệt lưu hành để điều trị ung thư.

Trong 68 bệnh nhân tham gia TNLS độ tuổi chủ yếu là trên 50 tuổi (81,82%). Do sự lão hóa dân số đã góp phần đáng kể vào việc gia tăng số ca mắc bệnh ung thư mới trên toàn thể giới. Các bệnh nhân đa phần đều có tiền sử liên quan đến ung thư bao gồm thói quen lối sống sinh hoạt không khoa học và các bệnh lý mắc kèm tại cơ quan tổn thương dẫn tới ung thư. Ung thư phổi và ung thư gan chiếm phần lớn trong các thử nghiệm lâm sàng do đối tượng tham gia thử nghiệm phần lớn là nam (69,12%) liên quan đến thói quen sử dụng rượu bia hay hút thuốc lá... Kết quả này phù hợp với thống kê GLOBOCAN 2020 tại Việt Nam ung thư gan và ung thư phổi đứng đầu với tỷ lệ hiện mắc trên cả nam và nữ [10].

Về mức độ tuân thủ thời hạn báo cáo, 99% NCV đều báo cáo khẩn cấp thông tin về SAE của bệnh nhân tới HĐDD và Nhà tài trợ kể từ khi nhận được thông tin ban đầu hay bổ sung về SAE của bệnh nhân. Với báo cáo cấp Bộ Y tế và Trung tâm DI&ADR 93,1% báo cáo SAE ban đầu với độ nghiêm trọng tử vong hoặc đe dọa tính mạng tuân thủ thời hạn báo cáo; 89,13% báo cáo SAE với các mức độ nghiêm trọng còn lại tuân thủ không quá 15 ngày làm việc. Với báo cáo bổ sung có 88,46% báo cáo tuân thủ. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu về thực trạng tuân

thủ thời hạn báo cáo biến cố SAE năm 2014, gần 59% báo cáo SAE không tuân thủ [9]. Sự khác biệt này có thể lý giải do có sự ban hành quy định rõ ràng của Luật Dược thể chế hóa những điều khoản liên quan đến vai trò của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học đối với những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng các chế phẩm sử dụng cho con người vào năm 2016 cùng với Quyết định 62/QĐ-K2ĐT ngày 02/6/2017 hướng dẫn báo cáo SAE trong TNLS do Cục KHCN&ĐT ban hành và Thông tư 29/2018/TT-BYT về Quy định thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế đã cải thiện tình đáng kể mức độ tuân thủ báo cáo. Bên cạnh đó, trong vòng 5 năm trở lại đây, Bệnh viện K đang tham gia ngày càng nhiều hơn vào các nghiên cứu TNLS nên việc tuân thủ thời hạn cũng như chất lượng báo cáo ngày càng được chú trọng nhằm đảm bảo sức khỏe, an toàn và quyền lợi của đối tượng tham gia nghiên cứu.

## 5. KẾT LUẬN

Các báo cáo SAE của các TNLS tại Bệnh viện K đã được báo cáo đầy đủ và chi tiết về quá trình tham gia TNLS, mức độ nghiêm trọng, tình trạng, diễn biến và kết quả xử trí SAE của đối tượng tham gia nghiên cứu, với 85 biến cố SAE của 68 bệnh nhân được báo cáo trong 101 báo cáo SAE. Phần lớn SAE đều xuất phát từ tiến triển bệnh ung thư của bệnh nhân, không liên quan đến sản phẩm thử nghiệm. Các đối tượng tham gia TNLS phần lớn là nam giới, trên 50 tuổi, mắc các bệnh ung thư chủ yếu là ung thư gan và phổi. Các TNLS tại Bệnh viện K đa phần là nghiên cứu pha III, mù đôi, đối chứng giả dược với sản phẩm thử nghiệm chủ yếu là các thuốc nhắm trúng đích, dùng đường uống. Nghiên cứu đã có cái nhìn tổng quan về tình hình báo cáo biến cố bất lợi trong các TNLS tại Bệnh viện K giai đoạn 2019-2023 và đã cho thấy có sự đảm bảo việc tuân thủ thời hạn báo cáo các biến cố bất lợi của thuốc. Cần có thêm các nghiên cứu sâu thêm với thời gian dài hơn và với cỡ mẫu lớn hơn để có thể có các hiểu biết đầy đủ

đối với biến cố SAE trong TNLS trong lĩnh vực ung thư tại Việt Nam.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- [1]. Bộ Y tế (2017), Số 62/QĐ-K2ĐT Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn về ghi nhận, xử trí và báo cáo các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam.
- [2]. Bộ Y tế (2018), Thông tư 29/TT-BYT Quy định về thử thuốc trên lâm sàng.
- [3]. ICH (1995), Clinical Safety Data Management: Definitions and Standard for Expedited Reporting (E2A)
- [4]. De Vries T.W. và van Roon E.N. (2010), Low quality of reporting adverse drug reactions in paediatric randomised controlled trials. Arch Dis Child, 95(12), 1023-1026.
- [5]. Pitrou I., Boutron I., Ahmad N. và Cộng sự. (2009), Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 169(19), 1756-1761.
- [6]. Đỗ Xuân Thắng (2019), Nghiên cứu thực trạng và đề xuất giải pháp nâng cao chất lượng hoạt động báo cáo biến cố bất lợi trong thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam, Báo cáo kết quả Khoa học và Công nghệ, đề tài cấp bộ, Đại học Dược Hà Nội.
- [7]. Bộ Y tế (2012), Công văn số 6586/BYT-K2ĐT ngày 02/10/2012 Hướng dẫn báo cáo, ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng tiến hành tại Việt Nam.
- [8]. Kaiser, Lee D., và cộng sự, (2010), Optimizing Collection of Adverse Event Data in Cancer Clinical Trials Supporting Supplemental Indications, Journal of Clinical Oncology. 28(34), pp. 5046-53.
- [9]. Võ Thị Nhị Hà (2019), Nghiên cứu thực trạng và giải pháp cải thiện hoạt động báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong thử nghiệm lâm sàng thuốc tại Việt Nam, Luận án Tiến sĩ Dược học. Đại học Dược Hà Nội.
- [10]. GLOBOCAN (2020), Global cancer observatory, Cancer today.

## **NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỠI DI ĐỘNG TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN 2020-2023**

**Nguyễn Đức Lợi<sup>1</sup>, Phạm Đăng Khánh<sup>2</sup>, Khổng Văn Mạnh<sup>2</sup>**

### **TÓM TẮT:**

Đây là một nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 150 bệnh nhân ung thư lưỡi di động (nam: 74,7% và nữ: 25,3%, tuổi:  $56,1 \pm 11,8$ ) điều trị tại Bệnh viện K giai đoạn 2020-2023. Mục đích của nghiên cứu này là nhận xét kết quả điều trị ung thư lưỡi tại Bệnh viện K giai đoạn 2020-2023. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh chủ yếu được điều trị bằng phẫu thuật (64,7%). Tỷ lệ sống sót toàn bộ (OS) của bệnh sau 3 năm cao (67,7%) với thời gian trung bình là  $40,6 \pm 1,4$  tháng. Phẫu thuật đơn thuần có OS tại thời điểm 3 năm cao nhất (81,6%), cao hơn đáng kể so với hoá/xạ trị phối hợp ( $p < 0,01$ ). Những bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, khối u nguyên phát ở giai đoạn T1, T2 và không có di căn hạch có tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, khối u nguyên phát ở giai đoạn T3, T4 hay có di căn hạch (với  $p < 0,01$ ). Sau lần điều trị đầu tiên, có 33 bệnh nhân tái phát (22%), chủ yếu là tái phát tại hạch cổ (chiếm 81,8%) và 6 bệnh nhân di căn xa. Như vậy, việc chẩn đoán bệnh ở những giai đoạn sớm và lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp là rất quan trọng để tăng thời gian sống thêm của người bệnh.

**Từ khóa:** Ung thư lưỡi di động, sống sót, tái phát, di căn.

## **EVALUATION OF TREATMENT OUTCOMES FOR MOBILE TONGUE CANCER AT K HOSPITAL STAGE 2020-2023**

### **ABSTRACT:**

This study presents a cross-sectional descriptive analysis of 150 patients (male: 74.7% and female: 25.3%, mean age:  $56.1 \pm 11.8$ ) with mobile tongue cancer treated at Hospital K during the period 2020-2023. The aim of this study was to assess the treatment outcomes of tongue cancer at Hospital K during the specified period. Results revealed that the majority of cases were managed surgically (64.7%). The overall survival rate (OS) at 3 years was high (67.7%) with a mean survival time of  $40.6 \pm 1.4$  months. Simple surgery exhibited the highest OS at 3 years (81.6%), significantly outperforming chemo/

<sup>1</sup>Bệnh viện K

<sup>2</sup>Đại học Quốc gia Hà Nội

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Lợi

Email: loibvk1974@yahoo.com

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

radiotherapy combined ( $p < 0.01$ ). Patients diagnosed at early stages, with primary tumors at stages T1 and T2, and without lymph node metastasis, had significantly higher OS rates at 3 years compared to those diagnosed at later stages, with tumors at stages T3, T4, or with lymph node metastasis ( $p < 0.01$ ). After initial treatment, 33 patients experienced recurrence (22%), predominantly in cervical lymph nodes (81.8%), and 6 patients developed distant metastases. Therefore, early disease diagnosis and appropriate treatment strategy selection are crucial as they contribute to extended patient survival time.

**Keywords:** Mobile tongue cancer, survival, recurrence, metastasis.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư lưỡi di động (UTL) là u ác tính nguyên phát tại lưỡi, trong đó chủ yếu là ung thư biểu mô vảy. Đây là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng khoang miệng, chiếm khoảng 40÷50% các trường hợp [2]. Theo GLOBOCAN năm 2020 ghi nhận có khoảng 2.152 ca mắc mới và 1.099 ca tử vong [4]. Tại Việt Nam, ung thư khoang miệng có tỷ lệ mắc mới và tử vong ngày càng tăng. Điều trị ung thư lưỡi rất phức tạp, cần phối hợp đa mô thức. Phẫu thuật lưỡi được coi là phương pháp điều trị hiệu quả nhất, tuy nhiên đây vẫn là một thách thức lớn đối với các bác sĩ ung thư đầu và cổ bởi vì lưỡi là cơ quan phức tạp với hệ thống mạch máu và thần kinh đa dạng, liên quan đến chức năng nuốt và nói. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu nhận xét kết quả điều trị ung thư lưỡi di động tại Bệnh viện K giai đoạn 2020-2023.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

Bệnh nhân UTL di động được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ 2020-2023.

#### a. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có đầy đủ các đặc điểm dưới đây:

- Được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vảy của lưỡi di động.
- Đã được chẩn đoán bệnh theo TMN
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### b. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có một trong các đặc điểm dưới đây:

- Các trường hợp được chẩn đoán mắc ung thư khác UTL trước đó.
- Các bệnh nhân cũ đến điều trị tiếp vì tái phát, di căn hoặc lý do khác.
- Những trường hợp bỏ điều trị, các trường hợp đã được điều trị phẫu thuật từ tuyến trước.
- Bệnh nhân đang mắc một bệnh cấp tính hoặc mạn tính có khả năng tử vong trong thời gian ngắn.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 150 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Nội dung/chỉ số nghiên cứu: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới tính, chẩn đoán giai đoạn bệnh (theo AJCC 2017), các phương pháp điều trị (phẫu thuật đơn thuần, phẫu thuật + xạ/hóa trị, hóa xạ đồng thời, hóa trị đơn thuần, xạ trị đơn thuần). Kết quả điều trị: được đánh giá thông qua ước lượng thời gian sống thêm toàn bộ (OS) tại thời điểm 3 năm và tình trạng tái phát, di căn của bệnh.

Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, gọi điện cho bệnh nhân/người thân và mời bệnh nhân tới tái khám để ghi chép thời gian sống thêm và tình trạng tái phát, di căn của bệnh.

### 2.3. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu đã thu thập được xử lý và phân tích trên phần mềm thống kê SPSS 25.

Thống kê mô tả: Biến định tính được báo cáo bằng tần số và tỷ lệ phần trăm, biến liên tục được báo cáo bằng trung bình và độ lệch chuẩn.

Thống kê suy luận: Thời gian sống toàn bộ (OS) được tính từ ngày chẩn đoán cho đến ngày bệnh nhân tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu. Tỷ

lệ OS 3 năm được tính bằng phương pháp ước lượng thời gian sống theo sự kiện của Kaplan - Meier và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các tỷ lệ sống sót được xác định bằng Log - rank test. Giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng y đức của Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội và Bệnh viện K thông qua. Nghiên cứu được thực hiện là nghiên cứu quan sát nên không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung

*Bảng 1: Đặc điểm về tuổi và giới tính*

| Đặc điểm  |          | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|-----------|----------|--------------|-----------|
| Nhóm tuổi | 20 - 29  | 7            | 4,7       |
|           | 30 - 39  | 5            | 3,3       |
|           | 40 - 49  | 25           | 16,7      |
|           | 50 - 59  | 51           | 34,0      |
|           | 60 - 69  | 48           | 32,0      |
|           | ≥ 70     | 14           | 9,3       |
| Giới tính | Nam giới | 112          | 74,7      |
|           | Nữ giới  | 38           | 25,3      |

Nhận xét:

Bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 23, cao nhất là 89 tuổi. Tuổi trung bình là  $56,1 \pm 11,8$ . Số lượng

bệnh nhân tăng dần theo lứa tuổi, nhóm tuổi từ 50 - 59 chiếm nhiều nhất (51/150), với nam giới chiếm ưu thế (74,7%), tỷ lệ nam/nữ: 2,95.

*Bảng 2: Đặc điểm giai đoạn bệnh trước điều trị*

| Đặc điểm                  |      | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|---------------------------|------|--------------|-----------|
| Giai đoạn lâm sàng khối u | T1   | 25           | 16,7      |
|                           | T2   | 50           | 33,3      |
|                           | T3   | 44           | 29,3      |
|                           | T4   | 31           | 20,7      |
| Di căn hạch               | N0   | 78           | 52,0      |
|                           | N(+) | 72           | 48,0      |

| Đặc điểm       |     | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|----------------|-----|--------------|-----------|
| Giai đoạn bệnh | I   | 22           | 14,7      |
|                | II  | 29           | 19,3      |
|                | III | 47           | 31,3      |
|                | IV  | 52           | 34,7      |

Nhận xét:

nhân di căn hạch. Trong nghiên cứu, 66% bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn (III+IV).

Đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn lâm sàng khối u là T2 (33,3%) và có 48% bệnh

*Bảng 3: Đặc điểm mô bệnh học*

| Đặc điểm             |        | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|----------------------|--------|--------------|-----------|
| Độ mô học            | I      | 34           | 22,6      |
|                      | II     | 103          | 68,7      |
|                      | III    | 13           | 8,7       |
| Độ xâm lấn sâu (DOI) | ≤ 5 mm | 39           | 40,2      |
|                      | > 5 mm | 58           | 59,8      |

Nhận xét:

được xác định trên kết quả mô bệnh học của 97 bệnh nhân được phẫu thuật, trong đó DOI trung bình:  $7,7 \pm 5,3$  mm. Đa phần gặp DOI > 5 mm chiếm 59,8%.

Mô bệnh học đa phần là ung thư biểu mô vảy độ II, chiếm 68,7%. Mức độ xâm lấn sâu khối u

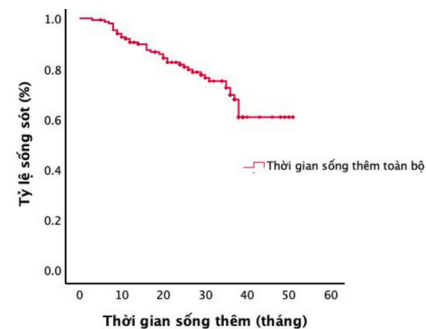
*Bảng 4: Phương pháp điều trị*

| Phương pháp điều trị    | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------|--------------|-----------|
| Phẫu thuật đơn thuần    | 52           | 34,7      |
| Phẫu thuật + xạ/hóa trị | 45           | 30,0      |
| Hóa xạ trị đồng thời    | 44           | 29,3      |
| Hóa trị đơn thuần       | 5            | 3,3       |
| Xạ trị đơn thuần        | 4            | 2,7       |

Nhận xét:

Bệnh chủ yếu được điều trị bằng phẫu thuật, trong đó phẫu thuật đơn thuần chiếm 34,7% và phẫu thuật kết hợp với xạ trị hoặc hóa trị chiếm 30%.

### 3.2. Đặc điểm kết quả điều trị

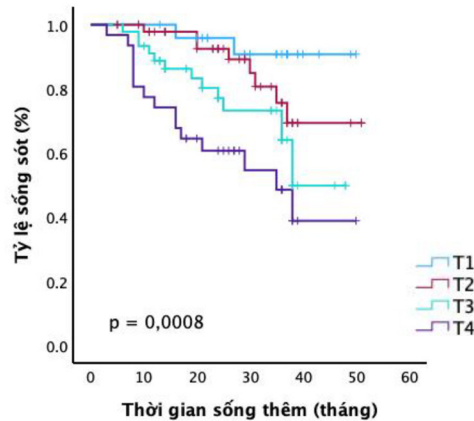


*Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân*

Nhận xét:

Tỷ lệ OS của bệnh tại thời điểm 3 năm đạt

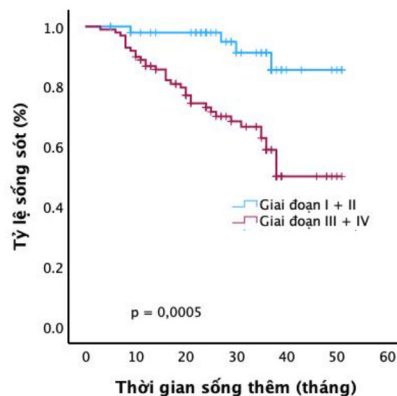
67,7% với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $40,6 \pm 1,4$  tháng.



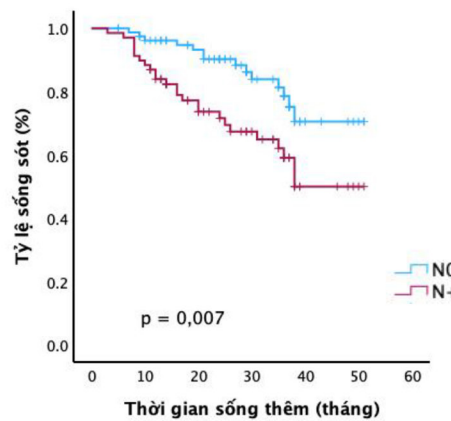
**Biểu đồ 4:** Thời gian sống thêm theo giai đoạn lâm sàng khối u

Nhận xét:

Biểu đồ 4 chỉ ra tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm của bệnh nhân với khối u ở giai đoạn T1, T2, T3 và T4 là 90,8%, 75,5%, 64,1% và 48,6%. Thời gian sống thêm trung bình của các nhóm tương ứng là  $47,7 \pm 1,8$  tháng,  $44,2 \pm 2,1$  tháng,  $40 \pm 2,4$  tháng và  $31,5 \pm 3,4$  tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

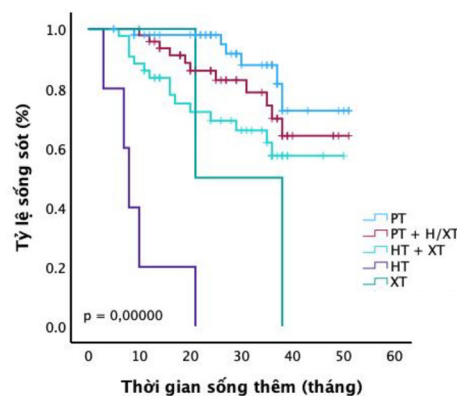


**Biểu đồ 6:** Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh



**Biểu đồ 5:** Thời gian sống thêm theo di căn hạch

Biểu đồ 5 cho thấy tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm ở nhóm bệnh nhân không có di căn hạch và có di căn hạch lần lượt là 78,6% và 59,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân không có di căn hạch là  $41,2 \pm 1,6$  tháng và của nhóm bệnh nhân không có di căn hạch là  $36,5 \pm 2,2$  tháng.



**Biểu đồ 7:** Thời gian sống thêm theo phương pháp điều trị

\*PT: Phẫu thuật; HT: Hóa trị; XT: Xạ trị

Nhận xét:

Biểu đồ 6 cho thấy tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm ở nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm (I + II) và giai đoạn muộn (III + IV) lần lượt là 85,5% và 58,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm là  $47,8 \pm 1,5$  tháng và của nhóm bệnh nhân giai đoạn muộn là  $37,1 \pm 1,8$  tháng.

Biểu đồ 7 cho thấy tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng phương pháp phẫu thuật đơn thuần, phẫu thuật kết hợp với hóa/xạ trị và hóa xạ trị kết hợp lần lượt là 81,6%, 69,9% và 57,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần là  $45,8 \pm 1,9$  tháng, của nhóm bệnh nhân điều trị bằng phẫu thuật kết hợp hóa/xạ trị là  $42,3 \pm 2,2$  tháng và của nhóm bệnh nhân điều trị bằng hóa/xạ trị phối hợp là  $36,8 \pm 2,7$  tháng.

**Bảng 5: Đặc điểm tái phát sau điều trị**

| Đặc điểm           |                | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|--------------------|----------------|--------------|-----------|
| Tái phát           | Có tái phát    | 33           | 22        |
|                    | Không tái phát | 117          | 78        |
| Vị trí tái phát    | Tại lưỡi       | 17           | 51,5      |
|                    | Tại hạch       | 27           | 81,8      |
|                    | Di căn xa      | 6            | 18,2      |
| Thời gian tái phát | $\leq 6$ tháng | 4            | 12,1      |
|                    | 7 - 12 tháng   | 15           | 45,5      |
|                    | $> 12$ tháng   | 14           | 42,4      |

Nhận xét:

Chúng tôi ghi nhận 33 bệnh nhân tái phát trong thời gian theo dõi (22%), đa số tại hạch cổ (chiếm 81,8%). Có 6 bệnh nhân di căn xa trong thời gian này. Tái phát chủ yếu xảy ra sau 6 tháng kể từ kết thúc điều trị, chiếm 87,9%.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Về đặc điểm chung

Tuổi và giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là  $56,1 \pm 11,8$  và nhóm tuổi từ 50÷59 chiếm tỷ lệ cao nhất với 34%. Về giới tính, nam giới chiếm ưu thế với 74,7%, tỷ lệ nam/nữ là 2,95. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, Lâm Đức Hoàng và cộng sự đã báo cáo kết quả điều tra trên 192 bệnh nhân cho thấy độ tuổi trung bình là 56 và tỷ lệ nam: nữ là 2,3 [1]. Như vậy,

UTL thường gặp ở những người độ tuổi từ 50÷59, nam gặp nhiều hơn nữ.

Giai đoạn bệnh: Các nghiên cứu gần đây cho thấy ngày càng nhiều người được phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (III + IV) chiếm tỷ lệ 66%. Nghiên cứu trước đó của Lâm Đức Hoàng và cộng sự (2022) trên 192 bệnh nhân cũng ghi nhận tỷ lệ tương tự là 65% bệnh nhân được chẩn đoán vào giai đoạn muộn [1]. Việc phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn gây ra những thách thức lớn trong điều trị, ảnh hưởng tiêu cực đến tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát tại chỗ. Vì vậy, việc tăng cường giáo dục cộng đồng về nhận biết các dấu hiệu sớm của bệnh là rất cần thiết.

Mô bệnh học: Trong chẩn đoán ung thư, mô

bệnh học là tiêu chuẩn quan trọng, đặc biệt là đối với ung thư lưỡi. Độ mô học thể hiện mức độ tương đồng với mô tế bào bình thường, ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ năm 2017 đã thêm yếu tố DOI vào phân loại giai đoạn bệnh T (Tumor), cho thấy sự quan trọng của DOI trong đánh giá và tiên lượng ung thư lưỡi. Trong nghiên cứu này, phần lớn mô bệnh học của ung thư lưỡi là biểu mô vảy độ II (chiếm 68,7%). Mức độ xâm lấn sâu khối u được xác định dựa trên DOI của 97 bệnh nhân, với DOI trung bình là  $7,7 \pm 5,3$  mm, trong đó hầu hết có DOI  $> 5$  mm (chiếm 59,8%).

#### 4.2. Về kết quả điều trị

**Phương pháp điều trị:** Trong số 150 bệnh nhân, 52 bệnh nhân (34,7%) được phẫu thuật đơn thuần, 45 bệnh nhân (30%) kết hợp phẫu thuật với xạ trị hoặc hóa trị và 44 bệnh nhân (29,3%) được điều trị bằng hóa xạ trị kết hợp. Chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân 5 (3,3%) và 4 (2,7%) bệnh nhân ở giai đoạn muộn được điều trị hóa trị đơn thuần và xạ trị đơn thuần. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh phẫu thuật đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị là có hiệu quả nhất [5, 8]. Hiện nay, chưa có các bằng chứng di truyền mới có thể đưa đến các liệu pháp nhắm mục tiêu, phẫu thuật vẫn được coi là phương pháp điều trị tiêu chuẩn vàng.

**Thời gian sống thêm toàn bộ:** Nhìn chung, tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm của bệnh nhân UTL trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 67,7% với thời gian trung bình là  $40,6 \pm 1,4$  tháng. Nghiên cứu của Yifan và cộng sự (2023) trên 6453 bệnh nhân cũng cho thấy tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm là 67,6% [6]. Đối với phương pháp điều trị, phẫu thuật đơn thuần có tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm cao nhất (81,6%). Tầm quan trọng của phẫu thuật trong điều trị UTL được phản ánh thông qua những bệnh nhân không được phẫu thuật của chúng tôi. Những bệnh nhân được hóa xạ trị phối hợp (57,4%) hoặc đơn thuần có tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm thấp hơn đáng kể so với những người

được phẫu thuật đơn thuần hoặc kết hợp với hoá/xạ trị ( $p < 0,01$ ). Kokemueller và cộng sự đã báo cáo rằng tỷ lệ sống sót sau 5 năm ở nhóm phẫu thuật là 54,5%, trong khi tỷ lệ này chỉ là 13,7% ở nhóm không phẫu thuật [3]. Dựa trên kết quả của nghiên cứu, chúng tôi khuyến nghị phẫu thuật nên là lựa chọn hàng đầu trong điều trị UTL, ngay cả đối với bệnh nhân ở giai đoạn muộn vẫn còn khả năng phẫu thuật. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, khối u nguyên phát ở giai đoạn T1, T2 và không có di căn hạch có tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, khối u nguyên phát ở giai đoạn T3, T4 hay có di căn hạch (với  $p < 0,01$ ). Nhìn chung, những bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị càng sớm thì tỷ lệ sống sót càng cao.

**Tỷ lệ tái phát, di căn:** Sau điều trị lần đầu tiên, có 33 bệnh nhân tái phát (22%), trong đó chủ yếu là tái phát tại hạch cổ (chiếm 81,8%). Có 6 bệnh nhân di căn xa trong thời gian theo dõi, tất cả đều di căn phổi. Tái phát chủ yếu sau 6 tháng kể từ kết thúc điều trị chiếm 87,9%. Fredrik và cộng sự đã quan sát trên 406 bệnh nhân và phát hiện tỷ lệ tái phát tương tự với nghiên cứu của chúng tôi là 28,1% [7]. Vì vậy, chúng tôi khuyến nghị người bệnh cần đến các cơ sở y tế để theo dõi định kỳ sau lần điều trị đầu tiên, bởi điều đó phục vụ nhiều mục đích bao gồm phát hiện tái phát khối u, hạch sớm; kiểm soát cơn đau; phát hiện các tác dụng phụ liên quan đến điều trị và hỗ trợ tinh thần cho bệnh nhân và người thân của họ.

**Hạn chế của nghiên cứu:** Vì đây là nghiên cứu cắt ngang nên khó đánh giá một cách chính xác tầm quan trọng của phương pháp phẫu thuật vì bệnh nhân được điều trị bằng hoá/xạ trị đơn thuần có thể có tình trạng sức khoẻ kém hơn, hoặc ung thư ở giai đoạn muộn hoặc vị trí khối u ở gần các cơ quan quan trọng, làm ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Vì vậy, những nghiên cứu bổ sung với cỡ mẫu lớn hơn và thiết

kế nghiên cứu ngẫu nhiên sẽ cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về ưu điểm của phẫu thuật so với hóa/xạ trị đơn thuần.

## 5. KẾT LUẬN

Kết quả cho thấy phẫu thuật chiếm tỷ lệ lớn trong việc điều trị (64,7%). Phẫu thuật đơn thuần hoặc kết hợp hóa/xạ trị hỗ trợ đều có OS 3 năm cao hơn đáng kể so với hóa/xạ trị đồng thời (lần lượt là 75,5% và 64,1% so với 57,4%,  $p < 0,01$ ). Bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn sớm, khối u ở giai đoạn T1, T2 và không có di căn hạch có OS 3 năm cao hơn đáng kể so với nhóm ở giai đoạn muộn, khối u ở giai đoạn T3, T4 hay có di căn hạch ( $p < 0,01$ ). Trong thời gian theo dõi sau lần điều trị đầu tiên, 33 bệnh nhân tái phát (22%), chủ yếu là tại hạch cổ (chiếm 81,8%) và 6 bệnh nhân di căn xa, tất cả đều di căn phổi. Điều này nhấn mạnh sự quan trọng của việc chẩn đoán và điều trị kịp thời trong việc cải thiện thời gian sống thêm của bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Hoàng Lâm Đức, Linh Nguyễn Thị Mai, Phương Trần Lan, Hiền Nguyễn Thị Bích. Khảo sát tình hình điều trị ung thư lưỡi tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*, 2022, 17.5.
- [2]. Ung thư đầu cổ: Quảng Lê Văn. Nhà xuất bản Y học 2020.
- [3]. Kokemueller H, Rana M, Rublack J, Eckardt A, Tavassol F, Schumann P, Lindhorst D, Ruecker M, Gellrich NC: The Hannover experience: surgical treatment of tongue cancer--a clinical retrospective evaluation over a 30 years period. *Head Neck Oncol*, 2011, 3:27.
- [4]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [5]. De Berardinis R, Tagliabue M, Belloni P, Gandini S, Scaglione D, Maffini F, Margherini S, Riccio S, Giugliano G, Bruschini R et al: Tongue cancer treatment and oncological outcomes: The role of glossectomy classification. *Surgical Oncology*, 2022, 42:101751.
- [6]. Gu Y, Qian C, Yu L, Fang H, Wang J, Wu P, Zhong L, Liu K, He R: Prognostic nomogram for patients with tongue squamous cell carcinoma: a SEER-based study. *Oral Diseases*, 2024, 30(2):292-306.
- [7]. Landström F, Aspenblad E, Reizenstein J, Kristiansson S: The value of post-treatment surveillance for detection of loco-regional recurrences in oral tongue cancer. *Anticancer Research*, 2021, 41(10):5059-5063.
- [8]. Missale F, Marchi F, Iandelli A, Subramaniam N, Dokhe Y, Sampieri C, Mattavelli D, Bresciani L, Carobbio ALC, Grammatica A et al: Oncological outcomes of compartmental surgery and wide local excision in oral tongue and floor of the mouth cancer. *Oral Oncology*, 2022, 135:106210.

## **ẢNH HƯỞNG CỦA GIẢM THÍNH LỰC MẠN TÍNH ĐẾN CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở NGƯỜI UNG THƯ Vòm HỌNG ĐÃ HÓA XẠ TRỊ TẠI BỆNH VIỆN K**

**Trần Hùng<sup>1\*</sup>, Ngô Thanh Tùng<sup>2</sup>, Trần Thị Thanh Hương<sup>3</sup>**

### **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Ghi nhận tỷ lệ và ảnh hưởng của giảm thính lực mạn tính đến chất lượng cuộc sống trên người sống sau hóa xạ trị ung thư vòm họng có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên.

**Đối tượng và phương pháp:** Hồi cứu và tiến cứu các ca ung thư vòm họng giai đoạn II-IVB (AJCC7<sup>th</sup>) được hóa xạ trị tại Bệnh viện K từ năm 2010-2013 có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên. Ghi nhận giảm thính lực mạn tính (theo CTCEA v4.03) và chất lượng cuộc sống. Đánh giá tác động của giảm thính lực mạn tính đến chất lượng cuộc sống bằng hệ số ảnh hưởng Cohen D.

**Kết quả:** Từ 109 ca cho thấy: Tỷ lệ giảm thính lực độ 3:15,6% và độ 4: 3,7%.

Giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm chức năng vai trò, chức năng nhận thức, điểm đau và mất ngon miệng.

**Từ khóa:** Ung thư vòm họng, chất lượng cuộc sống, giảm thính lực mạn tính.

## **EFFECTS OF HEARING IMPAIRMENT ON THE QUALITY OF LIFE OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA SURVIVORS AT K HOSPITAL**

### **ABSTRACT:**

**Objective:** To evaluate the incidence of chronic hearing impairment and its impact on the quality of life in nasopharyngeal carcinoma survivors who have been disease-free for five years or more after chemoradiation.

---

<sup>1</sup>Bệnh viện K

<sup>2</sup>Đại học Quốc gia Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

\*Chịu trách nhiệm chính: Trần Hùng

Email: thaibinh2010@outlook.com

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 15/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

**Methods:** Retrospective and follow-up of stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma cases (AJCC7) treated with chemoradiation at K Hospital from 2010-2013, focusing on those with disease-free survival of five years or more. Evaluate hearing impairment (according to CTCEA v4.03) and quality of life. Assess the impact of chronic hearing impairment on quality of life using the Cohen D impact factor.

**Results:** With 109 cases, hearing impairment (grade 3:15.6% and grade 4:3.7%).

Grade 4 hearing impairment greatly affects the score of role function, cognitive function, pain, and loss of appetite.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma, quality of life, hearing impaired.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ước tính, Việt Nam là một trong năm quốc gia có tỷ lệ mắc ung thư vòm họng và số ca tử vong do bệnh này cao nhất thế giới [1]. Hóa xạ trị với Cisplatin đang được coi là điều trị chuẩn cho bệnh ở giai đoạn II-IVA (theo AJCC 8<sup>th</sup>) [2]. Bệnh có thể đạt sống thêm 5 năm toàn bộ theo đạt 93,2%; 86,6%; 80,5%; 65,1%; 63,2% tương ứng với giai đoạn I, II, III, IV (theo giai đoạn AJCC 7<sup>th</sup>) [3].

Cả xạ trị và hóa xạ trị với Cisplatin ở bệnh nhân ung thư đầu cổ nói chung đều có thể gây nghe kém tiếp nhận/mất thính lực giác quan (*Sensorineural hearing loss*). Trong một tổng quan hệ thống từ 21 nghiên cứu, tỷ lệ mắc nghe kém tiếp nhận sau xạ trị và hóa xạ trị ung thư đầu cổ lần lượt dao động từ 0%÷43% và 17%÷88%. Các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ mắc là liều xạ tới ốc tai, thời gian theo dõi, tuổi tác, mức thính giác cơ bản và liều Cisplatin [4]. Hơn nữa, mối liên hệ giữa mất thính giác với chất lượng cuộc sống là đa chiều và bao gồm cả các lĩnh vực phụ không được đánh giá bằng các phương pháp đo lường sẵn có [5].

Các nghiên cứu về ung thư vòm họng tại Bệnh viện K cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá về giảm thính lực và tác động đến chất lượng cuộc sống sau điều trị. Do đó, đề tài này thực hiện với hai mục tiêu:

1. Ghi nhận tỷ lệ giảm thính lực mạn tính trên nhóm người sống sau hóa xạ trị ung thư vòm họng

có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên.

2. Đánh giá ảnh hưởng của giảm thính lực mạn tính với chất lượng cuộc sống ở nhóm trên.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ 01/9/2016-30/7/2024 tại Khoa Xạ đầu cổ - Bệnh viện K.

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

### 2.3. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán là ung thư vòm mũi họng, bệnh ở giai đoạn II-IVB (AJCC 2010) và đã được chỉ định phác đồ hóa xạ trị triệt căn và thực hiện đủ liều xạ trị.

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

Có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### 2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm thần phối hợp. Người có hai ung thư đồng thời.

### 2.4. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu

### - Cỡ mẫu

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu xác định một tỷ lệ [6]:

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ : Giá trị từ phân bố chuẩn, lấy mức ý nghĩa thống kê = 5% thì  $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ .

p: Tỷ lệ ước đoán từ nghiên cứu trước, nghe kém ở người sau có sống thêm không bệnh từ 5

năm trở lên, xạ trị bằng kỹ thuật không IMRT là 79,6% [7].

$\varepsilon$ : Mức sai số tương đối chấp nhận, chọn  $\varepsilon = 0,096$ .

Áp dụng công thức:

$$n = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{p(1-p)}{(p\varepsilon)^2} = 1,96^2 \times \frac{0,796 \times (1 - 0,795)}{(0,796 \times 0,096)^2} = 107$$

### - Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn mẫu bằng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện. Lấy tất cả số bệnh nhân đủ tiêu chuẩn từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu đến khi đủ theo cỡ mẫu.

## 2.5. Biến số và các chỉ số nghiên cứu

*Bảng 1: Biến số và các chỉ số nghiên cứu*

| Mục tiêu                                                                                | Nhóm biến số                                                 | Chỉ số và định nghĩa                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Đặc điểm đối tượng nghiên cứu                                                           | Tuổi                                                         | Tuổi trung bình, lớn nhất, nhỏ nhất                                                             |
|                                                                                         | Giới, giai đoạn T, N, TNM                                    | Tỷ lệ %                                                                                         |
|                                                                                         | PS                                                           | Tỷ lệ %                                                                                         |
|                                                                                         | Thực hiện hóa trị khi hóa xạ đồng thời, khi hóa trị bổ trợ   | Tỷ lệ %                                                                                         |
|                                                                                         | Biến cố bất mạn tính                                         | Tỷ lệ %                                                                                         |
| Mục tiêu 1: Tỷ lệ giảm thính lực                                                        | Tỷ lệ giảm thính lực theo từng mức độ                        | Tỷ lệ %                                                                                         |
| Mục tiêu 2: Ảnh hưởng của giảm thính lực mạn tính với chất lượng cuộc sống ở nhóm trên. | Các biến về QoL C30 tương ứng với từng mức độ giảm thính lực | Trung bình, độ lệch chuẩn                                                                       |
|                                                                                         | Hệ số ảnh hưởng                                              | Sự khác nhau giữa điểm trung bình của các biến chất lượng cuộc sống ở nhóm có độc tính mạn độ 0 |

## 2.6. Công cụ và kỹ thuật thu thập thông tin

### 2.6.1. Công cụ thu thập thông tin

Các ghi nhận về đặc điểm BN và điều trị theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Các ghi nhận về theo dõi sau điều trị: Theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Đánh giá về chất lượng cuộc sống: Theo bộ công cụ EORTC QLQ-C30 [8].

### 2.6.2. Kỹ thuật thu thập thông tin

Từ bệnh án: Tuổi, giới, toàn trạng, giai đoạn T, N, M, TNM, thực hiện điều trị.

Từ các lần thăm khám định kỳ: Tình trạng bệnh, mức độ độc tính giảm thính lực mạn tính. Mức độ được đưa vào xử lý là mức độ cao nhất trong các lần thăm khám.

Từ các bộ công cụ QoL, do người bệnh tự đánh trả lời tại thời điểm đầu tiên có ghi nhận sống thêm không bệnh  $\geq 5$  năm.

## 2.7. Cách tính điểm chất lượng cuộc sống

Theo hướng dẫn của cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu [8].

## 2.8. Phân tích số liệu

Sự khác nhau giữa điểm trung bình của các biến chất lượng cuộc sống ở nhóm có độc tính mạn độ 0 so với độ 1- độ 4 được khảo sát qua mức độ ảnh hưởng, đo bằng hệ số Cohen D (the Cohen's D coefficient).

$$Cohen's\ d = \frac{|M_1 - M_2|}{SD_{pooled}}$$

Trong đó:

$M_1, M_2$ : Trung trung bình của hai nhóm;

$SD_{pooled}$ : Độ lệch chuẩn (SD) của hai nhóm.

Giá trị của hệ số này ở mức nhỏ khi  $d = 0,2$ ; trung bình khi  $d = 0,5$  và lớn khi  $d = 0,8$ .

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 21.0.

## 2.9. Không chế sai số

Đối tượng nghiên cứu được giải đáp mọi thắc mắc trước khi nhận bộ công cụ chất lượng cuộc sống và trong thời gian trả lời, được hoàn toàn riêng tư trong thời gian hoàn thiện thang đo về chất lượng cuộc sống. Trong quá trình nhập số liệu, bộ số liệu sẽ được nhập lại 10% nhằm hạn chế sai sót ở khâu này.

## 2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

Trước khi tham gia nghiên cứu, tất cả các đối tượng nghiên cứu được cung cấp thông tin rõ ràng liên quan đến mục tiêu và nội dung nghiên cứu. Đối tượng được thông báo là tự nguyện quyết định tham gia vào nghiên cứu hay không và ký tên vào bản thỏa thuận đồng ý tham gia nghiên cứu. Trong bộ câu trả lời sẽ được mã hóa khi xử lý và được bảo mật hoàn toàn. Đề tài đã được thông qua đề cương ở hội đồng khoa học Bệnh viện K và hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội.

# 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

## 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

*Bảng 2: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu nghiên cứu*

| Đặc điểm                  |                                | n = 109       |      |
|---------------------------|--------------------------------|---------------|------|
|                           |                                | n             | %    |
| Tuổi khi bắt đầu điều trị | Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn | 44 $\pm$ 10,9 |      |
|                           | Khoảng tuổi                    | 16-65         |      |
| Giới                      | Nam                            | 74            | 67,9 |
|                           | Nữ                             | 35            | 32,1 |
| Giai đoạn TNM             | 2                              | 39            | 35,8 |
|                           | 3                              | 29            | 26,6 |
|                           | 4                              | 41            | 37,6 |
| Xạ trị không IMRT         |                                | 109           | 100  |

| Đặc điểm                                                       |                            |                | n = 109 |      |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|---------|------|
|                                                                |                            |                | n       | %    |
| Thực hiện hóa trị                                              | Hóa xạ đồng thời           | 1 chu kỳ       | 25      | 22,9 |
|                                                                |                            | 2 chu kỳ       | 33      | 30,3 |
|                                                                |                            | 3 chu kỳ       | 51      | 46,8 |
|                                                                | Hóa trị bổ trợ             | Không điều trị | 88      | 80,7 |
|                                                                |                            | 1 chu kỳ       | 3       | 2,8  |
|                                                                |                            | 2 chu kỳ       | 3       | 2,8  |
|                                                                |                            | 3 chu kỳ       | 15      | 13,8 |
| Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm khảo sát (năm) | Trung bình ± độ lệch chuẩn |                | 7±1,2   |      |

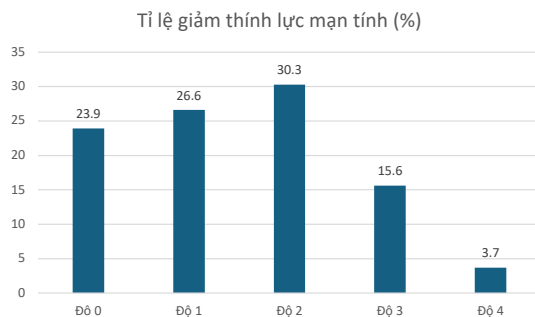
Nhận xét:

Tuổi trung bình khi điều trị là 44.

Nam giới chiếm 67,9%.

Giai đoạn II, III, IV lần lượt là 35,8%; 26,6% và 36,6%.

### 3.2. Tỷ lệ giảm thính lực mạn tính



Biểu đồ 1: Tỷ lệ giảm thính lực mạn tính

Nhận xét:

Tỷ lệ giảm thính lực mạn tính độ 3, 4 lần lượt là 15,6% và 3,7%.

### 3.3. Tác động của giảm thính lực

#### 3.3.1. Tác động đến điểm QoL tổng thể và các chức năng

Bảng 3: Ảnh hưởng giảm thính lực đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

|              | Độ 0<br>(n=26) | Độ 1 (n=29) |       |    |         | Độ 2 (n=33) |    |         |       | Độ 3 (n=17) |         |       |    | Độ 4 (n=4) |       |       |  | p |
|--------------|----------------|-------------|-------|----|---------|-------------|----|---------|-------|-------------|---------|-------|----|------------|-------|-------|--|---|
|              | Mean±SD        | Mean±SD     | Cohen | ES | Mean±SD | Cohen       | ES | Mean±SD | Cohen | ES          | Mean±SD | Cohen | ES | Mean±SD    | Cohen | ES    |  |   |
| QoL tổng thể | 70±26,0        | 62±26,3     | 0,30  | S  | 61±24,5 | 0,34        | S  | 61±21,2 | 0,36  | S           | 52±41,0 | 0,62  | M  |            |       | 0,591 |  |   |
| CN thể chất  | 89±15,5        | 85±20,2     | 0,27  | S  | 81±18,2 | 0,51        | M  | 82±14,1 | 0,50  | R           | 72±26,3 | 1,05  | L  |            |       | 0,236 |  |   |
| CN vai trò   | 86±21,5        | 80±28,9     | 0,21  | S  | 76±28,0 | 0,40        | S  | 73±27,0 | 0,56  | R           | 67±27,2 | 0,87  | L  |            |       | 0,391 |  |   |
| CN cảm xúc   | 78±22,6        | 80±26,0     | 0,07  | T  | 70±22,0 | 0,35        | S  | 77±20,1 | 0,06  | T           | 60±26,7 | 0,77  | M  |            |       | 0,324 |  |   |

|              | Độ 0<br>(n=26) | Độ 1 (n=29) |       |    |         | Độ 2 (n=33) |    |         |       | Độ 3 (n=17) |         |       |    | Độ 4 (n=4) |       |    |  | p     |
|--------------|----------------|-------------|-------|----|---------|-------------|----|---------|-------|-------------|---------|-------|----|------------|-------|----|--|-------|
|              | Mean±SD        | Mean±SD     | Cohen | ES | Mean±SD | Cohen       | ES | Mean±SD | Cohen | ES          | Mean±SD | Cohen | ES | Mean±SD    | Cohen | ES |  |       |
| CN nhận thức | 85±20,0        | 82±23,6     | 0,11  | T  | 74±20,5 | 0,51        | M  | 72±22,7 | 0,62  | R           | 67±23,6 | 0,88  | L  |            |       |    |  | 0,139 |
| CN xã hội    | 75±23,7        | 72±30,3     | 0,12  | T  | 58±26,7 | 0,67        | M  | 53±29,0 | 0,85  | L           | 71±28,5 | 0,17  | T  |            |       |    |  | 0,035 |

*Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.*  
*QoL: Chất lượng cuộc sống; CN: chức năng.*

Nhận xét:

thể chất, vai trò và nhận thức.

Tính mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D, giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm chức năng

### 3.3.2. Tác động đến điểm QoL về các triệu chứng

**Bảng 4: Ảnh hưởng giảm thính lực đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng**

| Triệu chứng      | Độ 0 (n=26) | Độ 1 (n=29) |       |    |         | Độ 2 (n=33) |    |         |       | Độ 3 (n=17) |         |       |    | Độ 4 (n=4) |       |    |  | p     |
|------------------|-------------|-------------|-------|----|---------|-------------|----|---------|-------|-------------|---------|-------|----|------------|-------|----|--|-------|
|                  | Mean±SD     | Mean±SD     | Cohen | ES | Mean±SD | Cohen       | ES | Mean±SD | Cohen | ES          | Mean±SD | Cohen | ES | Mean±SD    | Cohen | ES |  |       |
| Mệt mỏi          | 30±24,5     | 26±24,5     | 0,14  | T  | 41±23,9 | 0,48        | S  | 34±23,0 | 0,17  | T           | 47±37,8 | 0,66  | M  |            |       |    |  | 0,117 |
| Buồn nôn và nôn  | 4±10,0      | 5±10,8      | 0,01  | T  | 11±20,3 | 0,37        | S  | 5±12,9  | 0,04  | T           | 4±8,3   | 0,03  | T  |            |       |    |  | 0,668 |
| Đau              | 16±20,8     | 24±27,3     | 0,33  | S  | 30±28,2 | 0,55        | M  | 24±20,5 | 0,41  | S           | 37±34,3 | 0,95  | L  |            |       |    |  | 0,260 |
| Khó thở          | 32±27,4     | 28±29,6     | 0,16  | T  | 42±26,7 | 0,38        | S  | 29±20,0 | 0,11  | T           | 42±31,9 | 0,34  | S  |            |       |    |  | 0,223 |
| Mất ngủ          | 27±32,7     | 25±32,9     | 0,05  | T  | 40±33,1 | 0,41        | S  | 33±33,0 | 0,19  | T           | 17±19,2 | 0,33  | S  |            |       |    |  | 0,307 |
| Mất ngon miệng   | 24±25,9     | 34±32,7     | 0,34  | S  | 45±37,1 | 0,65        | M  | 41±32,3 | 0,59  | R           | 67±27,2 | 1,62  | L  |            |       |    |  | 0,048 |
| Táo bón          | 14±16,8     | 17±29,0     | 0,13  | T  | 17±23,7 | 0,15        | T  | 16±29,1 | 0,07  | T           | 17±19,2 | 0,15  | T  |            |       |    |  | 0,990 |
| Tiêu chảy        | 4±10,8      | 6±12,8      | 0,16  | T  | 8±16,7  | 0,29        | S  | 4±16,2  | 0,01  | T           | 8±16,7  | 0,39  | S  |            |       |    |  | 0,786 |
| Vấn đề tài chính | 32±27,4     | 28±29,6     | 0,16  | T  | 42±26,7 | 0,38        | S  | 29±20,0 | 0,11  | T           | 42±31,9 | 0,34  | S  |            |       |    |  | 0,223 |

*Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.*  
*QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng*

Nhận xét:

Tính mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D, giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm về triệu chứng đau và mất ngon miệng.

## 4. BÀN LUẬN

Theo hiểu biết tốt nhất của chúng tôi, đây là công bố đầu tiên về tỷ lệ giảm thính lực và tác

động đến chất lượng cuộc sống ở người sau hóa xạ trị ung thư vòm họng từ 5 năm trở lên. 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, tỷ lệ giảm thính lực/viêm tai độ 3-4 lần lượt là 52 ca (10%) và 128 ca (17%) với p=0,001 [9]. 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, khiếm thính mạn tính độ 3-4 gặp ở 16 ca (5,7%) [10].

Trong một tổng quan hệ thống về nghe kém tiếp nhận do xạ trị ung thư đầu cổ từ 14 nghiên cứu, Mujica-Mota và cộng sự (công bố năm 2013) [11] thấy tỷ lệ nghe kém tiếp nhận được báo cáo thay đổi từ 0÷85% đối với tần số lời nói và từ 27÷95% đối với tần số cao. Khi việc theo dõi tăng lên thì cũng thấy tăng tỷ lệ mắc nghe kém tiếp nhận. Liều tối thiểu vào ốc tai được báo cáo là một yếu tố nguy cơ cho nghe kém tiếp nhận là 45 Gy. Các tác giả kết luận rằng, mặc dù các công bố chất lượng cao trong chủ đề này còn thiếu nhưng nghe kém tiếp nhận do bức xạ gây ra tiến triển theo thời gian, không hồi phục và phụ thuộc vào liều xạ vào ốc tai. Tổng liều và thời gian theo dõi là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc mới.

Jin Wang và cộng sự (2015) [12] công bố nghiên cứu đánh giá tỷ lệ nghe kém tiếp nhận sau khi điều trị kết hợp xạ trị điều biến cường độ chùm tia (IMRT) và hóa trị (có Cisplatin) ở bệnh nhân ung thư vòm họng và mối quan hệ giữa nghe kém tiếp nhận với các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, phác đồ điều trị và liều xạ. Tổng số 51 ca ung thư vòm họng đã được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT, sử dụng phác đồ có Cisplatin hỗ trợ, đồng thời hoặc hỗ trợ. Đo thính lực đơn âm: (Pure Tone Audiometry- PTA, phép đo thính lực để xác định mức âm thanh nhỏ nhất mà một người có thể nghe được) được thực hiện trong thời gian theo dõi với thời gian trung bình là 60 tháng. Kết quả là trong số 102 tai, 12,7% có nghe kém tiếp nhận tần số thấp và 42,2% có nghe kém tiếp nhận tần số cao (4 kHz). Tỷ lệ mắc nghe kém tiếp nhận tần số thấp cao hơn ở bệnh nhân > 40 tuổi, giai đoạn T4, hoặc những người nhận được liều Cisplatin tích lũy (CCD) > 200 mg/m<sup>2</sup> (P = 0,034; 0,011 và 0,003 tương ứng) và tai bị viêm tai giữa tiết dịch (SOM) (P = 0,002). Phân tích đơn biến cho thấy liều bức xạ tối thiểu đến 0,1 ml thể tích liều cao nhất (D0,1 ml) của ốc tai là thông số dự báo tốt

nhất liên quan đến nghe kém tiếp nhận do bức xạ. Phân tích đa biến chỉ ra rằng CCD, SOM và D0,1 ml ốc tai (P = 0,035, 0,012 và 0,022, tương ứng) là các yếu tố liên quan đến nghe kém tiếp nhận. Các tác giả kết luận rằng, đối với bệnh nhân ung thư vòm họng được điều trị bằng IMRT và hóa trị, tỷ lệ nghe kém tiếp nhận liên quan đến điều trị có liên quan đến CCD, D0,1 ml ốc tai và SOM.

Đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ năm 2020 [13] khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ đã hóa xạ trị: Được đánh giá hằng năm về tình trạng mất thính lực bằng phương pháp đo thính lực thuần âm trong khoảng thời gian ít nhất 2 năm.

Năm 1998, Cohen đã đề xuất đánh giá hệ số ảnh hưởng [14]. Tuy nhiên, ngay trong sách “Hướng dẫn cơ bản về hệ số ảnh hưởng, sức mạnh thống kê, phân tích tổng hợp và Giải thích kết quả nghiên cứu” (2010) viết rằng, ông lại không nói rõ tại sao lại như thế (trang 10) [15]. Mặt khác, Bruce Thompson, trong bài “Hệ số ảnh hưởng, khoảng tin cậy và khoảng tin cậy cho hệ số ảnh hưởng” (2007) lại cho rằng mức để đánh giá được lựa chọn tương đối chủ quan nên cần tránh việc vận dụng một cách cứng nhắc [16]. Hệ số nhỏ có thể gây ra tác động lớn, chẳng hạn như can thiệp dẫn đến sự giảm tỷ lệ một cách đáng tin cậy những ca tự sát, có hệ số ảnh hưởng  $d = 0,1$ . Lý do duy nhất để sử dụng những điểm chuẩn này là bởi vì nó cực kỳ mới lạ và chưa có trong y văn trước đó [14-17].

Trong những phép phân tích thiết kế giữa các đối tượng (between-subject design), hệ số ảnh hưởng Cohen's  $d$  có thể hiểu đơn giản là tỷ lệ phần trăm so với độ lệch chuẩn:  $d = 0,5$  nghĩa là sự khác biệt bằng một nửa độ lệch chuẩn. Tuy nhiên, cách tốt nhất để giải thích hệ số ảnh hưởng Cohen's  $d$  là liên hệ nó với các hệ số ảnh hưởng khác đã biết và nếu có thể, cần giải thích hệ quả thực tế của sự ảnh hưởng. Tuy nhiên, trong bài phân tích “Cầm nang của hiệp hội tâm lý Mỹ, 5<sup>th</sup>:

Tại sao các khuyến nghị thống kê lại gây tranh cãi như vậy?”, tác giả bài viết cho rằng, đáng tiếc là chưa có khuyến nghị rõ ràng cho quy trình đó [18].

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm chức năng vai trò, chức năng nhận thức, đau và mất ngon miệng. Qua dữ liệu này, có lẽ để các thầy thuốc lưu ý hơn trong quá trình lập kế hoạch xạ trị: Cố gắng tiệm cận các hướng dẫn/đồng thuận quốc tế trong đánh giá, lập kế hoạch điều trị. Những kết quả này có thể là các mốc tham khảo hữu ích cho các nghiên cứu trong tương lai.

## 5. KẾT LUẬN

Từ 109 ca sống sau hóa xạ trị ung thư vòm họng  $\geq 5$  năm cho thấy: Tỷ lệ giảm thính lực mạn tính độ 3, 4 lần lượt là 15,6% và 3,7%. Giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm chức năng thể chất, vai trò và nhận thức; đến điểm về triệu chứng đau và mất ngon miệng.

## 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]. Au K, Ngan RK, Ng AW, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: a report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study). *Oral Oncology*. 2018;77:16-21.
- [4]. Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck*. Feb 2015;37(2):281-92. doi:10.1002/hed.23551
- [5]. Dixon PR, Feeny D, Tomlinson G, Cushing S, Chen JM, Krahn MD. Health-Related Quality of Life Changes Associated With Hearing Loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Jul 1 2020;146(7):630-638. doi:10.1001/jamaoto.2020.0674
- [6]. Minh HV, Hoạt LN. Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe. Trường đại học Y tế công cộng, Mạng lưới nghiên cứu khoa học sức khỏe Việt Nam, tr. 2020;52
- [7]. Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. Aug 4 2010;102(15):1188-98. doi:10.1093/jnci/djq258
- [8]. Scott NW, Fayers P, Aaronson NK, et al. EORTC QLQ-C30 reference values manual. 2008;

- [9]. 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
- [10]. 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
- [11]. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck*. Nov 2013;35(11):1662-8. doi:10.1002/hed.23201
- [12]. Wang J, Chen YY, Tai A, et al. Sensorineural Hearing Loss after Combined Intensity Modulated Radiation Therapy and Cisplatin-Based Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Transl Oncol*. Dec 2015;8(6):456-62. doi:10.1016/j.tranon.2015.10.003
- [13]. 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
- [14]. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences LAWRENCE ERLBAUM ASSOCIATES, PUBLISHERS 1988.
- [15]. Ellis PD. The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. Cambridge university press; 2010.
- [16]. Thompson B. Effect sizes, confidence intervals, and confidence intervals for effect sizes. *Psychology in the Schools*. 2007;44(5):423-432. doi: <https://doi.org/10.1002/pits.20234>
- [17]. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*. Nov 26 2013;4:863. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863
- [18]. Fidler F. The fifth edition of the APA Publication Manual: Why its statistics recommendations are so controversial. *Educational and Psychological Measurement*. 2002;62(5):749-770. doi:<https://doi.org/10.1177/001316402236876>

## **BƯỚC ĐẦU PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM NHIỄM NẤM KHOANG MIỆNG BỆNH NHÂN UNG THƯ VÙNG ĐẦU CỔ TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN KHU VỰC HÀ NỘI**

**Trần Đình Thiết<sup>1\*</sup>, Vũ Anh Hải<sup>2</sup>, Đỗ Ngọc Ánh<sup>3</sup>**

### **TÓM TẮT:**

Nghiên cứu nhằm mục tiêu xác định đặc điểm nhiễm nấm ở khoang miệng bệnh nhân ung thư đầu cổ. Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện tại 3 Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Quân y 108 và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội trong thời gian từ 01/2021 đến 12/2022. Tổng số 90 bệnh nhân ung thư đầu cổ đã được khám lâm sàng, thu thập thông tin và bệnh phẩm để xác định và phân tích đặc điểm nhiễm nấm. Dịch miệng được nuôi cấy trên môi trường ChromAgar® Candida để xác định nhiễm và loài nấm. Kết quả cho thấy, tần suất nhiễm nấm ở khoang miệng bệnh nhân ung thư đầu cổ là 55,56% và tỷ lệ nhiễm có xu hướng tăng lên sau các liệu trình hóa xạ trị đồng thời. *C. albicans* là loài phổ biến nhất với trên 50%. Các nấm không phải *C. albicans* chiếm tỷ lệ trên 25%.

**Từ khóa:** Đặc điểm, nấm men, khoang miệng, ung thư đầu cổ.

## **CHARACTERISTICS OF ORAL YEAST INFECTION IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS AMONG SOME HOSPITALS IN HA NOI**

### **ABSTRACT:**

The aim of this investigation was to determine the characteristics of oral yeast infections in head and neck cancer patients. A cross-sectional case-control study was conducted at three hospitals including the 103 Military Hospital, 108 Military Hospital and Ha Noi Oncology Hospital (from January 2021 to December 2022). A total of 90 head and neck cancer patients were examined and collected information and oral fluid specimens for fungal detection for analysis. Oral fluid specimens were cultured on

---

<sup>1</sup>Trung tâm Ung Bướu

<sup>2</sup>Bệnh viện Quân Y 103

<sup>3</sup>Học viện Quân y

\*Chịu trách nhiệm chính: Trần Đình Thiết

Email: trandinhthiet103@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

ChromAgar® Candida and results were analyzed by microscopy. The results show that, the prevalence of oral yeasts in head and neck cancer patients was 55,56% and has increased among cancer patients on chemoradiotherapy. *C. albicans* (> 50%) was the most common causative agent in head and neck cancer patients. Non - *C. albicans* species were more than 25% of all.

**Keyword:** Characteristics, yeasts, oral cavity, head and neck cancer patients.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm và tổn thương khoang miệng do nấm là một bệnh hay gặp, thường do các loài nấm *Candida* gây ra [1], [2]. Ở người bình thường, khoảng 17÷75% người nhiễm nấm ở khoang miệng nhưng không có bất cứ triệu chứng lâm sàng nào [3], [4]. Tuy nhiên, với những bệnh nhân mắc bệnh ung thư, sau các liệu trình điều trị hóa xạ trị, hệ miễn dịch bị tổn thương, nấm sẽ chuyển từ trạng thái hội sinh sang gây bệnh [5]. Sự xuất hiện các tổn thương ở miệng do nấm cũng có thể là những dấu hiệu dự báo của một bệnh lý toàn thân [6]. *Candida albicans* vẫn là là loài gây bệnh phổ biến nhất nhưng các nấm non - *C. albicans* ngày càng có xu hướng gia tăng. Đây là những nấm có độc lực cao, hay kháng thuốc nên khó điều trị hơn nấm *C. albicans* [7].

Tỷ lệ mắc bệnh ung thư ngày càng có xu hướng gia tăng không chỉ ở các nước phát triển mà ngay cả ở các nước đang phát triển [8]. Mỗi năm trên thế giới ước tính khoảng có 6 triệu người chết do ung thư [8], [9]. Nhiễm trùng tham gia vào khoảng 68% nguyên nhân gây tử vong trong bệnh ung thư [10]. Do vậy, phát hiện và dự phòng nhiễm trùng trong bệnh ung thư, bao gồm trùng do nấm sẽ giúp ngăn ngừa các biến chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân [11].

Ở bệnh nhân ung thư đầu cổ được hóa xạ trị đồng thời, tổn thương cấp tính niêm mạc miệng rất dễ xảy ra [5]. Tổn thương có thể do hóa xạ trị hay do nấm *Candida* gây ra và rất khó để phân biệt tổn thương miệng do 2 nguyên nhân này. Tổn thương miệng sau xạ trị là yếu tố thuận lợi để nấm *Candida* chuyển từ hội sinh sang gây bệnh [12].

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* miệng trong quá trình xạ trị vùng đầu và cổ thường khá cao, dao động từ 27÷77% [13]. Sự xuất hiện của tổn thương niêm mạc miệng trong quá trình hóa xạ trị là một trong những dấu hiệu cảnh báo mức độ nghiêm trọng cần được xem xét chẩn đoán và điều trị kịp thời [5].

Ở trong nước, nghiên cứu của Mai Anh Lợi và CS (2018) cho thấy, tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư là 43,07%. *C. albicans* là loài phổ biến nhất với 71,43%, các nấm non-*C. albicans* chiếm 28,57% [14]. Tuy nhiên, nghiên cứu này không phân tích trên đối tượng ung thư đầu cổ. Nhìn chung, ở Việt Nam, dữ liệu về nhiễm nấm và tổn thương miệng do nấm ở bệnh nhân ung thư đầu cổ được hóa xạ trị đồng thời còn rất khiêm tốn. Do vậy, nghiên cứu này thực hiện nhằm mục tiêu: Bước đầu phân tích đặc điểm nhiễm nấm ở bệnh nhân ung thư đầu cổ tại một số bệnh viện khu vực Hà Nội.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bị ung thư đầu cổ điều trị tại các Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Là các bệnh nhân được chẩn đoán chắc chắn bị ung thư đầu cổ dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân ung thư các cơ quan khác di căn đầu cổ; bệnh nhân được chẩn

đoán ung thư trên lâm sàng nhưng chưa có kết quả giải phẫu bệnh.

## **2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Địa điểm nghiên cứu:

+ Địa điểm thu thập mẫu bệnh phẩm ở bệnh nhân: Ung bướu Hà Nội, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103.

+ Địa điểm xác định nhiễm nấm: Bộ môn Ký sinh trùng và Côn trùng - Học viện Quân y.

- Thời gian nghiên cứu: 01/2021 đến 12/2023.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.3.1. Vật liệu nghiên cứu**

- Dụng cụ: Tăm bông vô trùng (để lấy mẫu), que đè lưỡi, đèn pin, đèn cồn, que cấy, lam kính, lamen, bút viết...

- Sinh phẩm hóa chất: Môi trường ChromAgar® Candida (Pháp), dung dịch NaCl 0,9%, nước cất, cồn 70 độ, cồn đốt...

- Trang thiết bị: Tủ an toàn sinh học cấp II, tủ cấy vi sinh...

### **2.3.2. Phương pháp nghiên cứu**

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang dựa trên kết quả xác định nhiễm nấm, loài nấm và các đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu.

- Cỡ mẫu và lựa chọn mẫu nghiên cứu: 90 bệnh nhân ung thư đầu cổ. Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đầu cổ đồng ý tham gia nghiên cứu được phân loại thành các nhóm sau để lấy mẫu và xét nghiệm nấm tại các thời điểm: chưa hóa xạ trị, hóa xạ trị đồng thời liều 20 - 30Gy và hóa xạ trị đồng thời 66 - 70Gy.

- Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

+ Thu thập thông tin bệnh nhân: Thông tin bệnh nhân và các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

được thu thập trực tiếp bằng phỏng vấn và/hoặc từ bệnh án gốc. Sau đó được điền vào bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn.

+ Phương pháp thu thập bệnh phẩm nghiên cứu: Bệnh nhân ung thư được khám lâm sàng khoang miệng để xác định tổn thương. Sau đó, dịch khoang miệng được lấy bằng cách sử dụng tăm bông vô trùng phết lên bề mặt tổn thương (nếu có). Trường hợp khoang miệng không có tổn thương hoặc tổn thương không rõ ràng thì phết tăm bông ở 3 - 5 vị trí để lấy bệnh phẩm. Tăm bông chứa bệnh phẩm được chuyển về Bộ môn Ký sinh trùng và Côn trùng, Học viện Quân y để soi tươi và cấy nấm trên môi trường ChromAgar® Candida để xác định nhiễm nấm. Kết quả cấy nấm được đọc 2 lần, lần 1 sau cấy 24 - 48 giờ (đọc màu xác định loài) và lần 2 sau 7 ngày (không đọc màu xác định loài).

+ Xác định loài nấm: Loài nấm được xác định dựa vào màu khuẩn lạc trên môi trường ChromAgar® Candida sau 24 - 48 giờ theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Cụ thể: Nấm *C. albicans*: khuẩn lạc màu xanh lá cây; Nấm *C. tropicalis*: có màu xanh dương, xanh kim loại; Nấm *C. glabrata*: Tím hóa cà - nâu; Nấm *C. krusei*: màu hồng nhạt;

## **2.4. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu**

Số liệu nghiên cứu được nhập liệu và phân tích bằng phần mềm thống kê IBM SPSS phiên bản 20.0 (Armonk, NY, Hoa Kỳ).

## **2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh của Bệnh viện Quân y 103 (Bản chấp thuận số 181/2021/CNChT-HĐĐĐ ngày 10/8/2021). Thông tin và mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân được bệnh nhân đồng ý và cho phép thu thập. Thông tin của bệnh nhân được mã hóa, bảo mật và chỉ sử dụng vào mục đích nghiên cứu.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

*Bảng 1: Một số đặc điểm nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu (n = 90)*

| Đặc điểm                | Số lượng                   | Tỷ lệ % |
|-------------------------|----------------------------|---------|
| Tuổi bệnh nhân K đầu cổ |                            |         |
| ≤ 40                    | 9                          | 10,0    |
| 41 - 60                 | 48                         | 53,33   |
| ≥ 61                    | 33                         | 36,67   |
| Tuổi trung bình         | 55,96±11,26 (30 - 82)      |         |
| BMI                     | 21,35±2,56 (16,53 - 29,34) |         |
| Giới tính               |                            |         |
| Nam                     | 78                         | 86,67   |
| Nữ                      | 12                         | 13,33   |
| Dân tộc                 |                            |         |
| Kinh                    | 88                         | 97,78   |
| Khác                    | 2                          | 2,22    |
| Nghề nghiệp             |                            |         |
| Công nhân               | 1                          | 1,11    |
| Nông dân                | 20                         | 22,22   |
| Công chức/viên chức     | 9                          | 10,0    |
| Hưu trí                 | 18                         | 20,0    |
| Kinh doanh/buôn bán     | 3                          | 3,33    |
| Nghề khác               | 39                         | 43,33   |
| Học vấn                 |                            |         |
| Tiểu học                | 2                          | 2,22    |
| THCS                    | 41                         | 45,56   |
| THPT                    | 43                         | 47,78   |
| Trên THPT               | 4                          | 4,44    |

Trong nghiên cứu này, nhóm tuổi bị ung thư đầu cổ cao nhất là 41÷60 tuổi (53,33%), tiếp đến là nhóm tuổi trên 60 (36,67%), thấp nhất là nhóm tuổi dưới 40 (10%).

Đa phần bệnh nhân bị ung thư đầu cổ là nam giới (86,67%), là người dân tộc kinh (97,78%).

Người bị ung thư đầu cổ chủ yếu là nông dân (22,22%) hoặc làm các ngành nghề như làm tự do, thợ hồ hoặc người già... (43,33%).

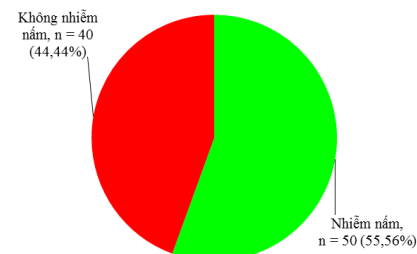
Trên 50% những người bị ung thư đầu cổ có trình độ học vấn từ THPT trở lên (52,12%).

*Bảng 2: Tần suất các triệu chứng cơ năng trước khi điều trị của đối tượng nghiên cứu (n = 90)*

| Triệu chứng cơ năng                         | Số lượng | Tỷ lệ % |
|---------------------------------------------|----------|---------|
| Nuốt khó                                    | 13       | 14,45   |
| Đau vùng hầu họng, khoang miệng             | 8        | 8,89    |
| Chảy máu khoang miệng                       | 0        | 0       |
| Ngạt mũi, khó thở                           | 9        | 10,0    |
| Triệu chứng khác (ho, ù tai, khàn tiếng...) | 33       | 43,33   |
| Không có triệu chứng                        | 21       | 23,33   |

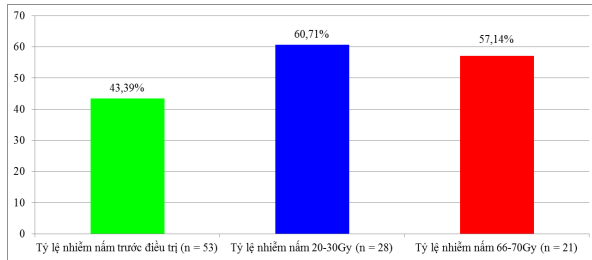
Triệu chứng cơ năng trong ung thư đầu cổ rất đa dạng, trong đó hay gặp là nuốt khó (14,45%), ngạt mũi, khó thở (10%), ù tai, khàn tiếng, ho (43,33%), đau vùng hầu họng (8,89%). Có 23,33% bệnh nhân không có triệu chứng gì.

#### 3.2. Đặc điểm nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ



*Hình 1: Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ*

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở 90 bệnh nhân ung thư đầu cổ là 55,56%.



**Hình 2:** Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở đối tượng nghiên cứu tại các thời điểm điều trị khác nhau

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ trước điều trị là 43,39%, sau điều trị 20 - 30Gy là 60,71% và sau 66 - 70Gy là 57,14%. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng có xu hướng tăng lên sau các liệu trình điều trị.

**Bảng 3:** Tỷ lệ nhiễm nấm miệng bệnh nhân ung thư đầu cổ theo giai đoạn ung thư trước khi được điều trị hóa xạ trị đồng thời

| Giai đoạn ung thư          | Số nhiễm | Tỷ lệ % |
|----------------------------|----------|---------|
| Trước giai < IIIa (n = 12) | 5        | 41,67   |
| Giai đoạn ≥ IIIa (n = 41)  | 18       | 43,90   |
| Tổng số (n = 53)           | 23       | 43,39%  |

Trước khi được điều trị hóa xạ trị đồng thời, tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn < IIIa là 41,67% và từ giai đoạn IIIa trở đi là 43,90%.

**Bảng 4:** Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm theo tổn thương niêm mạc miệng

| Tổn thương khoang miệng | Tỷ lệ nhiễm nấm ở các thời điểm (n/N, %) |                    |                    |
|-------------------------|------------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                         | Trước điều trị                           | Điều trị 20 - 30Gy | Điều trị 66 - 70Gy |
| Có tổn thương           | 8/29<br>(27,58)                          | 11/17<br>(64,71)   | 7/14<br>(50,0)     |
| Không có tổn thương     | 15/24<br>(62,50)                         | 6/11<br>(54,55)    | 5/7<br>(71,43)     |
| Tổng                    | 23/53<br>(43,39)                         | 18/28<br>(60,71)   | 12/21<br>(57,14)   |

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ có tổn thương khoang miệng trước điều trị là 27,58%, sau điều trị 20 - 30Gy là 64,71% và sau điều trị 66 - 70Gy là 50%.

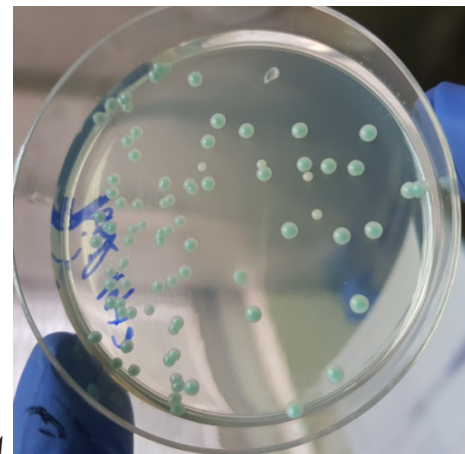
**Bảng 5:** Thành phần loài nấm phân lập ở khoang miệng bệnh nhân ung thư đầu cổ

| Loài nấm      | Thời điểm điều trị (n, %) |                    |                    |
|---------------|---------------------------|--------------------|--------------------|
|               | Trước điều trị            | Điều trị 20 - 30Gy | Điều trị 66 - 70Gy |
| C. albicans   | 16 (66,67)                | 14 (73,69)         | 7 (50,0)           |
| C. tropicalis | 4 (16,67)                 | 1 (5,26)           | 2 (14,29)          |
| C. glabrata   | 1 (4,17)                  | 2 (10,53)          | 3 (21,43)          |
| C. krusei     | 1 (4,17)                  | 1 (5,26)           | 1 (7,14)           |
| Candida sp.   | 2 (8,33)                  | 1 (5,26)           | 1 (7,14)           |
| Tổng          | 24 (100)                  | 19 (100)           | 14 (100)           |

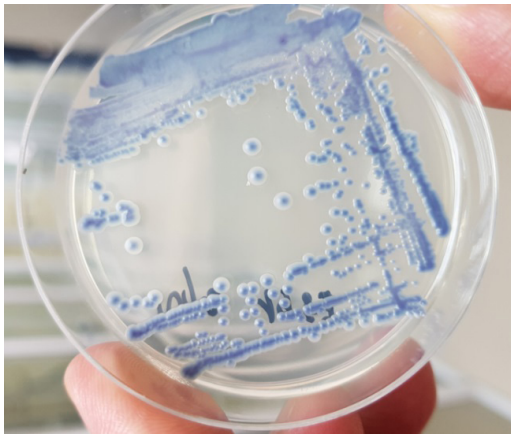
- Trước điều trị, nấm C. albicans chiếm 66,67%, nấm non-C. albicans chiếm 33,33%.

- Ở thời điểm sau điều trị 20 - 30Gy, nấm C. albicans chiếm 73,69% và nấm non - C. albicans chiếm 26,31%.

- Ở thời điểm sau điều trị 66 - 70Gy, nấm C. albicans chiếm 50,0% và nấm non - C. albicans chiếm 50,0%.



A



B

Hình 3: Hình ảnh nấm *C. albicans* (A) và *C. tropicalis* (B) trên môi trường định danh ChromAgar® Candida

#### 4. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm nấm khoang miệng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ là 55,56% và có xu hướng tăng lên sau các liệu trình hóa xạ trị. *C. albicans* là loài phổ biến nhất với trên 50%, các loài non - *C. albicans* chiếm trên 25%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Akpan A, Morgan R: Oral candidiasis. Postgraduate Medical Journal 2002, 78(922):455-459.
- [2]. Sun H, Chen Y, Zou X, Li H, Yin X, Qin H, et al: Occurrence of oral Candida colonization and its risk factors among patients with malignancies in China. Clinical Oral Investigations 2016, 20(3):459-467.
- [3]. Minhas S, Kashif M, Altaf W, Nagi AH: Oral Candidiasis: Complication of Concomitant chemo-radiotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. Microbiology Research Journal International 2015, 11(1):1-11.
- [4]. Mushi MF, Mtemisika CI, Bader O, Bii C, Mirambo MM, Groß U, et al: High oral carriage of non-albicans Candida spp. among HIV-infected individuals. International Journal of Infectious Diseases 2016, 49:185-188.
- [5]. Singh GK, Capoor MR, Nair D, Bhowmik KT: Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy. Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2017, 29(1):33-37.
- [6]. Heimdahl A: Prevention and management of oral infections in cancer patients. Supportive Care in Cancer 1999, 7(4): 224-228.
- [7]. Tarapan S, Matangkasombut O, Trachootham D, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, et al: Oral Candida colonization in xerostomic postradiotherapy head and neck cancer patients. Oral Diseases 2019, 25(7): 1798-1808.
- [8]. Nguyễn Bá Đức, Đào Ngọc Phong: Dịch tễ học bệnh ung thư. Bệnh viện K Trung ương: Nhà xuất bản Y học; 2009.
- [9]. Jain M, Shah R, Chandolia B, Mathur A, Chauhan Y, Chawda J, et al: The Oral carriage of Candida in oral cancer patients of Indian origin undergoing radiotherapy and/or chemotherapy. J Clin Diagn Res 2016, 10(2): ZC17-ZC20.
- [10]. Farah C, Lynch N, McCullough M: Oral fungal infections: an update for the general practitioner. Australian Dental Journal 2010, 55(s1):48-54.

- [11]. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al: A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive Care in Cancer* 2010, 18(8):985-992.
- [12]. Bensadoun R-J, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB: Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Supportive Care in Cancer* 2011, 19(6):737-744.
- [13]. Deng Z, Kiyuna A, Hasegawa M, Nakasone I, Hosokawa A, Suzuki M: Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2010, 143(2): 242-247.
- [14]. Mai Anh Lợi: Nghiên cứu một số đặc điểm nhiễm và thành phần loài nấm miệng ở bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Thống Nhất (2015-2017). *Viện Sốt rét - Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương*; 2018.

## **BƯỚU NGUYÊN BÀO THẦN KINH KHỨU GIÁC TÁI PHÁT VÀ DI CĂN HẠCH CỔ: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VĂN**

**Nguyễn Việt Dũng<sup>1</sup>, Võ Duy Phi Vũ<sup>1</sup>, Lê Văn Cường<sup>1</sup>,  
Lê Quang Thịnh<sup>2</sup>, Châu Đức Toàn<sup>1,2</sup>, Nguyễn Xuân Trức<sup>1</sup>**

### **TÓM TẮT:**

Bướu nguyên bào thần kinh khứu giác (BNBKG) là một bệnh lý ác tính hiếm gặp tại vùng mũi trên, chiếm tỷ lệ nhỏ hơn 3% các khối bướu vùng mũi với tỷ lệ mắc mới hằng năm là 0,4/1.000.000 dân. Tỷ lệ di căn hạch từ 8,7÷23,5% trong đó chỉ 5÷8% là hạch di căn phát hiện tại thời điểm chẩn đoán còn lại là di căn hạch cổ sau điều trị, di căn xa ít gặp trong đó di căn đến xương là phổ biến nhất. Phương pháp điều trị BNBKG gồm nhiều lựa chọn khác nhau trong đó điều trị với phẫu thuật kết hợp với xạ trị là phương pháp tỏ ra hiệu quả nhất.

Nhân một trường hợp được chẩn đoán bướu nguyên bào thần kinh khứu giác xuất hiện tái phát tại hạch cổ sau điều trị ban đầu. Bệnh nhân được phẫu thuật nạo hạch cổ phải chọn lọc và xạ trị. Chúng tôi mô tả ca bệnh và hồi cứu y văn.

**Từ khóa:** Bướu nguyên bào thần kinh khứu giác, tái phát hạch cổ, hóa xạ trị tân hỗ trợ.

## **OLFACTORY NEUROBLASTOMA WITH RECURRENCE AND CERVICAL LYMPH NODE METASTASIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

### **ABSTRACT:**

Olfactory Neuroblastoma (ONB) is a rare malignant tumor located in the superior nasal cavity, accounting for less than 3% of nasal cavity tumors, with an annual incidence rate of 0.4 per 1,000,000 people. The lymph node metastasis rate ranges from 8.7% to 23.5%, of which only 5-8% are detected at the time of diagnosis; the remainder are lymph node metastases detected after treatment. Distant

---

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP. HCM

\*Chịu trách nhiệm chính: Lê Quang Thịnh

Email: qtl1999@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

metastases are less common, with bone metastases being the most frequent. Management methods for ONB include various options, with surgery combined with postoperative radiation therapy proving to be the most effective.

We present a case of olfactory neuroblastoma that recurred in the neck lymph nodes after initial treatment. The patient underwent selective neck dissection and postoperative radiation therapy. We describe the case and review the literature.

**Keywords:** Olfactory neuroblastoma, cervical lymph node recurrence, neoadjuvant chemoradiotherapy.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu nguyên bào thần kinh khứu giác là khối bướu hiếm gặp ở hốc mũi, chiếm tỷ lệ 5% các khối u ác tính tại vùng hốc mũi [6]. Được giới thiệu lần đầu bởi Berger và các cộng sự năm 1924 và tỷ lệ mắc hằng năm là 0,4/1.0000.000 dân. Nguồn gốc của bướu nguyên bào thần kinh khứu giác ban đầu không được xác định rõ ràng, tuy nhiên nhờ sự phát hiện của gen HASH và những năm 1990 là một gen xuất hiện trong tế bào biểu mô khứu giác nên BNBKG được cho là xuất phát từ biểu mô khứu giác.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp của BNBKG là nghẹt mũi, chảy máu mũi, mất hoặc thay đổi mùi và các triệu chứng khác như đau đầu, lờ mờ, khối dạng polyp vùng mũi... Diễn tiến chủ yếu là xâm lấn tại chỗ tại vùng đến ổ mắt và nền sọ. Tỷ lệ di căn hạch thay đổi tùy nghiên cứu chiếm 15,2÷23,5% [5], trong đó tỷ lệ di căn hạch cổ lúc phát hiện bệnh chỉ chiếm 5÷8%, còn lại là di căn hạch ổ sau điều trị.

Việc chẩn đoán BNBKG có vai trò của CT, MRI trong chẩn đoán giai đoạn và giải phẫu bệnh học, hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán bản chất mô học nhằm hỗ trợ chỉ định điều trị và tiên lượng chính xác, đặc biệt trong trường hợp khối bướu kém biệt hóa. Phẫu thuật được xem là điều trị chính của BNBKG, trong đó phẫu thuật kết hợp với xạ trị được xem là phương pháp có hiệu quả nhất, vai trò của hóa trị vẫn còn nhiều tranh luận. Nạo hạch cổ dự phòng không được khuyến cáo ở những bệnh nhân không có di căn hạch cổ (N0).

Đối với bệnh nhân có di căn hạch cổ (N+), nạo hạch cổ kết hợp với xạ trị là phương pháp điều trị chủ yếu, đối với bệnh nhân tái phát hạch cổ sau điều trị, nạo hạch cổ và xạ trị là phương pháp cho thấy tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) cao nhất [6].

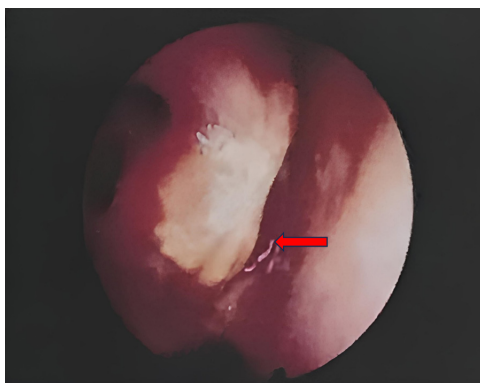
Bài viết này báo cáo một ca bệnh đã được điều trị BNBKG và tái phát nhiều lần tại chỗ và tái phát di căn hạch cũng như cách xử trí trong từng đợt điều trị.

## 2. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 54 tuổi vào viện vì hạch cổ phải. Ba năm trước khi vào viện (15/10/2021) bệnh nhân được chẩn đoán bướu nguyên bào thần kinh khứu giác T4N1M0 tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, bệnh nhân được điều trị hóa trị phác đồ EP 06 chu kỳ và xạ trị vùng bướu và hạch cổ 60Gy/30 lần ngưng tháng 01/2022 cho kết quả điều trị đáp ứng một phần. Trên hình ảnh MRI ghi nhận bướu xâm lấn đến sàn sọ và hốc mắt. Đến 14/01/2023 bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật nội soi cắt bướu tại Bệnh viện Chợ Rẫy, giải phẫu bệnh sau mổ: Tân sản tế bào tròn, phù hợp bướu nguyên bào thần kinh khứu giác và không thờ diện cắt.

Cách vào viện 1 năm (25/8/2023), bệnh nhân tái khám tại Bệnh viện Ung bướu cơ sở 2 phát hiện bướu hốc mũi tái phát. Hình ảnh nội soi thể hiện hình ảnh một chồi trơn láng sung huyết khe mũi trên hốc mũi phải, trên hình ảnh CTscan hàm mặt có thuốc cản quang thể hiện một sang thương ác tính tại xoang sàng trước phải kích

thước 13×10 mm kèm đặc mê đạo sàng phải. Giải phẫu bệnh cho kết quả bướu tế bào tròn, phù hợp bướu nguyên bào thần kinh khứu giác. Trên hình ảnh siêu âm vùng cổ ghi nhận hạch trên đòn phải kích thước 12 mm dạng hạch di căn, kết quả chọc hút tế bào kim nhỏ hạch trên đòn phải cho kết quả hạch không điển hình viêm. Bệnh nhân được xạ trị tại vùng xoang sàng trước phải, xoang mũi phải, 2/3 xoang hàm phải và 1/3 xoang hàm trái 60Gy/30 lần kết thúc 22/11/2023. Hạch trên đòn (P) chưa được sinh thiết hay xử trí gì.



*Hình 1: Chồi tròn lán sung huyết khe mũi trên hốc mũi (P) (mũi tên đỏ)*

Đến ngày 10/6/2024 bệnh nhân vào viện với lý do hạch cổ phải với hình ảnh hạch cổ phải nhóm IV kích thước 15×10 mm dạng hạch di căn, trên hình ảnh CTscan thể hiện hạch cổ phải nhóm III, IV, V có vài sang thương kích thước 16×12 mm khả năng hạch thứ phát, dày nhẹ vách vòm hầu phải theo dõi viêm. Giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch trên mẫu bệnh phẩm sinh thiết kim lõi hạch trên đòn phải cho kết quả phù hợp bướu nguyên bào thần kinh khứu giác di căn hạch với Synaptophysin, Chromogranin, CD56 (+). Hình ảnh nội soi tại mũi họng cho kết quả viêm mũi phải. Bệnh nhân được phẫu thuật nạo hạch cổ phải chọn lọc nhóm III-V tại khoa Ngoại đầu cổ, tai mũi họng Bệnh viện Ung bướu TP. HCM cho kết quả bao gồm 12 hạch, trong đó có 2 hạch có kết quả bướu kém biệt hóa di căn hạch thuộc

nhóm III và nhóm V, còn lại là hạch viêm. Bệnh nhân được chuyển đến khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt Bệnh viện Ung bướu TP. HCM tiếp tục điều trị.

### 3. BÀN LUẬN

BNBKG là khối bướu hiếm gặp tại hốc mũi trên, trên lâm sàng thường có diễn tiến xâm lấn vào ổ mắt và nền sọ trước. Bệnh có thể gặp trong nhiều lứa tuổi nhưng thường gặp nhất là từ 50÷70 tuổi. Triệu chứng ở giai đoạn sớm khá nghèo nàn và khối bướu tiến triển chậm nên phần lớn các trường hợp đều được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển. Công cụ chẩn đoán hình ảnh CT và MRI có vai trò rất lớn trong việc đánh giá giai đoạn của BNBKG với ưu thế đánh giá xâm lấn xương nền sọ và các xoang cạnh mũi đối với CT và đánh giá xâm lấn cân hốc mắt, màng cứng, nội sọ đối với MRI góp phần đánh giá giai đoạn bệnh [6]. Hệ thống phân loại phổ biến nhất hiện nay là bảng phân loại của Kadish và các cộng sự được công bố năm 1976, được Morita sửa đổi năm 1993 với 4 giai đoạn A, B, C, D như sau: Giai đoạn A: Bướu còn giới hạn trong khoang mũi; Giai đoạn B: Bướu còn khu trú trong khoang mũi và các xoang cạnh mũi; Giai đoạn C: Bướu xâm lấn khỏi khoang mũi và các xoang cạnh mũi bao gồm mảnh sàn, nền sọ, ổ mắt hoặc nội sọ; Giai đoạn D: Bướu di căn đến hạch cổ hoặc di căn xa [4].

Về phân loại theo vị trí bướu, theo phân loại của AJCC (phiên bản số 8 - 2017) thì bướu nguyên bào thần kinh khứu giác được xếp vào loại ung thư khoang mũi (Bảng 1). Ca bệnh của chúng tôi được chẩn đoán giai đoạn ban đầu là T4N1M0, với tình trạng bướu xâm lấn sàn sọ nhưng chưa xâm lấn nội sọ và có tình trạng di căn hạch cổ. Được chẩn đoán giai đoạn bằng lâm sàng kết hợp CTscan, sinh thiết hạch cổ có kết quả mô bệnh học là bướu nguyên bào thần kinh khứu giác. Trong trường hợp này có thể xếp loại giai đoạn bệnh là Kadish D vì có tình trạng di căn hạch cổ được xác định qua sinh thiết mô học.

*Bảng 1: Hệ thống phân giai đoạn khối bướu hốc mũi theo AJCC phiên bản thứ 8*

| Phân loại T | Tiêu chuẩn                                                                                                                                              |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tx</b>   | Bướu nguyên phát không thể đánh giá.                                                                                                                    |
| <b>Tis</b>  | Carcinôm tại chỗ.                                                                                                                                       |
| <b>T1</b>   | Bướu giới hạn ở một vùng, có hoặc không có xâm lấn xương.                                                                                               |
| <b>T2</b>   | Bướu xâm lấn hai vị trí trong một vùng hoặc xâm lấn vùng liền kề trong phức hợp mũi sàng.                                                               |
| <b>T3</b>   | Bướu xâm lấn vách mũi giữa, sàn ổ mắt, xoang hàm trên, vòm miệng, mảnh sàng.                                                                            |
| <b>T4</b>   | Tiến triển trung bình hoặc rất tiến triển.                                                                                                              |
| <b>T4a</b>  | Bướu xâm lấn một trong các cơ quan sau: Cơ quan trong ổ mắt, da mũi hoặc má, xâm lấn tối thiểu đến hố sọ trước, mảnh chân bướm, xoang bướm, xoang trán. |
| <b>T4b</b>  | Bướu xâm lấn một trong các cơ quan sau: Trần ổ mắt, màng cứng, não, hố sọ giữa, dây thần kinh sọ trừ dây V2, vòm hầu.                                   |

Vai trò của PET-CT còn đang được bàn cãi do thiếu dữ liệu lâm sàng, tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy PET-CT có vai trò trong việc đánh giá di căn hạch, di căn xa cũng như tái phát; Broski và các cộng sự báo cáo 28 trường hợp BNBKG cho thấy PET làm thay đổi chẩn đoán giai đoạn ở 10 bệnh nhân trước và sau thực hiện [1]. Tỷ lệ di căn xa ở bệnh nhân BNBKG chiếm khoảng 12% trong đó di căn xương chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là phổi, tủy sống, não... và hơn một nửa số bệnh nhân tái phát di căn hạch cổ có di căn xa. Trong trường hợp này, chúng tôi chẩn đoán tình trạng di căn xa thông qua việc đánh giá bằng các phương tiện hình ảnh khác như siêu âm, CT scan, và xạ hình xương chưa phát hiện có tình trạng di căn xa. Tuy vậy, việc đánh giá bằng PET-CT là rất cần thiết trên ca bệnh này.

Về chỉ định điều trị, theo một số nghiên cứu, chỉ định phẫu thuật kết hợp với xạ trị được xem là điều trị tiêu chuẩn, so sánh về OS sau 5 năm được Dulguerov và các cộng sự tiến hành năm 2001 cho thấy phẫu thuật kết hợp với xạ trị là phương pháp có OS cao nhất chiếm  $65 \pm 25\%$  trong khi đó phẫu thuật đơn thuần hoặc xạ trị đơn thuần chỉ đạt lần lượt là  $48 \pm 40\%$  và  $37 \pm 33\%$  [2]. Ngoài ra, hiện nay vai trò của hóa trị đơn thuần chưa cho thấy hiệu quả do thiếu dữ kiện lâm sàng; các nghiên cứu về vai trò của hóa trị liệu chủ yếu là

các nghiên cứu đơn lẻ với cỡ mẫu thấp; tuy nhiên kết quả của một số nghiên cứu cho thấy kết hợp hóa xạ trị tiên phẫu cho kết quả tích cực hơn. Như trong phân tích gộp của Tosoni trên 8 nghiên cứu đơn lẻ cho thấy tỷ lệ đáp ứng của hóa trị cảm ứng cho kết quả từ  $25 \div 100\%$  [7]. Đối chiếu với ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân đã được kết hợp hóa - xạ trị bướu nguyên phát và hệ hạch cổ trong điều trị ban đầu, đây là chỉ định phù hợp với kết quả bệnh đáp ứng một phần trên lâm sàng sau điều trị; bệnh nhân có chỉ định điều trị phẫu thuật sau đó, tuy nhiên thực tế bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật sau 1 năm. Đối với phương pháp phẫu thuật, phẫu thuật nội soi được chứng minh là ưu thế hơn phẫu thuật hở trong việc giảm tỷ lệ biến chứng (25% ở phẫu thuật nội soi so với 35% ở phẫu thuật mở) và cải thiện tỷ lệ sống còn [6].

Ngoài ra, vai trò của tình trạng diện cắt cũng liên quan đến tỷ lệ sống còn, những bệnh nhân có diện cắt âm tính có tiên lượng về tỷ lệ sống còn cao hơn những bệnh nhân có diện cắt dương tính, trong nghiên cứu của Wellman và các cộng sự cho thấy tỷ lệ sống còn sau 1 năm và 3 năm ở nhóm có diện cắt âm tính lần lượt là 100% và 82% trong khi đó tỷ lệ sống sau 1 năm và 3 năm ở bệnh nhân có diện cắt dương tính lần lượt là 63% và 43% [8], vì vậy thử diện cắt sau phẫu thuật là quan trọng. Đối chiếu lên ca bệnh này, bệnh nhân được

phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Chợ Rẫy nhưng kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật không thử rìa diện cắt, thử rìa diện cắt sẽ góp phần đưa ra quyết định điều trị tiếp theo cũng như tiên lượng ở bệnh nhân này.

Về điều trị hạch cổ tái phát, xử trí hạch cổ trên bệnh nhân BNBKG được đồng thuận bởi đa số các tác giả là nạo hạch cổ cùng bên và xạ trị. Đối với bệnh nhân có tái phát hạch cổ muộn, chỉ định điều trị được khuyến cáo là nạo hạch cổ kết hợp với xạ trị cho kết quả tích cực trong việc điều trị thành công sau 1 năm hơn so với phẫu thuật đơn thuần và xạ trị đơn thuần. Trên bệnh nhân này, việc xử trí hạch cổ ban đầu bằng xạ trị đơn thuần cho kết quả đáp ứng một phần và chưa phải là loại điều trị tối ưu nhất trên bệnh nhân. Chúng tôi đã thực hiện nạo hạch cổ với tình trạng hạch chưa xâm nhiễm tổ chức xung quanh, hay xâm nhiễm mạch máu thần kinh, tuy vậy chúng tôi vẫn tiếp tục chỉ định xạ trị hỗ trợ nhằm tối ưu hóa kết quả điều trị dựa trên bằng chứng về lợi ích của xạ trị hỗ trợ.

Tiên lượng của BNBKG, tỷ lệ sống còn sau 5 năm phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, tỷ lệ này đạt 80% đối với giai đoạn Kadish A, 87,7% đối với Kadish B, 77,7% đối với Kadish C và 49,5% đối với Kadish D [3]. Trên bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân được phân giai đoạn Kadish D nên tiên lượng ở bệnh nhân nhìn chung không khả quan, ngoài ra bệnh nhân còn một số yếu tố tiên lượng xấu khác như xâm lấn hốc mắt và không thử diện cắt cũng như tái phát nhiều lần.

#### 4. KẾT LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi với giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng được điều trị phối hợp phẫu thuật, hóa trị, xạ trị đã đạt được kết quả bước đầu, tuy vậy tình trạng bệnh tiếp tục tiến triển sau điều trị cần được theo dõi và điều trị thêm.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. S. M. Broski, et al., The Added Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for Evaluation of Patients with Esthesioneuroblastoma, *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 1200-1206.
- [2]. P. Dulguerov and T. Calcaterra, Esthesioneuroblastoma: The UCLA experience 1970–1990, *The Laryngoscope*, 1992, 843-849.
- [3]. N. Konuthula, et al., Prognostic significance of Kadish staging in esthesioneuroblastoma: An analysis of the National Cancer Database, *Head Neck*, 2017, 1962-1968.
- [4]. D. K. Lerner and J. N. Palmer, Personalized Approach to Olfactory Neuroblastoma Care, *Journal of Personalized Medicine*, 2024, 423.
- [5]. S. B. Nalavenkata, et al., Olfactory Neuroblastoma: Fate of the Neck--A Long-term Multicenter Retrospective Study, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 383-9.
- [6]. J. S. Schwartz, et al., Contemporary management of esthesioneuroblastoma, *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2016.
- [7]. A. Tosoni, et al., Olfactory neuroblastoma: diagnosis, management, and current treatment options, *Front Oncol*, 2023, 1242453.
- [8]. B. J. Wellman, et al., Midline anterior craniofacial approach for malignancy: results of en bloc versus piecemeal resections, *Skull Base Surg*, 1999, 41-6.

# **ĐÁNH GIÁ SAI SỐ PHÂN BỐ LIỀU LƯỢNG TIA XẠ CỦA PHƯƠNG PHÁP TÁI TẠO DA ĐẦU BẰNG DỤNG CỤ ĐO TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ PHẪU**

**Nguyễn Văn Hùng<sup>1\*</sup>, Phan Thanh Dương<sup>1</sup>**

## **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Đánh giá độ tin cậy của phương pháp định dạng da đầu bằng dụng cụ đo chuyên dụng trên phần mềm lập kế hoạch xạ phẫu bằng máy Gamma Knife Icon tại Bệnh viện K.

**Phương pháp:** Nghiên cứu trên 106 bệnh nhân lập kế hoạch xạ phẫu dựa trên da đầu được tái tạo bằng dụng cụ đo chuyên dụng so với da đầu dựa trên hình ảnh MRI. Tiêu chuẩn lựa chọn là những bệnh nhân chỉ có một tổn thương, và được chia thành 3 nhóm dựa trên vị trí của khối u: vị trí rìa (gần da đầu) (n=35), vị trí trung tâm (n=38) và hố sau (n=33). Mỗi kế hoạch được lập trên các phương án định dạng da đầu của từng bệnh nhân, các thông số của kế hoạch bao gồm: Độ bao phủ (%), tiêu chuẩn lựa chọn (%), thời gian phát tia (phút), Dmin (Gy), Dmax (Gy).

**Kết quả:** Sự khác biệt của các thông số lập kế hoạch của các trường hợp khối u vị trí rìa: thời gian: 0.296%, độ bao phủ: 0.172%, tiêu chuẩn lựa chọn: 0.175%, Dmin: 0.203%, Dmax: 0%. Các trường hợp khối u vị trí trung tâm: thời gian: 0.082%, độ bao phủ: 0.218%, tiêu chuẩn lựa chọn: 0.155%, Dmin: 0.435 %, Dmax: 0%. Các khối u ở vị trí hố sau: thời gian: 0.007%, độ bao phủ: 0.216%, tiêu chuẩn lựa chọn: 0.173%, Dmin: 0.891%, Dmax: 0.024%.

**Kết luận:** Kết quả không có sự khác biệt thống kê của các thông số lập kế hoạch xạ phẫu giữa hai phương pháp định dạng da đầu bệnh nhân.

**Từ khóa:** Gamma knife Icon, định dạng da đầu, xạ phẫu.

## **EVALUATION OF DOSE DISTRIBUTION ERROR OF SCALP RECONSTRUCTION USING MEASURING DEVICES IN RADIOLOGICAL PLANNING**

<sup>1</sup> **Bệnh viện K**

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hùng

Email: hungvlktk@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **ABSTRACT:**

**Objective:** Evaluating the reliability of the skull shaping method using specialized measuring tools on radiosurgery planning software using the Gamma Knife Icon machine at K hospital.

**Methods:** Evaluation of 106 cases of radiosurgery planning based on both of the above skull configurations. We evaluated patients with only 1 target and were divided into 3 groups based on their location: marginal (n=35), central (n=38) and posterior fossa (n=33) of the skull. For each plan we recorded the coverage (%), selectivity (%), beam on time (min), Dmin (Gy), Dmax (Gy). According to each of the 2 skull definition techniques.

**Results:** The difference of interested parameters of the cases with target at the marginal: Time: 0.296%, coverage: 0.172%, selectivity: 0.175%, Dmin: 0.203% (p=0.561), Dmax: 0%. The cases with target at central: time: 0.082%, coverage: 0.218%, selectivity: 0.155%, Dmin: 0.435%, Dmax: 0%. The cases with target at posterior fossa: time: 0.007%, coverage: 0.216%, selectivity: 0.173%, Dmin: 0.891%, Dmax: 0.024%.

**Conclusion:** Results showed no statistical difference of radiosurgery planning parameters between the two patient scalp shaping methods.

**Keywords:** Gamma Knife Icon; skull definition; manual skull scaling; radiosurgery

## **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Theo báo cáo hằng năm của hãng Elekta - Thụy Điển, số bệnh nhân trên toàn thế giới được chẩn đoán các bệnh lý u não, dị dạng mạch máu động tĩnh mạch, rò màng cứng động tĩnh mạch đều gia tăng... Các bệnh lý trên có thể được điều trị bằng những phương pháp khác nhau: Mở hở, can thiệp thuyên tắc mạch máu và phương pháp điều trị hiện đại bằng thiết bị xạ phẫu Gamma knife. Hằng năm có khoảng 80.000 bệnh nhân được điều trị bằng thiết bị này [7].

Hộp sọ nơi có nhiều dây thần kinh quan trọng, các tổ chức nguy cấp trong đó cũng vô cùng nhạy cảm nên liều lượng xạ trị, phân bố đường đồng liều xạ đòi hỏi độ chính xác rất cao. Trong lập kế hoạch điều trị Gamma Knife, việc tính toán liều lượng phụ thuộc vào độ nông sâu, vị trí của tổn thương so với da đầu. Việc lập kế hoạch xạ phẫu bắt buộc phải có hình dạng da đầu của bệnh nhân thì phần mềm mới cho tính toán liều lượng. Do đó, việc định dạng da đầu đóng một vai trò quan trọng trong lập kế hoạch xạ phẫu [1].

Do máy cộng hưởng từ có độ ồn cao bệnh nhân nằm lâu có thể khó hợp tác yêu cầu tuyệt đối giữ cố định trong quá trình chụp, gây ảnh hưởng đến chất lượng hình ảnh làm giảm tính chính xác trong lập kế hoạch, việc xác định vùng thương tổn và các tổ chức nguy cấp liên quan. Cũng như hệ thống sẽ không cho phép điều trị nếu hình ảnh chụp bị rung quá ngưỡng cho trước.

Xuất phát từ yêu cầu thực tế điều trị bệnh nhân tại đơn vị Gamma Knife Bệnh viện K, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu đánh giá độ tin cậy của phương pháp định dạng da đầu bằng cách đo tại 24 điểm đo mẫu bằng dụng cụ chuyên dụng với phương pháp định dạng da đầu bằng hình ảnh MRI, từ đó cải thiện quy trình trong chỉ định chụp mô phỏng và lập kế hoạch xạ phẫu bằng máy Gamma Knife, bằng cách kỹ thuật viên chỉ cần chụp các lát cắt qua vị trí khối u, sau đó tái tạo lại toàn bộ da đầu dựa trên các thông số từ dụng cụ đo chuyên dụng. Việc này sẽ tiết kiệm đáng kể thời gian chụp của bệnh nhân thay vì phải chụp từ đỉnh đầu tới hết đốt sống cổ C2,3 để lấy toàn bộ hình ảnh da đầu cho việc lập kế hoạch xạ phẫu.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 106 bệnh nhân u não chỉ có 1 tổn thương điều trị xạ phẫu bằng hệ thống Gamma Knife Icon, khoa Vật lý Xạ trị, Bệnh viện K từ tháng 01/2023 đến 12/2023.

*Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Bệnh nhân có không quá 1 tổn thương, vị trí khối u thỏa mãn điều kiện dưới đây:

- Bệnh nhân có khối u ở biên (ria) hộp sọ.
- Bệnh nhân có khối u ở vùng trung tâm hộp sọ.
- Bệnh nhân có khối u não ở vị trí thấp của hộp sọ (như: Tiểu não, hố sau...).

*Tiêu chuẩn loại trừ:*

Bệnh nhân đã phẫu thuật mở hộp sọ.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thống kê mô tả.

- Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

- Biến số nghiên cứu: Các thông số của kế hoạch xạ phẫu: Thể tích hộp sọ, độ bao phủ của chùm tia (coverage), độ chọn lọc (selectivity), thời gian phát tia (beam on time), liều chiếu xạ chỉ định vào khối u là  $D$ , liều cực đại ( $D_{max}$ ), liều cực tiểu ( $D_{min}$ ) và liều trung bình ( $D_{mean}$ ) vào khối U.

- Thu thập và xử lý số liệu: Thu thập số liệu trên phần mềm lập kế hoạch xạ phẫu LPG, xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 bằng các thuật toán thống kê giá trị trung bình. So sánh các tỷ lệ: so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

#### 2.2.1. Định dạng da đầu bằng hình ảnh MRI

Bệnh nhân chụp mô phỏng MRI để lập kế hoạch xạ phẫu sẽ được chụp toàn bộ da đầu, sau

đó truyền dữ liệu đến phần mềm lập kế hoạch được tái tạo để tính toán liều thì đó chính là hình ảnh da đầu thực của bệnh nhân, kế hoạch sẽ cho ra các chỉ số tin cậy.

#### 2.2.2. Định dạng da đầu bằng dụng cụ đo

Trong trường hợp bệnh nhân chụp MRI mô phỏng chỉ quét qua khối U, khi tính toán liều xạ phẫu cần có thông tin toàn bộ da đầu của bệnh nhân, chúng tôi sử dụng thiết bị đo chuyên dụng để đo và tái tạo lại hình ảnh da đầu của bệnh nhân từ 24 điểm được thiết kế sẵn, ghi và nhập các số liệu này vào phần mềm lập kế hoạch sẽ tạo ra hình ảnh mô phỏng toàn bộ da đầu của bệnh nhân. Khi đó các chỉ số của kế hoạch sẽ có chút thay đổi do hình dạng da đầu sau khi được ngoại suy từ 24 điểm đo sẽ có sai khác so với da đầu thực tế của bệnh nhân.

Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

Mỗi bệnh nhân sẽ được điều trị theo một kế hoạch cụ thể đã được lập nào đó nên quá trình nghiên cứu và thu thập số liệu dựa trên hệ thống mô phỏng lập kế hoạch xạ phẫu sẽ không làm ảnh hưởng đến kế hoạch điều trị của bệnh nhân. Tất cả các thông tin chi tiết về bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hóa các số liệu trên máy tính.

## 3. KẾT QUẢ

Các biến số trong nghiên cứu là các chỉ số của kế hoạch xạ phẫu, các chỉ số chuẩn lấy làm số liệu đối chiếu là khi sử dụng định dạng da đầu bằng hình ảnh MRI. Vẫn sử dụng kế hoạch đó khi tái tạo da đầu bằng số liệu dùng dụng cụ đo, thì các chỉ số của kế hoạch sẽ có thay đổi, các số liệu thay đổi này chính là sai số của phương pháp định dạng da đầu dùng dụng cụ đo.

### 3.1. Kết quả các ca có thương tổn tại vị trí biên của hộp sọ

*Bảng 1: Số liệu các ca bệnh có thương tổn tại vị trí biên*

| STT | Biến số                       | Số ca | Giá trị trung bình |          | Giá trị trung bình của sai số | Phần trăm sai số | p     |
|-----|-------------------------------|-------|--------------------|----------|-------------------------------|------------------|-------|
|     |                               |       | MRI                | Đo       |                               |                  |       |
| 1   | Thể tích U (cm <sup>3</sup> ) | 35    | 14.34223           | 14.33729 | 0.004943                      | 0.0034%          | 0.02  |
| 2   | Coverage (%)                  | 35    | 99.09              | 98.91    | 0.171                         | 0.172%           | 0.032 |
| 3   | Selectivity (%)               | 35    | 81.86              | 82.00    | -0.143                        | 0.175%           | 0.169 |
| 4   | Time (phút)                   | 35    | 66.503             | 66.306   | 0.1971                        | 0.296%           | 0.027 |
| 5   | D <sub>min</sub> (Gy)         | 35    | 11.300             | 11.277   | 0.0229                        | 0.203%           | 0.561 |
| 6   | D <sub>max</sub> (Gy)         | 35    | 27.826             | 27.826   | 0                             | 0%               | 1.000 |
| 7   | D <sub>mean</sub> (Gy)        | 35    | 20.163             | 20.140   | 0.0229                        | 0.114%           | 0.174 |

Nhận xét:

Nhìn vào Bảng 1 ta thấy giá trị trung bình của các kết quả đo đa đầu có sai số nhỏ so với các chỉ số sử dụng hình ảnh MRI. Trong đó có sai lệch đáng kể nhất ở chỉ số thời gian là 0.1971 phút, tương ứng với 0.296% (p=0.027). Sai số về độ bao phủ chùm tia coverage là 0.172% (p=0.032). Sai số về thể tích của tổn thương có ý nghĩa về mặt thống kê (p=0.02) nhưng không có ý nghĩa về mặt

lâm sàng với phần trăm sai số rất nhỏ là 0.0034%. Sai số về tiêu chuẩn lựa chọn selectivity không có ý nghĩa thống kê (p=0.169) với 0.175% sai khác. Và các giá trị về liều giữa hai phương pháp cũng có sai số không có ý nghĩa thống kê, D<sub>min</sub> sai số trung bình 0.0229 Gy (p=0.561), D<sub>max</sub> có 0% sai số và D<sub>mean</sub> sai số trung bình 0.114% (p=0.174).

### 3.2. Kết quả các ca có thương tổn tại vị trí trung tâm hộp sọ

*Bảng 2: Số liệu các ca bệnh có thương tổn tại vị trí trung tâm*

| STT | Biến số                       | Số ca | Giá trị trung bình |          | Giá trị trung bình của sai số | Phần trăm sai số | P     |
|-----|-------------------------------|-------|--------------------|----------|-------------------------------|------------------|-------|
|     |                               |       | MRI                | Đo       |                               |                  |       |
| 1   | Thể tích U (cm <sup>3</sup> ) | 38    | 10.50197           | 10.49411 | 0.007868                      | 0.0749%          | 0.038 |
| 2   | Coverage (%)                  | 38    | 96.82              | 96.61    | 0.211                         | 0.2179%          | 0.019 |
| 3   | Selectivity (%)               | 38    | 85.39              | 85.26    | 0.132                         | 0.1546%          | 0.257 |
| 4   | Time (phút)                   | 38    | 67.779             | 67.724   | 0.0553                        | 0.0816%          | 0.584 |
| 5   | D <sub>min</sub> (Gy)         | 38    | 9.668              | 9.711    | -0.0421                       | 0.4354%          | 0.132 |
| 6   | D <sub>max</sub> (Gy)         | 38    | 25.976             | 25.976   | 0                             | 0%               | 1     |
| 7   | D <sub>mean</sub> (Gy)        | 38    | 18.311             | 18.300   | 0.0105                        | 0.0573%          | 0.634 |

Nhận xét:

Nhìn vào Bảng 2 ta thấy các tổn thương tại vị trí trung tâm sai số về mặt thời gian giữa hai phương pháp đã giảm đáng kể còn trung bình là 0.0553 phút ứng với 0.0816%, sai số k có ý nghĩa thống kê với p=0.584 cũng như các giá trị về liều lượng cũng có sai số không có ý nghĩa thống kê là D<sub>min</sub> có p=0.132 với sai số là 0.4354%, D<sub>max</sub> 0%

sai số, D<sub>min</sub> có p=0.634 với sai số 0.0105 Gy ứng với 0.0573%. Thể tích tổn thương với sai số trung bình là 0.007868 cm<sup>3</sup> ứng với 0.0749%. Sai số về độ bao phủ coverage là 0.2179%, của chỉ số lựa chọn selectivity là 0.1546%.

### 3.3. Kết quả các ca có thương tổn tại vị trí hố sau

*Bảng 3: Số liệu các ca bệnh có thương tổn tại vị trí hố sau*

| STT | Biến số                       | Số ca | Giá trị trung bình |          | Giá trị trung bình của sai số | Phần trăm sai số | P     |
|-----|-------------------------------|-------|--------------------|----------|-------------------------------|------------------|-------|
|     |                               |       | MRI                | Đo       |                               |                  |       |
| 1   | Thể tích U (cm <sup>3</sup> ) | 33    | 13.68264           | 13.68242 | 0.000212                      | 0.0015%          | 0.943 |
| 2   | Coverage (%)                  | 33    | 98.00              | 97.79    | 0.212                         | 0.2163%          | 0.006 |
| 3   | Selectivity (%)               | 33    | 87.76              | 87.91    | -0.152                        | 0.1732%          | 0.201 |
| 4   | Time (phút)                   | 33    | 82.415             | 82.409   | 0.0061                        | 0.0074%          | 0.957 |
| 5   | D <sub>min</sub> (Gy)         | 33    | 9.515              | 9.600    | -0.0848                       | 0.8912%          | 0.023 |
| 6   | D <sub>max</sub> (Gy)         | 33    | 25.988             | 25.982   | 0.0061                        | 0.0235%          | 0.160 |
| 7   | D <sub>mean</sub> (Gy)        | 33    | 18.203             | 18.161   | 0.0424                        | 0.2329%          | 0.014 |

Nhận xét:

Nhìn vào Bảng 3 ta thấy các ca bệnh thương tổn tại vị trí hố sau có sai số thấp nhất ở chỉ số thể tích tổn thương và tổng thời gian phát tia. Với sai số trung về thể tích tổn thương là 0.000212 cm<sup>3</sup> ứng với 0,0015% , sai số trung bình của thời gian phát tia là 0.0061 phút tương ứng với 0,0074%. Sai số lớn nhất là chỉ số D<sub>min</sub> 0,8912% ứng với 0.0848 Gy. Sai số ở chỉ số D<sub>max</sub> là 0,0235% ứng với 0.0061 Gy, D<sub>mean</sub> là 0.232% ứng với 0,0424 Gy. Chỉ số coverage có phần trăm sai số trung bình là 0.2163% và chỉ số selectivity là 0.1732%.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Biến số thể tích tổn thương

Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy khi định dạng da đầu bằng các phương pháp khác nhau cũng ảnh hưởng đến phần mềm lập kế hoạch xạ phẫu trong việc tính toán thể tích của tổn thương bên trong sọ não, nhưng sự sai khác này là rất nhỏ, cụ thể trong nghiên cứu này các tổn thương tại vị trí biên sai số của hai phương pháp trung bình là 0,0034%, các khối u tại vị trí trung tâm sai số là 0,0749%, còn tại vị trí hố sau là 0,0015%.

### 4.2. Biến số độ bao phủ chùm tia (coverage)

Sai số về độ bao phủ chùm tia của các khối u

tại vị trí biên của hộp sọ trong nghiên cứu này là 0,172% với p=0.032, khối u tại vị trí trung tâm có sai số trung bình coverage là 0,2179% với p=0.019, còn các tổn thương tại vị trí hố sau sai số trung bình là 0,2163% với p=0.006. Chúng tôi nhận thấy sự sai khác có ý nghĩa thống kê nhất tại vị trí hố sau do đây là vị trí thấp nhất của hộp sọ, khi đo da đầu bằng quả bán cầu chuyên dụng thì các điểm đo tại vị trí dưới sẽ đo đến cổ của bệnh nhân tạo sự sai lệch lớn hơn về mặt hình học gây ra khó khăn cho LGP tái tạo chính xác da đầu của bệnh nhân.

Tác giả Henri-Arthur Leroy (2019) nghiên cứu với 50 bệnh nhân thì đưa ra kết quả sai khác trung bình về chỉ số coverage là 0,04% (tương ứng 0,6 mm<sup>3</sup>) và không có ý nghĩa thống kê (p=0.13) [3]. Nghiên cứu của Henri và cộng sự có kết quả tốt hơn của chúng tôi là do 50 ca trong nghiên cứu đều có thể tích tổn thương rất nhỏ (trung bình khoảng 2 cm<sup>3</sup>).

### 4.3. Biến số selectivity

Sự sai khác của chỉ số lựa chọn selectivity giữa hai phương pháp định dạng da đầu trong nghiên cứu của chúng tôi đều không có ý nghĩa thống kê ở các vị trí trong hộp sọ. Cụ thể, ở vị trí biên sai khác trung bình là 0,1750% với p = 0.169, những tổn thương ở vị trí trung tâm có sai số trung bình

là 0,1546% với  $p = 0.257$ , còn các tổn thương ở vị trí hồ sau có sai số là 0,1732% và  $p = 0.201$ . Kết quả của tác giả Henri (2019) có sai khác trung bình trên 50 bệnh nhân là 0,07% với  $p = 0.2$  [3].

#### 4.4. Biến số thời gian (time)

Sai khác về mặt thời gian chiếu tia của các ca có tổn thương ở vị trí biên là có ý nghĩa thống kê  $p = 0.027$  với sai số là 0,296%, còn ở các vị trí khác thì sai số về mặt thời gian không có ý nghĩa thống kê, sai số trung bình của các ca tổn thương ở vị trí trung tâm là 0,0816% với  $p = 0.584$ , còn số liệu này của các ca tổn thương ở vị trí hồ sau là 0,0074% với  $p = 0.957$ . Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tốt hơn so với báo cáo của Henri (2019) sai số về mặt thời gian trung bình là 1.28% (tương ứng 0.45 phút), còn kết quả của Hisato Nakazawa (2013) có sai số về mặt thời gian là 0.91% [3],[4].

#### 4.5. Biến số $D_{min}$

Sai số giá trị liều cực tiểu  $D_{min}$  của các tổn thương ở vị trí hồ sau là lớn nhất 0,8912% với  $p = 0.023$ . Giá trị này trung bình của các tổn thương ở vị trí biên là 0,203%,  $p = 0.561$ . Còn sai số trung bình của các tổn thương ở vị trí trung tâm là 0,4354% với  $p = 0.132$ .

#### 4.6. Biến số $D_{max}$

$D_{max}$  là giá trị liều xạ lớn nhất mà thương tổn nhận được. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị liều  $D_{max}$  của các tổn thương tại vị trí biên và vị trí trung tâm thì không có sai số giữa hai phương pháp định dạng da đầu (đều cho sai số 0% và  $p = 1$ ). Còn các tổn thương tại vị trí hồ sau sai số về giá trị liều  $D_{max}$  cũng rất nhỏ, chỉ 0,0235% và  $p = 0.160$ .

#### 4.7. Biến số $D_{mean}$

$D_{mean}$  là giá trị liều xạ trung bình mà toàn bộ tổn thương nhận được trong quá trình xạ phẫu theo kế hoạch đã định. Trong nghiên cứu này thì

sai số về mặt giá trị  $D_{mean}$  lớn nhất là của các tổn thương tại vị trí hồ sau với 0,2329% và  $p = 0.014$ . Tại vị trí biên thì sai số trung bình của  $D_{mean}$  là 0,114% với  $p = 0.174$ . Còn giá trị này tại vị trí trung tâm là 0,0573% và  $p = 0.634$ .

### 5. KẾT LUẬN

Tái tạo da đầu của bệnh nhân dựa vào dụng cụ đo chuyên dụng sẽ tạo ra những sai số nhất định do hình ảnh da đầu không thể hoàn toàn giống với da đầu thật của bệnh nhân. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì sai số của phương pháp đo da đầu là rất nhỏ nên có thể sử dụng phương pháp định dạng da đầu này trong các trường hợp cần thiết để giảm thời gian chụp cộng hưởng từ cho bệnh nhân.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. D.J. Schlesinger, Gamma Knife: Technical Aspects, 898 - 899.
- [2]. Elekta Instrument AB (2015), Leksell Gamma Knife Icon Instructions for use, 26 - 28.
- [3]. Henri-Arthur Leroy, (2019) Impact of the skull contour definition on Leksell Gamma Knife Icon radiosurgery treatment planning.
- [4]. Hisato Nakazawa (2013), Effect of skull contours on dose calculations in Gamma Knife Perfexion stereotactic radiosurgery.
- [5]. Jeremy C. Ganz, Gamma Knife Neurosurgery, 57-66.
- [6]. Paula L. Petti, Early Experience With Elekta Perfexion Gamma Knife.
- [7]. <https://www.elekta.com/focus/celebrating-50-years-of-iconic-brain-care/>

## **ỨNG DỤNG KỸ THUẬT ĐẶT MARKER DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM ĐỂ ĐỊNH VỊ HẠCH NÁCH TRONG UNG THƯ VÚ**

**Lã Thị Tiềm<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thu Hương<sup>1</sup>, Lê Ngọc Mây<sup>1</sup>,  
Đặng Thị Ngọc Anh<sup>1</sup>, Phạm Thị Hoàng<sup>1</sup>**

### **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Trong quản lý ung thư vú (UTV) có di căn hạch nách, điều trị tân bổ trợ đã trở thành tiêu chuẩn để thu nhỏ khối u và hạ giai đoạn hạch nách, cải thiện kết quả phẫu thuật. Tại Việt Nam, phẫu thuật tuyến vú và vét hạch nách triệt căn vẫn là quy trình thường quy sau tân bổ trợ. Tuy nhiên, sự tiến bộ trong điều trị tân bổ trợ đã giúp nhiều bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, chuyển từ N(+) về N0 trên lâm sàng và giải phẫu bệnh, gây thách thức trong việc quyết định có cần vét hạch nách triệt căn. Sinh thiết hạch cửa được đề xuất như một giải pháp thay thế, nhưng tỷ lệ âm tính giả cao (12,6÷24,3%) có thể dẫn đến bỏ sót hạch di căn, ảnh hưởng đến tiên lượng và điều trị. Do đó, cần cải thiện quản lý hạch nách sau tân bổ trợ, các phương pháp để chẩn đoán và can thiệp định vị hạch nách là rất cần thiết để tối ưu hóa điều trị, giảm thiểu phẫu thuật không cần thiết và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo một trường hợp UTV giai đoạn IB có di căn hạch nách, được chỉ định điều trị hóa chất tân bổ trợ, đặt marker khối u vú, đặt marker hạch nách di căn (hạch mục tiêu).

**Kết quả:** Bệnh nhân được quản lý hạch nách thành công sau điều trị tân bổ trợ bằng kỹ thuật sinh thiết hạch cửa và lấy hạch mục tiêu.

**Kết luận:** Đặt marker dưới hướng dẫn siêu âm cho thấy hiệu quả cao trong quản lý hạch nách sau điều trị tân bổ trợ ở bệnh nhân UTV, giảm nguy cơ bỏ sót hạch di căn và cải thiện kết quả điều trị.

**Từ khóa:** Ung thư vú, marker, sinh thiết hạch cửa, lấy hạch mục tiêu.

## **APPLICATION OF ULTRASOUND-GUIDED PLACEMENT OF MARKER FOR LOCATING AXILLARY LYMPHO NODES OF BREAST CANCER**

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

\*Chịu trách nhiệm chính: Lã Thị Tiềm

Email: v.tiemit@vinmec.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## ABSTRACT

**Objective:** In the management of breast cancer (BC) with axillary lymph node (ALN) metastasis, neoadjuvant therapy has become the standard treatment, with the goal of tumor shrinkage and downstaging of axillary nodes, improve surgical outcomes. In Vietnam, the routine treatment after completion of neoadjuvant therapy typically involves breast surgery and axillary lymph node dissection (ALND). However, the advancements of neoadjuvant therapies have led to many patients achieve a complete response, transitioning from N(+) to N0 in both clinical imaging and pathological evaluation, presents a challenge in deciding whether to proceed with ALND. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has been proposed as an alternative; however, this method has a high false-negative rate (FNR) (12.6% - 24.3%) which may result in missing metastatic nodes, thereby affecting prognosis and treatment. Therefore, improving the management of axillary lymph nodes post-neoadjuvant therapy, diagnostic and interventional methods to locate axillary lymph node are essential, to optimize treatment, minimizing unnecessary surgery, and enhancing the quality of life for patients.

**Materials and methods:** Report a case of stage IB breast cancer with axillary lymph node metastasis, indicated for neoadjuvant chemotherapy. A marker was placed in the breast tumor and the metastatic axillary node (target node).

**Results:** The patient was successfully managed for axillary lymph nodes post-neoadjuvant therapy using sentinel lymph node biopsy combined with targeted node removal.

**Conclusion:** Ultrasound-guided marker placement shows high efficiency in managing axillary lymph nodes after neoadjuvant therapy in breast cancer patients, helping to minimize the risk of missing metastatic nodes and improving treatment outcomes.

**Keywords:** Breast cancer, marker, sentinel lymph node biopsy, targeted axillary dissection.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ. Điều trị tân bổ trợ (NAT) đã trở thành tiêu chuẩn cho ung thư vú tiến triển tại chỗ và giai đoạn sớm (I - II), với lợi ích thu nhỏ phạm vi phẫu thuật, tăng khả năng bảo tồn vú và giảm nguy cơ vết hạch nách triệt căn ở những bệnh nhân đáp ứng tốt.

Ở những bệnh nhân có hạch nách dương tính chuyển thành âm tính sau NAT, việc xác định và loại bỏ hơn ba hạch cửa (SLN) hoặc ít nhất một hạch được đánh dấu có thể giảm tỷ lệ âm tính giả (FNR) xuống 7÷10%. Trong các trường hợp này, phẫu thuật vét hạch nách (ALND) có thể được tránh (khi SLNB âm tính) mà không ảnh hưởng đến tiên lượng.

Tuy nhiên, tỷ lệ FNR trong SLNB sau NAT thường cao hơn so với trước điều trị trong các nghiên cứu ACOSOG Z1071, SENTINA, SN FNAC [4], gây lo ngại về khả năng quản lý lâm sàng. Để giảm FNR, SLNB kết hợp với lấy hạch di căn có đặt marker dưới hướng dẫn siêu âm đã được đề xuất. Kỹ thuật này đã được chứng minh có thể giảm FNR xuống còn 2% trong một số nghiên cứu [4], [5], [7].

Nghiên cứu này giới thiệu kỹ thuật đặt marker hạch nách dưới hướng dẫn siêu âm như một giải pháp tiềm năng để quản lý chính xác hạch nách ở bệnh nhân UTV.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu trình bày 01 ca bệnh ung thư vú giai đoạn IB có di căn hạch nách, chỉ định điều trị trị hóa chất tân bổ trợ, được đặt marker vào u vú và hạch nách di căn.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

## 2.3. Mô tả ca bệnh

- Bệnh nhân nữ, 40 tuổi, PARA 1001, sinh 1 con gái năm 31 tuổi, tình trạng kinh nguyệt đều. Không có tiền sử bản thân và gia đình liên quan.

- Bệnh nhân đi khám vì tự sờ thấy khối ở vú phải, được chẩn đoán ung thư vú phải.

- Khám lâm sàng:

+ Toàn trạng ổn định, chỉ số PS = 0.

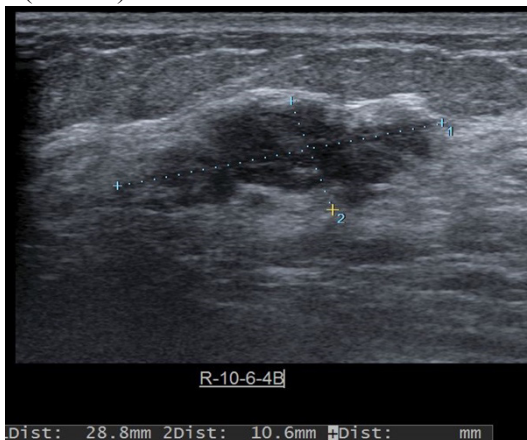
+ Vú phải: Vị trí 10 giờ cách núm vú 6 cm có khối kích thước 2,5×1,5 cm, ranh giới không rõ, không xâm lấn bề mặt da, không tiết dịch núm vú.

+ Vú trái: Khám không thấy dấu hiệu bất thường.

+ Hạch nách hai bên: Không sờ thấy.

- Siêu âm vú:

+ Vị trí 10 giờ cách núm vú 6 cm, có khối giảm âm, bờ thùy mũi nhỏ, kích thước 16,2×9,2×24,3 mm (Hình 1).



Hình 1: Khối giảm âm vú phải BIRADS 4B

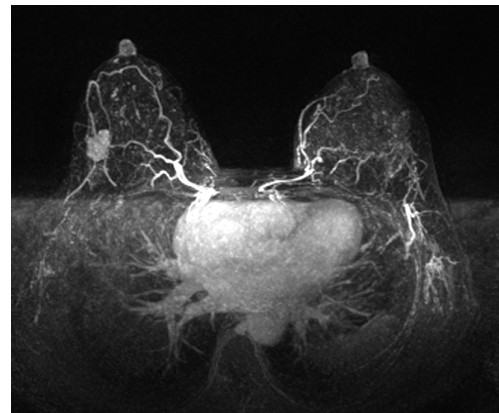
+ Vùng hố nách có vài hạch, hạch lớn nhất vỏ hạch dày 2,8 mm, kích thước 15×7,3 mm, còn cấu trúc rốn hạch (Hình 2).



Hình 2: Hạch nách phải, cN1

- MRI vú:

+ Vú phải: Vị trí 10 giờ cách núm vú 65 mm, cách bề mặt da 9 mm, cách cơ ngực lớn 20 mm, có khối ngấm thuốc kích thước 14,4×25×19 mm (Hình 3).



Hình 3: Khối giảm âm vú phải BIRADS 4B, cT2

- Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch sinh thiết kim lõi u vị trí 10 giờ vú phải:

+ Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, típ không đặc biệt, độ mô học III (9 điểm).

+ ER: Dương tính 80%.

+ PR: Dương tính 40%.

+ HER2: Dương tính (3+).

+ Ki67: Dương tính khoảng 60%.

- FNA hạch nách phải: Ung thư biểu mô di căn hạch.

- PET/CT và MRI não: Không phát hiện hình ảnh di căn xa.

- Chẩn đoán: Ung thư vú phải cT2N1M0 giai đoạn IB (theo AJCC 8<sup>th</sup>).

- Hội chẩn MTB (Multidisciplinary Tumor Board - Hội đồng Ung bướu đa chuyên khoa)

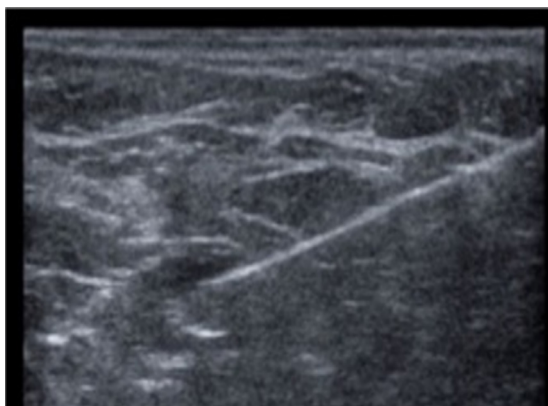
thống nhất kế hoạch: Điều trị tân bổ trợ, sau đó phẫu thuật. Hội chẩn lại sau mổ.

- Điều trị:

1. Trước điều trị hóa chất, người bệnh được đặt marker định vị u vú phải + hạch nách phải đã FNA dương tính (hạch mục tiêu) dưới hướng dẫn siêu âm (Hình 4, 5, 6). Thủ thuật thực hiện tại phòng Can thiệp, bệnh nhân được gây tê tại chỗ, gần như không có cảm giác đau. Đưa marker (chất liệu bằng silicon, kích thước 3÷5 mm) vào u vú/hạch nách. Thời gian đặt marker mất khoảng 2÷3 phút. Có thể tiến hành ngay trước khi truyền hóa chất hoặc trước đó vài ngày.



Hình 4: Dụng cụ đặt marker vú



Hình 5: Đặt marker vào võ hạch dưới hướng dẫn của siêu âm

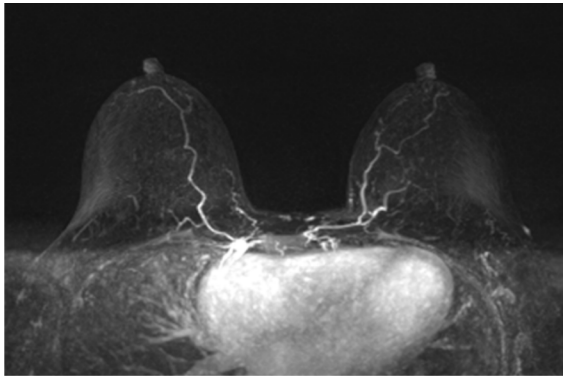


Hình 6: Hình ảnh marker tại vú và hạch nách sau đặt

2. Hóa chất tân bổ trợ, phác đồ TCHP × 6 chu kỳ (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, Pertuzumab). Bệnh nhân dung nạp thuốc tốt,

không có tác dụng phụ ngoại ý dẫn đến phải trì hoãn hoặc giảm liều. Đánh giá giữa đợt được thực hiện sau chu kỳ 3. Đánh giá đáp ứng sau kết thúc

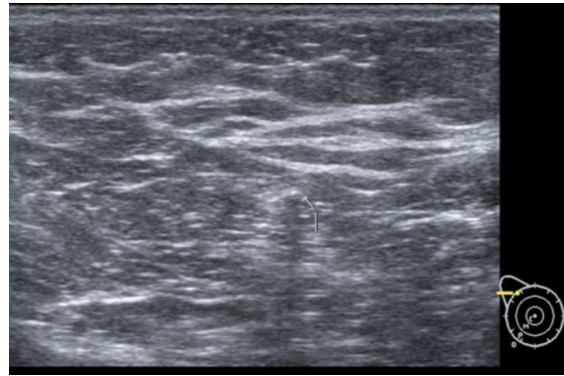
tân bổ trợ: Lâm sàng không sờ thấy khối u, trên siêu âm và cộng hưởng từ vú không quan sát thấy



*Hình 7: U vú phải đáp ứng hoàn toàn điều trị tân bổ trợ trên ảnh chụp MRI vú, ycT0*

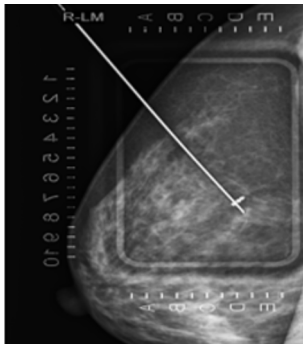
3. Bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn vú cần định vị kim dây (Hình 9, 10) + sinh thiết hạch cửa và lấy hạch mục tiêu (Hình 11, 12). Sau điều trị tân bổ trợ, u vú và hạch nách đã đáp ứng hoàn

tồn thương. Người bệnh đáp ứng hoàn toàn về mặt hình ảnh (Hình 7, 8).

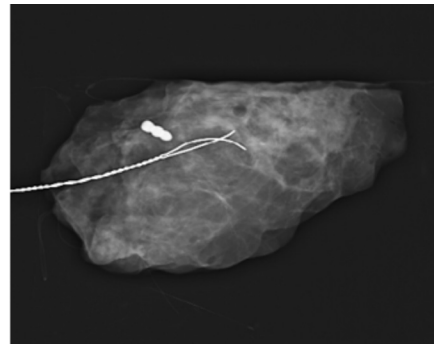


*Hình 8: Không thấy hình ảnh hạch bất thường, ycN0*

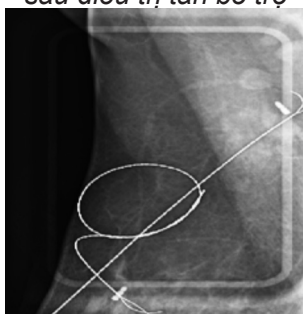
toàn về hình ảnh. Kỹ thuật định vị kim dây dựa vào marker giúp phẫu thuật viên xác định chính xác vị trí của u và hạch mục tiêu. Kỹ thuật này được thực hiện ngay trước thời điểm phẫu thuật.



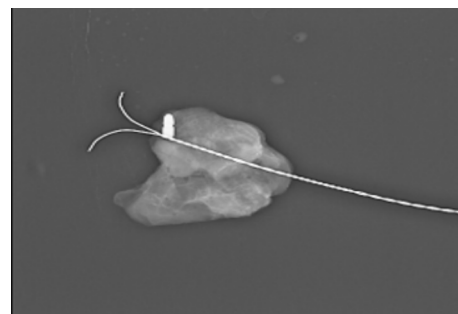
*Hình 9: Định vị, vị trí u vú phải dựa vào marker sau điều trị tân bổ trợ*



*Hình 10: Chụp XQ bệnh phẩm u vú trong mổ*



*Hình 11: Định vị, hạch nách dương tính đã được đặt marker*



*Hình 12: Chụp XQ bệnh phẩm hạch nách trong mổ*

- Kết quả mô bệnh học sau mổ:
- + Tổn thương u vú phải: Đáp ứng hoàn toàn sau hóa chất tân bổ trợ.
- + Hạch mục tiêu: Âm tính, đáp ứng hoàn toàn sau hóa chất tân bổ trợ.
- + Hạch cửa: Âm tính.
- + Các diện cắt âm tính.
- + Mô bệnh học sau mổ: Đạt pCR.
- Hội chẩn MTB sau mổ:
- + Xạ trị bổ trợ.
- + Bộ đôi kháng thể đơn dòng Herceptin + Perjeta đủ 1 năm.
- + Nội tiết bậc I đủ 5 năm.

Hiện tại, người bệnh đang được điều trị bổ trợ Tamoxifen, dung nạp thuốc tốt, toàn trạng ổn định.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặt marker u vú và hạch nách di căn giúp xác định chính xác vị trí tổn thương, ngay cả khi khối u và hạch đáp ứng hoàn toàn với điều trị NAT. Điều này giúp bệnh nhân tránh được các biến chứng do vết hạch nách không cần thiết, giảm tỷ lệ âm tính giả khi kết hợp SLNB và lấy hạch mục tiêu.

### 4. BÀN LUẬN

Kỹ thuật đặt marker hạch nách dưới hướng dẫn siêu âm ở bệnh nhân UTV có khả năng định vị chính xác hạch di căn sau điều trị NAC, giúp giảm nguy cơ bỏ sót hạch di căn. So với SLNB

đơn thuần, sự kết hợp giữa SLNB và lấy hạch mục tiêu vượt trội hơn hẳn trong việc giảm tỷ lệ âm tính giả (FNR).

#### 4.1. Lợi ích lâm sàng

Kỹ thuật này mang lại nhiều lợi ích cho quản lý lâm sàng của bệnh nhân UTV bao gồm: Tăng khả năng định vị hạch di căn và loại bỏ, nâng cao hiệu quả phẫu thuật cũng như giảm biến chứng, giảm nguy cơ tái phát, cải thiện chất lượng sống của người bệnh, đồng thời hỗ trợ theo dõi và điều chỉnh kế hoạch điều trị khi cần.

#### 4.2. Áp dụng trong thực hành lâm sàng và 1 số lưu ý về kỹ thuật

Bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất tân bổ trợ, có di căn hạch nách và cần chắc chắn loại bỏ được hạch di căn nên được cân nhắc đặt marker trong tất cả các trường hợp hạch cN1. Với hạch cN2,3, cân nhắc đặt khi bác sĩ ngoại khoa cần phối hợp hỗ trợ [5], [6].

Thời điểm đặt marker hợp lý nên là ngay sau khi FNA/CNB hoặc khi có kết quả giải phẫu bệnh [5], [7].

Một số lưu ý khi thực hiện kỹ thuật [7]: Nên đặt ở vị trí vỏ hạch, dễ quan sát hơn rốn hạch. Hướng marker nên nằm ngang để dễ phát hiện trên siêu âm (Hình 13). Để tránh di lệch marker nên rút kim nhẹ và chậm. Vị trí hạch mục tiêu cần đánh dấu cẩn thận bằng vết xăm da hoặc bản đồ hạch lưu trong hồ sơ (Hình 14).



Hình 13: Marker được đặt theo hướng ngang [4]



Hình 14: Xăm da vị trí đặt marker [4]

Sự dịch chuyển marker: Marker đặt trong hạch mục tiêu được gọi là dịch chuyển khi khoảng cách đường thẳng sau phẫu thuật giữa marker và hạch mục tiêu > 10 mm [4]. Ở bệnh nhân UTV điều trị NAC, marker có thể dịch chuyển do lực kéo của mô và hoạt động hàng ngày. Do đó, cần kiểm tra hình ảnh ngay sau khi đặt marker để xác nhận vị trí marker trong hạch mục tiêu bằng siêu âm, X-quang, hoặc CT/MRI.

Chúng tôi đánh giá đây là một ca bệnh được quản lý thành công nhờ sự phối hợp chặt chẽ giữa các chuyên khoa: Nội ung bướu, phẫu thuật vú, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh. Sự hợp tác này đã đóng vai trò quan trọng trong việc đạt kết quả điều trị tối ưu.

### 4.3. Hạn chế và thách thức

Mặc dù kỹ thuật này mang lại nhiều lợi ích, nhưng vẫn có một số khó khăn. Kỹ thuật đòi hỏi trang thiết bị chuyên dụng và đội ngũ y bác sĩ có trình độ cao, điều này có thể là thách thức cho các cơ sở y tế thiếu trang bị hoặc ở khu vực hạn chế nguồn lực. Ngoài ra, dù tỷ lệ FNR thấp hơn SLNB, vẫn có thể gặp khó khăn trong việc xác định và theo dõi marker, đặc biệt khi marker dịch chuyển sau đặt. Cuối cùng, chi phí cao hơn so với phương pháp truyền thống có thể hạn chế khả năng tiếp cận của bệnh nhân, đặc biệt ở các địa phương có hệ thống y tế hạn chế.

## 5. KẾT LUẬN

Kỹ thuật đặt marker dưới hướng dẫn siêu âm đã chứng tỏ hiệu quả và độ chính xác trong việc định vị hạch nách ở bệnh nhân UTV sau điều trị NAC. Kỹ thuật này giúp giảm nguy cơ bỏ sót hạch di căn và cải thiện kết quả điều trị, đồng thời tránh được các biến chứng do ALND. Chúng tôi đề xuất kỹ thuật này như một phương pháp khả thi và nên được áp dụng rộng rãi trong quản lý hạch nách ở bệnh nhân UTV. Các nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn trong tương lai là cần thiết để đánh giá thêm về hiệu quả, an toàn và lợi ích dài

hạn, cũng như nghiên cứu về chi phí và cải tiến kỹ thuật để tối ưu hóa việc áp dụng trong thực hành lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Cardoso, F et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: Official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 30,8 (2019): 1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173.
- [2]. Boughey, Judy C et al. "Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial." *JAMA* vol. 310,14 (2013): 1455-61. doi:10.1001/jama.2013.278932.
- [3]. Zavagno, Giorgio et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Annals of surgery* vol. 247,2 (2008): 207-13. doi:10.1097/SLA.0b013e31812e6a73
- [4]. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455–1461.
- [5]. Jung Min Chang, Jessica W.T.Leung, Linda Moy, Su Min Ha, Woo Kyung Moon, et al. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Journal of Radiological Society of North America*, vol.295, no.3, 2020. 1-16. 10.1148/radiol.2020192534

- [6]. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2024 Breast Cancer. 2024. <https://www.nccn.org>.
- [7]. Xiaohui Ji, Mengying Wei, Liuyuan Wang, Juanjuan Li, Dongxia Gao, Cuizhi Geng, et al. Application of ultrasound-guided placement of markers for locating axillary lymph nodes of breast cancer. *Gland Surg.* 2021 Nov; 10(11): 3067–3074. doi: 10.21037/gs-21-598

## **ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU KẾT QUẢ HÓA TRỊ TOÀN THÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN MỚI CHẨN ĐOÁN TẠI BỆNH VIỆN K**

**Hàn Thị Thanh Bình<sup>1\*</sup>, Phạm Thị Thu Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Loan<sup>1</sup>**

### **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng, độc tính của hóa trị toàn thân nhóm bệnh nhân ung thư vú di căn mới chẩn đoán (De novo metastatic breast cancer).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu. Bệnh nhân nữ từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán ung thư vú giai đoạn di căn mới chẩn đoán được hóa trị bước 1 tại Bệnh viện K từ tháng 01/2018 đến tháng 6/2022.

**Kết quả nghiên cứu:** Nghiên cứu thực hiện trên 69 bệnh nhân. Tuổi trung bình là  $53,3 \pm 11,6$ . Sở thấy u vú là lý do vào viện thường gặp nhất (63,7%). Bệnh nhân có khối u T4 và hạch N2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 39,1% và 52,2%. Các vị trí di căn hay gặp xương 57,9%, phổi 33,3%, gan 31,9%; màng phổi 4,3%, hạch trung thất 4,3%. Đa số bệnh nhân có thể giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm 89,8%. Bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính chiếm 63,8% và bệnh nhân có Her2(+++) chiếm 39,2%. Tất cả các bệnh nhân được hóa trị bước 1 với phác đồ phối hợp chứa Anthracyclin chiếm tỷ lệ 15,9%; phác đồ phối hợp chứa Taxan chiếm tỷ lệ 26,1%; phác đồ phối hợp Anthracyclin-Taxan chiếm tỷ lệ 17,4% và điều trị phác đồ Taxan đơn trị chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,6%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3 chu kỳ là 78,3%, sau 6 chu kỳ là 50,8%. Độc tính trên hệ tạo huyết là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất với tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 50,7%, trong đó độ 3/4 chỉ chiếm 11,6%; tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu và hạ tiểu cầu chiếm lần lượt là 24,6% và 4,3%, chỉ gặp ở độ 1/2. Các độc tính khác như tăng men gan, độc tính thần kinh ngoại vi hay gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 29% và 36,2% nhưng ở độ 1/2.

**Kết luận:** Trên bệnh nhân ung thư vú di căn mới chẩn đoán, hóa trị mang lại hiệu quả khá cao với tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ lần lượt là 78,3% và 50,8%. Về độc tính, chủ yếu gặp độc tính trên hệ tạo huyết với tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 50,7%; các độc tính khác như tăng men gan, độc tính thần kinh ngoại vi chiếm tỷ lệ lần lượt là 29% và 36,2% nhưng các độc tính này đều ở mức độ nhẹ (độ 1/2).

**Từ khóa:** Ung thư vú di căn mới chẩn đoán, đáp ứng điều trị.

---

### **<sup>1</sup>Bệnh viện K**

\*Chịu trách nhiệm chính: Hàn Thị Thanh Bình

Email: hanbinh08@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## INITIAL EVALUATION OF SYSTEMIC CHEMOTHERAPY RESULTS FOR NEWLY DIAGNOSED METASTATIC BREAST CANCER AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

### ABSTRACT:

**Objective:** Review some clinical and paraclinical characteristics and evaluate the response and toxicity of systemic chemotherapy in patients with newly diagnosed metastatic breast cancer (de novo metastatic breast cancer).

**Patients and Methods:** A retrospective and prospective study. Female patients aged  $\geq 18$  years old with newly diagnosed metastatic breast cancer received first-line chemotherapy at National Cancer Hospital from January 2018 to June 2022.

**Results:** The study was conducted on 69 patients. The average age was  $53,3 \pm 11,6$ . Palpable breast lump was the most common reason for hospitalization (63,7%). Patients with T4 tumors and N2 lymph nodes accounted for the highest proportions; 39,1% and 52,2%, respectively. Common metastatic sites were bone 57,9%, lung 33,3%, liver 31,9%; pleura 4,3%, mediastinal lymph nodes 4,3%. The majority of patients with pathological histology were invasive ductal carcinoma, accounting for 89,8%. Patients with positive ER and/or PR accounted for 63,8% and patients with Her2(+++) accounted for 39,2%. All patients received first-line chemotherapy with an anthracycline-containing combination regimen accounting for 15,9%; a taxane-containing combination regimen accounting for 26,1%; anthracycline-taxane combination regimen accounting for 17,4% and the highest rate was 40,6% for single-agent taxane therapy. The overall response rate after 3 cycles was 78,3%, after 6 cycles was 50,8%. Hematologic toxicity was the most common adverse effect with a neutropenia rate of 50,7%, of which grade 3/4 only 11,6%; The rates of anemia and thrombocytopenia were 24,6% and 4,3%, respectively, only occurring at grade 1/2. Other toxicities such as increased liver enzymes and peripheral neurotoxicity were most common, accounting for 29% and 36,2%, respectively, but at grade 1/2.

**Conclusion:** In newly diagnosed metastatic breast cancer patients, chemotherapy was quite effective with response rates after 3 cycles and after 6 cycles of 78,3% and 50,8%, respectively. Regarding toxicity, the main toxicity was hematopoietic toxicity with a rate of neutropenia of 50,7%; other toxicities such as increased liver enzymes and peripheral neurotoxicity accounted for 29% and 36,2%, respectively, but these toxicities were all mild (grade 1/2).

**Keywords:** Newly diagnosed metastatic breast cancer, treatment response.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở nữ. UTV tái phát di căn là trường hợp bệnh nhân (BN) đã được chẩn đoán UTV giai đoạn sớm trước đó và đã được điều trị bằng các phương pháp như phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, nội

tiết, đích, miễn dịch,... hiện bệnh tái phát trở lại và có di căn xa (recurrent metastatic breast cancer-rMBC). UTV di căn mới chẩn đoán là trường hợp BN được chẩn đoán giai đoạn di căn ngay tại thời điểm ban đầu và chưa điều trị phương pháp toàn thân nào trước đó (de novo metastatic breast cancer-dnMBC) [1].

Sự lựa chọn phương pháp điều trị bước 1 cho

UTV di căn mới chẩn đoán được chia làm 3 nhóm chính dựa theo đặc tính sinh học của khối u. BN có thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính thì chỉ định điều trị nội tiết kết hợp với thuốc ức chế CDK4/6 được ưu tiên, chỉ trong những trường hợp bệnh khủng hoảng tạng cần đáp ứng khối u nhanh, mạnh thì có thể dùng hóa trị trước. Với BN có bộc lộ quá mức thụ thể yếu tố phát triển biểu mô 2 (Her2), phác đồ hóa chất kết hợp với Trastuzumab là một trong những lựa chọn ưu tiên giúp kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống cho BN. BN nhóm bộ ba âm tính thì điều trị chủ yếu vẫn là hóa trị, gần đây những BN có PDL1 dương tính có thể điều trị hóa trị kết hợp với thuốc kháng PDL1. Ngoài ra, các phương pháp điều trị kết hợp tại chỗ như phẫu thuật, xạ trị cũng được phối hợp để nâng cao hiệu quả điều trị cho các BN này [2], [3]. Theo nghiên cứu tác giả Sean Seltzer và cộng sự (2020), kết quả cho thấy dnMBC có thời gian sống thêm toàn bộ được cải thiện so với rMBC (36 so với 12 tháng) có ý nghĩa thống kê [4]. Cũng theo nghiên cứu của tác giả Lao C và CS (2021) tiến hành trên 2177 BN MBC (667 dnMBC và 1510 rMBC) cho kết quả thời gian sống trung bình của bệnh nhân dnMBC là 26 tháng so với 18 tháng đối với rMBC, và khẳng định rằng BN dnMBC có tiên lượng tốt hơn nhiều so với những BN bị bệnh tái phát [5]. Tại Việt Nam, cho đến nay còn nhiều BN UTV di căn mới chẩn đoán không có đủ điều kiện để tiếp cận với các thuốc ức chế CDK4/6, kháng Her2, miễn dịch, bởi đây là những phác đồ chi phí cao, bảo hiểm y tế chưa chi trả hoặc chỉ trả 1 phần, cho nên hóa trị toàn thân vẫn là một phương pháp được ưu tiên lựa chọn bước 1 bởi tính sẵn có, hiệu quả cũng như phù hợp với điều kiện kinh tế người bệnh. Chúng ta đã có nhiều nghiên cứu về hóa trị toàn thân trên các BN UTV tái phát di căn, tuy nhiên nhóm bệnh nhân UTV di căn mới chẩn đoán hầu như chưa có nghiên cứu nào được thực hiện riêng biệt. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm

sàng, cận lâm sàng và đánh giá tỷ lệ đáp ứng, độc tính của hóa trị toàn thân nhóm BN ung thư vú di căn mới chẩn đoán.

## **2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 69 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú di căn mới chẩn đoán tại Bệnh viện K từ tháng 01/2018 đến tháng 6/2022.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

Bệnh nhân nữ, tuổi từ 18 trở lên.

Được chẩn đoán ung thư vú giai đoạn IV theo AJCC 2017 tại thời điểm ban đầu chẩn đoán.

Chẩn đoán giai đoạn UTV di căn xác định bằng lâm sàng, xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: Siêu âm, XQ, CT, IRM, xạ hình xương, PET- CT...

Chẩn đoán mô bệnh học là UTV xác định trên bệnh phẩm sinh thiết tại u vú, hạch, các vị trí di căn khác và được đọc tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K. Nếu BN được sinh thiết u tại cơ sở y tế khác thì kết quả sẽ được hội chẩn xác nhận lại tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện K.

Xét nghiệm hóa mô miễn dịch: ER, PR, Her2-neu, Ki67.

Bệnh nhân hoàn toàn chưa sử dụng phương pháp điều trị toàn thân nào trước đó như hóa trị, nội tiết, đích, miễn dịch...

Bệnh nhân không có đủ điều kiện kinh tế để điều trị thuốc kháng Her2 trong trường hợp Her2-neu dương tính hoặc điều trị bằng thuốc ức chế CDK 4/6 trong trường hợp thụ thể nội tiết dương tính, thuốc kháng PDL1 với nhóm bộ ba âm tính.

Các chức năng gan, thận, tủy xương bình thường.

Chỉ số tổng máu thất trái trước điều trị LVEF  $\geq 55\%$ .

Bệnh nhân được điều trị ổn định các bệnh lý mãn tính: Tăng huyết áp, đái tháo đường...

Được hóa trị bước 1 với phác đồ chứa anthracycline, taxan hoặc phối hợp anthracycline-taxan hoặc taxan đơn trị tại Bệnh viện K từ năm 01/2018 đến tháng 6/2022.

Bệnh nhân có thể được điều trị giảm nhẹ bằng các phương pháp phối hợp khác trước, trong hoặc sau hóa trị: xạ trị giảm đau, xạ trị não...

Bệnh nhân tiếp tục điều trị các phương pháp toàn thân sau hóa trị bước đầu: Hóa trị duy trì, nội tiết,...

Các BN được điều trị ít nhất là 3 chu kỳ hóa trị.

Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

Ung thư vú tái phát di căn (rMBC).

Điều trị trước hóa trị bằng các phương pháp toàn thân khác như: Nội tiết, miễn dịch, hóa trị, đích,...

Bệnh nhân bỏ dở điều trị, không đủ số đợt hóa trị.

Bệnh nhân mắc các bệnh lý cấp tính, mạn tính trầm trọng khác.

Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.

Bệnh nhân không đạt 1 trong những tiêu chuẩn lựa chọn ở trên.

## **2.2. Địa điểm nghiên cứu**

Bệnh viện K.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

**Cỡ mẫu nghiên cứu:** Tính theo công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ.

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times PQ}{d^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu cần cho nghiên cứu;

P: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu của Rajendra Badwe (2015) [6]. P = 0,6;

Q = 1 - P;

$\alpha$ : Xác suất sai lầm loại I;

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

d: Khoảng sai lệch mong muốn chọn là 0,15.

Từ công thức trên cho thấy cỡ mẫu tối thiểu là 64 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành trên 69 bệnh nhân.

## **2.4. Các bước tiến hành**

Lập danh sách các ca bệnh ung thư vú di căn mới chẩn đoán từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên hồ sơ bệnh án và trực tiếp thăm khám hỏi bệnh (thu tuyển hồi cứu và tiền cứu).

Thu thập các biến số nghiên cứu, bao gồm:

+ Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, lý do vào viện.

+ Đặc điểm cận lâm sàng.

+ Giai đoạn T, N, tạng di căn, thể mô bệnh học, hóa mô miễn dịch.

+ Phác đồ điều trị, số chu kỳ điều trị.

+ Độc tính và đáp ứng lâm sàng sau từng chu kỳ điều trị.

+ Tỷ lệ đáp ứng: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, tiến triển sau 3 chu kỳ, 6 chu kỳ. Đáp ứng của BN được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

+ Độc tính hóa trị được đánh giá theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

## 2.5. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

## 2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, không có tính chất can thiệp, nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều

trị bệnh. Số liệu trung thực khách quan.

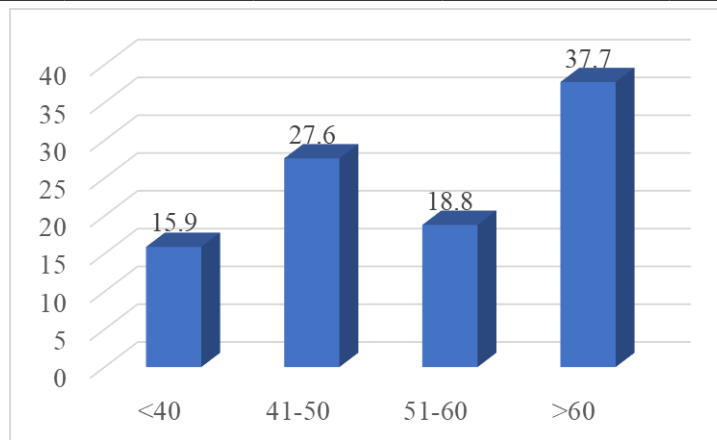
## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.1.1. Đặc điểm tuổi

*Bảng 1 và Biểu đồ 1: Đặc điểm tuổi của bệnh nhân*

|      | n  | Nhỏ nhất | Lớn nhất | Trung bình | Độ lệch chuẩn |
|------|----|----------|----------|------------|---------------|
| Tuổi | 69 | 32       | 78       | 53,3       | 11,6          |



Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của BN tại thời điểm chẩn đoán là  $53,3 \pm 11,6$ ,

cao nhất là 78 tuổi, thấp nhất là 32 tuổi, nhóm tuổi thường gặp nhất là > 60 tuổi, chiếm tỷ lệ 37,7%.

#### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

*Bảng 2: Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng*

| Đặc điểm       |                        | n  | Tỷ lệ (%) |
|----------------|------------------------|----|-----------|
| Lý do vào viện | Sờ thấy u vú           | 44 | 63,7      |
|                | Chảy dịch núm vú       | 3  | 4,3       |
|                | U loét sùi, tụt núm vú | 14 | 20,2      |
|                | Sưng nề vú             | 6  | 8,7       |
|                | Sờ thấy hạch nách      | 2  | 2,9       |
| Giai đoạn T    | T1                     | 3  | 4,3       |
|                | T2                     | 22 | 31,2      |
|                | T3                     | 17 | 25,4      |
|                | T4                     | 27 | 39,1      |

| Đặc điểm         |                              | n  | Tỷ lệ (%) |
|------------------|------------------------------|----|-----------|
| Giai đoạn N      | N0                           | 1  | 1,4       |
|                  | N1                           | 14 | 20,3      |
|                  | N2                           | 36 | 52,2      |
|                  | N3                           | 18 | 26,1      |
| Vị trí di căn    | Xương                        | 40 | 57,9      |
|                  | Gan                          | 22 | 31,9      |
|                  | Phổi                         | 23 | 33,3      |
|                  | Màng phổi                    | 3  | 4,3       |
|                  | Hạch trung thất              | 3  | 4,3       |
| Số vị trí di căn | Một vị trí                   | 34 | 40,5      |
|                  | ≥ 2 vị trí                   | 35 | 59,5      |
| Thể mô bệnh học  | Carcinoma thể ống xâm nhập   | 62 | 89,8      |
|                  | Carcinoma tiểu thùy xâm nhập | 5  | 7,2       |
|                  | Carcinoma nhầy               | 2  | 3,0       |
| Thụ thể nội tiết | ER dương tính                | 39 | 56,5      |
|                  | PR dương tính                | 31 | 44,9      |
|                  | ER và/hoặc PR dương tính     | 44 | 63,8      |
|                  | ER và PR âm tính             | 25 | 36,2      |
| Thụ thể Her2/neu | Her-2/neu (-)/ (+)           | 37 | 53,6      |
|                  | Her-2/neu (++)               | 5  | 7,2       |
|                  | Her-2/neu (+++)              | 27 | 39,2      |

Nhận xét:

Lý do vào viện thường gặp nhất là sờ thấy u vú (63,7%). Các khối u T4 chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,1%. Hạch N2 thường gặp nhất với tỷ lệ 52,2%. Vị trí di căn thường gặp nhất là xương, chiếm tỷ lệ 57,9%; di căn từ 2 vị trí trở lên hay gặp nhất

chiếm tỷ lệ 59,5%. Thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất là carcinoma thể ống xâm nhập (89,8%). Tỷ lệ BN có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính và có Her-2/neu (+++) lần lượt là 63,8% và 39,2%.

### 3.2. Kết quả điều trị

*Bảng 3: Phác đồ hóa chất*

| Các phác đồ                |                       | N  | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------|-----------------------|----|-----------|
| Phối hợp chứa Anthracyclin | AC                    | 10 | 15,9      |
|                            | FEC                   | 1  |           |
| Phối hợp chứa Taxan        | PC                    | 15 | 26,1      |
|                            | TC                    | 2  |           |
|                            | Docetaxel-Capecitabin | 1  |           |
| Anthracyclin-Taxan         | TA                    | 5  | 17,4      |
|                            | PE                    | 7  |           |
| Taxan đơn trị              | Paclitaxel/Docetaxel  | 28 | 40,6      |

Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN chủ yếu được hóa trị bước 1 với phác đồ có Anthracyclin và/hoặc Taxan. Trong đó, tỷ lệ BN được điều trị

phác đồ phối hợp chứa Anthracyclin là 15,9%; phác đồ phối hợp chứa Taxan là 26,1%; phối hợp Anthracyclin-Taxan là 17,4%; và BN điều trị Taxan đơn trị chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,6%.

*Bảng 4: Đáp ứng điều trị*

| Đáp ứng         | Sau 3 chu kỳ |           | Sau 6 chu kỳ |           |
|-----------------|--------------|-----------|--------------|-----------|
|                 | Số BN        | Tỷ lệ (%) | Số BN        | Tỷ lệ (%) |
| Hoàn toàn       | 0            | 0         | 3            | 4,9       |
| Một phần        | 54           | 78,4      | 28           | 45,9      |
| Bệnh ổn định    | 7            | 10,1      | 19           | 31,1      |
| Bệnh tiến triển | 8            | 11,6      | 11           | 18,1      |
| Tổng số         | 69           | 100       | 61           | 100       |

Nhận xét:

Sau 3 chu kỳ có 54 BN đạt được đáp ứng, chiếm 78,4%, có 8 BN tiến triển sau 3 chu kỳ. Sau

6 chu kỳ, tỷ lệ BN đạt được đáp ứng hoàn toàn là 4,9%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 45,9%. Có 11 BN tiến triển sau điều trị chiếm tỷ lệ 18,1%.

*Bảng 5: Độc tính của phác đồ điều trị*

| Độc tính               | Số BN      | Độc tính độ 1-2 | Độc tính độ 3-4 |
|------------------------|------------|-----------------|-----------------|
| Thiếu máu              | 17 (24,6%) | 17 (24,6%)      | 0 (0%)          |
| Hạ BC                  | 56,5%      | 40,5%           | 2,9%            |
| Hạ BCTT                | 35 (50,7%) | 27 (39,1)       | 8 (11,6%)       |
| Hạ tiểu cầu            | 3 (4,3%)   | 3 (4,3%)        | 0 (0%)          |
| Tăng men gan           | 20 (29%)   | 19 (27,6%)      | 1 (1,4%)        |
| Hội chứng bàn tay-chân | 12 (17,4%) | 12 (17,4%)      | 0 (0%)          |
| Nôn, buồn nôn          | 8 (3,1%)   | 8 (3,1%)        | 0 (0%)          |
| Thần kinh ngoại vi     | 25 (36,2%) | 23 (33,3)       | 2 (2,9%)        |

Nhận xét:

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 24,6%; 56,5% và 4,3%. Thiếu máu và hạ tiểu cầu chỉ gặp độ 1 và 2. Có 8 BN hạ bạch cầu độ 4. Ngoài độc tính trên huyết học thì độc tính tăng men gan và độc tính thần kinh ngoại vi cũng khá thường gặp với tỷ lệ là 29% và 36,2%, các độc tính này chủ yếu ở độ 1.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ bạch cầu tổng là 56,5%, trong đó chủ yếu là độ 1 (28,9%) và độ 2 (11,6%); hạ độ 3 chiếm tỷ lệ thấp là 2,9%, không có BN nào hạ BC độ 4. Hạ bạch cầu trung tính chiếm tỷ lệ 50,7%, trong đó độ 3, 4 chiếm tỷ lệ thấp là 8,7% và 2,9%.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tính từ tháng 01/2018 đến tháng 6/2022, có 69 BN ung thư vú di căn mới chẩn đoán đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của BN tại thời điểm chẩn đoán là  $53,3 \pm 11,6$ . Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mai Lan (2010) trên 51 BN, tuổi trung bình là  $54,63 \pm 8,67$ ; độ tuổi hay gặp là 51÷65 tuổi [7]. Amari Masakazu (2006) nghiên cứu trên 84 BN ung thư vú di căn cho kết quả trung bình 56 tuổi [8].

Sờ thấy u vú là lý do vào viện thường gặp nhất (63,7%). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Nhật Tân với tỷ lệ là 67,9% [9] và tác giả Dawood (2008) với khoảng 65÷67% BN phát hiện ung thư vú do sờ thấy u vú [10]. Tỷ lệ BN đến viện vì u vú sùi loét, tụt núm vú chiếm tỷ lệ cao là 20,2%, cao hơn nhiều so với tác giả Nguyễn Nhật Tân 0,5%. Giải thích trong nghiên cứu của Nguyễn Nhật Tân là các BN giai đoạn I-IIIa, còn trong nghiên cứu của chúng tôi là các

BN giai đoạn IV. Điều này cũng phù hợp với thực tế lâm sàng rằng các khối u lớn thường đã tiến triển trong thời gian dài và đã di căn xa.

Kích thước u và tình trạng hạch là hai yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTV. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ BN khối u T4, chiếm 39,1%, các khối u T3 chiếm tỷ lệ 25,4%, các khối u T2 chiếm tỷ lệ 31,2%. Hạch N2 chiếm tỷ lệ cao nhất 52,2%, tiếp đến là N3 chiếm tỷ lệ 26,1%. Kết quả này tương tự tác giả Dawood (2008) khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của các BN UTV giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ các BN khối u T3 và T2 tương ứng là 25,8 và 25,7%, hạch N2 chiếm tỷ lệ 47,9% [10]. Điều này có thể lý giải do ở giai đoạn di căn, khối u tại chỗ đã tiến triển trong thời gian dài nên kích thước lớn và xâm lấn xung quanh, di căn hạch nách.

Xương là vị trí di căn thường gặp nhất trong ung thư vú [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN có di căn xương chiếm tỷ lệ cao nhất là 57,9%; tương tự kết quả của Dawood là 55,6% [10]. Tỷ lệ di căn phổi và gan trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 33,3% và 31,9%; tương tự nghiên cứu của Amari Masakazu (2006) cũng cho kết quả di căn xương và phổi là hay gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 61,9% và 44% [8].

Carcinoma thể ống xâm nhập là thể mô bệnh học thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (89,8%), tiếp theo là carcinoma tiểu thùy xâm nhập (7,2%). Một số nghiên cứu khác cũng nhận thấy rằng carcinoma thể ống xâm nhập là thể thường gặp nhất, như nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (79%), Nguyễn Nhật Tân (74%) và Marine Gilabert (75%) [9], [12], [13].

### 4.2. Kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN hóa trị với phác đồ phối hợp có Anthracyclin (chiếm 15,9%) hoặc Taxan (chiếm 26,1%) hoặc phối hợp Anthracyclin-Taxan (chiếm 17,4%), tỷ lệ BN hóa trị đơn trị với Taxan chiếm tỷ lệ cao nhất với

28/69 (40,6%). Nhóm tuổi >60 chiếm tỷ lệ cao nhất, nhóm này thường thể trạng yếu, nhiều bệnh lý phối hợp, đồng thời với nhóm di căn xương, di căn nhiều vị trí chiếm tỷ lệ cao hơn nên ưu tiên lựa chọn hóa trị đơn trị với Taxan là phù hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN chủ yếu điều trị hóa chất phối hợp là do các BN đều được chẩn đoán giai đoạn di căn ngay từ đầu, chưa điều trị phác đồ hóa chất nào trước đó, đánh giá thể trạng, các bệnh lý phối hợp cho phép khả năng dung nạp thuốc tốt, đồng thời tỷ lệ BN di căn xương, di căn tạng cao, có hay không kèm theo khủng hoảng tạng, BN không có điều kiện điều trị các thuốc kháng Her2, ức chế CDK 4/6, kháng PDL-1 thì lựa chọn hóa chất phối hợp nhằm đạt đáp ứng nhanh, hiệu quả cũng như độc tính dung nạp được là phù hợp ở những đối tượng BN này.

Phác đồ hóa chất có Anthracyclin và/hoặc Taxan ban đầu đều cho tỷ lệ đáp ứng cao trên BN ung thư vú di căn mới chẩn đoán. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng một phần sau 3 đợt và 6 đợt là 78,3% và 45,9%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hòa (2013) với tỷ lệ BN đáp ứng toàn bộ và đáp ứng một phần là 53,5% và 44,2% [14]. SledgeWG và CS (2003) thực hiện nghiên cứu pha III trên 739 BN UTV giai đoạn IV về tác dụng hóa chất đơn trị doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>); paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) và phối hợp doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) với paclitaxel (150 mg/m<sup>2</sup>) cho kết quả như sau: Tỷ lệ đáp ứng là 36% ở nhóm đơn trị doxorubicin, ở nhóm đơn trị paclitaxel là 34%, ở nhóm điều trị phối hợp và 47%, khác biệt có ý nghĩa thống kê [15]. Trong nghiên cứu tác giả Dawood và cộng sự (2010) tiến hành trên 3524 BN UTV di căn mới chẩn đoán và UTV tái phát, di căn được hóa trị bước đầu cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình của BN UTV di căn mới chẩn đoán và nhóm BN tái phát, di căn lần lượt là 39,2 và 27,2 tháng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và khẳng định rằng

BN UTV di căn mới chẩn đoán có kết quả điều trị vượt trội so với nhóm UTV tái phát [16].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ bạch cầu tổng là 56,5%, trong đó chủ yếu là độ 1 (28,9%) và độ 2 (11,6%); hạ độ 3 chiếm tỷ lệ thấp là 2,9%, không có BN nào hạ BC độ 4. Hạ bạch cầu trung tính chiếm tỷ lệ 50,7%, trong đó độ 3, 4 chiếm tỷ lệ thấp là 8,7% và 2,9%. Tỷ lệ hạ HST và tiểu cầu thấp, tương ứng là 24,6% và 8,0%, chỉ gặp hạ độ 1 và 2. Kết quả của chúng tôi cao hơn với tác giả Nguyễn Bá Đức (2004) nghiên cứu trên 41 BN UTV di căn cho thấy tỷ lệ hạ bạch cầu tổng là 40%, bạch cầu hạt là 37,5% [17]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn và các phác đồ hóa trị bước 1 nhiều hơn, trong khi nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bá Đức chỉ đánh giá độc tính của phác đồ phối hợp taxane và doxorubicin trên nhóm BN UTV di căn. Tỷ lệ BN tăng GOT và/hoặc GPT là 29,0%, chủ yếu là độ 1,2. Không có BN nào độc tính trên thận. Độc tính nôn/buồn nôn chiếm tỷ lệ 5,8%, chỉ gặp ở độ 1. Hội chứng bàn tay - chân chiếm 17,4%, thần kinh ngoại vi gặp ở 36,2%. Các độc tính thường gặp nhưng ở mức độ nhẹ (độ 1,2).

Các phác đồ hóa chất có hiệu quả cao và an toàn trên những BN UTV di căn mới chẩn đoán, không có BN nào có biến chứng nguy hiểm đến tính mạng.

## 5. KẾT LUẬN

Trên bệnh nhân ung thư vú di căn mới chẩn đoán, hóa trị mang lại hiệu quả với tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ lần lượt là 78% và 50,8%. Về độc tính, chủ yếu gặp độc tính trên hệ tạo huyết với tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 50,7%. Các độc tính khác như tăng men gan, độc tính thần kinh ngoại vi thường gặp nhưng ở mức độ nhẹ (độ 1, 2).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. Aug 2021;21(4):302-308. doi:10.1016/j.clbc.2021.01.017
- [2]. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(7):456-463.
- [3]. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. Nov 2009;20(11):1771-85. doi:10.1093/annonc/mdp261
- [4]. Seltzer S, Corrigan M, O'Reilly S. The clinicomolecular landscape of de novo versus relapsed stage IV metastatic breast cancer. Exp Mol Pathol. 2020 Jun;114:104404.
- [5]. Lao C, Kuper-Hommel M, Elwood M et al, (2021). Characteristics and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer in New Zealand. Breast Cancer. 2021 Mar;28(2):387-397.
- [6]. Rajendra Badwe, Rohini Hawaldar, Nita Nair et al, (2015), Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial, Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1380-8.
- [7]. Nguyễn Thị Mai Lan (2010), Đánh giá hiệu quả điều trị và độc tính của phác đồ Lipodox đơn thuần trên bệnh nhân ung thư vú tái phát và hoặc di căn tại Bệnh viện K, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [8]. Amari M, Ishida T, Takeda M, Ohuchi N. Capecitabine monotherapy is efficient and safe in all line settings in patients with metastatic and advanced breast cancer. Japanese journal of clinical oncology. 2010;40(3):188-193.
- [9]. Nguyễn Nhật Tân (2004), Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật Patey trong điều trị ung thư vú giai đoạn I, II, IIIa tại Bệnh viện K Hà Nội, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường đại học Y Hà Nội.
- [10]. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(30):4891.
- [11]. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological - radiological correlations and prognostic features. Br J Cancer. Aug 18 2003;89(4):660-5. doi:10.1038/sj.bjc.6601198
- [12]. Tạ Văn Tờ (2004), Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú, Luận án tiến sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
- [13]. Gilabert M, Bertucci F, Esterni B, et al. Capecitabine after anthracycline and taxane exposure in HER2-negative metastatic breast cancer patients: response, survival and prognostic factors. Anticancer Res. Mar 2011;31(3):1079-86.

- [14]. Nguyễn Thị Hòa (2013), Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bước một phác đồ paclitaxel- doxorubicin (TA) trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn IV, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [15]. SledgeWG, Neuberg D, Bernado P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21(4):588.
- [16]. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. Annals of Oncology. Volume 21, Issue 11P2169- 2174 November 2010.
- [17]. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuần và CS. Bước đầu đánh giá kết quả và độc tính phác đồ phối hợp taxane và doxorubicin trong điều trị ung thư vú di căn. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh. Tập 2, phụ bản 8, 2004, trang 187-192.

## **ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DI CĂN HẠCH NÁCH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN T1, T2 TẠI BỆNH VIỆN K CƠ SỞ 2**

**Nguyễn Quang Anh<sup>1\*</sup>, Phạm Tuấn Đạt<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Thái<sup>1</sup>, Đỗ Anh Tú<sup>1</sup>, Vũ Thanh Phương<sup>1</sup>,  
Nguyễn Văn Hải<sup>1</sup>, Phùng Văn Dũng<sup>1</sup>, Nguyễn Đức Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Tiến Mạnh<sup>1</sup>**

### **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Đánh giá tình trạng di căn hạch nách và các yếu tố liên quan dự báo tình trạng di căn hạch nách của các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn T1, T2 tại Bệnh viện K cơ sở 2.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 71 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn T1, T2 được phẫu thuật cắt tuyến vú hoặc bảo tồn có vết hạch nách tại Bệnh viện K cơ sở 2 từ tháng 9/2023 đến tháng 6/2024.

**Kết quả:** Tỷ lệ di căn hạch nách là 39,4%, trong đó 35,2% di căn 1-3 hạch, 4,2% có di căn từ 4 hạch trở lên. Đánh giá hạch nách bằng lâm sàng có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp (57 % và 81%), tỷ lệ âm tính giả 33,3%. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu trên 40 tuổi (85,9%). Vị trí u hay gặp nhất là 1/4 trên ngoài (53,5%), tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn u T1 và T2 lần lượt là 50,7% và 49,3%. Thê giải phẫu bệnh hay gặp nhất là Carcinoma xâm nhập typ không đặc hiệu (94,4%), độ II (90,1%). Phân nhóm phân tử hay gặp nhất là luminal A với 43,6%, đa số bệnh nhân có chỉ số ki 67 cao (98,6%). Đa số bệnh nhân có số hạch vét được từ 10 trở lên (81,7%). Tình trạng bộc lộ quá mức HER2-Neu là yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch nách có ý nghĩa thống kê ( $p=0.026$ ).

**Kết luận:** Ung thư vú thường di căn hạch nách, kể cả khi u có kích thước nhỏ. Chẩn đoán lâm sàng trước mổ có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp. Bác sĩ lâm sàng cần có thái độ cẩn trọng trong đánh giá, lựa chọn phương án điều trị ở nhóm bệnh nhân trên.

**Từ khóa:** Ung thư vú, hạch nách, di căn hạch, giai đoạn T1, T2.

## **EVALUATION OF AXILLARY LYMPH NODE METASTASES AND PREDICTIVE FACTORS IN STAGE T1,T2 BREAST CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL FACILITY 2**

### **<sup>1</sup>Bệnh viện K**

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Anh

Email: quanganhyd@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 25/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **ABSTRACT:**

**Objectives:** Evaluate the status of axillary lymph node metastasis and related factors predicting the status of axillary lymph node metastasis in patients with stage T1, T2 breast cancer at K Hospital, facility 2.

**Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 71 patients with stage T1, T2 breast cancer who underwent mastectomy or breast-conserving surgery with axillary lymph node dissection at K Hospital, facility 2 from september 2023 to June 2024.

**Results:** The rate of axillary lymph node metastasis was 39.4%, of which 35.2% had 1-3 lymph node metastases, 4.2% had 4 or more lymph nodes metastases. Clinical assessment of axillary lymph nodes had low sensitivity and specificity (57% and 81%), with a false negative rate of 33.3%. The majority of patients in the study were over 40 years old (85.9%). The most common tumor location was the upper outer quadrant (53.5%), the proportion of patients with T1 and T2 tumor stages was 50.7% and 49.3%, respectively. The most common histopathological type was invasive carcinoma of the non-specific type (94.4%), grade II (90.1%). The most common molecular subtype was luminal A with 43.6%, most patients had a high ki67 index (98.6%). Most patients had 10 or more dissected lymph nodes (81.7%). HER2-Neu overexpression was a statistically significant factor affecting axillary lymph node metastasis ( $p=0.026$ ).

**Conclusion:** Breast cancer often metastasizes to the axillary lymph nodes, even when the tumor is small. Preoperative clinical diagnosis has low sensitivity and specificity. Clinicians need to be cautious in evaluating and choosing treatment options for this group of patients.

**Keywords:** Breast cancer, axillary lymph nodes, lymph node metastasis, stage T1, T2.

## **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở nữ. Theo GLOBOCAN năm 2018, trên thế giới có 2.088.849 ca mắc mới và có 626.679 ca tử vong do UTV. Tại Việt Nam, có 15.229 ca mắc mới, chiếm 20,6% trong số các ung thư ở nữ giới và 6.103 ca tử vong. Mặc dù có một số yếu tố tiên lượng mới, di căn hạch nách vẫn là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với nguy cơ tái phát và khả năng sống thêm ở bệnh nhân UTV xâm lấn. Cắt tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm vét hạch nách đã trở thành phẫu thuật tiêu chuẩn trong điều trị ung thư vú giai đoạn I-III.

Tuy nhiên, có nguy cơ gây ra các biến chứng như mất cảm giác, giảm khả năng vận động của

cánh tay và phù bạch huyết [2]. Trong những năm gần đây, sinh thiết hạch cửa đã trở thành phương pháp thay thế vét hạch nách thường quy ở những bệnh nhân UTV không phát hiện hạch nách trên lâm sàng. Dù vậy, sinh thiết hạch cửa mất nhiều thời gian và đòi hỏi một nhóm đa chuyên khoa bao gồm bác sĩ phẫu thuật, chuyên gia y học hạt nhân, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, bác sĩ giải phẫu bệnh nếu rất khó để triển khai đại trà tại Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để xác định tỷ lệ di căn hạch giúp cho việc điều trị, tiên lượng, từ đó tìm hiểu các chiến lược khác nhau để giảm tai biến liên quan đến phẫu thuật nạo hạch ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-II, đồng thời nghiên cứu này góp phần làm tiền đề để triển khai kỹ thuật sinh thiết hạch lymphatic, hướng tới một phương pháp phẫu thuật có chọn lọc hơn.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

71 bệnh nhân được chẩn đoán UTV giai đoạn T1, T2 được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 9/2023 đến tháng 6/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân nữ, được chẩn đoán UTV, giai đoạn T1, T2 theo AJCC 2017.

Được phẫu thuật cắt tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn + vét hạch nách.

Có kết quả mô bệnh học sau mổ khẳng định ung thư biểu mô tuyến vú theo phân loại của WHO 2019.

Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Đã được điều trị hóa chất, tia xạ trước phẫu thuật.

Đã can thiệp trước đó vào vùng nách.

UTV liên quan đến thai kì, ung thư vú hai bên, ung thư vú tái phát, hoặc kèm bệnh ung thư khác.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0. Các yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch nách được đưa vào phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến, với giá trị  $p < 0.05$  có ý nghĩa thống kê.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

*Bảng 1: Tỷ lệ di căn hạch nách sau mổ*

|              | Số bệnh nhân | Tỷ lệ |
|--------------|--------------|-------|
| Không di căn | 43           | 60,6% |
| Di căn       | 28           | 39,4% |
| pN1          | 25           | 35,2% |
| pN2          | 3            | 4,2%  |

Nhận xét:

35,2% di căn 1-3 hạch, 4,2% có di căn từ 4 hạch trở lên.

Tỷ lệ di căn hạch nách là 39,4%, trong đó

*Bảng 2: Kết quả di căn hạch nách theo tình trạng hạch nách trên siêu âm*

| Tình trạng hạch lâm sàng | pN(-)       | pN(+)       | Tổng |
|--------------------------|-------------|-------------|------|
| cN(-)                    | 35<br>74,5% | 12<br>25,5% | 47   |
| cN(+)                    | 8<br>33,3%  | 16<br>66,7% | 24   |
| Tổng số bệnh nhân        | 43          | 28          | 71   |

Nhận xét:

nhảy = 16/28 (57%); độ đặc hiệu = 35/43 (81,4%), tỷ lệ âm tính giả 33,3%

Đánh giá di căn hạch nách bằng siêu âm có độ

*Bảng 3: Tình trạng di căn hạch và một số yếu tố liên quan*

|                |                |       | Di căn hạch |       | Tổng   | p     |
|----------------|----------------|-------|-------------|-------|--------|-------|
|                |                |       | pN(-)       | pN(+) |        |       |
| Tuổi           | <40            |       | 4           | 6     | 10     | 0,177 |
|                |                |       | 40,0%       | 60,0% | 14,10% |       |
|                | >=40           |       | 39          | 22    | 61     |       |
|                |                |       | 63,9%       | 36,1% | 85,90% |       |
| Vị trí u       | trung tâm      |       | 8           | 4     | 12     | 0,106 |
|                |                |       | 66,7%       | 33,3% | 16,90% |       |
|                | 1/4 Trên ngoài |       | 26          | 12    | 38     |       |
|                |                |       | 68,4%       | 31,6% | 53,50% |       |
|                | 1/4 dưới ngoài |       | 6           | 4     | 10     |       |
|                |                |       | 60,0%       | 40,0% | 14,10% |       |
|                | 1/4 Trên trong |       | 1           | 6     | 7      |       |
|                |                |       | 14,3%       | 85,7% | 9,90%  |       |
| 1/4 dưới trong |                | 2     | 2           | 4     |        |       |
|                |                | 50,0% | 50,0%       | 5,60% |        |       |
| Kích thước u   | <= 2 cm        |       | 22          | 14    | 36     | 0,924 |
|                |                |       | 61,1%       | 38,9% | 50,70% |       |
|                | 2- <=5 cm      |       | 21          | 14    | 35     |       |
| Thể GPB        | NST            |       | 60,0%       | 40,0% | 49,30% | 0,644 |
|                |                |       | 41          | 26    | 67     |       |
|                |                |       | 61,2%       | 38,8% | 94,40% |       |
|                | Tiểu thùy XN   |       | 2           | 2     | 4      |       |
|                |                |       | 50,0%       | 50,0% | 5,60%  |       |
| Độ mô học      | I              |       | 1           | 0     | 1      | 0,676 |
|                |                |       | 100,0%      | 0,0%  | 1,40%  |       |
|                | II             |       | 38          | 26    | 70     |       |
|                |                |       | 59,4%       | 40,6% | 90,10% |       |
|                | III            |       | 4           | 2     | 6      |       |
|                |                |       | 66,7%       | 33,3% | 8,50%  |       |
| ER             | Âm tính        |       | 14          | 12    | 26     | 0,379 |
|                |                |       | 53,8%       | 46,2% | 36,60% |       |
|                | Dương tính     |       | 29          | 16    | 45     |       |
|                |                |       | 64,4%       | 35,6% | 63,40% |       |

|                   |                   |       | Di căn hạch |       | Tổng   | p     |
|-------------------|-------------------|-------|-------------|-------|--------|-------|
|                   |                   |       | pN(-)       | pN(+) |        |       |
| PR                | Âm tính           |       | 20          | 14    | 34     |       |
|                   |                   |       | 58,8%       | 41,2% | 47,90% |       |
|                   | Dương tính        |       | 23          | 14    | 37     |       |
|                   |                   |       | 62,2%       | 37,8% | 52,10% |       |
| HER               | Âm tính           |       | 35          | 16    | 51     | 0,026 |
|                   |                   |       | 68,6%       | 31,4% | 71,80% |       |
|                   | Dương tính        |       | 8           | 12    | 20     |       |
|                   |                   |       | 40,0%       | 60,0% | 28,20% |       |
| Ki67              | <20%              |       | 1           | 0     | 1      | 1     |
|                   |                   |       | 100,0%      | 0,0%  | 1,40%  |       |
|                   | >=20%             |       | 42          | 28    | 70     |       |
|                   |                   |       | 60,0%       | 40,0% | 98,60% |       |
| Phân nhóm phân tử | Luminal A         |       | 21          | 10    | 31     | 0,085 |
|                   |                   |       | 67,7%       | 32,3% | 43,60% |       |
|                   | Luminal B, Her2 - |       | 6           | 0     | 6      |       |
|                   |                   |       | 100,0%      | 0,0%  | 8,50%  |       |
|                   | luminal B, her2 + |       | 4           | 6     | 10     |       |
|                   |                   |       | 40,0%       | 60,0% | 14,10% |       |
|                   | Her2 +            |       | 4           | 6     | 10     |       |
|                   |                   |       | 40,0%       | 60,0% | 14,10% |       |
|                   | Bộ ba âm tính     |       | 8           | 6     | 14     |       |
| 57,1%             |                   | 42,9% | 19,70%      |       |        |       |
| Số hạch vét được  | <10               |       | 5           | 8     | 13     | 0,071 |
|                   |                   |       | 38,5%       | 61,5% | 18,30% |       |
|                   | >=10              |       | 38          | 20    | 58     |       |
|                   |                   |       | 65,5%       | 34,5% | 81,70% |       |

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu trên 40 tuổi (85,9%). Vị trí u hay gặp nhất là 1/4 trên ngoài (53,5%), tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn u T1 và T2 lần lượt là 50,7% và 49,3%. Thở giải phẫu bệnh hay gặp nhất là Carcinoma xâm nhập typ không đặc hiệu (94,4%), độ II (90,1%). Phân nhóm phân tử hay gặp nhất là luminal A với 43,6%, đa số bệnh nhân có chỉ số ki67 cao (98,6%). Đa số bệnh nhân có số hạch vét được từ 10 trở lên (81,7%). Tình

trạng bộc lộ quá mức HER2-Neu là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch nách có ý nghĩa thống kê (p=0.026).

#### 4. BÀN LUẬN

Tỷ lệ di căn hạch nách trong nhóm bệnh nhân ung thư vú giai đoạn T1,T2 là 39,4%, tương đương với các nghiên cứu trên thế giới như của Chua với 41%, Saleh với 35,5% và các nghiên cứu tại Việt Nam như của Lê Hồng Quang với 38,5% [3-

5]. Trong đó, 25 bệnh nhân có di căn hạch N1 chiếm 35,2%, 3 bệnh nhân di căn hạch N2 chiếm 4,2%. Đánh giá tình trạng di căn hạch trước mổ bằng siêu âm đem lại kết quả với độ nhạy thấp (57%), tỷ lệ âm tính giả cao 33,3%, do đó chưa đủ để đánh giá tình trạng di căn hạch trước mổ. Đặc điểm này phù hợp với các nghiên cứu trước đây và việc xác định các yếu tố ảnh hưởng để dự đoán tình trạng di căn hạch là rất cần thiết.

Kích thước khối u đã được chứng minh là yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch trong các nghiên cứu trước đây, kích thước u càng lớn tỷ lệ di căn hạch càng cao [4], [6]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân T2 ( $u > 2$  cm) có tỷ lệ di căn hạch là 40%, cao hơn nhóm bệnh nhân T1 với tỷ lệ di căn hạch 38,9%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0.924$ . Ung thư vú hay gặp nhất ở vị trí 1/4 trên ngoài và có xu hướng di căn hạch cao hơn các vị trí khác, tuy nhiên kết quả này chưa đồng nhất qua các nghiên cứu khác nhau [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 53,5% khối u ở vị trí 1/4 trên ngoài và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ di căn hạch nách giữa các vị trí u với  $p = 0.106$ .

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 94% bệnh nhân có thể giải phẫu bệnh là carcinoma xâm nhập tip không đặc hiệu, 90,1% phân độ mô học 2; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ di căn hạch giữa các thể mô bệnh học và độ mô học. Kết quả này là tương đương với nghiên cứu của Lê Hồng Quang và CS [3].

Họ thụ thể HER và các con đường truyền tín hiệu liên quan đóng vai trò chủ đạo trong sự phát triển và sống sót của tế bào. Khuếch đại HER2 có liên quan đến tiên lượng xấu trong ung thư vú. Các nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính có kích thước u lớn hơn, tỷ lệ di căn hạch cao hơn, thời gian sống không bệnh ngắn hơn [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch ở nhóm HER2 dương tính là 60%,

cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân HER2 âm tính là 31,4% với  $p = 0.026$ . Tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR, tỷ lệ ki67 chưa phải là yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng di căn hạch nách trong nghiên cứu của chúng tôi.

## 5. KẾT LUẬN

Ung thư vú thường di căn hạch nách, kể cả khi u có kích thước nhỏ. Tỷ lệ di căn hạch nách trên các bệnh nhân UTV giai đoạn T1, T2 là 39,4%. Chẩn đoán lâm sàng trước mổ có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp. Bác sĩ lâm sàng cần có thái độ cẩn trọng trong đánh giá, lựa chọn phương án điều trị ở nhóm bệnh nhân trên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6): 394-424.
- [2]. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional Recurrence after Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2010;252(3):426-433.
- [3]. Đánh giá tình trạng di căn hạch nách và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I - III A tại Bệnh viện K. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/2273/2081>.

- [4]. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. ANZ Journal of Surgery. 2001;71(12): 723-728.
- [5]. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K, et al. Prognostic Value of Lymphangiogenesis and Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer. Annals of Surgery. 2004;240(2): 306-312.
- [6]. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. European Journal of Cancer. 2004;40(11):1731-1737.
- [7]. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. The Breast. 2015;24:S26-S35.

# **KHẢO SÁT TÁC DỤNG PHỤ NÔN VÀ BUỒN NÔN DO HÓA TRỊ ẢNH HƯỞNG LÊN CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI KHOA UNG BƯỚU - BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG**

**Nguyễn Thị Ngọc<sup>1\*</sup>, Lê Quốc Tuấn<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Diệu Tó<sup>1</sup>**

## **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ nôn, buồn nôn do hóa trị (CINV) ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống và các yếu tố liên quan đến CINV ở bệnh nhân ung thư vú tại Khoa Ung bướu - Bệnh viện Đà Nẵng.

**Đối tượng:** 52 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-III được điều trị hóa chất hỗ trợ hoặc tân hỗ trợ tại Khoa Ung bướu - Bệnh viện Đà Nẵng từ 01/2022 - 7/2023.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**Kết quả:** 52 bệnh nhân trải qua 288 chu kỳ, số chu kỳ hóa trị có nôn hoặc buồn nôn thì phần lớn đều tác động đến chất lượng cuộc sống ( $FLIE \leq 54$ ), chiếm tỷ lệ lần lượt là 83,2% và 83,3%. Độc tính nôn và buồn nôn xảy ra đa số ở 4 chu kỳ hóa trị đầu tiên và có xu hướng giảm dần ở các chu kỳ tiếp theo. Trong đó, chu kỳ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất về cả độc tính nôn và buồn nôn lần lượt là 55,8% và 48,1%. Các yếu tố như mất ngủ, lo lắng trước truyền hóa trị, mệt mỏi, tiền sử say tàu xe hoặc nôn nghén, mong đợi nôn và/hoặc buồn nôn trước khi bắt đầu truyền hóa trị, nôn/buồn nôn trước hóa trị có tác động đáng kể đến nôn/buồn nôn ( $p < 0,05$ ). Phác đồ hóa trị có Anthracyclin (AC-T hoặc AC-T dd) và Platinum (TCH) là tăng nguy cơ CINV với  $p = 0,002$ . Đặc biệt, phác đồ liều dày (AC-T chu kỳ 14 ngày) có tác động đến CINV hơn so với liều thường quy (AC-T chu kỳ 21 ngày) với  $p = 0,023$ .

**Kết luận:** Kết quả nghiên cứu nhấn mạnh một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân trải qua nôn/buồn nôn đã ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cũng như các yếu tố nguy cơ làm tăng nguy cơ CINV. Từ đó có thể hỗ trợ bác sĩ và điều dưỡng trong việc tối ưu hóa hơn nữa kiểm soát CINV đối với những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể xác định được và dự phòng thuốc chống nôn hiệu quả đối với bệnh nhân ung thư vú điều trị phác đồ hóa trị AC hoặc Carboplatin  $AUC \geq 4$ .

**Từ khóa:** Nôn và buồn nôn do hóa trị, yếu tố nguy cơ.

---

**<sup>1</sup>Bệnh viện Đà Nẵng**

**\*Chịu trách nhiệm chính:** Nguyễn Thị Ngọc

Email: nguyenthingoc4393@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

# INVESTIGATION OF CHEMOTHERAPY - INDUCED NAUSEA AND VOMITING AFFECTING QUALITY OF LIFE IN BREAST CANCER PATIENTS AT ONCOLOGY DEPARTMENT OF DA NANG HOSPITAL

## ABSTRACT:

**Objective:** Determine the incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) affecting quality of life and factors related to CINV in breast cancer patients at the Oncology Department - Da Nang Hospital.

**Patients and methods:** 52 stage I-III breast cancer patients received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy.

**Results:** Fifty-two patients underwent 288 cycles, the number of chemotherapy cycles with vomiting or nausea mostly affected the quality of life ( $FLIE \leq 54$ ), accounting for 83.2% and 83.3%, respectively. Nausea and vomiting occur mostly in the first four cycles of chemotherapy and tend to decrease in subsequent cycles gradually. Among them, the second cycle accounts for the highest rate of both nausea and vomiting at 55.8% and 48.1%, respectively. Insomnia, anxiety before chemotherapy, fatigue, history of vomiting during pregnancy or motion sickness, the expectation of vomiting and nausea before starting chemotherapy, and vomiting/nausea before chemotherapy are some of the patient-related factors that have a higher risk of emesis/ nausea ( $p < 0,05$ ). Chemotherapy regimens containing Anthracycline (AC-T or AC-T dd) and Platinum (TCH) increased the risk of CINV ( $p = 0,002$ ). In particular, the dose dense regimen (AC-T cycle 14 days) had more impact on CINV than the regular dose (AC-T cycle 21 days) with  $p = 0,023$ .

**Conclusions:** The study results highlighted that a significant proportion of patients experienced vomiting/nausea that affected their quality of life, as well as determining risk factors that increased the risk of CINV. The findings may help nurses and physicians further optimize the control of CINV for patients with identifiable risk factors and effectively antiemetic prophylaxis for breast cancer patients treated with AC or Carboplatin chemotherapy regimen  $AUC \geq 4$ .

**Keywords:** Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV), risk of emesis/nausea.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là một trong những bệnh ác tính phổ biến và đe dọa tính mạng nhất đối với phụ nữ trên toàn thế giới [4]. Tại Việt Nam, theo Globocan 2022, ung thư vú đứng đầu về tỷ lệ mắc và tử vong với 24.563 ca mắc mới và gần 10.000 ca tử vong [1].

Hóa trị là một trong những phương pháp chính trong điều trị ung thư vú, nhưng một loạt các biến

cổ bất lợi, trong đó buồn nôn và nôn do hóa trị (CINV) vẫn là một trong những tác dụng phụ khó chịu và đáng sợ nhất [4].

Một trong những phác đồ phổ biến nhất trong điều trị ung thư vú hỗ trợ là sự kết hợp giữa Doxorubicin và Cyclophosphamide (phác đồ AC) hoặc Docetaxel, Carboplatin và Trastuzumab ( $AUC \geq 4$ ) (phác đồ TCH). AC và Carboplatin  $AUC \geq 4$  có tiềm năng gây nôn cao. Do đó, để

kiểm soát tối ưu CINV, hướng dẫn quốc tế đã khuyến nghị các phác đồ chống nôn kết hợp bao gồm 5HT3-RA, corticosteroid, với NK1-RA và/hoặc olanzapine. Tuy nhiên, với những tiến bộ quan trọng về dự phòng thuốc chống nôn mới và hiệu quả, chỉ có 60÷65% bệnh nhân ung thư vú đạt được đáp ứng hoàn toàn (CR; được định nghĩa là không nôn và không sử dụng thuốc cấp cứu) trong 5 ngày đầu sau khi điều trị AC. Ngoài vấn đề tuân thủ dự phòng bằng thuốc chống nôn, một số yếu tố nguy cơ đã được xác định là có liên quan đến việc kiểm soát CINV kém, những yếu tố này có thể được phân loại thành các yếu tố liên quan đến bệnh nhân và điều trị [8].

Yếu tố nguy cơ chính đối với CINV là khả năng gây nôn của tác nhân hóa trị. Phác đồ hóa trị được phân loại là có nguy cơ cao (>90% buồn nôn và nôn vừa), trung bình (30÷90%), nhẹ (10÷30%) và tối thiểu (< 10%). Các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến bệnh nhân là tuổi trẻ, giới nữ, có tiền sử buồn nôn và nôn khi mang thai hoặc say tàu xe và nôn trong đợt hóa trị trước đó [2], [8].

Quản lý CINV ở bệnh nhân ung thư vú là điều cần thiết do nó tác động đáng kể đến nhiều khía

chính trong quá trình điều trị của bệnh nhân. CINV có thể dẫn đến mất nước, mất cân bằng điện giải và suy dinh dưỡng, có khả năng dẫn đến gián đoạn điều trị và giảm liều, ảnh hưởng đến hiệu quả của hóa trị liệu. Sự đau khổ về thể chất và tinh thần do CINV gây ra cũng có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, làm tăng lo lắng, trầm cảm và suy giảm chức năng xã hội, dẫn đến việc tuân thủ điều trị kém [4], [8].

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu xác định tỷ lệ nôn, buồn nôn do hóa trị (CINV) ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống và các yếu tố liên quan đến CINV ở bệnh nhân ung thư vú tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Đà Nẵng.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng

52 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-III được điều trị hóa chất hỗ trợ hoặc tân hỗ trợ tại khoa Ung bướu - Bệnh viện Đà Nẵng từ 01/2022 - 7/2023.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

| Tiêu chuẩn lựa chọn:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tiêu chuẩn loại trừ:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I - III (đánh giá giai đoạn theo phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ 2017) được chỉ định điều trị hóa chất tân hỗ trợ hoặc hỗ trợ với phác đồ AC-T hoặc TC có hay không có điều trị đích Trastuzumab và/hoặc Pertuzumab.</li><li>- Hoàn thành hết chu kỳ điều trị (tối thiểu 4 chu kỳ hóa trị).</li><li>- BN được theo dõi đầy đủ, đúng thời gian lịch trình và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.</li><li>- BN hiểu và hoàn thành đầy đủ bảng câu hỏi tự đánh giá (bảng câu hỏi FLIE).</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- BN mắc các ung thư khác (u não, phổi, đường tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục,...).</li><li>- Thể trạng chung yếu: Chỉ số toàn trạng từ 3 - 4 theo thang điểm ECOG hoặc chỉ số Karnofsky <math>\leq</math> 60%.</li><li>- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh kèm trầm trọng khác.</li></ul> |

### 2.3. Các bước tiến hành

#### 2.3.1. Quy trình thứ nhất

Điều dưỡng nghiên cứu sẽ chọn bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh, ghi nhận các thông tin cơ bản theo phiếu thu thập số liệu.

Trong khi bệnh nhân điều trị hóa chất tại viện, điều dưỡng theo dõi và ghi lại các lần nôn, hỏi về cảm giác buồn nôn (được đánh giá theo thang điểm VAS từ 0-10).

Chăm sóc bệnh nhân khi có nôn/ buồn nôn xảy ra.

### 2.3.2. Quy trình thứ 2

Bệnh nhân sẽ nhận được phiếu hoàn thành bảng câu hỏi FLIE. Sau đó, nghiên cứu viên (bác sĩ và điều dưỡng) sẽ hướng dẫn, giải thích cho bệnh nhân hiểu và thực hiện được bảng câu hỏi FLIE khi kết thúc 5 ngày giám sát của mỗi chu kỳ hóa trị.

### 2.3.3. Công cụ đánh giá chất lượng cuộc sống

Bảng câu hỏi FLIE (Functional Living Index Emesis) là một trong những bảng câu hỏi duy nhất được xuất bản và là công cụ có giá trị đặc hiệu cho buồn nôn và nôn để đánh giá tác động của CINV đối với khả năng duy trì cuộc sống hằng ngày của bệnh nhân và đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng [5].

### 2.3.4. Bảng câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống theo FLIE (đánh giá trong 5\* ngày qua)

1. Số lần nôn (buồn nôn) trong 5 ngày qua?
2. Nôn (buồn nôn) có ảnh hưởng đến khả năng duy trì các hoạt động giải trí hằng ngày không?
3. Nôn (buồn nôn) có ảnh hưởng đến khả năng hoàn thành công việc nhà của bạn không?
4. Nôn (buồn nôn) đã ảnh hưởng đến chế độ ăn của bạn ở mức độ nào?

5. Nôn (buồn nôn) đã ảnh hưởng đến chế độ uống của bạn ở mức độ nào?

6. Nôn (buồn nôn) đã ảnh hưởng đến việc bạn sẵn sàng gặp và dành thời gian cho gia đình, bạn bè?

7. Nôn (buồn nôn) đã ảnh hưởng đến các hoạt động sinh hoạt hằng ngày của bạn ở mức độ nào?

8. Đánh giá nôn (buồn nôn) gây khó khăn cho chính bạn ở mức độ nào?

9. Đánh giá nôn (buồn nôn) đã gây khó khăn cho người thân của bạn ở mức độ nào?

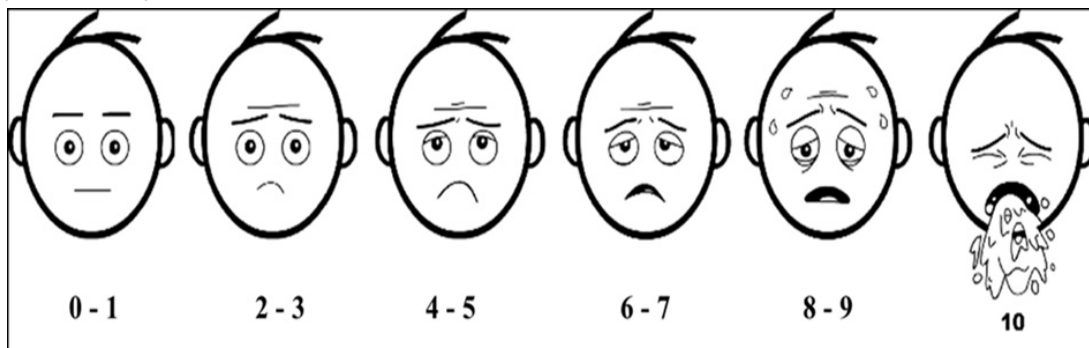
Mỗi câu hỏi bệnh nhân tự cho điểm từ 1 điểm đến 7 điểm, 7 điểm tương ứng với không bị ảnh hưởng - 1 điểm (ảnh hưởng rất lớn).

(\*) “5 ngày qua” có thể được điều chỉnh.

### 2.3.5. Giải thích một số thuật ngữ

Định nghĩa nôn:  $\geq 1$  đợt nôn (bao gồm bất kỳ đợt nôn nào được ghi nhận), các đợt nôn được xem là khác nhau khi cách nhau  $\geq 1$  phút, gồm có nôn và không nôn.

Định nghĩa buồn nôn: Được đánh giá theo thang điểm VAS 0 - 10 (visual analogue scale). Không có buồn nôn tương ứng 0 - 1 điểm, Buồn nôn không đáng kể 2 - 3 điểm và buồn nôn đáng kể 4 - 10 điểm.



Tác động của CINV đối với chất lượng cuộc sống bệnh nhân: Không có tác động hoặc tác động tối thiểu đối với QoL khi điểm số trung bình

FLIE  $> 6$  trên thang điểm 7 của mỗi triệu chứng (nôn hoặc buồn nôn) nào trội hơn, ngược lại có tác động đối với QoL khi điểm số trung bình  $\leq$

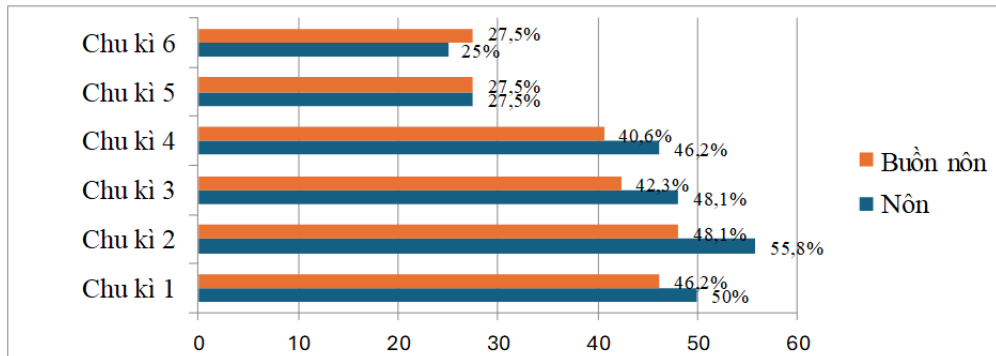
6 (như vậy  $\leq 108$  của tổng điểm cả nôn và buồn nôn hoặc  $\leq 54$  đối với riêng từng triệu chứng của CINV).

## 2.4. Phân tích và xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và Excel để phân tích số liệu thống kê.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đánh giá tác dụng phụ nôn và buồn nôn do hóa trị ảnh hưởng lên QoL

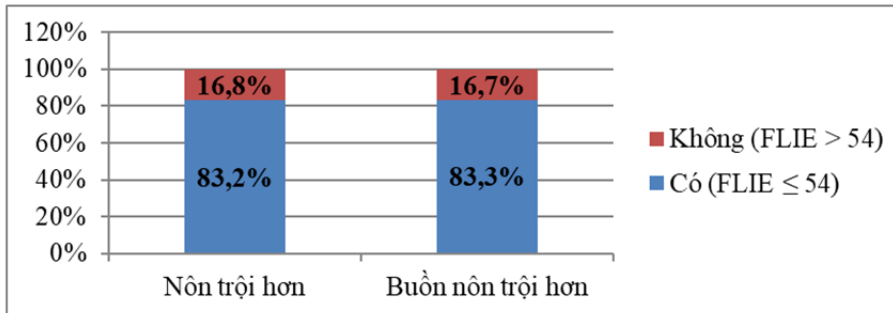


*Biểu đồ 1: Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân nôn và buồn nôn qua các chu kỳ*

Nhận xét:

Độc tính nôn và buồn nôn xảy ra đa số ở 4 chu kỳ hóa trị đầu tiên và có xu hướng giảm dần ở các

chu kỳ tiếp theo. Trong đó, chu kỳ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất về cả độc tính nôn và buồn nôn lần lượt là 55,8% và 48,1%.



*Biểu đồ 2: Tỷ lệ % chu kỳ hóa trị có tác động đến QoL theo thang điểm FLIE*

Nhận xét:

Bệnh nhân trải qua các chu kỳ hóa trị có nôn hoặc buồn nôn thì phần lớn đều tác động đến chất

lượng cuộc sống (FLIE  $\leq 54$ ), chiếm tỷ lệ lần lượt là 83,2% và 83,3%.

*Bảng 1: Mối liên quan giữa thời gian buồn nôn đáng kể với QoL*

| Tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn ở chu kỳ 2 tác động đến QoL | Thời gian buồn nôn đáng kể |            | P    |
|------------------------------------------------------|----------------------------|------------|------|
|                                                      | $\leq 24h$                 | $> 24h$    |      |
| Có (FLIE $\leq 54$ )                                 | 7 (41,2%)                  | 10 (58,8%) | 0,04 |
| Không (FLIE $> 54$ )                                 | 0                          | 8 (100%)   |      |
| Tổng                                                 | 7 (28%)                    | 18 (72%)   |      |

Nhận xét:

$\leq 24\text{h}$  (41,2%), ( $p < 0,05$ ).

Bệnh nhân trải qua buồn nôn đáng kể  $> 24\text{h}$  (chiếm 58,8%) có tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống nhiều hơn so với buồn nôn

### 3.2. Phân tích các yếu tố nguy cơ làm tăng độc tính nôn và buồn nôn do hóa trị

*Bảng 2: Phân tích các triệu chứng đi kèm ảnh hưởng đến nôn, buồn nôn do hóa trị*

|                               |       | Nôn và/ hoặc buồn nôn | Không nôn và buồn nôn | Tổng      | p     |
|-------------------------------|-------|-----------------------|-----------------------|-----------|-------|
| Mất ngủ                       | Có    | 13 (86,7%)            | 2 (13,3%)             | 15 (100%) | 0,027 |
|                               | Không | 19 (51,4%)            | 18 (48,6%)            | 37 (100%) |       |
| Lo lắng trước truyền hóa chất | Có    | 25 (80,6%)            | 6 (19,4%)             | 31 (100%) | 0,001 |
|                               | Không | 7 (33,3%)             | 14 (66,7%)            | 21 (100%) |       |
| Mệt mỏi                       | Có    | 16 (94,1%)            | 1 (5,9%)              | 17 (100%) | 0,001 |
|                               | Không | 16 (45,7%)            | 19 (54,3%)            | 35 (100%) |       |
| Mong đợi nôn/buồn nôn         | Có    | 9 (90)                | 1 (10)                | 10 (100%) | 0,04  |
|                               | Không | 23 (54,8)             | 19 (45,2)             | 42 (100%) |       |
| Nôn/buồn nôn trước hóa trị    | Có    | 6 (100)               | 0                     | 6 (100%)  | 0,045 |
|                               | Không | 26 (56,5)             | 20 (43,5)             | 46 (100%) |       |
| Tổng                          |       | 32 (61,5%)            | 20 (38,5%)            | 52 (100%) |       |

Nhận xét:

hóa trị làm tăng đáng kể độc tính nôn/buồn nôn với  $p < 0,05$ .

Các triệu chứng mất ngủ, lo lắng, mệt mỏi, mong đợi nôn/buồn nôn và nôn/buồn nôn trước

*Bảng 3: Tiền sử bệnh nhân liên quan đến độc tính nôn, buồn nôn do hóa trị*

| Tiền sử                          |       | Nôn và/ hoặc buồn nôn | Không nôn và buồn nôn | p     |
|----------------------------------|-------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Nôn nghén                        | Có    | 15 (83,3%)            | 3 (16,7%)             | 0.034 |
|                                  | Không | 17 (50%)              | 17 (50%)              |       |
| Say tàu xe                       | Có    | 24 (80%)              | 6 (20%)               | 0,002 |
|                                  | Không | 8 (36,4%)             | 14 (63,6%)            |       |
| Viêm trào ngược dạ dày thực quản | Có    | 15 (71,4%)            | 6 (28,6%)             | 0,26  |
|                                  | Không | 17 (54,8%)            | 14 (45,2%)            |       |
| Đái tháo đường/tăng huyết áp     | Có    | 6 (66,7%)             | 3 (33,3%)             | 0,51  |
|                                  | Không | 26 (60,5%)            | 17 (39,5%)            |       |

Nhận xét:

Tiền sử say tàu xe và nôn nghén làm tăng tỷ lệ nôn và buồn nôn, với  $p < 0,05$ .

*Bảng 4: Các yếu tố nguy cơ liên quan đến điều trị*

| Yếu tố nguy cơ      |                       | Nôn và/ hoặc buồn nôn | Không nôn và buồn nôn | P     |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Phác đồ hóa trị     | AC-T                  | 9 (28,1%)             | 7 (35%)               | 0.002 |
|                     | AC-T dd               | 10 (31,2%)            | 0 (0%)                |       |
|                     | TC                    | 3 (9,4%)              | 9 (45%)               |       |
|                     | TCH                   | 10 (31,2%)            | 4 (20%)               |       |
| Lịch trình điều trị | AC-T (chu kỳ 21 ngày) | 9 (47,4%)             | 7 (100)               | 0,023 |
|                     | AC-T (chu kỳ 14 ngày) | 10 (52,6%)            | 0 (0)                 |       |

Nhận xét:

AC-T liều dày và TCH có độc tính nôn và buồn nôn cao nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 31,2%; tiếp đến là AC-T chiếm 28,1%; thấp nhất là TC (9,4%);  $p = 0,002$ . Phác đồ AC-T liều dày (chu kỳ 14 ngày) có tỷ lệ buồn nôn/nôn cao hơn AC-T (chu kỳ 21 ngày),  $p = 0,023$ .

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đánh giá tác dụng phụ nôn và buồn nôn do hóa trị lên chất lượng cuộc sống

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ xét tối đa 6 chu kỳ hóa trị để khảo sát tỷ lệ nôn và/hoặc buồn nôn, có 12 bệnh nhân trải qua đầy đủ 4 chu kỳ (với phác đồ TC) và 40 bệnh nhân trải qua  $\geq 6$  chu kỳ (phác đồ TCH và AC-T), có tổng 288 chu kỳ.

Độc tính nôn và buồn nôn xảy ra đa số ở 4 chu kỳ đầu tiên và có xu hướng giảm dần ở các chu kỳ tiếp theo. Trong đó, chu kỳ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất về cả độc tính nôn và buồn nôn lần lượt là 55,8% và 48,1%. Theo tác giả G. Dranitsaris và cộng sự (2017), có mối liên quan tiêu cực giữa tăng nguy cơ CINV với chu kỳ hóa trị, trong đó nguy cơ CINV là cao nhất trong chu kỳ 1, 2 và bắt đầu giảm dần từ chu kỳ 3 trở đi [2]. Tác giả Huang và cộng sự (2021), cũng cho thấy nguy cơ CINV sau 3 chu kỳ hóa trị là thấp hơn so với 2 chu kỳ đầu tiên (OR = 0,5; 95% CI: 0,3 - 0,9;  $P = 0,031$ ) [4].

Như đã được chứng minh trong một số nghiên cứu, cho thấy rằng yếu tố nguy cơ độc lập đáng kể nhất đối với CINV muộn trong suốt chu kỳ 2 và 3 đó là không đạt đáp ứng hoàn toàn (CR: complete response - có nghĩa là tỷ lệ bệnh nhân không nôn và không buồn nôn đáng kể) trong chu kỳ trước, bệnh nhân mà không đạt CR trong chu kỳ hóa trị trước thì khả năng không đạt CR chu kỳ tiếp theo tăng 5,7÷7,3 lần. Do đó, việc quản lý CINV trong chu kỳ đầu tiên đóng vai trò quan trọng vì nếu không điều này gần như chắc chắn sẽ có tác động tiêu cực đến kết quả CINV trong các chu kỳ hóa trị tiếp theo [9].

Bệnh nhân trải qua các chu kỳ hóa trị có nôn hoặc buồn nôn thì phần lớn đều tác động đến chất lượng cuộc sống ( $FLIE \leq 54$ ), chiếm tỷ lệ lần lượt là 83,2% và 83,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Yeo và cộng sự (2021), cho thấy qua tất cả các chu kỳ hóa trị AC, với buồn nôn trội hơn, điểm số trung bình FLIE đối với bệnh nhân trải qua buồn nôn đáng kể so với buồn nôn không đáng kể lần lượt là 53,92 và 10,92 ( $p < 0,0001$ ); với điểm số trung bình thấp hơn thể hiện QoL tốt hơn (điều này ngược lại với định nghĩa trong nghiên cứu của chúng tôi, đó là điểm số trung bình FLIE càng nhỏ  $\leq 54$  thì có tác động kém đến QoL hơn so với  $FLIE > 54$ ); tương tự đối với nôn trội hơn, điểm số trung bình FLIE đối với bệnh nhân trải qua nôn so với không nôn lần lượt là 19,11 và 1,44 ( $p < 0,0001$ ) và tác giả kết luận rằng CINV đã có tác động đáng kể

đến chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư vú được điều trị phác đồ AC qua các chu kỳ hóa trị. Ngoài ra, tác giả còn cho thấy có sự thay đổi chất lượng cuộc sống qua các chu kỳ hóa trị, trong suốt 4 chu kỳ hóa trị AC, điểm số trung bình FLIE của chu kỳ 4 là thấp hơn đáng kể so với chu kỳ 1, 2, 3; điều này thể hiện QoL tốt hơn đối với bệnh nhân trải qua chu kỳ 4 của hóa trị, tương tự, khi so sánh chu kỳ 1, 2, 3 với chu kỳ 5, điểm số trung bình FLIE thấp hơn đáng kể (QoL tốt hơn) ở BN trải qua chu kỳ 5 hóa trị [9].

Đặc biệt, bệnh nhân trải qua buồn nôn đáng kể kéo dài > 24h (chiếm 58,8%) có tác động đến chất lượng cuộc sống nhiều hơn so với buồn nôn kéo dài ≤ 24h (41,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,04$ . Theo tác giả Fernández-Ortega P và cộng sự (2012), cho thấy thời gian buồn nôn đáng kể cũng có tác động đến QoL, thời gian buồn nôn càng kéo dài thì tác động càng nhiều đến QoL (điểm số trung bình FLIE đối với buồn nôn > 24h là 32,8 so với buồn nôn ≤ 24h là 44,0;  $p < 0,001$ ) [3].

#### **4.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến đến độc tính nôn và buồn nôn do hóa trị**

Các triệu chứng đi kèm như mất ngủ, lo lắng trước truyền hóa trị, mệt mỏi, mong đợi nôn và/hoặc buồn nôn trước khi bắt đầu truyền hóa trị, nôn/buồn nôn trước hóa trị liên quan đáng kể đến nôn/buồn nôn so với nhóm không có nôn và buồn nôn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Kết quả của chúng tôi có phần tương tự với một số kết quả trên thế giới. Theo tác giả Singh K.P và cộng sự (2018) khi đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan đến buồn nôn do hóa trị và tác động của buồn nôn lên chất lượng sống, tác giả cho thấy so với nhóm không buồn nôn, những bệnh nhân buồn nôn có mức độ trầm cảm, đặc điểm lo âu, trạng thái lo âu, rối loạn giấc ngủ, điểm số mệt mỏi vào buổi sáng và buổi tối cao hơn đáng kể với  $p < 0,001$  [6]. Tác giả Warr D.G

và cộng sự (2011), khi đánh giá những yếu tố nguy cơ dự đoán buồn nôn và nôn với điều trị thuốc chống nôn tiêu chuẩn, một phân tích thử nghiệm pha 3, ở bệnh nhân điều trị hóa trị có Adriamycin-Cyclophosphamide. Trong phân tích này, tuổi trẻ (< 55 tuổi), tiêu thụ rượu ít hoặc không, tiền sử ốm nghén và say tàu xe, tất cả yếu tố này làm tăng nguy cơ nôn và buồn nôn [7].

Theo tác giả Huang và cộng sự (2021) cũng cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến CINV bao gồm phác đồ hóa trị gây nôn cao, tiền sử say tàu xe, lo lắng trước hóa trị, số chu kỳ hóa trị, tiền sử CINV, CINV xảy ra trong giai đoạn cấp, với  $p < 0,05$  [4].

Phác đồ hóa trị AC-T liều dày và TCH có độc tính nôn và buồn nôn cao nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 31,2%; tiếp đến là phác đồ AC-T chiếm 28,1%, thấp nhất là phác đồ TC (9,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,007$ . Kết quả của chúng tôi cho thấy phác đồ AC-T (có chứa Anthracyclin) và phác đồ TCH (phác đồ có chứa platinum) có độc tính cao hơn phác đồ TC (có chứa Taxane), điều này cũng đúng với nhiều nghiên cứu và hướng dẫn NCCN hay ASCO vì phác đồ có chứa Anthracyclin hoặc Platinum thuộc phân loại gây nôn cao. Điều đáng chú ý phác đồ AC-T liều dày (chu kỳ 14 ngày) chiếm 52,6% có độc tính nôn và/hoặc buồn nôn cao hơn phác đồ AC-T (chu kỳ 21 ngày) chiếm 47,4%; điều này có thể giải thích một phần do tăng tần suất tiếp xúc với hóa trị. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu trên thế giới. Theo tác giả Singh K.P và cộng sự (2018), khi đánh giá các yếu tố nguy cơ làm tăng CIN (buồn nôn do hóa trị) và đây cũng là nghiên cứu đầu tiên đánh giá mối liên quan giữa chiều dài chu kỳ hóa trị và phân nhóm bệnh nhân CIN. So với bệnh nhân được điều trị với phác đồ hóa trị chu kỳ 21 ngày, bệnh nhân với chu kỳ 14 ngày có nguy cơ buồn nôn cao hơn ( $p < 0,001$ ) [6]. Theo tác giả G. Dranitsaris và cộng sự (2017) và tác giả Warr và cộng sự (2010) cũng cho thấy rằng phác đồ có Anthracyclin hoặc Platinum có liên quan đáng kể

đến CINV so với phác đồ không có nhóm thuốc này [2], [7].

## 5. KẾT LUẬN

Nôn và buồn nôn do hóa trị có tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống chiếm tỷ lệ lần lượt 83,2% và 83,3%, trong đó buồn nôn/nôn càng kéo dài (> 24h) thì càng tác động nhiều đến chất lượng cuộc sống.

Cần xác định các yếu tố nguy cơ làm tăng CINV liên quan đến bệnh nhân và phương pháp điều trị để tối ưu hóa CINV, lập kế hoạch quản lý triệu chứng hiệu quả hơn, từ đó nâng cao được tuân thủ điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Tình hình bệnh ung thư tại Việt Nam theo GLOBOCAN 2022. Pubweb.vn. <https://nci.vn/tin-tuc/tinh-hinh-benh-ung-thu-tai-viet-nam-theo-globocan-2022-58>.
- [2]. Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M. và cộng sự. (2017). The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*, 28(6), 1260-1267.
- [3]. Fernández-Ortega P., Caloto M.T., Chirveches E. và cộng sự. (2012). Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*, 20(12), 3141-3148.
- [4]. Huang X., Li X., Li J. và cộng sự. (2021). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Breast Cancer Patients: A Multicenter Prospective Observational Study. *Asia-Pac J Oncol Nurs*, 8(4), 433-437.
- [5]. Martin A.R., Pearson J.D., Cai B. và cộng sự. (2003). Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index-Emesis (FLIE) with 5-day recall. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*, 11(8), 522-527.
- [6]. Singh K.P., Kober K.M., Dhruva A.A. và cộng sự. (2018). Risk Factors Associated with Chemotherapy-Induced Nausea in the Week Before the Next Cycle and Impact of Nausea on Quality of Life Outcomes. *J Pain Symptom Manage*, 56(3), 352-362.
- [7]. Warr D.G., Street J.C., và Carides A.D. (2011). Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer*, 19(6), 807-813.
- [8]. Yeo W., Ngai N.T., Yip C.C. và cộng sự. (2024). Risk Factors Associated with Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Women with Breast Cancer Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Individual Patient-Based Analysis of Three Prospective Antiemetic Trials. *CMAR*, 16, 283-297.
- [9]. Yeo W., Mo F.K.F., Yip C.C.H. và cộng sự. (2021). Quality of Life Associated with Nausea and Vomiting from Anthracycline-Based Chemotherapy: A Pooled Data Analysis from Three Prospective Trials. *The Oncologist*, 26(12), e2288-e2296.

## CA LÂM SÀNG BỆNH HIẾM GẶP: U LOẠN MÂM Ở BỆNH NHÂN CÓ HỘI CHỨNG TURNER THỂ KHẨM 46XY/45X

Trần Đình Hà<sup>1</sup>, Hàn Văn Bạ<sup>1</sup>, Trịnh Quang Diện<sup>1</sup>,  
Nguyễn Đức Hải<sup>1</sup>, Mai Văn Lạc<sup>1</sup>, Ninh Công Vi<sup>1</sup>, Đào Thị Nguyên Lê<sup>\*</sup>

### TÓM TẮT:

Hội chứng Turner là hội chứng bất thường nhiễm sắc thể giới tính thường gặp nhất với tần suất khoảng 1/2000 - 2500 trong số những trẻ gái sinh ra sống, đặc trưng bởi sự mất hoặc bất thường cấu trúc của một nhiễm sắc thể X. Sự tồn tại của nhiễm sắc thể Y ở những trẻ gái hội chứng Turner làm tăng nguy cơ xuất hiện u tế bào mầm ác tính, trên lâm sàng bệnh rất hiếm gặp. Chúng tôi thông báo một trường hợp bệnh hiếm nói trên đã gặp tại Bệnh viện Đa khoa Phương Đông. Bệnh nhân 26 tuổi kiểu hình nữ, tiền sử vô kinh, vào viện vì đau bụng, khám lâm sàng thấy có u vùng hạ vị lệch phải, xét nghiệm nhiễm sắc thể có hội chứng Turner thể khảm mos 46, XY[25], 45X[9], MRI bụng hình ảnh u lớn vị trí buồng trứng phải, sinh thiết kim dưới siêu âm kết quả giải phẫu bệnh Dysgerminoma (u loạn mầm). Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt khối u, cắt tử cung toàn bộ và mạc nối lớn, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: Dysgerminoma (u loạn mầm). Cuộc mổ thành công, hậu phẫu ổn định, hiện đang được đánh giá để hóa trị bổ trợ.

**Từ khóa:** Hội chứng Turner, thể khảm, u nguyên bào sinh dục, u loạn mầm, u tế bào mầm.

## A CASE REPORT OF RARE DISEASE: DYSGERMINOMA IN A PATIENT WITH 45X/46XY TURNER SYNDROME MOSAICISM

### ABSTRACT:

Turner syndrome is the most common sex chromosomal abnormalities, that affects an estimated 1/2000 - 2500 live female births, resulting from the absence or structural abnormality of one X chromosome. The presence of Y chromosome material in girls with Turner syndrome confers an increased risk of malignant germ cell tumor, the disease is clinically very rare. We describe an unusual presentation of case identified at Phuong Dong General Hospital. The patient, a 26 year - old patient with female phenotype and a history of amenorrhea, was admitted with abdominal pain. Clinical

<sup>1</sup> **Bệnh viện Đa khoa Phương Đông**

<sup>\*</sup>Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Nguyên Lê

Email: ledtn@phuongdonghospital.vn

Ngày nhận bài: 22/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

examination revealed a mass in the right lower quadrant. Cytogenetic analysis identified a mosaic Turner syndrome with karyotype 46, XY [25], 45X [9]. Abdominal MRI demonstrated a large mass in the right ovary and ultrasound-guided biopsy confirmed the presence of dysgerminoma. The patient underwent tumor debulking, a total hysterectomy and omentectomy. The histopathology result is dysgerminoma. The surgery was successful, and the patient is currently stable and being assessed for adjuvant chemotherapy.

**Keywords:** Turner syndrome, mosaic, gonadoblastoma, dysgerminoma, germ cell tumor.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Turner là một rối loạn vật chất di truyền do những căn nguyên khác nhau gây nên. Ở giai đoạn phôi thai, tỷ lệ các thai hội chứng Turner bị sảy tự nhiên tới 99,8%, vì thế các bệnh nhân hội chứng Turner sau này chỉ là số rất ít còn sống sót. Biểu hiện lâm sàng điển hình như sau: Người lùn, cổ ngắn, có nếp da cổ, tóc mọc thấp, giới tính thứ cấp không phát triển, bộ phận sinh dục nữ tính, thường không có lông sinh dục, vô kinh hoặc thiếu kinh, vô sinh. Nguyên phân của hội chứng Turner chủ yếu là do bộ nhiễm sắc thể (NST) thiếu 1 NST X, công thức karyotyp là 45,X (chiếm khoảng 50% tổng số bệnh nhân hội chứng Turner), số còn lại là các thể bệnh khảm (trong cơ thể có đồng thời hai hay nhiều dòng tế bào trong đó có dòng tế bào 45,X) [1].

Trong số bệnh nhân thể khảm có loại rất hiếm gặp (chiếm tỷ lệ 5% tổng số bệnh nhân hội chứng Turner) bao gồm dòng tế bào 45,X với dòng tế bào 46 NST trong đó có chứa NST Y hoặc có NST chứa gen TDF đặc hiệu của NST Y. Các trường hợp khảm này bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng rất đa dạng: cơ quan sinh dục ngoài hoặc tuyến sinh dục có thể biểu hiện là nam, hoặc mơ hồ giới tính, hoặc biểu hiện hoàn toàn là nữ. Đây là một trong những hội chứng bệnh lý chất liệu di truyền rất hiếm gặp.

Sự tồn tại của nhiễm sắc thể Y làm tăng nguy cơ xuất hiện u nguyên bào sinh dục (gonadoblastoma) ở 12% trường hợp, một khối u tế bào mầm lành tính có nguy cơ cao chuyển dạng thành ác tính: Dysgerminoma trong 50%

trường hợp, ngoài ra còn các thể u tế bào mầm ác tính khác: u túi noãn hoàng, u quái chưa trưởng thành (immature teratoma), ung thư biểu mô phôi (embryonal carcinoma), ung thư biểu mô màng đệm (choriocarcinoma). Do đó, phẫu thuật cắt tuyến sinh dục dự phòng hai bên nên được thực hiện ở trẻ gái có hội chứng Turner thể khảm có vật liệu nhiễm sắc thể Y. Xét nghiệm nhiễm sắc thể được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân phát hiện u nguyên bào sinh dục trong phẫu thuật, phụ nữ trẻ tuổi có khối u buồng trứng và vô kinh nguyên phát hoặc bất thường ở cơ quan sinh dục.

Chúng tôi thông báo một trường hợp u loạn mầm ở một bệnh nhân 26 tuổi với hội chứng Turner thể khảm có nhiễm sắc thể Y có biểu hiện vô kinh nguyên phát. Đây là một trường hợp hiếm gặp, do phát hiện muộn hội chứng rối loạn phát triển tuyến sinh dục (Gonadal dysgenesis). Hội chứng này thường phát hiện trước tuổi thành niên.

## 2. BÁO CÁO CA BỆNH

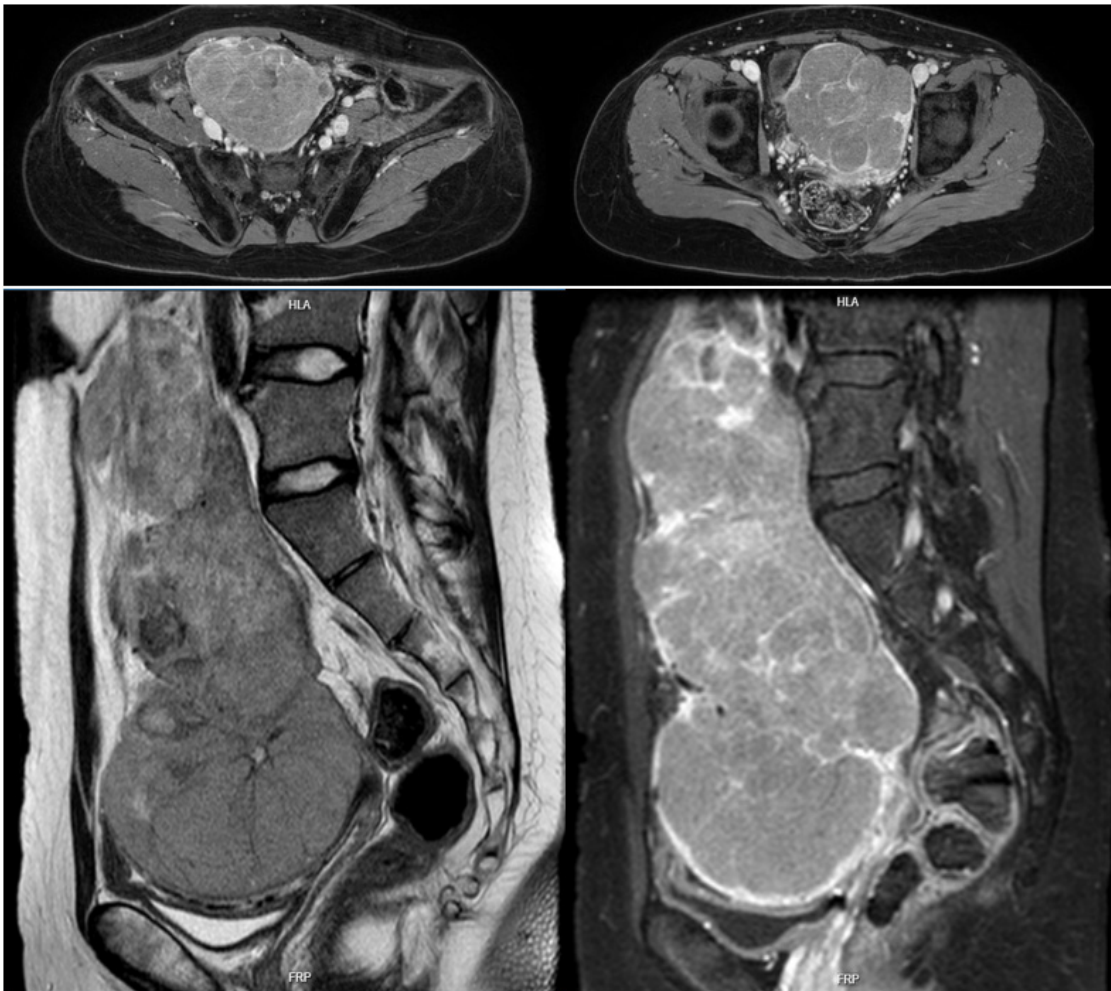
Bệnh nhân 26 tuổi có kiểu hình nữ, vào viện vì xuất hiện đau bụng âm ỉ hạ vị. Khai thác tiền sử, bệnh nhân chưa từng xuất hiện kinh nguyệt, đã quan hệ tình dục, không mắc bệnh lý khác, gia đình có bố mẹ sức khỏe bình thường, có một chị gái lấy chồng sinh con bình thường. Cách vào viện 2 ngày bệnh nhân xuất hiện đau bụng âm ỉ hạ vị lệch phải kèm theo sờ thấy khối lớn, không nôn, không sốt, không gây sút cân, đại tiểu tiện bình thường, đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Phương Đông.

Khám lâm sàng bệnh nhân cao 153 cm, cân

nặng 49 kg, có khối u lớn vùng hạ vị lệch phải, kích thước lớn lên đến trên rốn, khối u cứng chắc, di động hạn chế. Khám phụ khoa âm hộ, âm đạo bình thường, cổ tử cung không thấy tổn thương, khối u lớn vùng tiểu khung chèn vào thành âm đạo gây dẹt cổ tử cung. Về đặc điểm giới tính thứ phát, bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm Tanner 4 (núm vú và quần vú nhô cao hơn mô

vú, lông mu kiểu người trưởng thành, nhưng phân vùng nhỏ hơn ở người trưởng thành).

Bệnh nhân được chỉ định chụp cộng hưởng từ vùng tiểu khung thấy khối tổ chức đặc vùng tiểu khung kích thước 73×90×168 mm. Không quan sát thấy hình ảnh tử cung buồng trứng bình thường.



*Hình 1: Hình ảnh khối u trên cộng hưởng từ bờ đa cung thùy múi, có vỏ bao quanh ranh giới rõ. Sau tiêm khối ngấm thuốc vừa, có vài ổ nhỏ không ngấm thuốc, khối đè đẩy bàng quang, các quai ruột, phát triển lên trên rốn nhưng không xâm lấn tổ chức xung quanh*

Các xét nghiệm chức năng gan, thận, công thức máu, đông máu cơ bản bình thường.

*Bảng 1: Kết quả xét nghiệm các chỉ điểm ung thư và các hormon sinh dục trong máu*

| Chỉ số      | Kết quả       | Chỉ số bình thường                                                                                                            |
|-------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bHCG        | 23,47 mIU/ml  | < 5                                                                                                                           |
| CA125       | 10,6 U/ml     | < 35                                                                                                                          |
| CEA         | < 0,003 ng/ml | < 4,7                                                                                                                         |
| AFP         | 1,74 ng/ml    | < 7                                                                                                                           |
| LDH         | 766,67 U/l    | 135 - 214                                                                                                                     |
| AMH         | 0.069 ng/ml   | 2,0 - 6,8                                                                                                                     |
| FSH         | 53,39 mIU/ml  | Giai đoạn thể nang: 3,5 - 12,5, đỉnh rụng trứng: 4,7 - 21,5, giai đoạn hoàng thể: 1,7 - 7,7, giai đoạn mãn kinh: 25,8 - 134,8 |
| LH          | 20,91 mIU/ml  | Giai đoạn thể nang: 2,4 - 12,6, đỉnh rụng trứng: 14 - 95,6, giai đoạn hoàng thể: 1 - 11,4, giai đoạn mãn kinh: 7,7 - 58,5     |
| Estradiol   | < 5 pg/ml     | Giai đoạn thể nang: 12,4 - 233, đỉnh rụng trứng: 41 - 398, giai đoạn hoàng thể: 22,3 - 341, giai đoạn hậu mãn kinh: 5 - 138   |
| Testosterol | 0,193 nmol/l  | 0,29 - 1,67                                                                                                                   |

Kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết khối u dưới siêu âm: U loạn mầm (Dysgerminoma).

Chụp CT, MRI, Siêu âm, xét nghiệm đánh giá toàn thân: Hiện chưa phát hiện tổn thương di căn xa.

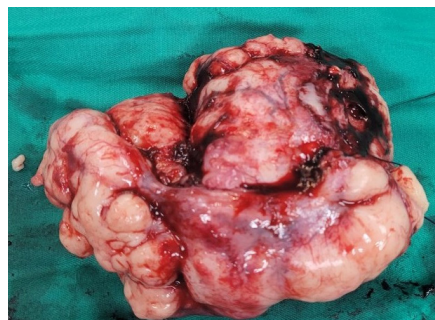
Chẩn đoán trước mổ: Ung thư loạn mầm buồng trứng phải. Hiện chưa có di căn xa.

Bệnh nhân đã được hội chẩn liên chuyên khoa: Ung bướu, giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, ngoại khoa và gây mê hồi sức, kết luận: Có chỉ định và đủ điều kiện phẫu thuật.

Mô tả trong mổ: Khối u lớn buồng trứng phải xâm lấn một phần vào thành bụng bên phải, mạc

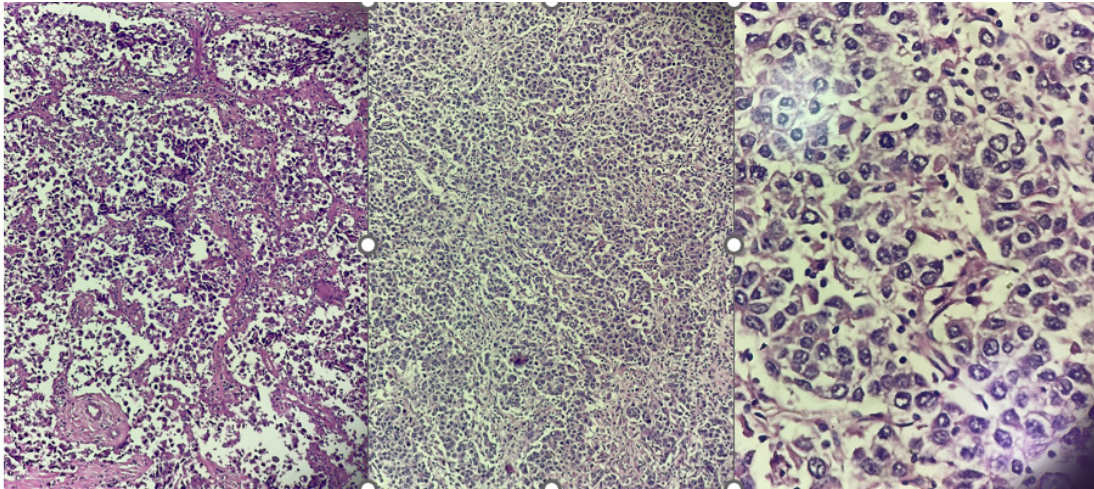
nổi, mặt trên và sau khối u dính vào mạc treo ruột non và thành ruột non, xâm lấn xuống tạo khối u ở vị trí tử cung, buồng trứng trái teo nhỏ như một sợi dây chằng. Phức mạc thành bụng, cơ hoành, không có nhân di căn. Tuy nhiên, do u xâm lấn vào thành bụng, mạc treo... nên không thể bảo đảm cắt bỏ hoàn toàn lấy hết được tổ chức u.

Phẫu thuật thì 1: Gỡ dính và cắt khối u buồng trứng phải, thì 2: Do u xâm lấn và phát triển xuống dưới toàn bộ tử cung là một khối u dễ chảy máu, cắt toàn bộ tử cung, đóng móm âm đạo, cắt toàn bộ mạc nối lớn.



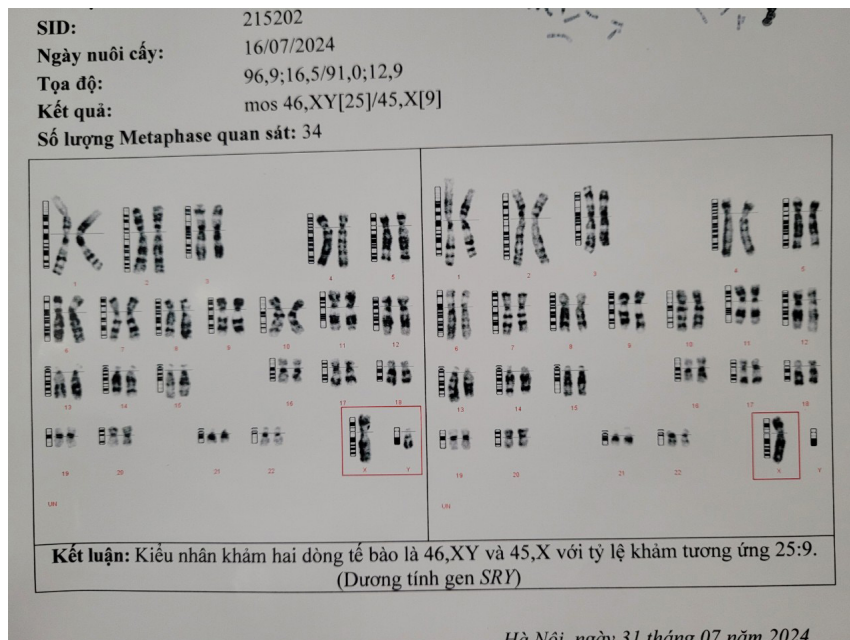
*Hình 2: Hình ảnh đại thể, bên phải: U xâm lấn tử cung tạo thành khối dễ chảy máu, kích thước 10 cm; bên trái: Khối u buồng trứng phải 12 cm*

Hình ảnh mô bệnh học sau mổ của khối buồng trứng phải và khối tử cung cũng giống sinh thiết trước mổ là Dysgerminoma (U loạn mầm).



Hình 3: Hình ảnh vi thể: trên các mảnh sinh thiết thấy bên cạnh các đám hoại tử rộng là mô u gồm dày đặc các đám, các ổ tế bào u, cách nhau bởi các dải mô đệm hẹp trong đó có xâm nhập các lympho bào. Các tế bào u lộn xộn, nhân khá lớn, tương đối không đều, thô, tăng sắc, bào tương khá rộng, sáng

Kết quả nhiễm sắc thể đồ: mos46, XY 46,XY và 45,X với tỷ lệ tương ứng 25:9. Dương tính gen SRY.



Hình 4: Kết quả nhiễm sắc thể đồ (Karotype)

Sau phẫu thuật người bệnh tiến triển tốt, hậu phẫu ổn định. Xem xét đánh giá tiếp tục điều trị hóa chất toàn thân hỗ trợ sau mô dự kiến phác đồ BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin).

### 3. BÀN LUẬN

U tế bào mầm là loại u buồng trứng hay gặp nhất xuất hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên và phần lớn các trường hợp đều lành tính. Trường hợp lành tính chủ yếu là u quái trưởng thành. Trong nhóm ác tính u loạn mầm và u túi noãn hoàng là nhóm phổ biến nhất, ngoài ra còn có ung thư biểu mô phôi, ung thư biểu mô màng đệm, u quái ác tính, u tế bào mầm hỗn hợp,...

Biểu hiện phổ biến của bệnh nhân u tế bào mầm ở buồng trứng là xuất hiện khối u ở bụng dưới và đau bụng âm ỉ kéo dài hoặc có các biến chứng của chèn ép hay vỡ, xoắn khối u. Trên MRI u loạn mầm thường biểu hiện dưới dạng khối u chứa nhiều tiểu thùy được chia thành các vách ngăn do xơ mạch, có thể chứa canxi hóa, ổ xuất huyết hoặc vùng hoại tử. Trong trường hợp u loạn mầm, nồng độ hCG hiếm khi cao, AFP thường bình thường (hay tăng trong u túi noãn hoàng), LDH là chất chỉ điểm đáng tin cậy có khả năng được sử dụng để theo dõi và đánh giá đáp ứng điều trị.

Trong hầu hết trường hợp u tế bào mầm ác tính, phẫu thuật là phương pháp quan trọng nhất với mục đích chẩn đoán mô bệnh học, điều trị bệnh và đánh giá phân loại giai đoạn. Phẫu thuật tiêu chuẩn với ung thư buồng trứng gồm cắt toàn bộ tử cung và 2 phần phụ, tuy nhiên vì u tế bào mầm chủ yếu xảy ra ở trẻ em và phụ nữ trẻ tuổi nên có thể cân nhắc bảo tồn tử cung và buồng trứng bên không có u trong trường hợp giai đoạn sớm. Trong trường hợp bệnh giai đoạn tiến triển, nhiều bằng chứng cho thấy phẫu thuật lấy tối đa với các tổn thương còn sót lại nhỏ hơn 2 cm cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị cao hơn và thời gian sống thêm tốt hơn so với những bệnh nhân

không thể cắt bỏ tối đa. Một nghiên cứu hồi cứu cho thấy không thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa những bệnh nhân có hoặc không có vết hạch. Tuy nhiên, hạch bạch huyết là một yếu tố tiên lượng xấu. Điều trị hóa chất hỗ trợ sau phẫu thuật nên được thực hiện với hầu hết bệnh nhân u tế bào mầm ác tính, phác đồ hay được lựa chọn là BEP từ 3 đến 4 chu kỳ cho kết quả rất khả quan. Tuy nhiên, độc tính của phác đồ này khá đáng kể cần được theo dõi và đánh giá chặt chẽ: độc tính muộn lên phổi (bleomycin), rối loạn sinh tủy (etoposid) và độc tính thận và thần kinh (cisplatin).

Tiên lượng bệnh liên quan đến giai đoạn bệnh và các chỉ điểm khối u. Trong một nghiên cứu 148 phụ nữ có u tế bào mầm ác tính, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 100% với giai đoạn IC, 85% với giai đoạn II, 79% với giai đoạn III, 71% với giai đoạn IV. Bệnh nhân có bhCG và AFP tăng cao có khả năng tử vong gần gấp 5 lần so với những bệnh nhân có các chỉ điểm này bình thường [2].

Ca lâm sàng của chúng tôi vào viện vì phát hiện khối u tiểu khung và còn kèm theo triệu chứng vô kinh nguyên phát. Đặc điểm kiểu hình bên ngoài là nữ với thang điểm Tanner 4, bệnh nhân không có các biểu hiện bất thường khác của hội chứng Turner. Bệnh nhân cao 153 cm, đã tốt nghiệp đại học, qua các xét nghiệm cũng không thấy các bất thường hay dị tật về tim, thận và xương. Kết quả nhiễm sắc thể đồ máu ngoại vi được thực hiện cho kết quả 46XY, 45XO. Các xét nghiệm máu nồng độ estrogen và testosterone và AMH đều thấp và LH, FSH tăng do cơ chế điều hòa ngược cho thấy sự suy giảm chức năng sinh dục. Trong phẫu thuật quan sát thấy vì khối u xâm lấn tử cung nhưng vẫn có thể nhìn thấy vòi trứng bên phải cho thấy có khả năng bệnh nhân vẫn có tử cung trước đó, cơ quan sinh dục ngoài gồm âm hộ, âm đạo bình thường, tuy nhiên tuyến vú và lông mu kém phát triển (do thiếu hụt estrogen và testosterone).

Thế khảm 46XY/45XO chiếm 10÷12% trong

hội chứng Turner 3, do nhiễm sắc thể Y có thể bị mất trong quá trình nhân đôi DNA và phân chia tế bào của một tế bào dẫn đến thai nhi có 2 dòng tế bào cùng phát triển. Kiểu hình có thể rất thay đổi từ điển hình của hội chứng Turner, đến giới tính không rõ ràng về bộ phận sinh dục, đến kiểu hình nam bình thường bị vô sinh. Bệnh nhân trong trường hợp này có kiểu hình nữ. U nguyên bào sinh dục (Gonadoblastoma-GB) có bản chất là tổn thương tiền ung thư, loạn sản tế bào mầm lành tính bao gồm tế bào mầm và các tế bào dây sinh dục, thường xuất hiện ở những trường hợp có khả năng nhiễm sắc thể Y hoặc có loạn sản tuyến sinh dục đơn thuần (pure gonadal dysgenesis) như hội chứng Swyer (46XY, kiểu hình nữ) [4]. Nguy cơ phát triển GB ở những trường hợp này ước tính khoảng 15÷30%. U loạn mầm xuất hiện ở 50% trường hợp GB chuyển dạng ác tính. Gen SRY (Sex determining region on Y chromosome) được làm thường quy để xác định sự có mặt của nhiễm sắc thể Y tuy nhiên vẫn chưa xác định được gen SRY có liên quan đến việc làm tăng nguy cơ xuất hiện u nguyên bào sinh dục. Trong những trường hợp có nhiễm sắc thể Y hoặc cấu trúc phân tử liên quan, việc phẫu thuật cắt bỏ các tuyến sinh dục dự phòng (bao gồm buồng trứng, vòi trứng) là cần thiết do nguy cơ xuất hiện bệnh ác tính. Các trường hợp tương tự đã được báo cáo hầu hết bệnh nhân được phát hiện trước hoặc trong tuổi dậy thì và được phẫu thuật khối u dự phòng và tình cờ phát hiện là u ác tính qua kết quả giải phẫu bệnh [5], [6]. Trường hợp của chúng tôi bệnh nhân đến ở tuổi trưởng thành, khối u đã trở thành ác tính và có dấu hiệu xâm lấn tiểu khung và xung quanh. Tuy nhiên, chưa có di căn xa và trong phẫu thuật cũng chưa thấy xuất hiện hạch chậu về mặt đại thể. Do đó, theo phân loại FIGO bệnh nhân được đánh giá giai đoạn IIB.

#### 4. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng trên là trường hợp ung thư buồng trứng thể u loạn mầm (Dysgerminoma) trên bệnh

nhân có hội chứng Turner thể khảm, bệnh hiếm gặp. Những trường hợp Turner thể khảm nhiễm sắc thể Y, u buồng trứng có nguy cơ phát triển thành ác tính cần được phát hiện sớm và được phẫu thuật dự phòng tránh bệnh ác tính. Các rối loạn phát triển giới tính hoặc rối loạn di truyền cần được phát hiện sớm, được tư vấn di truyền, và cần có sự kết hợp chẩn đoán và điều trị của nhiều chuyên khoa để đem lại kết quả tốt nhất cho người bệnh.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Phan Thị Hoan, Hoàng Thu Lan (2006), Chẩn đoán xác định hội chứng Turner khảm 45,X/46XY bằng kỹ thuật di truyền tế bào và phân tử, Tạp chí nghiên cứu y học Phụ trương 40(1)-2006 trang 58-63.
- [2]. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment - PubMed. Accessed August 8, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050871/>.
- [3]. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017; 177 (3):G1-G70. doi:10.1530/EJE-17-0430.
- [4]. Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K, et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. J Pediatr Urol. 2016; 12 (5):283.e1-283.e7. doi:10.1016/j.jpuro.2016.02.009.

- [5]. Dowlut-McElroy T, Vilchez DA, Taboada EM, Strickland JL. Dysgerminoma in a 10-Year Old with 45X/46XY Turner Syndrome Mosaicism. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019; 32(5):555-557. doi:10.1016/j.jpag.2019.06.008.
- [6]. Yüce Ö, Döğ er E, Çelik N, et al. Gonadoblastoma with Dysgerminoma in a Phenotypically Turner-Like Girl with 45,X/46,XY Karyotype. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015; 7 (4):336-339. doi:10.4274/jcrpe.2022.

## **ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR - ĐỒNG THUẬN TỪ DIỄN ĐÀN CHUYÊN GIA THUỘC HỘI UNG THƯ VIỆT NAM**

Nguyễn Thị Thái Hòa<sup>2\*</sup>, Bùi Diệu<sup>1</sup>, Lê Văn Quảng<sup>2</sup>, Phạm Xuân Dũng<sup>3</sup>, Phạm Văn Bình<sup>2</sup>,  
Diệp Bảo Tuấn<sup>4</sup>, Đỗ Anh Tú<sup>2</sup>, Lê Tuấn Anh<sup>5</sup>, Đỗ Hùng Kiên<sup>2</sup>, Nguyễn Tiến Quang<sup>6</sup>,  
Nguyễn Tuấn Khôi<sup>4</sup>, Tạ Văn Tờ<sup>2</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>7</sup>, Nguyễn Minh Hải<sup>8</sup>, Nguyễn Đức Hạnh<sup>9</sup>,  
Nguyễn Khánh Toàn<sup>10</sup>, Lâm Quốc Trung<sup>11</sup>, Hoàng Thị Anh Thư<sup>4</sup>, Vương Đình Thy Hào<sup>5</sup>,  
Đặng Văn Khiêm<sup>9</sup>, Lê Hồng Minh<sup>12</sup>, Nguyễn Thị Minh Phương<sup>8</sup>, Hoàng Anh Vũ<sup>5</sup>,  
Nguyễn Khắc Kiểm<sup>2</sup>, Lê Thu Hà<sup>13</sup>, Đỗ Kim Quế<sup>14</sup>, Phạm Đức Nhật Minh<sup>4</sup>, Phạm Hữu Lư<sup>15</sup>,  
Ngô Vi Hải<sup>8</sup>, Lê Quốc Tuấn<sup>16</sup>, Phạm Nguyên Tường<sup>17</sup>, Nguyễn Thành Công<sup>12</sup>, Nguyễn Văn Đỗ<sup>5</sup>,  
Nguyễn Công Hoàng<sup>2</sup>, Lê Thị Nhiều<sup>4</sup>, Bùi Lê Phước Thu Thảo<sup>18</sup>

### **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Hội Ung thư Việt Nam và Bệnh viện K đã phối hợp để tổ chức chuỗi chương trình Hội đồng chuyên gia toàn quốc về Ung thư phổi (UTP) để thảo luận và thống nhất về chẩn đoán điều trị

<sup>1</sup>Hội Ung thư Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện K

<sup>3</sup>Liên Chi hội Ung thư TP. HCM

<sup>4</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

<sup>5</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>6</sup>Bệnh viện Hữu Nghị

<sup>7</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>8</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

<sup>9</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương

<sup>10</sup>Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

<sup>11</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM

<sup>12</sup>Bệnh viện Quân y 175

<sup>13</sup>Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

<sup>14</sup>Bệnh viện Thống Nhất

<sup>15</sup>Bệnh viện Việt Đức

<sup>16</sup>Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng

<sup>17</sup>Bệnh viện Trung ương Huế

<sup>18</sup>Bệnh viện Vinmec Central Park

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hòa

Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

UTP trong năm 2024; đây là những đồng thuận về UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có đột biến EGFR.

**Phương pháp:** Đồng thuận được đưa ra bởi 36 chuyên gia về chẩn đoán và điều trị ung thư phổi trên toàn quốc. Mục tiêu của đồng thuận là để đưa ra các khuyến cáo về việc áp dụng hướng dẫn NCCN trên bối cảnh tại Việt Nam. Đã có ba buổi họp thảo luận về UTPKTBN có đột biến EGFR, theo từng giai đoạn khác nhau của bệnh. Các đồng thuận được đưa ra trong quá trình thảo luận của buổi họp, sau đó các ý kiến tổng kết chung được thống nhất trong toàn thể các chuyên gia tham gia khi kết thúc buổi họp.

**Kết quả:** Các chuyên gia đã đưa ra 11 tuyên bố đồng thuận về việc chẩn đoán và điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR dương tính, chia thành 03 nhóm giai đoạn: phẫu thuật được, giai đoạn III không thể phẫu thuật được và giai đoạn di căn.

**Kết luận:** Bài toàn văn này giới thiệu về những ý kiến đồng thuận đã được thống nhất về việc điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR.

## **TREATMENT OF EGFR MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER - A CONSENSUS FROM THE STEERING COMMITTEE OF VIETNAM ONCOLOGY ASSOCIATION**

### **ABSTRACT:**

**Objective:** The Vietnam Oncology Association and K Hospital have collaborated to organize a series of the National Lung Cancer Steering Committee meetings to discuss and build a consensus on the diagnosis and treatment of Lung Cancer in 2024; here are the consensus statements on EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Method:** Thirty-six leading experts in the diagnosis and treatment of Lung Cancer nationwide participated in this Lung Cancer Steering Committee. The goal of the steering committee is to develop recommendations on the application of NCCN guidelines in the context of Vietnam. There were three meetings to discuss EGFR mutation Non-Small Cell Lung Cancer, according to different stages of the disease. Consensuses were reached during the discussion of the meetings, and then the general summary opinions were agreed upon with all participating experts at the end of the meeting.

**Results:** Experts have issued 11 consensus statements on the diagnosis and treatment of EGFR mutation-positive NSCLC, divided into 3 stage groups: Operable stages, inoperable stage III, and metastatic stage.

**Conclusion:** This manuscript introduces the consensus opinions from the steering committee regarding the management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer.

### **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

UTP là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, hằng năm ước tính có khoảng 2,5 triệu ca mắc mới, theo Globocan 2022, chiếm 12,4% các loại

ung thư nói chung [1]. Tại Việt Nam, UTP là loại ung thư phổ biến thứ 3 ở Việt Nam về số ca mắc mới với 24,426 ca ước tính hằng năm và đứng thứ hai về số lượng ca tử vong với 22,597 ca, theo

Globocan 2022 [2] UTP bao gồm hai loại, trong đó UTP KTBN chiếm khoảng 85% tổng số các ca ung thư phổi. Khoảng 75% các bệnh nhân UTP KTBN đến viện trong giai đoạn muộn, điều trị chủ yếu là các phương pháp điều trị toàn thân, điều trị triệu chứng. Tại châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng, đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) là loại đột biến gen thường gặp nhất, chiếm khoảng 30÷40% tổng số UTPKTBN. Đã có rất nhiều tiến bộ mới trong chẩn đoán và điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR trong cả giai đoạn muộn và giai đoạn sớm. Hướng dẫn điều trị UTPKTBN của NCCN là khuyến cáo quốc tế được tham khảo một cách rộng rãi tại Việt Nam [3], [4]. Tuy nhiên, do bối cảnh tại Việt Nam có nhiều điểm khác biệt về cơ sở, trang thiết bị y tế, việc tiếp cận với các thuốc tiên tiến, nên cần có sự thảo luận và đồng thuận về việc áp dụng khuyến cáo NCCN này trên bối cảnh thực tế tại Việt Nam. Tại Việt Nam, năm 2018, Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 4825/QĐ - BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTP KTBN và được cập nhật gần nhất vào năm 2019 [5]. Do đó, có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị UTP trên thế giới cũng như tại Việt Nam hiện nay vẫn chưa được đưa vào hướng dẫn điều trị. Từ thực tế đó, việc thảo luận giữa các chuyên gia ung thư trên toàn quốc xoay quanh những điểm mới và đồng thuận trên hướng tiếp cận và áp dụng tại Việt Nam là rất cần thiết.

Mục tiêu của chúng tôi là: Thảo luận những vấn đề xung quanh việc quản lý bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR từ đó đưa ra những đồng thuận chung trong điều trị cho 3 giai đoạn: giai đoạn phẫu thuật được, giai đoạn III không mổ được và giai đoạn di căn.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chuỗi ba buổi họp của hội đồng chuyên gia đã được tổ chức theo hình thức kết hợp trực tuyến và trực tiếp tại hai đầu cầu tại Hà Nội và Thành

phố Hồ Chí Minh. Mỗi buổi có sự tham dự của 16 chuyên gia điều trị nội khoa, ngoại khoa, xạ trị, giải phẫu bệnh từ các bệnh viện điều trị ung thư phổi trên toàn quốc. Ba buổi họp hội đồng chuyên gia theo chủ đề như sau:

1. Ứng dụng hướng dẫn NCCN trong UTPKTBN giai đoạn di căn có đột biến EGFR. Chủ tọa PGS.TS.BS. Bùi Diệu và TS.BS. Phạm Xuân Dũng.

2. Ứng dụng hướng dẫn NCCN trong UTPKTBN giai đoạn phẫu thuật. Chủ tọa PGS. TS.BS. Phạm Văn Bình và TS.BS. Diệp Bảo Tuấn.

3. Ứng dụng hướng dẫn NCCN trong UTPKTBN giai đoạn III không thể phẫu thuật. Chủ tọa TS.BS. Đỗ Anh Tú và TS.BS. Lê Tuấn Anh.

Trong mỗi buổi họp, các vấn đề về điều trị được thảo luận và đi đến đồng thuận chung.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Phần 1

UTPKTBN giai đoạn di căn có đột biến EGFR:

#### 3.1.1. Đồng thuận 1

Xét nghiệm sinh học phân tử tại thời điểm chẩn đoán:

Trên thực hành thường quy ưu tiên thực hiện xét nghiệm EGFR và ALK trước. Tùy thuộc điều kiện kinh tế của người bệnh cũng như khả năng của từng cơ sở, có thể áp dụng xét nghiệm với panel 9 gene, hoặc giải trình tự NGS để tăng cường phát hiện các đột biến khác, đột biến hiếm gặp.

Bàn luận: Hiện nay, xét nghiệm đột biến EGFR và ALK đã trở thành thực hành thường quy cho bệnh nhân UTPKTBN tại thời điểm chẩn đoán, đặc biệt là bệnh nhân ở giai đoạn di căn. Hiện nay xét nghiệm EGFR cũng đã được bảo hiểm y tế chi trả, tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh nhân. Vì số lượng gen cần được đánh giá cho bệnh

nhân UTPKTBN khi chẩn đoán liên tục tăng do gần đây càng ngày càng có nhiều liệu pháp hiệu quả được phê duyệt cho các đột biến khác nhau, nên việc tối ưu hóa sử dụng mẫu mô có sẵn trở nên cấp thiết. Do đó, khi đánh giá các biến đổi ở nhiều gen, nên xét nghiệm đồng thời kết hợp NGS từ một mẫu duy nhất, bất cứ khi nào có thể, để không làm cạn kiệt các mẫu khối u có sẵn. Do đó, nếu bệnh nhân có điều kiện kinh tế, nên chỉ định xét nghiệm NGS hoặc Panel đa gen cho bệnh nhân giai đoạn di căn tại thời điểm chẩn đoán [3].

### 3.1.2. Đồng thuận 2

Điều trị bước 1:

Đối với bệnh nhân có đột biến EGFR thường gặp (Del19/L858R), Osimertinib là điều trị đầu tay. Trong trường hợp không tiếp cận được với EGFR TKI thế hệ thứ ba, bệnh nhân nên dùng EGFR TKI thế hệ thứ nhất hoặc thứ hai. Với đột biến hiếm gặp (L861Q/S768I/G719X), điều trị Afatinib là chủ yếu, cần nhắc điều trị Osimertinib, đặc biệt nếu người bệnh có di căn não.

Bàn luận: Đột biến EGFR thường gặp loại Del19 hoặc L858R chiếm khoảng 90% các loại đột biến EGFR. Điều trị bằng Osimertinib theo các khuyến cáo quốc tế NCCN, ASCO, ESMO là lựa chọn được ưu tiên trong trường hợp đột biến nhạy thuốc thường gặp này [3], [4]. Osimertinib là thuốc đầu tiên cho thấy kéo dài đáng kể PFS đạt được 18,9 tháng và OS đạt được 38,6 tháng, cải thiện có ý nghĩa thống kê và lâm sàng so với điều trị bằng TKI EGFR thế hệ thứ nhất, với hồ sơ an toàn thuận lợi hơn thông qua nghiên cứu FLAURA. Với các đột biến EGFR nhạy thuốc loại hiếm gặp L861Q/S768I/G719X, Afatinib là thuốc TKI thế hệ 2 được điều trị phổ biến với hồ sơ dữ liệu lớn. Gần đây cũng đã có những dữ liệu của Osimertinib cho thấy đạt được PFS đáng khích lệ trên các đột biến kể trên. Hiện nay trong khuyến cáo của NCCN, Afatinib và Osimertinib là hai thuốc được ưu tiên trong điều trị đột biến EGFR L861Q/S768I/G719X [3], [4].

### 3.1.3. Đồng thuận 3

Phác đồ điều trị EGFR-TKIs đơn trị hay phối hợp trong bước 1:

Ưu tiên EGFR-TKI đơn trị. Erlotinib phối hợp Bevacizumab được bước đầu áp dụng trên một số bệnh nhân. Phác đồ Osimertinib phối hợp với hóa chất trong nghiên cứu FLAURA 2 có kết quả hứa hẹn trên nhóm bệnh nhân di căn não và có đột biến L858R, cần đợi thêm kết quả dài hạn về kết quả sống còn toàn bộ OS.

Bàn luận: Trên thực tế, tại Việt Nam phác đồ phối hợp EGFR-TKIs thế hệ 1 Erlotinib và Bevacizumab đã được phê duyệt và áp dụng bước đầu trên một số lượng hạn chế bệnh nhân. Trong điều trị bước 1 hiện nay EGFR-TKIs đơn trị vẫn là lựa chọn thường quy. Gần đây đã có những dữ liệu của các phác đồ phối hợp thêm với liệu pháp EGFR-TKIs đã chứng tỏ được hiệu quả cải thiện so với TKI đơn trị. Phác đồ Osimertinib phối hợp hóa trị pemetrexed và platinum đã chứng tỏ hiệu quả thông qua nghiên cứu FLAURA 2, theo đánh giá của nghiên cứu viên và của kiểm định độc lập tại trung tâm BICR, nhánh phối hợp Osimertinib và hóa chất đạt PFS 25,5 tháng theo đánh giá của nghiên cứu viên, và đạt được PFS 29,4 tháng theo kiểm định độc lập tại trung tâm BICR. Trong khi đó ở nhánh đơn trị Osimertinib đạt PFS lần lượt là 16,7 tháng và 19,9 tháng theo hai loại đánh giá tương ứng [3]. Nghiên cứu MARIPOSA đánh giá hiệu quả của Lazertinib, một TKI thế hệ 3, phối hợp cùng Amivantamab, thuốc kháng MET cũng cho thấy cải thiện hiệu quả đạt được PFS 23,7 tháng. Việc dùng các phác đồ phối hợp làm tăng thêm hiệu quả của TKI đơn trị nhưng cũng đồng thời có thêm các biến cố ngoại ý. Cần lựa chọn nhóm bệnh nhân thích hợp để điều trị phác đồ phối hợp đem lại hiệu quả cao. Trong nghiên cứu FLAURA 2, nhóm bệnh nhân có di căn não đã đạt được đáp ứng toàn bộ rõ rệt hơn ở nhóm phối hợp, nhóm bệnh nhân có đột biến L858R cũng được cải thiện kết quả trong khi ở các nghiên cứu

khác đây là nhóm hiệu quả kém hơn Del19. Kết quả sống còn toàn bộ được công bố trong tương lai sẽ cung cấp thông tin rõ ràng hơn về hiệu quả dài hạn của các phác đồ này.

### 3.1.4. Đồng thuận 4

Quản lý di căn não:

Tại thời điểm chẩn đoán, đánh giá di căn não bằng MRI là cần thiết. Bệnh nhân có đột biến EGFR, phối hợp TKI và điều trị tại vùng hiện nay được áp dụng theo các hướng dẫn quốc tế về quản lý di căn não với BN có đột biến EGFR.

Bàn luận: Tỷ lệ di căn não tại thời điểm chẩn đoán UTP KTBN có đột biến EGFR là khoảng 25% theo một số nghiên cứu. Tuy nhiên, trong hai nghiên cứu FLAURA 2 và MARIPOSA với quy định tất cả bệnh nhân khi sàng lọc tại thời điểm ban đầu cần phải chụp MRI não, tỷ lệ di căn não ban đầu của cả hai nghiên cứu là 40%. Tại Việt Nam hiện nay, một số cơ sở chưa có máy MRI, người bệnh nên được chỉ định thực hiện MRI tại cơ sở y tế phù hợp. Việc phát hiện di căn não tại thời điểm ban đầu là rất cần thiết để quyết định chiến lược điều trị toàn thân và tại chỗ. Osimertinib là TKI cho thấy có hiệu quả nổi trội trên di căn não do có khả năng thâm qua hàng rào máu não cao hơn các TKI thế hệ 1 và 2. Phối hợp các phương pháp xạ trị tiên tiến như xạ phẫu hoặc xạ toàn não trong một số trường hợp di căn não lan tràn cùng với thuốc TKI giúp cải thiện hiệu quả điều trị.

### 3.1.5. Đồng thuận 5

Xét nghiệm T790M khi tiến triển với EGFR TKIs thế hệ 1, 2:

Bệnh nhân cần được chỉ định sinh thiết lại tại thời điểm tiến triển và làm xét nghiệm T790M với mẫu mô là tiêu chuẩn, tuy nhiên tính khả thi phụ thuộc vào vị trí khối u tiến triển, thể trạng và mong muốn của người bệnh. Thực tế xét nghiệm với mẫu huyết tương áp dụng rộng rãi hơn, nhưng

cần lựa chọn phương pháp có độ nhạy cao và nếu kết quả âm tính khuyến cáo làm lại với mẫu mô.

Bàn luận: Đột biến EGFR-T790M xuất hiện trong khoảng 50÷60% ở những bệnh nhân sau khi tiến triển với điều trị EGFR TKIs thế hệ 1, 2. Đột biến T790M có thể được tìm thấy thông qua xét nghiệm với mẫu mô sinh thiết hoặc mẫu huyết tương. Xét nghiệm với mẫu mô là tiêu chuẩn vàng và được ưu tiên, tuy nhiên trong nhiều trường hợp, việc sinh thiết tại thời điểm chẩn đoán là không khả thi, do người bệnh từ chối hay do thể trạng hoặc đặc điểm tiến triển của bệnh nhân không phù hợp để sinh thiết. Trong trường hợp này, xét nghiệm mẫu máu là lựa chọn thích hợp, tuy nhiên do hạn chế về độ nhạy, độ đặc hiệu của mẫu máu, nên khi có kết quả âm tính với xét nghiệm ctDNA, cần thực hiện lại xét nghiệm mẫu mô để tìm đột biến cho bệnh nhân. Theo khuyến cáo của NCCN, hai xét nghiệm này có thể thực hiện song song để có thể đánh giá kết quả toàn diện cho bệnh nhân [3], [4].

### 3.1.6. Đồng thuận 6

Điều trị sau khi tiến triển với Osimertinib:

Chiến lược điều trị sau tiến triển với Osimertinib tùy thuộc vào thể trạng bệnh nhân, có hay không có triệu chứng, đặc điểm tiến triển (đơn ổ, đa ổ), vị trí tiến triển. Nếu bệnh nhân chưa tiến triển rõ ràng, cố gắng kéo dài Osimertinib và phối hợp điều trị tại chỗ. Nếu bệnh nhân tiến triển rõ ràng cần chuyển sang hóa trị. Khi có cơ hội, khuyến khích người bệnh sinh thiết lại và tham gia thử nghiệm lâm sàng nếu có thể.

Bàn luận: Hiện nay đã có một số dữ liệu mới và nhiều nghiên cứu đang tiến hành về điều trị sau khi bệnh tiến triển sau Osimertinib như nghiên cứu MARIPOSA 2, phối hợp Lazertinib và Amivantamab, nghiên cứu SAVANNAH cho kết quả ban đầu khả quan trên nhóm bệnh nhân có khuếch đại và khuếch đại MET hay các liên hợp kháng thể-thuốc ADCs. Phác đồ MARIPOSA

2 đã được khuyến cáo trong Hướng dẫn NCCN nhưng chưa được phê duyệt tại Việt Nam [3]. Thực hành tại Việt Nam, việc quản lý tiến triển sau Osimertinib dựa trên đặc điểm tiến triển của bệnh nhân, di căn đơn ổ hay đa ổ, đã có tiến triển rõ ràng trên lâm sàng hay mới chỉ tiến triển trên hình ảnh. Việc duy trì kéo dài Osimertinib được áp dụng cho những bệnh nhân chưa tiến triển rõ ràng. Phối hợp thêm các điều trị tại chỗ nếu bệnh nhân mới chỉ di căn đơn ổ. Một số thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra tại Việt Nam hiện nay là cơ hội tốt để tư vấn cho những bệnh nhân sau tiến triển Osimertinib.

### **3.1.7. Đồng thuận 7**

Quản lý bệnh nhân chuyển dạng sang tế bào nhỏ khi tiến triển với EGFR-TKIs:

Xác định chuyển dạng tế bào nhỏ cần dựa vào kết quả giải phẫu bệnh của sinh thiết lại. Khi đã xác định là chuyển dạng sang UTP tế bào nhỏ, điều trị nền tảng vẫn là hóa chất.

Bàn luận: Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ khác nhau của chuyển dạng tế bào nhỏ sau khi bệnh nhân tiến triển với TKIs, cao nhất lên tới 15%. Nếu có thể, nên sinh thiết lại cho bệnh nhân tại thời điểm tiến triển để đánh giá đầy đủ và xác định có hay không chuyển dạng tế bào nhỏ. Với nhóm chuyển dạng tế bào nhỏ, điều trị thường quy và theo khuyến cáo hiện nay vẫn là hóa trị Etoposide kết hợp Carboplatin hoặc Cisplatin, dữ liệu của điều trị miễn dịch trên nhóm bệnh nhân này còn hạn chế.

## **3.2. Phần 2**

UTPKTBN giai đoạn phẫu thuật:

### **3.2.1. Đồng thuận 8**

Xét nghiệm dấu ấn sinh học với bệnh nhân phẫu thuật:

Nên xét nghiệm giải phẫu bệnh và các dấu ấn sinh học trước mổ khi có kế hoạch điều trị tân

bổ trợ cho bệnh nhân. Nếu có mẫu sinh thiết thì nên xét nghiệm trước phẫu thuật các đột biến gen: EGFR, ALK và dấu ấn sinh học PDL-1.

Bàn luận: Khoảng 20÷30% bệnh nhân mới được chẩn đoán UTP ở giai đoạn phẫu thuật được (giai đoạn I - IIIA, phân loại AJCC lần thứ 8). Mặc dù điều trị phẫu thuật là điều trị triệt căn và áp dụng hóa trị bổ trợ nhưng tỷ lệ sống sót sau 5 năm dao động từ 40÷80%. Tại Việt Nam hiện nay đã áp dụng điều trị bổ trợ Osimertinib và miễn dịch Atezolizumab sau phẫu thuật. Thuốc ức chế ALK, Alectinib cũng đã cho thấy hiệu quả nổi trội trong điều trị bổ trợ thông qua nghiên cứu ALINA nhưng chưa được phê duyệt tại Việt Nam trong chỉ định này. Để áp dụng các phương pháp điều trị này, cần thực hiện xét nghiệm EGFR, ALK, PD-L1 trước khi điều trị bổ trợ. Xét nghiệm EGFR ở giai đoạn sớm cũng đã được đưa vào các khuyến cáo quốc tế NCCN, ESMO [3]. Trên thế giới, các liệu pháp điều trị tân bổ trợ với miễn dịch như Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab đã được phê duyệt và hứa hẹn là tiêu chuẩn điều trị mới trong tương lai tại Việt Nam [3], [4]. Với những bệnh nhân điều trị tân bổ trợ miễn dịch, cần phải xét nghiệm EGFR, ALK trước để loại trừ những bệnh nhân này. Để có thể xét nghiệm sinh học phân tử trước mổ, việc có được mẫu mô sinh thiết trước mổ là rất cần thiết.

### **3.2.2. Đồng thuận 9**

Điều trị bổ trợ với bệnh nhân có EGFR dương tính:

Nên điều trị bổ trợ cho bệnh nhân giai đoạn IB có xâm lấn lá tạng, giai đoạn II, III. Bệnh nhân có EGFR dương tính, giai đoạn II - III và thể trạng khỏe nên điều trị hóa chất trước Osimertinib. Trong một số trường hợp như tuổi cao, nhiều bệnh nền, thể trạng yếu, hoặc người bệnh mong muốn có thể điều trị bổ trợ luôn bằng Osimertinib mà không cần điều trị hóa chất. Thời gian điều trị bổ trợ Osimertinib là 3 năm.

Bàn luận: Hiệu quả của Osimertinib trong điều trị hỗ trợ với bệnh nhân có EGFR dương tính có từ thử nghiệm ADAURA. Điều trị Osimertinib giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc tử vong ở những bệnh nhân giai đoạn II đến IIIA tới 87% và ở bệnh nhân giai đoạn IB - IIIA lên tới 83% so với nhóm dùng giả dược. Kết quả sống còn toàn bộ cho thấy tỷ lệ sống còn tại thời điểm 5 năm đạt được ở nhánh Osimertinib là 88% ở dân số chung IB - IIIA và 85% ở dân số II - IIIA. Ngoài lợi ích về tỷ lệ DFS và OS, những bệnh nhân trong nhóm điều trị cũng ít bị tiến triển bệnh ở hệ thần kinh trung ương (CNS) hơn. Trong nghiên cứu ADAURA, bệnh nhân có thể được điều trị hóa chất trước đó hoặc không, tùy theo quyết định của nghiên cứu viên. Các chuyên gia trong hội đồng thống nhất nhóm bệnh nhân nên được điều trị hỗ trợ hóa chất trước Osimertinib là bệnh nhân giai đoạn IIB - III nếu có thể trạng tốt. Những bệnh nhân giai đoạn IB nguy cơ cao (ví dụ, xâm lấn lá tạng...) cũng nên được điều trị hỗ trợ Osimertinib nếu có đột biến EGFR [6].

### 3.2.3. Đồng thuận 10

Điều trị khi bệnh nhân tái phát với Osimertinib hỗ trợ:

Bệnh nhân tái phát sau khi điều trị hỗ trợ với Osimertinib thì có thể điều trị lại với Osimertinib trong những tình huống nhất định nhưng cần theo dõi sát và đánh giá sớm, nếu không đáp ứng thì tiến hành sinh thiết lại để xác định có chuyển dạng tế bào không và xét nghiệm đột biến gen. Trong trường hợp bệnh nhân tiến triển khi vẫn đang trong liệu trình điều trị hỗ trợ Osimertinib thì cần chuyển sang liệu pháp điều trị khác.

Bàn luận: Nếu bệnh nhân tiến triển sau khi đã kết thúc Osimertinib hỗ trợ trong phác đồ ADAURA, việc điều trị lại với Osimertinib được các chuyên gia thống nhất nên xem xét và tư vấn với bệnh nhân. Trong trường hợp điều trị lại với Osimertinib và bệnh nhân không đáp ứng, nên thực hiện sinh thiết để đánh giá toàn diện đột biến

gen cho bệnh nhân [7]. Trong tương lai với những dữ liệu mới được công bố về điều trị sau tiến triển với Osimertinib, hy vọng sẽ có thêm nhiều thông tin và hướng dẫn chi tiết.

### 3.3. Phần 3

UTPKTBN giai đoạn III không thể phẫu thuật có đột biến EGFR dương tính:

***Đồng thuận 11: Xét nghiệm EGFR nên áp dụng thường quy cho bệnh nhân giai đoạn III***

Nên áp dụng điều trị củng cố Osimertinib cho những bệnh nhân có EGFR dương tính sau hóa - xạ trị đồng thời trong tương lai khi chỉ định được phê duyệt tại Việt Nam.

Bàn luận: Hiện tại với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không thể phẫu thuật, chưa tiến triển sau hóa - xạ trị đồng thời, điều trị tiêu chuẩn vẫn là Durvalumab củng cố 12 tháng, theo phác đồ nghiên cứu PACIFIC. Dữ liệu về phân nhóm EGFR trong nghiên cứu PACIFIC cho thấy hiệu quả không đạt được lợi ích như dân số chung, tuy nhiên cỡ mẫu nhỏ. Nghiên cứu LAURA công bố gần đây đã cho thấy trên nhóm bệnh nhân này, Osimertinib mang lại lợi ích nổi trội về PFS với giả dược: Trung vị PFS đạt được là 39,1 tháng với osimertinib so với 5,6 tháng với giả dược, với HR là 0,16 (khoảng tin cậy 95% [CI], 0,10 đến 0,24;  $P < 0,001$ ) [8]. Các chuyên gia đồng thuận đây là phác đồ sẽ thay đổi thực hành lâm sàng và là điều trị tiêu chuẩn trong tương lai khi chỉ định này được phê duyệt tại Việt Nam.

## 4. KẾT LUẬN

Các chuyên gia thuộc Hội Ung thư Việt Nam tham gia vào Hội đồng chuyên gia Ung thư Phổi Việt Nam đã dựa trên tình hình thực tế tại Việt Nam, khuyến cáo quốc tế NCCN để thảo luận và đưa ra 11 tuyên bố đồng thuận về việc chẩn đoán và điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR ở giai đoạn phẫu thuật được, giai đoạn III không thể phẫu thuật được và giai đoạn di căn.

## 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]. Globocan 2022, Vietnam Factsheet.
- [3]. NCCN version 7.2024. Non-small cell lung cancer.
- [4]. NCCN Harmonized Guidelines<sup>TM</sup> for Vietnam.
- [5]. Quyết định số 4825/QĐ – BYT về việc ban hành Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTP KTBN.
- [6]. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(2):137-147. doi:10.1056/NEJMoa2304594.
- [7]. Piper-Vallillo AJ, Sequist LV, Piotrowska Z. Emerging Treatment Paradigms for EGFR-Mutant Lung Cancers Progressing on Osimertinib: A Review. *J Clin Oncol.* Published online June 18, 2020: JCO1903123. doi:10.1200/JCO.19.03123.
- [8]. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024;391(7):585-597. doi:10.1056/NEJMoa2402614.

## **ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN I - IIIA**

**Phạm Hùng Cường<sup>1\*</sup>, Nguyễn Lê Đoàn<sup>2</sup>, Phạm Đức Nhật Minh<sup>2</sup>, Hoàng Thành Trung<sup>2</sup>**

### **TÓM TẮT:**

**Mục đích:** Đánh giá mức độ chính xác khi chẩn đoán giai đoạn lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn I - IIIA tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM.

**Bệnh nhân và phương pháp:** Hồi cứu các trường hợp UTPKTBN điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại ngực, bụng, Bệnh viện Ung bướu TP. HCM trong ba năm 2018-2020.

### **Kết quả:**

- Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng UTPKTBN chủ yếu chỉ dựa vào chụp cắt lớp vi tính ngực có cản quang, mà không dựa vào chụp PET-CT.

- Giai đoạn lâm sàng (cTNM) và giai đoạn sau mổ (pTNM) tương hợp kém với  $Kappa = 0,136$ . Chỉ có 41% bệnh nhân được chẩn đoán đúng giai đoạn, với 48% chẩn đoán thấp giai đoạn, trong đó đã bỏ sót không chẩn đoán đúng 16 trường hợp giai đoạn IIIA (33%). Chụp cắt lớp vi tính ngực chẩn đoán giai đoạn IIIA có độ nhạy thấp, chỉ 19%.

- Xếp giai đoạn bệnh chính xác trước mổ là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống còn toàn bộ. Khi chẩn đoán quá hoặc thấp giai đoạn bệnh trước mổ thì nguy cơ tử vong cao hơn 6,5 lần so với chẩn đoán đúng giai đoạn.

**Kết luận:** Chụp cắt lớp vi tính ngực không thể chẩn đoán chính xác giai đoạn lâm sàng các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I - IIIA. Xếp giai đoạn bệnh chính xác trước mổ là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống còn toàn bộ. Để tránh các hậu quả xấu do chẩn đoán giai đoạn bệnh không chính xác, cần tuân thủ các hướng dẫn chẩn đoán giai đoạn UTPKTBN hiện hành.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, xếp giai đoạn lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực.

## **THE ACCURACY OF CLINICAL STAGING OF STAGE I - IIIA NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP. HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

\*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hùng Cường

Email: phcuongvn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **ABSTRACT:**

**Purpose:** To assess the accuracy of clinical staging of stage I - IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) at HCMC Oncology Hospital.

**Patients and methods:** Medical records of patients with NSCLC operated in three years 2018 - 2020 at Thoracic, Abdominal Surgery Department, HCMC Oncology Hospital were studied retrospectively.

### **Results:**

- Clinical staging of NSCLC was mainly based on contrast-enhanced chest computed tomography (CT) and not on PET-CT scanning.

- The concordance was poor between clinical and pathologic stage (Kappa coefficient = 0.136). Only 41% of patients was diagnosed accurately, 48% was understaged and 11% was overstaged. Chest CT had a low sensitivity with only 19% in detecting stage IIIA disease and 16 stage IIIA patients (33%) were missed diagnosis.

- Accurate staging before surgery was an independent prognostic factor for overall survival. When over- or under - staging before surgery, the risk of death was 6.5 times higher than when accurate staging.

**Conclusion:** Chest CT is not an ideal means for clinical staging of stage I - IIIA non-small cell lung cancer. Accurate staging before surgery is an independent prognostic factor for overall survival. To prevent the worsened outcomes associated with inaccurate staging, physicians should rely on established staging guidelines.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, clinical staging, chest computed tomography.

## **I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Theo Globocan năm 2022, ung thư (UT) phổi là UT thường gặp hàng thứ ba tại Việt Nam với 24.426 ca mới [1]. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TP. HCM năm 2016, UT phổi là UT thường gặp đứng hàng đầu ở nam và thứ năm ở nữ với xuất độ chuẩn theo tuổi lần lượt là 35,1 và 11,6/100.000 dân [2].

Chẩn đoán chính xác giai đoạn UT phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) trước khi điều trị rất quan trọng, vì giúp tiên lượng và đặc biệt là giúp hướng dẫn chọn phương pháp điều trị thích hợp [3]. Sau khi các di căn xa (M) đã được loại trừ, xếp hạng bướu nguyên phát (T) và hạch vùng (N) là các yếu tố quyết định điều trị. Các bệnh nhân chưa có di căn hạch (N0) hoặc chỉ di căn đến các hạch ở phổi (N1) thích hợp để chọn phẫu thuật là

vũ khí điều trị đầu tiên. Các bệnh nhân có di căn hạch trung thất cùng bên (N2) cần hóa - xạ trị đồng thời hoặc hóa trị trước mổ. Các bệnh nhân có di căn hạch trung thất đối bên hoặc di căn hạch trên đòn (N3) cần hóa - xạ trị đồng thời hoặc điều trị toàn thân. Do vậy, nếu chẩn đoán giai đoạn không chính xác, không xác định đúng các bệnh nhân có N2 hoặc N3, có thể sẽ chỉ định mổ quá tay. Ngược lại, nếu chẩn đoán hạch trung thất quá giai đoạn (chẩn đoán hạch trung thất đã di căn nhưng thực ra lại chưa di căn), có thể sẽ chỉ định hóa hoặc hóa - xạ trị những bệnh nhân lẽ ra cần phải mổ đầu tiên [3].

Chụp cắt lớp vi tính ngực là phương tiện chẩn đoán thường quy trước khi điều trị UTPKTBN, phương tiện chẩn đoán hình ảnh này hiện có sẵn tại các bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh, trong khi chụp cắt lớp phóng xạ positron (PET) chỉ có

tại một số bệnh viện tại các thành phố lớn như Hà Nội, TP. HCM. Chẩn đoán lâm sàng UTPKTBN tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM hiện chủ yếu dựa vào chụp cắt lớp vi tính ngực. Câu hỏi đặt ra là: “Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng UTPKTBN tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM có độ chính xác ra sao?”.

Chúng tôi thực hiện công trình này nhằm mục tiêu: Đánh giá mức độ chính xác khi chẩn đoán giai đoạn lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I - IIIA tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I - IIIA điều trị phẫu thuật nội soi tại Khoa Ngoại ngực, bụng, Bệnh viện Ung bướu TP. HCM trong ba năm 2018 - 2020.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu cắt ngang.

- Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án, kết hợp gửi thư hoặc gọi điện thoại đến bệnh nhân và gia đình tìm hiểu tình trạng bệnh của bệnh nhân.

- Biến số chính:

+ Giai đoạn bệnh: Là biến định tính.

Giai đoạn bệnh được xác định theo hệ thống xếp giai đoạn TNM của AJCC phiên bản 8, năm 2017 [4].

+ Thời gian sống còn toàn bộ: Là biến định lượng không liên tục, đơn vị tính là tháng.

Thời gian sống còn toàn bộ được tính từ ngày mổ phổi đến khi bệnh nhân chết vì bất cứ nguyên nhân nào hoặc ngày có thông tin cuối cùng về bệnh nhân.

- Số liệu được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0 for Windows và Minitab 16.

- Giá trị  $p < 0,05$  được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

+ Chẩn đoán lâm sàng UTPKTBN giai đoạn I - IIIA chính xác cao khi có sự tương hợp tốt giữa chẩn đoán trước mổ bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và chẩn đoán sau mổ bằng giải phẫu bệnh.

+ Mức độ tương hợp giữa chẩn đoán lâm sàng và chẩn đoán sau mổ bằng giải phẫu bệnh được đánh giá bằng chỉ số Kappa. Chỉ số Kappa nói lên mức độ tương hợp (concordance) giữa hai biến số kém hay tốt.

| Chỉ số Kappa | Mức độ tương hợp |
|--------------|------------------|
| < 0,4        | Kém              |
| 0,4 - 0,6    | Trung bình       |
| 0,61 - 0,80  | Tốt              |
| 0,81 - 1,00  | Rất tốt          |

+ Thời gian sống còn toàn bộ được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier. Phép kiểm Log-rank được dùng để so sánh thời gian sống còn theo các biến số. Các biến số có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox để tìm ra các biến số có giá trị tiên lượng độc lập.

- Bàn luận và so sánh với y văn.

## 3. KẾT QUẢ

Trong ba năm 2018 - 2020 đã có 48 bệnh nhân UTPKTBN được điều trị phẫu thuật nội soi tại Khoa Ngoại ngực, bụng, Bệnh viện Ung bướu TP. HCM.

Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1: Các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh**

| Đặc điểm                  |                    | n  | %   |
|---------------------------|--------------------|----|-----|
| Tuổi                      | < 50               | 5  | 10  |
|                           | 50 - 59            | 19 | 40  |
|                           | 60 - 69            | 15 | 31  |
|                           | ≥ 70               | 9  | 19  |
| Giới                      | Nam                | 26 | 54  |
|                           | Nữ                 | 22 | 46  |
| Hình ảnh chẩn đoán        | CT ngực            | 48 | 100 |
|                           | PET-CT             | 2  | 4   |
|                           | MRI não            | 4  | 8   |
|                           | Xạ hình xương      | 6  | 12  |
| Vị trí bướu               | Phổi phải          |    |     |
|                           | Thùy trên          | 18 | 37  |
|                           | Thùy giữa          | 3  | 6   |
|                           | Thùy dưới          | 12 | 25  |
|                           | Phổi trái          |    |     |
|                           | Thùy trên          | 8  | 17  |
| Kích thước bướu           | ≤ 3 cm             | 30 | 63  |
|                           | >3 - ≤ 5 cm        | 14 | 29  |
|                           | >5 - ≤ 7 cm        | 4  | 8   |
| Giai đoạn lâm sàng (cTNM) | I                  | 34 | 71  |
|                           | II                 | 6  | 12  |
|                           | IIIA               | 8  | 17  |
| Phẫu thuật                | Cắt thùy phổi      | 43 | 90  |
|                           | Cắt 2 thùy phổi    | 4  | 8   |
|                           | Cắt phổi hình chêm | 1  | 2   |

| Đặc điểm                |                     | n  | %  |
|-------------------------|---------------------|----|----|
| Giải phẫu bệnh          | Carcinôm tuyến      | 44 | 92 |
|                         | Carcinôm tế bào gai | 3  | 6  |
|                         | Carcinôm gai-tuyến  | 1  | 2  |
| Giai đoạn sau mổ (pTNM) | I                   | 15 | 31 |
|                         | II                  | 13 | 27 |
|                         | III                 | 20 | 42 |

- Đại đa số các bệnh nhân >50 tuổi (90%), tỷ số nam/nữ là 1,2.

- Tất cả (100%) bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn trước mổ bằng chụp CT ngực có cản quang. Khoảng 10% có làm thêm PET-CT, MRI não hoặc xạ hình xương.

- Bướu nguyên phát thường ở thùy trên hơn (54%). Đa số bướu có kích thước ≤ 3 cm (63%). Đại đa số các bệnh nhân có giai đoạn lâm sàng là giai đoạn I và II (83%).

- Cắt thùy phổi là phẫu thuật thường được thực hiện (90%).

- Loại giải phẫu bệnh carcinôm tuyến chiếm đại đa số (92%). Giai đoạn sau mổ (pTNM) đa số là giai đoạn III (42%).

Sự tương hợp giữa chẩn đoán giai đoạn trước mổ và sau mổ được trình bày trong Bảng 2.

**Bảng 2: Xếp giai đoạn trước mổ (cTNM) và sau mổ (pTNM)**

|                           |      | Giai đoạn sau mổ (pTNM) |                      |                       | Tổng      |
|---------------------------|------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
|                           |      | I                       | II                   | IIIA                  |           |
| Giai đoạn trước mổ (cTNM) | I    | 14 (29%)                | 7 (15%) <sup>b</sup> | 13 (27%) <sup>b</sup> | 34 (71%)  |
|                           | II   | 1 (2%) <sup>a</sup>     | 2 (4%)               | 3 (6%) <sup>b</sup>   | 6 (12%)   |
|                           | IIIA | 0 (0%) <sup>a</sup>     | 4 (8%) <sup>a</sup>  | 4 (8%)                | 8 (17%)   |
|                           | Tổng | 15 (31%)                | 13 (27%)             | 20 (42%)              | 48 (100%) |

a: Trước mổ đánh giá quá giai đoạn 10%;

b: Trước mổ đánh giá thấp giai đoạn 48%.

Có 41% bệnh nhân trong nghiên cứu có chẩn đoán giai đoạn lâm sàng trước mổ chính xác. Tương hợp giữa xếp giai đoạn trước mổ (cTNM) và sau mổ (pTNM) kém, với chỉ số Kappa = 0,136 (KTC 95%: 0,059 - 0,213) ( $p = 0,139$ ).

Nếu phân các bệnh nhân theo nhóm giai đoạn I - II (có chỉ định mổ đầu tiên) và giai đoạn IIIA (có chỉ định hóa hoặc hóa - xạ trị đầu tiên), sự tương hợp giữa chẩn đoán trước mổ và sau mổ được trình bày trong Bảng 3.

**Bảng 3: Xếp giai đoạn trước mổ (cTNM) và sau mổ (pTNM) theo nhóm giai đoạn I - II và IIIA**

|                           |        | Giai đoạn sau mổ (pTNM) |                       | Tổng      |
|---------------------------|--------|-------------------------|-----------------------|-----------|
|                           |        | I - II                  | IIIA                  |           |
| Giai đoạn trước mổ (cTNM) | I - II | 24 (50%)                | 16 (33%) <sup>b</sup> | 40 (83%)  |
|                           | IIIA   | 4 (8%) <sup>a</sup>     | 4 (8%)                | 8 (17%)   |
|                           | Tổng   | 28 (58%)                | 20 (42%)              | 48 (100%) |

a: Trước mổ đánh giá quá giai đoạn 8%;

b: Trước mổ đánh giá thấp giai đoạn 33%.

Lúc này, tương hợp giữa xếp giai đoạn lâm sàng (cTNM) và giai đoạn giải phẫu bệnh (pTNM) vẫn kém, với chỉ số Kappa = 0,063 (KTC 95%: -0,059 - 0,185), ( $p = 0,703$ ).

Khả năng chụp cắt lớp vi tính ngực chẩn đoán đúng giai đoạn IIIA trước mổ có độ nhạy (Sen = 4/20) là 20%, độ đặc hiệu (Spe = 24/28) là 86%, tỷ số khả dĩ dương (LR (+) = Sen/1-Spe) là 1,4.

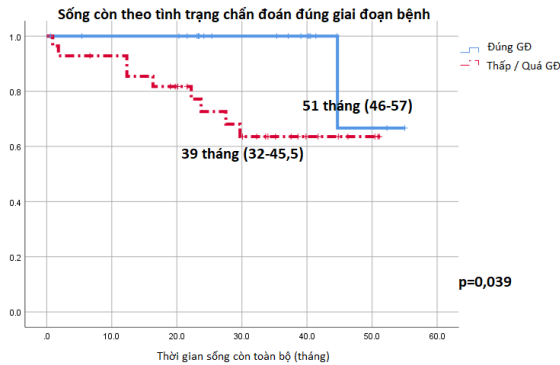
Trong thời gian theo dõi trung vị 31 tháng (1÷55 tháng) có 10 bệnh nhân tử vong, trong đó có 2 bệnh nhân tử vong không phải do diễn tiến bệnh UT (1 do đột quỵ sau mổ và 1 trong thời gian hóa trị hỗ trợ).

Kết quả phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ bằng phương pháp Kaplan-Meier được trình bày trong Bảng 4.

**Bảng 4: Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ**

| Yếu tố                        | Số bệnh nhân | Tử vong  | Tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm | p     |
|-------------------------------|--------------|----------|------------------------------|-------|
| Chẩn đoán đúng giai đoạn bệnh |              |          |                              |       |
| Đúng giai đoạn                | 20           | 1 (5%)   | 100%                         | 0,039 |
| Quá hoặc thấp giai đoạn       | 28           | 9 (32%)  | 63,6±19,8%                   |       |
| Giai đoạn bệnh (pTNM)         |              |          |                              |       |
| Giai đoạn I                   | 15           | 1 (7%)   | 100%                         | 0,084 |
| Giai đoạn II và III           | 33           | 9 (27%)  | 67±18,6%                     |       |
| Tái phát hoặc di căn xa       |              |          |                              |       |
| Có                            | 23           | 8 (35%)  | 65,7±21,4%                   | 0,044 |
| Không                         | 25           | 2 (8%)   | 91,7±11,2%                   |       |
| Tổng                          | 48           | 10 (21%) | 77,4±13,6%                   |       |

Sống còn toàn bộ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu khi chẩn đoán đúng giai đoạn bệnh so với chẩn đoán quá hoặc thấp giai đoạn được trình bày trong Biểu đồ 1.



**Biểu đồ 1: Sống còn toàn bộ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo tình trạng chẩn đoán đúng giai đoạn bệnh**

Đưa các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ khi phân tích đơn biến vào phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox từng bước (kỹ thuật Backward Wald) thì chỉ còn các yếu tố: Chẩn đoán đúng giai đoạn bệnh và không tái phát hoặc di căn xa sau mổ là các yếu tố tiên lượng độc lập. Yếu tố giai đoạn bệnh (pTNM) không có giá trị tiên lượng Bảng 5.

**Bảng 5: Các yếu tố giúp tiên lượng qua phân tích đa biến**

| Yếu tố                              | B     | p     | Tỷ số nguy cơ (HR) | KTC 95% của HR |
|-------------------------------------|-------|-------|--------------------|----------------|
| Chẩn đoán không đúng giai đoạn bệnh | 1,875 | 0,075 | 6,523              | 0,826 - 51,519 |
| Tái phát hoặc di căn xa             | 1,494 | 0,065 | 4,454              | 0,911 - 21,777 |

Chẩn đoán không đúng giai đoạn bệnh trước mổ hoặc có tái phát - di căn sau mổ thì nguy cơ tử vong cao. Khi chẩn đoán giai đoạn bệnh trước

mổ không chính xác (quá hoặc thấp giai đoạn) thì nguy cơ tử vong tăng khoảng 6,5 lần so với chẩn đoán đúng giai đoạn, có tái phát - di căn sau mổ thì nguy cơ tử vong tăng khoảng 4,5 lần so với không tái phát-di căn sau mổ.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Khả năng chẩn đoán giai đoạn bệnh chính xác trước mổ đối với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I - IIIA

Tất cả (100%) bệnh nhân trong nghiên cứu này được chẩn đoán giai đoạn trước mổ bằng chụp CT ngực có cản quang; chỉ có 4% bệnh nhân được chụp PET-CT, 8% chụp MRI não và 12% làm xạ hình xương. Kết quả chỉ có 41% bệnh nhân được chẩn đoán đúng giai đoạn trước mổ, với 48% chẩn đoán thấp giai đoạn, trong đó đã bỏ sót không chẩn đoán đúng 16 trường hợp giai đoạn III (33%) (tương hợp kém với Kappa = 0,063). Chẩn đoán lâm sàng giai đoạn IIIA có độ nhạy thấp, chỉ 20%.

Kết quả của nghiên cứu này không khác với nghiên cứu của Navani công bố năm 2019 [3]. Khi khảo sát 696 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I - IIIA, Navani cũng ghi nhận chỉ 52% bệnh nhân có chẩn đoán giai đoạn lâm sàng chính xác, thường chẩn đoán thấp giai đoạn (34%) hơn là quá giai đoạn (14%). Các bệnh nhân có chẩn đoán giai đoạn lâm sàng không chính xác chủ yếu do xếp hạng hạch vùng không đúng (38%). Các bệnh nhân trong nghiên cứu của Navani (thực hiện từ 1987 đến 2005) được chẩn đoán lâm sàng chủ yếu dựa vào chụp cắt lớp vi tính ngực, ít dùng PET-CT (chỉ 67 bệnh nhân) và hoàn toàn không dùng siêu âm qua nội soi.

Theo Silvestri [5], khoảng 5% các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I (dựa vào CT ngực có cản quang) khi chụp PET-CT sẽ chuyển thành giai đoạn IV vì phát hiện các di căn xa; tỷ lệ này là hơn 25% với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III.

Có lẽ do chụp cắt lớp vi tính ngực không có khả năng chẩn đoán chính xác giai đoạn các bệnh nhân UTPKTBN, nên theo ESMO (năm 2017) [6], để chẩn đoán chính xác giai đoạn của UTPKTBN bắt buộc phải làm cả chụp cắt lớp vi tính ngực và PET-CT. Chỉ những bệnh nhân không nghi ngờ di căn hạch và có bướu nguyên phát  $\leq 3$  cm ở ngoại vi mới có chỉ định mổ ngực, những bệnh nhân khác phải làm thêm thủ thuật (sinh thiết qua siêu âm nội soi phế quản hoặc siêu âm nội soi thực quản, soi trung thất,...) để có mẫu mô xác định chẩn đoán tình trạng hạch trung thất có di căn hay không. Như thế mới có thể chẩn đoán chính xác bệnh nhân ở giai đoạn I - II hay IIIA (N2). Mọi bệnh nhân có chỉ định điều trị tận gốc đều cần làm MRI não để loại trừ khả năng có di căn não.

Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng UTPKTBN chủ yếu dựa vào chụp cắt lớp vi tính ngực hiện là thực trạng chung tại Việt Nam, chứ không phải của riêng Bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Vì chụp PET-CT chỉ có thể thực hiện tại một số bệnh viện ở các thành phố lớn như: Hà Nội, TP. HCM và cũng vì chi phí còn cao (dù đã được cơ quan bảo hiểm y tế chi trả).

#### 4.2. Hậu quả khi chẩn đoán sai giai đoạn các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I - IIIA

Theo Navani [3], các bệnh nhân UTPKTBN có chẩn đoán lâm sàng (cTNM) thấp giai đoạn đều có tỷ lệ sống còn thấp hơn các bệnh nhân chẩn đoán đúng giai đoạn hoặc quá giai đoạn. Tác giả lý giải chủ yếu là do tỷ lệ sống còn phụ thuộc vào giai đoạn sau mổ (pTNM).

**Bảng 6: Tỷ lệ sống còn 5 năm theo giai đoạn lâm sàng (cTNM) và sau mổ (pTNM) [4]**

| Giai đoạn | cTNM     | pTNM     |
|-----------|----------|----------|
| I         | 68 - 92% | 73 - 90% |
| II        | 53 - 60% | 56 - 65% |
| IIIA      | 36%      | 41%      |

Các bệnh nhân UTPKTBN có chẩn đoán lâm sàng giai đoạn I - IIIA không chính xác có thể có tỷ lệ sống còn thấp còn do chỉ định điều trị không phù hợp, đặc biệt đối với các bệnh nhân giai đoạn IIIA.

Các bệnh nhân giai đoạn I - II, theo ESMO [6], mổ ngực (cắt thùy phổi và nạo hạch trung thất) là chọn lựa đầu tiên.

Các bệnh nhân giai đoạn IIIA (N2), chỉ có hạch trung thất nhỏ và ở một vị trí hạch (thường không chẩn đoán hạch trung thất di căn trên chụp cắt lớp vi tính ngực, phù hợp với các bệnh nhân của nghiên cứu này).

- Theo ESMO [6], có thể chọn lựa: Mổ ngay và hóa trị sau, hóa trị hoặc hóa - xạ trị trước và mổ sau. Tuy nhiên mức độ chứng cứ và khuyến cáo không mạnh (IV, C).

- Theo NCCN 2024 [7], không mổ ngay, chọn lựa giữa hóa - xạ trị đồng thời triệt để hoặc hóa trị trước và mổ sau. Hóa - xạ trị đồng thời triệt để là chọn lựa có mức độ chứng cứ cao và đồng thuận thống nhất.

- Theo Majem [8], không khuyến cáo mổ ngực ngay (mức độ chứng cứ và khuyến cáo mạnh (I, A)), nên hóa trị (I, A) hoặc hóa - xạ trị (I, C) trước.

Do vậy, nếu các bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng giai đoạn I - II (nhưng chính xác là giai đoạn IIIA, N2) được mổ ngay sẽ không có dự hậu tốt bằng hóa hoặc hóa - xạ trị trước và mổ sau.

Trong nghiên cứu này: Chúng tôi ghi nhận các bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng (cTNM) thấp hoặc quá giai đoạn đều có tỷ lệ sống còn thấp hơn các bệnh nhân chẩn đoán đúng giai đoạn. Xếp giai đoạn bệnh chính xác trước mổ là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống còn toàn bộ. Nếu chẩn đoán quá hoặc thấp giai đoạn bệnh trước mổ thì nguy cơ tử vong cao hơn 6,5 lần so với chẩn đoán đúng giai đoạn.

Nghiên cứu này có các hạn chế:

- Phim chụp cắt lớp vi tính ngực được thực hiện không đạt chuẩn tại nhiều bệnh viện khác (không phải Bệnh viện Ung bướu TP. HCM) (56%) với bề rộng các lát cắt khi in phim lớn từ 1÷2 cm, nên không thể xếp hạng chính xác bước nguyên phát và hạch trung thất.

- Cỡ mẫu nhỏ, nên các kết quả thu nhận được không đủ ý nghĩa thống kê khi phân tích.

## 5. KẾT LUẬN

Chụp cắt lớp vi tính ngực không thể chẩn đoán chính xác giai đoạn lâm sàng các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I - IIIA. Xếp giai đoạn bệnh chính xác trước mổ là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống còn toàn bộ. Để tránh các hậu quả xấu do chẩn đoán giai đoạn bệnh không chính xác, cần tuân thủ các hướng dẫn chẩn đoán giai đoạn UTPKTBN hiện hành.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Globocan 2022. Available from: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
- [2]. Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng, Quách Thanh Khánh và CTV. Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh 2016. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2019; số 5: 23- 29.
- [3]. Navani N., Fisher D.J., Tiernay J.F., Stephens R.J. et al. The Accuracy of Clinical Staging of Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis Based on Individual Participant Data. Chest 2019; 155(3): 502-509.
- [4]. Rami-Porta R. et al. Lung. In: Amin M.B. (Editor-in-Chief) AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> edition. Springer; 2017: 431-456.
- [5]. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e211S-e250S.
- [6]. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S. et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl\_4): iv1-iv21.
- [7]. Ettinger D.S. et al. Non-Small Cell Lung Cancer, version 1.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- [8]. Majem M., Hernández-Hernández J., Hernando-Trancho F., Rodríguez de Dios N. et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol 2020; 22(1): 21-36.

# **ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN**

**Trần Văn Giang<sup>1\*</sup>, Nguyễn Văn Thành<sup>1</sup>, Tạ Mai Loan<sup>1</sup>, Dương Văn Đông<sup>1</sup>**

## **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Đánh giá đáp ứng điều trị sớm hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) bằng phác đồ PC ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn III và một số tác dụng phụ của phương pháp điều trị này.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả, 32 bệnh nhân (BN) UTPKTBN giai đoạn III được xạ trị bằng kỹ thuật 3D-CRT. Liều xạ trị 60Gy tại vùng thể tích khối u và hạch di căn, kết hợp với hóa chất Paclitaxel - Carboplatin (PC), (liều Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> da, Carboplatin AUC2 chu kỳ hằng tuần trong quá trình xạ trị) tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh. Đánh giá đáp ứng điều trị trên chụp cắt lớp vi tính (CLVT) lồng ngực theo RECIST 1.0 và một số độc tính trong quá trình điều trị của phương pháp điều trị này. Phân tích số liệu sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

**Kết quả:** Trong 32 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (26 bệnh nhân là nam, 6 bệnh nhân là nữ, độ tuổi trung bình 65,5 ± 6,03 năm), kích thước u trung bình 4,7 cm, tỷ lệ có di căn hạch N2 gặp nhiều nhất với 43,8%. Bệnh nhân chẩn đoán giai đoạn IIIA chiếm 56,3%, giai đoạn IIIB là 28,1% còn lại là giai đoạn IIIC chiếm 15,6%. Đáp ứng khách quan đạt 71,9%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 12,5%, đáp ứng một phần chiếm 59,4%. Trong nghiên cứu này có 5 bệnh nhân bệnh tiến triển chiếm 15,6% tất cả đều ở giai đoạn IIIC. Độc tính của phương pháp điều trị thấp đa số gặp ở độ 1, độ 2 như viêm thực quản, viêm phổi và hạ bạch cầu...

**Kết luận:** Phương pháp điều trị hóa xạ trị đồng thời bệnh UTPKTBN giai đoạn III sử dụng phác đồ PC đạt hiệu quả và độc tính chấp nhận được.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, hóa xạ trị đồng thời, phác đồ PC...

## **EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CONCURRENT CHEMORADIO THERAPY FOR STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER USING THE PACLITAXEL-CARBOPLATIN REGIMEN**

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh

\*Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Giang

Email: trangiangub@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **ABSTRACT:**

**Objective:** To evaluation of early response to concurrent chemoradiotherapy (CCRT) using a PC regimen in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), as well as to investigate the associated side effects of this treatment approach.

**Objects and methods:** Restrospective descriptive study, 32 patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) who received 3D-CRT radiotherapy. Radiotherapy dose of 60Gy in the tumor volume and metastatic lymph nodes, combined with Paclitaxel-Carboplatin (PC) chemotherapy (Paclitaxel dose 50 mg/m<sup>2</sup>, Carboplatin AUC2 weekly cycle during radiotherapy) at Bac Ninh General Hospital. Evaluation of treatment response on thoracic computed tomography (CT) scans according to RECIST 1.0 criteria and some toxicities during treatment of this treatment method. Data analysis using SPSS 20.0 software.

**Results:** The study included 32 patients (26 male and 6 female) with an average age of  $65.5 \pm 6.03$  years. The average tumor size was 4.7 cm and N2 lymph node metastasis was the most common at 43.8%. Patients diagnosed with stage IIIA accounted for 56.3%, stage IIIB was 28.1%, and stage IIIC accounted for 15.6%. The objective response rate was 71.9%, with complete response at 12.5% and partial response at 59.4%. Disease progression occurred in 15.6% of patients, all in stage IIIC. The toxicity of the treatment method was low, mostly occurring at grade 1, grade 2 such as esophagitis, pneumonia and leukopenia...

**Conclusion:** Concurrent chemoradiotherapy for stage III NSCLC using PC regimen is effective and has acceptable toxicity.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, concurrent chemoradiotherapy, PC regimen.

## **I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư phổi (UTP) là khối u ác tính xuất phát từ niêm mạc phế quản, phế nang và là bệnh ung thư phổ biến nhất, gây nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Theo tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu Globocan 2020, ung thư phổi là loại ung thư có tỷ lệ mắc hàng đầu chiếm 11,4% trong các loại ung thư nói chung. Tại Việt Nam, theo Globocan 2020 ung thư phổi có tỷ lệ cao nhất 26.262 ca chiếm 14,4% đứng thứ 2 trong các loại ung thư chỉ đứng sau ung thư gan [11].

Trong lâm sàng, UTP được chia làm hai nhóm chính dựa vào đặc điểm mô bệnh học, gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 15%. UTPKTBN đa phần được phát hiện ở giai đoạn tiến triển tại vùng, không còn khả năng phẫu

thuật chiếm 35÷50% và tiên lượng sống còn 5 năm chỉ từ 13÷37%. Điều trị UTPKTBN đối với khối bướu không phẫu thuật được, hóa trị phổi hợp xạ trị giúp cải thiện sống còn hơn so với xạ trị hoặc hóa trị đơn thuần.

Hiện nay, theo hướng dẫn của ESMO và NCCN hóa - xạ trị đồng thời được khuyến cáo như một xử trí tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, với phác đồ hóa chất thường dùng là bộ đôi platinum kết hợp xạ trị liều tiêu chuẩn 60Gy/phân liều 2Gy mỗi ngày. Theo Zuleyha Calikusu, hai phác đồ hóa chất thường dùng khi phổi hợp với hóa - xạ trị đồng thời là Etoposide - Cisplatin (EP) và Paclitaxel - Carboplatin (PC). Phác đồ có Cisplatin được đánh giá tốt hơn và tỷ lệ đáp ứng cao hơn phác đồ có Carboplatin, nhưng tác dụng phụ từ độ 3 trở lên ít xảy ra ở phác đồ PC [7]. Nghiên cứu đa trung tâm của Rafael Santana-Davila và cộng sự, sống

còn toàn bộ không khác nhau giữa phác đồ EP và PC khi phối hợp với hóa xạ đồng thời, nhưng phác đồ EP có tác dụng phụ cao hơn phác đồ PC [10]. Khảo sát về liều xạ trong hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) nghiên cứu RTOG-0617 cho thấy liều xạ tiêu chuẩn 60Gy, phân liều 2Gy/ngày  $\times$  5 ngày/tuần phối hợp đồng thời hóa chất PC hằng tuần có kết quả sống còn cao hơn và ít tác dụng phụ hơn liều xạ trị 74Gy [6].

Vì thế phác đồ phối hợp hóa xạ trị đồng thời được coi là điều trị chuẩn hiện nay cho UTPKTBN giai đoạn III không có chỉ định phẫu thuật được hướng dẫn trong thực hành lâm sàng. Việc đánh giá hiệu quả của các phác đồ điều trị bệnh UTPKTBN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh còn nhiều hạn chế và với mong muốn tìm kiếm được phác đồ vừa đem lại hiệu quả điều trị cao, hạn chế tác dụng phụ cho bệnh nhân. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu:

1. Đánh giá đáp ứng hóa xạ trị đồng thời phác đồ Paclitaxel - Carboplatin ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III.

2. Đánh giá một số tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ này.

## **2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 32 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không có chỉ định phẫu thuật và được điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời triệt căn phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh trong khoảng thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 8/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIA không mổ được, IIIB và IIIC. Chưa điều trị đặc hiệu trước đó. Không có bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến quá trình điều trị. BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và tiền sử mắc bệnh ung thư khác.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

### **2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu**

- Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng từ đó đánh giá giai đoạn TNM và phân loại giai đoạn theo AJCC 8<sup>th</sup>, phân loại mô bệnh học theo WHO.

- Xạ trị: Sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, bắt đầu trong vòng 24 giờ trong ngày đầu sau hóa trị với phân liều 2Gy/ngày  $\times$  5 ngày/tuần liên tục đến khi hoàn thành phác đồ. Tổng liều xạ trị 60Gy.

- Điều trị hóa chất theo phác đồ: Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1, Carboplatin AUC2 truyền hóa chất ngày 1, chu kỳ hằng tuần, truyền từ 5 - 7 chu kỳ trong quá trình xạ trị.

- Trong quá trình điều trị hóa xạ trị đồng thời, bệnh nhân được khám lâm sàng hằng ngày phát hiện tác dụng phụ, xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu hằng tuần trước mỗi đợt điều trị hóa trị. Đánh giá tác dụng phụ trong suốt quá trình điều trị, đánh giá đáp ứng điều trị sau khi hoàn thành điều trị từ 4 - 6 tuần.

- Đánh giá đáp ứng khách quan dựa vào khám thực thể và kết quả chụp CLVT lồng ngực theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc RECIST [9]. Đánh giá tác dụng phụ trên huyết học, chức năng gan, thận, viêm phổi hay viêm thực quản dựa vào tiêu chuẩn đánh giá độc tính của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.0 - 2009 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 - National Cancer Institute) [4].

### **2.2.3. Xử lý số liệu**

Nhập và xử lý số liệu theo phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

| Đặc điểm    | Số bệnh nhân (%) |    | Tỷ lệ (%) |
|-------------|------------------|----|-----------|
| Tuổi        | 50 - 59          | 5  | 15,6      |
|             | 60 - 69          | 12 | 37,5      |
|             | ≥70              | 9  | 28,1      |
| Chỉ số ECOG | ECOG = 0         | 4  | 12,5      |
|             | ECOG = 1         | 28 | 87,5      |
| Mô bệnh học | UTBM tuyến       | 25 | 78,1      |
|             | UTBM vảy         | 7  | 21,9      |
| Giai đoạn   | IIIA             | 18 | 56,3      |
|             | IIIB             | 9  | 28,1      |
|             | IIIC             | 5  | 15,6      |

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là  $65,5 \pm 6,03$  tuổi (Bảng 1). Bệnh nhân trẻ nhất là 52 tuổi, cao tuổi nhất là 79 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 60 đến 69 tuổi chiếm 50% số bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân đều có chỉ số hoạt động cơ thể từ 1 trở lên, trong đó chỉ số hoạt động cơ thể 0 chiếm 87,5%.

Theo phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC 8<sup>th</sup>, nghiên cứu của chúng tôi thấy đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn IIIA chiếm 56,3%, xếp sau là giai đoạn IIIB là 28,2% và 15,6% với giai đoạn IIIC. Các bệnh nhân phân nhiều ở giai đoạn T3 chiếm 43,8% và T4 chiếm 28,1%. Hạch ở mức N2 chiếm đa số với 43,8%. Các bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn IIIA mà chỉ định điều trị hóa xạ trị đồng thời là do u ở giai đoạn T4 xâm lấn mạch máu lớn không còn khả năng phẫu thuật hoặc hạch ở nhóm N2.

#### 3.2. Đáp ứng điều trị

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng điều trị

| Mức độ đáp ứng    | Số bệnh nhân (n) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------|------------------|-----------|
| Đáp ứng hoàn toàn | 4                | 12,5      |
| Đáp ứng một phần  | 19               | 59,4      |
| Bệnh giữ nguyên   | 4                | 12,5      |
| Bệnh tiến triển   | 5                | 15,6      |

Đánh giá sự thay đổi của gánh nặng khối u là một bước quan trọng trong đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng về điều trị ung thư. Hiện nay đáp ứng khách quan mang nhiều bằng chứng hơn bất kỳ một dấu ấn sinh học học nào như là một thước đo để đánh giá điều trị của bệnh nhân ung thư [9].

Trong nghiên cứu này tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở bệnh nhân được đánh giá đáp ứng là 71,9% bao gồm 12,5% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 59,4% đáp ứng một phần, có 15,6% bệnh nhân tiến triển và 12,5% bệnh giữ nguyên. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Lê Tuấn Anh (2017) và Tạ Mai Loan (2019) với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ lần lượt là 70,4% và 65,7% [1], [2]. Choy và cộng sự (1998) nghiên cứu 37 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng bằng hóa xạ đồng thời, hóa chất phác đồ PC hằng tuần, xạ trị 66Gy. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng 75,7%, trong đó, 16,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 59,5% đáp ứng một phần, 10,8% có bệnh tiến triển và 13,5% có bệnh ổn định [8]. Ở Nhật Bản, Yamamoto và cộng sự (2010) báo cáo tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 63,3% trong đó có 3,4% đáp ứng hoàn toàn và 59,9% đáp ứng một phần [12].

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị tương tự như các nghiên cứu khác. Trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng, các hướng dẫn thực hành điều trị trên thế giới như NCCN, ESMO có một số nghiên cứu nhằm cố gắng cải thiện thêm hiệu quả

điều trị khi bệnh không đạt được đáp ứng hoàn toàn sau khi HXTĐT. Tuy nhiên, chỉ có một số nghiên cứu về điều trị thuốc miễn dịch kéo dài hơn khi so sánh với giả được được chứng minh có hiệu quả cải thiện sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển.

### 3.3. Tác dụng không mong muốn

*Bảng 3: Liều chiếu xạ lên cơ quan nguy cấp*

| Cơ quan nguy cấp                     |        | Số bệnh nhân (n) | Tỷ lệ (%) |
|--------------------------------------|--------|------------------|-----------|
| Liều chiếu vào phổi (V20Gy)          | ≤ 35%  | 20               | 62,5      |
|                                      | > 35%  | 12               | 37,5      |
| Liều chiếu lên thực quản (V60Gy)     | ≤ 17%  | 22               | 68,8      |
|                                      | > 17%  | 10               | 31,2      |
| Liều chiếu lên tim (liều trung bình) | ≤ 20Gy | 23               | 71,9      |
|                                      | > 20Gy | 9                | 28,1      |

*Bảng 4: Tác dụng không mong muốn của điều trị*

| Tác dụng phụ   | n (%)    |          |         |         | Tổng số    |
|----------------|----------|----------|---------|---------|------------|
|                | Độ 1     | Độ 2     | Độ 3    | Độ 4    |            |
| Giảm BCTT      | 5 (15,6) | 3 (9,4)  | 0       | 3 (9,4) | 11 (34,4%) |
| Viêm phổi      | 8 (25)   | 1 (3,1)  | 1 (3,1) | 0       | 10 (31,2)  |
| Viêm thực quản | 8 (25)   | 7 (21,9) | 2 (6,3) | 0       | 17 (53,2)  |

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài độc tính làm giảm bạch cầu trung tính ở nhiều mức độ khác nhau thì các độc tính khác lên hệ tạo huyết như giảm lượng huyết sắc tố hay giảm tiểu cầu đều ở mức độ rất nhẹ nếu có, vì vậy chúng tôi không đưa vào nghiên cứu. Riêng với bạch cầu trung tính thì giảm bạch cầu trung tính chiếm 34,4% trong số các bệnh nhân, trong đó giảm bạch độ 4 có 3 bệnh nhân chiếm 9,4%, giảm độ 2 và độ 1 lần lượt là 9,4% và 15,6%, không có bệnh nhân có sốt trong

giảm bạch cầu trung tính, do vậy những độc tính này làm giãn cách thời gian truyền hóa chất giữa các tuần điều trị từ đó điều trị không đủ liệu trình. Kết quả này thấp hơn so với kết quả của Lê Thị Yến (2019) nghiên cứu trên 70 bệnh nhân với tỷ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 50%, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính độ 1, 2 tương ứng 27,2% và 15,7% nhưng không có bệnh nhân nào giảm bạch cầu độ 4 [3]. Một nghiên cứu khác tại Mỹ (2005) áp dụng phác đồ HXTĐT như nghiên cứu này thì cho thấy tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 chiếm 26% [5]. Như vậy, độc tính lên huyết học của nghiên cứu này thấp hơn một số nghiên cứu cho thấy áp dụng phác đồ này cho thấy sự an toàn trong điều trị.

Cùng với viêm thực quản thì viêm phổi là một trong hai biến chứng nặng sau điều trị có thể ảnh hưởng trực tiếp tới chất lượng sống, ảnh hưởng tới liệu trình điều trị của người bệnh.

Một số tác giả dùng khái niệm liều xạ phổi trung bình (Mean Lung Dose- MLD) để xác định nguy cơ viêm phổi do xạ, trong đó, nếu MLD dưới 20Gy thì khả năng viêm phổi nặng do xạ trị rất thấp. Graham và cộng sự (1999) giới thiệu sự liên quan giữa khái niệm tổng thể tích hai phổi nhận liều hơn 20Gy (V20Gy) và nguy cơ viêm phổi do xạ như sau: Tỷ lệ viêm phổi độ 2 là 0% nếu V20Gy dưới 22%, là 7% nếu V20Gy từ 22÷31%, là 13% nếu V20Gy từ 32÷40% và là 36% nếu V20Gy >40%. Trên thực tế lâm sàng, vấn đề viêm phổi liên quan trực tiếp tới trường chiếu của xạ trị, liều xạ trị. Đối với các khối u có kích thước lớn, việc trường chiếu bao phủ rộng có thể gây ảnh hưởng tới chức năng hô hấp của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi thể tích V20 ≤ 35% chiếm đa số với 62,5%, tổng số bệnh nhân viêm phổi là 10 bệnh nhân chiếm 31,2%, trong đó có 1 bệnh nhân bị viêm phổi độ 3 khi liều V20Gy > 35%, 1 bệnh nhân bị viêm phổi độ 2 khi liều V20Gy < 35% và 8 bệnh nhân bị viêm phổi độ 1. Nghiên cứu của Lê Thị Yến (2019) ở 70 BN UTPKTBN được điều trị bằng HXTĐT

thì có 42,8% bị viêm phổi, trong đó không có BN nào bị viêm phổi độ 3 [3].

Trong các nghiên cứu về điều trị HXTĐT cho thấy viêm thực quản là một trong những tác dụng phụ gây gián đoạn quá trình xạ trị do ảnh hưởng trực tiếp lên chất lượng sống của người bệnh. Một phân tích tổng hợp năm 2013 nhằm xác định yếu tố dự báo viêm thực quản do tia xạ có ý nghĩa trên lâm sàng ở BN UTPKTBN được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời, nghiên cứu trên 1.082 bệnh nhân cho thấy rằng thể tích liều vào thực quản  $\geq 60\text{Gy}$  (V60) là yếu tố dự báo tốt nhất của viêm thực quản ở  $\geq$  độ 2  $\geq$  độ 3 và có nguy cơ cao khi V60  $\geq 17\%$ .

Trong nghiên cứu của chúng tôi viêm thực quản gặp ở 53,2% bệnh nhân, không có viêm thực quản độ 4, có 6,3% bệnh nhân viêm thực quản độ 3, viêm thực quản độ 2 là 21% và độ 1 là 25%, nhưng không thấy có sự khác biệt nào giữa liều chiếu xạ lên thực quản V60y lớn hơn hay nhỏ hơn 17Gy. Theo Lê Tuấn Anh (2017) nghiên cứu 43 bệnh nhân được điều trị bằng HXTĐT với phác đồ PC cho thấy có 74,4% bệnh nhân có viêm thực quản và có tới 39,5% bệnh nhân có viêm thực quản độ 3, 4 [1]. Nghiên cứu của Belani cũng quan sát thấy viêm thực quản là độc tính tại chỗ tại vùng thường gặp nhất và ở mức độ nặng nề (chiếm tỷ lệ 28%) khi có phối hợp HXTĐT [5].

Qua các nghiên cứu cho chúng ta thấy viêm thực quản do điều trị là rất thường gặp, tùy các nghiên cứu cho các kết quả khác nhau phụ thuộc vào kỹ thuật xạ trị và quá trình theo dõi phát hiện sớm triệu chứng làm giảm tình trạng nặng của độc tính.

#### **4. KẾT LUẬN**

Phác đồ HXTĐT với Paclitaxel - Carboplatin áp dụng cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không còn chỉ định phẫu thuật đem lại hiệu quả điều trị và độc tính điều trị chấp nhận được.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- [1]. Lê Tuấn Anh (2017), Hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- [2]. Tạ Mai Loan (2019), Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn III tại Bệnh viện K, Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
- [3]. Lê Thị Yến (2019), Đánh giá kết quả điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ Paclitaxel-Carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, Luận án Tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
- [4]. National Cancer Institute % J NIH publication number 09 (2009), Common terminology criteria for adverse events v4. 0, chủ biên, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of...
- [5]. Chandra P Belani, Hak Choy, Phil Bonomi et al (2005), Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol, Journal of clinical oncology. 23(25), Pg. 5883-5891.
- [6]. Jeffrey D Bradley, Rebecca Paulus, Ritsuko Komaki et al (2015), Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study, The lancet oncology. 16(2), Pg. 187-199.

- [7]. Zuleyha Calikusu và Pelin Altinok (2018), Treatment of locally advanced, unresectable or medically inoperable stage III non-small-cell lung cancer; the past, present and future of chemoradiotherapy, *Journal of Oncological Sciences*. 4(1), Pg. 49-52.
- [8]. H Choy, W Akerley, H Safran et al (1998), Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer, *Journal of clinical oncology*. 16(10), Pg. 3316-3322.
- [9]. Elizabeth A Eisenhauer, Patrick Therasse, Jan Bogaerts et al (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *European journal of cancer*. 45(2), Pg. 228-247.
- [10]. Rafael Santana-Davila, Kiran Devisetty, Aniko Szabo et al (2015), Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data, *Journal of clinical oncology*. 33(6), Pg. 567.
- [11]. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel et al (2021), Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A cancer journal for clinicians*. 71(3), Pg. 209-249.
- [12]. Nobuyuki Yamamoto, Kazuhiko Nakagawa, Yasumasa Nishimura et al (2010), Phase III study comparing second-and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105, *Journal of clinical oncology*. 28(23), Pg. 3739-3745.

# ĐỘT BIẾN TÁI SẮP XẾP ALK Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI DẠNG TUYẾN CÓ THÀNH PHẦN TẾ BÀO NHẪN: CASE LÂM SÀNG

Nguyễn Minh Dũng<sup>1\*</sup>, Nguyễn Tuấn Khôi<sup>1</sup>, Nguyễn Tiến Sơn<sup>1</sup>

## TÓM TẮT:

Ung thư phổi dạng tuyến có thành phần tế bào nhẵn hay gọi tắt là ung thư phổi tế bào nhẵn (Signet ring cell - SRC) nguyên phát là một phân nhóm rất hiếm gặp của ung thư phổi dạng tuyến với tiên lượng xấu. Biểu hiện của thành phần tế bào nhẵn được xem là một đặc điểm mô bệnh học nổi bật của ung thư phổi không tế bào nhỏ có EML4-ALK dương tính [2]. Gần đây, sự thông qua của thuốc ức chế ALK thế hệ 1, 2, 3 với tỷ lệ đáp ứng cao, PFS và OS kéo dài hơn so với hóa trị đã mở ra kỷ nguyên mới cho điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến ALK dương tính. Từ đó, cải thiện tiên lượng cho những bệnh nhân ung thư phổi dạng tế bào nhẵn so với trước kia.

## ALK-POSITIVE PULMONARY ADENOCARCINOMA WITH SIGNET RING CELL: CASE REPORT

### ABSTRACT:

Primary signet ring cell carcinoma (SRC) of the lung, a rare subtype of lung adenocarcinoma with a poor prognosis. The presence of signet ring cells is considered a prominent histopathological feature of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EML4-ALK positivity. Recently, the advent of first, second, and third-generation ALK inhibitors with high response rates and extended progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) compared to chemotherapy has ushered in a new era in the treatment of ALK-positive NSCLC, thus improving prognosis for patients with signet ring cell lung cancer compared to the past.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa số những ca ung thư phổi tế bào nhẵn xuất phát từ đường tiêu hóa. Ca ung thư phổi tế bào

nhẵn nguyên phát được mô tả đầu tiên vào năm 1989 bởi Kish et al, một phân nhóm rất hiếm của ung thư phổi dạng tế bào tuyến, với tiên lượng xấu so với những phân nhóm khác. Những nghiên cứu trước đây ở Bắc Mỹ đã xác định một tỷ lệ cao EML4-ALK dương tính ở phân nhóm này. Do đó, biểu hiện thành phần tế bào nhẵn có thể là một đặc điểm mô bệnh học quan trọng của ung thư phổi không tế bào nhỏ có EML4-ALK dương tính. Năm 2007, sự phát hiện EML4-ALK, một gen kết hợp gây ra ung thư phổi, được xem là một tiến bộ trong hiểu biết về ung thư phổi không

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Dũng

Email: nguyenminhdung0357@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

tế bào nhỏ. Crizotinib, được chấp thuận bởi FDA vào ngày 26/8/2011, được khuyến cáo cho bệnh nhân có tái sắp xếp EML4-ALK [2]. Sự phát triển của thuốc ức chế ALK với hiệu quả lâm sàng đã được thông qua đưa đến những hiểu biết về đặc điểm bệnh học lâm sàng và tỷ lệ sống còn ở những bệnh nhân với ung thư phổi tế bào nhỏ có EML4-ALK dương tính.

## 2. CASE LÂM SÀNG 1

Bệnh nhân nam T.V.T, sinh năm 1970 vào viện vì khó thở ngày 07/7/2024. Bệnh cũ Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, chẩn đoán ung thư phổi từ tháng 3/2024 nhưng không điều trị. Cách nhập viện 3 ngày, bệnh nhân khó thở tăng dần nên nhập viện. Tiền căn hút thuốc > 20 gói/năm. Khám lâm sàng lúc nhập viện: Bệnh nhân tỉnh, khó thở 2 thì, ho khan, phổi ran ẩm 2 bên, hạch thượng đòn phải 5 cm, cứng dính. CT scan (tháng 3/2024) ghi nhận nhiều hạch trung thất, rốn phổi hai bên dạng ác tính, kích thước lớn nhất 51×74×68 mm; hạch trên đòn phải dạng ác tính, kích thước lớn nhất 33×42 mm; đa nốt đậm độ mô nghi tổn thương thứ phát, kích thước ≤ 9 mm; đặc xương rải rác thân sống cột sống ngực. Bệnh nhân được sinh thiết hạch trên đòn phải. Giải phẫu bệnh ghi nhận nghi ngờ carcinom di căn hạch. Hóa mô miễn dịch CK7 (+), TTF1 (+), CK20 (-), CDX2 (-), DOG1 (-), PSA (-), phù hợp carcinom tuyến loại tế bào nhân di căn hạch, có thể từ phổi. Sau đó bệnh nhân bỏ trị và nhập viện lại vào tháng 7/2024. Lúc đó bệnh nhân được chụp CT scan ghi nhận nhiều nốt - khối hạch trên đòn hai bên nghi thứ phát, kích thước lớn nhất 43×61 mm; hạch trung thất - rốn phổi hai bên nghi thứ phát, kích thước lớn nhất 59×92 mm (chẩn đoán phân biệt: u phổi vùng rốn phổi chưa rõ bên, xâm lấn trung thất, di căn hạch trung thất - rốn phổi hai bên), khả năng có xâm lấn gây hẹp phế quản gốc bên trái và các nhánh phế quản phổi thùy - phân thùy phổi hai bên. Nhiều nốt rải rác phổi - màng phổi hai bên nghi thứ phát, kích thước lớn nhất 20 mm; di

căn xương nhiều nơi; so sánh phim tháng 3/2024 ghi nhận tổn thương tiến triển. MRI não ghi nhận nốt tổn thương thùy trán trái cạnh sừng trán não thất bên trái kích thước 5 mm, theo dõi di căn. Bệnh nhân được làm hóa mô miễn dịch (mẫu hạch thượng đòn tháng 3/2024) ghi nhận ALK (+), PD-L1 TPS < 1%. Sinh học phân tử EGFR (-). Bệnh nhân được điều trị Ceritinib 150 mg 03 viên/ngày từ tháng 7/2024. Trong quá trình theo dõi chưa ghi nhận tác dụng phụ. Bệnh nhân tái khám ghi nhận bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, không ho, không khó thở. Hướng điều trị tiếp tục dùng Ceritinib và đánh giá đáp ứng sau 3 tháng điều trị.

## 3. CASE LÂM SÀNG 2

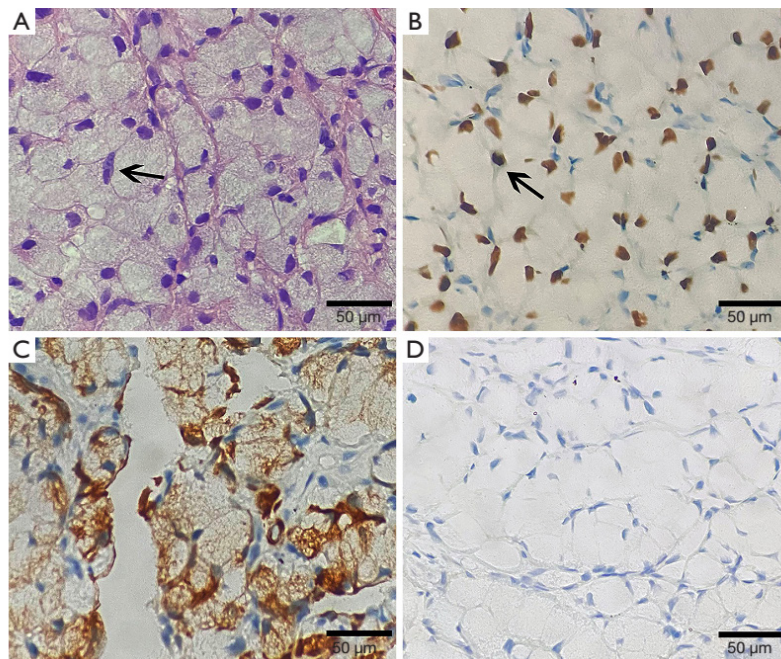
Bệnh nhân nữ H.T.V sinh năm 1981 vào viện vì đau ngực ngày 04/11/2022. Cách nhập viện 3 tháng, bệnh nhân đau ngực kèm ho đàm. Khám tại Bệnh viện Đà Nẵng phát hiện u phổi. Chuyển Bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Không tiền căn hút thuốc. Khám lâm sàng lúc nhập viện ghi nhận bệnh nhân tỉnh, đau ngực âm ỉ, kèm ho đàm trong. CT scan (tháng 11/2022) ghi nhận theo dõi ung thư thùy trên phổi trái 27×19 mm di căn hạch trên đòn trái 10 mm, di căn hạch trung thất và hạch rốn phổi hai bên, kích thước lớn nhất 12×15 mm, di căn phổi hai bên ≤ 5 mm; tràn dịch màng phổi hai bên; hạch ổ bụng 10 mm không điển hình viêm. Xạ hình xương ghi nhận ung thư di căn xương đa ổ (khớp vai phải, đốt sống ngực 2, 11, đốt sống thắt lưng 2). Bệnh nhân được sinh thiết hạch thượng đòn trái, kết quả giải phẫu bệnh carcinom tuyến loại tế bào nhân grade 3 di căn hạch. Hóa mô miễn dịch CK7 (+), TTF1 (+), NAPSIN-A (+), CK20 (-), CDX2 (-), ALK (+), PD-L1 TPS 5%, phù hợp carcinom tuyến từ phổi di căn hạch. Bệnh nhân được điều trị Alectinib 150 mg 04 viên × 2 (uống)/ngày và BPPs từ tháng 12/2022. Trong quá trình điều trị bệnh nhân giảm đau ngực giảm ho, không ghi nhận tác dụng phụ. CT scan (tháng 3/2023) ghi nhận tràn dịch màng phổi phải lượng vừa + xẹp thùy giữa phổi phải, kích thước

38×14 mm, theo dõi còn sang thương ác tính; di căn xương nhiều nơi. CT scan (tháng 6/2023) ghi nhận nhu mô phổi hai bên không thấy bất thường; tràn dịch màng phổi phải lượng vừa; di căn xương nhiều nơi. CT scan (tháng 9/2023) ghi nhận nhu mô phổi hai bên không thấy bất thường; tràn dịch màng phổi phải lượng vừa; di căn xương nhiều nơi; các tổn thương ổn định so với phim tháng 6/2023. Khám lại vào tháng 5/2024, bệnh nhân tỉnh, không ho đàm, không đau ngực, không khó thở, không ghi nhận tác dụng phụ. Hướng điều trị tiếp tục Alectinib.

#### 4. BÀN LUẬN

Ung thư phổi tế bào nhân là một phân nhóm hiếm của ung thư phổi dạng tuyến. Trong một nghiên cứu hồi cứu, tác giả Ou et al đã nhận thấy tỷ lệ ung thư phổi tế bào nhân trong nhóm ung thư phổi dạng tuyến vào khoảng 0,5% (trong 50351 bệnh nhân ung thư phổi dạng tuyến có 262 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân). Khi so sánh với những bệnh nhân ung thư phổi dạng tuyến, những bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân có xu hướng không hút thuốc lá, tuổi phát bệnh thấp hơn, di căn xa nhiều hơn, sống còn ngắn hơn và đa số những ca được chẩn đoán ở giai đoạn IV (49,2%). Năm 2018, tác giả Wu et al đã khảo sát lại thông số về bệnh học lâm sàng và tiên lượng của 738 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân từ dữ liệu SEER, và ông đã nhận thấy phần lớn những ca là biệt hóa kém với di căn xa lúc mới chẩn đoán và nhận can thiệp điều trị thấp hơn. Ngoài ra, sống còn 5 năm chỉ đạt 11% và sống còn trung bình đạt 6 tháng, chỉ ra một tiên lượng kém cho đa số bệnh nhân. Theo kết quả của tác giả Wu et al, sống còn của ung thư dạng tế bào nhân có sự khác nhau theo vị trí. So với ung thư dạ dày dạng tế bào nhân, ung thư phổi, tụy, thực quản, túi mật có tiên lượng xấu hơn, trong khi ung thư vú và đại trực tràng có tiên lượng tốt hơn, như thế vị trí u nguyên phát cũng là một yếu tố tiên lượng sống còn độc lập. Do đó, cần phân biệt ung thư phổi dạng tế bào nhân

nguyên phát và một ung thư dạng tế bào nhân di căn đến phổi trong giai đoạn sớm. Triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học của ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát không khác những loại ung thư phổi khác. Bởi vì, ung thư tế bào nhân có thể phát sinh từ nhiều cơ quan khác nhau như dạ dày, đại tràng, bàng quang, tuyến tiền liệt, vú,... Ung thư phổi dạng tế bào nhân nguyên phát thì tương đối hiếm, thường cần phải thăm khám toàn diện và loại trừ là tổn thương di căn từ vị trí khác. Chẩn đoán xác định dựa vào sinh thiết, giải phẫu bệnh và nhuộm hóa mô miễn dịch. Đặc điểm giải phẫu bệnh đặc trưng là tế bào nhân thường có dạng hình tròn hoặc hình bầu dục với ranh giới rõ ràng. Tế bào chất tích lũy dồi dào chất nhầy đẩy nhân về một phía của màng tế bào tạo nên dạng “bán nguyệt” làm cho nhân lệch về một bên tạo hình dạng giống như chiếc nhẫn. Tiêu chuẩn chẩn đoán thì chưa có, và thành phần tế bào nhân được dùng để xác định ung thư phổi dạng tế bào nhân nguyên phát thay đổi từ 5÷50% trong những báo cáo trước đây. Trong 39 ca nghiên cứu của tác giả Tsuta et al, thành phần tế bào nhân được quan sát thấy ở 36 ca carcinom tuyến, 2 ca carcinom vảy tuyến, 1 ca ung thư tế bào nhân thuần nhất. Đánh giá hình thái thì không đủ cho chẩn đoán bệnh. Như thế, cần thực hiện hóa mô miễn dịch. Những đặc điểm hóa mô miễn dịch chi tiết của bệnh, theo tác giả Merchant nhận thấy TTF-1 có biểu hiện hiện cao trong ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát, trong khi ung thư tế bào nhân ở những vùng khác không có biểu hiện này. CK7(+) và CK20 (-) cũng được tìm thấy ở 94,1% bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát. Do đó, xác định TTF-1, CK7 và CK20 được nhận thấy có sự hữu ích trong chẩn đoán phân biệt. Bởi vì phổi là cơ quan thường bị di căn, những vị trí nguyên phát khác cần được loại trừ. Một số kháng thể như là Villin, CDX2 (ống tiêu hóa), ER, PR, GCDP-15 (tuyến vú), PSA, PSAP (tuyến tiền liệt) có thể được dùng để hỗ trợ chẩn đoán [1]. Cả 2 ca lâm sàng trên đều có kết quả hóa mô miễn dịch phù hợp với ung thư tế bào nhân nguyên phát từ phổi.



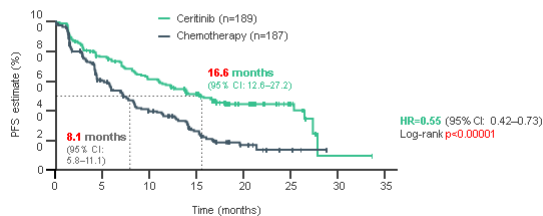
Hình 1: Ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát. (A) Hình ảnh tế bào nhân (mũi tên).  
 (B) Hình ảnh nhuộm TTF-1 dương tính. (C) Hình ảnh nhuộm CK7 dương tính.  
 (D) Hình ảnh nhuộm CK20 âm tính [1]

Xác định chuyển vị EML4-ALK trong ung thư phổi không tế bào nhỏ và sự chấp thuận thuốc ức chế ALK đã đưa đến những hiểu biết về đặc điểm bệnh học lâm sàng và tiên lượng ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến ALK. Tỷ lệ xuất hiện đột biến ALK trên dân số chung khoảng 3÷7%. EML4-ALK đã trở thành liệu pháp nhắm trúng đích mới cho ung thư phổi không tế bào nhỏ. Thuốc ức chế ALK đã mở ra cơ hội cá thể hóa điều trị và cung cấp những điều trị thay thế cho bệnh nhân không dung nạp với hóa trị và xạ trị. Trong 2 thập kỷ trước, những trường hợp ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát đã thất bại trong đáp ứng với hóa trị và xạ trị truyền

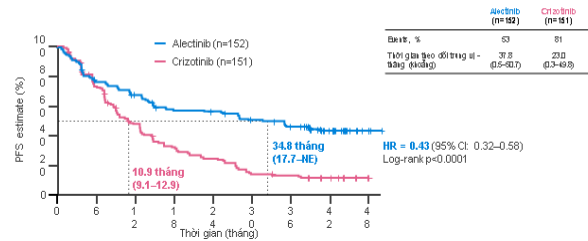
thống và do đó, được xem là tiên lượng xấu. Ý nghĩa của ung thư phổi tế bào nhân thì không rõ ràng cho đến khi những nghiên cứu được công bố về mối liên kết giữa ung thư phổi tế bào nhân và EML4-ALK [2]. Tuy nhiên, những nghiên cứu này với cỡ mẫu nhỏ và kết quả vẫn chưa đồng nhất. Đến năm 2012, tác giả Nishino và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu về đặc điểm mô học của ung thư phổi dạng tuyến có ALK (+) trên 226 bệnh nhân. Trong đó, tác giả có khảo sát về mối tương quan giữa thành phần tế bào nhân và đột biến tái sắp xếp ALK [3]. Kết quả được trình bày trong bảng sau:

|               | ALK + (N = 54) | ALK- (N = 172) | P-value  |
|---------------|----------------|----------------|----------|
| Tế bào nhân   |                |                |          |
| Không có      | 15 (28%)       | 145 (84%)      | < 0.0001 |
| > 0% và < 10% | 20 (37%)       | 23 (13%)       | < 0.0001 |
| ≥ 10%         | 19 (35%)       | 4 (2%)         | < 0.0001 |

Trong những thử nghiệm ban đầu, crizotinib đã chứng minh tỷ lệ đáp ứng cao ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có ALK dương tính. Tuy nhiên qua nghiên cứu PROFILE 1007 với PFS trung bình 10.9 tháng thì chỉ sau vài tháng tình trạng kháng thuốc đã xuất hiện [4]. Sau đó, là sự ra đời của thuốc ức chế ALK thế hệ 2, 3 cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn, PFS và OS dài hơn có ý nghĩa so với crizotinib. Qua nghiên cứu ASCEND 4, sử dụng ceritinib cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có ALK dương tính đã cho nhiều kết quả khả quan với trung vị PFS 16.6 tháng so với nhóm hóa trị 8.1 tháng (HR 0.55,  $p < 0.001$ ), DOR 23.9 tháng so với hóa trị 11.1 tháng và có nhiều ưu thế ở bệnh nhân di căn não [5]. Qua nghiên cứu ALEX, PFS của alectinib là 34.8 tháng so với crizotinib là 10.9 tháng (HR 0.43,  $p < 0.001$ ) [6]. Nghiên cứu ấn tượng nhất là nghiên cứu CROWN, với PFS của lorlatinib ở thời điểm 60 tháng đạt 92% [7]. Điều này có nghĩa là những bệnh nhân với ung thư phổi tế bào nhân khả năng cao mang đột biến EML4-ALK sẽ có tiên lượng sống còn dài hơn khi điều trị với thuốc ALK, ấn tượng nhất là lorlatinib với PFS gần như tương đương với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm còn mổ được. Từ đó, thay đổi viễn cảnh ung thư phổi dạng tế bào nhân có tiên lượng xấu như trước kia.



Hình 2: PFS của nghiên cứu ASCEND 4 [5]



Hình 3: PFS của nghiên cứu ALEX [6]

Qua 2 ca lâm sàng chúng tôi trình bày, cũng đã thấy được bệnh nhân hưởng lợi rất nhiều từ việc sử dụng thuốc ức chế ALK. Cụ thể ở ca lâm sàng thứ 2, bệnh nhân đã điều trị alectinib được 18 tháng và chưa ghi nhận bệnh tiến triển.

## 4. KẾT LUẬN

Ung thư phổi dạng tế bào nhân nguyên phát thì hiếm gặp, chẩn đoán xác định thường là chẩn đoán loại trừ với ung thư từ vị trí khác di căn đến và cần có sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch. Ung thư phổi tế bào nhân nguyên phát có liên quan với tái sắp xếp EML4-ALK. Ngày nay, sự ra đời của các thuốc ức chế ALK với kết quả sống còn ấn tượng đã thay đổi tiên lượng của thể bệnh này so với trước kia.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Mingguang Yang, Yanli Yang, Jing Chen, Giulia M. Stella, Sang-Won Um, Yasmeen K. Tandon, Heng Liu. A case report of primary signet ring cell carcinoma of the lung: imaging study and literature review. Trans Lung Cancer Res 2021;10(9):3840-3849.
- [2]. Yue-Qin Hao, Hua-Ping Tang, Hong-Yun Liu. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung treated with crizotinib: A case report. Oncology Letters 9: 2205-2207, 2015.

- [3]. Michiya Nishino, Veronica E Klepeis, Beow Y Yeap, Kristin Bergethon, Vicente Morales-Oyarvide, Dora Dias-Santagata, Yukako Yagi, Eugene J Mark, A John Iafrate, Mari Mino-Kenudson. Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *Modern Pathology* (2012) 25, 1462-1472.
- [4]. Alice T. Shaw, Dong-Wan Kim, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Seto, Lucio Crinó, Myung-Ju Ahn, Tommaso De Pas, Pasi A. Jänne. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-2394.
- [5]. Jean-Charles Soria, Daniel S W Tan, Rita Chiari, Yi-Long Wu, Luis Paz-Ares, Juergen Wolf. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*.
- [6]. Solange Peters, D. Ross Camidge, Alice T. Shaw, Shirish Gadgeel, Jin S. Ahn, Dong-Wan Kim, Sai-Hong I. Ou. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:829-838.
- [7]. Benjamin J. Solomon, Geoffrey Liu, Enriqueta Felip, Tony S.K. Mok, Ross A. Soo, Julien Mazieres, Alice T. Shaw, Todd M. Bauer. Lorlatinib Versus Crizotinib in patients with advanced ALK-Positive Non-Small Cell lung cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *Journal of Clinical Oncology*.

## KẾT QUẢ SỚM PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TRƯỚC THẤP TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Đức Anh<sup>1\*</sup>, Nguyễn Quang Thái<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hiếu<sup>1</sup>, Đỗ Anh Tú<sup>1</sup>,  
Vũ Thanh Phương<sup>1</sup>, Phùng Văn Dũng<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Anh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi cắt trước thấp trên bệnh nhân ung thư trực tràng.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 68 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật nội soi cắt trước thấp tại Bệnh viện K từ 2021 đến 2023.

**Kết quả:** Diện cắt dưới đạt R0 ở 100% các trường hợp, số hạch vét được trung bình là 12,5 hạch. Biến chứng hay gặp là nhiễm trùng vết mổ (7,4%), rối loạn chức năng tiểu tiện (7,4%), bán tắc ruột sau mổ (4,4%). Không có trường hợp nào rò miệng nối và tử vong liên quan phẫu thuật. Thời gian phẫu thuật trung bình là  $131,8 \pm 25,7$  phút. Thời gian nằm viện trung bình là 10,7 ngày.

**Kết luận:** Phẫu thuật nội soi cắt trước thấp điều trị ung thư trực tràng cho kết quả khả quan với tỷ lệ biến chứng thấp, khả năng hồi phục nhanh và thời gian nằm viện ngắn.

**Từ khóa:** Ung thư trực tràng, cắt trước thấp, phẫu thuật nội soi.

## EARLY RESULTS OF LAPAROSCOPIC LOW ANTERIOR RESECTION SURGERY FOR RECTAL CANCER AT K HOSPITAL

### ABSTRACT:

**Purpose:** To evaluate early results of laparoscopic low anterior resection surgery in rectal cancer patients.

**Patients and method:** A cross-sectional descriptive study on 68 rectal cancer patients who underwent low anterior resection laparoscopic surgery at the National cancer hospital from 2021 to 2023.

**Results:** 100% of cases had R0 margin. The average number of lymph nodes removed was 12.5 lymph nodes. Common complications was surgical wound infection (7.4%), urinary dysfunction

### <sup>1</sup>Bệnh viện K

\*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Anh

Email: sudoku30491@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

(7.4%), and postoperative obstruction (4.4%). There were no cases of anastomotic leak and death related to surgery. The average surgical time was  $131,8 \pm 25,7$  minutes. The average hospital stay was 10.7 days. Conclusion: Laparoscopic low anterior resection surgery for rectal cancer have good results with low complication rates, quick recovery and short hospital stay.

**Key words:** Rectal cancer, low anterior resection, laparoscopic surgery.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng là một bệnh lý ác tính thường gặp của ống tiêu hóa. Điều trị ung thư trực tràng là điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, điều trị đích, miễn dịch, trong đó phẫu thuật đóng vai trò chủ đạo trong giai đoạn chưa di căn [1]. Phẫu thuật nội soi đã trở thành xu hướng trong nhiều năm qua, không những vẫn đảm bảo về ung thư học mà còn có nhiều ưu điểm như giảm đau sau mổ, thời gian phục hồi của bệnh nhân nhanh hơn, rút ngắn thời gian nằm viện, tính thẩm mỹ. Trong nhiều năm qua phẫu thuật nội soi cắt trước thấp đã được ứng dụng rộng rãi trong điều trị ung thư trực tràng tại Bệnh viện K, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật này.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư trực tràng cao hoặc ung thư trực tràng giữa được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật nội soi cắt trước thấp tại Bệnh viện K từ năm 2021 đến năm 2023.

### 2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến trực tràng.
- Tổn thương ở vị trí trực tràng cao hoặc trực tràng giữa.
- Chưa điều trị hóa chất, xạ trị trước phẫu thuật.
- Được điều trị phẫu thuật bằng phương pháp phẫu thuật nội soi cắt trước thấp.

- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn loại trừ.

- Ung thư trực tràng tái phát.
- Đang mắc bệnh nặng phối hợp hoặc ung thư khác đang tiến triển.

- Tiền sử điều trị các bệnh ung thư khác trong vòng 5 năm tính từ thời điểm được chẩn đoán ung thư trực tràng.

Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

- Chọn mẫu nghiên cứu: Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, lấy tất cả các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Các bước tiến hành: Thu thập số liệu bệnh nhân dựa trên bệnh án nghiên cứu. Thu thập theo các biến tuổi, giới, vị trí khối u, thể mô bệnh học sau mổ, nồng độ CEA, cách thức làm miệng nối, kiểu miệng nối, có làm hậu môn nhân tạo bảo vệ không. Đánh giá kết quả phẫu thuật bao gồm thời gian trung tiện, thời gian nằm viện, số hạch vét được, ghi nhận các biến chứng và tử vong sau mổ.

- Phân tích số liệu: Dựa trên phần mềm SPSS 20.0.

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Mọi thông tin thu nhập được đảm bảo bí mật cho bệnh nhân và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu được sự phê duyệt của bệnh viện. Nghiên cứu không làm thay đổi những giá trị về mặt điều trị theo hướng xấu đi đối với bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu đảm bảo trung thực, khách quan, góp phần trong việc điều trị bệnh nhân ung thư trực tràng.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

*Bảng 1: Một số đặc điểm chung của bệnh nhân*

| Đặc điểm               | n    | (%)  |
|------------------------|------|------|
| Tuổi trung bình        | 60,2 |      |
| Giới                   |      |      |
| Nam                    | 40   | 58,8 |
| Nữ                     | 28   | 41,2 |
| Vị trí khối u          |      |      |
| Trực tràng cao         | 43   | 63,2 |
| Trực tràng giữa        | 25   | 36,8 |
| Nồng độ CEA            |      |      |
| ≤ 5 ng/ml              | 39   | 57,4 |
| > 5 ng/ml              | 29   | 42,6 |
| Độ biệt hóa của khối u |      |      |
| Biệt hóa cao           | 3    | 4,4  |
| Biệt hóa vừa           | 61   | 89,7 |
| Biệt hóa kém           | 4    | 5,9  |

Nhận xét:

Tuổi trung bình là 60,2 tuổi. Nam thường gặp hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1. Khối u trực tràng cao chiếm tỷ lệ cao hơn (63,2%), 42,6% bệnh nhân có tăng nồng độ CEA. Độ biệt hóa chủ yếu là biệt hóa vừa với tỷ lệ 89,7%.

*Bảng 2: Phân chia giai đoạn theo TNM*

| Giai đoạn TNM | Số lượng | Tỷ lệ (%) |
|---------------|----------|-----------|
| T             | 1        | 7         |
|               | 2        | 11        |
|               | 3        | 14        |
|               | 4a       | 36        |
| N             | 0        | 49        |
|               | 1        | 16        |
|               | 2        | 3         |
| M             | 0        | 66        |
|               | 1        | 2         |

Nhận xét:

Số bệnh nhân có khối u xâm lấn T3, T4 chiếm

tỷ lệ cao tới 3/4 các trường hợp. Trong đó, có 43 bệnh nhân u T3, T4 ở đoạn trực tràng cao. Có 7 bệnh nhân u T3, T4 ở đoạn trực tràng trung bình, do u cách rìa hậu môn 9-10 cm, thăm trực tràng không sờ thấy u. Có 27,9% các bệnh nhân di căn hạch. Trong nhóm nghiên cứu có 2 bệnh nhân có di căn xa đến gan và buồng trứng chiếm 2,9%.

*Bảng 3: Cách thức thực hiện miệng nối*

| Miệng nối               | Số bệnh nhân | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------|--------------|-----------|
| Thực hiện miệng nối     |              |           |
| Nối tay                 | 2            | 2,9       |
| Nối máy                 | 66           | 97,1      |
| Kiểu miệng nối          |              |           |
| Tận - tận               | 56           | 82,4      |
| Bên - tận               | 12           | 17,6      |
| Hậu môn nhân tạo bảo vệ |              |           |
| Có                      | 30           | 44,1      |
| Không                   | 38           | 55,9      |

Nhận xét:

Chủ yếu các bệnh nhân được nối máy (97,1%),

nổi tận-tận (82,4%), 44,1% các trường hợp có làm hậu môn nhân tạo bảo vệ.

*Bảng 4: Số hạch vét được sau mổ*

| Số hạch vét được sau mổ | Số bệnh nhân  | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------|---------------|-----------|
| < 12 hạch               | 31            | 45,6      |
| 12 hạch                 | 37            | 54,4      |
| Tổng                    | 68            | 100       |
| Trung bình              | 12,5±5,4 hạch |           |

Nhận xét:

Có 37 trường hợp vét được 12 hạch (54,4%),

trong đó trường hợp nhiều nhất vét được 21 hạch. Số hạch vét được trung bình là 12,5 hạch.

*Bảng 5: Giải phẫu bệnh diện cắt trực tràng*

| GPB diện cắt            | Diện cắt dưới u |           | Diện cắt trên u |           |
|-------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
|                         | Số lượng        | Tỷ lệ (%) | Số lượng        | Tỷ lệ (%) |
| Có tế bào ung thư       | 0               | 0         | 0               | 0         |
| Không có tế bào ung thư | 68              | 100       | 68              | 100       |

Nhận xét:

Tất cả diện cắt trên và dưới u đều không có tế bào ung thư.

*Bảng 6: Biến chứng sau mổ*

| Biến chứng                    | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------------|-----------|-----------|
| Tử vong liên quan phẫu thuật  | 0         | 0         |
| Chảy máu                      | 0         | 0         |
| Rò miệng nối                  | 0         | 0         |
| Bán tắc ruột, tắc ruột sau mổ | 3         | 4,4       |
| Nhiễm trùng vết mổ            | 5         | 7,4       |
| Rối loạn tiểu tiện            | 5         | 7,4       |
| Không biến chứng              | 55        | 80,8      |
| Tổng                          | 68        | 100       |

Nhận xét:

Có 3 bệnh nhân (4,4%) xuất hiện bán tắc ruột sau mổ, điều trị nội khoa ổn định không phải mổ lại. Có 5 bệnh nhân (7,4%) bí tiểu, phải đặt

lại sonde tiểu, xử trí nội khoa ổn định bằng kẹp sonde tiểu cách quãng, châm cứu, 5 bệnh nhân nhiễm trùng vết mổ. Không có trường hợp nào chảy máu, rò miệng nối và tử vong liên quan đến phẫu thuật.

*Bảng 7: Thời gian có trung tiện sau mổ*

| Thời gian  | Số lượng       | Tỷ lệ (%) |
|------------|----------------|-----------|
| ≤ 2 ngày   | 5              | 7,4       |
| 3 ngày     | 29             | 42,5      |
| 4 ngày     | 32             | 47,1      |
| ≥ 5 ngày   | 2              | 3,0       |
| Tổng       | 68             | 100       |
| Trung bình | 3,5 ± 1,2 ngày |           |

Nhận xét:

Đa phần các bệnh nhân có trung tiện thường trong vòng 4 ngày sau mổ (97%), thời gian trung tiện trung bình là 3,5 ngày, ngắn nhất là 2 ngày, dài nhất là 6 ngày.

**Bảng 8: Thời gian nằm viện**

| Thời gian    | Số bệnh nhân  | Tỷ lệ (%) |
|--------------|---------------|-----------|
| 8 - 10 ngày  | 42            | 61,8      |
| 11 - 14 ngày | 20            | 29,4      |
| > 14 ngày    | 6             | 8,8       |
| Tổng         | 68            | 100       |
| Trung bình   | 10,7±4,8 ngày |           |

Nhận xét:

Thời gian nằm viện sau mổ chủ yếu từ 8 -10 ngày (61,8%). Trung bình là 10,7 ngày, ngắn nhất là 8 ngày, dài nhất là 20 ngày.

**Bảng 9: Thời gian phẫu thuật (phút)**

| Số BN | X±SD       | Ngắn nhất | Dài nhất |
|-------|------------|-----------|----------|
| 68    | 131,8±25,7 | 100       | 180      |

Nhận xét:

Thời gian phẫu thuật trung bình là 131,8±25,7 phút.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân

Ung thư trực tràng là một bệnh lý ác tính thường gặp và có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây. Ung thư trực tràng có tỷ lệ mắc tăng dần theo tuổi, nam thường gặp hơn nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là 60,2 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1. Kết quả tương tự các nghiên cứu đã báo cáo như nghiên cứu của Trần Tuấn Thành, tuổi trung bình của các bệnh nhân là 59,1 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 1,36/1 [2], nghiên cứu của Phạm Văn Bình với tuổi trung bình là 61,75 tuổi và tỷ lệ nam/nữ là 1,41/1 [4].

Vị trí khối u hay gặp ở trực tràng cao, chiếm 63,2%, với thể giải phẫu bệnh chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa, tương tự các nghiên cứu đã báo cáo, biệt hóa vừa là mức độ biệt hóa thường gặp nhất trong ung thư đại trực tràng, theo Trần Tuấn Thành tỷ lệ này là 73,4%, biệt hóa cao và biệt hóa kém chỉ chiếm 13,3% [2]. Theo McDermott thì tỷ lệ tái phát tại chỗ của nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa thấp cao gấp 2 lần nhóm biệt hóa vừa và biệt hóa cao, và tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của nhóm kém biệt hóa, vừa, cao tương ứng là 51% - 71% - 75%, còn tỷ lệ tái phát tại chỗ theo nhóm biệt hóa tương ứng là 31%; 17%; 14% [3]. Tỷ lệ các bệnh nhân có tăng nồng độ CEA là 42,6%. CEA là một chỉ điểm u quan trọng trong ung thư đại trực tràng, nồng độ CEA cao trước điều trị là một yếu tố tiên lượng xấu, đồng thời CEA tăng cao sau điều trị triệt căn cũng là yếu tố dự báo tái phát [5].

Về giai đoạn bệnh, chủ yếu là giai đoạn T3-T4a chiếm 75% các trường hợp, phù hợp với thực trạng hiện nay tỷ lệ ung thư trực tràng chẩn đoán ở giai đoạn sớm còn thấp. Không có trường hợp nào T4b do chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân thuận lợi cho phẫu thuật nội soi, các trường hợp khối u lớn hoặc nghi ngờ xâm lấn các cấu trúc lân cận sẽ được lựa chọn mổ mở. Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi là 27,9%, tương tự nghiên cứu của Trần Tuấn Thành là 26,7% [2], tuy nhiên thấp hơn một số báo cáo khác trong nước như nghiên cứu của Phạm Văn Bình tỷ lệ di căn hạch là 33%, nghiên cứu của La Văn Trường tỷ lệ di căn hạch lên tới 71,6% [6]. Có hai trường hợp di căn bao gồm một trường hợp di căn gan phát hiện trong phẫu thuật, một trường hợp di căn buồng trứng được phẫu thuật cắt đoạn trực tràng nối máy kèm cắt buồng trứng hai bên.

Về cách thức thực hiện miệng nối, 82,4% các bệnh nhân được nối kiểu tận-tận, chủ yếu sử dụng máy nối tròn 29 mm, chỉ có 2 trường hợp ung thư trực tràng cao được nối tay. Máy nối là một tiến bộ lớn trong phẫu thuật ung thư trực tràng đặc

biệt là các trường hợp miệng nổi thấp, giúp phẫu thuật viên thuận lợi hơn nhiều so với làm miệng nổi khâu tay, giảm thời gian phẫu thuật. 55,9% các bệnh nhân được làm hậu môn nhân tạo hồi tràng bảo vệ. Một số nghiên cứu chỉ ra hậu môn nhân tạo hồi tràng giúp giảm nguy cơ rò miệng nổi và giảm tỷ lệ phải mổ lại. Phân tích tổng hợp của Wu trên 5.612 ca phẫu thuật cắt trước thấp cho thấy hậu môn nhân tạo làm giảm 62% nguy cơ rò miệng nổi và 63% nguy cơ phải mổ lại do rò [7]. Tuy nhiên, việc làm hậu môn nhân tạo cũng có nhược điểm khi bệnh nhân phải chịu thêm một cuộc mổ, kéo dài thời gian nằm viện và ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống trong thời gian đeo hậu môn nhân tạo.

## 4.2. Kết quả sớm của phẫu thuật

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được làm diện cắt dưới và 100% diện cắt không có tế bào ác tính, số hạch vét được trung bình là 12,5 hạch với 54,4% các trường hợp vét trên 12 hạch. Nghiên cứu của Trần Tuấn Thành vét được trung bình 10,3 hạch [2]. Hiện nay, các hiệp hội khuyến cáo phải vét được tối thiểu 12 hạch trong phẫu thuật ung thư đại trực tràng.

Biến chứng sau mổ trực tràng trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là rối loạn tiểu tiện liên quan tới thần kinh tự động (5 trường hợp) được điều trị ổn định và chức năng hồi phục hoàn toàn, 5 trường hợp nhiễm trùng vết mổ được điều trị ổn định. Ngoài ra còn có 3 trường hợp bán tắc ruột sau mổ được điều trị nội khoa ổn định không phải mổ lại. Không có trường hợp chảy máu sau mổ hay rò miệng nổi, và không có trường hợp nào tử vong liên quan tới phẫu thuật. Trần Anh Cường nghiên cứu 116 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật cho thấy tỷ lệ biến chứng chung trong mổ trực tràng là 19,9%, trong đó thường gặp nhất là nhiễm trùng vết mổ (9,5%), 4 trường

hợp chảy máu sau mổ, 1 trường hợp rò miệng nổi sau mổ được điều trị nội khoa ổn định không phải mổ lại [8]. Nhìn chung phẫu thuật nội soi trong nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh được tính an toàn với tỷ lệ biến chứng thấp.

Thời gian phẫu thuật trung bình là  $131,8 \pm 25,7$  phút. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Vũ Đức Thịnh với thời gian phẫu thuật trung bình  $236,9 \pm 62,8$  phút [9]. Điều này được giải thích bởi trong 68 BN nghiên cứu chúng tôi gần như tất cả các bệnh nhân có sử dụng máy cắt nối nên đã giảm thời gian phẫu thuật rất nhiều so với nối tay. Thời gian phẫu thuật ngắn giúp tránh những tai biến của gây mê hồi sức, giảm chi phí cho người bệnh và sức khỏe của phẫu thuật viên. Thời gian trung tiện trung bình là 3,5 ngày, 97% có trung tiện trong vòng 4 ngày đầu sau mổ. Thời gian nằm viện trung bình là 10,7 ngày, thấp nhất là 8 ngày và muộn nhất là 20 ngày, bệnh nhân này bán tắc ruột phải theo dõi sau mổ. Trần Tuấn Thành nghiên cứu các trường hợp ung thư trực tràng giữa được mổ mở cắt trước thấp có thời gian nằm viện trung bình là 10,9 ngày, trong đó thường gặp nhất trong khoảng 9-10 ngày chiếm 57,8%, 77,8% các bệnh nhân trung tiện trong vòng 3 ngày đầu sau mổ [2]. Nguyễn Minh An nghiên cứu 34 bệnh nhân ung thư trực tràng được phẫu thuật nội soi cho kết quả thời gian nằm viện trung bình là 8,5 ngày, chủ yếu trong khoảng 7-10 ngày sau mổ [10]. Nhìn chung phẫu thuật nội soi ung thư trực tràng khả quan với khả năng hồi phục nhanh và thời gian nằm viện ngắn.

## 5. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi cắt trước thấp điều trị ung thư trực tràng cho kết quả khả quan với tỷ lệ biến chứng thấp, khả năng hồi phục nhanh và thời gian nằm viện ngắn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bennis M and Emmanuel T. Colorectal Cancer Surgery: What Is Evidence Based and How Should We Do It? Digestive Diseases. 2015; 30(2), (91-95)
- [2]. Trần Tuấn Thành. Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt đoạn và nối máy trong Ung thư trực tràng đoạn giữa. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.; 2014.
- [3]. McDermott U., Longley D. B. và Johnston P. G. Molecular and biochemical markers in colorectal cancer, Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2002;13 Suppl 4, (235-245).
- [4]. Phạm Văn Bình, Hồ Sỹ Thuyết. Đánh giá đặc điểm kỹ thuật và kết quả sớm phẫu thuật cắt đoạn trực tràng nối máy điều trị ung thư trực tràng. Tạp chí Y học Việt Nam. 2017;454(1):184-188.
- [5]. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest. 2005;23(4):338-351.
- [6]. La Văn Trường, Nguyễn Tô Hoài. Kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng giai đoạn II-III. Tạp chí Y học Việt Nam. 2017;455(2):118-123.
- [7]. Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(47):18031-18037.
- [8]. Trần Anh Cường. Nghiên cứu đặc điểm di căn hạch và kết quả phẫu thuật ung thư Trực tràng, tại Bệnh viện K. Luận án Tiến sĩ Y Học, Trường Đại học Y Hà Nội.; 2017
- [9]. Vũ Đức Thịnh. Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng tại khoa phẫu thuật tiêu hóa Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.; 2016
- [10]. Nguyễn Minh An. Đánh giá kết quả sớm sau điều trị ung thư trực tràng bằng phẫu thuật nội soi tại bệnh viện 108. Tạp chí Y học thực hành. 2008;594-595(1).

# **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN SỚM CỦA PHÁC ĐỒ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 GIỮA - DƯỚI GIAI ĐOẠN II - III TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108**

**Cao Phương Thảo<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thị Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Đình Văn<sup>1</sup>, Uông Đức Vinh<sup>1</sup>**

## **TÓM TẮT:**

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và tác dụng không mong muốn sớm của nhóm người bệnh ung thư thực quản (UTTQ) 1/3 giữa - dưới điều trị phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 48 người bệnh UTTQ 1/3 giữa, dưới giai đoạn II - III tại Khoa Xạ trị, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, được tiến hành hóa xạ trị (HXT) 41,4Gy/23 phân liều kết hợp hóa chất Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) và Carboplatin (AUC2) hằng tuần, đánh giá tác dụng sớm theo CTCEA 5.0.

**Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm người bệnh là  $59,3 \pm 8$ , các triệu chứng thường gặp là nuốt nghẹn độ 1 - 2 chiếm 75%, đau tức ngực chiếm 52,1%, gầy sút cân từ 5 - 10% gặp ở 41%. Tỷ lệ hoàn thành được xạ trị là 100%, hoàn thành hóa chất  $\geq 80\%$  liều là 83,3%. Tác dụng không mong muốn thường gặp là hạ bạch cầu ở tuần thứ 3 (47,9%), tuần thứ 4 (58,3%); tác dụng phụ độ 3 chủ yếu là hạ bạch cầu chiếm 2,1%.

**Kết luận:** Triệu chứng hay gặp trên người bệnh UTTQ 1/3 giữa - dưới là nuốt nghẹn và đau tức ngực, tác dụng không mong muốn sớm của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu chủ yếu độ 1 - 2.

**Từ khóa:** Ung thư thực quản, hóa xạ trị tiền phẫu, tác dụng không mong muốn.

## **EARLY ADVERSE EFFECTS OF PREOPERATIVE CHEMORADIO THERAPY REGIMEN IN PATIENTS WITH MIDDLE AND LOWER ESOPHAGEAL CARCINOMA AT 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL**

---

**<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108**

**\*Chịu trách nhiệm chính:** Cao Phương Thảo

Email: vinhthao108@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 22/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## **ABSTRACT:**

**Objective:** Describe some clinical characteristics and early adverse effects of middle-lower esophageal carcinoma patients who were treated preoperative chemoradiotherapy regimen.

**Subjects and methods:** Retrospective study on 48 patients with middle 1/3 cervical cancer, lower stages II - III at the Department of Radiotherapy of Central Military Hospital 108, who received 41.4Gy in 23 fractions combine with weekly doses paclitaxel and carboplatin, assessed for early effects according to CTCEA 5.0.

**Results:** The average age of the patient group was  $59,3 \pm 8$  years old, common symptoms were swallowing choking grade 1 - 2 accounting for 75%, chest pain accounting for 52.1%, weight loss ranging from 5 - 10% occurred in 41%. The rate of completing radiotherapy is 100%, completing chemotherapy  $\geq 80\%$  of the dose is 83.3%. Common early unwanted effects are leukopenia at week 3 (47.9%), week 4 (58.3%); Grade 3 side effects were mainly leukopenia, accounting for 2.1%.

**Conclusion:** Common symptoms in patients with middle-lower 1/3 cervical cancer are choking and chest pain, early unwanted effects of preoperative chemotherapy regimen, mainly grade 1 - 2.

**Keywords:** Esophageal cancer, preoperative chemotherapy, unwanted effects.

## **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư thực quản (UTTQ) là bệnh lý ác tính đứng thứ 7 trong nhóm các bệnh ung thư có tỷ lệ mắc mới cao nhất và đứng thứ sáu trong các nguyên nhân gây chết do ung thư [1]. Bệnh có tiên lượng xấu. Điều trị ung thư thực quản là điều trị đa mô thức bao gồm việc kết hợp giữa hóa chất - xạ trị và phẫu thuật. Với UTTQ 1/3 giữa, 1/3 dưới phẫu thuật cắt thực quản, tạo hình thực quản bằng ống cuốn dạ dày, hóa xạ trị triệt căn, hoặc kết hợp hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật là những phương pháp mang lại hiệu quả cho các bệnh nhân [2], [3]. Việc kết hợp giữa hóa xạ trị và phẫu thuật trong điều trị ung thư thực quản là một hướng mới trong điều trị ung thư thực quản vị trí 1/3 giữa tuy nhiên còn nhiều vấn đề còn bàn cãi về đáp ứng điều trị cũng như chất lượng sống của người bệnh trong và sau điều trị. Trên vai trò của người điều dưỡng viên, với mong muốn nâng cao chất lượng chăm sóc và theo dõi người bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của người bệnh ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II - III và nhận xét một số tác dụng phụ không mong muốn sớm của nhóm người bệnh trên.

## **2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

Theo dõi và đánh giá trên 48 người bệnh ung thư thực quản giai đoạn II - III điều trị hóa xạ trị tiền phẫu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2022 đến tháng 10/2023.

### **2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Tuổi trên 18.
- Toàn trạng ECOG  $< 2$ .
- Người bệnh ung thư thực quản đoạn có chỉ định hóa xạ trị tiền phẫu.

### **2.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Mất thông tin theo dõi.
- Có bệnh nặng kết hợp.

### **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

#### **2.3.2. Cỡ mẫu**

Thuận tiện.

### **2.3.3. Các bước tiến hành**

- Người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư thực quản bằng mô bệnh học, được chẩn đoán xác định bệnh, giai đoạn bệnh và hội chẩn tiểu ban ung thư, có sự tham gia của các phẫu thuật viên đánh giá khả năng phẫu thuật sau điều trị hóa xạ trị tiền phẫu. Đánh giá lâm sàng: Triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn trạng và tình trạng dinh dưỡng trước điều trị.

- Hóa xạ trị tiền phẫu:

+ Xạ trị: Chụp CT mô phỏng, và lập kế hoạch điều trị. Liều xạ trị cho u thực quản và hạch là 41,4Gy trong 23 phân liều.

+ Hóa chất: Truyền hóa chất phác đồ PC (Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>/ngày kết hợp Carboplatin AUC2) truyền hằng tuần vào ngày 1, 8, 15, 22, 29.

+ Chăm sóc dinh dưỡng và toàn thân kết hợp dự phòng các biến chứng: Vật lý trị liệu cơ hô hấp trước xạ trị, nuôi dưỡng bổ sung đường tĩnh mạch.

+ Theo dõi và đánh giá các triệu chứng lâm sàng, cân nặng, tình trạng dinh dưỡng, công thức máu ngoại vi, chức năng gan, thận hàng tuần.

- Đánh giá tác dụng phụ không mong muốn trong quá trình điều trị theo tiêu chuẩn CTCAE version 5.0.

- Trang thiết bị, máy móc: Máy chụp CT mô phỏng 580 của hãng GE, máy xạ trị Truebeam STX và máy Vital beam của hãng Varian.

### **2.3.4. Thu thập số liệu**

Thông tin về người bệnh, các chỉ tiêu nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án và phần mềm quản lý bệnh viện.

- Thu thập thông tin về tiền sử, bệnh lý kết hợp, triệu chứng lâm sàng bao gồm toàn trạng (ECOG), triệu chứng cơ năng (nuốt nghẹn theo phân độ của WHO), triệu chứng thực thể, cân nặng, chiều cao trước điều trị, phân loại vị trí u, giai đoạn bệnh theo AJCC8.

- Thu thập thông tin về quá trình điều trị: tổng liều hóa chất, liều xạ trị, thời gian trì hoãn điều trị.

- Theo dõi và xử trí các tác dụng phụ không mong muốn: Hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu, thiếu máu, viêm da, viêm niêm mạc, viêm phổi, tăng men gan muốn theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi theo phiên bản CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria Events ver 5.0) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2017.

### **2.3.5. Xử lý số liệu**

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

### **2.3.6. Đạo đức nghiên cứu**

Người bệnh UTTQ trong nghiên cứu được điều trị phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu theo quy trình được xây dựng tại Khoa Xạ trị và phê duyệt của bệnh viện. Nghiên cứu hồi cứu không ảnh hưởng đến quá trình điều trị người bệnh và không làm thay đổi theo hướng xấu đi với các bệnh nhân.

### **2.3.7. Sai số và xử lý sai số**

- Nhóm nghiên cứu là người trực tiếp thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án giấy và bệnh án điện tử vào bệnh án nghiên cứu và nhập liệu vào phần mềm SPSS. Kết thúc nghiên cứu sẽ bắt thăm ngẫu nhiên để kiểm tra lại thông tin.

- Quản lý nhập liệu: Kiểm tra lại bệnh án nghiên cứu trước khi vào số liệu, vào lại lần 2 để xác định xem có sai sót không.

## **3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

*Bảng 1: Đặc điểm chung người bệnh*

| Đặc điểm                                             |                        | Số BN (n)        | Tỷ lệ (%) |
|------------------------------------------------------|------------------------|------------------|-----------|
| Tuổi phát hiện bệnh trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất) |                        | 59,3±8 (42 - 73) |           |
| Giới tính                                            | Nam                    | 48               | 100       |
|                                                      | Nữ                     | 0                | 0         |
| Thời gian đến viện                                   | 1 tháng                | 27               | 56,2      |
|                                                      | 2 tháng                | 12               | 25        |
|                                                      | 3 tháng                | 8                | 16,7      |
|                                                      | >3 tháng               | 1                | 2,1       |
| Tiền sử                                              | Không rượu và thuốc lá | 12               | 25        |
|                                                      | Rượu                   | 1                | 2,1       |
|                                                      | Rượu + thuốc lá        | 35               | 72,9      |
| Triệu chứng nuốt nghẹn                               | Độ 0                   | 4                | 8,4       |
|                                                      | Độ 1                   | 22               | 45,7      |
|                                                      | Độ 2                   | 14               | 29,2      |
|                                                      | Độ 3                   | 5                | 10,4      |
|                                                      | Độ 4                   | 3                | 6,3       |
| Đau ngực                                             | Có                     | 25               | 52,1      |
|                                                      | Không                  | 23               | 47,9      |
| BMI                                                  | ≤ 18,5                 | 6                | 12,5      |
|                                                      | 18,5÷24,9              | 39               | 81,2      |
|                                                      | ≥ 25                   | 3                | 6,3       |
| Sút cân                                              | Không                  | 13               | 27,1      |
|                                                      | < 5%                   | 12               | 25        |
|                                                      | 5÷10%                  | 20               | 41,6      |
|                                                      | 10%                    | 3                | 6,3       |
| Giai đoạn u                                          | T1                     | 1                | 2,1       |
|                                                      | T2                     | 9                | 18,7      |
|                                                      | T3                     | 38               | 79,2      |
| Giai đoạn hạch                                       | N0                     | 3                | 6,3       |
|                                                      | N1                     | 18               | 37,5      |
|                                                      | N2                     | 26               | 54,1      |
|                                                      | N3                     | 1                | 2,1       |
| Giai đoạn bệnh                                       | II                     | 7                | 14,6      |
|                                                      | III                    | 41               | 85,4      |

| Đặc điểm   |                 | Số BN (n) | Tỷ lệ (%) |
|------------|-----------------|-----------|-----------|
| Vị trí u   | 1/3 giữa        | 31        | 64,6      |
|            | 1/3 dưới        | 13        | 27,1      |
|            | 1/3 giữa + dưới | 4         | 8,3       |
| Toàn trạng | ECOG 1          | 48        | 100       |

Nhận xét:

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59 tuổi, tuổi thấp nhất gặp ở người bệnh 42 tuổi. Nam giới chiếm 100% và đều liên quan đến tiền sử rượu và thuốc lá (72,9%). Chủ yếu người bệnh đến viện trong vòng 3 tháng khi bắt đầu xuất hiện

triệu chứng đầu tiên, chiếm 97,9%. Triệu chứng hay gặp là nuốt nghẹn và chủ yếu là độ 1 - 2 (75%). Khi phát hiện bệnh chủ yếu ở giai đoạn III (85,4%) trong đó u giai đoạn T3 (79,2%). 100% người bệnh có thang điểm toàn trạng ECOG = 1. Có 12,5% người bệnh có BMI trong tình trạng thiếu cân.

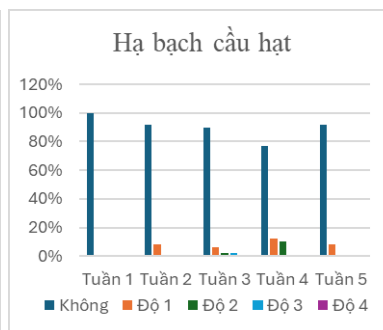
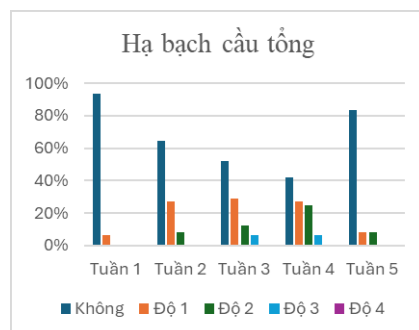
*Bảng 2: Đặc điểm quá trình điều trị*

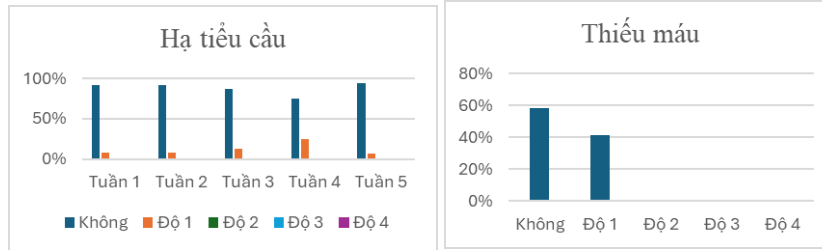
| Các phương pháp điều trị           |                      | N  | Tỷ lệ % |
|------------------------------------|----------------------|----|---------|
| Tổng liều hóa chất                 | ≥ 80%                | 40 | 83,3    |
|                                    | < 80%                | 8  | 16,7    |
| Tổng liều xạ trị                   | 41,4 Gy/23 phân liều | 48 | 100     |
| Phẫu thuật mở thông nuôi dưỡng     | Có                   | 12 | 25      |
|                                    | Không                | 36 | 75      |
| Tập thở trước điều trị             | Có                   | 32 | 66,7    |
|                                    | Không                | 16 | 33,3    |
| Nuôi dưỡng bổ sung đường tĩnh mạch | Có                   | 37 | 77,1    |
|                                    | Không                | 11 | 22,9    |

Nhận xét:

100% người bệnh điều trị đủ phác đồ xạ trị, tuy nhiên chỉ có 83,3% người bệnh đạt tổng liều

hóa chất ≥ 80%; có 12/48 người bệnh phải mở thông nuôi dưỡng trước điều trị. Phần lớn người bệnh được bổ sung dinh dưỡng đường tĩnh mạch chiếm 77,1%.





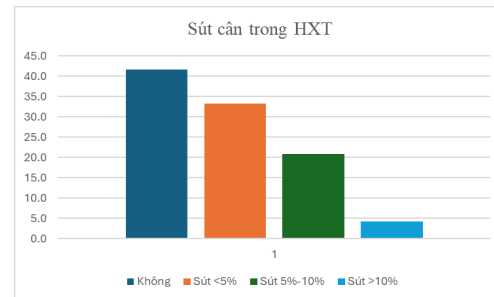
**Hình 1: Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học**

**Nhận xét:**

- Hạ bạch cầu tổng bắt đầu xuất hiện ở sau hóa chất tuần thứ nhất (6,2%) và tăng ở các tuần tiếp theo, sau hóa chất tuần thứ hai và ba lần lượt là 35,4% và 47,9%, tuần thứ 4 là 58,3%. Trong khi đó hạ bạch cầu hạt bắt đầu gặp sau hóa chất tuần thứ 2 (8,3%) và tăng lên ở các tuần tiếp theo với tỷ lệ lần lượt là 10,5% và 22,9%. Chỉ có 2,1% có hạ bạch cầu độ 3.

- Tiểu cầu hạ độ 1 bắt đầu xuất hiện sau hóa chất tuần thứ nhất ở 4/48 trường hợp và cao nhất sau hóa chất tuần thứ 4 (25%). Không có trường hợp nào hạ độ 2 trở lên.

- Thiếu máu độ 1 gặp ở 20/48 trường hợp, chiếm 41,7%.



**Hình 2: Tình trạng sút cân trong quá trình hóa xạ trị**

**Nhận xét:**

Có 41,7% người bệnh không sút cân trong quá trình hóa xạ trị, 2/48 trường hợp giảm trên 10% trọng lượng cơ thể chiếm 4,2%.

**Bảng 3: Tác dụng không mong muốn khác**

| Tác dụng phụ<br>(n = 48) | Không |      | Độ 1 |      | Độ 2 |      | Độ 3 - 4 |   |
|--------------------------|-------|------|------|------|------|------|----------|---|
|                          | n     | %    | n    | %    | n    | %    | n        | % |
| Tăng men gan             | 40    | 83,3 | 7    | 16,7 | 0    | 0    | 0        | 0 |
| Tăng creatinin           | 48    | 100  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0        | 0 |
| Mệt mỏi                  | 0     | 0    | 41   | 85,4 | 7    | 14,6 | 0        | 0 |
| Viêm thực quản           | 0     | 0    | 39   | 81,3 | 9    | 18,7 | 0        | 0 |
| Viêm phổi                | 46    | 95,8 | 2    | 4,2  | 0    | 0    | 0        | 0 |

**Nhận xét:**

Có 16,7% người bệnh tăng men gan độ 1, không có trường hợp nào tăng creatinine. Mệt mỏi độ 1 chiếm 85,4%, viêm thực quản độ 1 chiếm 81,3%, độ 2 gặp ở 18,7%.

## 4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 59 tuổi, trường hợp ít tuổi nhất là 42 tuổi và lớn tuổi nhất là 70 tuổi. Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả trong nước như Phạm Đức Huân [4] và cộng sự với tuổi

trung bình là 53 (43 - 70 tuổi), tác giả Phạm Thị Bình Minh [5] là 57 tuổi. Trong quy trình điều trị của khoa xạ trị, các bệnh nhân lựa chọn phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu - phẫu thuật thì chủ yếu dưới 70 tuổi để phù hợp với thể trạng trung của bệnh Việt Nam, với những người trên 70 tuổi thể trạng thường khó để kết hợp điều trị đa mô thức hóa xạ trị và phẫu thuật, đồng thời tâm lý sợ phẫu thuật cũng thường gặp ở nhóm người bệnh tuổi cao.

Tỷ lệ nam giới ở nghiên cứu của chúng tôi chiếm 100%, cao hơn hẳn các nghiên cứu trong nước cũng như quốc tế. Tiền sử liên quan đến cả rượu và thuốc lá chiếm 75% [6]. Đây là hai yếu tố chính đã được chứng minh liên quan đến nguy cơ của bệnh lý ung thư nói chung và đặc biệt là ung thư thực quản. Thời gian kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi đi khám bệnh thường là dưới 3 tháng cho thấy mức độ quan tâm đến sức khỏe ngày càng cao của người bệnh. Tuy nhiên, cũng có những trường hợp trì hoãn khám bệnh khi xuất hiện triệu chứng kéo dài cho nên có một tỷ lệ nhỏ người bệnh đến khi đã có những biến chứng hẹp thực quản, khó khăn trong ăn uống do khối u phát triển.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng lâm sàng hay gặp của người bệnh là nuốt nghẹn và chủ yếu là độ 1 - 2 (75%); có đau tức ngực chiếm 52,1%. Theo kết quả của chúng tôi, triệu chứng sút cân chủ yếu dưới 10% trọng lượng cơ thể chiếm 64,6%. Có 27,1% bệnh nhân không sút cân, đặc biệt có 3 bệnh nhân sút > 10% trọng lượng cơ thể, đây là những trường hợp nuốt nghẹn nhiều kèm theo nuốt đau, vì vậy ảnh hưởng nhiều đến việc đảm bảo dinh dưỡng bằng đường ăn uống. Với những trường hợp sút > 10% trọng lượng cơ thể được coi là một yếu tố tiên lượng nặng. Tỷ lệ sút cân thay đổi theo các nghiên cứu Shane Lloyd [7] thì sút cân gặp ở 40÷70%. Hậu quả của triệu chứng nuốt nghẹn nếu để kéo dài sẽ gây ra suy dinh dưỡng và rối loạn chuyển hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN suy dinh dưỡng (BMI

≤ 18,5) chiếm 12,6%. Tỷ lệ người bệnh phải mở thông nuôi dưỡng trước điều trị chiếm 25%, nuôi dưỡng tăng cường đường tĩnh mạch chiếm 77,1%. Vì vậy, tỷ lệ bệnh nhân sút cân trong quá trình điều trị chiếm 58,3%.

Đa số người bệnh khi phát hiện bệnh chủ yếu là ở giai đoạn 3 (85,4%) và u ở giai đoạn T3 (79,2%). 100% người bệnh điều trị đủ phác đồ xạ trị, trong đó có 40/48 người bệnh đạt tổng liều hóa chất ≥ 80% và 8 người bệnh đạt tổng liều hóa chất dưới 80%.

Theo dõi tác dụng không mong muốn trong suốt quá trình điều trị, chúng tôi nhận thấy tình trạng mệt mỏi gặp ở đa số người bệnh và chủ yếu là độ 1 chiếm 85,4%, trong khi đó triệu chứng buồn nôn và nôn ít gặp, chỉ chiếm 4,1%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu CROSS [2] khi buồn nôn gặp 18% và nôn gặp ở 25%. Trong phác đồ truyền hóa chất Paclitaxel và Carboplatin tại khoa Xạ trị, người bệnh được dự phòng thuốc chống nôn đường tĩnh mạch trước và trong hóa chất đồng thời được hướng dẫn chế độ ăn uống phù hợp.

Trong quá trình điều trị 32 trường hợp người bệnh được vật lý trị liệu cơ hô hấp trước và trong suốt quá trình điều trị tại khoa Vật lý trị liệu. Đây cũng là một trong các điều kiện mà tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng viêm phổi thấp.

Các tác dụng không mong muốn khác thường gặp là viêm da độ 1 chiếm 54,2%, độ 2 chiếm 8,3%. Viêm thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp ở độ 1 và chiếm 81,3%, trong khi đó độ 2 là 18,7%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Xuân Hải [8] khi theo dõi về tác dụng không mong muốn trên nhóm bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên với tỷ lệ viêm độ 2 là 35,8%. Có thể giải thích do liều xạ trong phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu thấp hơn phác đồ hóa xạ trị triệt căn.

Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

chủ yếu là giảm bạch cầu, bạch cầu hạt. Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt bắt đầu xuất hiện từ sau hóa chất tuần thứ nhất, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3 là 2,1%. Tình trạng thiếu máu và hạ tiểu cầu chủ yếu là độ 1 với tỷ lệ tương ứng là 20,8% và 7,5%. Thiếu máu, tăng men gan chỉ gặp ở độ 1 và chiếm tỷ lệ thấp. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn với kết quả của Nguyễn Thị Hà [9] với tỷ lệ với hạ bạch cầu độ 3 gặp ở 4,5%, Phạm Thị Bình Minh [5], hạ bạch cầu độ 3 là 7,4%, trong nghiên cứu của CROSS [2] là 7%. Điều này có thể giải thích do số lượng bệnh nhân của chúng tôi chưa nhiều đồng thời trong quá trình điều trị người bệnh được xét nghiệm máu hằng tuần trước mỗi chu kỳ hóa chất nhằm phát hiện sớm và xử lý kịp thời khi có bất thường. Trong nghiên cứu, hầu hết người bệnh hạ bạch cầu đều không làm gián đoạn liệu trình điều trị xạ trị và được tiêm thuốc kích bạch cầu từ độ 2.

## 5. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa, dưới thường gặp ở giới tính nam và tiền sử liên quan đến rượu, thuốc. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là nuốt nghẹn và đau tức ngực sau xương ức. Tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu 41,4Gy/23 phân liều kết hợp Paclitaxel/Carboplatin hằng tuần đạt tỷ lệ cao và các tác dụng không mong muốn trong giới hạn chấp nhận được. Điều dưỡng viên có vai trò quan trọng trong hướng dẫn, tư vấn dinh dưỡng cũng như theo dõi các độc tính xảy ra trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, trong thời gian tới chúng tôi cần nhiều thời gian hơn nữa để có thể đánh giá một cách chi tiết nhất về những tác dụng không mong muốn của phác đồ này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. E. Morgan et al., 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, *Gastroenterology*, Jun. 2022, doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.
- [2]. P. van Hagen et al., Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer, *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 22, pp. 2074–2084, May 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
- [3]. M. Stahl et al., Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the Esophagus, *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 10, pp. 2310–2317, Apr. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.00.034.
- [4]. Phạm Đức Huân, Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư thực quản, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, 2003.
- [5]. Minh P. T. B. and Anh C. T. T., 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. Phamarcy*, May 2023, doi: 10.52389/ydls.v18i0.1777.
- [6]. J. Lagergren, R. Bergström, A. Lindgren, and O. Nyrén, The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia, *Int. J. Cancer*, vol. 85, no. 3, pp. 340–346, Feb. 2000.

- [7]. S. Lloyd and B. W. Chang, Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer, J. Gastrointest. Oncol., vol. 5, no. 3, pp. 156-165, Jun. 2014, doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.033.
- [8]. Hải N. X., Văn N. Đ., Châu N. Đ., và Hà N. T., Đánh giá tác dụng phụ sớm của phác đồ hóa xạ trị triệt căn ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, J. 108 - Clin. Med. Phamarcy, Aug. 2022, doi: 10.52389/ydls.v17iDB8.1333.
- [9]. Nguyễn T. H. and Trịnh L. H., 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 Y học Việt Nam, vol. 506, no. 1, Art. no. 1, Oct. 2021, doi: 10.51298/vmj.v506i1.1178.

## ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN PHỔI NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP

Phạm Hữu Huân<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thị Thoại An<sup>1</sup>,  
 Đoàn Văn Lâm<sup>1</sup>, Đặng Huy Quốc Thắng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT:

Phổi là cơ quan di căn phổ biến thứ hai của ung thư đại trực tràng (CRC) sau gan. Ung thư trực tràng có liên quan đến tỷ lệ di căn phổi cao hơn so với ung thư đại tràng. Tại châu Á, tỷ lệ mắc ung thư trực tràng khoảng 50%, cao hơn so với các nước phương Tây (gần 30%). Tuy nhiên, chưa có sự thống nhất về hướng dẫn điều trị đối với tình huống này. Nhân một trường hợp ung thư trực tràng giữa di căn phổi đơn độc được phối hợp điều trị đa mô thức (MDT), chúng tôi muốn nhìn nhận lại vai trò và hiệu quả lâm sàng liệu pháp đa mô thức đối với di căn phổi từ CRC. Qua đây giúp thực hành lâm sàng và khuyến khích các bác sĩ tiến hành nhiều thử nghiệm lâm sàng hơn trong điều trị di căn phổi từ CRC.

**Từ khóa:** Ung thư đại trực tràng, di căn phổi, liệu pháp đa mô thức.

## MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH LUNG METASTASES: A CASE REPORT

### ABSTRACT:

The lungs are the second most common site of metastasis for colorectal cancer (CRC) after the liver. Rectal cancer is associated with a higher incidence of lung metastases compared to colon cancer. In Asia, the proportion of rectal cancer cases is around 50%, higher than that in Western countries (nearly 30%). However, there is no available consensus or guideline focusing on CRC with lung metastases. On a case of multidisciplinary therapy (MDT) for CRC with lung metastases, we would like to look at the role and effect of MDT for lung metastases in CRC. This consensus might improve clinical practice of CRC with lung metastases and will encourage oncologists to conduct more clinical trials to obtain high-level evidences about managing lung metastases.

**Keywords:** Colorectal cancer, lung metastases, multidisciplinary therapy.

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

\*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hữu Huân

Email: phamhuuhuandr@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

## 1. TỔNG QUAN VÀ DỊCH TỄ HỌC DI CĂN PHỔI TỪ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Xuất độ mắc ung thư đại trực tràng (CRC) tiếp tục tăng hằng năm. Theo Globocan 2020, tỷ lệ mắc và tử vong của CRC đứng thứ ba trong số tất cả các bệnh ung thư. Gần đây, việc mở rộng chỉ định chụp CT ngực làm gia tăng số lượng bệnh nhân CRC được chẩn đoán di căn phổi. Một hồi cứu cho thấy tỷ lệ di căn phổi chiếm 32,9% trong tổng số các trường hợp CRC có di căn (mCRC) và 24,5% bệnh nhân mCRC phát hiện vị trí di căn đầu tiên là ở phổi. Hiện nay, phổi là vị trí di căn thường gặp thứ hai của CRC sau gan do bệnh nhân ung thư trực tràng dễ bị di căn phổi [1].

So với các di căn xa khác, di căn phổi có tốc độ phát triển chậm hơn và có tiên lượng tốt hơn [2]. Tuy nhiên, vẫn chưa có hướng dẫn tin cậy nào đối với loại bệnh lý này. Nhiều chuyên gia từ các Hiệp hội ung thư, phẫu thuật lồng ngực, phẫu thuật đại trực tràng đang thảo luận tích cực nhằm đưa ra những khuyến cáo xác đáng nhất.

Di căn phổi được phân loại thành di căn đồng thời và không đồng thời dựa trên thời điểm phát hiện bướu nguyên phát và tổn thương di căn phổi. Theo đó di căn phổi đồng thời được định nghĩa là những tổn thương di căn ở phổi phát hiện trong thời gian chẩn đoán bướu nguyên phát của CRC; ngược lại những tổn thương được tìm thấy sau thời gian phát hiện bướu nguyên phát là di căn không đồng thời.

Di căn phổi cũng được phân loại là di căn đầu tiên và di căn không phải đầu tiên dựa theo trình tự cơ quan di căn nào được phát hiện trước. Di căn phổi đầu tiên được xác định khi phổi là nơi di căn xa đầu tiên, bất kể có kèm theo những di căn xa khác hay không. Khái niệm này cũng bao gồm tất cả các di căn phổi đồng thời và di căn phổi không đồng thời (di căn phổi xuất hiện trong quá trình điều trị tân bổ trợ trước hoặc sau phẫu thuật cắt bướu nguyên phát) và chiếm 74,4% tổng

số trường hợp di căn phổi [3]. Đây cũng là nội dung chính trong bài viết này. Ngược lại, những di căn phổi không phải đầu tiên được phát hiện trong quá trình điều trị các di căn xa khác đều là di căn không đồng thời.

Di căn phổi cũng được phân loại thành di căn phổi đơn độc và di căn phổi không đơn độc tùy thuộc vào việc có kèm theo di căn ngoài phổi hay không.

Trong số những bệnh nhân di căn phổi đầu tiên, 37,7÷44,5% là di căn phổi đơn độc, trong đó chỉ 21,1÷32,5% có thể phẫu thuật triệt để tổn thương di căn phổi [3]. Với những bệnh nhân di căn phổi đơn độc không thể phẫu thuật triệt để, cũng không thấy lựa chọn nào rõ ràng đem lại kết cục khả quan từ các phác đồ điều trị toàn thân. Mặc dù các phương pháp phá hủy bướu tại chỗ cũng có thể áp dụng được. Bên cạnh đó là vấn đề lựa chọn điều trị đối với bướu nguyên phát đại trực tràng cũng còn chưa rõ. Trong số những bệnh nhân di căn phổi không đơn độc, 38,6÷55,5% có kèm di căn gan [3], hầu hết các trường hợp này không thể phẫu thuật triệt để hết tất cả các tổn thương di căn. Trong tình huống này các phương pháp điều trị tại chỗ đối với bướu nguyên phát hay di căn gan có mang lại lợi ích sống còn hay không vẫn còn bỏ ngỏ.

## 2. CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG DI CĂN PHỔI TỪ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

### 2.1. Hình ảnh học

Trừ những trường hợp ung thư biểu mô di căn đường bạch huyết hay xâm lấn màng phổi, bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn phổi thường không có triệu chứng lâm sàng ở phổi. Do đó, nên chụp CT ngực có độ phân giải cao. Các phương pháp khác như Xquang hay MRI không được khuyến cáo. Đặc biệt CTScan ngực có cản quang được sử dụng hiệu quả để chẩn đoán di căn hạch trung thất, rốn phổi.

## 2.2. Yếu tố nguy cơ ung thư phổi chẩn đoán di căn phổi bao gồm

Tuổi trên 70, tổn thương đa nốt 2 phổi, các nốt không đều, dày dính, tràn dịch màng phổi, ung thư trực tràng (đặc biệt ung thư trực tràng 1/3 giữa và dưới), ung thư xâm lấn (mạch máu quanh trực tràng), giai đoạn N2 - 3, xâm lấn mạch bạch huyết, nồng độ CEA cao, có đột biến KRAS và có di căn gan hay di căn khác ngoài phổi [1].

## 2.3. Ung thư di căn mạch bạch huyết

Dấu hiệu ung thư di căn bạch huyết là tổn thương không đều và dày lên của mạch máu ngoại vi hay bó bạch mạch phế quản, vách gian tiểu thùy, thay đổi hình thái tiểu thùy hay biến dạng góc tiểu thùy và phì đại hạch rốn phổi. Các dấu hiệu khác bao gồm xuất hiện nốt ở phổi, dày dính và tràn dịch màng phổi.

## 2.4. Chẩn đoán phân biệt

Di căn phổi từ CRC cần phân biệt với các tổn thương ung thư phổi nguyên phát và các bệnh lành tính bao gồm các nốt lành tính không đặc hiệu, viêm nhiễm và rối loạn miễn dịch.

## 2.5. Chẩn đoán mô bệnh học

Về mặt mô học, di căn phổi từ CRC thường biểu hiện là những tế bào ung thư biểu mô tuyến có độ biệt hóa vừa hoặc cao, với lòng tuyến tương đối lớn và các tế bào biểu mô tuyến cao. Trong khi ung thư biểu mô tuyến nguyên phát ở phổi hầu hết biểu hiện kiểu tăng trưởng dạng nang với lòng tuyến tương đối nhỏ. Các tế bào biểu mô thường xuất hiện dưới dạng tế bào giống móng guốc. Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ cho thấy sự phát triển tế bào ung thư bên trong phế nang. Đối với ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng di căn và các loại ung thư biểu mô tuyến đặc biệt như ung thư biểu mô tuyến nhầy, ung thư biểu mô tế bào vòm nhẵn và ung thư biểu mô tuyến nguyên phát kém biệt hóa ở phổi, rất khó để phân biệt chúng

bằng hình thái học, khi đó nên sử dụng hóa mô miễn dịch và dựa trên diễn tiến lâm sàng để chẩn đoán. Di căn phổi từ CRC thường dương tính với CK20, CDX-2 và SATB2, trong khi ung thư biểu mô tuyến nguyên phát ở phổi thường dương tính với CK7, TTF-1 và napsin A. Các bướu tân sinh khác cũng nên được phân biệt như: U thần kinh nội tiết, u phế bào, ung thư biểu mô túi tuyến, u biểu mô cơ.

Bên cạnh đó, nên xét nghiệm thường quy các đột biến gen KRAS, NRAS, và BRAF, cũng như tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (MSI) hoặc chức năng của protein sửa chữa bắt cặp sai (MMR). Do đột biến KRAS có liên quan đến di căn phổi nên tần suất có đột biến KRAS ở bệnh nhân di căn phổi thường rất cao [4]. Ngoài ra, nhuộm hóa mô miễn dịch với thụ thể HER2 nên được thực hiện thường quy.

Bệnh nhân di căn phổi biểu lộ mức phân tử khác với bướu nguyên phát; do đó, phân tích di truyền với di căn phổi nên được tiến hành để có thể hỗ trợ tốt hơn cho bác sĩ điều trị. Những bệnh nhân không thể lấy được mẫu mô từ tổn thương di căn, sinh thiết lỏng được thực hiện để phân tích các gen và dấu hiệu phân tử có liên quan. Tuy nhiên, phương pháp này chưa được chứng minh bằng các nghiên cứu lâm sàng đủ lớn và việc giải thích kết quả vẫn còn tranh cãi.

## 3. HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ ĐA MÔ THỨC DI CĂN PHỔI Ở CRC

Nhìn chung, đối với những bệnh nhân di căn phổi có thể chữa khỏi, mục tiêu điều trị là đạt được trạng thái không bệnh (NED) và giảm nguy cơ tái phát, còn đối với những trường hợp không thể chữa khỏi ngay cả sau khi hóa trị, mục tiêu là kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống. Nguyên tắc chung điều trị di căn phổi là điều trị toàn diện được tiến hành sau hội chẩn liên chuyên khoa. Số lượng, vị trí, kích thước, kiểu gen của di căn phổi, vị trí bướu nguyên phát

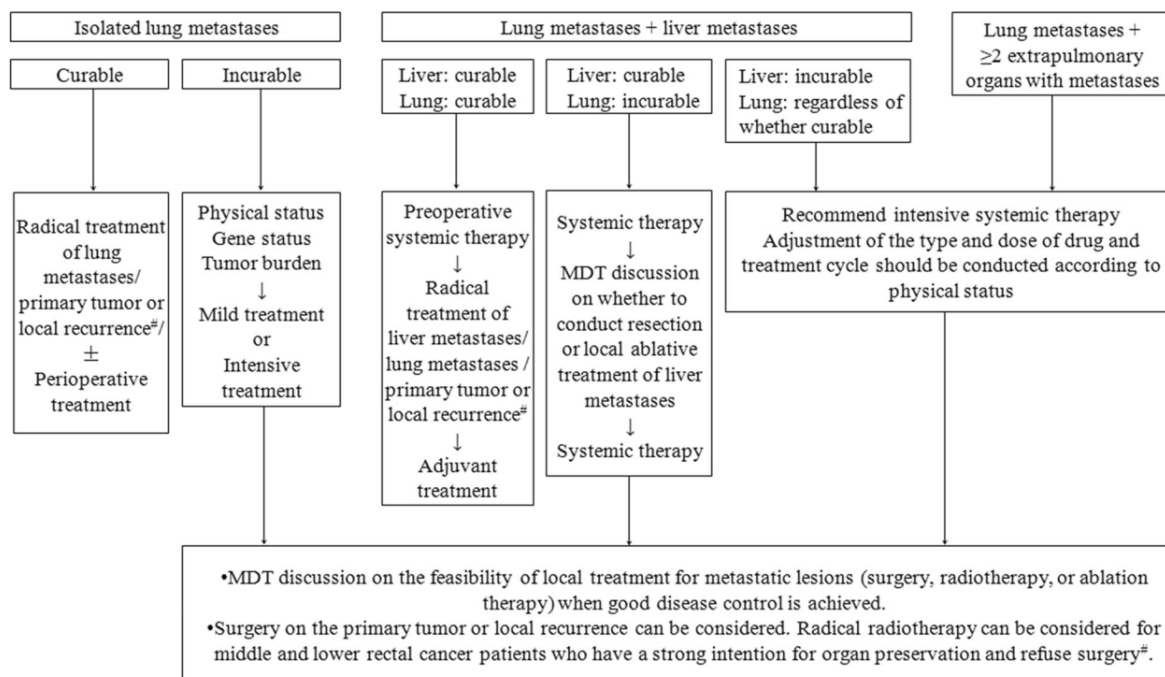
và di căn ngoài phổi ảnh hưởng đến tiên lượng và kế hoạch điều trị.

Các phương pháp điều trị bao gồm liệu pháp toàn thân, điều trị triệt để tại chỗ (Ví dụ: Phẫu thuật đặt R0, xạ trị định vị lập thể, hủy bướu), và điều trị triệu chứng. Hội chẩn liên chuyên khoa nên kết hợp các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân với nguồn lực y tế để xác định mục tiêu điều trị, từ đó lập kế hoạch điều trị phù hợp.

Đầu tiên, nên xác định xem liệu các tổn thương di căn và bướu nguyên phát có khả năng điều trị triệt để hay không. Thông thường, liệu pháp toàn thân được sử dụng đầu tiên nhằm xác định đáp ứng điều trị và biểu hiện sinh học của bướu trước khi điều trị triệt để ở những bệnh nhân có thể đạt được NED về mặt kỹ thuật. Đối với những bệnh nhân không thể đạt được NED, việc điều trị bằng phương pháp hủy bướu tại chỗ nên được thảo luận qua hội chẩn liên chuyên khoa khi đạt được kiểm soát bệnh toàn thân tối ưu (Sơ đồ 1). Trong

quá trình điều trị, cần theo dõi diễn biến sinh học của bướu, đáp ứng điều trị và di căn ngoài phổi để điều chỉnh kịp thời.

Mặc dù di căn phổi phát triển chậm và thường không phải là yếu tố chính ảnh hưởng đến sống còn và tiên lượng bệnh, các nhà lâm sàng cần cảnh giác với khả năng mắc ung thư biểu mô mạch bạch huyết. Loại di căn trong phổi này có tiên lượng rất kém, và điều trị tại chỗ thường không được khuyến cáo trong trường hợp này. Liệu pháp toàn thân là điều trị chính và các loại thuốc được sử dụng phải được lựa chọn dựa trên bệnh sử, tình trạng thể chất của bệnh nhân, tình trạng di truyền để chọn phác đồ hiệu quả nhất. Ngoài ra, nếu trường hợp khẩn cấp như chảy máu, thủng và tắc nghẽn hoặc tổn thương tái phát tại chỗ xảy ra trong quá trình chẩn đoán và điều trị thì phải ưu tiên giải quyết các biến chứng này (Ví dụ: Phẫu thuật cắt bướu, đặt stent, hoặc làm hậu môn nhân tạo).



Sơ đồ 1: Nguyên tắc điều trị di căn phổi

## **4. ĐIỀU TRỊ DI CĂN PHỔI ĐỒNG THỜI**

### **4.1. Điều trị di căn phổi đơn độc có khả năng phẫu thuật**

Khoảng 9,4÷12,2% bệnh nhân có di căn phổi có thể điều trị triệt để tại chỗ [3], gồm phẫu thuật đạt R0, xạ trị và hủy bướu. Mặc dù không có nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, phẫu thuật vẫn được coi là phương pháp điều trị tại chỗ với lợi ích rõ ràng nhất. Hầu hết các nghiên cứu hồi cứu đều cho thấy rằng phẫu thuật tốt hơn hóa trị đơn thuần.

Sau phẫu thuật cắt bỏ các tổn thương di căn phổi, tỷ lệ sống 5 năm là 35÷70% và sau 10 năm là 20÷30%, nhưng tỷ lệ sống 5 năm đối với bệnh nhân hóa trị đơn thuần chỉ khoảng 20% [5]. Vì vậy, nên tiến hành phẫu thuật triệt để trên những bệnh nhân còn có thể cắt được bướu. Liệu pháp xạ trị và hủy bướu có thể được coi là biện pháp thay thế cho những bệnh nhân không thể phẫu thuật do vị trí bướu, chức năng phổi còn lại, bệnh lý đi kèm hoặc mong muốn của bệnh nhân.

### **4.2. Nguyên tắc phẫu thuật**

Nhìn chung lựa chọn đầu tiên với di căn phổi là cắt dưới thủy phổi như cắt phổi hình chêm và cắt phân thủy. Tuy nhiên, một số ít các trường hợp, cắt thủy phổi có thể được thực hiện nếu bướu nằm gần rốn phổi hoặc khi bướu lớn gây chảy máu trong mô. Bệnh nhân phải cắt thủy có tiên lượng tương đối xấu ngay cả khi phẫu thuật đạt R0. Bệnh nhân có các yếu tố sau có tiên lượng xấu: Di căn nhiều nốt phổi, di căn hạch rốn phổi hoặc hạch trung thất, CEA tăng cao trước phẫu thuật, tổn thương di căn lớn, thời gian không bệnh ngăn (DFI), lớn tuổi, bướu nguyên phát ở giai đoạn tiến triển, bướu nguyên phát ở trực tràng và phẫu thuật không đạt R0 (Bảng 1).

Khi không phát hiện hạch rốn phổi/trung thất nghi ngờ di căn trước phẫu thuật, việc nạo hạch thường quy là không cần thiết. Nếu nghi ngờ di căn hạch nên cân nhắc sinh thiết hoặc nạo hạch để chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

### **4.3. Điều trị chu phẫu**

Đối với di căn phổi có thể mổ được, mục tiêu điều trị nhằm tăng tỷ lệ phẫu thuật đạt R0 và giảm nguy cơ tái phát sau mổ. Hóa trị tiền phẫu cũng có thể hỗ trợ xác định biểu hiện sinh học bướu. Tuy nhiên, hiện tại chưa có đủ dữ liệu thực nghiệm lâm sàng về hiệu quả sống còn của các phác đồ tân bổ trợ trước mổ với CRC di căn phổi.

Đối với ung thư trực tràng cũng chưa có nghiên cứu nào về điều trị chu phẫu trong di căn phổi đồng thời được thực hiện. Các khuyến cáo đều ủng hộ việc hóa trị tiền phẫu cho cả bướu nguyên phát và di căn phổi; xạ trị tiền phẫu được tiến hành cho bướu T3-4 hoặc N+ ở những bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 giữa và dưới. Đối với bệnh nhân ung thư trực tràng không được điều trị tân bổ trợ trước mổ, nên được hóa trị liệu kết hợp dựa trên oxaliplatin ± xạ trị trong thời gian 6 tháng sau mổ theo kết quả từ nghiên cứu IDEA (chỉ liên quan đến ung thư đại tràng) và nghiên cứu SCOT (cả ung thư đại tràng và ung thư trực tràng). Phác đồ điều trị cụ thể nên được thảo luận bởi nhóm điều trị đa mô thức (Bảng 2).

Các phương pháp điều trị tại chỗ không phẫu thuật có thể được xem xét đối với di căn phổi có thể cắt bỏ trên những bệnh nhân không đủ điều kiện hay từ chối phẫu thuật. Bao gồm liệu pháp xạ trị định vị thân (SBRT) và hủy bướu tại chỗ (RFA, MWA...). Tương tự như nguyên tắc phẫu thuật, tình trạng bướu nguyên phát phải được đánh giá kỹ trước khi thực hiện SBRT, và chỉ nên tiến hành khi đã kiểm soát tốt bướu nguyên phát cũng như tình trạng toàn thân. Nguyên tắc của liệu pháp toàn thân cũng tương tự như điều trị chu phẫu. Đối với di căn phổi đơn độc, việc hủy bướu bằng sóng cao tần nên được xem xét đầu tiên nếu bướu nằm ở ngoại vi. Khi tổn thương nằm sâu trong nhu mô phổi việc kết hợp xạ trị với hủy bướu bằng sóng cao tần là cần thiết. Nếu bướu nằm sát rốn phổi hay các mạch máu lớn thì xạ trị là phù hợp nhất. Trong trường hợp di căn đa ổ ở phổi, cần thiết kết hợp nhiều phương pháp dựa trên ý kiến của nhóm điều trị đa mô thức.

#### 4.4. Điều trị nốt di căn đơn độc phổi có thể mổ

Hiện tại, không có khái niệm rõ ràng về “di căn phổi có thể mổ được”. Ở hầu hết bệnh nhân có di căn phổi không thể mổ, nguyên nhân là do di căn phổi đa ổ và xâm lấn rộng. Tuy nhiên, ở một số ít bệnh nhân, nguyên nhân là do bướu ở vị trí khó,

gần mạch máu lớn hay các cấu trúc quan trọng hoặc kích thước bướu lớn. Những bệnh nhân này có thể có cơ hội được phẫu thuật đạt R0 sau khi trải qua các liệu pháp điều trị tích cực khác nhằm chuyển giai đoạn bệnh. Một nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ cho thấy tỷ lệ chuyển giai đoạn của di căn phổi là 5,7÷7,1% [6] (Bảng 3).

*Bảng 1: Các yếu tố tiên lượng sau phẫu thuật cắt bỏ ung thư đại trực tràng di căn phổi*

| Các yếu tố tiên lượng xấu             | Đặc điểm                                                |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Di căn đa ổ                           | Tiên lượng xấu nếu > 1 tổn thương, di căn 2 phổi        |
| Di căn hạch trung thất/rốn phổi       | Tiên lượng xấu khi có di căn hạch                       |
| Nồng độ CEA trước mổ tăng cao         | Tiên lượng xấu nếu > 5 ng/ml                            |
| Bướu kích thước lớn                   | Bướu càng lớn, tiên lượng càng xấu                      |
| Thời gian sống không bệnh ngắn (DFI)  | Tiên lượng xấu nếu DFI < 24 tháng                       |
| Lớn tuổi                              | Tiên lượng xấu nếu > 70 tuổi                            |
| Bướu nguyên phát giai đoạn tiến triển | Bướu xâm lấn rộng cho tiên lượng xấu                    |
| Bướu nguyên phát ở trực tràng         | Ung thư trực tràng tiên lượng xấu hơn ung thư đại tràng |
| Diện cắt R1, R2                       | Diện cắt dương cho tiên lượng xấu                       |
| Cắt thùy                              | Cắt thùy tiên lượng kém hơn cắt hình chêm hay phân thùy |

*Bảng 2: Chiến lược điều trị bệnh nhân di căn phổi đầu tiên có thể mổ được*

| Tình trạng lâm sàng                           | Kế hoạch điều trị                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ung thư trực tràng giữa và thấp: T3-4 hoặc N+ | 1. Hóa trị tiền phẫu/xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng, phẫu thuật bướu nguyên phát/di căn phổi, hóa trị bổ trợ.<br>2. Hóa trị tiền phẫu/xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng, phẫu thuật bướu nguyên phát, hóa trị, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ. |
| Ung thư trực tràng giữa và thấp: T1-2N0       | 1. Hóa trị tiền phẫu, phẫu thuật bướu nguyên phát, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.<br>2. Phẫu thuật bướu nguyên phát, hóa trị, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.                                                                                |
| Ung thư trực tràng cao và đại tràng: T1-4N0-2 | 3. Phẫu thuật bướu nguyên phát, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.                                                                                                                                                                                       |

*Bảng 3: Tiếp cận di căn phổi có khả năng phẫu thuật*

| Tình trạng lâm sàng                                   | Điều trị                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bệnh nhân di căn phổi đầu tiên có khả năng phẫu thuật | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Điều trị chuyển giai đoạn, phẫu thuật bướu nguyên phát, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị bổ trợ.</li> <li>2. Phẫu thuật bướu nguyên phát, điều trị chuyển giai đoạn, phẫu thuật di căn phổi, hóa trị hỗ trợ.</li> </ol> |

Cần hội chẩn liên chuyên khoa để xác định khả năng phẫu thuật.

Nếu điều trị chuyển giai đoạn thành công và đạt diện cắt R0 thì sau mổ nên sử dụng tiếp phác đồ trước mổ.

*Bảng 4: Điều trị di căn phổi với chỉ di căn gan kèm theo*

| Tình huống lâm sàng |                | Điều trị                                                                                                                     |
|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Di căn phổi         | Di căn gan     |                                                                                                                              |
| Có thể khỏi         | Có thể khỏi    | Điều trị triệt để bướu nguyên phát, di căn phổi và di căn gan. Hóa trị chu phẫu trong 6 tháng trước và sau điều trị tại chỗ. |
| Có thể khỏi         | Không thể khỏi | Điều trị toàn thân.                                                                                                          |
| Không thể khỏi      | Có thể khỏi    | Điều trị triệt để có chọn lọc tại chỗ với di căn gan dựa trên hiệu quả điều trị toàn thân.                                   |
| Không thể khỏi      | Không thể khỏi | Điều trị toàn thân.                                                                                                          |

#### 4.5. Điều trị di căn phổi phổi đơn độc không thể mổ

Điều trị giảm nhẹ nên được tiến hành trên bệnh nhân di căn phổi không thể mổ. Bao gồm cả điều trị toàn thân và giảm nhẹ tại chỗ. Mục tiêu điều trị và độc tính của thuốc cần được cân nhắc cẩn thận. Có thể xem xét hóa trị kết hợp hoặc đơn trị liệu ± liệu pháp nhắm trúng đích. Theo dõi tích cực có thể được xem xét đối với trường hợp không có triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân di căn phổi đơn độc, đặc biệt là bệnh nhân có di căn nhỏ (tổn thương < 1 cm) và tiên lượng tốt. Regorafenib có thể là lựa chọn sau khi thất bại với điều trị bước một và bước hai [7]. Vì một số bệnh nhân di căn phổi có thời gian sống khá dài, khi đó tình trạng gen của các tổn thương di căn có thể biến đổi sau khi trải qua nhiều liệu trình hóa trị với nhiều tác

nhân sinh hóa, làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Do vậy, nên sinh thiết lại các tổn thương trong phổi hoặc sinh thiết lỏng khi bệnh tiến triển để xác định đầy đủ về biểu hiện gen trong bướu.

#### 4.6. Điều trị di căn phổi kèm tổn thương di căn khác ngoài phổi

Di căn phổi có tiên lượng tốt nhất trong các loại di căn [2]. Do đó, khi di căn phổi đi kèm với di căn xa ở bất kỳ vị trí nào khác, những di căn xa khác thường là nguyên nhân chính ảnh hưởng việc điều trị, trừ khi gánh nặng di căn phổi lớn và có triệu chứng lâm sàng. Thường gặp là di căn gan được trình bày ở bảng dưới (Bảng 4).

Điều trị di căn ở các vị trí khác nên tham khảo các phương pháp điều trị được phác thảo cho di căn gan. Ngay cả tổn thương di căn có hoặc không thể mổ được, nếu có thể chuyển thành giai đoạn

mô được bằng các liệu pháp khác thì nên xếp vào nhóm điều trị tương xứng.

Nếu có  $\geq 2$  vị trí di căn khác ngoài di căn phổi thì tình trạng này không còn được coi là di căn phổi nữa. Khi đó liệu pháp giảm nhẹ toàn thân là phương pháp điều trị chính. Cần hội chẩn liên chuyên khoa xem có nên sử dụng phương pháp điều trị tại chỗ dựa trên hiệu quả của thuốc và hoạt tính sinh học của bướu hay không (Bảng 5). Đánh giá khả năng phẫu thuật loại bỏ các tổn thương di căn đa cơ quan (bao gồm cả di căn phổi), lựa chọn thời điểm phẫu thuật và phác đồ toàn diện cần có đồng thuận của nhóm điều trị MDT.

Đối với bướu nguyên phát đại trực tràng và di căn đa cơ quan, phương pháp tiếp cận được liệt kê trong Bảng 6.

Hiện nay, người ta tin rằng hóa trị liệu kết hợp với thuốc đích không thể chuyển từ giai đoạn không thể phẫu thuật thành giai đoạn có thể phẫu thuật đối với di căn đa cơ quan (bao gồm cả di căn phổi). Tuy nhiên, một vài bệnh nhân đặc biệt nhạy cảm với hóa trị hoặc hóa trị liệu kết hợp thuốc đích có thể trải qua quá trình chuyển đổi thành công.

#### 4.7. Điều trị các trường hợp đặc biệt ung thư trực tràng di căn phổi đồng thời

Đối với ung thư trực tràng giữa hoặc thấp xâm lấn tại chỗ (T3-4 hoặc N+) đã được điều trị với liệu pháp tân bổ trợ, đặc biệt là tân bổ trợ toàn phần (TNT), có thể đạt được kiểm soát lâu dài tốt

đối với bướu nguyên phát, với đáp ứng hoàn toàn (pCR) là 25÷30%. Mặc dù thiếu dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng mẫu lớn về hiệu quả phác đồ xạ trị tân bổ trợ cho ung thư trực tràng giữa và dưới, phẫu thuật ung thư trực tràng giữa và dưới có thể ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống (biến chứng sau mổ hay chăm sóc HMNT). Vì vậy, ung thư trực tràng giữa và dưới có thể phẫu thuật và đồng thời di căn phổi thì mục tiêu điều trị là NED. Vì vậy, trước phẫu thuật, liệu pháp toàn thân và xạ trị tân bổ trợ cho khối bướu nguyên phát được tiến hành trước khi phẫu thuật bướu nguyên phát và tổn thương di căn. Việc này cần thông qua hội chẩn liên chuyên khoa. Nếu bệnh nhân mong muốn bảo tồn chức năng hậu môn hay từ chối phẫu thuật, phẫu thuật triệt để các tổn thương di căn có thể được tiến hành sau khi điều trị bằng TNT và phải theo dõi chặt chẽ diễn tiến bướu nguyên phát.

#### 5. ĐIỀU TRỊ DI CĂN PHỔI ĐẦU TIÊN KHÔNG ĐỒNG THỜI

Di căn phổi đầu tiên không đồng thời chủ yếu bao gồm di căn xuất hiện trong quá trình điều trị tân bổ trợ hay sau khi cắt bướu nguyên phát. Trong tình huống tái phát tại chỗ xảy ra sau cắt bướu nguyên phát, mà có thể cắt được thì tái phát nên được coi là bệnh nguyên phát. Và việc điều trị cần dựa trên diễn tiến của tổn thương di căn phổi đồng thời. Nếu tái phát tại chỗ không thể cắt được thì nên được coi là một tổn thương di căn không thể mổ được và điều trị được tiến hành theo hướng dẫn trong sơ đồ 1.

*Bảng 5: Chiến lược điều trị di căn phổi có từ 2 vị trí di căn ngoài phổi trở lên*

| Tình huống lâm sàng |                   | Chiến lược điều trị                                                                     |
|---------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Di căn phổi         | Di căn ngoài phổi |                                                                                         |
| Có thể khỏi         | Có thể khỏi       | Liệu pháp toàn thân chủ đạo, cân nhắc phẫu thuật tổn thương di căn nếu có thể cắt được. |
| Có thể khỏi         | Không thể khỏi    | Điều trị toàn thân                                                                      |
| Không thể khỏi      | Có thể khỏi       | Điều trị toàn thân                                                                      |
| Không thể khỏi      | Không thể khỏi    | Điều trị toàn thân                                                                      |

*Bảng 6: Phương pháp đánh giá ung thư đại trực tràng và di căn nhiều nơi*

| Khối bướu        | Phương pháp đánh giá                                                                       |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bướu nguyên phát | 1. Nội soi đại tràng và sinh thiết bướu (gồm xét nghiệm phân tử bướu, RAS/BRAF, MSI, HER2) |
|                  | 2. Enhanced CT of the entire abdomen                                                       |
| Di căn phổi      | 1. CT scan ngực phân giải cao                                                              |
|                  | 2. CT scan ngực cản quang nếu có hạch                                                      |
|                  | 3. Đánh giá chức năng hô hấp                                                               |
| Di căn gan       | MRI bụng có cản từ                                                                         |
| Di căn khác      | 1. MRI cản từ vùng chậu                                                                    |
|                  | 2. Xạ hình xương                                                                           |
|                  | 3. PET-CT                                                                                  |

Nguyên tắc điều trị tương tự như di căn phổi đồng thời. Đối với các trường hợp di căn phổi đơn độc có thể cắt được, nếu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, phẫu thuật nên được thực hiện trước tiên. Vì liệu pháp chu phẫu có thể có lợi hơn so với phẫu thuật đơn thuần nên hóa trị hỗ trợ sau mổ nên được thực hiện dựa trên phác đồ điều trị ung thư đại trực tràng xâm lấn tại chỗ với Oxaliplatin là nền tảng. Nếu phác đồ hóa trị tân bổ trợ ban đầu có irinotecan tỏ ra đáp ứng tốt thì có thể sử dụng lại phác đồ này sau mổ. Thời gian hóa trị chu phẫu thường không quá 6 tháng [8].

#### **Theo dõi:**

Cần theo dõi định kỳ đối với tổn thương di căn phổi sau khi các phương pháp điều trị hủy bướu tại chỗ đạt đáp ứng hoàn toàn. Nên chụp CTScan ngực cản quang mỗi 6 tháng trong 3 năm đầu và sau mỗi năm 1 lần trong 5 năm [9].

## **6. CA LÂM SÀNG**

Bệnh nhân: Nguyễn. V. Q, sinh năm 1964, địa chỉ Quảng Bình, nghề nghiệp: Nông dân, nhập viện tháng 7/2023.

Bệnh sử:

- Cách nhập viện 03 tháng, bệnh nhân thỉnh

thoảng tiêu phân lẫn máu, mức độ ngày càng tăng dần. Bệnh nhân đi khám: Ung thư trực tràng di căn phổi. BN được chuyển BV Ung bướu.

Tiền căn:

- Phẫu thuật bướu giáp lành tính 2012.

Khám lâm sàng:

- Tổng trạng trung bình, CN: 64 kg, CC: 167 cm, BMI: 22.9.

- TR: Cách bờ hậu môn # 6 cm, sờ chạm cứng dưới bướu, chắc, di động kém.

Các cơ quan khác trong giới hạn bình thường

Cận lâm sàng:

- CEA 19.9: 4,32 (bình thường).

- SCC: 1; cyfra 21.1: 1,51; NSE: 19,4; Pro-GRP: 39,22.

- Nội soi đại trực tràng: Bướu chồi sùi cách bờ hậu môn # 6 cm, gây bán hẹp lòng trực tràng.

- GPB: Carcinom tuyến biệt hóa vừa.

- MRI: K trực tràng giữa T4N2Mx.

- Xquang: Nốt mờ 1/2 trên phổi phải.

- CT-Scan ngực: Theo dõi di căn thùy trên phổi phải # 2 cm.

Hình CT Scan



- PET CT: Ung thư trực tràng giữa+ tổn thương phổi nghi di căn.

Chẩn đoán: K trực tràng 1/3 giữa di căn phổi.

Hội chẩn liên chuyên khoa (Tumor board) hướng xử trí:

- Hóa xạ tiền phẫu ung thư trực tràng.
- Phẫu thuật cắt nốt di căn phổi trong thời gian chờ phẫu thuật bướu trực tràng (sau xạ 6 tuần).
- Phẫu thuật ung thư trực tràng.
- Hóa trị hỗ trợ phác đồ dựa trên Oxaliplatin.

Cụ thể:

+ Hóa xạ tiền phẫu liều 45Gy + capecitabine 850 mg/m<sup>2</sup> da/uống 2 lần/ngày, mỗi tuần uống 5 ngày×5 tuần.

+ Phẫu thuật cắt thùy trên phổi phải kèm nạo hạch trung thất, cắt lạnh: Carcinom tuyến không phân định nguyên phát hay thứ phát (08/11/2023).

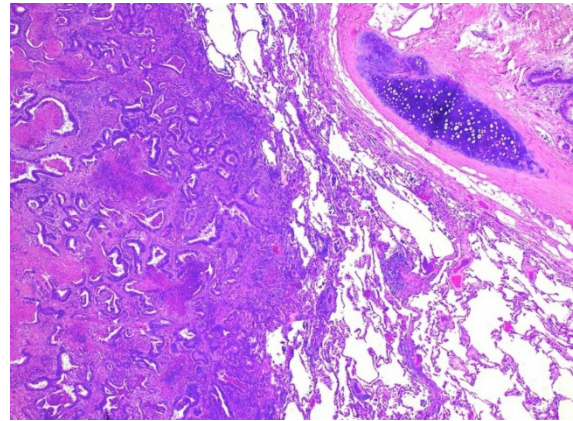
HMMD: CK7, TTF1, NAPSIN-A(-).

CK20, CDX2, CEA (+).

Phù hợp carcinom tuyến (có thành phần tiết nhầy) của trực tràng, G2, di căn phổi.

Phẫu thuật nội soi cắt trước thấp + HMNT hồi tràng (15/12/2023).

GPB: P(T): Carcinom tuyến, G2, xâm nhiễm thanh mạc.



P(N): (+) 1/8 hạch.

Phẫu thuật đóng HMNT hồi tràng (11/01/2024).

Chẩn đoán sau mổ: K trực tràng giữa T4N1M1 (phổi) đã hóa xạ, phẫu.

Hóa trị hỗ trợ phác đồ Cape Ox.

## 7. BÀN LUẬN

Bệnh nhân ung thư trực tràng với chỉ tổn thương di căn phổi đơn độc, đã được chẩn đoán dựa trên PET CT, có thể điều trị phẫu thuật triệt để với tổn thương nguyên phát và thứ phát qua hội chẩn liên chuyên khoa. Theo Sơ đồ 1, lựa chọn điều trị hóa xạ tiền phẫu ung thư trực tràng. Sau đó được phẫu thuật cắt tổn thương di căn phổi trong thời gian chờ phẫu thuật đối với bướu nguyên phát.

Do tổn thương phổi nằm gần rốn phổi, không thể cắt bướu hình chêm, lựa chọn cắt thùy phổi. Trong phẫu thuật có sinh thiết bằng kim và gửi cắt lạnh, kết quả ác tính nhưng không xác định nguyên phát hay thứ phát, nên được cắt thùy kèm nạo hạch trung thất. Theo hội phẫu thuật lồng ngực châu Âu, nạo hạch trung thất thường quy tuy không mang lại lợi ích sống còn, nhưng giúp xếp giai đoạn sau mổ, do đó trên bệnh nhân này

vẫn được thực hiện. Sau mổ, kết quả HMMD đã xác định là tổn thương di căn phổi.

Sau cắt tổn thương di căn phổi, việc phẫu thuật với tổn thương nguyên phát trực tràng được thực hiện theo đúng kế hoạch để loại bỏ bướu nguyên phát (Sơ đồ 1).

Mặc dù dữ liệu chung không thấy có lợi ích sống còn hơn ở những BN hóa trị hỗ trợ sau mổ đối với tổn thương di căn phổi từ ung thư trực tràng. Tuy nhiên, về lý thuyết việc điều trị chu phẫu kết hợp phẫu thuật có cải thiện sống còn cũng như giảm tỷ lệ tử vong, nhất là ở những bệnh nhân có tổn thương di căn gan, phổi có thể mổ được. BN này được điều trị hóa xạ tiền phẫu với capecitabine, đánh giá đáp ứng nên tiếp tục được hóa trị hỗ trợ với phác đồ kết hợp Capecitabin và Oxaliplatin là nền tảng (Sơ đồ 1).

## 8. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Mặc dù còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng; với di căn phổi đồng thời từ ung thư đại trực tràng, phẫu thuật được xem là phương pháp điều trị hiệu quả, bên cạnh những phương pháp điều trị hỗ trợ khác khi đã kiểm soát tốt bướu nguyên phát. Việc lập kế hoạch điều trị cụ thể cần thống nhất bởi nhóm điều trị đa mô thức qua hội chẩn liên chuyên khoa nhằm cá thể hóa từng trường hợp, mang lại lợi ích tối ưu cho bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010; 59: 1383-8.
- [2]. Prasanna T, Craft PS, Chua YJ, Karapetis CS, Gibbs P, Wong R, Tie J, Roder D, Price TJ, Padbury R, et al. The outcome of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on site of metastases (mets) and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *J Clin Oncol*. 2017; 35: abstr 3560.
- [3]. Wang Z, Wang X, Yuan J, Zhang X, Zhou J, Lu M, Liu D, Li J, Shen L. Survival benefit of palliative local treatments and efficacy of different pharmacotherapies in colorectal cancer with lung metastasis: results from a large retrospective study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018; 17: e233-55.
- [4]. Moorcraft SY, Ladas G, Bowcock A, Chau I. Management of resectable colorectal lung metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016; 33: 285-96.
- [5]. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1065-75.
- [6]. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Sasaki K, et al. Characterization of conversion chemotherapy for secondary surgical resection in colorectal cancer patients with lung metastases. *Oncology*. 2017; 92: 135-41.

- [7]. Martinelli E, Sforza V, Cardone C, Capasso A, Nappi A, Martini G, Napolitano S, Rachiglio AM, Normanno N, Cappabianca S, et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment. ESMO Open. 2017; 2: e000177.
- [8]. Hawkes EA, Ladas G, Cunningham D, Nicholson AG, Wassilew K, Barbachano Y, Ratnayake G, Rao S, Chau I. Peri-operative chemotherapy in the management of resectable colorectal cancer pulmonary metastases. BMC Cancer. 2012; 12: 326.
- [9]. Hospital Authority of National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, Chinese Society of Oncology. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer. Chin J Surg. 2018; 56:241-58 (In Chinese).

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG TRƯỚC PHẪU THUẬT VỚI BIẾN CHỨNG SAU PHẪU THUẬT VÀ THỜI GIAN NẪM VIỆN Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TỤY TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2023-2024

Hoàng Việt Bách<sup>1, 2\*</sup>, Nguyễn Huy Cường<sup>2</sup>, Trần Thị Thủy<sup>1</sup>,  
Đặng Bảo Ngọc<sup>1</sup>, Lê Thị Hương<sup>1, 2</sup>

## TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** Nghiên cứu thực hiện nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật với biến chứng sau phẫu thuật và thời gian nằm viện của người bệnh mắc ung thư tụy.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 41 người bệnh được chẩn đoán ung thư tụy có chỉ định phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 5/2023 đến tháng 3/2024. Người bệnh được đo chiều cao, cân trọng lượng cơ thể và phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI, đánh giá nguy cơ dinh dưỡng theo PG-SGA, chỉ số hóa sinh Albumin huyết thanh, biến chứng sau phẫu thuật và thời gian nằm viện từ hồ sơ bệnh án.

**Kết quả:** Người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA rất cao lên tới 82,9%, suy dinh dưỡng theo BMI là 24,4% và theo Albumin huyết thanh là 26,8%. Người bệnh có biến chứng sau phẫu thuật, tỷ lệ nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA trước phẫu thuật là 100% trong khi ở người bệnh không có biến chứng tỷ lệ này là 80%, tuy nhiên kết quả chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA có thời gian nằm viện dài hơn ( $13,9 \pm 8,1$  ngày) so với không có nguy cơ suy dinh dưỡng ( $9,4 \pm 2,3$  ngày), kết quả có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$ .

**Kết luận:** Cần đánh giá tình trạng dinh dưỡng toàn diện cho người bệnh nhập viện và can thiệp dinh dưỡng tích cực trước phẫu thuật để rút ngắn thời gian nằm viện và giảm thiểu rủi ro biến chứng sau phẫu thuật ở người bệnh ung thư tụy.

**Từ khóa:** Ung thư tụy, tình trạng dinh dưỡng, PG-SGA.

---

<sup>1</sup>Bệnh viện K

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

\*Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Việt Bách

Email: hoangvietbach90@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 15/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

# THE RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE NUTRITIONAL STATUS AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND LENGTH OF HOSPITAL STAY IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER AT THE VIET NAM NATIONAL CANCER HOSPITAL 2023-2024

## ABSTRACT:

**Objective:** The study aims to explore the relationship between preoperative nutritional status and postoperative complications, as well as the length of hospital stay, in patients with pancreatic cancer.

**Patients & Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 41 patients diagnosed with pancreatic cancer who were indicated for surgery at the Viet Nam National Cancer Hospital from May 2023 to March 2024. Patients were measured for height, body weight, and classified by nutritional status according to BMI. Nutritional risk was assessed using the PG-SGA and biochemical indices such as serum albumin were recorded. Postoperative complications and the length of hospital stay were obtained from medical records.

**Results:** The study found that patients had a very high risk of malnutrition according to the PG-SGA, reaching up to 82.9%. Malnutrition rates were 24.4% according to BMI and 26.8% based on human serum Albumin. Among patients with postoperative complications, the preoperative malnutrition risk according to the PG-SGA was 100%, compared to 80% in patients without complications; however, this result was not statistically significant ( $p>0.05$ ). Patients at risk of malnutrition according to the PG-SGA had a longer hospital stay ( $13.9\pm 8.1$  days) compared to those not at risk ( $9.4\pm 2.3$  days), with the result being statistically significant ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** A comprehensive nutritional assessment is essential for hospitalized patients, and proactive nutritional interventions before surgery are necessary to shorten hospital stays and minimize the risk of postoperative complications in patients with pancreatic cancer.

**Keywords:** Pancreatic cancer, nutritional status, PG-SGA.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tụy là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn cầu, với ước tính khoảng 64.050 ca mắc mới được chẩn đoán và khoảng 50.550 ca tử vong chỉ riêng tại Hoa Kỳ vào năm 2023 [4]. Tại Việt Nam, theo thống kê của GLOBOCAN trong năm 2022 khoảng 1.251 ca ung thư tụy mắc mới và 1.226 trường hợp tử vong tương ứng [9]. Người bệnh mắc ung thư tụy có triệu chứng suy mòn rõ rệt với các biểu hiện như: chán ăn, giảm cân, suy nhược, suy giảm miễn dịch cùng với sự phát triển của khối u, ngoài ra tắc nghẽn đường tiêu hóa và hẹp

đường mật do khối u xâm lấn có thể làm suy giảm tình trạng dinh dưỡng [1], [7]. Một số nghiên cứu cho thấy suy dinh dưỡng tốt trước phẫu thuật làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng hoặc rò vết mổ (lên đến 52%), tăng chi phí điều trị (hơn 25%), kéo dài thời gian nằm viện (8-60 ngày) và làm tăng tỷ lệ tử vong [2]. Tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong việc làm giảm các biến chứng sau phẫu thuật và thời gian nằm viện của người bệnh mắc ung thư tụy [6]. Do đó, người bệnh cần được theo dõi và can thiệp dinh dưỡng từ sớm để cải thiện và nâng cao hiệu quả điều trị. Hiện nay, tại Việt

Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tình trạng dinh dưỡng của người bệnh mắc ung thư tụy. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật với biến chứng sau phẫu thuật và thời gian nằm viện của người bệnh mắc ung thư tụy.

## **2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm người bệnh được chẩn đoán ung thư tụy có chỉ định phẫu thuật cắt tụy tại Bệnh viện K.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Được chẩn đoán là ung thư tụy có chỉ định phẫu thuật.
- Người bệnh không mắc các bệnh lý mạn tính có tỷ lệ tử vong cao trong thời gian ngắn như suy thận, suy tim, suy gan...
- Người bệnh không rối loạn ý thức.
- Người bệnh đồng ý tham gia, và có đầy đủ thông tin lâm sàng: tuổi, giới, tiền sử, các xét nghiệm cận lâm sàng.
- Người bệnh tuổi trưởng thành (>18 tuổi).

#### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu, không hợp tác, bỏ điều trị hoặc không đầy đủ hồ sơ.
- Người bệnh có bệnh cấp hoặc mạn tính trầm trọng, có nguy cơ tử vong trong thời gian ngắn.
- Người bệnh bị các khiếm khuyết như gù, vẹo cột sống ảnh hưởng đến số đo chiều cao.
- Người bệnh bị các rối loạn tâm thần không thể thu thập được các thông tin.
- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Mô tả cắt ngang.

#### **2.2.2. Thời gian nghiên cứu**

Từ tháng 5/2023 đến tháng 3/2024.

#### **2.2.3. Địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu tiến hành tại Khoa Ngoại gan mật Bệnh viện K.

#### **2.2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu**

Lấy chủ đích tất cả người bệnh được chẩn đoán ung thư tụy có chỉ định phẫu thuật thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian tiến hành nghiên cứu. Thực tế chúng tôi đã thu thập được dữ liệu từ 41 người bệnh.

#### **2.2.5. Biến số trong nghiên cứu**

Thu thập thông tin chung bao gồm: Giới tính, tuổi, tiền sử bệnh lý. Các chỉ số nhân trắc bao gồm: Cân nặng sử dụng cân TANITA (SC-331S Body Composition Analyzer) có độ chính xác là 0,1 kg, Đo chiều cao đứng sử dụng thước đo chiều cao gắn tường có độ chính xác 0,1 cm. Chỉ số khối cơ thể (BMI - Body Mass Index) được tính theo công thức  $BMI = \text{cân nặng (kg)} / \text{chiều cao (m)}^2$  (và theo phân loại WHO 2000 khuyến nghị cho người trưởng thành châu Á: BMI < 18,5 được xác định là có suy dinh dưỡng [10]. Phương pháp đánh giá tổng thể chủ quan từ người bệnh PG-SGA [5]. Năm 2002, Bauer và cộng sự sử dụng bằng SGA cải biên (PG-SGA) để đánh giá tình trạng dinh dưỡng ở người bệnh ung thư. PG-SGA là một phương pháp đánh giá chủ quan toàn diện được thực hiện trên tất cả các khía cạnh bao gồm: Giảm cân, khẩu phần ăn, giảm các hoạt động và chức năng, tăng nhu cầu trao đổi chất (sốt, sử dụng corticoid) và khám thực thể (bao gồm đánh giá teo cơ, mất lớp mỡ dưới da và phù, cổ chướng). PG-SGA cung cấp việc đánh giá nguy cơ suy dinh

dưỡng của người bệnh theo 3 mức độ. PG-SGA - A (dinh dưỡng tốt); PG-SGA - B (suy dinh dưỡng nhẹ hoặc vừa hay có nguy cơ suy dinh dưỡng); PG-SGA - C (suy dinh dưỡng nặng). Đánh giá bằng chỉ tiêu sinh hóa theo Albumin huyết thanh: Bình thường khi Albumin huyết thanh của người trưởng thành từ 35 - 50 g/L. Lượng Albumin huyết thanh < 35 g/L được coi là suy dinh dưỡng [3]. Các thông tin về biến chứng sau phẫu thuật và thời gian nằm viện của người bệnh.

### 2.2.6. Quy trình tiến hành nghiên cứu

Người bệnh nhập viện chờ mổ trước 1 ngày, đủ tiêu chuẩn được lựa chọn tham gia nghiên cứu. Bác sĩ hoặc cử nhân dinh dưỡng tiến hành đánh giá tình trạng dinh dưỡng và phỏng vấn trực tiếp người bệnh: thu thập thông tin liên quan tới tình trạng dinh dưỡng, sử dụng bộ câu hỏi được thiết kế sẵn để phỏng vấn trực tiếp, thu thập thông tin

về nhân trắc qua cân đo và các chỉ số xét nghiệm gần nhất của người bệnh qua hồ sơ bệnh án. Sau khi nghiên cứu kết thúc theo dõi các biến chứng và thời gian nằm viện qua hồ sơ bệnh án.

### 2.2.7. Xử lý và phân tích số liệu

Làm sạch số liệu trước khi nhập vào máy tính. Nhập liệu bằng phần mềm Excel và phân tích số liệu bằng phần mềm Jamovi phiên bản 2.3.28.

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Cung cấp đầy đủ và giải thích rõ các thông tin liên quan đến nghiên cứu cho người bệnh trước khi điều tra. Đối tượng tự nguyện tham gia vào nghiên cứu được quyền dừng hoặc rút khỏi nghiên cứu. Các thông tin thu thập được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và hoàn toàn được giữ bí mật.

## 3. KẾT QUẢ

*Bảng 1: Thông tin chung và tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu (n=41)*

|                                    | <b>Biến số</b>           | <b>Tần số (n)</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
| Giới tính                          | Nam                      | 23                | 56,1             |
|                                    | Nữ                       | 18                | 43,9             |
| Tuổi                               | 18-39 tuổi               | 5                 | 12,2             |
|                                    | 40-59 tuổi               | 17                | 41,5             |
|                                    | ≥ 60 tuổi                | 19                | 46,3             |
|                                    | Trung bình               | 56,0±12,1         |                  |
| Tiền sử bệnh lý                    | Có tiền sử bệnh lý       | 9                 | 21,9             |
|                                    | Không có tiền sử bệnh lý | 32                | 78,1             |
| Tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA  | PG-SGA - A               | 7                 | 17,1             |
|                                    | PG-SGA - B               | 6                 | 14,6             |
|                                    | PG-SGA - C               | 28                | 68,3             |
| Tình trạng dinh dưỡng theo BMI     | BMI ≥ 18,5               | 31                | 75,6             |
|                                    | BMI < 18,5               | 10                | 24,4             |
| Tình trạng dinh dưỡng theo Albumin | Albumin ≥ 35 g/L         | 30                | 73,2             |
|                                    | Albumin < 35 g/L         | 11                | 26,8             |

Bảng 1 cho thấy 41 người bệnh được chẩn đoán ung thư tụy, nam giới chiếm 56,1% và nữ giới chiếm 43,9%. Nhóm tuổi chủ yếu là (40-59 tuổi) và ( $\geq 60$  tuổi) có tỷ lệ lần lượt (41,5%) và (46,3%)

chiếm tổng số 87,8%. Về tình trạng dinh dưỡng, người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA là 82,9% và suy dinh dưỡng theo BMI và Albumin huyết thanh là 24,4% và 26,8%.

**Bảng 2: Tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật và thời gian nằm viện của đối tượng nghiên cứu (n=41)**

| Biến chứng                | n              | %    |
|---------------------------|----------------|------|
| Rò vết mổ                 | 1              | 2,4  |
| Nhiễm trùng               | 4              | 9,8  |
| Chảy máu ổ bụng           | 1              | 2,4  |
| Không có biến chứng       | 35             | 85,4 |
| Thời gian nằm viện (ngày) | 13,1 $\pm$ 7,6 |      |

Biến chứng thường gặp nhất là nhiễm trùng 9,8%, một số biến chứng khác như rò vết mổ 2,4% và chảy máu ổ bụng 2,4%. Thời gian nằm viện trung bình của người bệnh là 13,1 $\pm$ 7,6 ngày.

**Bảng 3: Tình trạng dinh dưỡng và mối liên quan đến biến chứng sau phẫu thuật của đối tượng nghiên cứu (n=41)**

| Biến số                            |                       | Không có biến chứng (n%) | Có biến chứng (n%) | p     |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------|-------|
| Tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA  | PG-SGA - A            | 7 (20%)                  | 0 (0%)             | 0,567 |
|                                    | PG-SGA - B+C          | 28 (80%)                 | 6 (100%)           |       |
| Tình trạng dinh dưỡng theo BMI     | BMI $\geq 18,5$       | 25 (71,4%)               | 6 (100%)           | 0,307 |
|                                    | BMI < 18,5            | 10 (28,6%)               | 0 (0%)             |       |
| Tình trạng dinh dưỡng theo Albumin | Albumin $\geq 35$ g/L | 12 (29,0%)               | 6 (100%)           | 0,167 |
|                                    | Albumin <35 g/L       | 11 (31,4%)               | 0 (0%)             |       |

Người bệnh có biến chứng sau phẫu thuật, tỷ lệ có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA trước phẫu thuật là 100% trong khi đó người bệnh không có biến chứng tỷ lệ này là 80%. Tuy nhiên, sự khác

biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tương tự với tỷ lệ biến chứng của nhóm suy dinh dưỡng và không suy dinh dưỡng theo BMI và Albumin huyết thanh cũng chưa có sự khác biệt ý nghĩa thống kê.

**Bảng 4: Tình trạng dinh dưỡng và mối liên quan đến thời gian nằm viện của đối tượng nghiên cứu (n=41)**

| Biến số                           |              | Số ngày nằm viện trung bình ( $\pm$ SD) | p           |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------------|-------------|
| Tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA | PG-SGA - A   | 9,4 $\pm$ 2,3                           | <b>0,01</b> |
|                                   | PG-SGA - B+C | 13,9 $\pm$ 8,1                          |             |

| Biến số                            |                       | Số ngày nằm viện trung bình<br>( $\pm$ SD) | p     |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-------|
| Tình trạng dinh dưỡng theo BMI     | BMI $\geq$ 18,5       | 13,7 $\pm$ 8,0                             | 0,382 |
|                                    | BMI < 18,5            | 11,5 $\pm$ 6,2                             |       |
| Tình trạng dinh dưỡng theo Albumin | Albumin $\geq$ 35 g/L | 12,7 $\pm$ 8,0                             | 0,427 |
|                                    | Albumin <35 g/L       | 14,5 $\pm$ 6,5                             |       |

Số ngày nằm viện của người bệnh có tình trạng dinh dưỡng PG-SGA mức B+C là 13,9 $\pm$ 8,1 ngày và nhóm PG-SGA mức A là 9,4 $\pm$ 2,3 ngày với  $p=0,01$ . Không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê về số ngày nằm viện giữa 2 nhóm phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI ( $p=0,382$ ) cũng như giữa 2 nhóm phân loại tình trạng dinh dưỡng theo nồng độ Albumin huyết thanh ( $p=0,427$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

Đánh giá PG-SGA, Tỷ lệ người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng trước phẫu thuật là 82,9% trong đó có 14,6% người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng ở mức độ vừa/ nhẹ, 68,3% người bệnh nguy cơ suy dinh dưỡng mức độ nặng. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Bicakli và cộng sự trên đối tượng ung thư tụy 85,5% người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng, trong đó 24% người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng vừa và 61,5% người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng nặng [6]. Với kết quả đã trình bày, tỷ lệ người bệnh suy dinh dưỡng theo BMI (24,4%) thấp hơn gần 3,4 lần, theo Albumin huyết thanh (26,8%) thấp hơn 3,1 lần so với đánh giá PG-SGA (82,9%). Điều này có thể được lý giải bởi PG-SGA không chỉ xem xét cân nặng và chiều cao hiện tại mà còn quan tâm đến mức độ giảm cân trong thời gian qua, các triệu chứng liên quan đến tiêu hóa, chức năng vận động, bệnh lý, các yếu tố làm tăng nhu cầu trao đổi chất và thăm khám lâm sàng. Vì vậy, một người bệnh có thể có tình trạng dinh dưỡng bình thường theo BMI, nhưng nếu không được đánh giá đa chiều như PG-SGA thì có thể bỏ sót những người có nguy cơ suy dinh dưỡng. Do đó,

ngưỡng đánh giá BMI < 18,5 hoặc Albumin huyết thanh < 35 g/L là chỉ số đánh giá suy dinh dưỡng thay đổi rất chậm và không nên được sử dụng như chỉ số duy nhất để đánh giá tình trạng dinh dưỡng [8]. Trong quá trình đánh giá tình trạng dinh dưỡng cho người bệnh ung thư nên sử dụng phối hợp chỉ số nhân trắc với các thông số/dấu hiệu khác (đặc biệt là sụt cân và sự thay đổi trong khẩu phần ăn) để đánh giá đúng và toàn diện tránh bỏ sót những người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng.

Người bệnh xảy ra biến chứng sau phẫu thuật, tỷ lệ có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA trước phẫu thuật là 100%, trong khi đó ở nhóm không có biến chứng tỷ lệ này là 80%. Tuy nhiên, kết quả này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ . Tỷ lệ biến chứng của nhóm suy dinh dưỡng và không suy dinh dưỡng theo BMI và nồng độ Albumin huyết thanh cũng chưa có sự khác biệt ý nghĩa thống kê. Điều này gợi ý tầm quan trọng của việc duy trì tình trạng dinh dưỡng tốt trước phẫu thuật và ảnh hưởng của nó tới tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật. Đây cũng là một trong những yếu tố quan trọng cần được quan tâm. Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế về cỡ mẫu và thời gian thu thập các biến chứng, chỉ trong thời gian người bệnh nằm viện, nên có thể chưa nói lên đầy đủ kết quả, do các biến chứng có thể xảy ra sau 1 tháng phẫu thuật cắt tụy.

Thời gian nằm viện trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,1 $\pm$ 7,6 ngày. Trong đó nhóm không có nguy cơ suy dinh dưỡng theo PG-SGA có thời gian nằm viện trung bình ít hơn 4 ngày so với nhóm có nguy cơ suy dinh dưỡng (9,4 $\pm$ 2,3 ngày so với 13,9 $\pm$ 8,1 ngày), sự khác biệt này có

ý nghĩa thống kê với  $p=0,01$ . Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Kiều Hưng tại Bệnh viện Việt Đức và Bệnh viện K, có thời gian nằm viện trung bình  $13,3 \pm 4,2$  ngày [1]. Điều này cho thấy việc duy trì tình trạng dinh dưỡng tốt trước phẫu thuật là rất quan trọng để giảm thời gian nằm viện và cải thiện kết quả điều trị. Đánh giá theo BMI và nồng độ Albumin huyết thanh cho thấy chưa có mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và thời gian nằm viện ( $p>0,05$ ). Lý giải điều này một phần có thể do nghiên cứu còn hạn chế về cỡ mẫu, vì vậy cần có những nghiên cứu khắc phục những hạn chế trên để xác nhận những phát hiện này. Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng các bộ công cụ đánh giá toàn diện tình trạng dinh dưỡng cho người bệnh nhập viện nói chung và người bệnh trước phẫu thuật nói riêng, nhằm đưa ra các biện pháp can thiệp thích hợp, góp phần giảm biến chứng và thời gian nằm viện.

## 6. KẾT LUẬN

Tỷ lệ suy dinh dưỡng ở người bệnh ung thư tụy vẫn còn rất cao. Do đó, việc áp dụng các bộ công cụ đánh giá tình trạng dinh dưỡng toàn diện, như PG-SGA, là cần thiết để đảm bảo đánh giá đúng tình trạng dinh dưỡng, tránh bỏ sót những người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy người bệnh suy dinh dưỡng có mối liên quan đến thời gian nằm viện dài hơn, nhấn mạnh vai trò quan trọng của việc cải thiện tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật nhằm rút ngắn thời gian điều trị và nâng cao hiệu quả chăm sóc.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Nguyễn Kiều Hưng (2021), Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư tụy tại Bệnh viện K và Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức giai đoạn từ 1/2019 đến 12/2020, Luận án chuyên khoa 2, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [2]. Đoàn Duy Tân, Võ Duy Long, Lê Thị Hương (2021), Tình trạng dinh dưỡng trước phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Tạp chí Y học Việt Nam, 500(1), 252-256.
- [3]. Lê Danh Tuyên (2019), Dinh dưỡng lâm sàng. Nhà xuất bản Y học. Bộ Y tế Viện Dinh dưỡng. Tr 61.
- [4]. American Cancer Society (2023), Key Statistics for Pancreatic Cancer, American Cancer Society.
- [5]. Bauer J, Capra S, Ferguson M (2002), Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer, European Journal of Clinical Nutrition, 56(8), 779-785.
- [6]. Bicakli DH, Uslu R, Güney SC, et al (2019), The Relationship Between Nutritional Status, Performance Status, and Survival Among Pancreatic Cancer Patients, Nutrition and Cancer, 72 (2), 202-208.
- [7]. Capurso G, Pecorelli N, Burini A, et al (2022), The impact of nutritional status on pancreatic cancer therapy, Expert Review of Anticancer Therapy, 22(2), 155-167.
- [8]. Prado CM, Laviano A, Gillis C, et al (2021), Examining Guidelines and New Evidence in Oncology Nutrition: a Position Paper on Gaps and Opportunities in Multimodal Approaches to Improve Patient Care, Komp Nutr Diet, 3(1), 3-9.
- [9]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al (2022), GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, Global Cancer Observatory.
- [10]. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific (2000), The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment, World Health Organization.

## KẾT QUẢ PHẪU THUẬT UNG THƯ PHẦN MỀM CHI TẠI KHOA NGOẠI CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN K

Hoàng Lê Minh<sup>1\*</sup>, Hoàng Tuấn Anh<sup>1</sup>, Ứng Trần Trí<sup>1</sup>,  
Phạm Anh Tuấn<sup>1</sup>, Hoàng Minh Sâm<sup>1</sup>

### TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả phẫu thuật ung thư phần mềm chi.

**Đối tượng, phương pháp:** Mô tả tiền - hồi cứu 115 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được mổ tại Khoa Ngoại cơ xương khớp, Bệnh viện K từ tháng 6/2022 đến tháng 6/2024.

**Kết quả:** Tuổi mắc bệnh trung bình là  $53,68 \pm 15,26$ , nam/nữ 1,2. Vị trí khối u hay gặp ở đùi chiếm 58,2%, triệu chứng hay gặp nhất là nổi u chiếm 90,4%, 85,6% khối u có cường độ tín hiệu không đồng nhất trên phim chụp MRI, thể sarcoma đa hình không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 23,6%. Phẫu thuật cắt rộng u đơn thuần chiếm 71,3%, cắt cụt chi chiếm 14,8%, Thời gian nằm viện trung bình là  $7,5 \pm 3,4$  ngày.

**Kết luận:** Phẫu thuật điều trị ung thư phần mềm chi cho kết quả khả quan, các yếu tố thể mô bệnh học và kích thước u có liên quan đến tỷ lệ tái phát của khối u với  $P < 0,05$ .

**Từ khóa:** Ung thư phần mềm chi, sarcoma đa hình không biệt hóa.

## INITIAL RESSULTS OF SOFT TISSUE SARCOMA IN THE LIMBS SURGERY AT MUSCULOSKELETAL SURGERY DEPARTMENT - NATIONAL CANCER HOSPITAL

### ABSTRACT:

**Objective:** Review the subclinical, clinical presentation and surgical results of soft-tissue sarcoma in the limbs.

**Subjects ang method:** Prospective and retrospective description of 115 patients suffer from soft

---

<sup>1</sup>Bệnh viện K

\*Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Lê Minh

Email: drleminh17@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 29/8/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

tissue cancer in the limbs recieved operation at the musculoskeletal surgery department - National Cancer Hospital from June 2022 to June 2024.

**Results:** Average age of patients group was  $53.68 \pm 15.26$ , male/female ratio was 1/2. The most common tumor location is the thigh, accounting for 58.2%. The most common symptom is a visible tumor, accounting for 90.4% of the cases. 85.6% of tumors had heterogeneous signal intensity on MRI scans. Undifferentiated pleomorphic sarcoma accounted for the highest proportion (23.6%). Extensive surgery alone accounts for 71.3% and 14.8% of the patients got limbs amputation. Average hospital stay was  $7.5 \pm 3.4$  days.

**Conclusion:** Surgery for soft tissue cancer gives positive results, histopathological and tumor size are related to the tumor recurrence rate with  $P < 0.05$ .

**Keywords:** Soft-tissue sarcoma in the limbs, undifferentiated pleomorphic sarcoma.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phần mềm (UTPM) là khối u ác tính ít gặp phát sinh từ các mô liên kết ngoài xương và hệ thần kinh ngoại biên. UTPM là bệnh hiếm gặp chiếm khoảng 1% các tổn thương ác tính ở người lớn và khoảng 21% các tổn thương ác tính ở trẻ em [6], [1], [2]. Theo phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO), phân nhóm của UTPM bao gồm hơn 50 thể giải phẫu bệnh khác nhau, [6]. Bệnh phân bố đều ở 2 giới, theo nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình tỷ lệ nam/nữ 1,07 [3].

Các biểu hiện lâm sàng hay gặp là nổi u, khối u to dần về kích thước, khối u ban đầu thường ít đau, khi khối u lớn chèn ép mô lân cận gây triệu chứng đau [4], [9].

Trong các phương pháp chẩn đoán, chụp MRI có vai trò quan trọng chẩn đoán. Sinh thiết khối u là phương pháp có giá trị chẩn đoán xác định.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng nhất, quyết định hiệu quả điều trị, với nguyên tắc cắt rộng khối u và tổ chức lành xung quanh, đạt được diện cắt vi thể không còn tế bào ung thư.

Xạ trị bổ trợ có vai trò làm giảm tái phát tại chỗ, nhưng không cải thiện thời gian sống thêm, liều xạ trung bình (50-60Gy). Vai trò của điều trị hóa chất, miễn dịch cũng đến nay còn rất nhiều hạn chế.

Hiện nay, tại Việt Nam còn ít các nghiên cứu về phẫu thuật ung thư phần mềm chi, nhất là đối với UTPM chi kích thước lớn, độ mô học cao. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài.

“Kết quả phẫu thuật ung thư phần mềm chi tại khoa ngoại Cơ xương khớp Bệnh Viện K” với hai mục tiêu.

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phần mềm chi tại Khoa Ngoại Cơ xương khớp Bệnh viện K.

2. Kết quả sớm sau phẫu thuật điều trị ung thư phần mềm chi ở nhóm bệnh nhân trên.

## 2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

115 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phần mềm chi phẫu thuật tại Khoa Ngoại Cơ xương khớp Bệnh viện K từ tháng 6/2022 đến tháng 6/2024.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư phần mềm chi giai đoạn chưa di căn xa (M0). Được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn. Có hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Các trường hợp không đủ tiêu chuẩn trên.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả tiến cứu và hồi cứu.

Cỡ mẫu, chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

Các biến số, chỉ số: Nhóm tuổi, giới nam, nữ, vị trí u, đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng. Thê giải phẫu bệnh. Phương pháp phẫu thuật, thời gian nằm viện trung bình, tỷ lệ tái biến, một số yếu tố liên quan giữa thể lâm sàng và kích thước khối u, liên quan giữa phương pháp phẫu thuật và thể lâm sàng u trong đó: Khối u nông là khối u nằm ở trên bình diện của cân nông không xâm lấn vào lớp cân. Khối u sâu nằm ở dưới bình diện cân nông.

Quy trình nghiên cứu:

Chuẩn bị trước mổ.

- Làm Bilan toàn thân trước mổ.

- Nâng cao thể trạng: Truyền đạm, truyền máu, bồi phụ nước, điện giải...

- Chuẩn bị vùng mổ và vị trí vết hạch vùng di căn, hoặc chuyển vạt.

Phương pháp vô cảm: Bệnh nhân được gây mê nội khí quản hoặc gây tê tủy sống.

Các thì phẫu thuật:

- Sát khuẩn vùng mổ và vị trí vết hạch vùng tương ứng.

- Cắt rộng tổ chức u theo nguyên tắc điều trị ung thư.

- Đóng mồn cụt hoặc tạo hình chuyển vạt.

- Băng vết mổ.

Theo dõi bệnh nhân hẹn khám định kỳ 3 tháng 1 lần để phát hiện tái phát di căn.

**Xử lý số liệu:** Dùng SPSS 20.0 để nhập, phân tích số liệu, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm. Sử dụng test  $\chi^2$  đánh giá sự khác biệt các tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%).

**Địa điểm, thời gian nghiên cứu:** Tại Bệnh viện K, từ 6/2022 đến 6/2024.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong vòng 02 năm có 115 bệnh nhân phù hợp với tiêu chí nghiên cứu được điều trị ở Khoa Ngoại Cơ xương khớp Bệnh viện K.

*Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng (n=115)*

| Nhóm tuổi | Số BN | Tỷ lệ % |
|-----------|-------|---------|
| < 20      | 13    | 11,3    |
| 20 - 39   | 28    | 24,3    |
| 40 - 59   | 50    | 43,5    |
| 60 - 79   | 19    | 16,5    |
| ≥ 80      | 5     | 4,4     |
| Giới      |       |         |
| Nam       | 63    | 54,8    |
| Nữ        | 52    | 45,2    |
| Vị trí u  |       |         |
| Đùi       | 67    | 58,2    |
| Cẳng chân | 15    | 13      |

| Nhóm tuổi             | Số BN | Tỷ lệ % |
|-----------------------|-------|---------|
| Bàn chân              | 6     | 5,2     |
| Cánh tay              | 16    | 13,9    |
| Cẳng tay              | 7     | 6       |
| Bàn tay               | 4     | 3,4     |
| triệu chứng khối u    |       |         |
| Nổi u                 | 104   | 90,4    |
| Đau tại u             | 70    | 60,8    |
| Chảy máu tại U        | 10    | 8,7     |
| Đã mổ                 | 53    | 46      |
| Di động khối u        |       |         |
| U di động dễ          | 34    | 29,6    |
| U di động hạn chế     | 69    | 60      |
| U cố định             | 12    | 10,4    |
| Đặc điểm u trên da    |       |         |
| Bình thường           | 93    | 80,9    |
| Thâm nhiễm da         | 17    | 14,8    |
| Phá vỡ da             | 5     | 4,3     |
| Triệu chứng toàn thân |       |         |
| Gày sút               | 10    | 8,7     |
| Sốt                   | 6     | 5,2     |

Nhận xét:

gặp nhất là nổi u chiếm 90,4%, u di động hạn chế chiếm 60%.

Tuổi TB  $53,68 \pm 15,26$ , nam/nữ 1,2. vị trí khối u hay gặp ở đùi chiếm 58,2%, triệu chứng hay

**Bảng 2: Đặc tính khối u trên phim MRI**

| Đặc tính khối u trên phim MRI |                          | Số BN | Tỷ lệ % |
|-------------------------------|--------------------------|-------|---------|
| Cường độ tín hiệu             | Tín hiệu đồng nhất       | 17    | 14,8    |
|                               | Tín hiệu không đồng nhất | 98    | 85,2    |
|                               | Tổng                     | 115   | 100     |
| Bờ khối u                     | Bờ đều                   | 29    | 25,2    |
|                               | Bờ không đều             | 86    | 74,8    |
|                               | Tổng                     | 115   | 100     |

Nhận xét: (98 BN) chiếm 85,2%. Khối u phát triển thường  
Đa số khối u có tín hiệu không đồng nhất có bờ không đều (86 BN) chiếm 74,8%.

**Bảng 3: Thể mô bệnh học**

| Thể mô bệnh học                                                 | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|---------|
| Sarcom đa hình không biệt hóa                                   | 27           | 23,6    |
| Sarcom mỡ                                                       | 21           | 18,2    |
| Sarcom xơ                                                       | 19           | 16,5    |
| Sarcom BHD                                                      | 18           | 15,7    |
| U vô thần kinh ác                                               | 5            | 4,3     |
| Sarcom cơ trơn                                                  | 6            | 5,2     |
| Sarcom cơ vân                                                   | 4            | 3,5     |
| Thể khác (sarcom xơ bì, sarcom huyết quản, sarcom dạng biểu mô) | 15           | 13      |
| Tổng                                                            | 115          | 100     |

Nhận xét: 18,2%, sarcom xơ 16,5%.

Sarcom đa hình không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 23,6%, tiếp đến là sarcom mỡ chiếm tỷ lệ

### 3.2. Kết quả điều trị

**Bảng 4: Phương pháp mổ, diện cắt u, biến chứng, điều trị hỗ trợ, phản ứng phụ**

| Phương pháp mổ                   | Số bệnh nhân | Tỷ lệ % |
|----------------------------------|--------------|---------|
| Cắt rộng u đơn thuần             | 82           | 71,3    |
| Cắt u kèm xoay vật da cơ tại chỗ | 11           | 9,6     |
| Cắt u kèm chuyển vật vi phẫu     | 5            | 4,3     |
| Cắt cụt chi                      | 17           | 14,8    |
| Biến chứng sau mổ                |              |         |
| Nhiễm trùng vết mổ               | 10           | 8,7     |
| Chảy máu vết mổ                  | 5            | 4,3     |
| Hoại tử vật da                   | 2            | 1,7     |

Nhận xét: trợ chiếm 26%, biến chứng nhiễm trùng sau mổ chiếm 8,7%.

Tỷ lệ cắt u đơn thuần cao nhất 71,3%, cắt cụt chi chiếm 14,8%, bệnh nhân có tia xạ bổ

Thời gian nằm viện trung bình:  $7,5 \pm 3,4$  ngày.

**Bảng 5: Liên quan giữa thể lâm sàng và kích thước khối u**

| Kích thước khối u | Thể lâm sàng   |               | Tổng (%)  |
|-------------------|----------------|---------------|-----------|
|                   | Thể u nông (%) | Thể u sâu (%) |           |
| 5-<10 cm          | 27 (79,4)      | 41 (50,6)     | 72 (62,6) |

| Kích thước khối u         | Thể lâm sàng   |               | Tổng (%)  |
|---------------------------|----------------|---------------|-----------|
|                           | Thể u nông (%) | Thể u sâu (%) |           |
| 10-<15 cm                 | 4 (11,8)       | 19 (23,4)     | 20 (17,4) |
| 15-<20 cm                 | 2 (5,9)        | 10 (12,4)     | 11 (9,6)  |
| ≥ 20 cm                   | 1 (2,9)        | 11 (13,6)     | 12 (10,4) |
| Tổng                      | 34 (100)       | 81 (100)      | 115 (100) |
| $\chi^2=13,654, p= 0,002$ |                |               |           |

Nhận xét:

Thể u sâu có xu hướng gặp tỷ lệ khối u kích

thước lớn hơn thể u nông, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,002$ .

*Bảng 6: Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với thể lâm sàng u*

| Phương pháp phẫu thuật          | Thể lâm sàng   |               | Tổng (%)  |
|---------------------------------|----------------|---------------|-----------|
|                                 | Thể u nông (%) | Thể u sâu (%) |           |
| Cắt rộng u diện cắt $\geq 1$ cm | 26 (76,5)      | 37 (45,7)     | 62 (53,9) |
| Cắt u diện cắt <1 cm            | 8 (23,5)       | 44 (54,3)     | 53 (46,1) |
| Tổng                            | 34 (100)       | 81 (100)      | 115 (100) |
| $\chi^2 = 13,359, p = 0,002$    |                |               |           |

Nhận xét:

Thể u nông phương pháp cắt rộng u diện cắt  $\geq 1$  cm chiếm cao 76,5%, Ngược lại thể u sâu cắt u diện cắt <1 cm chiếm cao 54,3% khác biệt có ý nghĩa  $p=0,002$ .

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

#### 4.1.1. Tuổi, giới

Nghiên cứu ở Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình  $53,68 \pm 15,26$ . Tỷ lệ mắc bệnh phân bố ở mọi lứa tuổi, nhóm 40-59 tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất là 43,5%. Tuy nhiên, bệnh cũng gặp khá đồng đều ở các nhóm tuổi, không có sự chênh lệch nhau nhiều. Về giới tính số lượng bệnh nhân nam là 63 (54,8%) và nữ là 52 (45,2%); tỷ lệ nam/nữ: 63/52 (1,2).

Các nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng như trên thế giới cũng cho thấy bệnh gặp ở mọi lứa tuổi. Nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình

ghi nhận tại Bệnh viện K từ năm 1992-1997 có 372 trường hợp UTPM, phân bố đều ở các lứa tuổi, không tập trung ở nhóm tuổi nhất định nào, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ (tỷ lệ nam/nữ là 1,07) [9]. Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn (2007) trên 95 BN UTPM vùng thân mình cũng cho thấy bệnh phân bố đều ở các lứa tuổi, tuổi trung bình là 47 tuổi, thấp nhất 13 (tuổi), lớn nhất 82 (tuổi). Nhóm tuổi hay gặp là (41-50) tuổi, có 24 trường hợp, chiếm tỷ lệ 25,3%, tiếp đến nhóm (61-70) tuổi, chiếm tỷ lệ 20,0%, nhóm dưới 20 tuổi và trên 70 tuổi ít gặp (4,2% và 5,3%), nam có 58 trường hợp, chiếm tỷ lệ 61,1%, nữ có 37 trường hợp, chiếm tỷ lệ 38,9%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,57 [7].

Như vậy, UTPM chi phân bố ở mọi lứa tuổi và tỷ lệ 2 giới tương đương nhau.

#### 4.1.2. Các triệu chứng lâm sàng khối u

Kết quả nghiên cứu của Bảng 1 cho thấy, về triệu chứng khối u phần lớn bệnh nhân có triệu chứng nổi u (90,4%), tiếp đến là triệu chứng đau

tại u (60,8%), triệu chứng chảy máu tại u hiếm gặp (8,7%). Đặc điểm da trên u chỉ biểu hiện khi u nằm ở nông hoặc khối u lớn phát triển xâm nhiễm da da, trong nghiên cứu của chúng tôi có 80,9% da trên u bình thường, 14,8% thâm nhiễm da và 4,3% có phá vỡ da. Các triệu chứng toàn thân hiếm gặp, gây sút cân 8,7 %, sốt 5,2%.

Triệu chứng lâm sàng của UTPM chi đa phần là phát hiện khối u, những khối u ở nông ngay dưới da dễ phát hiện, thường phát hiện khi khối u còn nhỏ, những khối u ở sâu nằm trong cân, cơ khó phát hiện, thường phát hiện khi khối u đã lớn hoặc đôi khi bệnh nhân có dấu hiệu đau đi khám phát hiện có khối u.

Về độ di động u theo Bảng 1 có 29,6% khối u di động dễ, 60% khối u di động hạn chế và 10,4% khối u cố định. Những khối u di động hạn chế hoặc cố định thường u ở sâu. Nguyễn Thị Hải Anh năm 2007 tổng kết trên 65 trường hợp UTPM chi cho thấy 62,2% khối u di động dễ [8]. U di động dễ thường là những u kích thước còn nhỏ, phát triển chậm, độ ác tính thấp.

#### **4.1.3. Vị trí khối u**

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy đa số khối u gặp ở chi dưới 88 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 76,5%, trong đó vị trí đùi gặp tỷ lệ cao nhất chiếm 58,2%, cẳng chân chiếm 13% và bàn chân chiếm tỷ lệ thấp 5,2%. Khối u chi trên gặp ít hơn 27 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,5%.

Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy u ở vị trí chi dưới chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với chi trên và vị trí đùi chiếm đa số. Nghiên cứu của Roi Dagan và CS năm 2012 trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi tại đại học Florida cho thấy u vị trí đùi có 222 bệnh nhân chiếm 70%, u ở vị trí cánh tay có 51 bệnh nhân chiếm 16,1%, u ở cẳng bàn tay có 18 bệnh nhân chiếm 5,7% và u ở cẳng bàn chân có 26 bệnh nhân chiếm 8,2% [2].

Như vậy, ung thư phần mềm chi gặp ở nhiều vị trí tuy nhiên u ở chi dưới chiếm đa số và phần

lớn gặp ở vị trí đùi. Khối u vị trí đùi và cánh tay thường thuận lợi cho phẫu thuật bảo tồn cắt rộng khối u hơn vị trí khác do đùi và cánh tay nhiều tổ chức cơ, dễ dàng khâu khít tổ chức cân cơ và da. Khối u bàn chân bàn tay khả năng phẫu thuật cắt rộng khối u khó hơn do ít tổ chức cơ và thường kết hợp tạo hình sau phẫu thuật cắt khối u. Vị trí khối u cũng là yếu tố tiên lượng cho phẫu thuật bảo tồn chi, những khối u nằm gần các bó mạch thần kinh hoặc khối u ở sâu thì không thuận lợi cho phẫu thuật cắt rộng u do phải bảo tồn các bó mạch và thần kinh đó, hoặc những khối u nằm sâu, sát xương cũng không thuận lợi cho phẫu thuật bảo tồn cắt rộng khối u. Ngược lại những khối u ở nông hoặc nằm xa các bó mạch thần kinh thì thuận lợi cho phẫu thuật cắt rộng u mặc dù khối u có thể có kích thước lớn.

#### **4.1.4. Đặc tính khối u trên phim chụp MRI**

Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân được chẩn đoán UTPM chi được chỉ định chụp MRI 1.5 Tesla trước phẫu thuật để xác định vị trí, kích thước khối u, liên quan của khối u với các cấu trúc giải phẫu xung quanh (cơ, xương, bó mạch, thần kinh...). Trên phim MRI đánh giá đặc tính khối u, hoại tử u, tính chất bờ khối u. Theo Bảng 2 cho kết quả về cường độ tín hiệu không đồng nhất chiếm tỷ lệ 85,2%, cường độ tín hiệu đồng nhất chiếm tỷ lệ 14,8%, về tính chất bờ khối u đa số bờ khối u không đều chiếm tỷ lệ 74,8%, bờ khối u đều chiếm tỷ lệ thấp 25,2%.

Nghiên cứu của W J Chung và CS (2012) về đặc tính của khối u về kích thước vị trí (nông, sâu) và cường độ tín hiệu trên phim MRI của 266 khối u phần mềm trong đó có 102 khối u ác tính cho thấy có 13 bệnh nhân có cường độ tín hiệu đồng nhất, chiếm tỷ lệ 12,7% và có 89 bệnh nhân có cường độ tín hiệu không đồng nhất, chiếm tỷ lệ 87,3% [6]. Như vậy, những khối u ác tính có xu hướng bờ khối u không đều, tín hiệu không đồng nhất trên phim chụp MRI. Đặc tính trên phim chụp cộng hưởng từ gợi ý tính chất ác tính, lành tính của khối u.

#### **4.1.5. Thể mô bệnh học**

Phân loại mô bệnh học theo WHO 2013. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3 cho thấy sarcom đa hình không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 23,6%, tiếp đến là sarcom mỡ chiếm tỷ lệ 18,2%, Các thể khác (sarcom xơ bì, sarcom huyết quản, sarcom dạng biểu mô) hiếm gặp chiếm tỷ lệ 13%

Nghiên cứu của Ira. J. Spiro và Herman D. Suit năm 2000 trên các bệnh nhân UTPM được điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Massachusetts (1988-1995) nhận thấy loại sarcom đa hình không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), tiếp đến sarcom mỡ (14%), sarcombao hoạt dịch (13%), sarcom xơ thần kinh (12%), sarcom cơ trơn (9%), sarcom tế bào sáng (9%), sarcom mạch máu (3%), hiếm gặp loại sarcom xơ (1%), sarcom trung mô (1%) và sarcom tế bào hình thoi [3].

Nghiên cứu của Đoàn Trọng Tú (2020) trên 142 bệnh nhân UTPM chi cũng cho thấy sarcom đa hình không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 21,1%, tiếp đến là sarcom xơ chiếm tỷ lệ 19,0%, sarcom mỡ 15,5%, sarcom BHD 14,9%, u vô thần kinh ác 13,4%, sarcom cơ trơn chiếm tỷ lệ 7,7%, sarcom cơ vân chiếm tỷ lệ 3,5%. Các thể khác (sarcom xơ bì, sarcom huyết quản, sarcom dạng biểu mô) hiếm gặp chiếm tỷ lệ 4,9% [10]. Qua đó có thể thấy mô bệnh học của ung thư phần mềm rất đa dạng gây khó khăn cho công tác chẩn đoán và điều trị bệnh đặc biệt ở các tuyến không có chuyên khoa sau về giải phẫu bệnh.

### **4.2. Kết quả điều trị**

#### **4.2.1. Liên quan giữa thể lâm sàng và kích thước u**

Theo kết quả nghiên cứu của Bảng 5 cho thấy thể u sâu gặp khối u kích thước lớn chiếm tỷ lệ cao hơn so với thể u nông, u kích thước 5-<10 cm, thể u sâu chiếm 50,6%, trong khi đó thể u nông chiếm tới 79,4%, u  $\geq 20$  cm, thể u nông chỉ có 1 bệnh nhân (2,9%), trong đó thể u sâu có 11 bệnh

nhân (13,6%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $P=0,002$ ,  $\chi^2=13,654$ .

Nghiên cứu của tác giả Đoàn Trọng Tú (2020) về dữ liệu UTPM chi trên 142 bệnh nhân UTPM cho thấy thể u sâu gặp khối u kích thước lớn chiếm tỷ lệ cao hơn so với thể u nông, u kích thước 5-<10 cm, thể u sâu chiếm 51,9%, trong khi đó thể u nông chiếm tới 86,4%, với u kích thước 10-<15 cm, thể u nông chiếm 5,3%, trong khi đó thể u sâu chiếm tới 24,1%, u  $\geq 20$  cm, thể u nông chỉ có 1 bệnh nhân (2,6%), trong đó thể u sâu có 12 bệnh nhân (11,5%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $P=0,002$  [10].

Như vậy những khối u kích thước lớn thường liên quan với những thể khối u ở sâu, đây là những yếu tố tiên lượng liên quan với nhau, tác động đến kết quả điều trị, khả năng sống thêm sau và tái phát sau điều trị. Khối u ở sâu thường khó phát hiện hơn khối u ở nông, nhiều khối u nằm sâu trong các khối cơ sụn xương và các bó mạch máu, không có triệu chứng gì làm bệnh nhân không để ý, hay bỏ sót, khi phát hiện ra thì khối u đã có kích thước lớn.

#### **4.2.2. Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với thể lâm sàng u**

Theo nghiên cứu của Bảng 6 cho thấy khối u với thể u thể nông phương pháp cắt rộng u diện cắt  $\geq 1$  cm 76,5% cao hơn phương pháp cắt u diện cắt <1 cm 23,8%, ngược lại với khối u thể sâu phương pháp cắt u diện cắt <1 cm 54,3% chiếm tỷ lệ cao hơn phương pháp cắt rộng u diện cắt  $\geq 1$  cm 45,7%, sự khác biệt về độ rộng của diện cắt ở 2 thể lâm sàng khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,002$ . Những khối u ở sâu thường có kích thước lớn hơn thường nằm gần các bó mạch, thần kinh lớn, đôi khi khối u xâm lấn các thành phần quan trọng đó, làm cho khả năng cắt khối u với độ rộng của diện cắt xa khối u khó đạt được, những khối u trên diện cân nông thường ở vị trí thuận lợi có khả năng cắt rộng khối u với diện cắt xa u.

#### 4.2.3. Biến chứng sớm sau phẫu thuật

Đánh giá về các biến chứng sớm sau phẫu thuật cắt UTPM chỉ theo bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ là 8,7%, chảy máu sau mổ là 4,3%. các bệnh nhân chảy máu sau mổ chảy máu tại diện mổ, bệnh nhân được tê tại chỗ khâu cầm máu sau đó hết tình trạng chảy máu. Các biến chứng khác này thường nhẹ và hồi phục hoàn toàn sau thời gian chăm sóc vết mổ. Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn (2007) trên 95 bệnh nhân UTPM vùng thân mình tại Bệnh viện K cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ sau phẫu thuật là 3,2% [7]. Nghiên cứu của Thacker và CS năm 2008 trên 52 bệnh nhân UTPM cổ và bàn chân cho thấy tỷ lệ biến chứng vết mổ sau phẫu thuật chiếm tỷ lệ 6% chủ yếu là các biến chứng đọng dịch, vết mổ lâu liền [5]. Như vậy, các biến chứng sớm sau phẫu thuật UTPM chỉ chiếm tỷ lệ thấp và thường nhẹ, vết thương hồi phục hoàn toàn sau một thời gian chăm sóc vết thương.

Thời gian nằm viện trung bình là  $7,5 \pm 3,4$  ngày.

### 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 115 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị phẫu thuật tại Khoa Ngoại Cơ xương khớp, Bệnh viện K từ tháng 6/2022 đến 6/2024 thu được kết quả sau:

#### 5.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Tuổi mắc bệnh trung bình  $53,68 \pm 15,26$ . Tỷ lệ nam/nữ 1,2.
- Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là nổi u 90,4%, u di động hạn chế 60%.
- Vị trí u hay gặp nhất ở đùi 58,2%.
- 85,2% khối u có cường độ tín hiệu không đồng nhất trên phim chụp MRI, 74,8% có bờ khối u không đều.

- Thể sarcom đa hình không biệt hóa chiếm cao nhất 23,6%.

#### 5.2. Kết quả điều trị

- Phẫu thuật cắt rộng u đơn thuần chiếm 71,3%.
- Biến chứng nhiễm trùng vết mổ chiếm 8,7%.
- Phương pháp cắt u liên quan với kích thước u và độ sâu của u ( $p < 0,005$ ).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. McKeeMD, LiuDF,BrooksJJ, etal(2004). The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma.JsurgOn-col2004, 85, 68-76.
- [2]. Roi Dagan MD, Daniel J. Indelicato MD, Lisa McGee MD et al (2013): The significance of a marginal excision afterpreoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity.Cancer. 2012 Jun 15;118(12):3199-207
- [3]. Ira. J. Spiro and Herman D. Suit (2000). Soft tissue sarcomas. In: Clinical radiation oncology, indication, techniques and results. 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley-Liss, Inc. 2000, 565-582.
- [4]. Nguyễn Đại Bình (2016). Ung thư phần mềm. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học, 425-439.
- [5]. Thacker MM, Potter BK, Pitcher JD, Temple HT (2008). Soft tissue sarcomas of the foot and ankle: impact of unplanned excision, limb salvage, and multimodality therapy. Foot Ankle Int. 2008 Jul;29(7):690-698.



- [6]. W J Chung, MD, H W Chung, MD, M J Shin, MD et al (2012). MRI to differentiate benign from malignant soft-tissue tumours of the extremities: a simplified systematic imaging approach using depth, size and heterogeneity of signal intensity. Br J Radiol. 2012 Oct; 85(1018): e831–e836.
- [7]. Ngô Trường Sơn (2007). Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả điều trị UTPM vùng thân mình tại Bệnh viện K. Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [8]. Nguyễn Thị Hải Anh, Nguyễn Đại Bình và CS (2007). Kết quả điều trị UTPM chi tại Bệnh viện K. Tạp chí Ung thư học - Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư 2008, 416-420.
- [9]. Nguyễn Đại Bình, Đoàn Trọng Tú (2013). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phần mềm bằng phẫu thuật kết hợp với điều trị hỗ trợ tại Bệnh viện K từ 2009-2011. Tạp chí Ung thư học - Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư HCM 2013, 312-317.
- [10]. Đoàn Trọng Tú (2020). Nghiên cứu kết quả bảo tồn chi ung thư phần mềm giai đoạn T2N0M0. Tiến sĩ Y học Trường Đại học Y Hà Nội.

## **MẠNG LƯỚI UNG THƯ TOÀN DIỆN QUỐC GIA HOA KỲ (NCCN) HỢP TÁC VỚI HỘI UNG THƯ VIỆT NAM VÀ BỆNH VIỆN K HƯỚNG ĐẾN MỤC TIÊU NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TẠI VIỆT NAM**

Hướng đến mục đích chung nâng cao chất lượng chăm sóc điều trị ung thư, các lãnh đạo Mạng lưới ung thư toàn diện Quốc gia (NCCN) - liên minh các trung tâm ung thư hàng đầu tại Hoa Kỳ đã có mặt tại Việt Nam tham gia Hội thảo

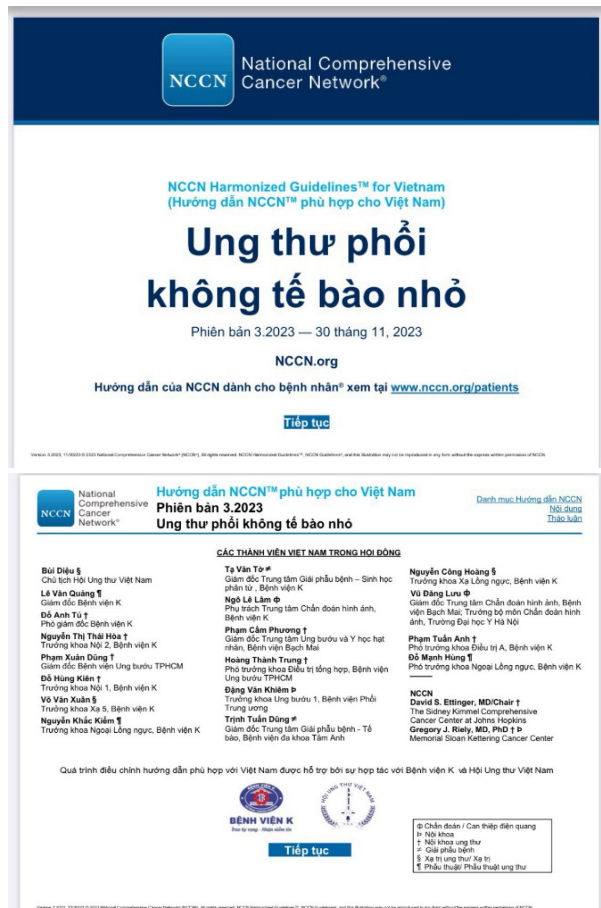
điều trị đa mô thức bệnh ung thư và quản lý bệnh viện trong kỷ nguyên số - Cập nhật ASCO 2024 do Bệnh viện K, Hội Ung thư Việt Nam phối hợp tổ chức vào ngày 31/10-01/11/2024 tại Hà Nội.



TS. Crystal S. Denlinger, Giám đốc điều hành của NCCN đã có bài trình bày về việc phát triển và triển khai các tài nguyên của NCCN trên toàn cầu, nhấn mạnh các hợp tác đang diễn ra với Bệnh viện K và Hội Ung thư Việt Nam nhằm phát triển hướng dẫn chẩn đoán điều trị NCCN™ phù hợp cho Việt Nam để cải thiện và chuẩn hóa chăm sóc ung thư trên cả nước. Tại Hội thảo TS. Crystal S. Denlinger chia sẻ: “Sự hợp tác liên tục của chúng tôi với các đồng nghiệp tại Việt Nam là cơ hội để cùng học hỏi và chia sẻ thông tin về những tiến bộ mới nhất trong chăm sóc, điều trị ung thư. Bằng cách điều chỉnh Hướng dẫn NCCN,

chúng tôi có thể đạt được tiến bộ đáng kể trong việc cải thiện, nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân ung thư nói chung, tại từng quốc gia nói riêng, trong đó có Việt Nam. Chúng tôi cùng chia sẻ hướng đến mục tiêu tất cả bệnh nhân ung thư đều được hưởng dịch vụ chăm sóc chất lượng tốt nhất tại Việt Nam”. Hướng dẫn NCCN tại Việt Nam dựa trên Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng của NCCN về ung thư (NCCN Guidelines®), với những điều chỉnh để đưa ra những phương pháp điều trị tối ưu và phù hợp thực tế trong bối cảnh các nguồn lực còn hạn chế. Nằm trong khuôn khổ hợp tác giữa Bệnh viện K, Hội ung thư

Việt Nam và Mạng lưới Ung thư toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) về nội dung phối hợp triển khai thực hiện dự án thảo luận và chuẩn hóa tài liệu hướng dẫn thực hành lâm sàng cho 10 loại ung thư phổ biến tại Việt Nam trong năm 2023-2024, trong giai đoạn đầu của dự án, các bên đã thống nhất thực hiện việc chuẩn hóa tài liệu áp dụng trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi tại Việt Nam.



Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị đầu tiên tại Việt Nam là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC). Hiện nay, bản chuẩn hóa tài liệu Chẩn đoán và điều trị ung phổi tại Việt Nam bằng hai

ngôn ngữ là tiếng Anh và tiếng Việt đã được cập nhật trên website chính thức của Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN). Đây là nỗ lực sau một thời gian của các chuyên gia Bệnh viện K, Hội ung thư và các chuyên gia đến từ nhiều đơn vị trên cả nước. Đây là sự kiện ghi dấu ấn, góp phần nâng cao năng lực của các bác sĩ, nhân viên y tế Việt Nam trong chẩn đoán và điều trị các loại ung thư phổ biến. Trong giai đoạn tiếp theo của Dự án, Bệnh viện K, Hội Ung thư Việt Nam và NCCN sẽ tiếp tục triển khai Việt hóa các tài liệu ung thư gan, ung thư vú... GS.TS. Lê Văn Quảng, Giám đốc Bệnh viện K nhận định “Những hướng dẫn này là một nguồn tài nguyên quan trọng giúp đảm bảo chăm sóc ung thư tại Việt Nam được đồng bộ với các thực hành tốt nhất trên thế giới, đồng thời phản ánh thực tế hệ thống y tế Việt Nam”.

Mạng lưới ung thư toàn diện Hoa Kỳ (NCCN) là một liên minh phi lợi nhuận hoạt động trong lĩnh vực nghiên cứu, đào tạo và chăm sóc ung thư, đến nay gồm 33 trung tâm ung thư thành viên. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng NCCN về ung thư đã được biên soạn bởi 1.800 chuyên gia từ 61 hội đồng; đây được coi là kênh thông tin tin cậy, cung cấp các khuyến nghị đồng thuận, được công nhận rộng rãi trên toàn cầu, góp phần nâng cao năng lực của các bác sĩ, nhân viên y tế trong chẩn đoán và điều trị ung thư. Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) tập hợp các chuyên gia đến từ những trung tâm ung thư hàng đầu trong lĩnh vực nghiên cứu, đào tạo và chăm sóc ung thư. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng của NCCN về ung thư nhận được sự đồng thuận cao từ các chuyên gia hàng đầu thế giới. Các bác sĩ của Việt Nam cũng thường xuyên dựa trên các hướng dẫn của NCCN để ra quyết định điều trị cho bệnh nhân cũng như học tập, nâng cao năng lực chuyên môn.

## 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 chú 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](mailto:tapchiungthuhocvn@gmail.com).