**KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ THỰC QUẢN**

**1/3 GIỮA - DƯỚI GIAI ĐOẠN cT3N0-2M0 BẰNG KĨ THUẬT IMRT/VMAT**

# TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 G –D giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kĩ thuật IMRT/VMAT.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu 46 BN có chẩn đoán xác định là ung thư thực quản 1/3 G - D giai đoạn cT3N0-2M0 tại bệnh viện K được điều trị hóa xạ tiền phẫu bằng kĩ thuật IMRT/VMAT liều 41.4Gy/23f và phẫu thuật từ tháng 1/2020 – 6/2024.

**Kết quả:** Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 57, tỷ lệ nam chiếm 100%. Triệu chứng thường gặp nhất là nuốt nghẹn 84%, chiều dài trung bình của u là 5.5 ± 1.2 cm. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 43% (pT0N0), tỉ lệ u nguyên phát thoái triển hoàn toàn là 50%. Các độc tính liên quan đến xạ trị chủ yếu là viêm niêm mạc thực quản (24%) và viêm da (28%), đều ở mức độ 1.

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

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

# ABSTRACT

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

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

***Results:*** *The mean age of the study group was 57 years, with 100% of patients being male. The most common symptom was dysphagia (84%), and the mean tumor length was 5.5 ± 1.2 cm. The pathologic complete response was 43% (pT0N0), and the rate of complete regression of the primary tumor was 50%. The main toxicities associated with radiotherapy were esophagitis (24%) and dermatitis (28%), and were all grade 1.*

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

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

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

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

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

Hóa xạ tiền phẫu giúp giảm giai đoạn, giảm kích thước khối u tạo thuận lợi cho phẫu thuật, đồng thời giúp giảm tỷ lệ tái phát tại vùng, tăng thời gian sống thêm cho người bệnh. Điều này đã được chứng minh qua hai nghiên cứu pha III CROSS2 và CALGB 98713. Hai nghiên cứu này đã trở thành nền tảng cho chỉ định hóa xạ tiền phẫu trong ung thư thực quản. Để tối ưu hóa vai trò của xạ trị, các kĩ thuật xạ trị hiện đại đã được nghiên cứu không ngừng, trong đó phải kể đến kĩ thuật điều biến liều IMRT/VMAT với ưu điểm tăng khả năng tập trung liều vào khối u và giảm tác dụng phụ trên cơ qua lành.

Tác giả Angelo Tozzi cùng các cộng sự cũng tiến hành nghiên cứu hiệu quả hóa xạ trị tiền phẫu bằng kĩ thuật VMAT trên BN ung thư thực quản, kết quả cho thấy tất cả các bệnh nhân phẫu thuật đều đạt diện cắt R0, tỉ lệ đáp ứng trên mô bệnh học đạt 67%, trong đó có 27% đáp ứng hoàn toàn. Các độ tính liên quan đến điều trị thường ở mức độ 1 và 24. Từ đó thấy rằng xạ trị bằng kĩ thuật điều biến liều IMRT/VMAT trong điều trị ung thư thực quản là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn.

# II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm**:**

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

## 2.2. Đối tượng nghiên cứu

*2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu****:***

* Được chẩn đoán xác định ung thư thực quản 1/3 giữa dưới giai đoạn cT3N0-2M0.
* Có kết quả mô bệnh học SCC hoặc AC.
* Chỉ số toàn trạng từ 0-2 điểm theo ECOG.
* Chức năng gan Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B..
* Tuổi từ 18-75
* Chức năng cơ quan, tuỷ xương trong giới hạn cho phép:

+ Hemoglobin ≥ 90g/l, số lượng bạch cầu hạt ≤1,5 G/l.

+ Số lượng tiểu cầu ≥ 100G/l.

+ Billirubin < 1.5 lần giới hạn trên cho phép.

+ Creatinin < 120Mmol/ l.

+ FEV1> 1.5 l

* Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

###  *2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:*

### Ung thư đồng thì.

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

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

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

2.3. Cỡ mẫu:

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

 2.4. Phương pháp nghiên cứu:Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu

2.5. Cách thức tiến hành**:**

* Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án
* Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu
* Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị.
* Đánh giá bệnh nhân sau điều trị.

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

- Đánh giá đáp ứng:

+ Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng.

+ Đánh giá đáp ứng trên cận lâm sàng: kết quả chụp CLVT, nội soi DDTQ.

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

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

+ Viêm da

+ Viêm phổi

+ Viêm thực quản

+ Độc tính tim mạch

+ Độc tính huyết học

## 2.7. Đạo đức nghiên cứu

* Phương pháp điều trị đã được đưa vào hướng dẫn điều trị tiêu chuẩn trong điều trị ung thư thực quản.
* Có sự cho phép của bệnh viện.
* Có sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân.

# III. KẾT QUẢ

## 3.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

***Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu***

|  |  |
| --- | --- |
| **Đặc điểm** | **N=46** |
| **Tuổi** (năm): Trung bình (khoảng) | 57 (46-71) |
| **Giới**: n (%) |  |
|  Nam | 46 (100) |
|  Nữ | 0 (0) |
| **Chỉ số toàn trạng (ECOG)**: n (%) |  |
|  0 | 30 (65) |
|  1  | 16 (35) |
| **Vị trí u nguyên phát**: n (%) |  |
|  TQ 1/3 G | 15 (33) |
|  TQ 1/3 D | 30 (65) |
|  TQ 1/3 G- D | 01 (2) |
| **Chiều dài u(cm)**: Trung bình (khoảng) | 5.5 (3.0-8.0) |
| **Thể giải phẫu bệnh**: n (%) | N=46 |
|  SCC AC | 45 (98)1 (2) |
|  |  |

***Nhận xét:*** Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 57 ± 6 tuổi. 100% BN nghiên cứu là nam. Tương tự nghiên cứu của các tác giả trong nước như tác giả Nguyễn Thị Hà tuổi trung bình nhóm BN nghiên cứu là 55 và 98% BN nam giới, tương tự nghiên cứu của tác giả Phạm Quang Anh (tuổi trung bình 54 và 97% BN là nam).

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

***Bảng 2: Các triệu chứng lâm sàng***

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

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

***Bảng 3: Phác đồ hóa chất***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Phác đồ | Tần suất(n) | Tỷ lệ (%) |
| Paclitacel – Carboplatin | 22 | 48 |
| CF | 11 | 24 |
| FOLFOX | 13 | 28 |
| Tổng | 46 | 100 |

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

## 3.2. Đánh giá đáp ứng

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Đáp ứng**  | **Số BN** | **Tỷ lệ %** |
| **Đáp ứng trên lâm sàng** | 40 | 87 |
| **Đáp ứng trên cận lâm sàng** |  |  |
| + Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần+ Không đáp ứng  | 15284 | 33589 |

***Nhận xét:*** 87% BN nghiên cứu có cải thiện triệu chứng lâm sàng. Trên cận lâm sàng 33% BN đáp ứng hoàn toàn, 58% BN đáp ứng một phần.

***Bảng 5: Đáp ứng sau phẫu thuật***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| .**Đáp ứng trên MBH** | **Số BN** | **Tỷ lệ %** |
| + Đáp ứng hoàn toàn+ Đáp ứng một phần+ Không đáp ứng | 19243 | 43507 |
| **Diện cắt** | **Số BN** | **Tỷ lệ %** |
| + R0+ R1+ R2 | 4510 | 9820 |

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IMRT** | **VMAT** | **Tổng** | *p=0.45* |
| **Đáp ứng hoàn toàn trên MBH** | 737% | 1263% | 19100% |
| **Đáp ứng không hoàn toàn trên MBH** | 1348% | 1452% | 27100% |
| **Tổng** | 2043% | 2657% | 100% |

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

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **CF** | **FOLFOX** | **PC** | **Tổng** | *p=0.5* |
| **Đáp ứng hoàn toàn trên MBH** | 632% | 421% | 947% | 19100% |
| **Đáp ứng không hoàn toàn trên MBH** | 519% | 933% | 1348% | 27100% |
| **Tổng** | 1124% | 1328% | 2248% | 46100% |

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

***Bảng 8: Các tác dụng phụ liên quan đến xạ trị***

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

***Nhận xét:*** Các tác dụng phụ liên quan đến xạ trị thường gặp nhất là viêm thực quản (24%) và viêm da (28%), trong đó, các tác dụng phụ đều gặp ở độ 1 và không làm gián đoạn quá trình điều trị. Không có bệnh nhân nào bị viêm phổi do xạ hoặc gặp phải các độc tính tim mạch do xạ trị.

***Bảng 9: Tác dụng phụ liên quan hóa chất***

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

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

# IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả điều trị của phác đồ hóa xạ tiền phẫu bằng kĩ thuật IMRT/VMAT trên 46 BN ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2 M0 tại bệnh viện K. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 57±6 tuổi, 100% nhóm BN là nam. Tương tự nghiên của của tác giả Phạm Quang Anh với độ tuổi trung bình 54, tỷ lệ nam/ nữ là 34/1. Tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà: tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 55 tuổi với tỉ lệ nam là 98%.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là nuốt nghẹn (84%) và gầy sút cân (67%). U thực quản 1/3 dưới chiếm 65% và thể giải phẫu bệnh chủ yếu là SCC (98%), chiều dài u trung bình là 5.5cm. Các phác đồ hóa chất được sử dụng trong nghiên cứu PC (48%), FOLFOX (28%), CF(24%).

 Về đáp ứng sau điều trị, 87% bệnh nhân có cải thiện triệu chứng trên lâm sàng, 33% đáp ứng hoàn toàn trên cận lâm sàng và 43% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Tỉ lệ diện cắt R0 đạt 98%. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu CROSS (29%). Điều này có thể được giải thích do đối tượng bệnh nhân UT thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 98% cao hơn ở nghiên cứu CROSS là 24%. Tỉ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi, tương tự kết quả của các nghiên cứu của các tác giải trong nước Nguyễn Thị Hà5 (pCR đạt 43%), Phạm Thị Bình Minh6 (pCR 40%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa nhóm BN sử dụng kĩ thuật xạ VMAT và IMRT không có sự khác biệt vể tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học với p=0.45. Từ đó cho thấy hóa xạ tiền phẫu bằng kĩ thuật IMRT/VMAT trong điều trị ung thư thực quản là phương pháp hiệu quả.

 Tác dụng phụ liên quan đến xạ trị hay gặp nhất của phác đồ là viêm thực quản 24%, viêm da 28%. Các tác dụng phụ đều là độ 1 và không làm gián đoạn quá trình điều trị của bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào bị viêm phổi do xạ hoặc gặp phải các độc tính tim mạch do xạ trị.

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

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

V. KẾT LUẬN:

Hóa xạ trị tiền phẫu trong điều trị ung thư thực quản 1/3 G-D giai đoạn cT3N0-2M0 bằng kĩ thuật IMRT/VMAT là kĩ thuật hiệu quả và an toàn. Cụ thể tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên MBH đạt 43%; 98% BN đạt diện cắt R0 và 87% bệnh nhân cải thiện triệu chứng lâm sàng. Không có sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng trên mô bệnh học khác nhau giữa nhóm BN sử dụng kĩ thuật xạ trị IMRT với VMAT. Ngoài ra, các dụng phụ liên quan đến xạ trị thường đều ở mức độ nhẹ và không làm gián đoạn quá trình điều trị.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020. Accessed April 27, 2024. https://www.iarc.who.int/news-events/the-global-landscape-of-esophageal-squamous-cell-carcinoma-and-esophageal-adenocarcinoma-incidence-and-mortality-in-2020-and-projections-to-2040-new-estimates-from-globocan-2020

2. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6

3. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(7):1086-1092. doi:10.1200/JCO.2007.12.9593

4. Tozzi A, Iftode C, Cozzi L, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Volumetric-modulated Arc Therapy for Medium-distal Oesophageal and Gastro-oesophageal Junction Carcinoma. *Anticancer Res*. 2015;35(7):4109-4116.

5. Nguyễn TH, Trịnh LH. KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 GIỮA- DƯỚI GIAI ĐOẠN II, III TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108. *Tạp Chí Học Việt Nam*. 2021;506(1). doi:10.51298/vmj.v506i1.1178

6. Minh PTB, Anh CTT. Kết quả của hóa xạ trị tiền phẫu ung thư thực quản giai đoạn II, III tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh. *J 108 - Clin Med Phamarcy*. Published online May 5, 2023. doi:10.52389/ydls.v18i0.1777